

## COMPUTATIONALLY DRIVEN DRUG DISCOVERY MEETING: un'occasione di confronto per chimici computazionali e modellisti molecolari

Gabriele Costantino

Dipartimento di Farmacia

Università degli Studi di Parma

[gabriele.costantino@unipr.it](mailto:gabriele.costantino@unipr.it)



*Il Centro Ricerche Angelini di S. Palomba ha ospitato la quarta edizione del Computationally Driven Drug Discovery meeting, un evento patrocinato dalla Divisione di Chimica Farmaceutica della SCI. Il meeting, completamente gratuito per gli oltre 80 partecipanti, gran parte dei quali giovani non strutturati, ha inteso essere un momento di confronto e dibattito scientifico su tematiche, proposte da keynote lectures tenute da esperti riconosciuti internazionalmente, di grande interesse per chi si occupa dell'applicazione di tecniche computazionali per la progettazione di composti biologicamente attivi*

Lo scorso febbraio, l'auditorium 'Igino Angelini' del Centro Ricerche Angelini di S. Palomba (Roma) ha ospitato il Meeting 'Computationally Driven Drug Discovery' (4° CDDD). Il meeting, giunto alla 4° edizione, è organizzato, con il patrocinio della Divisione di Chimica Farmaceutica della Società Chimica Italiana, da un gruppo di ricercatori italiani, provenienti dall'accademia e dall'industria, Andrea Beccari (Dompé), Andrea Cavalli (Università di Bologna), Gabriele Costantino (Università di Parma), Stefano Moro (Università di Padova), Luca Sartori (Istituto Europeo di Oncologia) e Giulio Vistoli (Università di Milano). Il comitato organizzatore è inoltre affiancato, per ogni edizione, da un partner privato che ospita l'evento e contribuisce, assieme ad alcuni sponsor, a coprire tutte le spese del meeting che, quindi, è offerto gratuitamente ai partecipanti. Lo scopo è evidentemente quello di permettere, soprattutto in un momento di difficoltà finanziaria come quello attuale, a giovani ricercatori, generalmente non strutturati, di partecipare ad un meeting di caratura internazionale praticamente senza costi se non il pernottamento. Il secondo obiettivo è quello di favorire ed incoraggiare la partnership pubblico-privato in ambito non competitivo, un asset di cui la ricerca chimico-farmaceutica italiana non può che giovare. Questo formato è stato lanciato per la prima volta nel novembre 2011, quando il meeting fu ospitato dal Centro Ricerche Dompé a L'Aquila, e ripetuto nel 2013 e nel 2014 con la partnership di Istituto Italiano di Tecnologia (IIT, Genova) e Aptuit-Verona, rispettivamente<sup>1,2</sup>.

L'edizione di quest'anno è stata ospitata da Angelini, un'azienda italiana fortemente votata alla ricerca e con un interesse diretto negli approcci computazionali alla drug discovery, ed ha visto il supporto del Direttore del Centro, Serena Tongiani, e il coinvolgimento attivo, in tutte le fasi dell'organizzazione tecnico-scientifica di Rosella Ombrato e del suo staff.

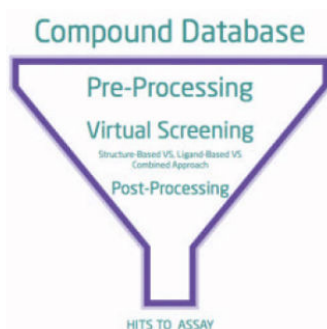
Il meeting CDDD, nel corso delle varie edizioni, ha sviluppato un formato scientifico che riflette le intenzioni degli organizzatori. La comunità scientifica che si riconosce nello spirito del meeting è infatti una comunità eterogenea per formazione e per approccio metodologico. Se è vero che la maggior parte dei partecipanti proviene da gruppi e da esperienze riconducibili alla chimica farmaceutica, vi è anche una frazione di colleghi con formazione più hard, proveniente dalla chimica teorica e dalla fisica, così come dalla bioinformatica e dalle discipline statistiche. L'obiettivo degli organizzatori è stato, quindi, quello di identificare una sorta di background comune per tutti coloro che operano nel campo delle discipline computazionali applicate alla drug discovery e di definire lo stato dell'arte della ricerca nazionale in questo campo, facendo riferimento agli standard internazionali. Il formato messo a punto lungo le quattro edizioni tenta di raggiungere questo obiettivo attraverso una serie di keynote lectures, presentate da esperti internazionalmente riconosciute, seguite da comunicazione orali di giovani ricercatori italiani, su argomenti riconducibili alla tematica introdotta dalla keynote lecture. È importante osservare che la serie di meeting CDDD presenta elementi di peculiarità rispetto ad altri eventi, pur di grande spessore scientifico, che si



