

Approccio computazionale per ottimizzare il processo di sviluppo di nuovi farmaci

Prof. Andrea Danani



Dipartimento Tecnologie Innovative

University of Applied Sciences
of Southern Switzerland

SUPSI

Outline

- **Processo alla base della generazione e dello sviluppo di nuovi farmaci**
 - Approccio *Blind*
 - Rational Design
- **Virtual Screening**
 - Background
 - Ligand-based VS
 - Structure-based VS

Disegno e Sviluppo di Farmaci

Approccio *Blind*

Fino ad alcuni anni fa l'approccio utilizzato per scoprire nuovi farmaci era l'approccio *Blind*.

Venivano prodotti e testati, *in vitro/in vivo*, migliaia di composti fino a trovare quello più specifico e con meno effetti collaterali.

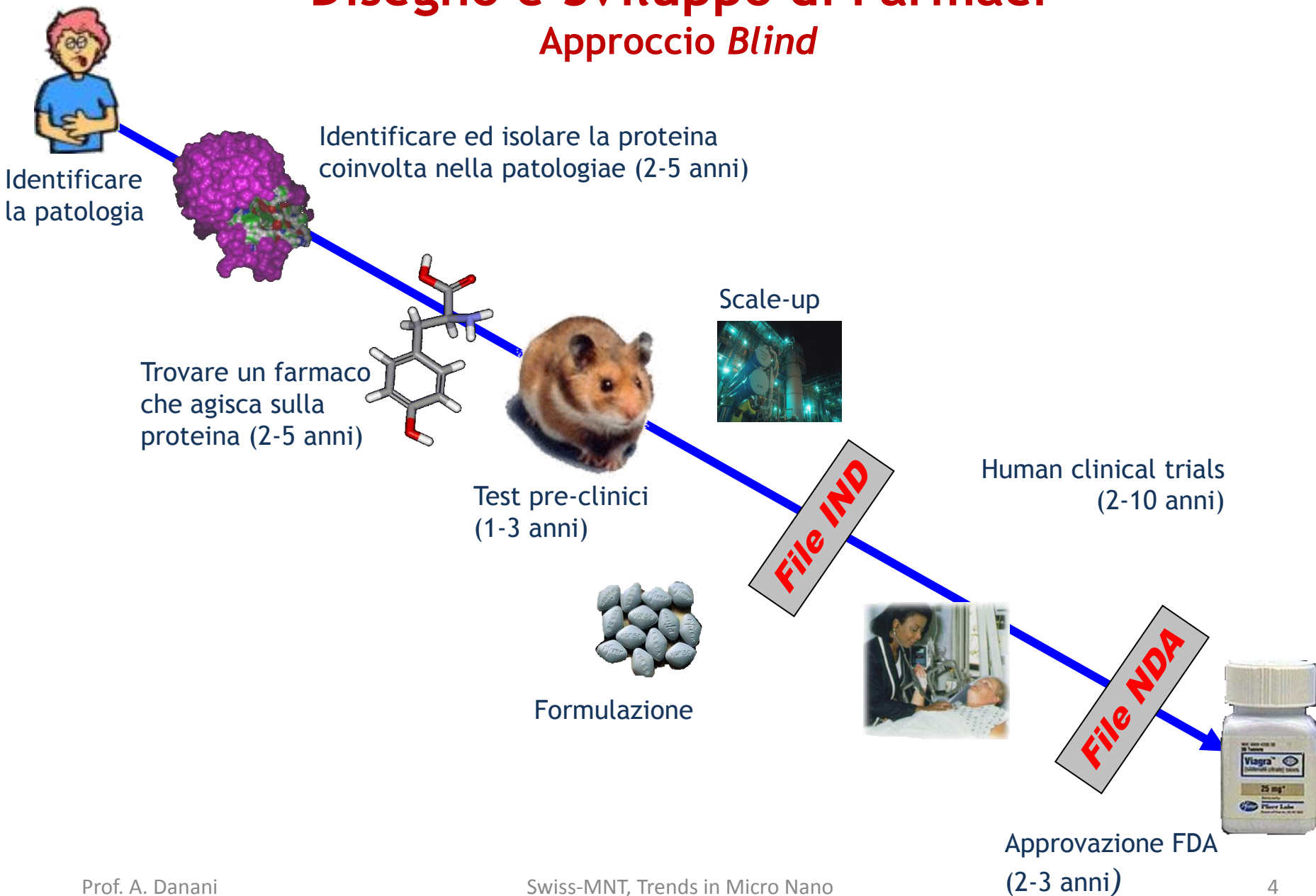
Questo tipo d'approccio comportava un grosso investimento di risorse temporali, umane ed economiche.

Inoltre: Trial & error, me too approach (no *de novo*), Serendipity (errori fortunati)

Tempi di realizzazione: ~10-12 anni
Costi totali: ~ 500 milioni di CHF

Disegno e Sviluppo di Farmaci

Approccio *Blind*



Disegno e Sviluppo di Farmaci

Rational Design

Al giorno d'oggi la ricerca di nuovi farmaci viene approcciata attraverso il *Rational Design*.

Metodi bioinformatici e molecolari permettono la conoscenza approfondita del target farmacologico e/o del ligando, requisito fondamentale sia per il disegno che per lo studio funzionale di nuovi farmaci.

Il Rational Design offre un ampio supporto R&D e permette un forte abbattimento di tempo e costi.

