

DALL'INFOMETRIA ALLA CHEM- E BIO-INFORMATICA

Una proposta di soluzioni che includono programmi software scientifici, ma soprattutto contengono consulenza nell'impostazione del progetto, formazione e assistenza nell'utilizzo dei vari strumenti di calcolo, nonché valutazione critica dei risultati

“Ci proponiamo come società di servizi, piuttosto che di sola distribuzione software. Per di più, i software distribuiti sono frutto di una continua e accurata ricerca nel mercato internazionale di nuove soluzioni e di una loro attenta valutazione, al fine di offrire alle aziende nazionali, prevalentemente del settore farmaceutico, ma non solo, prodotti che rappresentino lo stato dell'arte per ogni spe-

cifico settore”. Chi parla è Massimo Mabilia, che di S-IN Soluzioni Informatiche è direttore. “Oltre a soluzioni italiane – prosegue il manager – proponiamo ad esempio, software sviluppati in Russia, Canada, Svezia, Lituania e, naturalmente, in USA. Per realizzare quanto appena accennato, ho strutturato un'organizzazione “a matrice”. Per ogni area di competenza è stato designato un

referente che si occupa delle relazioni con i clienti, dei contratti, delle vendite software, e un *applications specialist*, i cui compiti riguardano il supporto tecnico, la formazione, lo svolgimento dei lavori commissionati e la partecipazione a congressi. Questa struttura richiede buone capacità organizzative di ciascun componente, spirito di gruppo e conoscenze di base relative a tutti i settori di

interesse per la società; nei confronti del committente, che ci percepisce come un vero e proprio partner, permette la massima flessibilità nell'organizzare *team* di personale qualificato specifico per ogni progetto oltre a una maggiore rapidità nel fornire risposte”.

Dove operate geograficamente e con quale approccio al mercato?

“Siamo presenti, prevalentemente, sul mercato nazionale, quali distributori autorizzati e, per la maggior parte, esclusivi per l'Italia delle svariate soluzioni software che proponiamo; analogamente, i contratti di ricerca riguardano imprese e multinazionali sul territorio italiano. Grazie alle mie esperienze di lavoro negli USA e in Gran Bretagna nel 1980-1990, e alla costante partecipazione a congressi internazionali come sponsor e/o speaker (con presentazioni scientifiche realizzate in collaborazione con aziende o gruppi accademici italiani), S-IN ha una rete di contatti

Massimo Mabilia, fondatore e Managing Director di S-IN Soluzioni Informatiche



“I nostri software sono frutto di una continua e accurata ricerca nel mercato internazionale di nuove soluzioni e di una loro attenta valutazione”



Il grande impianto Basf a Ludwingshafen - GmbH

con centri di ricerca e società europee, soprattutto per quanto riguarda il settore della consulenza e ricerca su contratto. Da alcuni anni, inoltre, si propone come partner in progetti di ricerca europei per lo svolgimento di specifiche tematiche legate a *computer chemistry* e *life sciences*.

Quanto al nostro approccio al mercato, la filosofia consiste nell'offrire a ogni committente soluzioni che includono programmi software, ma soprattutto contengono consulenza nell'impostazione del progetto, formazione e assistenza nell'utilizzo dei vari strumenti di calcolo, valutazione critica dei risultati. Negli anni sono apparse alcune società di fatto nostre concorrenti, perlomeno in specifiche aree di applicazione: ma sono generalmente svanite o hanno cambiato settore. I nostri punti di forza sono le competenze professionali, l'esperienza accumulata e condivisa al nostro interno, la capacità di scegliere e utilizzare in modo sinergico i vari strumenti di calcolo e strategie per affrontare e risolvere problemi nel mondo della R&D”.

Come si articola l'offerta tecnologica?

“La gamma di soluzioni software proposte è ampia e può essere suddivisa per aree applicative. Per il settore della *modellistica molecolare* (dal quale la società è nata) offriamo soprattutto software Schroedinger, Wavefunction, Gaussian e Talete. Le applicazioni sono svariate: calcoli di quantomec-

