

WORKSHOP INTERNAZIONALE ECHEMINFO EURO 2017

Alessandro Contini

Dipartimento di Scienze Farmaceutiche

Università degli Studi di Milano

alessandro.contini@unimi.it

Si riporta il resoconto del workshop internazionale eCheminfo Euro 2017, tenutosi a Milano dal 17 al 21 luglio 2017. Durante la settimana, esperti nel campo della modellistica molecolare e della progettazione razionale di farmaci hanno tenuto lezioni teoriche e pratiche ad una classe di studenti e ricercatori aventi competenze eterogenee, ma un interesse comune nello sviluppo farmaceutico.

International Workshop eCheminfo Euro 2017

We report on the international workshop eCheminfo Euro 2017, held in Milan on July 17-21, 2017. During this week, molecular modeling and drug design experts held theoretical and practical lessons to a class of students and researchers having an heterogeneous scientific background, but a common interest in the development of new drugs.

Nella settimana dal 17 al 21 luglio 2017, il Dipartimento di Scienze Farmaceutiche (DISFARM, www.disfarm.unimi.it/) ha ospitato il corso di formazione e innovazione nel *drug design* "eCheminfo Euro 2017".

La comunità eCheminfo (<http://www.echeminfo.com/>) è dedicata alla divulgazione delle migliori pratiche di ricerca e sviluppo nei settori della chemoinformatica, bioinformatica e modellistica molecolare. La comunità coinvolge una varietà di esperti provenienti da enti di ricerca pubblici e privati ed è impegnata nel promuovere il valore della collaborazione per lo sviluppo di strategie, risorse e metodologie per accelerare la scoperta di nuovi farmaci.

I workshop eChemInfo sono dedicati alla formazione sullo stato dell'arte nella progettazione razionale di farmaci assistita dal computer (*computational drug design*). Da circa 10 anni vengono organizzati in diverse città europee ed extra europee, tra cui Oxford, UK (<http://www.echeminfo.com/events/drug-discovery-oxford-2014>), Ahmedabad, India (<http://www.echeminfo.com/events/drug-discovery-india-2015>) e Milano, che ha ospitato le ultime due edizioni (<http://www.echeminfo.com/events/drug-design-euro> e <http://www.echeminfo.com/events/echeminfo-euro-2017>).

**Training and Innovation Course
in Rational Drug Design**

July 17-21, 2017
University of Milano
Via Mangiagalli 25 - 20133 Milano
Room C07 (floor -1)

In this one-week, hands-on workshop, leading modelling experts will introduce **state-of-the-art and emerging modelling approaches and tools** for all aspects of rational drug design and lead **group work sessions**, in which these tools will be applied on practical examples and case studies.

Take advance of a "**bring your own problems**" option to get feedback on your research topic.

Key Notes:
Malaria Drug Discovery Methods, Donatella Taramelli, University of Milan
Aspects of Industrial Drug Design, Anna Maria Capelli, Chiesi
Design of Cyclopeptidic Drugs, Laura Belvisi / Monica Civera, University of Milan

Additional Topics:

- Library Preparation
- Ligand- and Structure-Based Design
- Advances in Experimental Methods: High Throughput X-ray and Fragment-Based NMR
- Molecular Dynamic Simulations for Drug Design
- ADME & Toxicology Profiling
- Off-target Effects and Drug Re-Purposing

Co-organised by
Alessandro Contini
University of Milano
Department of
Pharmaceutical Sciences
and

echeminfo

Workshop and Registration Details at [echeminfo.com/events](http://www.echeminfo.com/events)

Attualità

I workshop eCheminfo sono caratterizzati da una grande attenzione verso il lato pratico. Ciascuno speaker, infatti, oltre a tenere una breve lezione teorica su un argomento innovativo legato al *computational drug design*, guida i partecipanti in una sessione pratica (*tutorial*) dove tale concetto viene applicato a casi di studio reali. Questo, oltre a dare la possibilità di sperimentare direttamente il nuovo metodo, spinge i partecipanti ad analizzare criticamente la tecnica valutata, evidenziandone pregi, debolezze e campo di applicabilità.

Le tecniche affrontate includono la progettazione di nuove molecole per analisi di molecole attive preesistenti (*ligand based drug design*) o sfruttando la conoscenza tridimensionale delle macromolecole bersaglio (*structure based drug design*), la modellazione del recettore per omologia, le simulazioni di dinamica molecolare e il calcolo dell'energia libera di *binding*, la previsione di tossicità usando modelli di relazione quantitativa struttura/attività o struttura/proprietà (rispettivamente QSAR e QSPR) o usando software in grado di individuare eventuali target alternativi (*off-target*).

