



A cura di Silvia Cauteruccio e Monica Civera

Dipartimento di Chimica  
Università di Milano  
silvia.cauteruccio@unimi.it  
monica.civera@unimi.it

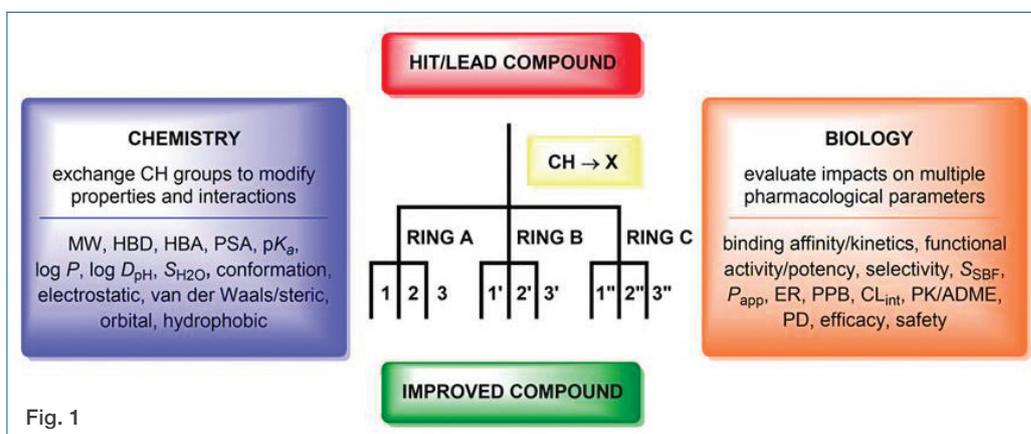
## Una strategia promettente per l'ottimizzazione multiparametrica nel drug design

Il processo che porta alla scoperta di un farmaco è costituito da diversi cicli di ottimizzazione della struttura molecolare. Spesso piccole modifiche strutturali possono influenzare diversi parametri farmacologici e guidare, se abbinate ad una robusta analisi, la modifica più opportuna per ridurre la durata ed il numero di questi cicli di ottimizzazione. In questo contesto, la tecnica di *positional analogue scanning* (PAS) descritta in questa *Perspective* di Pennington [*J. Med. Chem.*, 2020, **63**, 8956] si è dimostrata una strategia di ottimizzazione multiparametrica efficace. Questo approccio, che può essere visto come la versione sistematica dello *scaffold-hopping*, prevede la sintesi completa di tutti i possibili *positional analogues*, composti generati a partire da una molecola *hit* o *lead* per sostituzione sistematica di gruppi CH degli anelli aromatici con eteroatomi o altri gruppi. La strategia sfrutta l'effetto di piccole modifiche strutturali sulle proprietà chimico-fisiche dei composti (peso molecolare, solubilità, lipofilità, etc.) e sui parametri farmacologici (affinità, stabilità metabolica, etc.) per razionalizzare e migliorare il processo di *drug design* (Fig. 1). Young e Leeson [*J. Med. Chem.*, 2018, **61**, 6421] hanno recentemente identificato quattro sostituzioni principali utilizzate dal PAS nella progettazione di farmaci: CH→N, CF, CMe e COH. Analizzando il database di molecole bioattive ChEMBL24 alla luce di queste quattro sostituzioni, Pennington ha evidenziato l'effetto riportato su tredici parametri farmacologici. Alcuni effetti, come l'aumento di solubilità per sostituzioni con un atomo N o un gruppo COH, sono abbastanza prevedibili altre meno scontate, come il miglioramento dell'affinità di legame indotto dello scambio tra gruppi CH→CF senza alterazione del-

la stabilità metabolica. Dal punto di vista sperimentale, PAS, per essere efficace, richiede uno sforzo sintetico notevole perché necessita di una libreria di analoghi completa e generata in modo sistematico. Sebbene gli effetti della PAS non possano essere previsti con elevata sicurezza, l'attuale necessità di un'ottimizzazione multiparametrica rapida e simultanea nel campo della biologia chimica e nella scoperta di farmaci giustifica l'investimento di sintesi richiesto. Infatti, in letteratura stanno aumentando gli studi che utilizzano PAS con uno *scanning* di gruppi 'privilegiati', come F, N, o CH<sub>3</sub>, per aumentare la potenza, la stabilità o la permeabilità cellulare. In aggiunta, questa tecnica può trovare ampio margine di applicabilità nel campo della chimica computazionale, dove, per ogni molecola, i parametri possono essere calcolati, così come le diverse proprietà predette, da opportuni software. PAS può dunque essere applicata a diversi livelli, sia per la progettazione di nuove molecole che per studiare rapidamente come i cambiamenti strutturali influiscono sulle proprietà calcolate.

