

Químics catalans al món: Xavier Fradera Llinàs

Merck Research Laboratories (Boston, EUA)



Xavier Fradera Llinàs i els Merck Research Laboratories (Boston, EUA). Fotografies cedides per Xavier Fradera.

Trajectòria professional

Xavier Fradera Llinàs (Barcelona, 1970) va fer els estudis de química al Col·legi Universitari de Girona, que depenia de la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), i es va graduar el 1993. Després, va començar a fer recerca a l'Institut de Química Computacional (IQC) de la Universitat de Girona (UdG), primer amb el professor Carbó-Dorca, treballant en la semblança molecular i el seu ús en relacions d'estructura i activitat [1], i, més endavant, en l'anàlisi computacional de densitats bielectròniques, sota la direcció del professor Duran i el doctor Mestres [2]; finalitzà la tesi doctoral el 1999. La recerca doctoral va incloure col·laboracions amb altres grups de recerca. Per exemple, una estada amb el professor Bader, al Canadà, va donar lloc a un article que relaciona la densitat bielectrònica molecular amb les estructures de Lewis, utilitzades per químics arreu, per a representar els enllaços entre els àtoms que formen una molècula [3]. Posteriorment, va fer una estada postdoctoral al laboratori del professor Luque a la Universitat de Barcelona, on va treballar, entre altres temes, en l'anàlisi del comportament dinàmic dels rotaxans [4].

La primera oportunitat de fer recerca farmacèutica durant el doctorat va ser una estada de tres mesos a la companyia Or-

ganon, a Oss (Països Baixos), on s'havia traslladat el doctor Mestres, un dels directors de tesi. Aquesta col·laboració es va centrar en el desenvolupament d'un mètode de predicció d'interaccions entre lligands i receptors que incorporava un component de semblança molecular, aprofitant l'experiència adquirida en aquest tema a l'IQC [5]. Aquest projecte li va despertar l'interès per fer recerca farmacèutica industrial i, l'any 2003, va anar a treballar a la mateixa empresa, però al centre de recerca de Newhouse, a Escòcia. Al cap d'uns anys, Organon va ser adquirida per la companyia Schering-Plough, i aquesta, més endavant, per MSD. Conseqüentment, es va tancar el centre de recerca de Newhouse, que avui acull un centre de cribratge molecular de l'European Lead Factory, i va tenir l'oportunitat d'anar a treballar per MSD a Boston, on es traslladà el 2011. Boston i la seva àrea metropolitana, que inclou Cambridge, té una gran presència de companyies farmacèutiques i biotecnològiques, que ha anat creixent en els darrers anys, i avui és una de les destinacions principals per a fer-hi recerca farmacèutica.

Actualment, la química computacional contribueix d'una manera molt important a la recerca de nous medicaments. Per exemple, l'anàlisi de les interaccions entre molècules i la seva diana terapèutica, i la predicció computacional d'activitat farmacològica, s'utilitzen per a descobrir nous compostos amb activitat farmacològica i per a millorar-ne la potència. També es poden predir propietats farmacocinètiques, selectivitat farmacològica i altres propietats moleculars, dirigint els esforços de síntesi cap a compostos amb un perfil òptim. Així, dos articles publicats recentment descriuen l'ús de tècniques de mo-

Correspondència: Xavier Fradera Llinàs
Merck Research Laboratories (Boston, EUA)
33 Avenue Louis Pasteur, Boston, MA 02115
Tel.: +1 617 992 3139
A/e: xavier.fradera@merck.com

delatge molecular per a obtenir nous inhibidors d'una quinasa (PI3K- δ) amb aplicacions terapèutiques importants. En un cas, es van utilitzar tècniques de cribratge molecular computacional (*virtual screening*) per a trobar compostos en la col·lecció de la companyia que poguessin encaixar en la proteïna d'interès, i es van fer servir prediccions computacionals per a optimitzar-ne la potència i la selectivitat [6]. En un segon exemple, es va fer servir una metodologia computacional (*scaffold-hopping*) que permet generar nous compostos a partir d'altres de coneguts, tot mantenint les interaccions essencials amb la proteïna. Fent diversos cicles d'optimització, es va obtenir un ventall de compostos amb diferents estructures químiques i un perfil de selectivitat molt favorable [7].

La química computacional en un entorn farmacèutic és una activitat pluridisciplinària, en col·laboració amb químics medicinals, cristal·lografs, farmacòlegs, biòlegs i altres científics. En els darrers anys, hi ha hagut progressos importants en metodologies computacionals i en capacitat de càlcul que fan que la química computacional tingui cada vegada un impacte més gran. Per exemple, la predicció acurada d'energies lliures d'enllaç entre lligand i receptor, o l'ús de tècniques d'intel·ligència artificial, són cada vegada més freqüents i accessibles. En paral·lel, els progressos en altres àrees com la criomicroscòpia electrònica han fet augmentar exponencialment el nombre d'estructures disponibles per a tasques de modelatge.

Al llarg de la seva trajectòria professional, ha tingut l'oportunitat de treballar en diverses dianes terapèutiques, com ara quinases, receptors nuclears o proteases, i en projectes de descoberta en oncologia, neurociència, medicina cardiovascular, analgèsia, etc. El seu focus sempre ha estat en projectes preclínics, és a dir, en la descoberta i optimització de compos-

tos que es puguin utilitzar en assaigs clínics per a demostrar-ne l'eficàcia. Això ha donat lloc a un nombre important de patents i de publicacions. Tot i això, cap d'aquests projectes no ha resultat encara en un medicament aprovat. Això és, de fet, força normal, i posa de manifest l'extrema dificultat per a obtenir medicaments eficaços i amb el perfil de seguretat necessari.

Referències

- [1] FRADERA, X.; AMAT, L.; BESALU, E.; CARBÓ-DORCA, R. «Application of molecular quantum similarity to QSAR». *Quant. Struct.-Act. Rel.*, 16 (1) (1997), p. 25-32.
- [2] FRADERA, X.; DURAN, M.; MESTRES, J. «The relevance of the Laplacian of intracule and extracule density distributions for analyzing electron-electron interactions in molecules». *J. Chem. Phys.*, 107 (9) (1997), p. 3576-3583.
- [3] FRADERA, X.; AUSTEN, M. A.; BADER, R. F. W. «The Lewis model and beyond». *J. Phys. Chem. A*, 103 (2) (1999), p. 304-314.
- [4] FRADERA, X.; MARQUEZ, M.; SMITH, B. D.; OROZCO, M.; LUQUE, F. J. «Molecular dynamics study of [2]rotaxanes: Influence of solvation and cation on co-conformation». *J. Org. Chem.*, 68 (12) (2003), p. 4663-4673.
- [5] FRADERA, X.; KNEGTEL, R. M. A.; MESTRES, J. «Similarity-driven flexible ligand docking». *Proteins*, 40 (4) (2000), p. 623-636.
- [6] FRADERA, X.; DENG, Q.; ACHAB, A.; GARCIA, Y.; KATTAR, S. D.; MCGOWAN, M. A. [et al.]. «Discovery of a new series of PI3K-delta inhibitors from virtual screening». *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 42 (2021), p. 128046.
- [7] FRADERA, X.; METHOT, J. L.; ACHAB, A.; CHRISTOPHER, M.; ALTMAN, M. D.; ZHOU, H. [et al.]. «Design of selective PI3K delta inhibitors using an iterative scaffold-hopping workflow». *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 29 (18) (2019), p. 2575-2580.