

# Attualità

## BIOMET2021- XX WORKSHOP ON PHARMACOBIO-METALLICS

*Diego La Mendola<sup>a\*</sup>, Elisabetta Giorgini<sup>b</sup>, Michelangelo Scopelliti<sup>c</sup>, Michele Saviano<sup>d</sup>*

*<sup>a</sup>Dipartimento di Farmacia, Università di Pisa*

*<sup>b</sup>Dipartimento di Scienze della Vita e dell'Ambiente, Università Politecnica delle Marche*

*<sup>c</sup>Dipartimento di Fisica e Chimica, Università di Palermo*

*<sup>d</sup>Istituto di Cristallografia-CNR*

[diego.lamendola@unipi.it](mailto:diego.lamendola@unipi.it)

*Resoconto del ventesimo workshop on Pharmacobiometallics evento organizzato dal Consorzio InterUniversitario di Ricerca in Chimica dei Metalli nei Sistemi Biologici (CIRCMSB) sul ruolo dei metalli nelle life sciences e nell'ambiente, e che quest'anno si è tenuto in modalità on-line il 15 e 16 aprile 2021.*



### **BIOMET2021- XX Workshop on Pharmacobiometallics**

*Report of the twentieth workshop on Pharmacobiometallics event organized by the InterUniversity Research Consortium in Chemistry of Metals in Biological Systems (CIRCMSB) on the role of metals in life sciences and in the environment, and which this year was held online on 15 and 16 April 2021.*

Il Consorzio InterUniversitario di Ricerca in Chimica dei Metalli nei Sistemi Biologici (CIRCMSB) è costituito da venti Università Italiane e si propone come finalità lo studio del ruolo funzionale e strutturale degli ioni metallici negli organismi viventi, delle interazioni tra sistemi inorganici e biomolecole e dei meccanismi di flusso e di accumulo nell'ambiente delle sostanze inorganiche prodotte e mobilizzate dall'attività antropica. Il Consorzio promuove la collaborazione tra le Università consorziate e tra queste ed altri enti di Ricerca, in particolare il Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR) nonché industrie sia nazionali che internazionali. Tra le diverse iniziative di divulgazione scientifica, un posto particolare è occupato dall'annuale workshop "Pharmacobiometallics" in cui vengono riportate e condivise le linee di ricerca delle Unità consorziate.

Le tematiche di ricerca affrontate hanno riguardato il ruolo dei composti di coordinazione ed organometallici nelle life sciences; nuovi metallo-drugs e loro applicazione in campo farmacologico; metalloproteine come catalizzatori biologici; biomateriali e materiali strutturati per il "drug delivery"; diagnostici bioinorganici e tecniche diagnostiche innovative; le tecniche spettroscopiche in bioinorganica; metalli in nanomedicina; biomineralizzazione e biocristallografia.

Il workshop rappresenta un importante momento di scambio e di crescita per i componenti delle varie unità di ricerca afferenti e quindi, consapevoli delle limitazioni imposte dalla pandemia, non abbiamo voluto rinunciare all'organizzazione della ventesima edizione che si è effettivamente svolta il 15 e 16 aprile completamente in modalità da remoto grazie al supporto della piattaforma messa a disposizione dall'Istituto di Cristallografia del CNR di Bari, componente del comitato organizzatore insieme alle Unità del Consorzio di Ancona, Palermo e Pisa.

L'evento ha avuto un notevole riscontro, con oltre 100 iscritti ed un programma intenso con 55 presentazioni orali e 4 letture plenarie. Il workshop ha avuto inizio con un caloroso ringraziamento da parte di Francesco Paolo Fanizzi, Direttore del CIRMSB, che ha illustrato il futuro percorso del Consorzio sottolineando la rilevanza multidisciplinare della ricerca svolta dalle varie Unità e dall'impegno profuso per creare networks di collaborazioni. Il programma del workshop è stato suddiviso in una lettura plenaria di inizio lavori sia per la sessione mattutina che pomeridiana, in ambedue i giorni.

