

21° CONGRESSO INTERNAZIONALE EUROQSAR

Gabriele Costantino^a, Andrea Cavalli^b

^aDipartimento di Scienze degli Alimenti e del Farmaco

Università di Parma

gabriele.costantino@unipr.it

^bDipartimento di Farmacia e Biotecnologie

Università di Bologna

andrea.cavalli@unibo.it

L'auditorium del Centro Ricerche Aptuit di Verona ha ospitato, lo scorso settembre, la ventunesima edizione di EuroQSAR, congresso internazionale sulle relazioni quantitative attività-struttura, sulla chemoinformatica e sulle simulazioni molecolari. Il congresso, con oltre 460 partecipanti, è stato un grande successo scientifico ed organizzativo.



Giunto alla sua 21° edizione, si è tenuto lo scorso settembre a Verona, presso l'auditorium del Centro Ricerche Aptuit, il congresso internazionale EuroQSAR, organizzato dal prof. Gabriele Costantino (Università di Parma) e dal prof. Andrea Cavalli (Università di Bologna), con il patrocinio della Divisione di Chimica Farmaceutica della Società Chimica Italiana e della European Federation for Medicinal Chemistry (EFMC).

Il congresso EuroQSAR ha accompagnato sin dalle sue origini una disciplina, quella delle relazioni quantitative attività-struttura, relativamente giovane ma estremamente dinamica nelle sue basi teoriche, nel suo campo d'applicazione e nella transdisciplinarietà che, da sempre, la contraddistingue. I congressi EuroQSAR hanno così accompagnato, negli scorsi decenni, lo sviluppo delle relazioni attività-struttura partendo dal lavoro pionieristico di Hansch e Fujita, l'impatto della chemiometria nelle scienze farmaceutiche, la nascita ed il boom della modellistica molecolare, l'avvento della chemoinformatica, delle simulazioni accurate, in meccanica quantistica e dinamica molecolare, fino ad arrivare alle scienze -omiche ed all'analisi dei 'big data'. Contemporaneamente, la disciplina è uscita dai confini nativi della chimica fisica organica e della chimica farmaceutica, per abbracciare via via campi sempre più ampi, dalla bioinformatica alla medicina, alla chimica teorica alle applicazioni in scienze degli alimenti e in agrochimica. In questo contesto, il termine 'QSAR' contenuto nell'acronimo del nome della serie dei congressi probabilmente non rende più ragione della varietà di approcci applicativi e metodologici che vengono discussi, ma resta una sorta di 'brand name' in grado di caratterizzare una disciplina in costante evoluzione.

La 21^a edizione del congresso, la terza organizzata nel nostro Paese dopo quelle del 1990 e del 2006, ha rappresentato per l'Italia un motivo ulteriore di interesse e, a posteriori, anche di vanto. I congressi EuroQSAR non vengono infatti organizzati da una società scientifica, ma vengono affidati da uno *steering committee* composto dai 'past-chairs' ad uno o più colleghi che offrono la propria disponibilità. Questo comporta evidentemente una difficoltà maggiore per gli organizzatori che non possono contare su di un supporto strutturato. Per la 21^a edizione di EuroQSAR è stata siglata una partnership con un soggetto privato, Aptuit (Verona), che ha messo a disposizione lo splendido auditorium del suo Centro Ricerche (già Centro Ricerche Glaxo-Wellcome e poi GSK) ed un'organizzazione logistica e tecnica di primo ordine. Il modello della partnership organizzativa con aziende e strutture di ricerca è già stato sperimentato da Cavalli e

Costantino che, assieme ai colleghi Andrea Beccari, Stefano Moro, Giulio Vistoli e Luca Sartori hanno organizzato gli anni passati un evento, denominato CDDD (Computationally Driven Drug Discovery), che può in un certo senso essere assimilato ad un'edizione prettamente italiana dell'EuroQSAR, grazie alla collaborazione di Dompé Farmaceutici (2011), IIT-Genova (2013), Aptuit-Verona (2014) Angelini (2015).

Come risultato, l'edizione di Verona di EuroQSAR ha stabilito il record di partecipazione, con oltre 460 iscritti, provenienti da tutti i continenti, e quasi equamente distribuiti tra delegati accademici



e non accademici, e con un'elevata presenza di giovani ricercatori, post-doc e PhD students.

Il *running title* di questa edizione è stato 'Where simulations meet drug discovery'. Questo tema riflette da una parte la principale area di attività degli organizzatori italiani, quello della ricerca nel campo della chimica medicinale e farmaceutica, e, dall'altra, il tema della simulazione accurata di sistemi molecolari, una disciplina che, facilitata dalla disponibilità di grandi risorse di calcolo ma anche di algoritmi estremamente efficienti, consente di comprendere le basi molecolari dell'azione di sostanze biologicamente attive.

