

Tecnologie innovative

a cura di Pierfausto Seneci

Dipartimento di Chimica organica

Università di Milano

pierfausto.seneci@unimi.it

Questa volta vorrei incentrare il mio contributo su una *review*, intitolata “*Systems Biology Brings New Dimensions for Structure-Based Drug Design*” ed apparsa recentemente su *J. Am. Chem. Soc.* (J. Pei et al., 2014, **136**, 11556).

In questa rubrica abbiamo spesso parlato della seconda parte del titolo, e cioè del disegno razionale di composti biologicamente attivi basato su informazioni relative alla struttura del bersaglio molecolare/*target* da modulare. Possiamo lavorare appunto in modalità *structure-based* (SBDD) nel caso esistano dati sperimentali (raggi X, NMR, altri metodi biofisici) riguardanti la struttura tridimensionale del *target* (spesso un enzima); ciò ci permette di modellare la struttura del sito di interazione del *target*, e di disegnare potenziali composti attivi che possano al meglio interagire con esso. Utilizziamo invece la cosiddetta *ligand-based* (LBDD) se il *target* (spesso un recettore di membrana) non è strutturalmente caratterizzato, ma sono noti alcuni suoi ligandi che permettono (confrontandoli ed estraendo dalle loro strutture i gruppi/funzioni chimiche in comune) di costruire un modello di farmacoforo al quale ogni nuovo ligando dovrà uniformarsi. Queste metodiche hanno ormai preso piede in laboratori pubblici e privati e non possono di per sé essere definite come innovative.

La prima parte del titolo - *systems biology* (SB) - è pure stata trattata, seppur tangenzialmente, da me in passato. Per SB si intende lo studio di complessi meccanismi biologici (e delle interazioni prodotte da piccole molecole organiche biologicamente attive) come una singola entità. Tale sistema complesso deve essere modulato terapeuticamente in maniera positiva considerando non solo l’impatto di un composto attivo su uno dei *target* coinvolti nel sistema (approccio riduzionista/classico), ma osservando l’impatto dello stesso composto su ogni componente del sistema. In soldoni: in caso di malattie multi-fattoriali (cancro e neurodegenerazione ad esempio) un composto molto selettivo per un *target* potrebbe non essere efficace, poiché il blocco/modulazione che produce può facilmente venire scavalcato dalla patologia attraverso vie alternative, che “tagliano fuori” il *target* modulato. Viceversa, spesso un’analisi *SB-driven* dell’attività di un composto efficace in tali patologie mostra come (oltre al *target* per cui tale composto è stato razionalmente disegnato) altri *target* vengano “colpiti”. A causa di ciò, tali composti hanno un effetto più potente e duraturo: una volta sarebbero stati definiti “aspecifici” (connotazione negativa), oggi se ne loda la “polifarmacologia”, cioè il pannello di attività.

