

L'appuntamento odierno, appartenente alla tematica ricorrente dello screening di collezioni di composti o di librerie, considera la ricerca farmaceutica e la strategia per determinare a quali screening una collezione di composti debba essere sottoposta secondo un modello "classico" di screening HTS (high throughput, vedi una rubrica precedente) (Figura 1). Premettiamo che la terminologia usata (positivi, leads, candidati clinici ecc.) può essere diversa da quella familiare ad alcuni Lettori, ma ci servirà per illustrare i punti chiave del processo di screening.

Il concetto di HTS implica l'uso di molti composti (diversità chimica, Figura 1; la sintesi e la selezione di diversità chimica primaria sono spesso trattate in questa rubrica) da testare su un saggio primario per valutare la loro attività e, nel caso siano attive, per classificarli in base alla loro potenza. I positivi vengono usati per disegnare analoghi, sia utilizzando sintesi parallela sia classica, nella fase di lead generation; questi derivati (da poche centinaia a poche migliaia) sono testati su saggi low-throughput per determinarne con precisione la potenza, anche in sistemi in vivo, e la selettività nei confronti di target biologici simili. Da questo "profiling" biologico escono pochi lead, cioè molecole potenti sul target desiderato e selettive; essi servono come modelli per la sintesi di analoghi nella lead optimization, dove una dettagliata valutazione di efficacia in vivo caratterizza un piccolo numero di molecole (al massimo poche centinaia) secondo criteri aggiuntivi: se ne valuta la cosiddetta "druggability", cioè il potenziale che hanno di diventare un farmaco. Fra questi screening di supporto quelli fisico-chimici, come la solubilità e la lipofilia; quelli che determinano la tossicità del composto; quelli che ne determinano le proprietà ADME in vivo (assorbimento, distribuzione, metabolismo, escrezione). Questa fase di screening seleziona un candidato clinico, cioè una molecola pronta ad attraversare la fase clinica di caratterizzazione poi sfociante in un farmaco.

Fra i difetti riconosciuti di questo modello di screening vi è la valutazione di screening di supporto molto tardi; ciò ha portato ad altissime percentuali di lead, ottenuti attraverso dispendiose ricerche, caduti nel processo di drug discovery a causa di problemi di solubilità, tossicità, biodisponibilità od ADME.

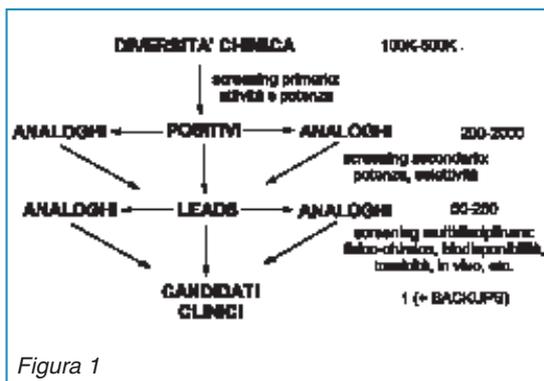


Figura 1

Un secondo, più moderno modello di screening farmaceutico è rappresentato in Figura 2.

L'introduzione di elementi razionali nella scelta della diversità chimica al più presto è essenziale; questi elementi razionali interessano soprattutto gli screening di supporto. Una larga fetta di diversità chimica (fino a milioni di composti, Figura 2) è testata usando metodi virtuali, cioè usando filtri computazionali che permettono di ridurre grandemente la numerosità. Fra essi, screening di reattività: composti recanti gruppi altamente reattivi, e quindi potenzialmente tossici, sono scartati; screening di caratteristiche chimico-fisiche: composti esageratamente idrofili o lipofili, e quindi scarsamente biodisponibili, sono scartati; screening virtuali ADME: composti recanti gruppi a provata instabilità metabolica o facilitante meccanismi escretivi sono scartati. Se, in più, esistono informazioni strutturali per confrontare le strutture screenate virtualmente con il sito attivo del target (ad esempio, struttura a raggi X del target, o studi NMR della proteina, o farmacofori generati al computer) si può ridurre la diversità virtuale a numeri molto più bassi (1-10K, Figura 2). Questa riduzione permette l'introduzione di valutazioni reali ADME, o chimico-fisici, nella fase di lead discovery e quindi, aumentando la caratterizzazione anticipata dei lead, di ridurre il rischio di caduta durante lo sviluppo clinico di farmaci potenziali (Figura 2).

Alcune recenti pubblicazioni possono essere segnalate al Lettore. Fra gli screening chimico fisico, ricordiamo un metodo HTS LC/MS per determinare il CHI (chromatographic hydrophobicity index) (G. Camurri, A. Zaramella, *Anal. Chem.*, 2001, **73**, 3716); un metodo HTS basato su nefelometria laser per determinare la solubilità acquosa (C.D. Bevan, R.S. Lloyds, *Anal. Chem.*, 2000, **72**, 1781); un metodo HTS cromatografico per la determinazione dei profili di impurezze di composti ad attività farmacologica (J.A. Blackwell *et al.*, *Chromatographia*, 2000, **51**, 157). Fra gli screening ADME/in vivo, ricordiamo metodi HTS virtuali e sperimentali per la previsione e la determinazione dell'assorbimento intestinale (P. Stenberg *et al.*, *J. Med. Chem.*, 2001, **44**, 1927) e metodi atti ad aumentare il throughput di saggi classici in vivo (A. Leone-Bay *et al.*, *J. Med. Chem.*, 2000, **43**, 3573).

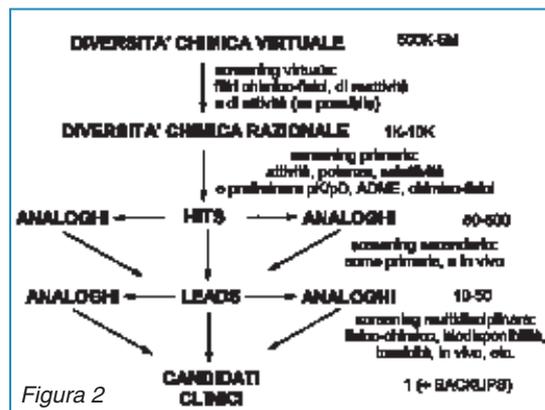


Figura 2