Le ultime due edizioni hanno rappresentato una innovazione rispetto al passato. Infatti, accanto alle tradizionali lezioni e *tutorial*, sono state introdotte sessioni parallele basate sul concetto del "bring your own problem" (BYOP). Questo è stato possibile grazie alla disponibilità di gran parte degli speakers a garantire la loro presenza per più giorni, in alcuni casi per l'intera settimana. I partecipanti, sulla base del loro interesse e della loro esperienza pregressa, potevano quindi scegliere se ascoltare le lezioni e completare le attività tutoriali proposte, o proporre loro stessi una problematica da discutere con uno o più speaker disponibili, in modo da facilitare la soluzione di problemi specifici sorti durante la loro attività di ricerca. Alcune delle problematiche proposte dai partecipanti hanno gettato le basi per nuovi progetti collaborativi che sono poi proseguiti anche al termine del workshop all'interno della comunità eCheminfo.

L'edizione 2017 ha visto la partecipazione di studenti, dottorandi e ricercatori di età e competenze eterogenee, appartenenti ai settori accademico e privato e provenienti da diverse regioni di Austria, Croazia, Francia, Germania, Italia, Lituania, Regno Unito, Russia e Svizzera.

Considerando l'impegno della comunità eCheminfo nel campo delle malattie tropicali neglette (*neglected tropical diseases*, NTD; si veda per esempio il progetto Scientists Against Malaria <http://scientistsagainstmalaria.net/>) l'apertura dell'edizione 2017 è stata affidata alla Prof.ssa Donatella Taramelli, esperta malariologa del Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari (DISFEB, www.disfeb.unimi.it/).



La Prof.ssa Taramelli illustra lo stato dell'arte nella lotta alle NTD

La Prof.ssa Taramelli ha illustrato lo stato dell'arte nel processo di *drug discovery* per la malaria e altre NTD. Data la scarsa prospettiva di ritorno economico, la lotta a queste patologie è affidata prevalentemente ad enti di ricerca no-profit, spesso coordinati da organizzazioni internazionali quali Medicines for Malaria Venture (MMV, <https://www.mmv.org/>) e Drugs for Neglected Diseases initiative (DNDi, <https://www.dndi.org/>) e sovvenzionati da enti governativi e fondazioni private come la Bill & Melinda Gates Foundation (<https://www.gatesfoundation.org/>).

La mattinata è proseguita con la presentazione di tutti i partecipanti e l'illustrazione da parte di alcuni di essi di specifiche problematiche da affrontare durante le sessioni BYOP. Dopo la pausa pranzo, il Prof. Alessandro Pedretti, afferente al DISFARM, ha discusso le principali strategie per preparare database molecolari di alta qualità da utilizzarsi nei processi di *screening* virtuale di potenziali farmaci. Il Prof. Pedretti ha poi illustrato le potenzialità del software VEGA ZZ (http://nova.disfarm.unimi.it/cms/index.php?Software_projects:VEGA_ZZ), di cui è il principale sviluppatore, nel campo del *ligand based* e dello *structure based drug design*, mostrandone punti di forza e criticità, discutendo anche soluzioni pratiche ai problemi che si possono incontrare durante la preparazione e lo svolgimento di uno *screening* virtuale.

La sessione pomeridiana ha quindi visto il Prof. Ivano Eberini, biochimico computazionale del DISFEB, illustrare le principali tecniche di modellazione per omologia, una strategia computazionale che permette di ricostruire la struttura tridimensionale di una proteina sulla base della sua similarità di sequenza con altre proteine, la cui struttura sia nota sperimentalmente. In particolare, il Prof. Eberini ha puntato l'attenzione verso la modellazione di proteine appartenenti alla classe delle GPCR (*G protein-coupled receptors*), una famiglia di recettori transmembrana coinvolti in numerose patologie e la cui caratterizzazione strutturale risulta particolarmente complessa.

Al termine delle lezioni teoriche, i Proff. Pedretti ed Eberini hanno condotto sessioni pratiche dove i partecipanti hanno potuto sperimentare personalmente le varie funzionalità di VegaZZ e realizzare un modello per omologia della proteina GPR17, un nuovo target per la terapia della sclerosi multipla (https://www.aism.it/index.aspx?codpage=2014_08_ricerca_abbraccio), utilizzando il software MOE messo gentilmente a disposizione dalla Chemical Computing Group (<https://www.chemcomp.com/>) per tutta la durata del workshop.