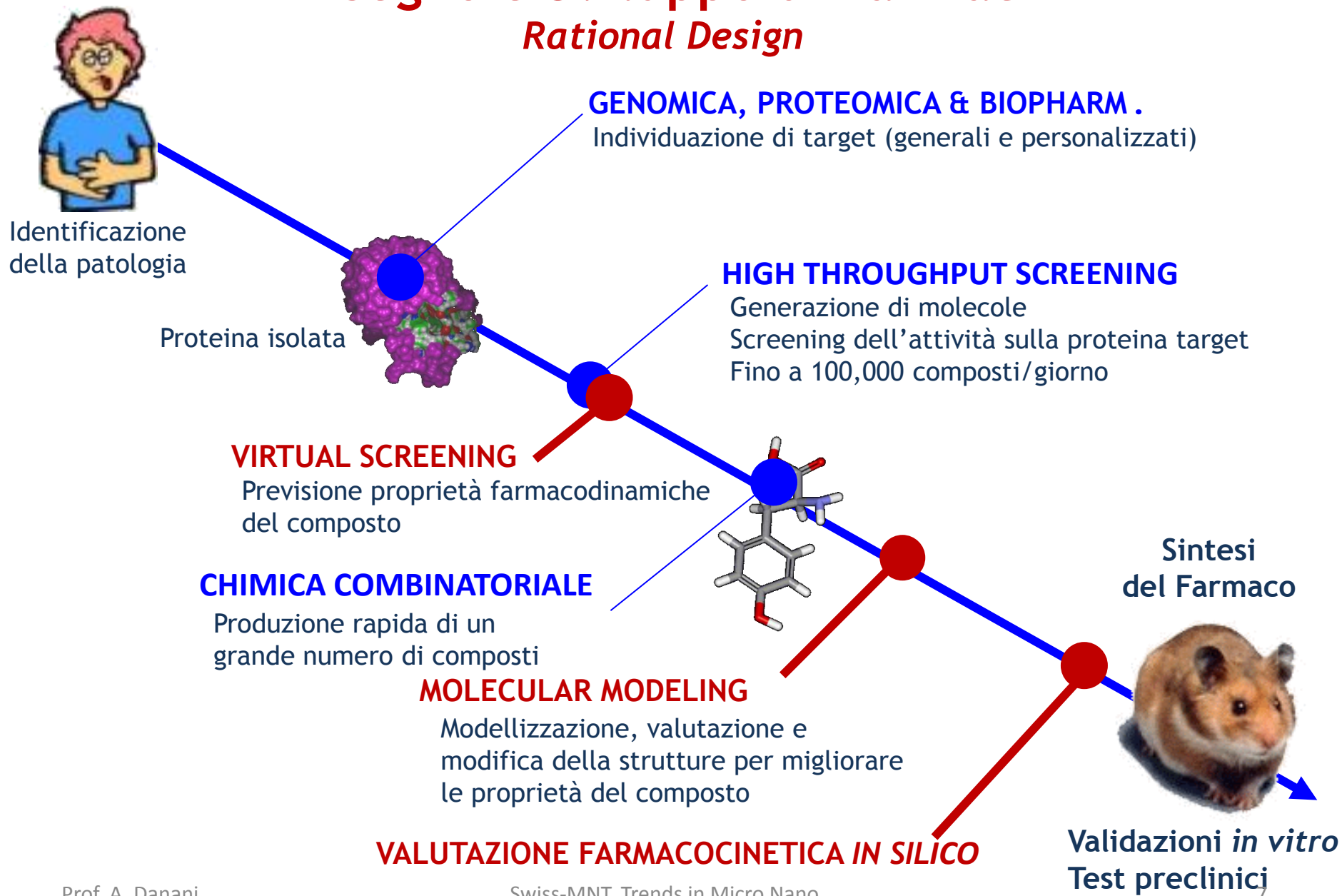
Tecnologie bioinformatiche e molecolari di supporto alla R&D di farmaci

Rational Design

- La maggior parte dei target farmacologici è costituita da proteine.
 - La cristallografia a raggi X fornisce un modello molecolare che permette di esaminarne dettagliatamente la struttura 3D
!!! Non sempre disponibile e da integrare ad altre metodologie:
-
- Genomica, Proteomica, Metabolomica
 - Modellizzazione e caratterizzazione di strutture
 - Virtual and High Throughput screening
 - Chimica computazionale
 - Docking
 - ADME-T test *in silico*

Disegno e Sviluppo di Farmaci

Rational Design



Drug Discovery



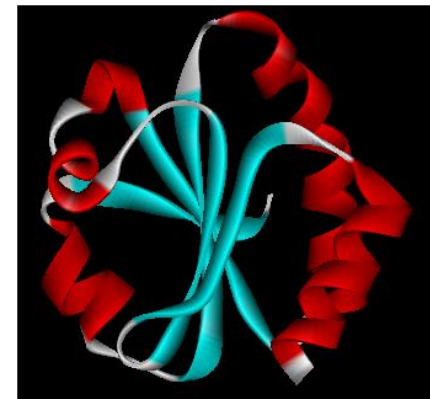
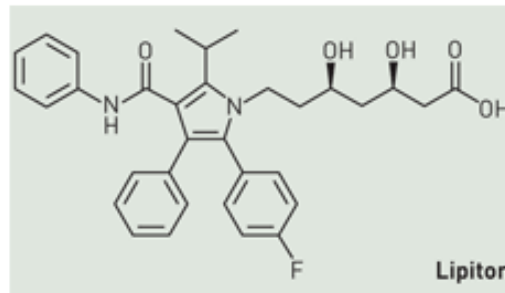
Farmaci

