



HIGHLIGHTS TECNOLOGIE INNOVATIVE

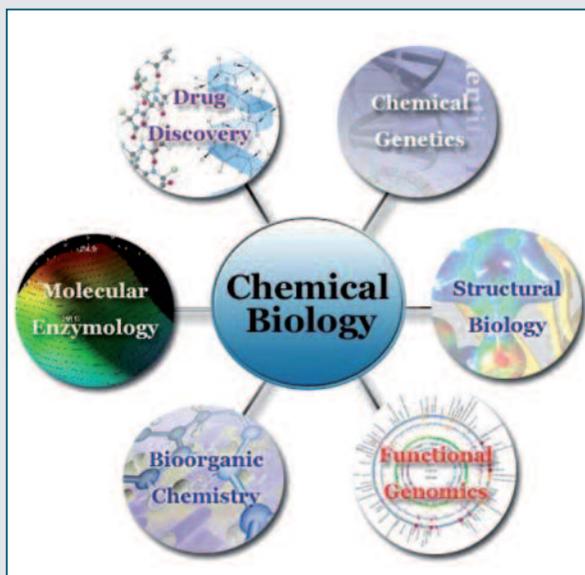
a cura di Pierfausto Seneci - Dipartimento di Chimica organica - Università di Milano

Chimica e biologia unite nella *chemical biology*, un argomento al quale come un drogato devo periodicamente pagare un tributo. Ho scelto sei articoli senza un *trait d'union* comune, oltre all'argomento generale, che sono veri *breakthroughs*, *blockbusters* o, per gli italianisti, passi in avanti e grandi successi.

Nel giugno 2010 è apparso (S.D. Perrault, W.C.W. Chan, *PNAS*, **107**, 11194) l'uso di nanoparticelle - NP - per la diagnosi precoce attraverso *imaging* di vari tipi di tumori. Gli autori riportano un sistema a due fasi, in cui vengono iniettate nel topo NP funzionalizzate con biotina e catene di PEG opportunamente spaziate e con dimensioni tali da accumularsi in prossimità di tumori; dopo 24 ore, quando la NP si è accumulata nel sito tumorale, viene aggiunto un complesso streptavidina-agente di contrasto che rapidamente e specificamente si lega alla biotina delle NP e permette di ottenere immagini di migliore qualità, minori problemi di tossicità legati ad una minor circolazione del complesso e, in generale, un approccio versatile, scegliendo per ogni progetto il tipo di NP e di agente di contrasto più adatti.

Nel settembre 2010 sono apparse due comunicazioni su *Angewandte* (T.J. Park *et al.*, **49**, 7019 e S.F.M. van Dongen *et al.*, **49**, 7213): la prima rivendica la sintesi di NPs metalliche da parte di un ceppo ricombinante di *Escherichia coli* esprime la fitochelatina di origine vegetale e la metalotioneina di origine batterica, proteine note per la capacità di legare metalli. Incubando il ceppo ricombinante con vari metalli - i semiconduttori Cd, Se, Zn o Te, gli alcalini Sr o Cs, i magnetici Fe, Co, Ni o Mn, i nobili Au o Ag, o i lantanidi Pr o Gd - in varie combinazioni e concentrazioni, si ottengono NPs di dimensioni e composizioni diverse: da sottolineare l'adattabilità del metodo a produzione in grande scala, il controllo preciso della struttura di NPs multi-metalliche e i costi competitivi del processo. Il secondo lavoro riporta l'uso di "polimersomi", capsule polimeriche mimanti un organello artificiale, per incapsulare un enzima, trasportarlo nelle cellule rendendolo più "internalizzabile" - il polimersoma è decorato con sequenze peptidiche riconosciute dalle cellule -, più stabile alla degradazione cellulare - schermatura da parte del polimero all'azione di enzimi degradativi - e più attivo cataliticamente - completa permeazione attraverso il polimersoma dei substrati enzimatici. L'enzima HRP, o rafano perossidasi, ha un'emivita, se somministrato come tale in cellule HeLa, di circa un'ora, mentre in versione polimersoma-incapsulata arriva ad avere un 42% di attività residua 16 ore post-somministrazione!

Nell'ottobre 2010 (H. Wang *et al.*, *ACS NANO*, **4**, 6235) è stato riportato un approccio chimico combinatoriale-supramolecolare, in cui libere-



rie di DNACSNPs, o NP supramolecolari con DNA incapsulato, sono assemblate dall'aggregazione di miscele a composizione e concentrazione variabili; fra i *building blocks* ciclodestrine modificate, dendrimeri PAMAM, sequenze peptidiche TAT o RGD pegylate, plasmidi marcati con proteine fluorescenti o luciferasi. Queste NPs vengono poi processate attraverso un reattore microfluidico, collegato a micropiastre di screening, attraverso le quali si misura l'efficienza nella trasfezione della sequenza di DNA marcato in varie linee cellulari per ogni singola particella DNACSNP e si seleziona, per ogni applicazione, il sistema di *gene delivery* più adatto.

Nello stesso mese sono rimasto folgorato da un articolo (C. Samara *et al.*, *PNAS*, **107**, 18342) che riporta lo screening *in vivo* (!!!) di un centinaio di molecole ad attività farmacologica come potenziali acceleratori della rigenerazione neuronale: uno screening primario effettuato con microquantità di composto in un organismo vivente, il nematode *Caenorhabditis elegans*. Non posso qui descrivere l'eleganza, la complessità e la rigosità del lavoro, che vi esorto a leggere: sottolineo che parliamo di un saggio d'attività basato su microchirurgia laser con precisione a livello di un singolo assone (!!) e all'astronomica velocità per un saggio *in vivo* di 20 secondi per animale!!!! Vari positivi sono stati identificati, ed è stata validata la rilevanza della chinasi PKC - ma non di altre chinasi - nel meccanismo studiato.

Nel novembre 2010 il gruppo di Schreiber (P.A. Clemons *et al.*, *PNAS*, **107**, 18787) ha riportato i risultati dello screening primario di 15.252 molecole diverse strutturalmente su circa 100 proteine diverse strutturalmente. Lavoro titanico, analisi accurata, conclusioni interessanti per correlare i profili di binding alle complessità strutturali-stereochemiche - molecole povere di centri chirali tendono a essere aspecifiche, molecole ricche di centri chirali sono più specifiche -, alla forma tridimensionale e all'origine delle molecole divise fra CC, composti commerciali, DC, molecole derivanti da approcci di *diversity-oriented synthesis-DOS* e NP, prodotti naturali.

Per finire, le mie scuse al collega Francesco Neve, che in un libro recentemente pubblicato (http://store.aracneeditrice.com/it/libro_new.php?id=1654)

e recensito da questa rivista ha trattato di forme di carbonio molto meglio che in una mia recente Rubrica. Se poi voleste consultare un libro semi-serio da me scritto su scienza e calcio, che ambisce a parlare delle similitudini fra i due settori da me adorati, vi segnalo il link http://store.aracneeditrice.com/it/libro_new.php?id=5203.