

SCOPRIRE I FARMACI DEL FUTURO*

Nei prossimi anni, ci sarà una grande necessità di nuove molecole lead da avviare allo sviluppo pre-clinico e clinico. Queste molecole provverranno da fonti naturali (piante, microorganismi del suolo, organismi marini) o sintetiche (librerie chimiche, progettazione molecolare). Tecnologie biologiche avanzate e approccio multi-target giocheranno un ruolo chiave.



La scoperta di nuovi farmaci è una delle sfide che il XXI secolo deve affrontare con rinnovata energia e con la consapevolezza che l'armamentario terapeutico a nostra disposizione per la cura di numerose malattie o non è sufficientemente efficace o va esaurendo la sua capacità di incidere sull'andamento della patologia. Chiare evidenze di ciò sono, ad esempio, la *impasse* in cui ci troviamo riguardo alle malattie neurodegenerative e il fenomeno sempre più diffuso della resistenza ai trattamenti antiinfettivi.

I malati possono trovare rimedio al loro stato in modi diversi, ma certamente l'approccio farmacologico è uno dei più scientificamente accreditati e quello che fino ad oggi ha riscontrato il maggior numero di successi nella cura di malattie un tempo (anche non lontano) ritenute incurabili. Scoprire nuovi farmaci è perciò una delle attività in cui al giorno d'oggi vengono investiti capitali e risorse a livello mondiale, anche sulla scia di indubbi successi terapeutici e, non dimentichiamolo, economici. Ma come si scoprono nuovi farmaci? Senza entrare nel dettaglio di un argo-

mento sul quale si potrebbe dibattere a lungo, si possono individuare in quelle riportate in Fig. 1 le vie che possono portare alla determinazione di molecole candidate a diventare farmaci dopo un adeguato percorso di ottimizzazione e studio clinico. La serendipità non è un approccio coscientemente seguito, ma sta a ricordarci l'importanza dell'osservazione, anche casuale, che, se effettuata da uno scienziato preparato e pronto a cogliere e a non sottovalutare il dato "strano", può portare a scoperte di portata inimmaginabile (ovvio pensare alla scoperta della penicillina). Le campagne di *screening* effettuate su collezioni di composti raccolte in maniera non organizzata o sintetizzate *ad hoc* (le librerie chimiche) hanno portato a molti importanti risultati, come pure l'applicazione della chimica di sintesi nella modificazione di composti noti. Gli ultimi tempi sono stati caratterizzati da un aumento di conoscenze di base (biologiche) su molte malattie e questo ha permesso di ottenere risultati importanti attraverso la progettazione di molecole mirate a un bersaglio molecolare o cellulare.

Probabilmente, negli anni a venire proseguiremo comunque lungo queste strade, avendo però a disposizione rispetto al passato conoscenze e strumenti tecnologici impensabili fino a poco tempo fa. Tuttavia, si tratterà pur sempre di identificare nuove molecole stabili, biodisponibili, non tossiche e possibilmente poco costose.

In questo articolo passerò brevemente in rassegna i tipi di molecole delle quali presumibilmente si occuperà la ricerca di farmaci nei prossimi anni e le fonti dalle quali queste molecole potranno essere ottenute.

- "Serendipity"
- *Screening* (*in silico*, *in vitro*, *in vivo*)
- Modificazione chimica (di composti noti)
- Progettazione (molecolare/*target-based*, biologica)

Fig. 1 - Approcci all'identificazione di nuove molecole farmacologicamente attive

*Intervento dell'Autore al Festival della Scienza Medica tenutosi a Bologna dal 19 al 22 maggio 2016.