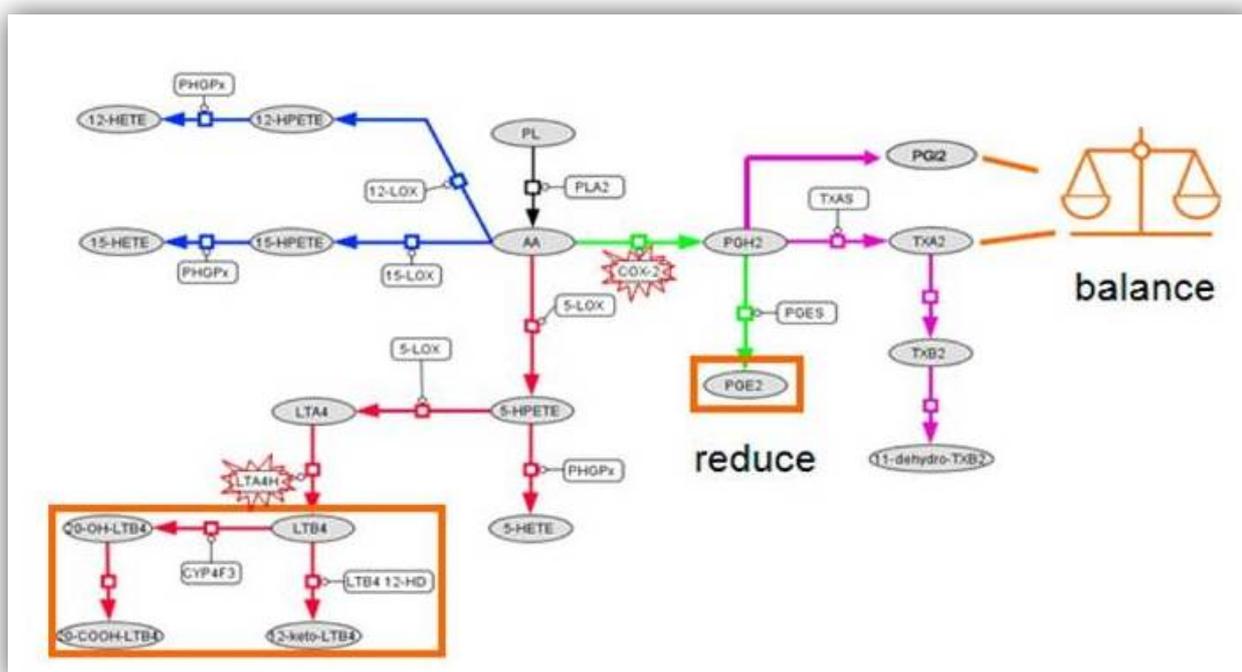


Fig. 1

La *review* che vi segnalo da una parte spiega come, mirando a modulatori polifarmacologici efficaci ma non tossici, l'identificazione di "target mix" terapeuticamente utili sia un punto cruciale nella loro identificazione. Ad esempio, lo schema in Fig. 1 mostra un *pathway* semplificato del metabolismo dell'acido arachidonico (AA): una serie di esperimenti (vedi anche K. Yang *et al.*, *Mol. Syst. Biol.*, 2008, **4**, 228) ha determinato che, per avere un effetto terapeutico senza effetti collaterali, è auspicabile ridurre l'impatto delle trasformazioni/prodotti inclusi nei rettangoli arancio (inibizione simultanea di LTA₄H e COX-2), mentre deve essere bilanciato l'effetto su PGI₂ e TXA₂ per non causare tossicità - a voi la *review*, ed i riferimenti in essa contenuti, se volete approfondire l'esempio.

Una volta identificati i target multipli potenzialmente terapeutici, perché non provare a disegnare razionalmente un *multi-targeted drug*, piuttosto che sperare nella sorte? A questo proposito, nella *review* si cita un lavoro dello stesso gruppo di ricerca (E. Shang *et al.*, *J. Chem. Inf. Model.*, 2014, **54**, 1235), che illustra come sia possibile procedere nell'ottimizzazione strutturale di composti organici verso una *dual inhibition* di COX-2 (senza toccare COX-1, foriero di effetti collaterali indesiderati) e LTA₄H.

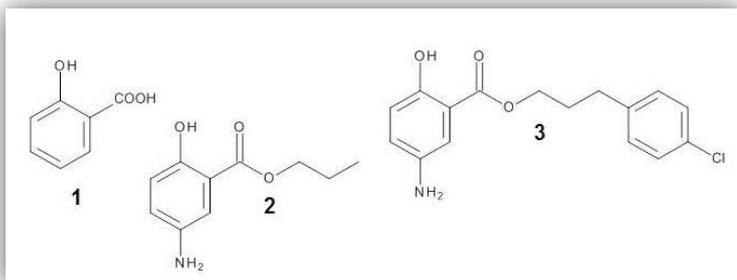


Fig. 2

In Fig. 2 trovate sulla sinistra la struttura del composto **1**, identificato inizialmente come frammento ricorrente in inibitori di COX-2 e LTA₄H: esso mostra una limitata attività su LTA₄H, a fronte di bassissima efficacia (non diversificata fra i due) potenza su COX-1 e COX-2. Il composto **2**, risultante da un primo round di "crescita/ottimizzazione", mantiene una limitata efficacia su LTA₄H ma aumenta notevolmente quella su COX-2 (sfortunatamente anche su COX-1); ed infine, il risultato finale/composto **3**, che mostra selettività fra COX-2 e COX-1, e potenza micromolare su COX-2 e LTA₄H. Anche in questo caso, maggiori dettagli nella *review* e nel lavoro citato.

Di altro si parla nella *review* da me prescelta: in ordine sparso, di siti allosterici di *binding in drug discovery*; di cinetiche di *binding*, e della loro influenza sugli effetti farmacologici di un composto; di modulazione di espressione genica; e di *protein-protein interactions* (PPI).

Ve ne consiglio quindi la lettura critica.