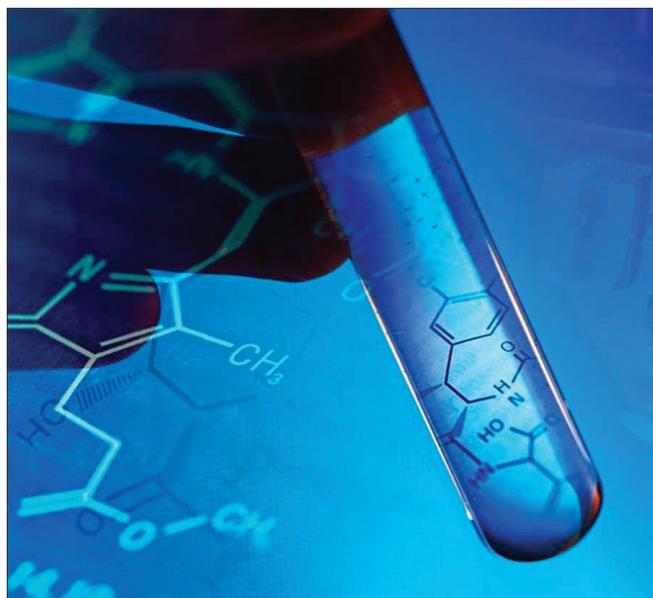




## LA CHIMICA COMPUTAZIONALE NELLA PROGETTAZIONE, NELL'OTTIMIZZAZIONE E NELLA SPERIMENTAZIONE DEI FARMACI. UN FUTURO ROSEO PER UNA DISCIPLINA MATURA

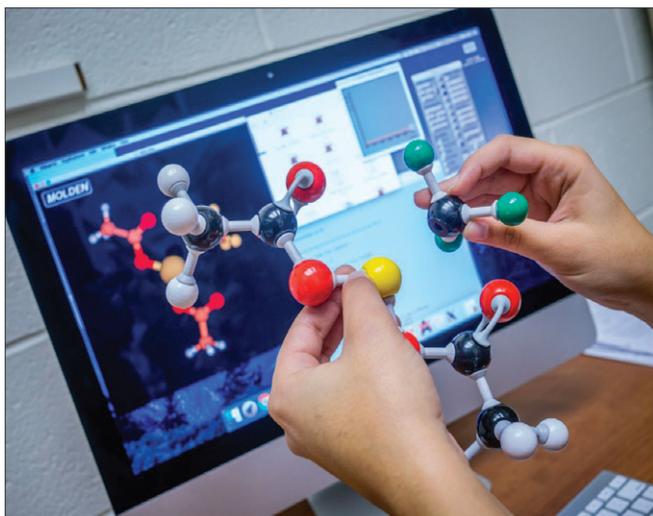


Chi si affaccia oggi giorno alla ricerca, industriale o accademica, nel campo della progettazione dei farmaci, dà per scontato che l'utilizzo di tecniche computazionali faccia parte del repertorio dei ferri del mestiere del chimico-medicinale, e oramai

quasi tutti i corsi di laurea, in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche, Farmacia, ma anche Chimica, Biologia e Biotecnologie, offrono una serie di corsi teorici e pratici sull'applicazione della chimica computazionale e della modellistica molecolare alla progettazione dei farmaci e alla comprensione del rapporto attività-struttura.

Ma ciò che al giovane ricercatore appare oggi scontato, deriva da una lunga esperienza, che dura oramai da più di venticinque anni, in cui si è formato un nucleo di *expertise* italiana molto produttivo e capace di imporsi come leader a livello internazionale.

L'esperienza italiana nel campo delle discipline computazionali applicate alla progettazione dei farmaci, come dicevamo, nasce in maniera significativa a metà degli anni Ottanta, grazie soprattutto ad una rete di contatti con laboratori europei ed americani, pionieri nella disciplina. Tra questi occorre ricordare sicuramente i gruppi del prof. Corwin Hansch, di Peter Goodford e Graham Richards ad Oxford, di Hans Dieter Höltje a Düsseldorf e poi Berlino. Nacquero così le prime unità di 'modellistica molecolare', come si usava chiamarle, basate principalmente a



Bari, Bologna, Napoli. Proprio i colleghi di Napoli, i professori Silipo e Vittoria, organizzarono a Sorrento nel 1988 la prima edizione italiana del convegno internazionale QSAR (Quantitative-Structure Activity Relationships), che si stava imponendo come il forum scientifico di crescita della disciplina.

