

136

any

ANY 14
SETEMBRE 2010

[i] CoFfB

PUBLICACIÓ OFICIAL DEL COL·LEGI DE FARMACÈUTICS DE BARCELONA



[>] FÀRMACS PER ORDINADOR

[!] PARLEN ELS POLÍTICS

[v] LLEI ÒMNIBUS: ENÇ AFECTA?

Com s'aplica la tecnologia al disseny de nous fàrmacs?

LA INVERSIÓ EN RECERCA FARMACÈUTICA AUGMENTA CADA ANY PERÒ EL NOMBRE DE MEDICAMENTS LLANÇATS AL MERCAT HA DISMINUÏT CONSIDERABLEMENT DURANT L'ÚLTIMA DÈCADA. LA DIFICULTAT PER RECUPERAR LA INVERSIÓ ÉS UNA DE LES PROBLEMÀTIQUES DE LA INDÚSTRIA FARMACÈUTICA, PER A LA QUAL L'APLICACIÓ DE LA TECNOLOGIA I LA COMPUTACIÓ EN EL DISSENY DE FÀRMACS ÉS UN ALIAT. EN QUINA DIRECCIÓ S'ESTÀ TREBALLANT EN AQUEST SENTIT? PER SABER-HO, HEM CONTACTAT AMB PROFESSIONALS QUE ESTAN SENT TESTIMONIS I PROTAGONISTES A LA VEGADA EN AQUEST ÀMBIT.

Manuel Pastor coordina el grup de "Disseny de fàrmacs assistit per ordinador" de la Universitat Pompeu Fabra des de l'any 2000. Però compta ja amb més de 20 anys d'experiència en aquest àmbit. Per això li hem preguntat sobre aquest grup, format per 13 investigadors, i el treball que estan fent. El principal objectiu és "desenvolupar i aplicar mètodes computacionals en diferents etapes del procés d'investigació i desenvolupament farmacèutic".

Quines línies d'investigació esteu desenvolupant?

El laboratori té diverses línies d'investigació que van des de la recerca en el desenvolupament de nous fàrmacs antipsicòtics, el desenvolupament de programes d'ordinador (software) per a la predicció de propietats farmacològiques de nous compostos i la creació de metodologies multi-nivell per a la predicció de la toxicitat en etapes inicials del desenvolupament farmacèutic.

En totes aquestes línies treballem en col·laboració amb altres actors: grups acadèmics que sintetitzen nous compostos i investiguen les seves propietats farmacològiques i empreses que comercialitzen els nostres programes o indústries farmacèutiques.

Com pot la tecnologia ajudar al disseny de nous fàrmacs?

Els mètodes computacionals poden ajudar en totes les etapes. En les etapes de descobriment i validació de dianes, la genòmica i la biologia de sistemes ajuden a entendre el paper fisiològic d'aquestes dianes. Pel que fa al descobriment de nous compostos, existeixen mètodes computacionals que fan ús de les estructures tridimensionals de les dianes per buscar molècules que "encaixin" (complementàries tant respecte a la forma com respecte a les seves propietats químic-físiques) dins de grans biblioteques de compostos. Quan les estructures de les dianes no estan disponibles, és possible utilitzar mètodes computacionals per esbrinar quines característiques estructurals de compostos candidats poc actius s'associen a una major potència i optimitzar-les, obtenint així millors compostos.

Una aplicació molt important i estesa és la predicció de propietats farmacocinètiques (pas a través de la barrera hematoencefàlica, absorció intestinal, metabolisme hepàtic) o la unió a antidiuresis (dianes responsables d'efectes secundaris greus, com hERG, associat a problemes de cardiotoxicitat). Sovint, els mètodes formen part d'un sistema d'"alertes" que aconsella descartar compostos en desenvolupament amb moltes possibilitats de donar problemes en etapes més avançades.

