

Attualità

TWELFTH EUROPEAN WORKSHOP IN DRUG DESIGN

EWDD scientific and local organizing committees

University of Siena

ewdd.siena@gmail.com



The poster features a 3D molecular model of a protein-ligand complex on the left. The protein surface is light blue, and the ligand is shown as a green and orange stick model. To the right, the text reads: **XII EWDD**, **12th European Workshop in Drug Design**, *Siena, Certosa di Pontignano*, and *19 - 24 May 2019*. There are two logos on the right: the University of Siena seal (top) and the LDS (Lead Discovery Siena) logo (bottom).

Resoconto scientifico della dodicesima edizione dell'European Workshop in Drug Design (XII EWDD), tenutasi presso la Certosa di Pontignano (Siena) nel mese di maggio 2019, incentrato sul drug design, focalizzandosi sulle ultime novità in campo bioinformatico e sui nuovi software disponibili sul mercato.

Twelfth European Workshop in Drug Design

The Certosa di Pontignano in Siena held the twelfth edition of the EWDD. More than 70 students, Phd students and postdoc attended the event. They had the opportunity to attend lessons from experts in the computational chemistry field and participate in the afternoon case studies sessions. Social events such as the traditional social dinner there have been also.

L'antica Certosa di Pontignano, sita nell'omonima località a pochi chilometri dalla città di Siena e importante centro congressi dell'Università degli Studi di Siena, ha fatto da cornice all'European Workshop in Drug Design (<http://www.ewdd.it>). Il congresso è stato patrocinato dall'Università di Siena e si è tenuto dal 19 al 24 maggio 2019, giungendo ormai alla sua dodicesima edizione. Strutturato con cadenza biennale, questo evento, focalizzato sulla chimica computazionale, si alterna di anno in anno con il suo analogo incentrato sulla chimica di sintesi, l'European Workshop in Drug Synthesis (<http://www.ewdsy.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, dove viene stimolata l'interazione diretta tra gli iscritti e i diversi speakers, individuati tra personalità di spicco nel campo della chimica farmaceutica e del drug design. Per questa edizione, Maurizio Botta, professore ordinario presso l'Università di Siena e storico

organizzatore dell'evento, è stato affiancato da un Comitato Scientifico composto da giovani professori italiani: Gabriele Cruciani (Università di Perugia), Maria Letizia Barreca (Università di Perugia), Vittorio Limongelli (Università di Napoli Federico II, Università di Lugano), Alessio Lodola (Università di Parma), Mattia Mori (Università di Siena), Francesco Ortuso (Università Magna Graecia di Catanzaro), Francesca Spyraakis (Università di Torino) e Tiziano Tuccinardi (Università di Pisa). Al Comitato Scientifico, che si è occupato principalmente della selezione degli speakers e della selezione della commissione che ha valutato tutti i 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, l'evento ha visto il coinvolgimento e l'interessamento di alcune industrie, società italiane e straniere e riviste scientifiche, che hanno sostenuto economicamente la realizzazione del workshop, quali: Lead Discovery Siena, Schrödinger, Biki Technologies, Inte:Ligand, OpenEye scientific, Molecular Discovery, BioSolveIT, MolPort, Fondazione Toscana Life Sciences, Società Chimica Italiana, ChemPubSoc Europe, the Journal of Chemical Information and Modeling, the Journal of Chemical Theory and Computation, the Journal of Medicinal Chemistry, ACS Medicinal Chemistry letters, Molecules. ChemMedChem e Wiley-VCH hanno contribuito nel premiare con sei libri la ricerca ed i poster di sei giovani ricercatori.

Per un chimico farmaceutico è di fondamentale importanza sia un frequente aggiornamento sui diversi settori di interesse che il confronto con altri colleghi. Questo perché il mondo della chimica farmaceutica è in continua e frenetica evoluzione. La selezione di ceppi di microrganismi resistenti alle terapie attuali, l'insorgenza di nuovi agenti patogeni estremamente infettivi, 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. Gli standard qualitativi sempre più elevati, necessari per salvaguardare la salute del paziente, hanno comportato un incremento delle procedure regolatorie dilatando i tempi ed i costi necessari allo sviluppo di un farmaco. Tutti questi aspetti portano il chimico farmaceutico ad essere una figura centrale nella ricerca di nuovi medicinali, perché in grado di interfacciarsi con le diverse discipline implicate nel processo di sviluppo farmaceutico come la farmacologia, la biologia molecolare e la tossicologia. La partecipazione a questi eventi può portare non solo ad una crescita individuale, ma può offrire spunti per affrontare



Partecipanti e Comitati del XII EWDD

delle problematiche con prospettive diverse rispetto a quelle solitamente usate. È proprio questo l'aspetto che il XII EWDD ha tenuto in più alta considerazione: lo scambio di idee tra personalità di diversi campi, dove il drug design costituiva la piattaforma strutturale del workshop.