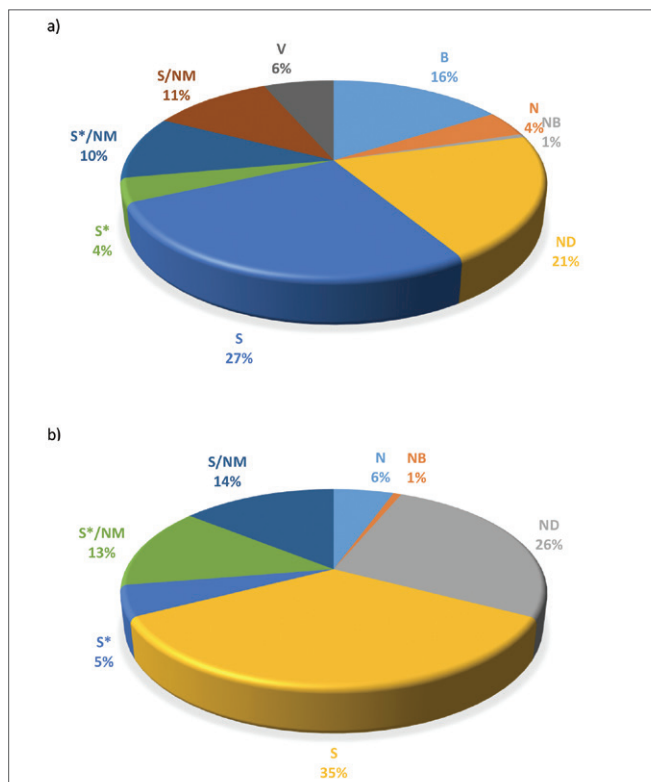


Fig. 2 - Distribuzione dei farmaci ammessi sul mercato da FDA negli anni 1981-2014 [1] in funzione della loro natura: a) tutti i farmaci (1562), b) tutti i farmaci a basso peso molecolare (1211). I farmaci sono codificati nel modo seguente: B = macromolecola biologica, N = prodotto naturale inalterato, NB = farmaco botanico (miscela definita), ND = derivato di prodotto naturale, S = farmaco sintetico, S* = farmaco sintetico sviluppato sulla base di un farmacoforo naturale, V = vaccino, /NM = farmaco che imita un prodotto naturale

Quali farmaci? Quali molecole?

In un lavoro pubblicato recentemente, Newman & Cragg hanno analizzato i farmaci approvati dalla FDA americana negli anni dal 1981 al 2014 [1]. Da questa analisi emergono evidenze e tendenze molto significative e indicative di quello che potrà essere il panorama dei farmaci nei prossimi anni.

Considerando la totalità dei medicinali introdotti sul mercato in quel periodo (Fig. 2a), se ne possono riconoscere diverse tipologie: molecole sintetiche, molecole naturali o loro derivati, macromolecole biologiche, vaccini.

Considerando solo le molecole organiche a basso peso molecolare (escludendo quindi biologici e vaccini), il grafico di Fig. 2b mostra una sostanziale tripartizione: molecole completamente sintetiche, molecole sintetiche che "imitano" composti naturali, molecole naturali o loro derivati.

Non è questa la sede per approfondire l'analisi (per la quale si rimanda all'articolo originale), ma si possono tuttavia fare alcune considerazioni sulla base di quei dati (che si riferiscono al mercato USA, ma sono estrapolabili alla situazione globale).

Innanzitutto, nei 33 anni coperti dallo studio citato, si osserva l'introduzione sul mercato di un numero crescente di medicinali che non sono basati sulle tradizionali molecole organiche a basso peso molecolare (Fig. 3a). Si tratta delle macromolecole biologiche e dei vaccini che stanno

occupando uno spazio sempre maggiore nell'armamentario terapeutico (36% delle nuove approvazioni FDA dal 2007 al 2014 [1]). Anticorpi e proteine terapeutiche già oggi costituiscono strumenti farmacologici di straordinaria efficacia per affrontare con successo la cura di malattie complesse, quali quelle neoplastiche, e si può prevedere che il loro numero aumenterà, stante l'elevata numerosità dei trial clinici attualmente in corso su questo tipo di farmaci.