"EL FUTUR ÉS AVUI: L'EFICIÈNCIA DE TOT EL PROCÉS HA AUGMENTAT. ARA PODEM OBTENIR MOLÈCULES MÉS POTENTS I SEGURES EN MENYS TEMPS I PREDIR PROPIETATS FARMACOCINÈTIQUES".

Què creu que es podrà arribar a aconseguir en un futur?

S'està progressant ràpidament, almenys, en tres direccions:

1. Aprofundir en la comprensió de la patogènesis de diferents malalties amb la finalitat d'identificar noves molècules diana sobre les quals interactuar per tractar les malalties en el seu origen.
2. Millorar l'eficàcia de tot el procés de generació de nous candidats, obtenint molècules més potents i segures en menys temps.
3. Predicció de toxicitat i de propietats farmacocinètiques en etapes preclíniques. Això comporta descartar menys compostos durant els assajos clínics per problemes de biodisponibilitat i seguretat, augmentant-ne enormement l'eficiència de tot el procés.

[⇒] APROFUNDEIX



Què és?

És el superordinador MareNostrum, capaç de fer un càlcul que a un ordinador normal li costaria 30 anys en només 24 hores. Físicament es troba a l'interior de l'antiga capella de la Torre Girona, al campus de la UPC de Barcelona.

Modesto Orozco, expert en biologia computacional, és el director del Departament de Life Sciences del Barcelona Supercomputing Center (BSC). També lidera un programa conjunt del BSC amb l'Institut de Recerca Biomèdica. Ens ha parlat del Superordinador MareNostrum com a exemple concret de com la tecnologia potencia l'estudi de les ciències de la salut.

Com esteu utilitzant el Superordinador MareNostrum en les vostres investigacions?

El MareNostrum és el superordinador més potent del país i un dels més potents del món, amb una potència de càlcul de 100.000 milions d'operacions numèriques per segon (100 Teraflops), aproximadament. Gràcies a això, avui podem afrontar reptes en el descobriment de fàrmacs que en un ordinador personal no serien factibles.

ARRIBAREM MOLT LLUNY: S'ACONSEGUIRÀ UN DESXIFRAT MOLT IMPORTANT DE LES ALTERACIONS GENÈTIQUES INVOLUCRADES, PER EXEMPLE, EN DIFERENTS TIPUS DE CÀNCERS. LA TECNOLOGIA DE MARENOSTRUM AJUDA A ENTENDRE COM ES MODIFIQUEN LES XARXES METABÒLIQUES QUAN ES PRODUUEIX UNA PATOLOGIA I FA POSSIBLE INTEGRAR-HI DADES DE FÀRMACS”.

La potència de càlcul és només la punta més visible dels beneficis del MareNostrum ja que és en si mateix un banc de proves per a la biotecnologia del futur, que es basarà cada cop més en tècniques in-silicio. El MareNostrum ocupa una part molt important del seu temps a verificar, millorar i aprofundir en les plataformes de biologia computacional.

Quines són les vostres perspectives de futur?

A curt termini ja treballem des de fa temps en el successor del MareNostrum. A llarg termini, ja pensem en els superordinadors d'aquesta dècada. Tenim aviat una important reunió amb les figures més rellevants d'aquesta àrea per tractar una important tasca: dibuixar l'arquitectura ideal per a Life Sciences del superordinador que serà 1.000 cops més potent que el número 1 a l'actual ranking mundial.

Quins projectes destacaria?

Actualment el MareNostrum participa en projectes que representen les principals àrees del desenvolupament de nous fàrmacs. Des del repte de seqüenciar 500 genomes de pacients amb leucèmia per identificar-ne els factors genètics més rellevants, l'elaboració de la primera llibreria de flexibilitat de les proteïnes amb estructura coneguda i que ens permetrà aprofundir en la dinàmica de les dianes terapèutiques, la predicció de la iteració entre les proteïnes que ens permet caracteritzar les rutes metabòliques, fins a la predicció acurada d'interaccions diana-fàrmac.