Gabriele Costantino (sinistra) e Andrea Cavalli (destra), organizzatori e chairpersons del Congresso

In accordo con il tema scelto per il congresso, la opening lecture è stata affidata a Michele Parrinello, dell'ETH Zurigo di Lugano (Svizzera), uno dei padri fondatori dell'applicazione dei principi della fisica e della chimica teorica alla simulazione dinamica di specie molecolari, noto per lo sviluppo del metodo Car-Parrinello di dinamica molecolare basata sul trattamento esplicito di effetti quantistici. Nella sua prolusione, il prof. Parrinello si è soffermato sullo sviluppo di approcci per il calcolo della velocità di unbinding tra un ligando ed il suo recettore, un parametro che si sta sempre più affermando come uno dei più importanti per prevedere non solo l'affinità ma anche l'efficacia farmacodinamica dei farmaci.

Il resto dell'ampio programma scientifico si è sviluppato su sessioni tematiche, orientate all'approfondimento dei vari argomenti che confluiscono nella comunità. Oltre ad un ampio numero di oral communications, di elevato valore scientifico e generalmente tenute da giovani ricercatori, ciascuna sessione è stata caratterizzata da una plenary e da una keynote lecture, entrambe su invito. La prima sessione, dedicata a 'Big Data Analysis and Precision Medicine' ha inteso coprire il ruolo che approcci chemoinformatici e bioinformatici possono avere nell'interpretazione e sfruttamento dell'enorme quantità di dati che vengono costantemente generati dalle discipline -omiche (genomica, proteomica, lipidomica, trascrittomica e metabolomica) e dalle simulazioni su larga scala. L'obiettivo è naturalmente giungere ad un'applicazione di questa enorme quantità di informazione alla medicina personalizzata e di precisione. La plenary lecture introduttiva è stata tenuta da Russ B. Altman della Stanford University (USA), mentre la keynote lecture da Rommie Amaro (UCSD, USA). La dr.ssa Amaro è anche risultata vincitrice del premio 'Corwin Hansch' che viene attribuito annualmente al miglior giovane ricercatore attivo in QSAR, molecular modeling e chemoinformatica.

Attualità

La seconda sessione è stata dedicata all'approccio classico QSAR, che trova ancora ampia applicazione in diversi campi, tra cui la tossicologia ambientale ed alimentare. La sessione, denominata *'QSAR: Tools and Application'*, è stata aperta dalla plenary lecture della prof. Paola Gramatica (Università dell'Insubria, Italia), dedicata all'applicazione dei metodi QSAR alla valutazione del rischio ambientale di sostanze chimiche. La keynote lecture è stata invece tenuta da Catrin Hasselgren (Leadscope, Columbus, USA) che ha proposto un metodo per arricchire modelli QSAR con informazioni su chemoteche proprietarie senza dover necessariamente rendere note le strutture chimiche, salvaguardando così la proprietà intellettuale.

La terza sessione è stata dedicata a *'Molecular Dynamics and Related Methods'* ed introdotta dalla plenary lecture di Rebecca Wade (Hits, Heidelberg, Germania) che ha mostrato una overview sull'applicazione di metodi *unbiased* di molecular dynamics alla progettazione 'structure-based' di nuovi ligandi. La plenary lecture è stata invece tenuta da Zoe Cournia, della Biomedical Research Foundation Academy di Atene, Grecia, che ha illustrato una specifica



applicazione della dinamica molecolare allo studio del meccanismo di inibizione del complesso ARP2/3, un nuovo target oncologico.

Panoramica dell'auditorium

La quarta sessione è stata dedicata alla *'Computational Biology and Quantum Enzymology'*. La plenary di Adrian Mullholland (University of Bristol, UK) ha passato in rassegna i metodi quantomeccanici che possono essere produttivamente impiegati per la simulazione accurata della coordinata di reazione per processi enzimatici, e come le informazioni così ottenute possono essere sfruttate nella fase di disegno di nuovi inibitori. Nella plenary lecture, Masha Niv della Hebrew University, Israele, ha presentato una review della famiglia, ancora poco caratterizzata, dei recettori per il gusto amaro, una famiglia di recettori accoppiati a proteine G che trovano sorprendentemente possibile applicazione in una varietà di condizioni patologiche delle vie respiratorie, del tratto gastrointestinale e del controllo lipidico.