Passando poi alle piccole molecole organiche approvate come farmaci dalla FDA dal 1981 al 2014 (Fig. 2b), è da notare che i composti sintetici ne costituiscono la maggior parte e poche sono le molecole naturali inalterate (6%). Tuttavia, queste ultime offrono lo spunto per la sintesi di molti derivati: si tratta o di modificazioni di prodotti naturali (analoghi) o di nuove molecole sintetiche che imitano composti naturali o che sono state progettate sulla loro base. Guardando il grafico di Fig. 3b, sembra di riconoscere una tendenza alla diminuzione delle approvazioni di questo tipo di farmaci, anche se i numeri totali rimangono rilevanti seppure molto variabili di anno in anno.

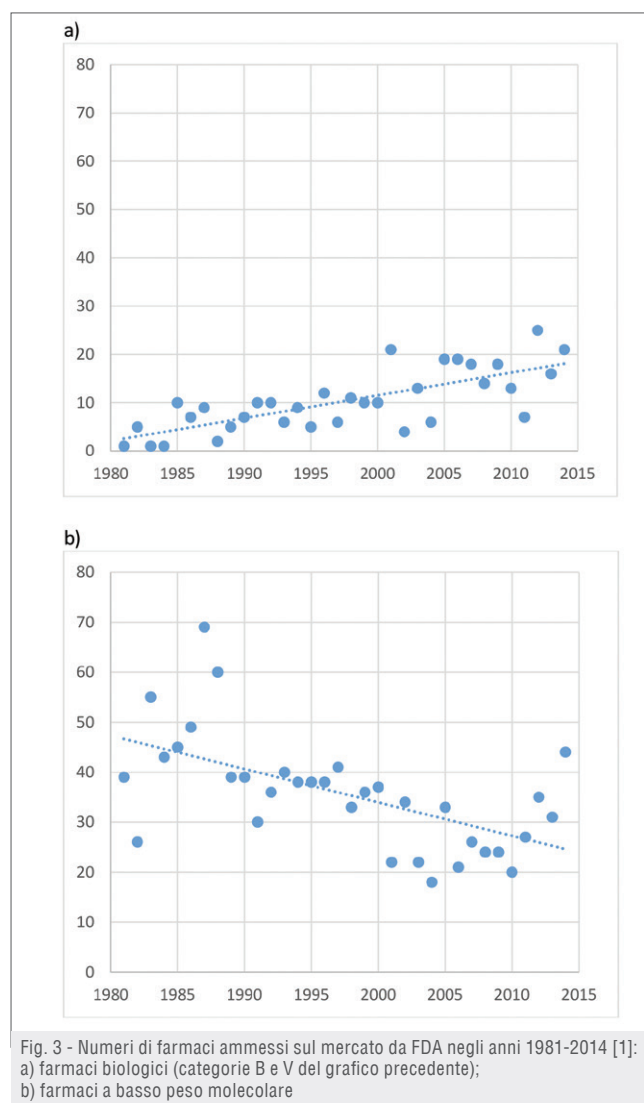


Fig. 3 - Numeri di farmaci ammessi sul mercato da FDA negli anni 1981-2014 [1]: a) farmaci biologici (categorie B e V del grafico precedente); b) farmaci a basso peso molecolare

Nome	Area e epoca di origine
Medicina tradizionale cinese	Cina Migliaia di anni fa
Ayurveda	India 4000-1500 a. C.
Medicina Unani	India 2500 anni fa
Kampo (medicina tradizionale giapponese)	Giappone V-VI secolo
Medicina tradizionale coreana	Corea XIX secolo
Medicina tradizionale aborigena	Australia
Medicina tradizionale africana	Africa
Medicina erboristica russa	Russia X secolo

Tab. 1 - Principali sistemi di medicina tradizionale in studio come possibili fonti di nuovi principi attivi terapeutici [5]

