



Giulio Rastelli, Gianluca Degliesposti,
Marco Parenti, Corinne Portioli
Dipartimento di Scienze Farmaceutiche
Università di Modena e Reggio Emilia
bear@unimore.it

BEAR:

UNA PIATTAFORMA DI SCREENING VIRTUALE AL SERVIZIO DELLE AZIENDE FARMACEUTICHE E BIOTECNOLOGICHE

BEAR è un sistema computazionale, automatizzato e innovativo di screening virtuale per l'identificazione di potenziali farmaci ideato e messo a punto all'Università di Modena e Reggio Emilia grazie a lunghi anni di ricerca farmaceutica.

E sistono milioni e milioni di combinazioni possibili fra gli elementi chimici che danno luogo a numeri elevatissimi di molecole chimicamente diverse. Di queste soltanto pochissime, però, potranno funzionare come farmaci. Come riconoscerle? Chiaramente è necessaria una fortissima opera di selezione che restringa il campo alle molecole più promettenti. Un ruolo chiave a questo proposito è svolto dallo *screening virtuale*, che consente di valutare al computer l'efficacia di milioni di molecole, evitando quindi una lunga e costosa fase sperimentale. In pratica, si tratta di un metodo automatizzato che fa uso di librerie di milioni di composti chimici già esistenti, da cui selezionare quelli che danno le interazioni più forti con il bersaglio biologico da colpire. È evidente come questo procedimen-

to comporti un notevole risparmio di tempo, risorse e denaro, e consenta di arrivare velocemente al risultato desiderato.

Il gruppo di ricerca diretto da Giulio Rastelli (Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università di Modena e Reggio Emilia) ha ideato e sviluppato un sistema computazionale, automatizzato e innovativo, di screening virtuale denominato BEAR ("Binding Estimation After Refinement"). BEAR utilizza una combinazione di algoritmi di "molecular docking", dinamica molecolare e metodi accurati per il calcolo dell'energia libera di legame, valutando l'affinità di ogni molecola per un determinato target. I numerosi studi di messa a punto e validazione, condotti su molteplici target biologici e diverse classi di molecole, hanno permesso di ottimizzare le condizioni sperimentali, la velocità di esecuzione degli scree-

ning e la qualità dei risultati ottenuti da BEAR. La capacità predittiva di questo strumento, come riportato in diverse pubblicazioni scientifiche [1-4], si è dimostrata nettamente superiore rispetto a metodiche convenzionali. Infatti, BEAR è in grado di fornire, in tempi rapidi, liste di molecole prioritarie in base alla loro potenziale affinità per ognuno dei target biologici studiati, identificando nelle migliori posizioni sia molecole attive già note (validazione) che classi totalmente nuove di inibitori (predizione). Spesso, tra le migliori molecole identificate da BEAR vi sono classi di composti diverse da quelle generalmente ottenute con piattaforme di screening standard. Questo, in aggiunta all'elevato potenziale in termini di molecole biologicamente attive, rappresenta un ulteriore punto di forza di BEAR, in quanto l'identificazione di inibitori aventi strutture originali rende meno gravosa la competizione brevettuale nelle prime fasi di individuazione di potenziali farmaci. Infine, è importante sottolineare che BEAR può essere applicato per scoprire molecole attive contro qualunque tipo di patologia, dai tumori alle malattie cardiovascolari ecc.

Ad oggi, BEAR è un progetto di impresa finanziato dalla Sovvenzione Globale Spinner 2013 ("Interventi per la qualificazione delle risorse umane nel settore della ricerca e della innovazione tecnologica"), un programma della Regione Emilia Romagna finalizzato a sviluppare progetti su idee imprenditoriali innovative e/o ad alto contenuto di conoscenza, progetti di ricerca industriale, sviluppo sperimentale, trasferimento tecnologico e percorsi di innovazione organizzativa, manageriale e finanziaria.

Il progetto BEAR prevede l'erogazione di servizi di screening virtuale rivolti in particolare ad aziende farmaceutiche e biotecnologiche interessate all'identificazione di nuove molecole biologicamente attive da sviluppare come potenziali farmaci. I servizi di BEAR verranno condotti sui target biologici di interesse del committente, il quale potrà fornire librerie di composti proprietari o sfruttare database commerciali. Il servizio di screening BEAR si adatta alle necessità delle aziende, che potranno commissionare screening veloci ed affidabili in outsourcing e on-demand. In tal modo esse avranno la possibilità di usufruire del know-how, della tecnologia e delle infrastrutture necessarie per effettuare tali analisi, senza necessità di investimenti onerosi e con garanzia di affidabilità e qualità. BEAR garantisce la tutela della proprietà intellettuale oltre a sicurezza e riservatezza dei dati, sia nella fase di calcolo che nelle comunicazioni.