Nella quinta sessione, *Ligand-Based and Structure-Based Approaches to Drug Design*, sono stati affrontati temi di grande interesse circa la possibilità di sfruttare informazioni sperimentali sulla struttura dei target o dei ligandi per la progettazione di nuovi possibili modulatori. La plenary lecture è stata tenuta da Joanna Jansen (Novartis, USA) mentre la keynote da Ruben Abajan, University of California, La Jolla, USA.

ADME Prediction and Computational Toxicology è stato il topic scelto per la sesta sessione, e la plenary lecture è stata tenuta dal prof. Gabriele Cruciani dell'Università di Perugia, Italia, che ha illustrato un nuovo metodo per la predizione di endpoint tossicologici, basato sull'applicazione della spettrometria di massa e di analisi chemometriche. Nella keynote lecture, Fabio Broccatelli di Genentech (San Francisco, USA) ha proposto un'interessante review sulle metodiche impiegate in ambito industriale per la predizione di parametri farmacocinetici.

La settima sessione è stata dedicata al conferimento del premio *Hansch-Fujita*, assegnato dalla fondazione omonima. Questo premio è rivolto ad un ricercatore senior, e il premiato, Jurgen Bajorath, ha senz'altro il profilo scientifico adeguato. Il prof. Bajorath, con un'esperienza notevolissima nell'industria farmaceutica, culminata con l'introduzione in commercio di un

farmaco, ha svolto una prolusione su 'Chemical Space Networks', stabilendone l'importanza negli approcci chemoinformatici alle relazioni struttura-attività.

L'ottava sessione è stata dedicata ai case studies (*Computationally Driven Drug Discovery*), con la plenary lecture di William Jorgensen (Yale University, USA), sullo sviluppo di inibitori enzimatici, e la keynote lecture di Gerhard Hessler (Sanofi-Aventis, Germania) sui problemi legati alla polifarmacologia, presentando esempi tratti dall'esperienza industriale.



Partecipanti al Congresso davanti all'Auditorium del Centro Ricerche di Aptuit

L'ultimo giorno del congresso ha visto le ultime due sessioni. Nella nona (*Binding Kinetics in Drug Discovery*) si è affrontata uno degli argomenti più gettonati negli ultimi anni, quello della capacità di predire la cinetica di binding ed il tempo di residenza di un ligando all'interno del suo target. La plenary lecture è stata tenuta da Gerhard Klebe (University of Marburg, Germania), che ha parlato di metodi computazionali per la predizione della cinetica e della termodinamica di binding. Nella keynote lecture, Pierre Ducrot (Servier, Francia) ha presentato un'applicazione della tecnica della 'smothead molecular dynamics'.

Infine, la sessione conclusiva (*Modelling of Biological Drugs*) ha visto la plenary lecture di Jeffrey Blaney (Genentech, USA) che ha fatto un'interessante panoramica sui successi, ma anche sui fallimenti, degli approcci computazionali nell'industria farmaceutica negli ultimi quarant'anni, e la keynote lecture di Ernst Ahlberg (Astrazeneca, Svezia) sulla conformal prediction in drug discovery. Naturalmente il congresso ha offerto una popolarissima sessione poster (oltre 200 poster presentati e discussi) ed una sessione di *flash presentation* molto apprezzata, in cui giovani ricercatori hanno potuto riassumere in cinque minuti i risultati del loro lavoro. Nel resoconto di un congresso internazionale di questa portata non si può non citare il contributo degli sponsor e, soprattutto, degli *exhibitors* che hanno partecipato all'evento. La loro presenza non si è solo concretizzata nell'aiuto economico, ma anche nella possibilità per i partecipanti, di valutare e di discutere i più recenti sviluppi tecnologici nel software, nelle apparecchiature e nei servizi.

Infine, dovremo senz'altro citare il fatto che, come seguito delle discussioni plenarie avute durante il congresso, si è stabilito tra l'unanimità dei partecipanti, di ri-fondare una 'QSAR and Chemoinformatics Society' che raccolga tutti coloro che si ritrovano culturalmente nelle tematiche discusse nel congresso. È stato incaricato, dall'assemblea dei partecipanti, uno 'steering committee' costituito dagli organizzatori dei precedenti congressi EuroQSAR di procedere agli atti formali per la costituzione della società, ed è stata affidata ad Andrea Cavalli il coordinamento dell'iniziativa. Sperabilmente, la nuova società sarà attiva e propositiva per il prossimo meeting EuroQSAR che verrà organizzato ad Antalya (Turchia) nel 2018.

Per ulteriori informazioni: www.euroqsar.org