

SEVENTH EUROPEAN WORKSHOP IN DRUG SYNTHESIS

VII EWDSy

Maurizio Botta*Dipartimento di Biotecnologie, Chimica e Farmacia**Università degli studi di Siena*botta.maurizio@gmail.com

Resoconto scientifico della settima edizione dell'European Workshop in Drug Synthesis (VII EWDSy), tenutasi presso la Certosa di Pontignano (Siena) nel mese di maggio 2018, incentrato sulla sintesi in campo farmaceutico, ma che ha spaziato anche su vari aspetti del processo di sviluppo di nuovi prototipi di farmaci nelle diverse fasi di progettazione, caratterizzazione chimica, studi meccanicistici e valutazione dell'attività biologica.

L'antica Certosa di Pontignano, sita nell'omonima località a pochi chilometri dalla città di Siena e centro congressi dell'Università degli Studi di Siena, ha fatto da cornice all'European Workshop in Drug Synthesis (<http://www.ewdsy.it>), congresso patrocinato dall'Università di Siena, che si è tenuto dal 20 al 24 maggio 2018, giunto ormai alla sua settima edizione. Strutturato con cadenza biennale, questo evento focalizzato sulla chimica di sintesi si alterna di anno in anno con il suo analogo incentrato sulla chimica computazionale, l'European Workshop in Drug Design (<http://www.ewdd.it>). Sin dagli anni Novanta, questi due appuntamenti scientifici non solo si impegnano a trasmettere ai giovani iscritti le ultimissime novità sulla ricerca in campo farmaceutico, ma contribuiscono anche nel dare a questi la possibilità di far conoscere il proprio lavoro, all'interno di un ambiente conviviale e disteso, in cui è stimolata l'interazione diretta tra gli iscritti e i diversi *speakers*, individuati tra personalità di spicco nel campo della chimica farmaceutica e della sintesi. Per questa edizione, Maurizio Botta, ordinario presso l'Università di Siena e storico organizzatore dell'evento, è stato affiancato da un Comitato Scientifico composto da giovani professori italiani: Marco Lolli (Università di Torino), Marco Radi (Università di Parma), Gian Cesare Tron (Università del Piemonte Orientale), Filippo Minutolo (Università di Pisa), Antimo Gioiello (Università di Perugia) e Mario Sechi (Università di Sassari). Al Comitato Scientifico, che si è occupato principalmente della selezione degli *speakers* e della selezione dei migliori poster presentati nel corso dell'evento, si è affiancato il Comitato Organizzatore, composto dai dottorandi, post-doc e laureandi del gruppo di ricerca del prof. Botta, impegnati nell'organizzazione pratica dell'evento e nella gestione degli iscritti. Oltre al patrocinio dell'Università di Siena e al sostegno ricevuto dal progetto UNAVIR, al quale è stata dedicata una sessione divulgativa, l'evento ha visto il coinvolgimento e l'interessamento di alcune industrie e società italiane e straniere, che hanno sostenuto economicamente la

realizzazione del workshop, quali First Health Pharmaceuticals, Inte:Ligand, Merck, Biotage, Anton Paar, Wiley-VCH, ACS Infectious Diseases, the Journal of Medicinal Chemistry e ACS Medicinal Chemistry Letters. La Società Chimica Italiana - Gruppo Giovani, infine, ha contribuito nel premiare la ricerca e le presentazioni di due ricercatori Under 35 con un premio da 100 €.

Il mondo della chimica farmaceutica è in continua e frenetica evoluzione. La selezione di ceppi di microrganismi resistenti, le modificazioni genetiche cui vanno incontro i tumori, la variabilità genetica della popolazione che porta all'osservazione di sempre nuovi effetti avversi sono solo alcuni dei motivi che spingono il chimico farmaceutico alla ricerca di nuovi farmaci. Negli anni, la ricerca farmaceutica ha anche visto un incremento delle procedure regolatorie, al fine di garantire un sempre più elevato standard qualitativo, necessario per salvaguardare la salute del paziente. Questo scenario conduce, come immediata conseguenza, ad una dilatazione dei tempi (e dei costi) di sviluppo di un farmaco, che viene sottoposto ad una durissima selezione prima di poter essere immesso in commercio. Tutti questi aspetti spingono ad una (ri)evoluzione della figura e del ruolo del chimico farmaceutico nel contesto del *drug discovery*, attraverso un approccio sempre più multidisciplinare e rivolto non solo alla chimica di sintesi e computazionale, ma anche verso discipline implicate nel processo di sviluppo di un nuovo farmaco, come la farmacologia, la biologia molecolare e la tossicologia. Da qui si evince la necessità, per un chimico farmaceutico, di un frequente aggiornamento sui diversi settori di interesse, insieme al confronto con colleghi che possono offrire differenti modalità nella gestione delle problematiche, e quindi di trarre ispirazione per la soluzione di problemi legati alla ricerca da quanto altri hanno già fatto in precedenza. Ed è proprio questo l'aspetto che il VII EWDSy ha tenuto in più alta considerazione: lo scambio di idee tra personalità di diversi campi, dove la sintesi chimica costituiva comunque la piattaforma strutturale del workshop.

