

# 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

**X**avier 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](mailto:xavier.fradera@merck.com)

delatge molecular per a obtenir nous inhibidors d'una quinasa (PI3K- $\delta$ ) 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.