Nel seguito parleremo solo di molecole a basso peso molecolare, prendendo in esame le principali fonti di nuovi chemotipi, la cui scoperta sarà necessaria per esplorare con la massima efficienza possibile lo spazio chimico/farmaceutico (terapeuticamente rilevante) alla ricerca di nuovi farmaci. A questo riguardo, è interessante riportare le conclusioni di uno studio recente di Stratton *et al.* [2], i quali hanno esaminato una rassegna di farmaci approvati FDA riportata da Newman e Cragg e riferita agli anni 1981-2010 [3]. Sottoponendo ad un'analisi PCA la matrice delle proprietà strutturali e chimico-fisiche delle molecole, gli autori hanno trovato che le posizioni relative di prodotti naturali e molecole sintetiche nello spazio chimico sono rimaste simili nell'arco dei trent'anni considerati. Ciò nonostante, le molecole naturali coprono aree più ampie dello spazio chimico rispetto a quelle sintetiche, cosa che suggerisce l'opportunità di sfruttarne i motivi e le caratteristiche strutturali per aumentare la diversità dei nuovi composti.

Fonti di molecole naturali

Storicamente, le fonti naturali sono state le prime a fornire rimedi terapeutici ed è lecito pensare che in futuro assisteremo ad un impetuoso riemergere dell'importanza dei prodotti naturali farmacologicamente attivi [4]. Possiamo distinguere in maniera tradizionale le tre principali fonti di molecole naturali: le piante, i microorganismi del suolo e gli organismi marini.

Piante

A fianco dell'esplorazione di nuove specie vegetali alla ricerca di principi attivi therapeuticamente utili, si va affermando, specialmente nelle regioni del mondo in rapido sviluppo (soprattutto asiatiche), la tendenza a prendere in esame i rimedi della medicina tradizionale per individuarne gli ingredienti attivi [5]. Dalla Medicina Tradizionale Cinese, all'Ayurveda, alle Medicine tradizionali Coreana, Giapponese o Aborigena si va affermando l'idea che da questi rimedi in uso da centinaia se non migliaia di anni (Tab. 1) possano emergere principi attivi ad oggi molecolarmente sconosciuti in grado di fungere da *lead* per lo sviluppo di nuovi farmaci.

La storia della scoperta dell'artemisinina (Fig. 4), il più recente e innovativo farmaco antimalarico presente sul mercato, è lì a testimoniare la validità di questo approccio. Questo principio attivo di origine vegetale fu

identificato da un gruppo cinese incaricato alla fine degli anni Sessanta del Novecento di esaminare la composizione degli antichi rimedi popolari contro le febbri alla ricerca di un trattamento contro la malaria che colpiva i combattenti nella guerra del Vietnam [6]. Il *team* guidato da You You Tu (poi premiata con il Premio Nobel per la Fisiologia e la Medicina 2015) scoprì che una pianta chiamata Qinghao (*Artemisia annua*) ricorreva frequentemente nelle preparazioni più efficaci e riuscì a estrarne e a purificare l'ingrediente attivo: l'artemisinina.

Microorganismi del suolo

La scoperta della penicillina ha prodotto una delle più importanti rivoluzioni nella storia della medicina e ha segnato l'inizio dell'era degli antibiotici. Sebbene l'utilizzo di questi formidabili strumenti terapeutici abbia permesso di affrontare con successo la cura di molte malattie infettive di origine microbica, è oggi evidente che il fenomeno della resistenza al trattamento farmacologico sta mettendo in seria crisi la nostra capacità di mantenere questo livello di sicurezza. Sta quindi ridiventando di impellente attualità la ricerca di nuovi antibiotici, che comunque si svolgerà in un contesto tecnologico incommensurabilmente più avanzato rispetto a quello degli anni Cinquanta e Sessanta del secolo scorso. La capacità di allestire ed espandere linee cellulari di microorganismi ritenuti non coltivabili accoppiata all'approccio metabolomico danno l'opportunità di allargare in maniera sostanziale lo spazio chimico dei metaboliti secondari, garantendo l'accesso alla diversità strutturale naturalmente fornita da questi microorganismi. In più, le tecniche di esplorazione del genoma e di ingegneria metabolica permettono di mappare i *cluster* genetici responsabili della biosintesi di questi metaboliti secondari e di modificarli, per indurre la biosintesi di nuovi chemotipi o la derivatizzazione (combinatoria) di *scaffold* naturali (biologia sintetica) [7].