## Nanoplastiche: problematiche ancora aperte e nuove metodologie di rimozione

L'European Food Safety Authority (EFSA) definisce le microplastiche dei materiali che presentano dimensioni comprese tra 0,1 μm e 5 mm, derivanti da prodotti cosmetici o da resine industriali, o, in alternativa, possono formarsi in seguito alla frammentazione dei rifiuti in plastica quando sottoposti a luce ultravioletta o ad abrasione fisica. Le nano-





plastiche presentano, invece, dimensioni dell'ordine dei nanometri (1-100 nm) e possono formarsi in seguito alla frammentazione di microplastiche o derivare anch'esse da prodotti industriali o di uso domestico. Le fonti di nanoplastiche possono essere veramente numerose: uno studio ha dimostrato, ad esempio, che le miscele di acqua e alcoli (isopropanolo o etanolo) utilizzate per rimuovere la resina residua dalla superficie di stampa dei materiali ottenuti dalle stampanti 3D, tendono a formare nanoparticelle di plastica a base poliuretanica dopo esposizione ai raggi UV [A.G. Rodríguez-Hernández, *Environ. Pollut.*, 2020, **267**, 115609]. Studi *in vitro* hanno dimostrato come tali nanoparticelle riescano ad attraversare facilmente la membrana cellulare, e possano agire da *carriers* per la veicolazione in cellula di altri inquinanti. Infatti, in condizioni fisiologiche queste nanoplastiche mostrano una superficie carica negativamente, che presenta, quindi, un'elevata affinità per inquinanti carichi positivamente, come metalli pesanti, coloranti cationici e pesticidi. La mancanza di una corretta manipolazione di queste miscele può portare, dunque, ad un rischio per l'ambiente e la salute.

D'altra parte, l'accumulo di nanoplastiche nei mari, nei corsi d'acqua dolce e nel suolo rappresenta una problematica ambientale molto importante, che richiede particolare attenzione dal momento che ancora oggi non è ben chiara la tossicità di questi materiali (Fig. 2). È noto ad esempio che le nanoplastiche possono essere ingerite da specie acquatiche accumulandosi in diversi organi, interagiscono con il doppio strato lipidico delle membrane cellulari alterando la membrana stessa ed interagiscono con diverse proteine. Una panoramica

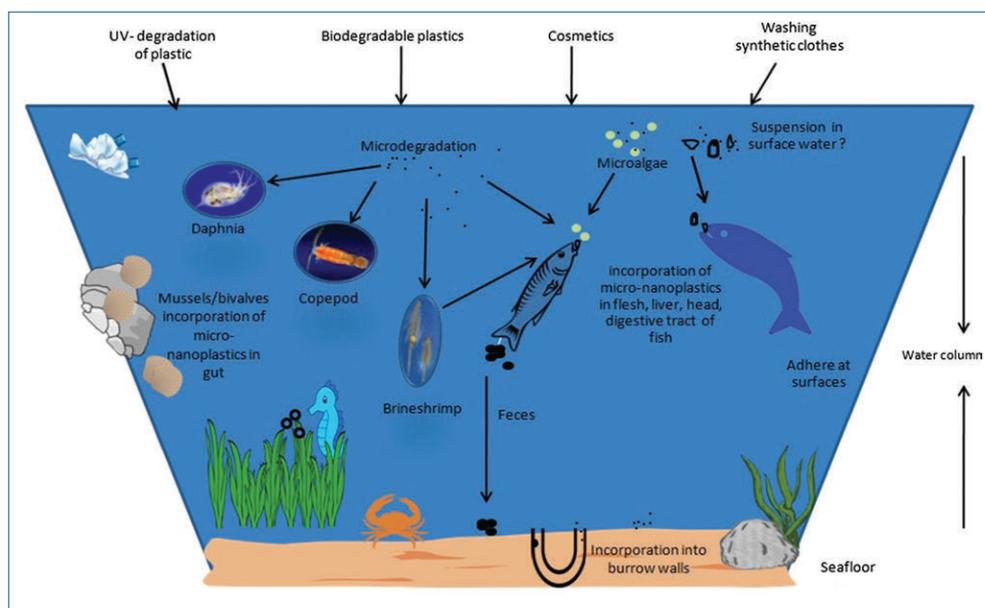


Fig. 2 (immagine tratta da <https://doi.org/10.1007/s13369-020-04402-z>)

sugli studi ad oggi condotti per valutarne l'influenza sull'ecosistema e la loro capacità di internalizzazione nelle cellule è stata riportata nella review di Gaylarde [C.C. Gaylarde, *Environ. Pollut.*, 2020, [doi.org/10.1016/j.envpol.2020.115950](https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.115950)], mentre un'analisi accurata dei metodi sviluppati per la determinazione della concentrazione di nanoplastiche in miscele complesse e la loro rimozione dall'ambiente e dai prodotti di consumo è riportata nella review di Nguyen [B. Nguyen, *Acc. Chem. Res.*, 2019, **52**, 858]. La ricerca di nuove tecniche più sensibili e di carattere generale è sempre molto attiva e il gruppo di Hollóczki ha proposto l'impiego dei liquidi ionici come mezzi di estrazione per la rimozione di nanoplastiche da soluzioni acquose [R. Elfgén, *ChemSusChem*, 2020, **13**, 5449]. Questo studio si basa sulla peculiare natura anfifilica dei liquidi ionici che permette l'instaurarsi di interazioni tra le regioni non polari della plastica e la catena alifatica laterale e la formazione di legami ad idrogeno con i gruppi ionici del liquido ionico con la parte polare delle nanoplastiche. In linea di principio questo metodo appare altamente generale, grazie anche al vasto numero di liquidi ionici ad oggi disponibili e alla possibilità di modularne opportunamente le proprietà chimico-fisiche.