Al congresso hanno preso parte 62 partecipanti, provenienti principalmente dal mondo accademico, ed in parte da centri di ricerca ed aziende. Dal punto di vista geografico, erano rappresentate diverse nazioni europee e non, Italia in primis, Slovacchia, Belgio, Svizzera, Spagna, Germania (con ben 9 studenti), Turchia, Danimarca, Austria, Islanda, Corea del Sud. L'Italia stessa è stata rappresentata in modo piuttosto uniforme, con giovani provenienti da

nord, centro e sud. La partecipazione più numerosa si è registrata da studenti provenienti da Toscana, Lombardia, Veneto, Lazio, e Calabria.



Inaugurazione del Congresso da parte del Prof. Maurizio Botta

Il programma scientifico ha visto oltre 20 *full lectures* di 45 minuti, organizzate in due sessioni mattutine e due pomeridiane. L'inaugurazione del congresso, la *opening lecture*, è stata tenuta dal dott. Rino Rappuoli, Chief Scientist & Head of External R&D alla GlaxoSmithKline Vaccines, con un approfondito *excursus* sui vaccini, la loro storia e l'importanza che hanno per la salute pubblica, tema particolarmente delicato in questo momento storico, e quindi di estrema attualità.

Le lezioni, tenute da esperti in vari campi della chimica farmaceutica, può essere diviso per tematiche generali come segue:

1. Sviluppo di nuovi derivati farmaceutici

- a. sintesi di nuovi derivati antineoplastici: particolarmente numerosi sono stati i contributi concernenti il tumore, vista la sua sempre grande attualità e il grande impegno con cui la comunità scientifica ricerca nuove soluzioni terapeutiche. In particolare, Alan Kozikowski (fondatore e CEO di StarWise Therapeutics, USA) ha presentato un approccio teranostico al tumore prostatico, Stephen Neidle (University College London, UK) ha sottolineato l'importanza dei G-Quadruplex come *target* contro carcinoma pancreatico, Daniel Rauh (Technical University of Dortmund, Germania) e Andrew Westwell (Cardiff University, UK) hanno discusso sulla resistenza ai chemioterapici, e Arasu Ganesan (University of East Anglia, UK) ha proposto un nuovo approccio epigenetico nella terapia antineoplastica;
- b. sintesi di molecole ad azione antivirale: Dennis Liotta (Emory University USA e inventore di oltre 10 farmaci attualmente approvati dall'FDA per la commercializzazione) ha presentato gli ultimi progressi del suo gruppo di ricerca non solo nel campo degli antivirali, ma anche in quello delle neoplasie e delle malattie infiammatorie. Segue l'intervento di Vincenzo Summa (dall'IRBM Science Park di Roma) sul Grazoprevir, usato contro l'epatite C, e di Katherine Radtke (University of Baltimore, USA), oltre che di Rob Leurs, (Vrije Universiteit Amsterdam), che si è focalizzato, invece, sul trattamento delle malattie neglette tropicali.
- c. lo sviluppo di molecole per il controllo dei flussi di calcio e il loro uso nel controllo delle malattie neurodegenerative è stato presentato da Peter Wipf, direttore del Centro di Chimica Combinatoria e del Centro di Metodologie Chimiche e Sviluppo di Librerie Sintetiche dell'Università di Pittsburgh, USA). Bruce Maryanoff (che ha lavorato per oltre 30 anni presso Johnson&Johnson, portando in fase clinica avanzata 13 composti, di cui alcuni oggi in commercio) ha invece discusso su mimetici dell'apolipoproteina A come antiaterosclerotici;

2. Progressi in Chimica Computazionale

- a. identificazione di nuovi inibitori enzimatici con il programma BOMB, da parte di William Jorgensen (Yale University USA, autore, oltre che di BOMB stesso, anche dei programmi BOSS e MCPRO, utilizzati tra le altre cose per la *free energy perturbation analysis*).
- b. previsione dei prodotti del metabolismo e loro identificazione, con MetaSite e Mass-Metasite, argomento discusso da Gabriele Cruciani, di Molecular Discovery, .
- c. analisi delle traiettorie di dinamica molecolare basata su farmacofori, con LigandScout, proposto da Thierry Langer, di Inte:ligand, Vienna, .

