

Archivi storici della Nefrologia Italiana. Nella forma le sembianze della funzione. Una breve rivisitazione storica sulla scoperta dei farmaci, dai tempi antichi sino alle più recenti tendenze nelle scienze farmacologiche

E. Capodicasa

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Perugia

Historical Archives of Italian Nephrology. The form, evocative of function. A short historical review about the discovery of drugs from the most remote times to new trends in pharmacological sciences

The image, the imaginary and the imagined are more than ever the guide in pharmacological research, and predominate in the expectations of discovering, designing and producing a potential drug. The concept of "form" is now corroborated and implemented by the most recent and astounding acquisitions on the existing relationship in biology between form, structure and function. This article is a brief historical reconstruction of how the "form" has represented, from the most remote times, a fundamental guiding criterion in the choice of potential pharmacological remedies, and how in times of biotechnology and informatics the design and development of new drugs is based on the assumption that the form-function requisite is among the most promising trends in pharmacological sciences and drug discovery, in the nephrology field too. (G Ital Nefrol 2006; 23: 212-6)

KEY WORDS: Drug discovery, Rationale drug design, Structure based drug design, Combinatorial chemistry, Signatures theory, History, Nephrology

PAROLE CHIAVE: Ricerca farmacologica, Progettazione razionale dei farmaci, Chimica combinatoria, Teoria delle segnature, Storia, Nefrologia

Introduzione

Reperti paleopatologici, considerazioni d'ordine storico-antropologico e documentazioni di vario genere suggeriscono che, anche per quanto riguarda la salute, un'età dell' "oro", per dirla con Esiodo, vale a dire un periodo in cui l'umanità visse libera da malattie, molto probabilmente non c'è mai stata.

Malati, medici e malattie sembra in definitiva siano sempre ed ovunque esistiti e la medicina (dal latino *mederi* = rimediare) ha una storia che, nel suo senso più proprio, si può riassumere in quella dei rimedi contro le malattie.

Oggi che viviamo l'era entusiasmante delle biotecnologie, dell'informatica, della medicina molecolare, della in-

gegneria genetica e della modellistica dei sistemi biologici, assistiamo, nel campo delle scienze farmacologiche, al trionfo della ricerca dei rimedi basata sulla conoscenza delle relazioni esistenti tra forma-struttura-azione-funzione, che si avvale sempre più della chemoinformatica e della bioinformatica e confida nella modellizzazione al computer per progettare e realizzare nuovi medicinali.

Questo *trend* nelle scienze farmacologiche, è l'apoteosi di un comportamento che parte da molto lontano nella storia dell'uomo: quello basato sull'aspettativa di individuare nella forma e nelle sembianze le ragioni delle proprietà medicinali. Un cammino storico avvincente da ripercorrere, anche sinteticamente.