Un esempio della potenzialità di questa combinazione di tecnologie d'avanguardia per la scoperta di nuove entità chimiche è presentato in un

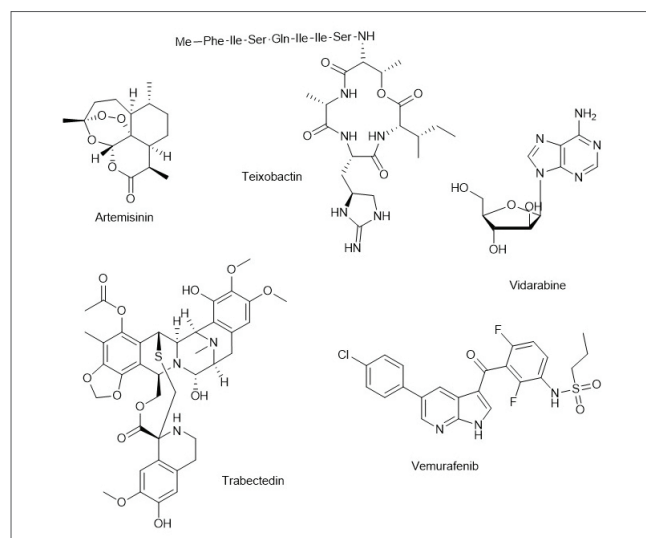
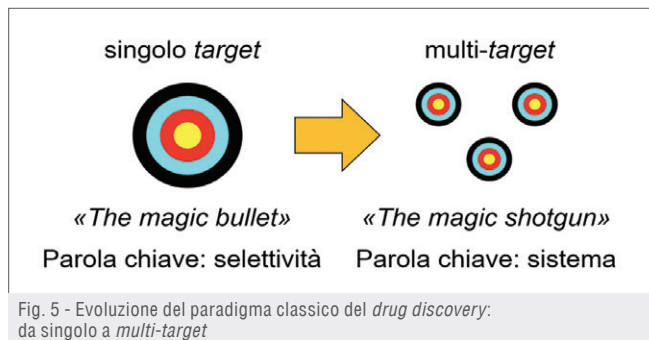


Fig. 4 - Esempi di farmaci di varia origine: artemisinina, antimalarico dalla pianta *Artemisia annua* [6]; teixobactin, antibatterico dal batterio *Eleftheria terrae* [8]; vidarabina, antivirale dal corallo *Eunicella cavolini* [10]; trabectedin, antitumorale dall'ascidia *Ecteinascidia turbinata* [11]; vemurafenib, antitumorale progettato sulla base della struttura del bersaglio molecolare BRAF [18]



recente lavoro di Ling *et al.* [8], che riportano la scoperta di un nuovo antibiotico (teixobactin, Fig. 4) in grado di colpire patogeni resistenti ai farmaci legando precursori non proteici della parete cellulare. Questa molecola è prodotta da un batterio Gram-negativo precedentemente sconosciuto (*Eleftheria terrae*), isolato e coltivato usando la piattaforma iChip [9].

