

a cura di Anna Simonini



A STEPHEN LIPPARD IL PREMIO SACCONI 2012

Ivano Bertini il 12 maggio scorso ha attribuito a Stephen J. Lippard il premio Sacconi 2012. Lippard, la cui ricerca spazia dai campi della biologia a quella della chimica inorganica è Arthur Amos Noyes Professore di Chimica al Massachusetts Institute of Technology. I suoi interessi scientifici sono concentrati sulle interazioni biologiche che coinvolgono gli ioni metallici, con una focalizzazione sulla reattività, sulle proprietà fisiche e strutturali dei complessi metallici. Questi complessi possono essere utili come farmaci contro il cancro e come modelli dei siti attivi delle metallo proteine. Gli ioni metallici promuovono reazioni biologiche chiave negli enzimi e nei complessi metallici e quindi possono essere usati come sensori.

Lippard è un membro esterno dell'Istituto David H. Koch per la ricerca sul Cancro del MIT ed è ben noto per i suoi lavori sul meccanismo anticancro dei farmaci a base di cisplatino, il cui uso primario è nel trattare il cancro dei testicoli e delle ovaie. Il suo laboratorio lavora attualmente alla progettazione degli agenti antitumorali più efficaci.

Nel 2006, Lippard ha ricevuto la Medaglia Nazionale delle Scienze, la più alta onorificenza nel campo scientifico negli Stati Uniti. Lippard è stato citato per "la ricerca pionieristica nella chimica bioinorganica", includendo l'interazione di composti metallici con il DNA, la prepara-

zione di modelli sintetici di metallo-proteine e per gli studi strutturali e meccanicistici sulla metano monoossigenasi.

Negli Stati Uniti ha ricevuto nel 2009 la medaglia Linus Pauling, è stato eletto membro dell'Accademia Nazionale delle Scienze, dell'Istituto Nazionale di Medicina e dell'Accademia Americana delle Arti e delle Scienze. Lippard ha ricevuto diversi premi dalla Società Chimica Americana come: il premio di Chimica inorganica nel 1987, il premio sulle attività significative in Chimica inorganica nel 1994, il premio Bader di Chimica bioinorganica nel 2004, il premio Breslow per i successi nel settore delle Chimica biomimetica nel 2010, e diversi premi di sezioni nazionali, come la Medaglia William H. Nichols della sezione di New York dell'ACS nel 1995, la medaglia Theodore W. Richards della sezione Northeastern dell'ACS nel 2002, la medaglia Basolo della Università di Northwestern e della sezione di Chicago dell'ACS nel 2002. La ricerca di Lippard è stata riconosciuta anche dalla Società Chimica Italiana che lo ha eletto membro onorario nel 1996, dalla Società Chimica Irlandese che lo ha eletto membro nel 2002 e dalla Leopoldina, l'Accademia delle Scienze tedesca, nel 2004. Lippard ha ricevuto la medaglia del centenario della Società Chimica Inglese nel 2010.

Per il suo lavoro sulla chimica dei neurometalli ha ricevuto per primo il premio della ricerca nel settore della neurobiologia Christopher J. Frederickson.

Lippard ha inoltre fondato la società Blend Therapeutics, che è una piattaforma per generare nuovi farmaci.

Stephen J. Lippard è nato il 12 ottobre 1940 a Pittsburgh ed ha ricevuto la laurea all'Haverford College nel 1962. Nel 1965 ha conseguito il dottorato al MIT, ha passato un anno come postdoctor al MIT e successivamente si è trasferito alla Columbia University come assistente nel 1966, ricevendo nel 1962 la promozione a professore associato nel 1969 e nel 1972 a ordinario. Nel 1983, è tornato al MIT come professore di Chimica, dove ha ricoperto la carica di direttore del Dipartimento di Chimica dal 1995 al 2005.

Lippard è autore di più di 800 pubblicazioni su riviste scientifiche e didattiche, editor di numerose pubblicazioni e autore di due libri, tra cui "Principles of Bioinorganic Chemistry" con Jeremy M. Berg. È stato editore associato del *Journal of the American Chemical Society* per più di vent'anni.

I settori di ricerca principali sviluppati da Lippard sono i seguenti: la chimica dei farmaci anticancro a base di platino, gli studi biochimici e biomimetici della diferro idrossilasi e la neurochimica dei metalli.

L'area più vasta dell'attività di ricerca di Lippard è la comprensione ed il miglioramento dei farmaci anticancro a base di platino cis-diammino dicloroplatino(II), cis-DDP o cisplatino, un farmaco molto usato clinicamente. Questi complessi a base di Pt giocano un ruolo importante nel trattamento del cancro ed è stato stimato che approssimativamente metà dei pazienti trattati per la cura del cancro utilizzano una chemioterapia a base di platino.