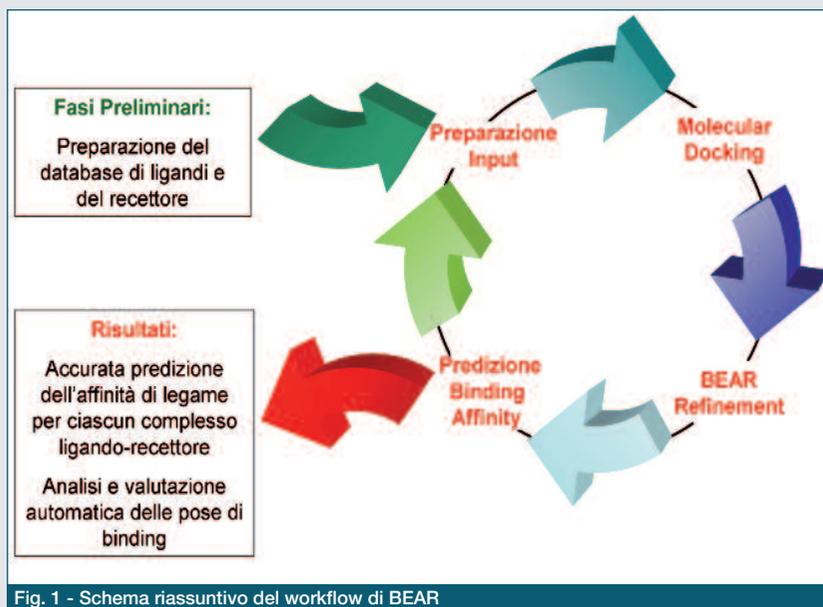


Fig. 1 - Schema riassuntivo del workflow di BEAR

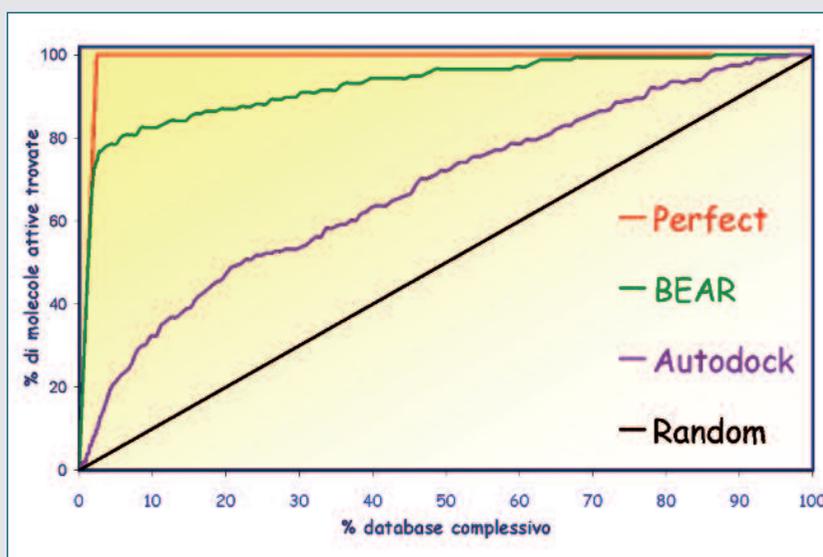


Fig. 2 - Grafico di confronto tra le performance di un metodo di docking standard (blu) e di BEAR (verde), in rapporto ai risultati ideali (rosso) e casuali (nero), calcolati sull'enzima DHFR. Si può notare come la curva ottenuta con BEAR si avvicini molto di più alla curva ideale rispetto ad un metodo di docking standard

Bibliografia

- [1] G. Rastelli *et al.*, *Journal of Computational Chemistry*, 2010, **31**, 797.
- [2] G. Rastelli *et al.*, *Chemical Biology & Drug Design*, 2009, **73**, 283.
- [3] G. Degliesposti *et al.*, *ChemMedChem*, 2009, **4**, 1164.
- [4] A.M. Ferrari *et al.*, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2007, **15**, 7865.

RIASSUNTO

BEAR: a Virtual Screening for Pharmaceutical and Biotechnological Industries

BEAR is an automated and innovative virtual screening tool for the identification of potential drugs. BEAR was created and put forward at the University of Modena and Reggio Emilia thanks to many years of pharmaceutical research.