canica, meccanica molecolare, Monte Carlo e dinamica molecolare, calcolo di descrittori molecolari per successivi studi QSAR/QSPR (relazione quantitativa fra struttura molecolare e attività biologica o, in generale, una certa “proprietà”), progettazione “in silico” (o virtuale, e quindi in alternativa alle attività sperimentali, quali sintesi e saggi “in vivo” o “in vitro”) di una molecola (generalmente un farmaco) con proprietà chimico-fisiche (solubilità, LogP/LogD, pKa, etc.) e ADMET (Assorbimento, Distribuzione, Metabolismo, Escrezione, Tossicità) desiderate, studio del *binding* legante-recettore, generazione di librerie virtuali di composti aventi opportune caratteristiche farmacologiche o, ancora, *virtual screening* (o *in silico screening*) di librerie per la selezione dei migliori candidati allo sviluppo farmaceutico. Di fatto, sono soprattutto le aziende farmaceutiche a fare uso di queste tecnologie allo scopo di aumentare la conoscenza di base sulla propria classe di farmaci e per concentrare impegno e risorse nella messa a punto di sintesi e nell'attuazione di test clinici sulle sole molecole che hanno maggior probabilità di diventare un farmaco. È, infatti, di fondamentale importanza ridurre al massimo i tempi ed i costi di sperimentazione dati gli elevati importi necessari per sostenere la ricerca e data la pressante concorrenza esercitata sulle industrie farmaceutiche italiane da parte delle multinazionali.



Che altro ancora?

“Per quanto riguarda il settore della *bioinformatica*, S-IN ha una collaborazione strategica e distribuisce i software sviluppati da BioDec (società nata come spin-off dell'Università di Bologna) dedicati alla post-genomica/proteomica. Una suite di software particolarmente interessante per l'industria farmaceutica, ma anche per la chimica, la cosmetica e l'alimentare, è ACD/Labs. Questa suite copre i settori della *predizione di proprietà chimico-fisiche, dell'elaborazione, archiviazione e condivisione di dati analitici e spettrali e della nomenclatura chimica*. È composta da oltre 40 moduli, ognuno dedicato a una particolare tecnica analitica, ma tutti con un'interfaccia grafica comune.

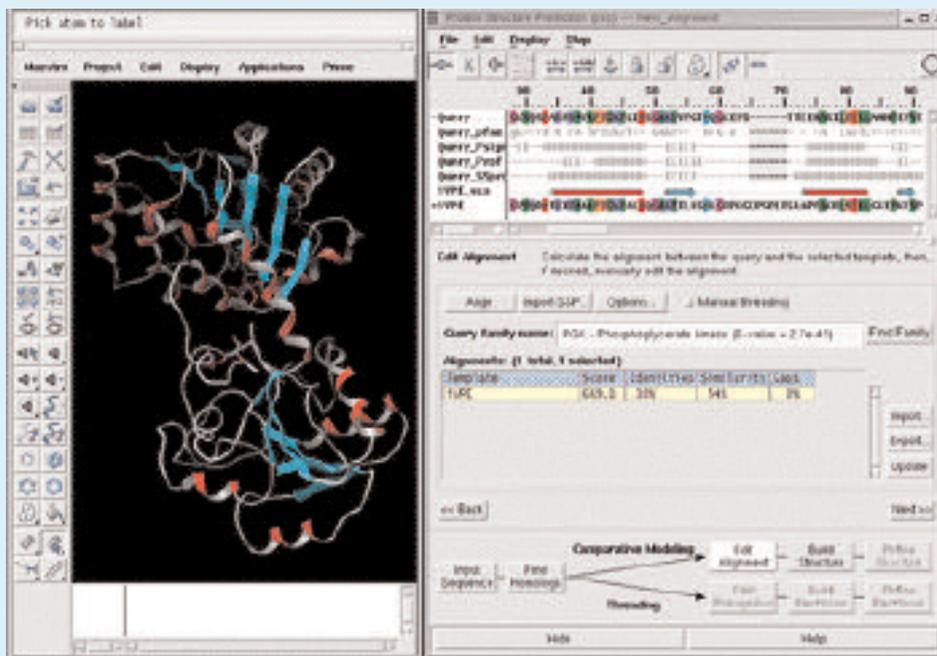
I moduli riservati alla predizione di proprietà chimico-fisiche (pKa DB, LogP DB, LogD, Solubility DB) basano il calcolo su un database di strutture per le quali la grandezza sperimentale è nota. Inoltre, offrono la possibilità di migliorare la predizione, per specifiche classi strutturali di interesse, mediante l'incremento del database con dati di proprietà (“system training”). Di particolare rilievo sono i moduli dedicati alla spettroscopia NMR: H-NMR e C-

