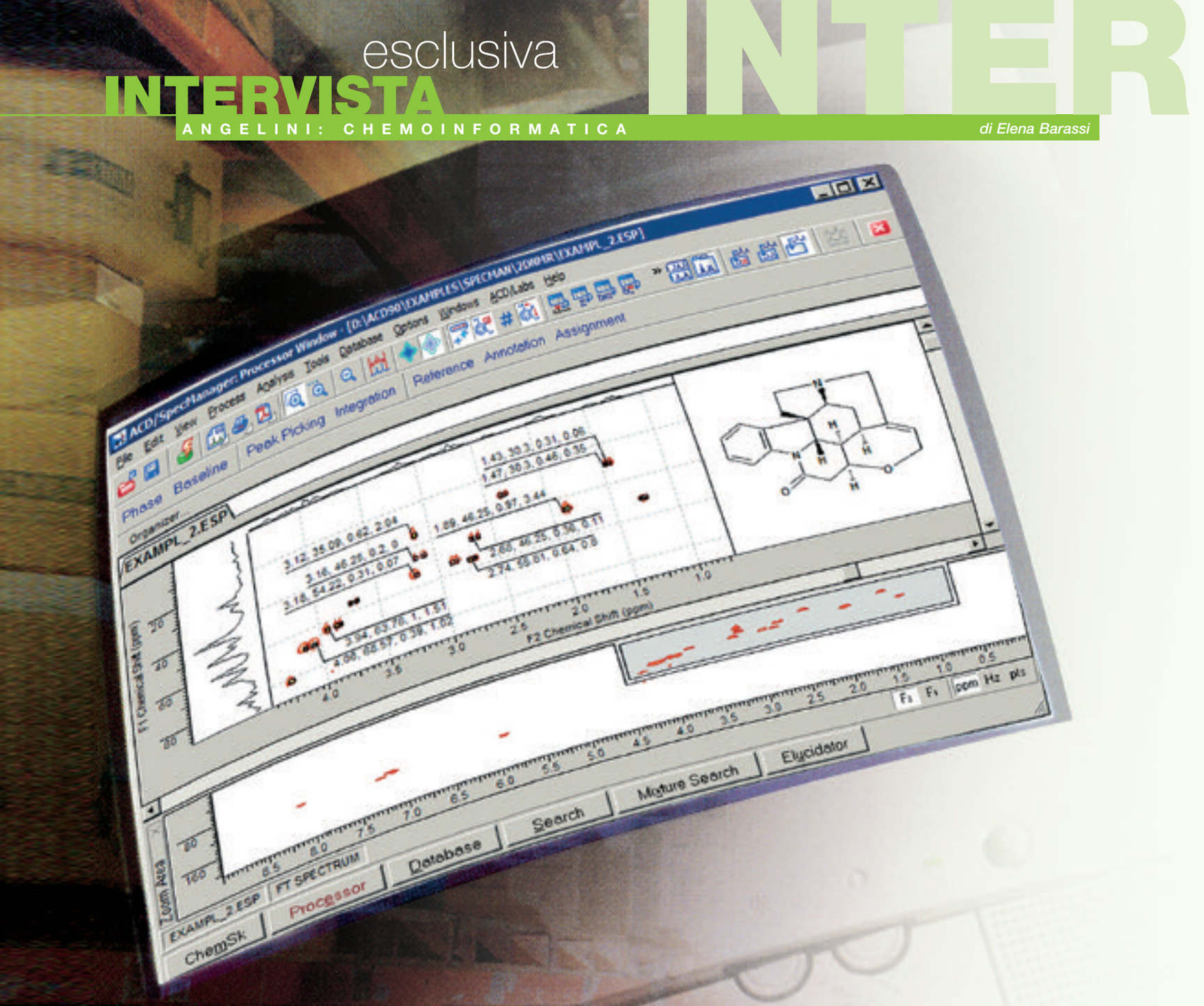
esclusiva

INTERVISTA

ANGELINI: CHEMOINFORMATICA

di Elena Barassi




# CHEMOINFORMATICA: una strategia vincente nel drug design

***Per la scelta dei diversi pacchetti software, l'allestimento della piattaforma tecnologica e la formazione del personale Angelini si è avvalsa della consulenza di S-IN Soluzioni Informatiche. La collaborazione è ormai decennale e continua tutt'oggi sia per quanto riguarda l'aggiornamento dei vari software e l'acquisizione di nuove soluzioni, sia attraverso attività di ricerca su contratto.***

*Il Dott. Nicola Cazzolla, responsabile del dipartimento di chimica nel centro di S. Palomba*

Nata in Italia all'inizio del Novecento, Angelini è oggi un gruppo internazionale di medie dimensioni che opera con strutture proprie in Italia, Spagna, Portogallo e nei Paesi dell'Europa dell' Est. Ha inoltre una partecipazione in Elder Pharma, una importante società indiana. I suoi prodotti sono presenti in oltre 60 Paesi grazie sia a una capillare rete di licenziatari che ad accordi strategici con aziende locali.