Organismi marini

Una fonte di molecole potenzialmente ricca di principi attivi e ad oggi largamente inesplorata è quella degli organismi marini. Fondamentalmente a causa delle difficoltà connesse all'individuazione e al mantenimento in laboratorio degli organismi che vivono nell'habitat marino, finora sono pochi, sebbene significativi, i farmaci che provengono da questa fonte. Ne sono esempi tra gli altri, l'antivirale vidarabina, originariamente sintetizzato in laboratorio, ma in seguito identificato come metabolita secondario prodotto da un corallo [10] o trabectedin, un antitumorale approvato per il trattamento del sarcoma dei tessuti molli [11] (Fig. 4). Tuttavia, impiegando gli strumenti tecnologici avanzati cui si è fatto cenno nel paragrafo precedente, si stanno facendo importanti progressi nella scoperta di nuovi antibiotici di origine marina [12]. Degno di nota il fatto che uno dei più rilevanti problemi nella scoperta di nuovi composti da fonti marine è quello della de-replicazione, ovvero della rapida identificazione ed eliminazione di molecole già caratterizzate in precedenza. In questo ambito, il ruolo delle piattaforme analitiche basate su spettrometria di massa e NMR è cruciale.

Fonti di molecole sintetiche

Se si escludono gli analoghi di prodotti naturali (come, ad esempio, gli antimetaboliti purinici e pirimidinici) e le molecole progettate ad imitazione di antibiotici o di altri composti naturali, le molecole sintetiche in ambito farmaceutico si ottengono fondamentalmente secondo due vie: la sintesi organica (non mirata) per la produzione di singole molecole o librerie, e la progettazione molecolare.

Sintesi organica

Negli ultimi anni e probabilmente sempre di più in futuro, i chimici di sintesi sono/saranno impegnati nello sviluppare procedimenti sintetici per la produzione di collezioni di molecole in grado di coprire sempre di più lo spazio chimico biologicamente rilevante. Per raggiungere questo obiettivo, è necessario aumentare la diversità degli *scaffold* molecolari accessibili sinteticamente e incrementare la capacità di decorare questi *scaffold* con sostituenti e funzioni diverse e appropriate per l'interazione con i bersagli molecolari. Il lavoro di Schreiber dai primi anni Duemila è

estremamente significativo a questo riguardo [13] e a lui si deve la ritrovata enfasi posta sulla necessità di selezionare chemotipi complessi e diversi per colpire *target* farmaceutici. L'idea alla base della *Diversity-Oriented Synthesis* (DOS) è quella di incrementare l'esplorazione dello spazio chimico, "semplicemente" aumentando la complessità strutturale delle molecole ottenute attraverso sofisticati sistemi di reazioni organiche. Un approccio più mirato alla scoperta di farmaci è quello della *Biology-Oriented Synthesis* (BIOS), sviluppata inizialmente da Waldmann [14] e declinata in vari modi da altri [15, 16]. L'idea alla base di questo approccio è quella di selezionare da una parte gli *scaffold* sulla base di una pre-validazione biologica (strutture privilegiate) e dall'altra di individuare gli opportuni sostituenti da attaccare agli *scaffold* facendosi guidare dai requisiti proposti dai siti di legame proteici opportunamente clusterizzati.

