



HIGHLIGHTS TECNOLOGIE INNOVATIVE

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

Mentre sceglievo i lavori da trattare in questa Rubrica mensile, da dedicare a nanomemorie e nanoinformazione, l'occhio mi è scivolato su un titolo. Come avrete notato, sono molto sensibile ai titoli accattivanti, e un "Natural products version 2.0: connecting genes to molecules" mi ha distratto al punto da ripiegare su una Rubrica mensile senza tema di fondo, articolata su alcune *review*, lavori e commenti, e rimandando al prossimo appuntamento (promesso!) la trattazione di nanotecnologie applicate a memoria ed informazione.

Il titolo di cui sopra è riferito ad una recente *review* (C.T. Walsh, M.A. Fischbach, *JACS*, 2010, **132**, 2469), e mi aveva fatto credere di aver trovato una nuova maniera visionaria di operare in un ambito a me molto caro. Dopo la lettura, ad un primo moto di delusione, è seguita la decisione di parlare lo stesso di questo lavoro, che "semplicemente" razionalizza in maniera molto ben dettagliata la conoscenza accumulata negli ultimi vent'anni per descrivere la scoperta guidata dai progressi genetici e genomici (appunto la versione 2.0 citata nel titolo) di catene di montaggio enzimatiche capaci di produrre molti nuovi prodotti naturali via permutazioni e diversificazioni delle stesse catene. Gli autori descrivono il funzionamento delle linee di assemblaggio metaboliche di alcune classi di prodotti naturali e come possano essere modificate da interventi umani razionali; la scoperta di nuovi prodotti naturali assemblati in maniera più "classica", cioè via lunghe cascate metaboliche lineari e la comprensione di come molti produttori riescano a generare prodotti naturali ibridi, derivanti dalla fusione di parti di cascate lineari e di gruppi di moduli di assemblaggio. Le parti finali, dedicate ai maggiori avanzamenti futuri nel campo della ricerca di prodotti naturali e alle discipline che avranno un maggior peso nel determinarli, sono pure meritevoli: se da una parte sembra che la chimica di sintesi perda un antico ruolo di preminenza a favore di genomica, bioinformatica, metabolomica ed ecologia, dall'altra aumentano le opportunità per il chimico di interagire con colleghi di diversa estrazione e di influenzarne il lavoro.

Per rimarcare l'impatto dei prodotti naturali in chimica farmaceutica, e viceversa, vorrei citarvi anche un recente lavoro del gruppo di Danishefsky (T. Oskarsson *et al.*, *JACS*, 2010, **132**, 3224) che riporta (**1** e **2**, Fig. 1) un analogo totalmente sintetico della migrastatina, un anti-tumorale che agisce prevenendo la migrazione delle cellule tumorali e, quindi, la metastatizzazione dei tumori.

La sintesi di **2** è stata ispirata da altri analoghi sintetici semplificati, preparati come intermedi nella sintesi del prodotto naturale **1**. Il composto **2** (più semplicemente ottenibile: 13 passaggi di reazione con alte rese per **2** rispetto a più di 20 passaggi di reazione per **1**), da intendere come punto di partenza per ulteriori modifiche compatibili con la sintesi riportata nel lavoro qui citato, mostra un'attività in modelli oncologici-metastatici *in vivo*, seppur ad alte concentrazioni; benché siano necessari significativi miglioramenti in termini di poten-

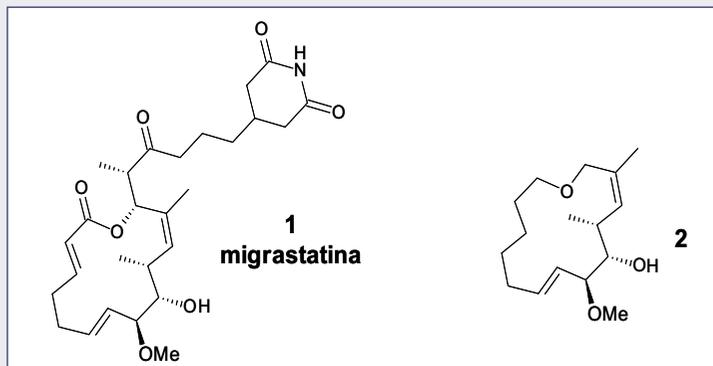


Figura 1

za e di biodisponibilità, **2** potrebbe essere il precursore di nuovi trattamenti anti-metastatizzanti (e già rappresenta uno strumento utile per chiarire il meccanismo con cui il processo di metastasi nasce e prende piede).

Restando nell'ambito della chimica farmaceutica, e più specificamente delle chinasi, vorrei citare un altro titolo paradossale. Eccolo: "Selectively nonselective kinase inhibition: striking the right balance". Richard Morphy di Schering-Plough ci conferma (*JMC*, 2010, **53**, 1413), usando quest'area "calda" in chimica farmaceutica, come il concetto di totale selettività per un bersaglio molecolare, o *target*, sia ormai obsoleto, visto che ogni farmaco del passato, una volta sottoposto ad esperimenti di espressione genomica e proteomica, mostra interazioni non conosciute con altri bersagli molecolari (a volte rilevanti per la sua azione terapeutica) e, quindi, aspecificità. Da qui al concetto di specificità selettiva (cioè il disegno razionale da parte dei chimici computazionali e medicinali di inibitori capaci di inibire più di un appartenente alla stessa classe di *target*) il passo è breve: nel caso di malattie multi-fattoriali complesse come cancro e neurodegenerazione l'agire su più bersagli dà più probabilità di bloccare la patologia, restando ben chiara l'esigenza di non toccare quei bersagli coinvolti in processi tossici, o addirittura letali per il paziente. Questo tema, in particolare applicato alle chinasi, è oggetto di grande dibattito tra favorevoli e contrari: il lavoro in questione fornisce una dettagliata descrizione delle problematiche da considerare, delle moderne tecnologie utili e dei saggi molecolari, biofisici o cellulari necessari per lo sviluppo razionale di MKI (inibitori multichinasi).

Poche parole su due commenti recentemente apparsi su *Nature* (**464**, pag. 7 e 16) che descrivono la maniera in cui alcune organizzazioni private opereranno da ora in poi nel generare le tanto attese (o temute...) classifiche degli istituti universitari nel mondo. Il secondo commento, intitolato "University rankings smarten up" è a mio avviso molto informativo e in gran parte condivisibile: quindi, buona lettura, sperando che le nostre Università possano scalare le vette fino ad ora a loro inaccessibili.