Le tavolette di *Nippur*, compilate da medici sumerici

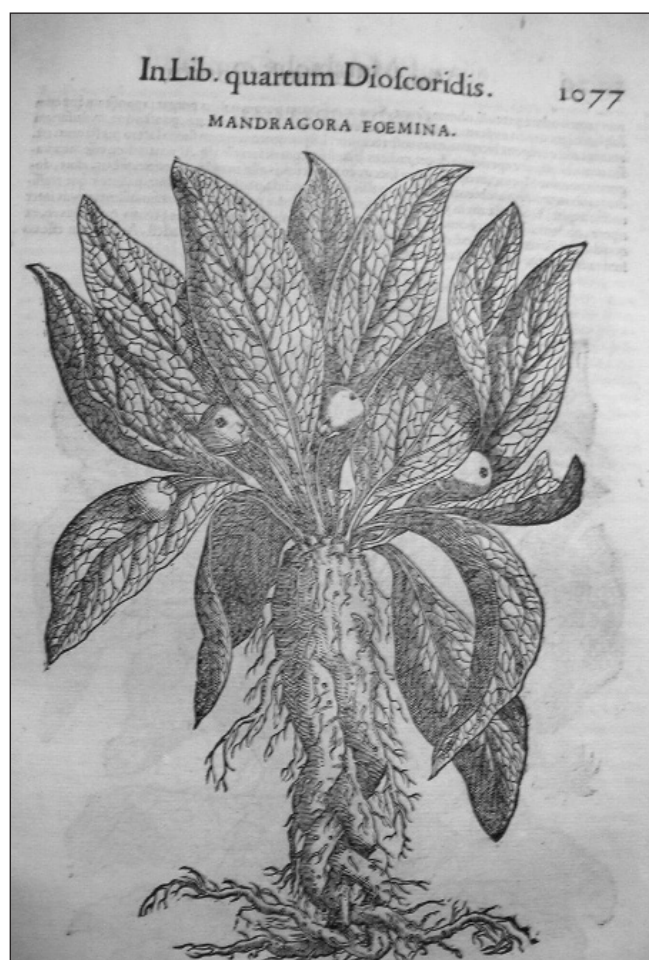


Fig. 1 - La Mandragora, antico esempio di pianta antropomorfa. Negli antichi Erbari Medici era considerata dotata di straordinarie proprietà terapeutiche proprio in relazione alla forma delle radici di questa pianta, che evocavano le sembianze maschili (immagine a sinistra) e femminile (immagine a destra) Da una fotografia di un disegno presente nel "Commentarii in sex libros Pedacii Dioscoridis ...", per Andrex Matthioli senensis medici. Venetiis ex Officina Valgrisiana, 1565. attualmente conservato nel fondo antico dell'Università degli Studi di Perugia, - Italia).

circa 5000 anni fa, insieme ad alcuni ostraca e papiri egiziani, rappresentano i più antichi esempi di farmacopea giunti sino a noi e sono probabilmente la trascrizione di un sapere medico in precedenza tramandato oralmente per millenni (1). Tra gli oltre 700 rimedi farmacologici di origine vegetale, animale e minerale riportati complessivamente in queste scritture, è possibile identificare già la mandragora: forse il più antico esempio di pianta antropomorfa, che sarà considerata dotata di particolare efficacia terapeutica proprio per l'aspetto delle sue radici, che evocavano le sembianze umane, maschili o femminili (Fig. 1). Alcuni aspetti scaramantici connessi alla estirpazione della mandragora durante il periodo medievale, sottolineano le aspettative e nel contempo il timore per questa pianta (che sappiamo conteneva alcaloidi anticolinergici) che era solitamente raccolta vicino a patiboli e luoghi di sventura.

Il ricorso a rimedi naturali selezionati (scelti) proprio per la loro forma evocativa, appare d'altronde una procedura comune alle diverse civiltà e culture mediche.

Nel Tshakara Samhita (I-II sec a.C.), trascrizione dell'antica tradizione medica orale indiana, è citata già, ad esempio, la *Ruwolfia serpentina*, la cui radice era usata tra l'altro a scopo sia preventivo che curativo contro il morso di serpenti, in ragione dell'aspetto della liana di questa pianta.

Nell'antica mitologia medica cinese, al Panax ginseng, (o *Nhân sâm* - così chiamato per la forma delle sue radici, che ricordano due gambe umane, dal carattere I *Nhân* = uomo), erano attribuite molteplici proprietà, sia curative che di conservazione della salute, vale a dire di permettere di andare molto lontano. E così via (2).

Nell'antica Grecia, la medicina razionale ippocratica - tutta basata sull'osservazione clinica e sull'origine naturale delle malattie - portò a valorizzare sul versante eziopatogenico piuttosto le qualità e le quantità degli umori, che si riteneva componessero l'organismo (microcosmo) in analogia all'universo (macrocosmo). Anche la terapeutica venne razionalizzata dalla nuova figura di medico, ormai

diventato medico fisico, filosofo della natura. Gli sviluppi, i “consolidamenti” ed i distinguo rispetto a questa dottrina ippocratica, caratterizzeranno per quasi due millenni la storia della medicina occidentale. Eppure la forma e le sembianze, potremmo dire, continuarono ad avere un ruolo fondamentale in campo medico-filosofico. Si pensi, ad esempio, alla elaborazione della teoria delle idee di Platone, che pure riguardarono la medicina, ed alla nozione di causa “formale” aristotelica; oppure al plurimillenario criterio terapeutico “*contraria contrariis curantur*” (cioè l’opposto è curato con l’opposto) e “*similia similibus curantur*” (cioè il simile è curato con il simile), nei quali oggi potremmo intravedere un’anticipazione di quelli che diverranno i concetti moderni di antagonismo, agonismo e competizione farmacologica.