Il gruppo, guidato dal Presidente Francesco Angelini, nipote del fondatore, è nel panorama italiano una grande realtà imprenditoriale con quasi 2.500 dipendenti, un fatturato annuo di circa 1.000 milioni di euro, e un investimento in ricerca del 15% circa del fatturato.

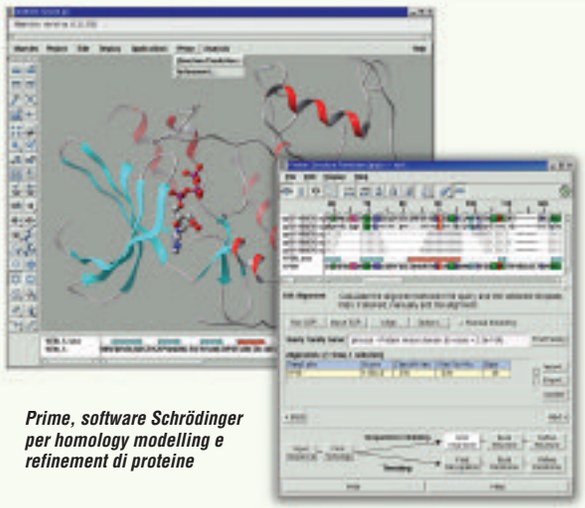
Tra la fine degli anni Ottanta e l'inizio degli anni Novanta la società ha posto le basi per una organizzazione moderna dei laboratori ricerche in linea con le esigenze di un mercato sempre più selettivo e competitivo. Nel 1990 è stata inaugurata la nuova sede del Centro di Ricerca a Santa Palomba, a sud di Roma, che accoglie più di cento ricercatori. La ricerca è principalmente indirizzata ai settori dell'analgesia e dell'infiammazione, aree terapeutiche in cui l'azienda vanta solide competenze e lunga tradizione. "Uno degli obiettivi più importanti della ricerca Angelini" - spiega il dott. Nicola Cazzolla, responsabile del dipartimento di chimica nel centro di S. Palomba – "è l'identificazione di prodotti per il trattamento del dolore, sia di tipo acuto che cronico. In questo settore, l'azienda è impegnata su due fronti: l'identificazione di nuovi composti attivi sul dolore neuropatico e la ricerca di molecole dotate di attività analgesica dal meccanismo d'azione innovativo e con ridotti effetti collaterali rispetto ai farmaci attualmente sul mercato.

Nel settore della ricerca clinica, in seguito al successo della registrazione e della commercializzazione dell'antibiotico prulifloxacina, sono in corso studi volti ad identificarne nuove indicazioni terapeutiche soprattutto per patologie in cui gli antibiotici di vecchia generazione stanno perdendo di efficacia a causa dell'insorgenza di batteri resistenti al trattamento.

Un altro obiettivo chiave della ricerca è l'acquisizione da terze parti di molecole in diverse fasi di sviluppo, cosa che consente all'azienda di avere una pipeline completa con prodotti in tutte le diverse fasi dello sviluppo. A tale scopo il Centro Angelini ha avviato collaborazioni proficue sia con strutture universitarie italiane e

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 cheminformatica, 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, la società ha acquisito la distribuzione di numerose altre soluzioni software inerenti la 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 ai propri clienti 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 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).

*L. Broccardo, applications specialist e M. Mabilia, fondatore e Managing Director di S-In Soluzioni Informatiche*



*Prime, software Schrödinger per homology modelling e refinement di proteine*

internazionali, sia con aziende di piccole e medie dimensioni. Accanto a questi progetti di ricerca, sono poi in essere numerose linee di studio relative ad attività di drug delivery e di line extension, che hanno lo scopo di identificare dosaggi, vie e modalità di somministrazione innovativi per farmaci noti e identificarne nuove possibili indicazioni terapeutiche."