NMR Manager; H-NMR e C-NMR Predictor. I “Manager” permettono di importare dati grezzi da qualsiasi strumento e offrono metodi avanzati per l'elaborazione del dato: ad esempio, permettono di correlare una struttura molecolare al corrispondente spettro, l'autoassegnazione associa automaticamente i segnali ai relativi protoni oltre a individuare e misurare le costanti di accoppiamento, “intelligent bucketing” (molto utilizzato nel settore metabonomico) consente di suddividere lo spettro in intervalli regolari (“bucket”) senza perdere la correlazione tra segnali appartenenti allo stesso multipletto e quindi di preparare lo spettro per una successiva analisi statistica multivariata. I “Predittori” (1D e 2D) sono in grado di simulare uno spettro a partire da una struttura molecolare facilitando così l'interpretazione di spettri particolarmente complessi. I vantaggi che si ottengono dall'impiego di questi moduli sia in applicazioni inerenti alla ricerca, sia in analisi di routine, ha contribuito a una loro vasta diffusione nelle aziende e nei centri universitari.

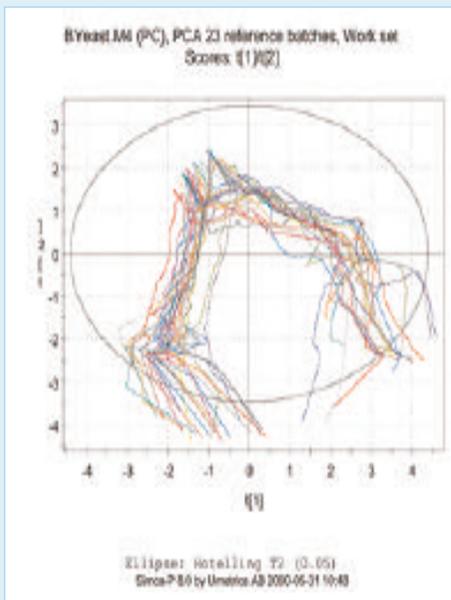
Particolare attenzione è riservata da ACD/Labs alla gestione dei dati analitici ed alla loro condivisione tra laboratori di uno

Alcune tra le nostre forniture relative al settore della modellistica molecolare riguardano, ad esempio, i moduli Schrodinger per “ligand-based drug design” (LigPrep, Phase), “structure-based drug design” (Glide, Qsite/Jaguar) e modellazione di proteine per omologia (Prime), associati a Spartan (software per calcoli di meccanica molecolare e quantistica, sviluppato da Wavefunction) e al software italiano Dragon (sviluppato da Talete) che rappresenta lo stato dell'arte nella generazione di descrittori molecolari impiegati in studi QSAR/QSPR.

La possibilità di fornire indicazioni attendibili sull'attività biologica di una molecola o sulla sua tossicità rappresenta un supporto formidabile nei progetti di ricerca del farmaceutico: S-IN propone il software russo Pass (Prediction of Activity Spectra for Substances) in grado di fornire la probabilità che una sostanza sia attiva o inattiva nei confronti di oltre 2.400 fra effetti farmacologici, meccanismi di azione, mutagenicità, carcinogenicità, teratogenicità e embriocitotossicità. Alcuni dei software della società CompuDrug sono invece dedicati, in particolare, alla predizione di metabolismo, retro-metabolismo e tossicità. Di particolare interesse i recenti programmi della società lituano-canadese Pharma Algorithms, anch'essi dedicati al mondo farmaceutico, con moduli per predizioni di proprietà ADME e tossicità.”



Homology modelling: risultati di calcoli ottenuti con Prime (Schrodinger)



Simca-Batch On-Line (Umetrics): grafici per il controllo in tempo reale di variabili di processi batch

stesso sito o appartenenti a siti diversi di un'azienda. La semplice e veloce reperibilità delle informazioni, la loro condivisione tra personale autorizzato e la presenza di sistemi di sicurezza e controllo di accesso ai dati, sono i requisiti fondamentali per una efficace gestione dei risultati prodotti e per la diffusione della conoscenza che, giorno per giorno, viene generata in un'azienda. Diversi moduli sono dedicati a questa funzione; del programma ChemFolder, ad esempio, sono state effettuate in Italia numerose installazioni."

E per ciò che concerne la chemiometria?