Queste nozioni troveranno una compiuta collocazione nella cosiddetta “teoria delle segnature”, secondo cui l’uomo e le malattie fanno parte integrante della natura, ed esistono delle analogie di forma e sembianza tra malattia, organo ammalato e pianta destinata a guarirli (1, 2). Questa teoria, la ritroviamo delineata in Plinio e in Dioscoride, quest’ultimo un medico greco che, al seguito delle truppe dell’imperatore romano Nerone, ebbe modo di fare molteplici viaggi, raccogliere numerose ricette terapeutiche e compilare, sul finire del II sec. d.C. un trattato di materia medica, con un erbario medicinale straordinariamente illustrato, che sarà tenuto in alta considerazione sino al XVIII secolo. La teoria delle segnature, venne oltremodo sviluppata durante il periodo rinascimentale da Giovanni Battista della Porta - autore di una “*Phytognomonica*” - e, in modo ancor più fecondo, da Paracelso. Quest’ultimo, fautore di una nuova dottrina, misto di astrologia, alchimia e protochimica, inaugurerà di fatto la pratica della *spagyrica* (dal greco “estraggo e raccolgo”), la quale segna la nascita della nozione moderna di “principio attivo” in farmacologia.

Sebbene la teoria delle segnature risulterà piena di fantasiose attribuzioni e di innumerevoli esempi in cui le analogie di forma non manterranno le aspettative curative, essa “segna” comunque una tappa storica importante nel percorso che indirizzerà nei secoli successivi lo sviluppo della medicina e quindi della farmacologia.

L’introduzione del metodo scientifico-sperimentale, l’invenzione di nuovi strumenti per lo studio sempre più oggettivo, minuzioso ed accurato dei processi fisiopatologici, l’affermarsi della chimica moderna, l’utilizzazione di tecniche e procedure sempre più innovative in ogni campo, avvieranno nel corso dei secoli e poi dei decenni, un avanzamento formidabile delle conoscenze medico-farmacologiche.

In tutto questo percorso la forma e le sembianze, potremmo dire, non tradiranno le aspettative ma anzi, sotto taluni aspetti, indirizzeranno nuovamente e talora rilanceranno in maniera formidabile gli sviluppi e le conquiste della farmacologia.

Verso al fine del 1700, ad esempio, Edward Jenner, pren-

dendo spunto dalle evidenti analogie di forma tra il vaiolo umano e quello bovino, e ispirato dai racconti aneddotici che riferivano come fosse impossibile contrarre una seconda volta il vaiolo per i mungitori che si infettavano le mani con la sua variante bovina, ideò la pratica dell’ “innesto” preventivo del vaiolo vaccino (*cow pox*) nell’uomo: iniziava l’era strabiliante delle vaccinazioni.

Nel 1820, ad esempio, dai tuberi nodosi del colchico - pianta così denominata da Dioscoride perché trovata in abbondanza nella vecchia provincia della Colchide, sulla sponda orientale del Mar Nero, altrimenti nota anche come ermodattilo (= dita di Ermes) perché i fiori si dipartono come le cinque dita di una mano, e sin da tempi remoti utilizzata per la podagra, perché l’aspetto nodoso dei tuberi ricordava le dita dei gottosi - verrà isolato il principio attivo, poco dopo caratterizzato come alcaloide e denominato colchicina: uno dei primi principi farmacologici specifici di derivazione chimica estrattiva.

La seconda metà del 1800 vede la nascita della patologia cellulare, della medicina sperimentale, della batteriologia e della radiologia, nonché il radicalizzarsi degli studi sul metabolismo e sulle sostanze organiche: i criteri eziopatogenetici delle malattie si spostano sempre più dai sintomi alle cause, mentre appare sempre più evidente che l’universo dei viventi è scritto in lettere biochimiche (2, 3).