**Quali sono le più recenti innovazioni tecnologiche utilizzate nell'ambito della vostra ricerca?**

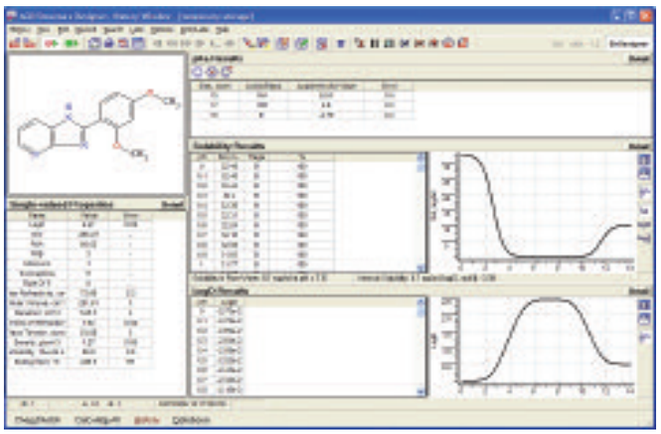
"La recente introduzione di una nuova piattaforma informatica basata sull'utilizzo delle più avanzate metodologie di Chemoinformatica (impiego di strumenti informatici per la risoluzione di problematiche di tipo chimico) ha permesso una maggiore rapidità in fasi fondamentali del processo R&D e, contemporaneamente, l'apertura di nuovi progetti interni alle aree terapeutiche di maggiore interesse. Punto di forza della chemoinformatica è la possibilità di dedurre importanti informazioni sull'attività o sulle proprietà di un composto prima ancora di sintetizzarlo. Questo riduce il numero di composti che è necessario sintetizzare e saggiare in vitro prima di arrivare a una struttura dall'attività interessante abbattendo costi e tempi di ricerca. Tramite simulazioni di interazioni farmaco-recettore, si ottengono informazioni riguardanti l'attività biologica delle molecole utili per permettere l'individuazione e l'ottimizzazione di un *lead*. Parallelamente è possibile stimare *in silico* con una buona approssimazione alcune proprietà chimico-fisiche quali solubilità, lipofilia e pKa. In questo modo si escludono a priori dal processo di sviluppo i composti che non presentano le caratteristiche ideali per diventare farmaci e si ottengono informazioni importanti su come modificarne la struttura per ottenere le caratteristiche volute. Allo stesso tempo si ricavano informazioni sulle proprietà ADMET (Assorbimento, Distribuzione, Metabolismo, Escrezione, Tossicità), che descrivono come il potenziale farmaco sarà assorbito e metabolizzato dall'organismo e ne ipotizzano gli effetti tossici.

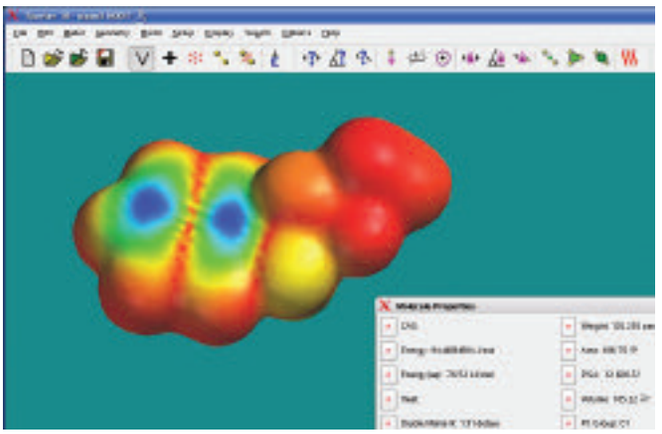
In sintesi, il grande vantaggio offerto dall'impiego di metodi e strategie computazionali dedicati al settore *drug discovery* è la possibilità di generare una "libreria virtuale" di molecole (cioè una libreria di strutture le cui caratteristiche sono descritte da algoritmi matematici) e studiarne le proprietà di interesse "a priori", cioè prima della sintesi. Poiché oggi sono disponibili calcolatori veloci e strumenti software in grado di effettuare predizioni con un ottimo grado di approssimazione, è possibile estendere lo studio *in silico* a milioni di molecole anche in casi in cui la sintesi di milioni di composti non sarebbe praticabile."