Ci sono quattro stadi nel meccanismo molecolare di questo farmaco che sono stati oggetto della ricerca di Lippard: l'entrata nella cellula del complesso del platino, che è il primo stadio del successo di una terapia, l'attivazione del complesso di platino per formare il legame con il DNA, la formazione di legami con gli acidi nucleici per formare gli addotti Pt-DNA nel nucleo della cellula e le successive conseguenze biologiche che nascono dal genoma danneggiato.

Questi studi sono stati utilizzati come guida per la sintesi di nuovi candidati per farmaci anticancro.

Lippard ha identificato una famiglia di proteine cellulari che si legano al DNA platinato e la conoscenza di queste interazioni è stata usata insieme alle sintesi chimiche per ottenere migliori molecole basate sul platino e nuovi protocolli per terapie anticancro.

La scoperta dell'attività del cisplatino è uno dei più grandi successi nelle terapie anticancro dei testicoli ed è stato approvato dalla "Food and Drug Administration" americana nel 1978.

Il cisplatino è anche utilizzato per altre forme di cancro, per esempio delle ovaie e dell'esofago e nelle neoplasie della testa e del collo, ma solamente nel cancro dei testicoli ha un successo del 90%.

I trattamenti devono essere tuttavia limitati a causa degli effetti tossici collaterali. Inoltre è comune la resistenza al farmaco e per questo sono stati provati altri complessi della famiglia del platino, come il

"carboplatin" e l'"oxaliplatin" per il loro utilizzo negli Stati Uniti.

Il cisplatino forma un largo spettro di legami con il DNA che sono stati identificati *in vitro* and *in vivo*, inoltre l'analisi strutturale ai raggi X degli addotti Pt-DNA ha permesso di conoscere la distribuzione del platino in questi sistemi biologici.

La seconda tematica di ricerca sviluppata da Lippard sono gli studi biochimici e biomimetici del diferro idrossilasi e degli enzimi correlati. Centri polimetallici sono presenti in numerose metalloproteine dove svolgono una varietà di funzioni, come l'idrossilazione del metano, la generazione di radicali di amminoacidi, l'idrolisi degli esteri fosfatici e il trasporto di ossigeno.

Gli studi di Lippard hanno contribuito a conoscere la struttura di queste specie polimetalliche nel settore biologico, sintetizzando e caratterizzando ben definiti composti modello e comparando le loro proprietà con quelle dei prodotti naturali.

La recente attenzione di Lippard si è focalizzata su sistemi in cui uno o più gruppi carbossilati si legano a due ioni metallici, in particolare sullo studio della metano monossigenasi, una macchina biomolecolare che converte il metano e l'ossigeno selettivamente in metanolo ed acqua. La chimica coinvolta in questi enzimi coinvolge l'attivazione dell'ossigeno molecolare sui centri ridotti di diferro(II), seguita dall'ossidazione del substrato ed è stato trovato che sono delle forme perossidiche del ferro(II) i centri responsabili dell'ossidazione.

Sono state utilizzate tecniche EXAFS, EPR, Raman, NRVs, NMR e Mössbauer per capire come gli ioni metallici attivano l'ossigeno molecolare. Il gruppo di Lippard ha determinato la struttura delle proteine componenti la metano monossigenasi, un enzima che proviene da batteri aerobici. Questo tipo di chimica si inserisce nei processi di *bioremediation*, in cui i microrganismi sono impiegati per pulire l'ambiente: esempi sono la rimozione di tricloroetilene dall'acqua da bere e la pulizia dei terreni contaminati dalla fuoriuscita di petrolio sul terreno. Inoltre sono state studiate anche le strutture degli enzimi di monossigenasi del toluene/o-xilene e del fenolo, identificando gli intermedi ossigenati nel ciclo catalitico dell'enzima.

Il terzo settore della ricerca di Lippard è la neurochimica dei metalli, dove ha sviluppato diversi progetti, in particolare la messa a punto di nuovi sensori per lo zinco costituiti da metalli chelati da fluoresceina. La progettazione e l'utilizzo di nuovi agenti chelanti extracellulari dello zinco è stato l'inizio di questa nuova ricerca e sono state identificate nuove cellule ricche in zinco nel cervello.

Il lavoro che ancora è in corso include diverse strategie per la sintesi di sensori di zinco, con l'obiettivo finale di capire il rilascio dello zinco nel cervello, sviluppando sensori da applicare allo studio delle funzionalità prostatiche e pancreatiche. Con l'aiuto di agenti chelanti dello zinco, è stato evidenziato il ruolo nel meccanismo della memoria in collaborazione con il McNamara Laboratory presso la Duke Medical School.

Lippard, infine, ha recentemente sviluppato un sensore fluorescente che rivela l'ossido di azoto, una molecola che gioca un ruolo chiave nel corpo umano. Il sensore permette anche di vedere NO nelle cellule viventi.