È l’alba di un processo inarrestabile che vedrà l’inizio della comprensione in chiave moderna delle basi molecolari e genetiche delle malattie e dei meccanismi di azione ed interazione farmacologica.

Emil Fiscer, agli inizi del Novecento, descrivendo le interazioni tra farmaci e strutture dell’organismo, paragonava i farmaci a chiavi ed i loro recettori a serrature: quale miglior auspicio esemplificativo per la futura realizzazione di farmaci dotati della desiderata selettività e specificità biologica!

Gli ultimi 100 anni hanno visto, nella prima metà, lo sviluppo ed il consolidamento delle conoscenze relative, sia alla costituzione chimica dell’organismo che all’organizzazione strutturale funzionale della cellula e degli organuli in essa contenuti, nonché ai processi metabolici che vi si svolgono. L’interazione tra gli sviluppi delle conoscenze medico-biologiche e quelle farmacologiche, talora favorita dalla serendipità (non sempre sinonimo di puro caso), hanno portato alla scoperta, all’isolamento, alla emisintesi o alla sintesi di nuovi principi terapeutici, tra cui i primi antibiotici ed i chemioterapici, che avranno un enorme impatto sulle aspettative e sulla qualità della vita.

La seconda metà del secolo si apre con un’avanzamento epocale, forse la più grande scoperta scientifico-biologica di tutti i tempi: la struttura a *doppia elica del DNA*, esempio oltremodo emblematico del riconoscimento dell’importanza fondamentale della configurazione spaziale e della complementarità dei vari costituenti, in questo caso delle basi azotate, per la realizzazione delle loro interazioni e funzioni biologiche.

La ricostruzione delle basi molecolari della reazione antigene-anticorpo, dei processi di replicazione, trascrizione e traduzione del DNA (con la loro lettura "a stampo"), delle relazioni intrinseche tra sequenza della composizione aminoacidica, struttura proteica (equivalente morfologico della composizione) e funzione (equivalente dinamico della forma), la caratterizzazione di diversi recettori, ligandi e siti attivi delle molecole (nella loro configurazione spaziale tridimensionale, dove la forma del ligando si adatta specificamente a quella del bersaglio) rappresentano alcuni esempi dell'enorme importanza ormai assegnata all'assetto e all'aspetto morfologico-strutturale nei diversi processi funzionali considerati.

L'importanza della forma e delle sembianze macroscopiche, di antica memoria, si è ormai tramutata in quella della conformazione molecolare dei siti attivi e d'interazione delle varie componenti chimiche coinvolte nei diversi processi funzionali.

La loro analisi ha sempre più permesso di individuare e caratterizzare: i potenziali farmacofori, vale a dire la struttura necessaria per avere una determinata azione biologica; i bio-isotteri, vale a dire gruppi funzionali chimici differenti ma dotati della stessa attività biologica; le ragioni delle differenti attività che sovente palesano le due forme enantiomere di una molecola "chirale"; l'importanza critica della conformazione spaziale per l'attuazione di diverse azioni ed interazioni farmacologiche; e così via.

All'indice chemioterapico (= dose massima curativa/ dose massima tollerata) è subentrato il rapporto struttura/attività (*structure-activity relationship*, SAR) e il rapporto quantitativo di attività-struttura (*quantitative structure-activity relationship*, QSAR). SAR e QSAR sono ora posti a fondamento della attuale chimica farmaceutica, cioè la disciplina che si occupa della modifica sistematica delle strutture chimiche per identificare molecole con le proprietà biologiche desiderate. Contestualmente i farmaci sono stati selezionati mirando sempre più alla loro potenza oltre che alla loro specificità.

In quest'ultimi decenni, gli avanzamenti impressionanti nella conoscenza scientifica e nella sua applicazione tecnologica, i progressi delle tecniche d'immagine, della biologia molecolare, della chimica e dell'informatica, hanno dischiuso orizzonti avvincenti e stanno sempre più rivoluzionando il modo in cui vengono individuati i nuovi farmaci (4-7).