Partecipanti all'auditorium Iginò Angelini

organizzano in Italia, quali ad esempio scuole e workshops. Nella serie di meeting CDDD i più giovani colleghi, per lo più non strutturati, sono componente attiva dell'evento attraverso le comunicazioni orali, i poster e le sessioni plenarie di discussione. Inoltre, l'approccio è generalmente metodologico, sia pure con un forte connotato applicativo alla progettazione di ligandi in grado di interferire con sistemi biologici.

Per questa quarta edizione il Comitato organizzatore ha individuato quattro aree tematiche di interesse, in cui la comunità internazionale è molto attiva in questi ultimi anni, vale a dire lo sviluppo, l'applicazione e la validazione di approcci di *virtual screening*; la dinamica molecolare; metodi di meccanica quantistica ed ibridi meccanica quantistica/meccanica molecolare; ed infine il trattamento di 'big data'.



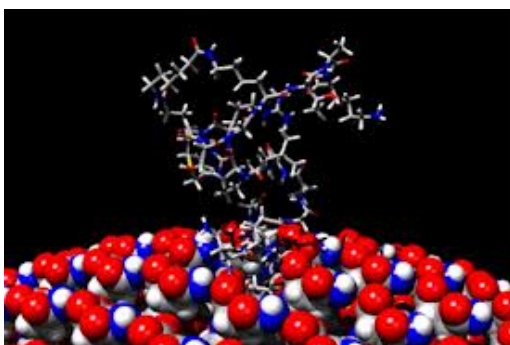
### Virtual screening

Con il termine di virtual screening si intendono quella serie di approcci finalizzati all'identificazione, attraverso metodi computazionali, di molecole candidato che abbiano una probabilità elevata di legarsi ad un dato target di interesse biologico. Le tecniche di virtual screening possono essere basate sulla struttura tridimensionale (3D) del target di interesse, oppure sulla similitudine con altri ligandi già noti per quel particolare target. Capire la differenza tra i due approcci, e valutare quale è il migliore per il particolare problema di interesse è di grande valore per la riuscita dell'esercizio. La sessione sul virtual screening ha visto le due conferenze plenarie di Oliver

Korb, del Cambridge Crystallographic Data Center e di Daniel Robinson, di Schrodinger Inc. Nella prima presentazione, Korb ha illustrato un metodo per la ricerca iterativa del Database Cristallografico di Cambridge basato su farmacofori tridimensionali. Il metodo, messo a punto in collaborazione con Hoffman-La Roche, è finalizzato alla modifica iterativa delle query di ricerca del database sulla base della conoscenza acquisita durante la ricerca stessa.

Daniel Robinson, di Schrodinger Inc. ditta leader di mercato nel campo della modellistica molecolare, ha mostrato invece una serie di esempi tratti da casi reali di progetti di drug discovery, basati sullo screening 'target-based' di database di proteine

La sessione è proseguita con comunicazioni orali di Nicholas Berry (University of Liverpool), Maria Cristina De Risa (ICRM-CNR, Roma), Paul Hawkins (OpenEye Scientific Software), Stefano Alcaro (Università di Catanzaro) e Marco Fanton (Dompé Farmaceutici). Complessivamente, le comunicazioni orali, equamente distribuite tra applicazioni reali a problemi di drug discovery e sviluppo metodologico, hanno dimostrato il profondo interesse che le tecniche di virtual screening raccolgono presso gruppi di ricerca sia industriali che accademici.