Il Comitato organizzatore ha deciso di invitare a tenere le letture plenarie docenti che hanno fatto la storia del Consorzio per unire idealmente coloro i quali hanno contribuito a fondarlo e portare avanti la sua filosofia multidisciplinare sulle tematiche relative al ruolo degli ioni metallici nelle life sciences con le nuove linee di ricerca presentate soprattutto da giovani ricercatori.

Il programma scientifico del workshop si è quindi aperto con la lettura plenaria di Ennio Zangrando, Università di Trieste, dal titolo "The contribution of crystallography to bioinorganic chemistry", dove è stata illustrata la rilevanza degli studi cristallografici nel fornire informazioni a livello molecolare utili per lo sviluppo di farmaci chemioterapici, agenti chelanti, sistemi proteino-mimetici, con particolare riferimento a modelli della vitamina B12 e ai complessi a base di platino e rutenio [1].

La prima sessione mattutina ha visto i contributi di Tiziana Avola (Università di Palermo), Lorenzo Riela (Università di Catania), Roberto Zagami (Università di Messina), Alessandra Barbanente (Università di Bari), Giuseppe Falini (Università di Bologna), Vanessa Sanfilippo (Università di Catania), Mariachiara Trapani (CNR-Messina) e Silvia Salerno (Università di Pisa). Sono stati trattati diversi temi riguardante l'utilizzo di proteine per la detossificazione da piombo, sistemi mimetici della anidrasi carbonica, la sintesi di nano-particelle a base di grafene ossido per il riconoscimento molecolare o il controllo di processi angiogenici, idrossiapatiti funzionalizzate con complessi al platino per attività antitumorale, nano-piattaforme a base di porfirine per applicazioni antibatteriche o altre attività biologiche nonché lo sviluppo di nano-fibrille di chitina beta e delle proprietà meccaniche di chitine funzionalizzate con DOPA guidate dalla presenza di ione ferrico.

La seconda sessione mattutina ha visto i contributi di Domenico Loreto (Università di Napoli), Quinzia Palazzo (Università di Bologna), Lidia Ciccone (Università di Pisa), Neil Hickey (Università di Trieste), Lorenzo Luciani (Università di Camerino), Ornella Morana (Università di Palermo), Giovanna Mobbili (Università Politecnica delle Marche) e Francesco Bellia (CNR-Catania). Sono stati trattati i temi riguardanti la reattività tra proteine e complessi metallici del rodio, la relazione tra i processi di biomineralizzazione degli otoliti e la crescita del nasello europeo, la relazione proprietà-struttura di calixareni opportunamente funzionalizzati, le attività antitumorali di metal-fosfani e complessi dello stagno, la modulazione da parte degli ioni metallici bivalenti sull'inclusione di farmaci nei liposomi, il ruolo di ioni metallici ad attività biologica nella variazione conformazionale della transiretina con le conseguenze a livello cerebrale e l'attività antiaggregante e protettiva di complessi metallici con derivati dell'acido ialuronico.

La lettura plenaria intitolata "Copper signaling and metallostasis" tenuta da Enrico Rizzarelli ha dato inizio alla sessione pomeridiana del primo giorno del workshop. È oramai accertato che gli ioni metallici della prima serie di transizione svolgano funzioni che vanno oltre quella di essere cofattori catalitici. In particolare, il rame, pur essendo un metallo redox attivo, svolge attività di neurotrasmettitore a livello delle sinapsi. Diventa quindi essenziale determinare l'omeostasi

considerato che variazioni nel processo di entrata e uscita dalla cellula dello ione metallico possono essere alla base delle principali malattie neurodegenerative come il morbo di Alzheimer [2].