È stato così possibile, non solo analizzare i composti chimici nella loro struttura tridimensionale spaziale ed ottenere un modello realistico dei bersagli farmacologici, ma anche di disegnare e realizzare ligandi in modo che la loro forma si adatti a quella del bersaglio, o a più bersagli volutamente. Persino quando si ignora la struttura tridimensionale di una componente è talora possibile modellarla a partire dalla struttura di un'altra componente imparentata.

La progettazione razionale dei farmaci, il modellamento molecolare, la manipolazione ed ottimizzazione chimi-

ca, sono diventati un aspetto trainante della ricerca farmacologica.

L'utilizzazione di apparecchiature automatizzate specializzate nella sintesi parallela e nello *screening* per l'attività farmacologica di composti chimici, ha permesso ai laboratori di chimica farmaceutica di aumentare considerevolmente il numero di composti disponibili per gli studi SAR.

L'avvento delle tecnologie di chimica combinatoria e di saggi ad alta resa (*high throughput screening*, HTS) negli anni '90, ha condotto ora allo sviluppo dell'*ultra high throughput screening* (uHTS): procedure con le quali si può procedere allo *screening* di diverse centinaia di migliaia di composti al giorno contro un *target* mirato, in modo da selezionare gli "hits", vale a dire quelli con le migliori caratteristiche preliminari e che hanno maggiore possibilità di diventare un farmaco.

Considerevoli progressi sulla progettazione razionale dei farmaci basata sul rapporto struttura-azione, hanno nel frattempo condotto allo sviluppo di diversi metodi per predire l'affinità di legame di un farmaco basata sulla struttura, per scegliere tra le centinaia di migliaia di ligandi potenziali interessati, in modo da selezionare i più promettenti candidati da avviare alla ulteriore sperimentazione.

La scoperta farmacologica computer-assistita (*the computer aided drug discovery*, CADD) è diventato in questo scenario un campo in continua espansione. L'industria farmaceutica, nella speranza di migliorare sempre di più la produttività di quella che si definisce R&D (*Research & Development*), vale a dire il numero di nuove entità molecolari che raggiungono il mercato - ha allestito, con l'ausilio di programmi informatici, immense librerie di composti virtuali: una tecnica nota anche come sintesi "in silico", che permette di guidare la scelta tra un gran numero di potenziali di farmacofori, in modo da non doverne produrne che pochissimi da avviare alla successiva sperimentazione.

I farmaci più venduti attualmente, hanno praticamente avuto origine in laboratorio, a partire da ricerche effettuate negli ultimi venti anni. L'applicazione del computer nella ricerca farmacologica, della modellizzazione molecolare, della cristallografia a raggi X, hanno permesso di chiarire in maniera ed in misura, prima inimmaginabili, la natura dell'interazione tra enzimi e ligandi, e di progettare e realizzare farmaci non più basandosi solo sulla base dei risultati empirici, su tentativi ed errori, bensì valutando sistematicamente le strutture dei *targets* ed i punti d'interazione del farmaco. Un tale protocollo di ricerca ha condotto, ad esempio, alla scoperta ed allo sviluppo degli inibitori della pompa protonica (Omeprazolo) nonché degli ACE-inibitori (Captopril) che tanta importanza hanno ora in campo terapeutico, anche in ambito nefrologico. Tra i farmaci che hanno avuto origine in laboratorio, da ricerche effettuate negli anni '80 e '90, potremmo annoverare: atorvastatina, sinvastatina, pravastatina, amlodipina, eritropoietina- α , salmeterolo, lansoprazolo, esomeprazolo, aledronato, gabapentin, sertralina, paroxetina, risperidone, olanzapina, ven-

lafaxina, clopidrogel e numerosi altri farmaci ancora, con un impatto profondo sulle possibilità terapeutiche attuali, anche nei pazienti renali.