Alla fine degli anni Ottanta, tutte le grandi industrie farmaceutiche italiane avevano gruppi di modellistica molecolare che faticosamente, ma in molti casi produttivamente, completavano ed integravano le attività di discovery. Sempre in quegli anni, iniziò l'espansione, nel campo delle relazioni attività-struttura, degli approcci chemiometrici, disciplina da molti anni appannaggio della chimica analitica, ma che trovò nell'analisi multivariata di dati fortemente intercorrelati, quali quelli provenienti dalla valutazione di attività biologica di serie congeneriche di composti, un terreno fertile di espansione. Gruppi di ricerca di Perugia, Milano e Genova hanno promosso la crescita di una disciplina che ha trovato il suo apice alla fine degli anni Novanta, quando ha costituito il ponte metodologico tra le 'vecchie' relazioni struttura-attività e la gran massa di dati prodotta dai software di modellistica molecolare.

Gli anni Novanta sono quelli dell'esplosione di internet, della crescita vertiginosa delle performance di calcolo, dello sviluppo e della diffusione di tecniche biofisiche per lo studio dell'interazione farmaco-recettore, prima tra tutte, la cristallografia a raggi X. Agli inizi degli anni Novanta le università italiane (e anche moltissime europee) non erano cablate, lo standard del computer da scrivania era la serie degli x86 IBM, con velocità di clock, RAM e memoria di massa di qualche potenza di 10 inferiore a quelle del più scadente smartphone di oggi. In questo contesto culturale e tecnologico, la

chimica farmaceutica italiana promosse nel 1994, attraverso la Scuola Avanzata della sua Divisione, un workshop di approfondimento delle tecniche di modellistica molecolare e di chemiometria. Molti dei tutor di quell'esperienza (compreso chi scrive) hanno poi negli anni proseguito la carriera accademica e industriale, ma ancora più importante, molti di quelli che hanno seguito il corso hanno poi installato, nelle proprie sedi, un'unità di modellistica molecolare. Gli anni Duemila, ad oggi, sono gli anni della maturità della disciplina, in Italia.

In questo numero de *La Chimica e l'Industria* viene presentata una serie di approcci che non possono mancare nel repertorio del chimico farmaceutico che intenda seguire il percorso di un potenziale farmaco dalla sua scoperta alla fase di ottimizzazione preclinica.

Le tecniche di dinamica molecolare, considerate approcci 'duri', consentono ora, con prestazioni inimmaginabili sino a poco tempo fa, di simulare eventi di binding e unbinding di una piccola molecola alla sua controparte recettoriale e di seguire su scala molecolare il meccanismo di riconoscimento, legame, attivazione o inibizione, offrendo la possibilità di comprendere come modificare la piccola molecola per ottimizzare una qualsiasi di queste fasi.

L'ottimizzazione delle cosiddette proprietà ADME, cioè di tutto ciò che è relativo al destino farmacocinetico di un farmaco somministrato ad un essere vivente, è un altro degli asset, proposti in questo numero, della chimica computazionale farmaceutica. Basti solo pensare all'impatto che l'ottimizzazione ADME ha avuto nella riduzione del numero di molecole che hanno abbandonato la sperimentazione clinica per problemi farmacocinetici e il valore economico, scientifico e temporale che questa riduzione ha avuto. L'ottimizzazione delle proprietà ADME trova la sua logica evoluzione nella capacità di predire tossicità e genotossicità di small molecules. L'accuratezza di tali predizioni, in determinati contesti, ha fatto sì che diventassero dei 'surrogate endpoints' addirittura accettati da agenzie regolatorie.

Infine, ma non certo da ultimo per importanza, l'aspetto della gestione dei big data e della loro rilevanza nella progettazione ed interpretazione degli studi di sperimentazione clinica.

Abbiamo detto che la disciplina ha raggiunto una fase di maturità. Questa maturità dovrà essere incanalata, ed è compito di tutti noi farlo, verso ancora una maggiore integrazione con la chimica di sintesi, con l'analisi, con la biologia molecolare e cellulare.