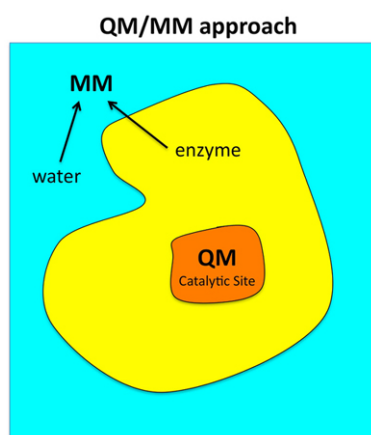


### Dinamica molecolare

Le tecniche di dinamica molecolare sono impiegate negli approcci di drug design, ma negli ultimi anni la disponibilità di sistemi di calcolo che permettono performance inimmaginabili e lo sviluppo di algoritmi che consentono simulazioni 'biased' o 'coarse grained', consentono applicazioni particolarmente interessanti. La sessione è stata aperta dalla conferenza di Rebecca Wade di Heidelberg, che, appunto, ha impiegato tecniche di dinamica molecolare per identificare siti di meta-legame, transienti, nelle proteine. Questi siti, generalmente

non sono visibili nelle strutture a raggi X e costituiscono ulteriori ‘tasche’ verso cui può essere indirizzato la progettazione di ligandi. Nella seconda plenary lecture, Attilio Vargiu, del Dipartimento di Fisica di Cagliari ha mostrato un’interessante applicazione ad un sistema particolarmente complesso in struttura, dimensioni e funzioni, una pompa di efflusso appartenente alla superfamiglia RND. Queste strutture proteiche, transmembranal e multimeriche, hanno una tale complessità di funzioni che non possono essere studiate in maniera statica. L’applicazione della dinamica molecolare, peraltro, è resa complicata dalle dimensioni atomiche del sistema da simulare e dalla necessità di protrarre la simulazione per tempi compatibili con i movimenti della proteina in membrana. Attilio Vargiu ha dato una chiara dimostrazione delle possibilità che lo stato dell’arte della tecnica permette.

Non meno interessanti sono state le comunicazioni orali. Piero Procacci, del Dipartimento di Chimica di Firenze ha proposto un nuovo metodo basato su simulazioni lontane dall’equilibrio per la stima di energie libere di binding ed unbinding. Francesco di Palma di SISSA, Trieste, ha proposto un approccio basato su metadinamica per studiare riboswitch, potenziali target per l’identificazione di nuovi antibatterici. Antonella Ciancetta del Dipartimento di Scienze Farmaceutiche e Farmacologiche di Padova ha presentato una piattaforma computazionale, largamente basata sull’esplorazione dell’evoluzione nel tempo dell’interazione ligando-recettore, per lo studio e l’identificazione di nuovi ligandi per la superfamiglia dei recettori accoppiati alle proteine G. Tra le applicazioni a reali problemi di drug discovery riportiamo anche lo studio di Alessia Di Giampaolo (Dipartimento di Chimica e Fisica de L’Aquila) sullo studio del peptide P-113 quale potenziale antibiotico, e Simone Di Micco (Dipartimento di Farmacia, Università di Salerno) su antagonisti di origine marina per il sottotipo beta del recettore degli estrogeni. Infine, Massimiliano Verona del Dipartimento di Chimica di Parma ha applicato metadinamica e dinamica molecolare unbiased per la progettazione e la valutazione della stabilità di duplex rna:pna



### QM e QM/MM

Come per la dinamica molecolare, i metodi di meccanica quantistica e di meccanica quantistica accoppiata a meccanica molecolare sono ben stabiliti da un punto di vista teorico da molti anni, ma la loro reale applicazione a problemi di drug discovery è resa possibile solo da performance di calcolo molto rilevanti. A differenza della dinamica molecolare, però, i metodi di QM e di QM/MM non hanno raggiunto una così ampia diffusione tra gli end-users probabilmente per la maggiore difficoltà teorica legata all’impostazione del sistema da simulare e all’interpretazione dei risultati.