Progettazione molecolare

I metodi di progettazione molecolare (*target-based*), esplosi alla fine del secolo scorso e largamente impiegati in questi ultimi anni sono basati fondamentalmente sull'intuizione di Ehrlich ("*Corpora non agunt nisi fixata*") rappresentata dalla metafora della "pallottola magica" [17]. Attorno a questo concetto si è andato formando il paradigma *target*-centrico, che vede come condizione necessaria per il trattamento farmacologico di una malattia l'individuazione di un bersaglio molecolare ad essa associato e la capacità di colpire quel bersaglio con la molecola di farmaco ("*magic bullet*"). Sebbene su questa base e con l'aiuto delle tecniche *in silico* si siano scoperti numerosi importanti e innovativi farmaci introdotti in clinica negli ultimi anni (ad esempio, vemurafenib, inibitore di BRAF approvato per il trattamento del melanoma in fase avanzata [18], Fig. 4), il paradigma si è dimostrato debole nel guidare la progettazione di farmaci mirati a malattie multifattoriali, quali, ad esempio, il cancro o le neurodegenerazioni. Oggi si sta affermando un approccio *multi-target* (Fig. 5) ispirato oltre che dalla riflessione su recenti insuccessi del paradigma classico, anche dalla pratica clinica della polifarmacologia [19]. Secondo questo nuovo modo di progettare candidati farmaci, si cerca di esprimere in una singola molecola la capacità di legarsi a più di un bersaglio, dotandola quindi delle funzioni necessarie a interagire con più di un sito attivo ("*magic shotgun*"). È interessante rilevare come in questa evoluzione del paradigma (che tra l'altro si sta allargando a comprendere la progettazione di anticorpi multifunzionali [20]), l'enfasi della progettazione si sposti dal "proiettile" (la molecola di farmaco che deve essere selettiva, cioè capace di riconoscere e legarsi ad un unico bersaglio) al bersaglio stesso, che non è più univoco, ma è costituito da una rete di nodi critici per lo sviluppo della patologia. Anche qui, osserviamo che lo sviluppo di un approccio è permesso dal progresso nelle tecnologie di indagine, in questo caso riguardanti la biologia molecolare e la bioinformatica, che permettono di mappare la biologia del sistema offrendo l'opportunità di individuare (e validare) i *target*.

Conclusioni e prospettive

Pur riconoscendo il ruolo importante che avranno in futuro approcci terapeutici quali, per fare solo alcuni esempi, la terapia genica, la medicina rigenerativa, la radioterapia e financo qualche "medicina alternativa", è facile prevedere che l'approccio farmacologico continuerà ad essere uno strumento fondamentale della medicina nell'affrontare il trattamento e la cura di moltissime malattie. È chiaro quindi che ci sarà sempre e sempre

di più bisogno di nuove molecole, di qualsiasi natura e da qualsiasi fonte, per mantenere il flusso di nuove entità chimiche da indirizzare alla sperimentazione pre-clinica e clinica per la scoperta di nuovi farmaci. Siamo ormai ben consci del ruolo chiave della biologia e della clinica, rispettivamente a monte e a valle del processo di selezione delle molecole candidate all'ingresso nella *pipeline* dello sviluppo, ma, d'altra parte, risulta evidente che non si potrà prescindere dal considerare cruciale quella esplorazione dello spazio chimico che sola può condurre all'identificazione degli strumenti molecolari necessari all'azione farmacologica. Infine un'ultima osservazione si impone riguardo agli attori che devono essere in campo in questa sfida durissima che ci aspetta. Per molto tempo si è discusso su chi dovesse avere la *leadership* nel processo di *drug discovery* o su quali competenze fossero le più importanti in vista del successo finale. Finalmente, stiamo introiettando l'idea che solo con la collaborazione e l'integrazione si possono sfruttare appieno le capacità di tutti, Accademia e Industria, Big Pharma e SME, Farmaceutica e Biotecnologia, Chimica, Biologia, Informatica e Clinica. Per il futuro sarà essenziale la collaborazione, che non potrà che partire da adeguati percorsi formativi in cui i giovani aspiranti ricercatori vengano educati alle peculiarità dei diversi "mondi" e linguaggi, per arrivare all'elaborazione di grandi progetti strategici di alleanze che coinvolgano tutti i "portatori di competenza" e prevedano vantaggi per tutti i partner, ma primi fra tutti per i malati.