Targets

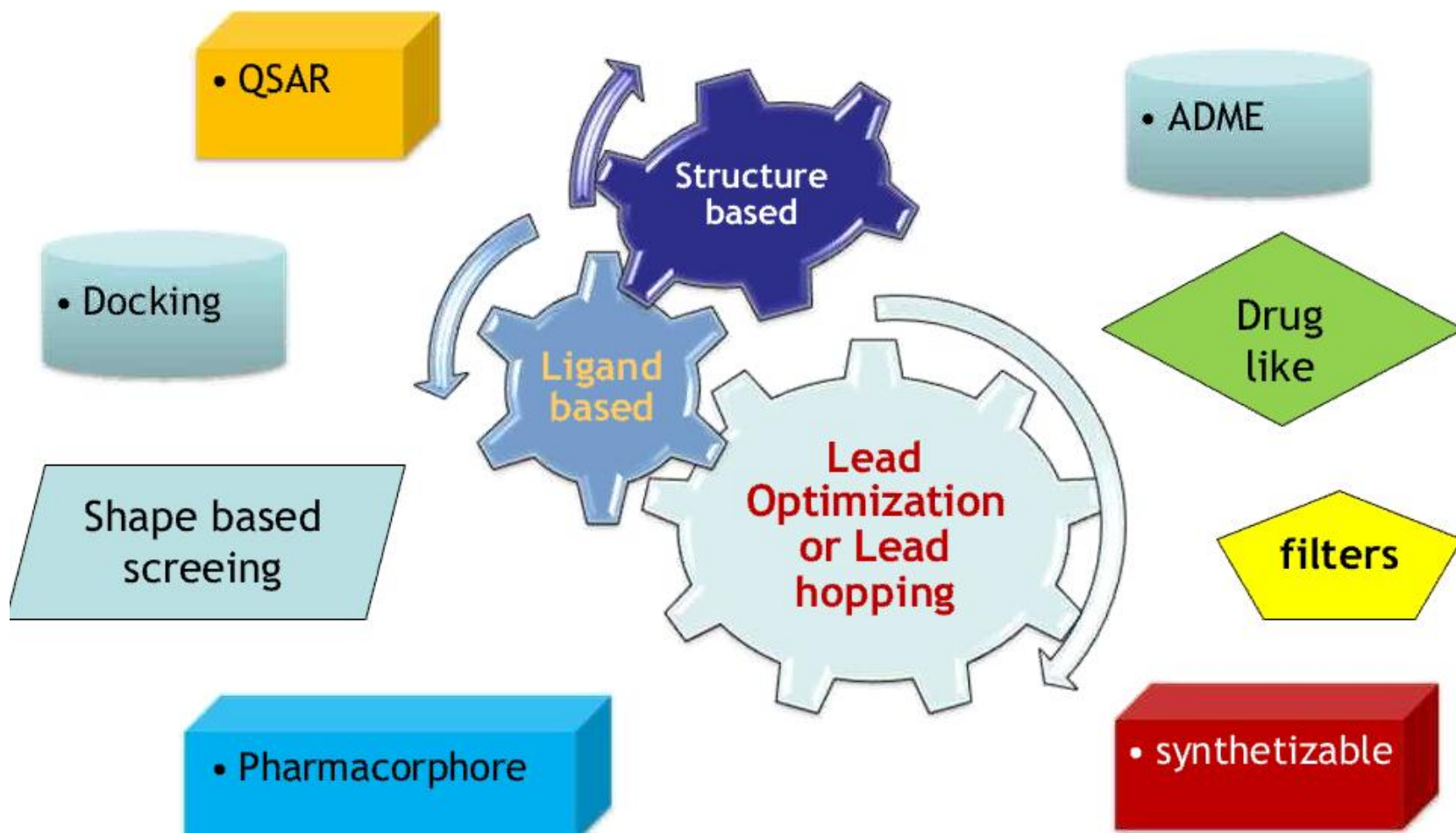
Sorgenti naturali



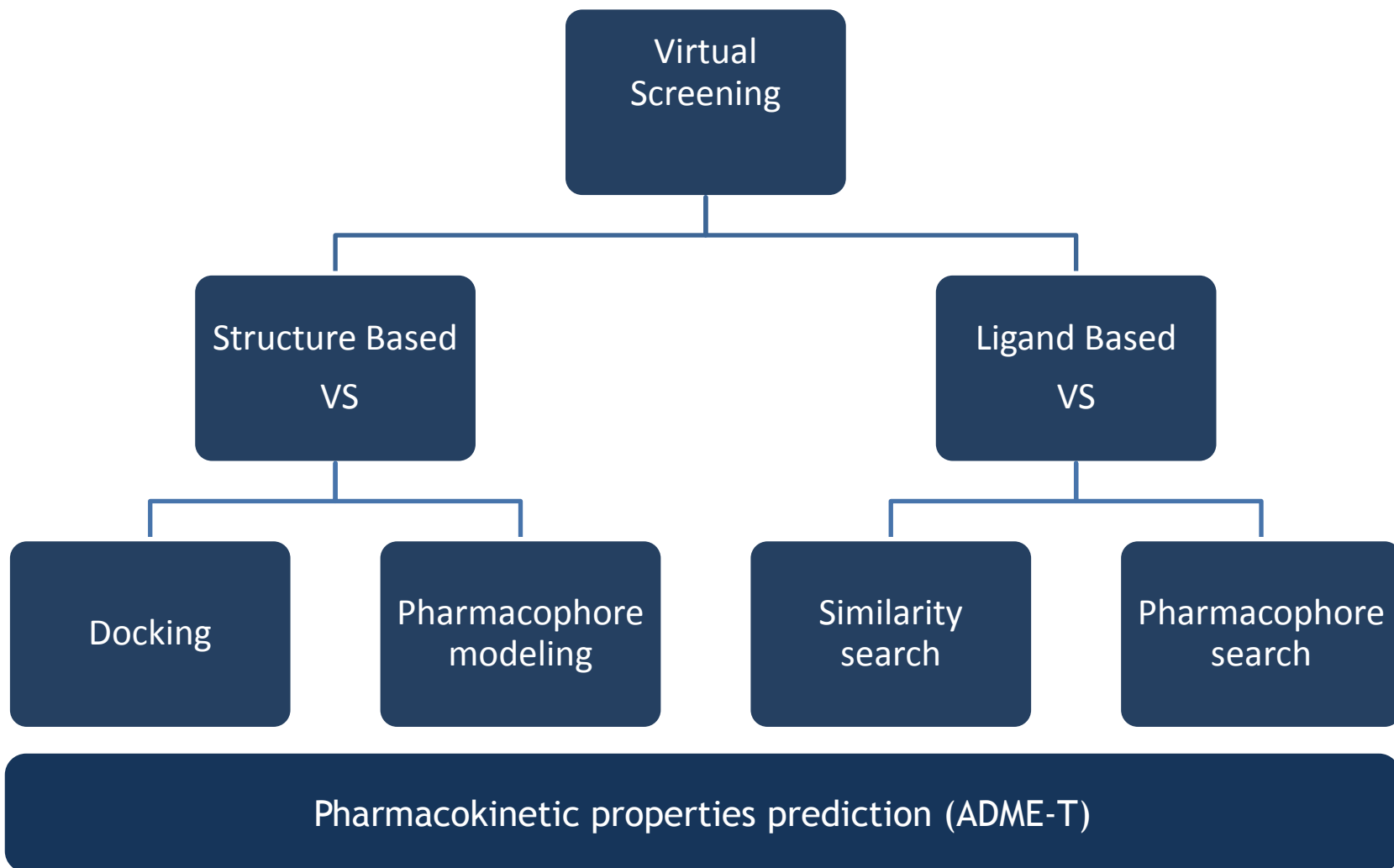
Sorgenti sintetiche



Come Risolvere il Puzzle?



Virtual Screening



Ligand Based Virtual Screening

La struttura della proteina target non è nota.

➤ Ricerca per similarità

Si utilizzano composti attivi conosciuti:

- Algoritmi di allineamento molecolare (FLExS, GASP, Fflash, MIMIC)
- Descrittori molecolari (MACCS)
- Identificazione delle caratteristiche chimiche
- Ricerca nello spazio conformazionale (Catalyst, Discothech, GASP)

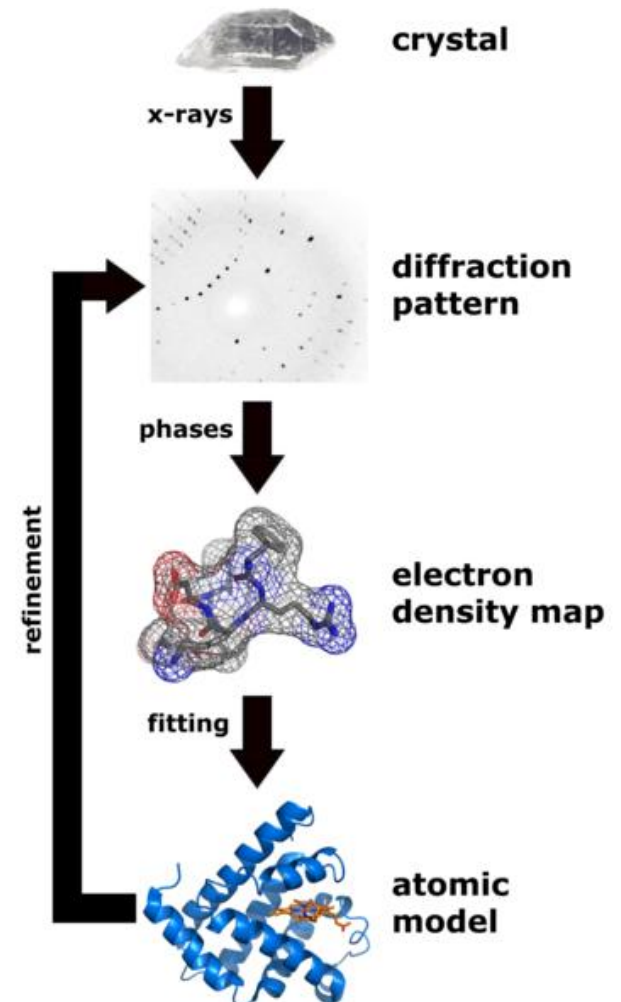
Structure Based Virtual Screening

Caratterizzazione del Target

➤ NMR, Raggi X, Cristallografia,
Modelli per omologia:

Identificazione della struttura
della proteina

➤ Modellizzazione della
struttura e dei siti di legame

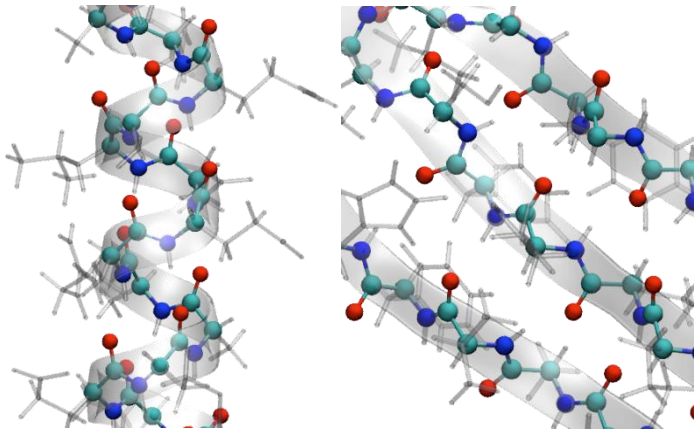


Structure Based Virtual Screening

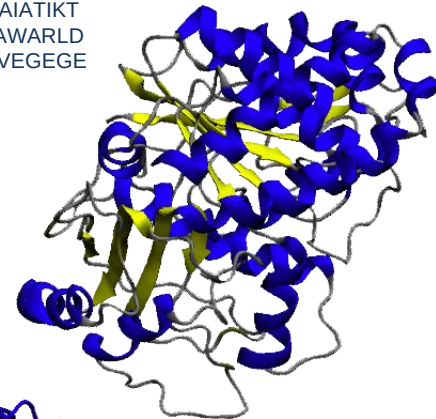
Struttura delle Proteine

Primaria: sequenza di aminoacidi

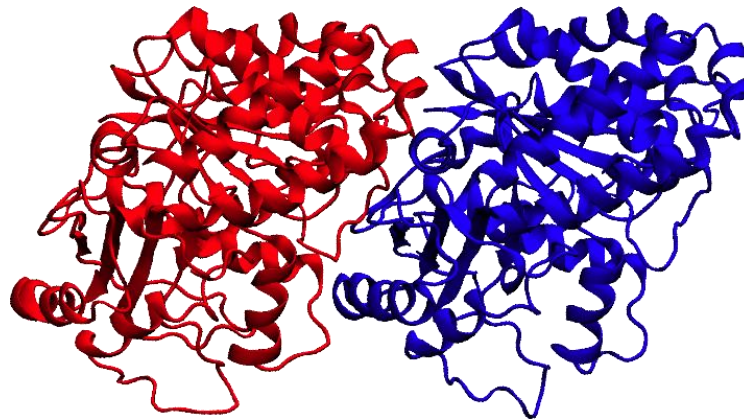
```
MRECISIHVGQAGVQIGNACWELCYLEHGIQPDGQMPSDKTIGGGDDSFNTFFSE  
TGAGKHVPRAVFDLEPTVIDEVRTGTyrQLFHPEQLITGKEDAANNYARGHYTIG  
KEIIDLVLDRIKRLADQCTGLQGFSVFHSFGGGTSGGFTSLLMERLSVDYGKKS  
EFSIYPAPQVSTAVVEPYNSILTHTTLEHSDCAFMDNEAIYDICRRNLDIERPTYT  
NLNRLIGQIVSSITASLRFDGALNVDLTFEQTNLVYPYPRGHFPLATYAPVISA  
EAKAYHEQLSVAEITNACFEPANQMVKCDPRHGKYMACECLLYRGDVVPKDVN  
AAIATIKTKRTIQFVDWCPTGFKVGINYEPTTVPGGDLAKVQRAVCMLSNTT  
AIAEAWRLDHKFDLMYAKRAFWHVYVGEEMEEGEFSEAREDMAALEKDYEEV  
GVDSVEGE EEEY
```