La giornata di martedì è iniziata con la lezione del Dr. Thomas Exner, della Douglas Connect (<https://douglasconnect.com/>), società svizzera che si occupa di organizzare, condurre e dirigere progetti di ricerca collaborativi e innovativi nel settore della bioinformatica. Prima di unirsi alla Douglas Connect, il Dr. Exner è stato docente di chimica teorica presso le università di Konstanz e Tübingen, dove ha diretto lo sviluppo del software PLANTS (<http://www.uni-tuebingen.de/fakultaeten/mathematisch-naturwissenschaftliche-fakultaet/fachbereiche/pharmazie-und-biochemie/pharmazie/pharmazeutische-chemie/pd-dr-t-exner/research/plants.html>) che permette di prevedere la disposizione di un potenziale farmaco all'interno del sito di legame di un dato recettore (*docking*). Il Dr. Exner ha quindi illustrato alcune problematiche che possono emergere quando si affronta uno studio di *docking*, stressando sull'importanza di una attenta valutazione critica dei risultati prodotti da procedure computazionali automatizzate, ma anche da tecniche sperimentali.

La seconda lezione è stata tenuta dal Prof. Alessandro Contini, del DISFARM, che ha illustrato le basi teoriche della dinamica molecolare (MD), una tecnica computazionale che permette di simulare il comportamento nel tempo di sistemi molecolari complessi, in condizioni di temperatura, pressione e solvatazione prossime a quelle sperimentali. Il Prof. Contini ha quindi illustrato un metodo innovativo, sviluppato nel laboratorio da lui coordinato, che permette di migliorare la classificazione di potenziali farmaci in base alla loro capacità di legarsi al recettore (<https://doi.org/10.26434/chemrxiv.5387575.v1>).

Attualità

La sessione pomeridiana ha visto impegnate la Prof.ssa Laura Belvisi e la Dr. Monica Civera, entrambe afferenti ai Dipartimenti di Chimica, Università degli Studi di Milano (<http://www.chimica.unimi.it>). La Prof.ssa Belvisi ha illustrato alcune strategie utilizzate dal suo gruppo di ricerca per la progettazione di innovativi farmaci peptidomimetici potenzialmente utili nella terapia antitumorale (<http://www.echeminfo.com/events/echeminfo-euro-2017/design-cyclopeptidic-drugs>). La Dott.ssa Civera ha poi guidato i partecipanti in un tutorial sul disegno di ligandi ciclopeptidici per il recettore delle integrine, glicoproteine di membrana coinvolte nella crescita tumorale. Il *tutorial* è stato condotto usando il software Schrödinger, la cui licenza è stata gentilmente offerta dalla S-IN Soluzioni Informatiche (<http://www.s-in.it/>).

L'apertura della terza giornata di lavoro è stata affidata alla Dr. Anna Maria Capelli, della Chiesi Farmaceutici SpA (<http://www.chiesigroup.com/>). La Dott.ssa Capelli ha illustrato le più avanzate strategie computazionali che vengono adottate dal suo gruppo per accelerare e rendere più economico ed efficiente il processo di *drug discovery*. In particolare, è stato mostrato come l'utilizzo di procedure altamente automatizzate, basate sulla piattaforma KNIME (<https://www.knime.com/>), permettano di processare ingenti volumi di dati in tempi ridotti, minimizzando al contempo la possibilità di errore umano.

Successivamente, il Dr. Tim Dudgeon, fondatore di Informatics Matters (<http://www.informaticsmatters.com/>), ha illustrato il software Squonk (<https://squonk.it/>), un ambiente *web* che rende possibile l'esecuzione di complessi processi computazionali di *drug discovery* in modo riproducibile e tracciabile, permettendo anche la condivisione in tempo reale dei protocolli e dei risultati tra gruppi di lavoro delocalizzati.



Il Dr. Anthony Bradley dell'Università di Oxford illustra la tecnica di *drug discovery* per frammenti mediante cristallografia ad alte prestazioni.

La mattinata è stata conclusa dal Dr. Anthony Bradley, della Oxford University, che ha illustrato il progetto XChem (<http://www.diamond.ac.uk/Beamlines/Mx/Fragment-Screening.html>), una struttura associata all'università di Oxford dove si pratica un'innovativa tecnica di *screening* di potenziali farmaci tramite cristallografia X ad alte prestazioni. L'analisi viene condotta su piccole molecole (frammenti) potenzialmente in grado di legare un dato recettore. Tramite le

Attualità

procedure altamente automatizzate adottate da XChem è possibile valutare individualmente fino a 1000 complessi in meno di una settimana. Una volta individuati i frammenti più affini, un team di chimici farmaceutici si occuperà di “assemblarli” realizzando il composto finale.