I contributi della sessione pomeridiana da parte di Fabio Arnesano (Università di Bari), Francesco Attanasio (CNR-Catania), Luca Bagnarelli (Università di Camerino), Valeria Lanza (CNR-Catania), Lara Russo (Università di Pisa), Barbara Tomasello (Università di Catania), Francesca Miglioli (Università di Parma) hanno ampliato la tematica descritta nella lettura plenaria analizzando il ruolo dello zinco nei processi metabolici di trasporto del rame, l'importanza nel determinare l'intorno di coordinazione del metallo nei trasportatori cellulari e il ruolo svolto dalle neurotrofine nel regolare i flussi di ioni metallici. Le neurotrofine sono una classe di proteine la cui "capostipite", perché prima ad essere isolata e caratterizzata, è il fattore di crescita nervoso (NGF), scoperta da Rita Levi di Montalcini e che per questo ha ricevuto il premio Nobel per la medicina nel 1986.

I processi alla base del trasporto degli ioni metallici sono alla base anche delle patologie tumorali, come evidenziato da alcune presentazioni, gettando un ponte tra patologie differenti. La seconda sessione pomeridiana ha visto gli interventi di Valentina Notarstefano (Università Politecnica delle Marche), Alessia Belloni (Università Politecnica delle Marche), Cristina Bolzati (CNR-Padova), Chiara Pro (Università Politecnica delle Marche), Silvia Schoch (Università di Pisa) e Francesca Degola (Università di Parma). Sono state messe in evidenza le potenzialità della spettroscopia Raman e IR in differenti applicazioni che spaziano dalla determinazione delle microplastiche nella placenta umana, all'azione dei grassi omega-3 fino alla determinazione degli effetti citotossici del cis-platino con lo scopo di individuare target che riducano gli effetti collaterali dei chemoterapici. Inoltre, sono stati riportati nuovi dati sull'utilizzo del tecnezio nel campo della diagnostica, dei complessi del ferro con farmaci di uso comune come l'aspirina e dell'attività anti-micotica e anti-batterica dei complessi metallici di derivati tiocarbazonici.

Il programma del secondo giorno del workshop è iniziato con la lettura plenaria tenuta da Giovanni Natile (Università di Bari) e intitolata "Dialectic Contributions of Julius Lothar Meyer and Dmitrij Ivanovič Mendeleev to the Formulation of the Periodic Table of Elements on Its 150th Anniversary: How Chemical Revolution did Impact on Medicine".

Nella scia delle celebrazioni del 150 anniversario della formulazione della tavola periodica degli elementi presentata da Mendeleev [3], il Prof. Natile ha fatto una panoramica storica sulla nascita della chimica moderna richiamando un evento epocale come il congresso di Karlsruhe del settembre 1860, dove il chimico italiano Stanislao Cannizzaro espose la sua teoria dei pesi atomici davanti, fra gli altri proprio Mendeleev e il suo "rivale" Meyer. La presentazione ha toccato gli aspetti fondamentali della ricerca e del metodo scientifico che ancora oggi sono validi e come si sia passati da aspetti teorici a quelli applicativi come nel caso dei complessi metallici in medicina.

La prima sessione mattutina è poi proseguita con le presentazioni di Lara Massai (Università di Firenze), Noemi Bognanni (Università di Catania), Mattia Cantarini (Università Politecnica delle Marche), Daniele Vitone (Università di Bari), Cristina Minelli (Università Politecnica delle Marche), Francesca Binacchi (Università di Pisa), Filippo Prencipe (CNR-Bari), Fabio Carniato (Università degli Studi del Piemonte Orientale) e Damiano Cirri (Università di Pisa). Sono stati riportati risultati sulla spettrometria di massa nella determinazione di addotti metallo-farmaci proteine, la sintesi di nuovi leganti con più unità di imidazolo come inibitori della metallo-lattamasi, nuovi agonisti dei recettori della melatonina, complessi dello zinco con la cloroquina, inibitori dei recettori del fattore di crescita epiteliale, complessi di Pt(II), Pd(II) e Au(III), complessi ad attività anti-microbica a base di Ag(I), complessi del gadolinio per la diagnostica e nanoparticelle per la cura del tumore al colon retto ad oggi uno con la diagnosi più infausta.

