



HIGHLIGHTS TECNOLOGIE INNOVATIVE

di Pierfausto Seneci - Dipartimento di Chimica Organica - Università di Milano, pierfausto.seneci@unimi.it

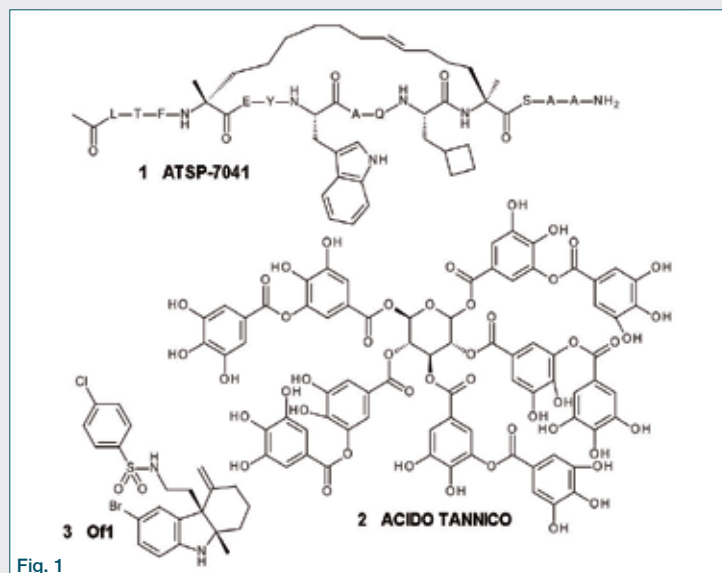
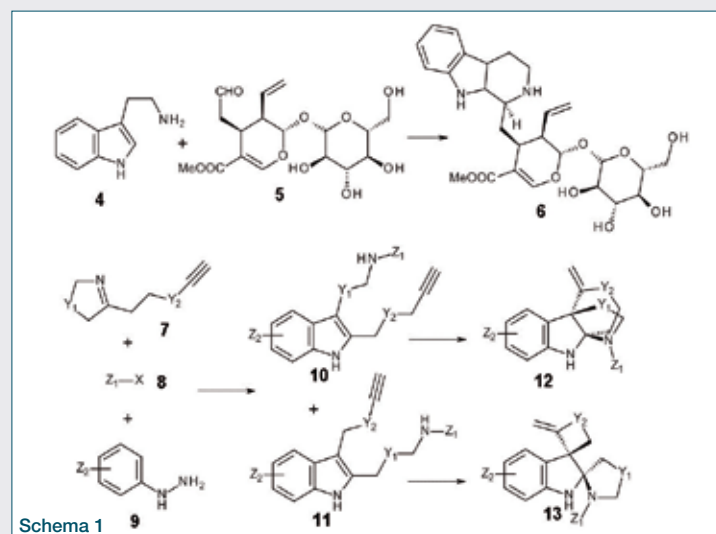


Fig. 1

Quest'oggi sento nostalgia di strutture chimiche e vorrei presentarvi tre molecole (**1-3**, Fig. 1) collegate all'uso di approcci moderni in vari settori applicativi, non limitati alla sola ricerca farmaceutica.