La prima plenary della sessione è stata tenuta da Marco De Vivo (IIT, Genova), che ha presentato un interessante esempio di calcolo multiscala, temporale e spaziale, basato sull’applicazione congiunta di dinamica molecolare e di metodi di QM/MM. L’esempio riportato riguarda una metallo proteina, ed è proprio la necessità di trattare esplicitamente il guscio elettronico dei metalli, molto frequenti in proteine di interesse biologico, a rendere particolarmente attraenti i calcoli di QM/MM. Assieme alla plenary successiva, tenuta da Adam Pecina del Institute of Organic Chemistry and Biochemistry dell’Università di Praga, la presentazione di De Vivo ha messo ben in evidenza potenzialità e limiti dell’approccio quantomeccanico, nel contesto di una ricerca in drug discovery, dove la dimensione e la complessità del problema sono rilevanti. La successiva sessione di comunicazioni orali è stata aperta da Loris Moretti, IEO-Milano che illustrato il workflow messo a punto al Dipartimento di Drug Discovery dell’Istituto Europeo di Oncologia per predire l’energia di binding, attraverso un re-scoring semiempirico dei dati di docking, dei ligandi di interesse. Alessandro Contini, dell’Università di Milano, ha presentato un case-study sull’impiego della MM/GSBA. Mattia Mori, IIT di Roma ha illustrato come approcci di structure based ligand design, basati anche su dinamica molecolare e in silico alanine-scanning si sono dimostrati utili in un progetto volto all’identificazione di modulatori del pathway di Hedgehog. Alberto del Rio, Università di Bologna, ha presentato un case study su inibitori dell’istone-metiltransferasi, ed infine Ylenia Cau, Università di Siena, ha presentato un approccio di structure based drug design volto all’identificazione di inibitori della anidraasi carbonica.



### Big Data

La quarta ed ultima sessione è stata dedicata al trattamento dei 'big data' un'espressione che vuole intendere una raccolta di dati così estesa in termini di volume, velocità e varietà da richiedere tecnologie e metodi di analisi non convenzionali e specifici per l'estrazione del valore informativo. Il problema è diventato sicuramente rilevante in drug discovery con l'avvento delle *-omics*, genomica, proteomica, metabolomica, trascrittomica, che

hanno generato una quantità di dati enorme e di difficile interpretazione. Roberta Bosotti di Nerviano Medical Sciences e Tommaso Mazza del IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza hanno mostrato applicazioni reali, mettendone bene in luce potenzialità e difficoltà, che sono legate sia alla gestione hardware (prestazioni di calcolo e, soprattutto, di 'storage' dei dati) che agli algoritmi di analisi.

Il meeting si è concluso con una serie di comunicazioni orali su vari argomenti. Simon Grimshaw di Chemical Computing Group ha illustrato un case study su inibitori di EGFR; Andrea Ciacci di S-IN (Vicenza) ha presentato un approccio per l'automazione della caratterizzazione chimico-fisica di molecole di interesse biologico. Barbara Garofalo, di Angelini, ha presentato il work-flow messo a punto in house per la ricerca di similarità 2D. Infine, Gianluigi Lauro dell'Università di Salerno ha presentato il concetto di *inverse virtual screening*, per l'identificazione di possibili target molecolari per composti biologicamente attivi.

Con una presenza costante di oltre 70 ricercatori ed un'ampia e animata discussione al termine di ogni presentazione e sessione, questa quarta edizione del CDDD ha dimostrato di essere un evento scientifico in grado di intercettare un bisogno di confronto tra ricercatori provenienti da ambiti culturali e professionali anche molto diversi tra loro. Naturalmente la disponibilità dell'azienda ospitante e dei numerosi sponsor sono stati fondamentali per la riuscita dell'evento. Il prossimo anno la comunità computazionale italiana vedrà un evento molto importante, organizzato presso il centro ricerche di Aptuit-Verona. Andrea Cavalli (Università di Bologna) e Gabriele Costantino (Università di Parma) saranno infatti i chairmen di EuroQSAR2016, l'evento più importante a livello internazionale per questa disciplina. Il congresso si terrà dal 4 al 8 settembre 2016 e sarà anche l'occasione per fare il punto dello stato dell'arte della ricerca italiana in un contesto più ampio.

---

### BIBLIOGRAFIA

<sup>1</sup>A. Artese *et al.*, *Future Med Chem.*, 2013, **5**, 907.

<sup>2</sup>G. Costantino, *Expert Opin Drug Discov.*, 2014, **1**.