**Quali strumenti software ha scelto Angelini per questo settore così importante della ricerca?**

"La gamma di strumenti informatici a nostra disposizione è ampia, ed è frutto di un investimento progressivo e pianificato nel tempo nell'ambito della modellistica molecolare, dell'ottimizzazione del profilo chimico-fisico e ADMET, e nel settore della gestione dei dati. Per la scelta dei diversi pacchetti software, l'allestimento della piattaforma tecnologica e la formazione del personale ci siamo avvalsi della consulenza di **S-IN Soluzioni Informatiche**. La collaborazione tra Angelini e S-IN è ormai decennale e continua tutt'oggi sia per quanto riguarda l'aggiornamento dei vari software e l'acquisizione di nuove soluzioni, sia attraverso attività di ricerca su contratto. Nell'ambito della modellistica molecolare, tra le diverse soluzioni disponibili sul mercato, abbiamo scelto i software prodotti da Schrödinger per l'elevato contenuto scientifico, l'accurata interfaccia grafica che ne facilita l'uso ed il buon rapporto tra qualità e costo. Gli algoritmi di calcolo implementati in questi software sono sviluppati in collaborazione con i più importanti gruppi di ricerca accademici ed industriali a livello

*Sistema Automatizzato per HTS (high-throughput-screening) - Multiprobe II plus PerkinElmer*





*A sinistra schermata per il calcolo di proprietà chimico-fisiche con ACD/Structure Design Suite (ACD/Labs). A destra l'interfaccia grafica di Spartan (Wavefunction), software per calcoli quantomeccanici*

mondiale. I diversi moduli sono ben integrati tra loro e possono essere facilmente usati in combinazione o in sequenza: ad esempio, la simulazione del processo di adattamento legante-recettore (*induced fit*), che non è possibile ottenere con singoli programmi, viene realizzata usando in modo sinergico i moduli Glide e Prime. Tutto questo in modo totalmente automatico.

I principali moduli che abbiamo in dotazione sono: MacroModel, che dispone del più efficiente algoritmo per la ricerca conformazionale attualmente disponibile sul mercato, Glide, dedicato allo *structure-based drug design*, Phase dedicato al *ligand-based drug design*, e Prime, dedicato a *Homology Modeling*. Inoltre utilizziamo Spartan (sviluppato da Wavefunction) per effettuare calcoli quantomeccanici e Dragon (sviluppato da Talete) per la generazione di descrittori molecolari." "Abbiamo investito anche nell'ambito delle predizioni ADMET. Molti potenziali farmaci hanno fallito in passato proprio per la mancata ottimizzazione di queste proprietà nelle prime fasi dello sviluppo. La strategia attuale prevede l'ottimizzazione dell'attività biologica e, in parallelo, del profilo ADMET. In quest'ambito disponiamo di diverse soluzioni che si integrano tra loro: Pass - progettato dal Prof. Poroikov dell'Università di Mosca - un software per la predizione di profili farmacologici virtuali, Structure Design Suite, di ACD/Labs, utilizzato per la predizione e l'ottimizzazione di proprietà chimico-fisiche, ADMEBoxes e ToxBoxes, sviluppati da PharmaAlgorithms. Pass è stato scelto perché, unico nel suo genere, fornisce una predizione completa dello "spettro" di attività della molecola, compresi metabolismo, effetti collaterali e tossicità, e può essere "addestrato" a predire qualsiasi nuova proprietà che sia legata alla struttura chimica della molecola. I moduli ACD/Labs (pKa DB, LogP DB, LogD, Solubility DB) rappresentano lo stato dell'arte nella predizione di proprietà chimico-fisiche e sono correntemente utilizzati dalle maggiori aziende farmaceutiche italiane ed estere; li abbiamo scelti per l'accuratezza delle predizioni e per la possibilità che offrono di migliorarle mediante l'utilizzo di dati sperimentali di nostra proprietà.

A questi prodotti abbiamo affiancato i software Simca-P+ e Modde, sviluppati da Umetrics, dedicati, rispettivamente all'analisi multivariata dei dati (MVA) e alla progettazione di esperimenti (DOE).

