



HIGHLIGHTS TECNOLOGIE INNOVATIVE

a cura di Pierfausto Seneci - Dipartimento di Chimica organica - Università di Milano, pierfausto.seneci@unimi.it

Da ragazzino, in montagna coi genitori un po' apprensivi, nell'apprestarmi alla passeggiata nei boschi mi sentivo ripetere: "Non mettere le mani nei cespugli, e non uscire dal sentiero, perché potresti cadere e farti male, o essere morso dalle vipere". Tralasciando le frequenti cadute, ricordo di esser quasi stato deluso dal non aver mai incontrato un serpente; e ricordo pure l'idea quasi magica del siero antivipera, che sarebbe stato un antidoto miracoloso per salvarmi da una morte orribile.

Giorni fa, il bambino in me si è risvegliato leggendo di nuove strategie di ricerca nella messa a punto di agenti per la detossificazione di peptidi bioattivi (Y. Hoshino *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2012, **109**, 33). Il liquido miracoloso che immaginavo è stato sostituito da nanoparticelle - NPs - polimeriche sintetiche, dette "antidoti di plastica". Gli autori hanno preparato sei diverse NPs di diametro intorno a 50 nM, usando come monomeri funzionalizzati per una *free radical polymerization* un acido - acido acrilico, COOH -, una molecola neutra - N-*t*-butilacrilammide, *t*-Bu - ed una basica - N-3-amminopropilacrilammide, NH₂. Utilizzando la melittina - componente del veleno delle api - come peptide citotossico ed emolitico, ed un saggio in vitro di emodialisi, si è osservata la necessità di avere contemporaneamente i monomeri *t*-Bu e COOH per neutralizzare l'effetto della melittina - inteso come scavenging multi-funzionale, basato su molte interazioni a bassa affinità tra i monomeri esposti sulla NP e regioni del peptide, nel sangue. *Surprisingly* - nei brevetti spesso lo scriviamo, giusto? -, la combinazione a polarità opposta *t*-Bu-NH₂ porta addirittura ad un aumento della capacità emolitica della melittina, mostrando forte dipendenza dell'efficacia dalla polarità delle NPs.

Gli autori hanno poi determinato la miglior composizione delle NPs - 40% di COOH e *t*-Bu, 20% di monomeri *core*; hanno verificato che 50 nM di diametro sono ideali per dare maggior rapporto area superficiale/volume delle NPs, e per evitarne un'eliminazione metabolica troppo rapida - nessun effetto - o troppo lenta - tossicità; hanno determinato la non tossicità delle NPs in questione fino a dosi di 3 mg/mL in vitro; hanno determinato la capacità di legare-sequestrare melittina dal sangue della migliore NP, pari a 180 micromoli/g o - se preferite - a 0,5 g di melittina per grammo di NP (da notare che il valore è di circa 12 volte

superiore alla capacità sequestrante dell'immunoglobulina IgG, pari a 13 micromoli/g); hanno verificato come iniezioni di NPs non producano effetti tossici visibili sui topi in 2 settimane - peso, fegato, reni, polmoni in ordine; e, ultimo ma non meno importante, hanno verificato la capacità detossificante dell'NP migliore in un modello murino - iniezione di melittina, trattamento con NPs -, determinando sì una caduta di efficacia rispetto ai risultati in plasma (efficacia ridotta 5 volte, circa pari a 30 micromoli/g, probabilmente causata da interazioni aspecifiche con altre proteine e tessuti), ma restando pur sempre più efficaci del detossificante endogeno IgG di circa 2,5 volte. Da buon "venditore scientifico", non ho citato i problemi e le limitazioni di questo approccio: gli autori però ne parlano diffusamente e vi invito a leggerli per valutare le potenzialità degli antidoti plastici.

Qualche parola poi su infezioni batteriche resistenti, e su come prevenirle. La formazione di biofilm batterici su dispositivi ad uso ospedaliero (cateteri, etc.) provoca una maggior impenetrabilità dei ceppi batterici, e la selezione di resistenti sui dispositivi in questione. Ad oggi si usano rivestimenti a base di ioni Ag, che uccidono i batteri, per diminuire la formazione di biofilm. Un recente lavoro (A.L. Hook *et al.*, *Nat. Biotech.*, 2012, **30**, 868) riporta la sintesi parallela e lo *screening* - prevenzione di formazione di biofilm - di 576 composti ottenuti dalla polimerizzazione di coppie di monomeri acrilici, scelti fra 22 composti, a diverse percentuali relative. A questa segue una libreria mirata, di 145 prodotti ottenuti per co-polimerizzazione a percentuali variabili dei 5 monomeri più promettenti (Figura).

Fra questi, il materiale contenente il composto **1** puro mostra notevole efficacia in vitro - 12 volte più efficace come rivestimento di un catetere, rispetto al catetere non rivestito, nel prevenire la formazione di biofilm da *Pseudomonas aeruginosa* e da *Staphylococcus aureus*; 7 volte più efficace del *gold standard* rappresentato da un idrogel contenente ioni Ag, commercialmente disponibile. Quando poi gli stessi cateteri sono stati impiantati sottocute nel topo e si è impiantata una versione fluorescente di *S. aureus* in prossimità del catetere stesso, dopo 1 giorno si è verificata la differenza di efficacia quantificabile in 100 volte fra polimero a base di **1** e nessun rivestimento, e di 10 volte (!!!) fra polimero e idrogel "argentato". Il lavoro in questione è ricco e descrittivo, quindi ve ne consiglio la lettura.

Vi raccomando infine un lavoro recente (L. Shen *et al.*, *ACS Applied Mat. Interfaces*, 2012, **4**, 4476) che descrive la preparazione di un film polimerico avente due superfici asimmetriche, come agenti per il trattamento di ferite aperte: una, superidrofobica, previene l'adesione dei batteri a questo film in maniera analoga a quanto sopra detto; la seconda, idrofila, contiene ioni Ag che vengono lentamente rilasciati a dare un'azione antibatterica nel mezzo.

Buona lettura!