Nella seconda sessione mattutina sono intervenuti Luigi Messori (Università di Firenze), Lorena Cucci (Università di Catania) Isabella Rimoldi (Università di Milano), Elisabetta Gabano (Università degli Studi del Piemonte Orientale), Mariafrancesca Hyeraci (Università di Padova),

Erika Stefano (Università del Salento) e Iognan Tolbatov (Università di Chieti). Negli interventi si è discusso di chimica inorganica dei medicinali e dei nuovi approcci in questa disciplina, di nanoparticelle a base di platino e palladio, di come i complessi a base di Pt(IV) possano rappresentare una valida alternativa a quelli di Pt(II) o di nuovi leganti in posizione *trans* del Pt(II) nella cura dei tumori, della rilevanza degli studi computazionali nel design e progettazione di complessi di metalli pesanti come il piombo con biomolecole.

La sessione pomeridiana si è aperta con l'ultima lettura plenaria in programma, tenuta da Carlo Pedone (Università di Napoli) e dal titolo "La neurodegenerazione: alcuni aspetti generali". Il Prof. Pedone ha approfondito alcuni degli aspetti legati al ruolo dei metalli nelle malattie neurodegenerative in particolare il morbo di Alzheimer evidenziando alcuni punti in comune tra queste patologie e gli aspetti biochimici ad oggi trascurati o poco considerati che in effetti potrebbero rappresentare un target per lo sviluppo di nuovi farmaci in grado di rallentare il decorso clinico delle malattie neurodegenerative.

A seguire è iniziata l'ultima sessione del convegno che ha visto gli interventi di Sara La Manna (Università di Napoli), Michele Sciacca (CNR-Catania), Irina Naletova (CNR-Catania), Gaetano Maligneri (Università della Campania), Federica De Castro (Università del Salento), Elisabetta Rosa (Università di Napoli), Daniela Lalli (Università del Piemonte Orientale), Rachele Stefania (Università di Torino), Alessandro Pratesi (Università di Pisa) e Luigi Russo (Università della Campania). Alcuni interventi hanno ulteriormente evidenziato la connessione tra le patologie tumorali e quelle neurodegenerative e come la sintesi di peptidi chimerici possa rappresentare uno strumento utile a sviluppare nuovi farmaci. Peptidi di origine naturale coniugati con acido ialuronico sono in grado di legare il rame e promuovere la rimarginazione delle ferite. I metalli possono determinare variazioni conformazionali di proteine come le zinc-finger e il prione determinandone le proprietà biologiche. Infine, ricerche hanno evidenziato l'importanza della metabolomica per studiare le cellule tumorali, e come i metalli rappresentino uno strumento indispensabile nello sviluppo della diagnostica e degli agenti di contrasto in diverse patologie.

Gli organizzatori al termine dell'ultima sessione hanno voluto ringraziare tutti i partecipanti, in media sono stati collegati per ogni presentazione più di 90 contatti, i relatori per il loro contributo scientifico e gli altri componenti del comitato organizzatore che hanno svolto un ruolo prezioso e fondamentale per la buona riuscita dell'evento: Candida Giovannelli, Nicola Losito (CNR-Bari), Tiziano Marzo, Elisabetta Barresi (Università di Pisa), Valentina Notarstefano, Alessia Belloni, Chiara Pro (Università Politecnica delle Marche).

Ogni anno nell'organizzazione del workshop la serata conclusiva prevedeva la cena sociale così, per mantenere la tradizione anche in modalità on-line, sono state inserite delle ricette corredate da fotografie illustrative, messe a disposizione da Claudia Pellerito, altra componente del comitato organizzatore, e l'augurio da parte di tutto il comitato di poter organizzare il prossimo workshop in presenza.

Chiunque fosse interessato a ulteriori informazioni può visitare il sito del workshop e contattare i componenti del comitato organizzatore (<https://pharmacobiometallics.net/>).

### BIBLIOGRAFIA

- [1] A. Rilak et al., *Inorg. Chem.*, 2014, **53**, 6113.
- [2] D. La Mendola et al., *Coord. Chem. Rev.*, 2021, **435**, 213790.
- [3] D. Mendelejeff, Ueber die Beziehungen der Eigenschaften zu den Atomgewichten der Elemente, *Zeitschrift für Chemie*, 1869, v. 12, pp. 405-406.