Il terzo millennio si è aperto con il sequenziamento del genoma umano, un formidabile impulso alla *drug discovery*, alla farmacogenomica, alle bioterapie. Questa rivoluzione nelle conoscenze ha dischiuso orizzonti avvincenti, compresi quelli della “*chemical genomic*” e la “*reverse chemical genomic*” che si occupano dell’impatto che i farmaci hanno sui geni, così da permettere una migliore disegno e selezione dei farmaci candidati. Si intravedono anche i potenziali terapeutici della *RNA interferenza*, (RNAi) (8). È inoltre sopravvenuta anche la proteomica “in silico” ed è partita su scala mondiale l’iniziativa di definire la genomica strutturale, indirizzata alla determinazione delle proteine in “*high throughout mode*”, così da fornire gli specifici dettagli dei *targets*.

Nei progressi delle conoscenze di base, della biologia, della chimica, della genomica, della proteomica e dei meccanismi ancora reconditi di alcune malattie, si fondano ora le maggiori speranze per la scoperta delle future medicine (9).

In tutte queste aspettative predomina evidente e più che mai incontrastata, la ricerca di nuovi chemotipi basata sull’assunto struttura-forma-funzione, che pure affonda le sue radici molto indietro nella storia dell’uomo. Come dall’estrazione delle piante si è passati a quella delle sostanze chimiche in esse contenute, così dalle aspettative basate sull’aspetto macroscopico dei rimedi si è passati, dopo millenni, alle attuali conoscenze in termini di composizione-conformazione spaziale-azione molecolare e, quindi, sub-molecolare dei farmaci.

In tutta questa rievocazione storica che pare una celebrazione della sostanza della forma e della forma della sostanza, nulla sembra poter sfuggire ormai a questa tendenza nelle scienze farmacologiche, che ora più che mai predomina nell’aspettativa di scoprire, disegnare e produrre i farmaci di domani. Una storia affascinante, in sempre più rapido progresso.

Riassunto

L’immagine, l’immaginario e l’immaginato guidano più che mai la ricerca farmacologica e predomina, nelle aspettative riguardo l’individuazione e l’allestimento di un potenziale farmaco, il concetto di “forma”, corroborato ed implementato dalle più recenti e strabilianti acquisizioni dei rapporti esistenti in campo biologico tra forma, struttura e funzione. In quest’articolo viene presentata una breve ricostruzione storica di come la “forma” abbia rappresentato sin ai primordi, un importante criterio-guida nella scelta di potenziali rimedi farmacologici e di come, nell’era delle biotecnologie e dell’informatica, la costruzione di nuovi farmaci basata sull’assunto del requisito forma-funzione sia tra le più promettenti modalità nella ricerca di nuovi rimedi farmacologici, anche in campo nefrologico.

Ringraziamenti

Desidero ringraziare il Rettore dell’Università di Perugia, Prof. Francesco Bistoni, per la sua illuminata opera di valorizzazione dei testi antichi conservati in questo Ateneo.

Indirizzo degli Autori:
Prof. Enrico Capodicasa
Dip. di Medicina Clinica e Sperimentale (Sez. MISO)
Università degli Studi di Perugia
Policlinico Montelucre
06100 Perugia
e-mail: encap@unipg.it

Bibliografia

1. Lyons, Albert S. *Medicine. An Illustrated history*. Abradale Press, Harry N. Abrams, Inc., Publisher New York. 1978.
2. Dousset JC, *Histoire des médicaments des origines à nos jours*, Payot, Paris, 1985.
3. Hartung EF. History of the use of Colchicun and related medicaments in gout. *Ann Rheum Dis* 1954; 13: 190.
4. *In Quest of Tomorrow’s Medicines* by Jurgen Drews. New York: Springer; 2003.
5. *A textbook of drug design and development*, Harwood Academic Publisher, Amsterdam, 1996.
6. *Combinatorial Chemistry*. Editor: Morales, Guillermo. Publisher: Academic Pr Dec 2003.
7. *Chemoinformatics*. Gasteiger, Johann / Engel, Thomas Editors 2003.
8. Mechanisms of Disease: RNA Interference. *NEJM*, 2004, 351: 1772-7.
9. Worldwide Protein Data Bank (wwPDB). At: <http://www.wwpdb.org>