Un altro settore nel quale abbiamo investito è la gestione dei dati correlati alle diverse molecole, siano essi di tipo chimico, farmacologico o analitico. È infatti essenziale che le informazioni generate dai diversi laboratori siano giornalmente e capillarmente diffuse all'interno dell'azienda. Il software ChemFolder di ACD/Labs è stato scelto a questo scopo perché consente di associare a ciascuna molecola i dati relativi alla sintesi chimica, all'attività biologica e alle diverse proprietà, calcolate o determinate sperimentalmente. ChemFolder offre inoltre un efficiente sistema di ricerca e una elevata flessibilità che consente a ciascun utente di modificare l'interfaccia grafica secondo le proprie necessità."

*Risonanza magnetica nucleare - Bruker avance 300 MHz*

*Rosella Ombrato, responsabile del laboratorio di Modellistica Molecolare*

**In quali applicazioni l'utilizzo di questi strumenti ha avuto maggior successo?**

"Recentemente è stato avviato un progetto di screening virtuale, che ha come obiettivo finale l'individuazione di nuove attività farmacologiche per le molecole contenute nel database aziendale." Chi parla è la dott.ssa Rosella Ombrato, responsabile del laboratorio di Modellistica Molecolare. "Le risorse hardware e software disponibili sono state adeguate attraverso l'acquisto di 2 nuovi elaboratori biprocessore e di ulteriori licenze di Glide. Nell'ultimo anno sono stati analizzati cinque diversi target. Per due di questi è già stata conclusa anche la fase di test *in vitro*, durante la quale è stato determinato sperimentalmente il valore di $pIC_{50}$, misura correntemente usata in campo farmaceutico per stimare l'attività di un farmaco. Sono stati identificati 25 composti con un valore di $pIC_{50}$ superiore a 5.2 per il recettore PPAR-y, implicato nell'omeostasi del glucosio e quindi potenziale bersaglio nella cura del diabete, e 7 composti con valore di $pIC_{50}$ superiore a 5.2 per l'enzima PARP-1, coinvolto nel processo di morte cellulare a seguito di ischemia. L'attività di queste molecole è tale da poterle considerare candidate ai successivi stadi di ottimizzazione e sviluppo.

Lo screening virtuale ci ha consentito di individuare nuove molecole con l'attività biologica voluta a fronte di un numero di test in vitro sicuramente inferiore a quello richiesto nell'ambito di un approccio tradizionale con conseguente riduzione di tempi e di costi. Le molecole sottoposte a *virtual screening* sono state 5.000, di cui 200 circa per ciascun target sono state sottoposte a test biologico. Inoltre abbiamo ampliato le possibilità brevettuali di molecole proprietarie avendo ottenuto nuove indicazioni per possibili target terapeutici."

**In quali altri ambiti utilizzate la chemoinformatica?**

"Utilizziamo i dati provenienti dalle nostre simulazioni e dagli esperimenti di laboratorio – precisa la dott.ssa Ombrato - per elaborare modelli di correlazione, ad esempio tra l'attività biologica ed una serie di proprietà o "descrittori" molecolari, secondo le note metodologie QSAR. Di recente abbiamo sviluppato modelli efficaci per la predizione della tossicità cardiaca, dovuta all'interazione con specifici recettori, e per la stima dell'attività nei confronti del recettore PARP-1 utilizzando i dati provenienti dal progetto di screening virtuale. Quando è disponibile il dato relativo all'esperimento *in vitro*, possiamo immediatamente usarlo per valutare la qualità del modello di predizione ed eventualmente per migliorarla. Otteniamo in tal modo una sinergia completa tra dati provenienti da esperimenti di laboratorio e metodologie *in silico*, nella quale il software ChemFolder gioca un ruolo fondamentale grazie alla capacità di gestire dati provenienti dai diversi laboratori."

**Quali sviluppi futuri?**

"Prevediamo di investire ulteriormente nel settore della chemoinformatica per aumentarne le potenzialità e favorirne l'utilizzo in un maggior numero di progetti. In particolare stiamo valutando alcuni nuovi strumenti che ci consentano di automatizzare e semplificare le operazioni di routine utilizzando dei flussi di lavoro codificati; in questo modo consentiremo ai ricercatori di concentrarsi sugli aspetti più innovativi dal punto di vista scientifico dei vari progetti, riducendone il tempo investito in semplici attività spesso ripetitive. Inoltre continueremo ad analizzare nuove soluzioni software e a sviluppare modelli QSAR proprietari per la predizione dell' attività biologica, della tossicità e delle proprietà farmacocinetiche."

*HPLC-MS preparativo, modello Waters2525 con collettore di frazioni automatico Water2767*