3. Chimica organica di sintesi: parallelamente alle lezioni più orientate alla chimica farmaceutica, un importante spazio è stato dedicato alla sintesi organica più in generale, con lezioni sulla chimica degli eterocicli e sui reattivi per il trasferimento di eteroatomi (Lazlo Kurti, Rice University, USA, e Michel Baltas, Toulouse University, Francia), la fotochimica (Paolo Melchiorre, Istituto di ricerca chimica della Catalogna, Spagna), la chimica in flusso (Ian Baxendale, Durham University, UK), e pregevoli esempi di sintesi totale (Karl-Heinz Altmann, dall'ETH di Zurigo, sintesi del macrolattone Zampanolide, e Dieter Schinzer, University of Magdeburg, sintesi della Sorangicina).

Alle *full lectures* sono state affiancate sei *short communications*, quattro delle quali tenute nell'ambito della UNAVIR Session, la sessione divulgativa dedicata al progetto UNAVIR, che vede la partecipazione di due aziende (Lead Discovery Siena e VisMederi) e delle tre principali università toscane, Firenze, Siena e Pisa, nella ricerca di un agente antivirale efficace per più malattie virali, rappresentate da dottori e professori dell'Università di Siena (Laura Maccari, Annalaura Brai, Giulio Poli e Maurizio Zazzi) e dell'Università di Pisa (Mauro Pistello), che hanno presentato il progetto ai partecipanti e aggiornato tutti sugli ultimi sviluppi riguardanti il loro

Attualità

lavoro su Zika Virus. Le ultime due *short communications* hanno visto protagonisti Lucia Tamborini (Università di Milano) e Gilles Berger (Université Libre de Bruxelles), e hanno riguardato rispettivamente la biocatalisi in flusso e la chimica computazionale.



Partecipanti e Comitati del VII EWDSy

Ampio spazio nel corso del VII EWDSy è stato rivolto anche ai giovani, con interventi pianificati in due sessioni: la *Young Researchers' Session* e la *Poster Session*. La prima è stata dedicata a giovani ricercatori *under 35* (8 in totale, di cui 2 spagnoli e 6 italiani) che hanno avuto a disposizione circa 15 minuti per la presentazione della loro ricerca al pubblico. La Società Chimica Italiana - Gruppo Giovani, rappresentata *in loco* dai consiglieri Lorenzo Botta ed Elena Lenci, ha patrocinato questa sessione, selezionando tra tutte le presentazioni due vincitori di un assegno da 100€: Bertrand Schweitzer-Chaput, dall'istituto di ricerca chimica della Catalogna (Spagna), con una presentazione sulla generazione di radicali foto-mediata, e Daniela Tomaselli, PhD student all'Università La Sapienza di Roma, che invece ha presentato inibitori selettivi di LSD1. La *Poster Session*, invece, ha visto la presentazione di più di 40 poster da parte dei partecipanti. Il Comitato Scientifico, in questo caso, ha deciso di premiare i tre migliori poster con un attestato e dei libri, gentilmente offerti dallo sponsor Wiley-VCH, presentati da Andrea Mattarei (Università di Padova), Lisa Goebel (Technical University of Dortmund, Germania) e Lukas Leu (ETH Zürich).



Vincitori dei premi per miglior poster, da sinistra a destra: Andrea Mattarei, Lisa Goebel e Lukas Leu

Attualità

Non sono mancati i momenti conviviali e sociali, che costituiscono uno dei punti cardine del congresso perché, aiutati dall'atmosfera accogliente della Certosa di Pontignano, creano spunti informali di interazione tra giovani studenti o ricercatori e speakers con più esperienza, aiutando a superare il naturale imbarazzo in cui spesso si trova il giovane studente a confronto con personalità di un certo livello. Oltre alla Cena Sociale, tenutasi in Piazza del Campo, nel centro della suggestiva città di Siena, altri momenti hanno seguito i pasti serali, tra cui la degustazione di vari tipi di vino toscano, guidata da sommelier, e il dopocena a base di Cantucci e Vinsanto, il vero epilogo di un classico pasto toscano.

Durante il discorso conclusivo, il prof. Botta ha ringraziato tutti i partecipanti per i contributi scientifici portati che sono stati, oltre che di gran numero, anche di altissimo livello, e ha ricordato a tutti che il prossimo appuntamento sarà sulla chimica computazionale, con l'*European Workshop in Drug Design*, la cui dodicesima edizione è pianificata per il 19-24 maggio 2019.