Terziaria: 3D-folding



Secondaria: α -elica e foglietto β

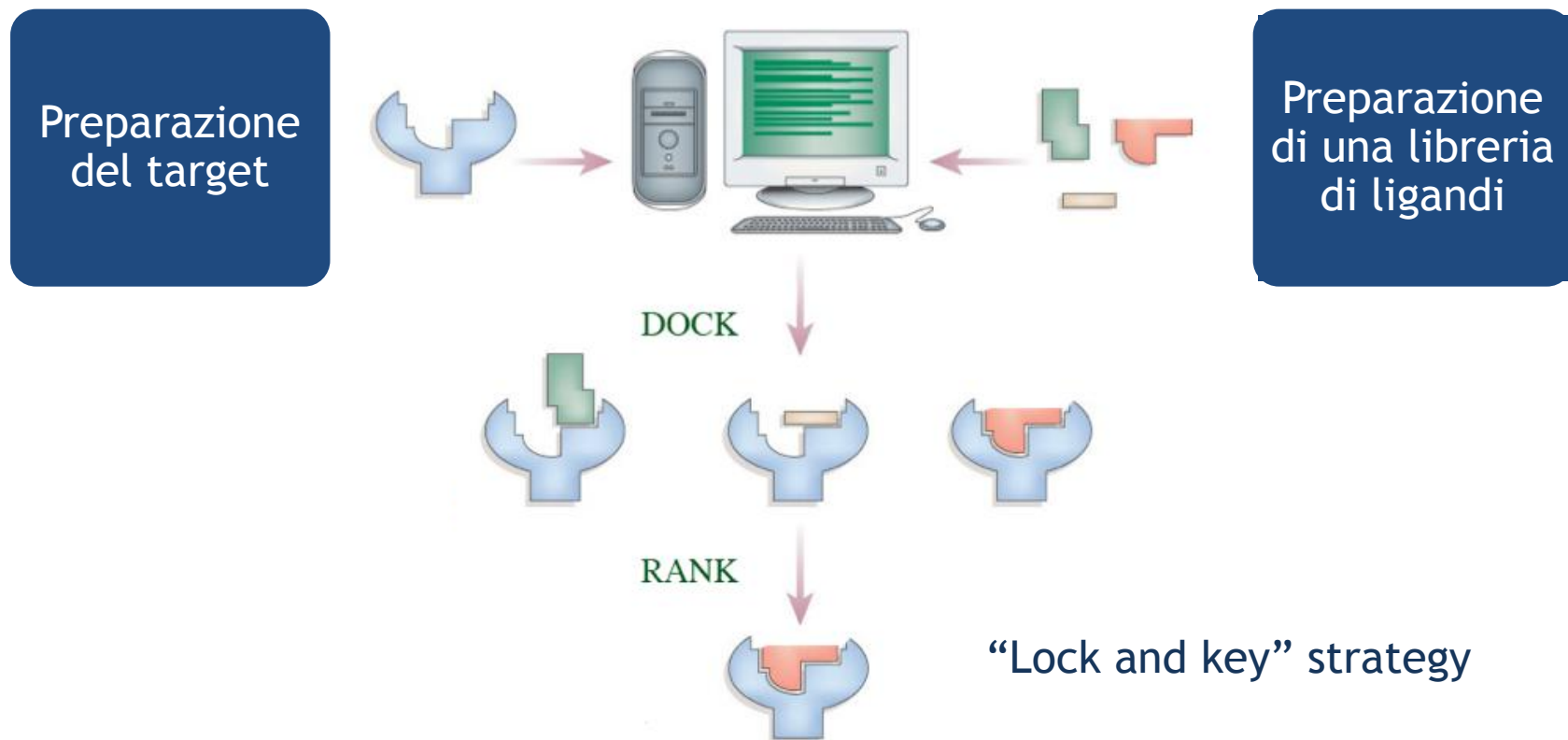


Quaternaria: arrangiamento multimerico

Structure Based Virtual Screening

Docking: indice di scoring

Ricerca delle configurazioni 3D dei composti che meglio si accomodano all'interno del sito di legame (energeticamente favorevole)

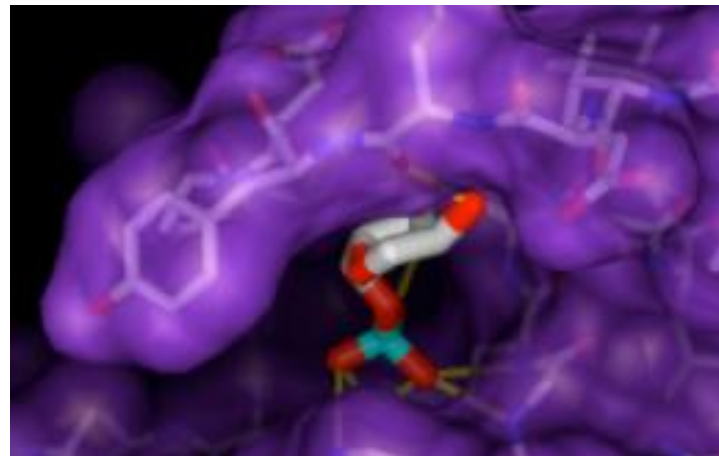


Structure Based Virtual Screening

Docking e Dinamica Molecolare combinate

Con i primi candidati selezionati dal docking, si tiene conto anche di:

- **Flessibilità del ligando**
- **Flessibilità del target**



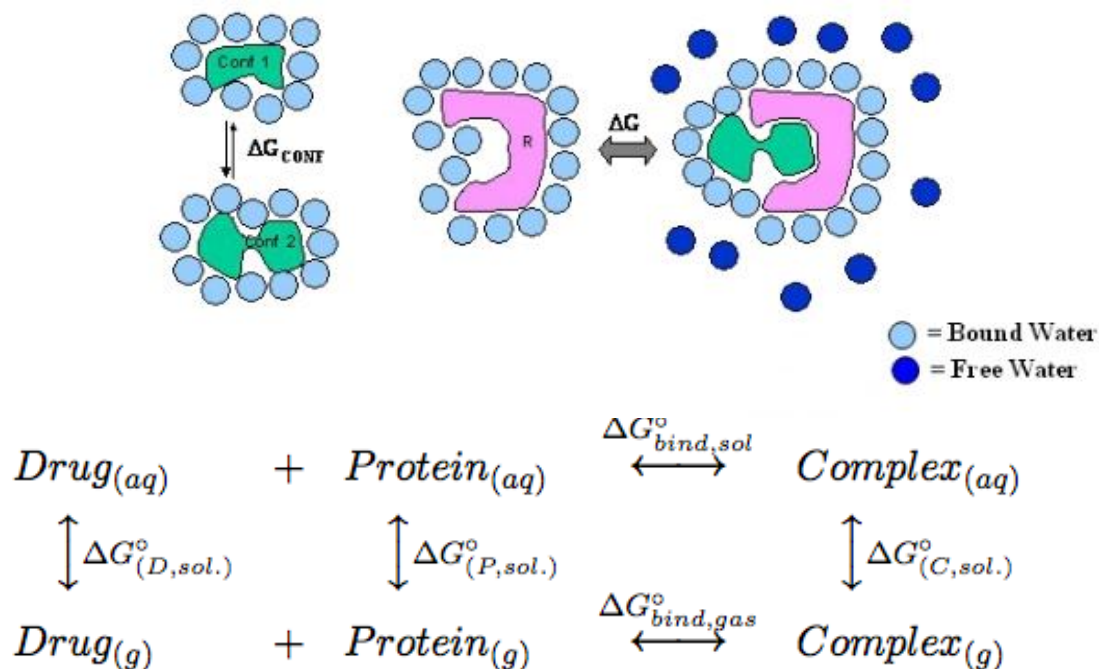
Docking rigido => Docking flessibile

Structure Based Virtual Screening

Molecular modeling

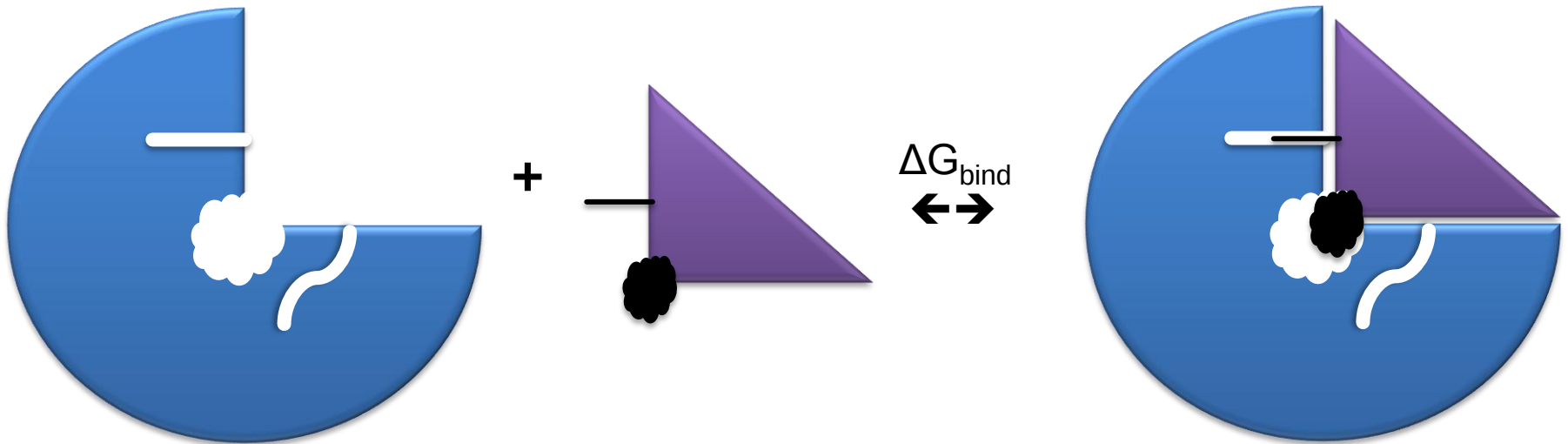
Indagine dell'interazione ligando-target attraverso modelli a risoluzione atomistica con solvente.

Output: proprietà termodinamiche.



Modifica del Farmaco per Ottimizzare l'Affinità con il Target

Studio delle caratteristiche di legame e comprensione dei gruppi principalmente coinvolti, al fine di individuare i punti del composto da modificare per migliorare l'affinità con la tasca di legame (binding pocket).



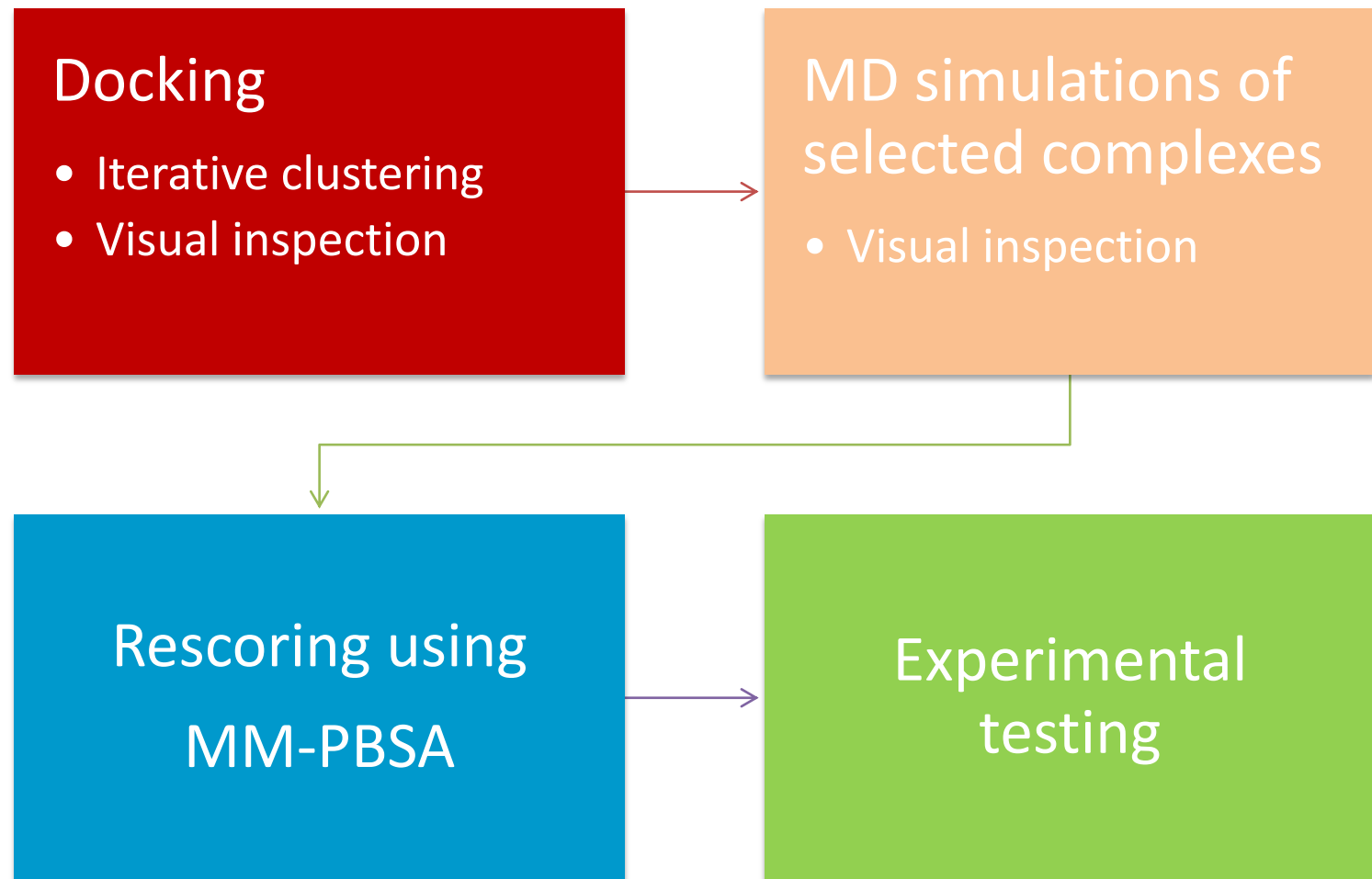
Valutazione dei candidati: ADMET

Proprietà farmacocinetiche:
ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Elimination) +
T (Toxicity)