"Del tutto trasversale, rispetto alla tipologia delle aziende cui si rivolge, è il settore della chemiometria. Per tale comparto S-IN distribuisce i software della storica e prestigiosa società svedese Umetrics. Due sono le applicazioni generali per le quali la chemiometria offre validi strumenti: l'analisi multivariata dei dati (MVA) e la progettazione di esperimenti (DOE). La prima è una metodologia statistica adatta all'analisi di matrici complesse di dati, indipendentemente dalla loro origine (misure sperimentali o calcolate, di laboratorio o di produzione). Permette di analizzare l'insieme di dati nella sua interez-

za rilevando facilmente "outliers", correlazioni, andamenti, raggruppamenti, consentendo altresì di effettuare classificazioni, di generare e validare modelli interpretativi con potere predittivo. Il software "Simca-P+" permette anche a coloro che non sono inizialmente esperti del settore, di applicare con successo la metodologia e di analizzare i risultati mediante grafici facilmente interpretabili e altamente informativi.

La progettazione di esperimenti consente di ottenere la massima informazione dal minor numero possibile di esperimenti: si può dimostrare che la quantità di informazione ottenibile da un numero prefissato di prove sperimentali dipende fortemente dall'organizzazione delle prove stesse. Questo metodo fornisce gli strumenti per lo studio del sistema in esame mediante un numero limitato di prove altamente informative e per analizzare i risultati con rigorosi metodi statistici e semplici visualizzazioni. Il software Modde guida l'operatore nell'impostazione del problema, propone i "piani sperimentali" (modalità con la quale le prove dovranno essere svolte) compatibili con il sistema in esame e offre gli strumenti per l'analisi e l'interpretazione dei risultati."

Guardando al futuro?

"La strategia generale di S-IN è consolidare e rafforzare la presenza nei settori strategici, farmaceutico per primo, e, al tempo stesso, di penetrare ulteriormente in nuovi comparti: chimico, agro-chimico, cosmetico, alimentare, materiali, etc. Abbiamo anche l'ambizione di proporre, a breve medio-termine, specifici software e servizi non solo al mondo R&D, ma anche al segmento della produzione. Infatti, le soluzioni Umetrics On-Line sono dedicate all'applicazione dell'analisi multivariata al controllo, in tempo reale, di processi produttivi ("SPC: Statistical Process Control"). Questi sistemi consentono di monitorare e agire sul processo durante tutte le sue fasi, al fine di assicurare il suo corretto svolgimento e quindi la qualità del prodotto finito".

S-IN Soluzioni informatiche

Con un organico di 9 unità, tra laureati in chimica o chimica farmaceutica, e un giro d'affari prossimo al milione di euro, S-IN Soluzioni Informatiche opera nei settori della chemiometria, dell'infometria e della bioinformatica. La società è stata fondata nel 1994 come prosecuzione e sviluppo dell'attività di consulenza di Massimo Mabilia, nel settore del *computer-aided drug design*, che prevedeva il supporto ad aziende farmaceutiche nella scelta e nello sviluppo di metodi, nonché lo svolgimento di parte di progetti di ricerca. A tale attività, si è affiancata, negli anni, la distribuzione di software dedicati inizialmente al settore della modellistica molecolare. In seguito, S-IN Soluzioni Informatiche ha acquisito la distribuzione di numerose altre soluzioni software inerenti alla predizione di proprietà chimico-fisiche, la predizione di attività biologica e tossicologica, l'elaborazione e gestione di dati analitici e spettrali, la nomenclatura chimica. In parallelo, ha gradualmente aumentato il personale specializzato nei vari settori, in modo da poter fornire alle società supporto nella scelta dello strumento software più adeguato a soddisfare le varie esigenze di R&D, formazione e assistenza per l'uso del software, in aggiunta alla consolidata esperienza nella scelta e utilizzo dei vari metodi e programmi a disposizione. Con i software dedicati al settore chemiometrico, la cui distribuzione è stata acquisita nel 2003, S-IN Soluzioni Informatiche ha la possibilità di proporre servizi e prodotti a qualsiasi azienda che abbia la necessità di analizzare i propri dati (siano essi di laboratorio o di produzione) al fine di estrarre la massima informazione, o che avverta l'esigenza di organizzare una serie di prove sperimentali (per la messa a punto di un nuovo processo/prodotto o per l'ottimizzazione di un processo/prodotto esistente) secondo un metodo efficace e altamente informativo: "DOE" (Design of Experiments).



Il team S-IN. Da sinistra in alto: M.Stocchero, L.Broccardo, M.Mabilia, R.Bonifaci, F.Magnaguagno, M.Parenti, A.Zerbato, L.Ciampaneli, E.Fioravanzo