Al congresso hanno partecipato studenti, dottorandi ed esperti provenienti dal mondo accademico, da centri di ricerca, aziende ed industrie. Dal punto di vista geografico, erano rappresentate molte nazioni europee e non: Austria, Canada, Danimarca, Finlandia, Francia, Germania, Grecia, Israele, Italia, Malesia, Olanda, Polonia, Portogallo, Serbia, Svezia, Svizzera, Regno Unito e Stati Uniti. L'Italia stessa è stata rappresentata in modo piuttosto uniforme, con giovani provenienti da nord, centro e sud. La partecipazione più numerosa è stata registrata da studenti provenienti da Liguria, Lazio, Sicilia, Toscana e Piemonte.

Il programma scientifico ha visto 23 full lectures di 40 minuti, organizzate in due sessioni mattutine. La opening lecture, ovvero, la lezione di inaugurazione del congresso, è stata tenuta dal Prof. Yvan Guindon, IRCM (Institut de Recherches Cliniques de Montréal) Canada, con un approfondito excursus sull'utilizzo dei radicali liberi nel campo della chimica farmaceutica come nuovi potenziali farmaci antitumorali. A seguire, sono state presentate diverse lezioni tenute da esperti in vari campi della chimica farmaceutica. Le nuove frontiere dei software e delle tecniche di chimica farmaceutica computazionale hanno riguardato:

- 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. Correlato al metabolismo, c'è il concetto di tossicità. Proprio su questo argomento ci sono stati tre interventi: il Prof. Hugo Kubinyi, dall'Università di Heidelberg in Germania; il Prof. Gerhard Ecker dall'Università di Vienna e da Jan Wenzel - Sanofi-Aventis Deutschland, Germany;
- c) il Prof. Modesto Orozco (IRB Barcelona) ha mostrato l'importanza della dinamica molecolare nella progettazione e sviluppo di nuovi composti biologicamente attivi, mentre il Prof. Senderowitz (Bar Ilan University) ha analizzato con la dinamica molecolare il comportamento di forme mutate del trasportatore CFTR, responsabili delle fibrosi cistica, rispetto al *wild type*;
- d) LigandScout sviluppato da Thierry Langer (Inte:ligand, Vienna), e anche un farmacoforo dinamico, chiamato Dynophores, proposto da Gerhard Wolber dalla Freie Universität di Berlino;
- e) il Prof. Cavalli dall'Università di Bologna ha proposto un docking dinamico, mentre il Prof. De Fabritiis dall'Universitat Pompeu Fabra, (Barcelona), ha mostrato PlayMolecule. Il Prof. Stefano Forli, da Scripps Research, La Jolla (California), ha illustrato come procedere ad un High throughput Virtual Screening di inibitori covalenti usando AutoDock;
- f) non sono mancati approfondimenti sulle tecniche di machine learning e di intelligenza artificiale delle quali hanno parlato il Professor Merz (Michigan State University) ed il Professor Tropsha (University of North Carolina).

I progressi della ricerca in campo chimico-computazionale nel settore oncologico sono stati evidenziati dal Prof. Richards (University of Cardiff) che mostrava la biosintesi dell'asparagina ed il suo ruolo nel drug-discovery antitumorale; la Prof.ssa Cournia dall'Università di Atene che mostrava i vantaggi dei siti allosterici in campo oncologico; Il Prof. Sippl che invece mostrava nuovi inibitori delle istone deacetilasi, importanti nell'epigenetica.

Molto apprezzato è stato l'intervento del Prof. Alessio Ciulli, (University of Dundee) che mostrava il meccanismo d'azione di piccole molecole (PROTAC) in grado di degradare le proteine, anche attraverso un modello 3D della proteina studiata.

Il Prof. Antti Poso (University of Eastern Finland) ha illustrato l'importanza della solvatazione e della definizione dello stato di ionizzazione di gruppi acidi e basici nella modellazione dell'interazione ligando-recettore mentre il Prof De Graaf ha mostrato come la biologia

Attualità

strutturale e la chimica farmaceutica computazionale sono discipline complementari che supportano, accelerando, il processo di drug discovery.