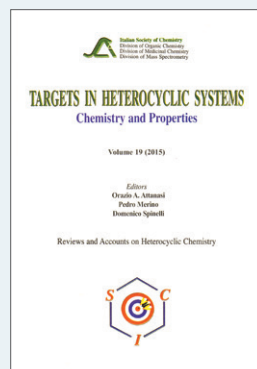
BIBLIOGRAFIA

- [1] D.J. Newman, G.M. Cragg, *J. Nat. Prod.*, 2016, **79**, 629.
- [2] C.F. Stratton *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2015, **25**, 4802.
- [3] D.J. Newman, G.M. Cragg, *J. Nat. Prod.*, 2012, **75**, 311.
- [4] A.L. Harvey *et al.*, *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2015, **14**, 111.
- [5] H. Yuan *et al.*, *Molecules*, 2016, **21**, 559.
- [6] X.Z. Su, L.H. Miller, *Sci. China Life Sci.*, 2015, **58**, 1175.
- [7] J.R. King *et al.*, *F1000Res.*, 2016, **5**, 397.
- [8] L.L. Ling *et al.*, *Nature*, 2015, **517**, 455.
- [9] D. Nichols *et al.*, *Appl. Environ. Microbiol.*, 2010, **76**, 2445.
- [10] G. Cimino *et al.*, *Experientia*, 1984, **40**, 339.
- [11] T. Brodowicz, *Future Oncol.*, 2014, **10**, 1.
- [12] G. Zhang *et al.*, *Curr. Opin. Biotechnol.*, 2016, **42**, 13.
- [13] S.L. Schreiber, *Science*, 2000, **287**, 1964.
- [14] S. Wetzel *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 2011, **50**, 10800.
- [15] J. Kim *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2014, **136**, 14629.
- [16] I. Collins, A.M. Jones, *Molecules*, 2014, **19**, 17221.
- [17] K. Strebhardt, A. Ullrich, *Nat. Rev. Cancer*, 2008, **8**, 473.
- [18] J. Tsai *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2008, **105**, 3041.
- [19] M.L. Bolognesi, A. Cavalli, 2016, **11**, 1190.
- [20] Y. Zhu *et al.*, *Lancet Oncol.*, 2015, **16**, e543.

Discovering Drugs for the Future

In the next years, there will be a great need of new lead molecules to feed the pre-clinical and clinical pipeline. These molecules will come from both natural (plants, soil microorganisms, marine organisms), and synthetic (chemical libraries, molecular design) sources. Advanced biological technologies and multi-target approach will play a key role.

LIBRI E RIVISTE SCI



Targets in Heterocyclic Systems

Vol. 19

È disponibile il 19° volume della serie

"Targets in Heterocyclic Systems", a cura di Orazio A. Attanasi, Pedro Merino e Domenico Spinelli
www.oldsoc.chim.it/it/libriecol-lane/target_hs

Sono disponibili anche i volumi 1-18 della serie.

I seguenti volumi sono a disposizione dei Soci gratuitamente, è richiesto soltanto un contributo spese di € 10:

- G. Scorrano "La Storia della SCI", Edises, Napoli, 2009 (pp. 195)
- G. Scorrano "Chimica un racconto dai manifesti", Canova Edizioni, Treviso, 2009 (pp. 180)
- AA.VV. CnS "La Storia della Chimica" numero speciale, Edizioni SCI, Roma 2007 (pp. 151)
- AA.VV. "Innovazione chimica per l'applicazione del REACH" Edizioni SCI, Milano, 2009 (pp. 64)

Oltre "La Chimica e l'Industria", organo ufficiale della Società Chimica Italiana, e "CnS - La Chimica nella Scuola", organo ufficiale della Divisione di Didattica della SCI (www.soc.chim.it/riviste/cns/catalogo), rilevante è la pubblicazione, congiuntamente ad altre Società Chimiche Europee, di riviste scientifiche di alto livello internazionale:

- ChemPubSoc Europe Journal
 - Chemistry A European Journal
 - EURJOC
 - EURJIC
 - ChemBioChem
 - ChemMedChem
 - ChemSusChem
 - Chemistry Open
- ChemPubSoc Europe Sister Journals
 - Chemistry An Asian Journal
 - Asian Journal of Organic Chemistry
 - Angewandte Chemie
 - Analytical & Bioanalytical Chemistry
 - PCCP, Physical Chemistry Chemical Physics

Per informazioni e ordini telefonare in sede, 06 8549691/8553968, o inviare un messaggio a manuela.mostacci@soc.chim.it