Ignasi Belda és el director d'Intelligent Pharma, una empresa biotecnològica que va néixer l'any 2007 fruit de la seva experiència en el desenvolupament i ús de diverses tecnologies computacionals aplicades al disseny de nous medicaments en diversos grups i empreses de recerca. "La nostra missió és reduir els costos, temps i riscos de la I+D sobre nous medicaments i per fer-ho ens focalitzem en el desenvolupament i ús de tecnologies basades en la intel·ligència artificial i la supercomputació".

Què significa i com es desenvolupen nous medicaments en fase in silico?

En la recerca farmacèutica clàssica, els diversos experiments biològics o farmacològics poden ser classificats com: in vitro, ex-vivo, in vivo o experimentació en humans. Cadascuna d'aquestes fases augmenta de manera exponencial la fiabilitat dels resultats, però també el cost i el temps dedicat. El nostre plantejament és introduir un nou tipus d'experiments, els experiments in silico, o per ordinador. En aquesta fase (normalment la primera de la recerca farmacèutica) la fiabilitat és més baixa que els experiments in vitro, però a igualtat de cost i temps, in silico es poden fer centenars de milers d'experiments més del que es podrien fer in vitro.

Tot això significa que, per ordinador, i amb uns costos ridículs, podem fer estudis preliminars de biblioteques de milions de compostos químics en qüestió de poques hores. Un cop hem identificat els millors candidats in silico, al laboratori, és a dir, in vitro, s'han de validar aquests resultats. En l'actualitat, les eines d'Intelligent Pharma tenen una fiabilitat del 80% respecte a altres tècniques in vitro clàssiques.

"EL PROCÉS TÍPIC DE PROVA-I-ERROR ES POT FER ARA DE MANERA MÉS RÀPIDA, AMB MENYS COSTOS, I SOBRETOT, AMB POSSIBILITAT D'ANALITZAR MILIONS DE COMPOSTOS I NO SOLS MILERS, COM ES FEIA ABANS".

En quins projectes esteu treballant ara?

El nostre producte estrella és "Helios", que és una espècie de "google" de molècules, és a dir, un sistema on el client introdueix una molècula amb una determinada activitat biològica i "Helios" busca una altra molècula diferent però que tingui la mateixa activitat biològica. Aquesta aproximació té moltes aplicacions, potser la més òbvia de totes és que si un client introdueix una molècula patentada per la seva competència per al seu ús en una determinada àrea terapèutica, "Helios" pot buscar una altra molècula que faci exactament el mateix però que químicament sigui completament diferent i, per tant, patentable.

En aquests moments estem treballant en "Prometheus", que tracta de superar una important limitació d'"Helios" ja que aquest sols pot buscar entre un conjunt de molècules existents i conegudes i això no encaixa en els requeriments d'aquells clients que volen desenvolupar molècules completament innovadores.

"Prometheus" incorpora dos potents mòduls d'intel·ligència artificial, un per dissenyar de novo els principis actius que passaran a ser els futurs candidats a fàrmacs, i l'altre, és el mòdul que identifica en quin grau una determinada molècula pot mimetitzar el comportament farmacològic de la molècula de referència a imitar.

L'apunt

El tema que tractem en aquest article és molt ampli però l'objectiu era fer-vos una pinzellada mitjançant les declaracions dels tres professionals que us hem ofert, declaracions que hem sintetitzat i intentat que siguin complementàries. Hi ha hagut dos punts que destacaríem sobre els seus comentaris: la necessitat extrema per part de la indústria farmacèutica d'implantar mètodes innovadors a l'hora de desenvolupar nous medicaments i l'avenç que s'està produint en l'àmbit de l'aplicació de la tecnologia al disseny de fàrmacs. També, les aliances i treball conjunt entre diferents actors a l'hora d'investigar per obtenir uns millors resultats.