Un outlier è il Dr. Graziano Seghezzi, da Sofinnova in Francia, che ha raccontato un mondo parallelo a quello della ricerca: il venture capital.

Alle full lectures sono state affiancate dodici short communications, alcune delle quali tenute dai nostri sponsor, che hanno dato risalto alle ultimissime novità dei software che presentavano. I case studies sono stati protagonisti di tutte le sessioni pomeridiane in Certosa. BiKi Technologies, BioSolvelt, l'Università di Napoli Federico II insieme all'Università di Lugano e all'Università di Siena, Inte:Ligand, Molecular Discovery, OpenEye e Schrodinger hanno mostrato ai partecipanti come analizzare dal punto di vista pratico alcune situazioni in cui può trovarsi un chimico farmaceutico computazionale e come i software possono essere utilizzati per affrontare al meglio queste problematiche.

Le quattro sale che hanno ospitato le sessioni pomeridiane hanno visto l'alternanza di due case studies ciascuna, in modo che ogni iscritto potesse partecipare ad almeno due di questi.



I partecipanti nelle quattro sale dei case studies

Ampio spazio nel corso del XII EWDD è stato rivolto ai giovani con interventi pianificati in due sessioni: la Poster Session diffusa durante tutta la manifestazione e la shotgun oral presentation dedicata ai migliori poster selezionati da una commissione scelta *ad hoc*. I vincitori dei poster sono stati premiati con sei libri, tre dei quali sono stati offerti da *ChemMedChem*, rappresentato dal Prof. Antti Poso, e tre messi a disposizione da Wiley-VCH, rappresentato dal Prof. Hugo Kubinyi. I sei vincitori dei premi hanno poi potuto presentare il proprio lavoro tramite comunicazione orale di 5 minuti. Vincitori dei premi per miglior poster sono stati: Deborah Palazzotti (Università di Perugia), Shafi Ullah Khan (MONASH University), Ryan Casement (University of Dundee), Eleonora Gianquinto (Università di Torino), Sebastian Bothe (Wurzburg University, Germania), Aysegul Turupcu (BOKU, Vienna).

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. Oltre alla tradizionale

Attualità

Cena Sociale, tenutasi nella suggestiva Piazza del Campo, nel centro della città di Siena, altre opportunità di socializzazione le hanno fornite le degustazioni di vari tipi di vino toscano, guidate da sommelier, e il dopocena a base di Cantucci e Vinsanto, il vero epilogo di un classico pasto toscano. L'ultima sera in Certosa è stata ravvivata dalla cena di gala, che includeva un aperitivo che ha fatto da cornice alla premiazione dei migliori poster presentati alla conferenza e che si è conclusa con una degustazione di grappe locali.



Vincitori dei premi per miglior poster, da sinistra a destra: Aysegul Turupcu, Eleonora Gianquinto, Deborah Palazzotti, Sebastian Bothe, Ryan Casement e Shafi Ullah Khan

Durante il discorso conclusivo, il Prof. Botta ha ringraziato tutti i partecipanti per i contributi scientifici presentati, che sono stati non soltanto molto numerosi ma anche di qualità eccellente, e ha ricordato a tutti che il prossimo appuntamento sarà sulla chimica di sintesi, con l'European Workshop in Drug Synthesis, la cui ottava edizione è pianificata per maggio 2020.

Purtroppo, ad inizio agosto il Prof. Maurizio Botta è venuto a mancare, lasciando un grande vuoto nella comunità scientifica. Grazie al suo costante ed assiduo impegno e alla sua passione per la ricerca, Maurizio Botta è stato una personalità di spicco nell'ambito della chimica farmaceutica, sia a livello nazionale che internazionale. Negli anni ha coordinato l'organizzazione di eventi scientifici di grande valore culturale e sociale, nei quali la scienza era protagonista. Questi eventi si sono concretizzati principalmente nei due workshop EWDD (European Workshop in Drug Design) ed EWDSy (European Workshop in Drug Synthesis) che nel tempo si sono consolidati come appuntamenti molto attesi dalla comunità scientifica.

Il comitato scientifico ed il comitato organizzatore dell'EWDD colgono questa occasione per ringraziare il Prof. Botta per gli straordinari insegnamenti scientifici ed umani che è riuscito a trasmettere e per aver condotto con passione e successo questa XII edizione dell'EWDD, che oggi acquisisce un significato ancora più profondo.