

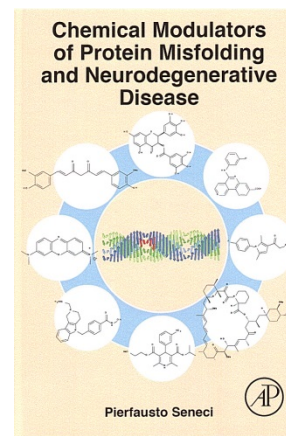
CHEMICAL MODULATORS OF PROTEIN MISFOLDING AND NEURODEGENERATIVE DISEASE

P. Seneci

Academic Press

Pag. 241, rilegato, 61,16 euro

ISBN 9780128019443



“**C**hemical Modulators of Protein Misfolding and Neurodegenerative Disease” è un’esaustiva panoramica chimico farmaceutica sulla complessa area terapeutica delle proteinopatie del sistema nervoso centrale (SNC), come ad esempio il morbo di Alzheimer o la sindrome di Parkinson. Data la sua ampia esperienza sia nell’industria farmaceutica sia nell’università, Seneci tratta tutti gli aspetti basilari nel processo di ricerca e sviluppo (R&D) di molti potenziali agenti terapeutici, dalla scoperta della molecola lead fino allo stato attuale di progresso. Nel libro vengono dettagliatamente discusse cinque vie fondamentali nelle malattie neurodegenerative (neurodegenerative disease, NDD): il ripiegamento proteico chaperone-dipendente, il sistema ubiquitina-proteasoma, la macro-autofagia, l’autofagia selettiva di aggregati proteici insolubili e l’assemblaggio/divisione di aggregati proteici. L’attenzione è focalizzata su undici meccanismi essenziali che coinvolgono specifici bersagli molecolari (Hsp27, Hsp70, Hsp90, CHIP, USP14, mTORC1, promotori dell’autofagia m-TORC1-indipendenti, p62, HDAC6, aggregatori e disaggregatori di TAU). Ogni via e bersaglio molecolare ed il loro ruolo nelle neuropatologie sono spiegati all’inizio di ogni capitolo, specificando le differenze tra le disfunzioni coinvolte nelle varie NDD. Le descrizioni sono chiare e precise, aiutando nella comprensione del razionale alla base della progettazione dei composti descritti. Come citato più volte nel testo, questi argomenti sono trattati più esaurientemente nel volume associato “Molecular Targets in Protein Misfolding and Neurodegenerative Disease”.

Per ogni potenziale agente terapeutico discusso, l’autore accompagna il lettore attraverso la storia dello sviluppo del processo R&D, analizzando in modo critico le più importanti classi chimiche di un’ampia collezione di composti di diversa origine (naturale o sintetica) e scoperti con differenti tecniche (es. modellistica molecolare o screening ad alta produttività). Anche l’azione di supplementi alimentari (es. caffeina) e l’osservazione di effetti collaterali di farmaci già in commercio (es. metformina, un composto anti-diabetico che regola anche mTORC1) hanno contribuito all’arricchimento della collezione di potenziali farmaci contenuti in questo volume. L’autore approfondisce le relazioni struttura-attività e le proprietà di assorbimento, distribuzione, metabolismo, escrezione e tossicità (ADMET) che hanno direzionato lo sviluppo chimico farmaceutico delle molecole, discutendo, inoltre, come sono state affrontate le problematiche tipiche dei composti per il SNC. Ad esempio, la capacità di attraversamento della barriera emato-encefalica, uno degli aspetti critici nella distribuzione di farmaci nel SNC, viene spesso riportata. Oltre allo stato attuale di progresso e all’organizzazione che si occupa della ricerca farmaceutica, viene esaminato nel dettaglio il meccanismo d’azione delle classi chimiche, qualora riportato in letteratura. Come aiuto al lettore, tutte le informazioni più importanti sulle molecole sono riassunte in una tabella a fine capitolo e la discussione nel testo è efficacemente supportata dalle strutture chimiche riportate nelle figure accompagnate dai dati di attività.

Nel capitolo introduttivo sono inclusi per completezza composti (“miscellanei”) che non agiscono sulle cinque vie selezionate, ma che hanno un’azione validata contro le NDD. Nonostante essi siano trattati più superficialmente, qui il lettore può trovare un’efficace carrellata dei principali inibitori delle TAU chinasi, promotori della TAU O-GlnNAcilazione, leganti di microtubuli, inibitori/modulatori della gamma-secretasi e composti neuroprotettivi e proneurogenici multi-bersaglio.

Per concludere, “Chemical Modulators of Protein Misfolding and Neurodegenerative Disease” è un valido riepilogo chimico farmaceutico del profilo ADMET e delle potenzialità di diventare un farmaco di oltre 300 molecole. Esso facilita l’identificazione di opportunità per il progresso nella progettazione di nuovi modulatori di bersagli molecolari contro le NDD. Consiglio vivamente la lettura di questo chiaro ed esauriente testo sia a studenti sia a ricercatori impegnati nel processo di R&D nelle NDD, in particolare se attinente alle cinque vie fondamentali approfondite.

Maurizio Botta