La prima risulta dalla macrociclizzazione di un 14-mero peptidico, effettuata fra gli amminoacidi (AA) 4 ed 11. Oltre ad un metile, la posizione α degli AA in questione portava il precursore insaturo terminale per effettuare una reazione di *ring closing metathesis* (RCM); il suo risultato è il macrociclo peptidomimetico-carbonioso **1** a 33 atomi (22 "peptidici", 11 "carboniosi"). Questa molecola, sviluppata da Aileron Therapeutics e Roche come ATSP-7041, è uno *stapled peptide* (peptide graffato?), cioè una struttura macrociclica che "costringe" conformazionalmente una regione ad α -elica della proteina p53. La caratterizzazione di **1** è stata recentemente pubblicata (Y.S. Chang *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2013, **110**, E3445). ATSP-7041 è un *protein-protein inhibitor* (PPI), poiché mima la proteina p53 nell'interazione con le proteine MDM2 ed MDMX, producendo effetti pro-apoptotici antitumorali (lascio agli interessati l'approfondimento del meccanismo terapeutico). È chiaro come lo *stapling* con una catena carboniosa renda il 14-mero peptidico meno "naturale", quindi meno soggetto a degradazione metabolica; meno evidente è come ATSP-7041 possa essere biodisponibile ed attivo *in vivo*. Peso e natura chimica di **1** non sono certo l'ideale, direte voi (a proposito: I. Yusuf, M.D. Segall, *Drug Discov. Today*, 2013, **18**, 659 per un'analisi critica delle *drug-like properties*): pensate invece che mantiene l'affinità per MDM2/X del peptide naturale, penetra le membrane di cellule tumorali ed ha un *effetto persistente attivando il pathway p53, uccide le cellule tumorali* riattivando il processo apoptotico, è molto potente in vari modelli animali di tumore, e mostra un buon profilo farmacocinetico *iv*. Aleiron afferma che un analogo di ATSP-7041 entrerà in sperimentazione clinica l'anno prossimo (www.aileronrx.com/pdf/Aileron-p53PNASpubFINAL_8-14-13.pdf): vedremo... La seconda molecola è l'acido tannico **2**, uno dei polifenoli

naturali presenti in molte piante e popolari come nutraceutici (sia come composti puri che come miscele naturali: pensate al tè verde) a causa di una moltitudine di effetti benefici. Di quest'ultimi magari parlerò in futuro, perché oggi vi riporto un lavoro (T.S. Sileika *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2013, **52**, 10766) in cui **2** è usato come rivestimento di nanoparticelle (NP) in grado di conferire ad esse varie proprietà utili. Incubando NP organiche o inorganiche con **2** in soluzione salina per 8 ore si ottiene un *coating* di 65 nm, del tutto incolore, probabilmente attraverso polimerizzazione ossidativa del composto e sua deposizione. Le NP rivestite, come i polifenoli naturali, sono anti-batteriche e non tossiche per l'uomo; come pure i polifenoli in soluzione, agiscono da *radical oxygen scavengers* (ROS), ad esempio mostrando un effetto protettivo intracellulare sullo stress ossidativo di cellule coltivate su superfici rivestite di acido tannico; e sono in grado di modulare - anche a seconda dello spessore di *coating*, controllabile nella procedura di rivestimento di NP ed altri materiali - le proprietà ottiche dei materiali rivestiti. Gli autori prospettano l'uso di *coating* "verdi" (ecocompatibili, non colorati) in molte applicazioni, usando direttamente estratti non purificati di polifenoli da fonti naturali per ridurre i costi di processo. Finiamo con la molecola **3**, chiamata anche Of1, e risultante da un approccio sintetico bio-mimetico (J.D. Podoll *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2013, **110**, 15573). Gli autori hanno sintetizzato una libreria di 120 molecole ispirate dall'assemblaggio biosintetico/enzimatico di triptamina e secologamina (**4** e **5**, Schema 1) a dare il precursore **6** di vaste famiglie di alcaloidi indolici; l'assemblaggio sintetico di alchililimine **7**, agenti attivanti **8** ed arilidrazine **9** attraverso una reazione multi-componente a tre termini (M3C) porta a due regioisomeri indolici **10** ed **11**, che possono essere sottoposti a *tandem cyclization* Au-catalizzata a dare delle indoline tetracicliche fuse (**12**) o spiro (**13**, Schema 1). Per saperne di più sulla chimica - comprendente ulteriori modifiche di **12** e **13**, fra cui la sintesi di Of1/**3** - e sulle proprietà antibatteriche di **3** su ceppi meticillina-resistenti di *S. aureus*, vi invito a leggere l'articolo: vi assicuro, ne vale la pena!



Schema 1