Anche la sessione pomeridiana è stata dedicata al *drug discovery* mediante *screening* per frammenti, ma questa volta tramite NMR. Il Dr. Stefan Jehle e il Dr. Pavel Kessler della Bruker (<https://www.bruker.com/>) hanno infatti mostrato come l’NMR possa essere efficientemente utilizzato per condurre lo *screening* di frammenti potenzialmente in grado di legare un dato *target* biomolecolare (<https://www.bruker.com/service/education-training/webinars/nmr-webinars/nmr-based-fragment-screening-for-drug-discovery.html>). Dopo la lezione teorica, tenuta dal Dr. Jehle, il Dr. Kessler ha condotto un *tutorial* dove il software TopSpin è stato utilizzato per simulare una completa procedura di *screening* di frammenti via NMR.

La giornata di lavoro si è conclusa con la sessione poster, dove i partecipanti hanno avuto modo di condividere le loro esperienze di ricerca. La discussione è poi proseguita in serata, nell’ambiente amichevole e informale dell’Osteria della Pasta e Fagioli, dove è stata organizzata la cena sociale.



La cena sociale presso l’Osteria della Pasta e Fagioli

La giornata di giovedì è stata dedicata alla previsione di tossicità, una problematica particolarmente attuale considerati i costi legati agli studi tossicologici e le sempre più severe normative in fatto di sperimentazione animale. La prima lezione è stata tenuta dal Dr. Alessandro Didomizio, fondatore di SPILLO Project (<http://www.echeminfo.com/events/echeminfo-euro-2017/spillo-pbss-software>). Il software SPILLO-PBSS permette di rilevare potenziali siti di legame per un dato composto analizzando le strutture tridimensionali di proteine contenute nella Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org/>). L’efficacia di SPILLO-PBSS sta nel fatto di essere in grado di individuare potenziali siti di legame anche in proteine la cui struttura risulti distorta, per esempio dalla presenza o dall’assenza di un determinato ligando. L’utilizzo di SPILLO-PBSS può quindi permettere di individuare *target* alternativi potenziali fonti di tossicità (effetto *off-target*), ma anche di aprire nuove strade per l’utilizzo di farmaci noti in patologie diverse da quelle originariamente previste (*drug repositioning*). Il Dr. Didomizio ha quindi illustrato l’uso del software, assistendo i ricercatori interessati a valutare SPILLO-PBSS sulle proprie problematiche.



Il Dr. Didomizio risponde ai quesiti di una ricercatrice

La sessione pomeridiana è stata tenuta dal Dr. Ahmed Abdelaziz, della Douglas Connect, che ha inizialmente presentato il progetto Open Tox (<http://www.opentox.net/>), una piattaforma per la creazione di applicazioni per la previsione di tossicità di potenziali farmaci. Il Dr. Abdelaziz ha quindi mostrato diverse strategie per la previsione del profilo tossicologico di nuove molecole e ha guidato i partecipanti in un tutorial atto ad illustrare l'utilizzo della piattaforma KNIME per realizzare algoritmi *deep learning* per la generazione di modelli QSAR/QSPR per la previsione degli effetti tossici.

In serata, speaker e partecipanti si sono trasferiti in Piazza della Scala dove per una visita alle Gallerie D'Italia (<http://www.gallerieditalia.com/it/milano/novecento/>).

L'ultima giornata di lavoro è stata dedicata ad una sessione sui farmaci biotecnologici innovativi. La prima lezione è stata tenuta dal Prof. Contini, che ha illustrato alcune metodologie per disegnare e progettare peptidi inibitori delle interazioni proteina-proteina. La lezione teorica è stata seguita da un tutorial in cui il software MOE è stato usato per disegnare peptidi inibitori dell'interazione delle proteine Atg8-Atg3 nel *Plasmodium Falciparum*, quindi potenzialmente in grado di ridurre la crescita e la capacità infettiva.

La seconda lezione, tenuta dal Prof. Eberini, ha riguardato la progettazione di anticorpi monoclonali ed è stata seguita da un tutorial per la realizzazione di modelli per omologia di anticorpi monoclonali utilizzando i software MOE e Schrödinger.

Infine, dopo la pausa pranzo, le attività sono proseguite con discussioni libere tra partecipanti e speaker e con le sessioni BYOP, fino alla chiusura dei lavori avvenuta nel tardo pomeriggio.

La buona partecipazione e la soddisfazione di partecipanti e speaker ci hanno indotto a iniziare sin da subito l'organizzazione del workshop eCheminfo Euro 2018.