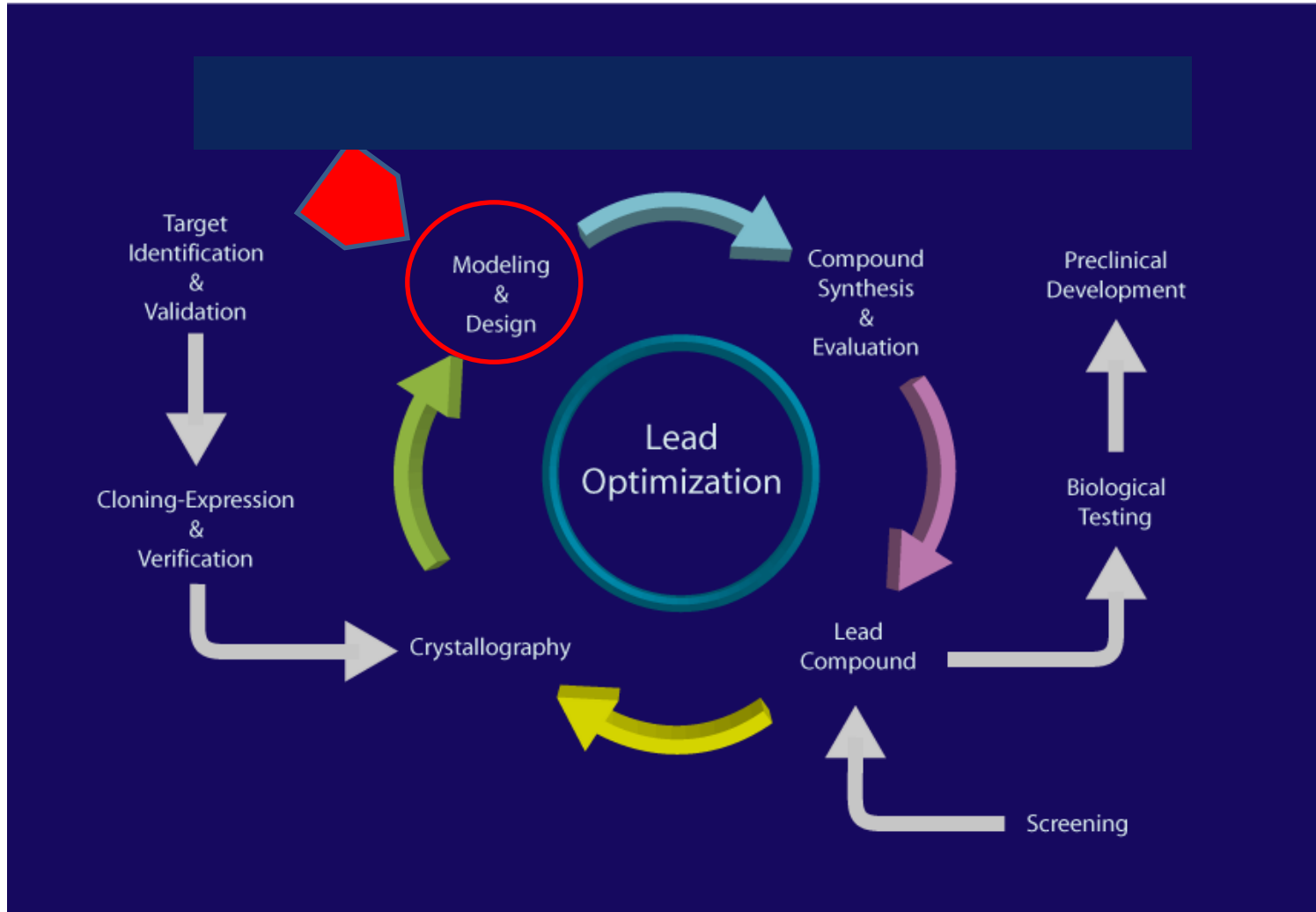
ADMET Predictor software può fare previsioni su:

- logP (Partition coefficient)
- logD (Diffusion coefficient)
- pK_a
- Solubility in water and the simulated gastrointestinal fluids
- Blood-brain barrier
- Human volume of distribution Blood-to-plasma concentration ratio
- Enzyme substrate
- etc.

Protocollo di Virtual Screening



Drug Design iterativo



Conclusioni: Perché un Approccio Computazionale?

Screening tradizionale	Approccio computazionale
• Random, trial & error • Serendipity e intuizione • Poco approccio de novo, spesso “me too approach” • Processo molto lungo: ~12 anni • Molto costoso (~500 milioni di CHF) • Tasso di successo molto basso (1 su 100'000)	• Specificità sul target • Possibilità di “de novo” • Veloce e automatizzato • Ottimizzazione • Costi molto ridotti • Tasso di successo relativamente alto

Thank you for your attention



« The purpose of simulation
is **INSIGHT**,
not numbers »

Contact:

Prof. Andrea Danani

andrea.danani@supsi.ch