

## OLTRE LE MOLECOLE: UN VIAGGIO DALLA CHIMICA SUPRAMOLECOLARE ALLA NANOMEDICINA

di Donata Asnaghi, Angiolina Comotti, Piero Sozzani

Dipartimento di Scienza dei Materiali

Università di Milano-Bicocca

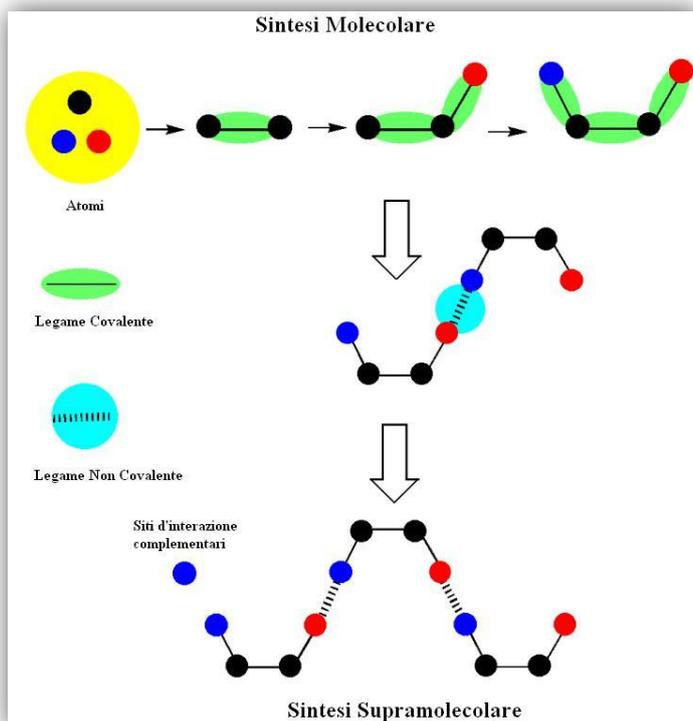
[d.asnaghi1@campus.unimib.it](mailto:d.asnaghi1@campus.unimib.it)

[angiolina.comotti@mater.unimib.it](mailto:angiolina.comotti@mater.unimib.it)

[piero.sozzani@unimib.it](mailto:piero.sozzani@unimib.it)

Durante il mese di maggio, presso l'Università di Milano-Bicocca, si è svolto l'interessante convegno "Supra Nanomed: from supramolecular architectures to nanomedicine". Il meeting scientifico ha voluto ricordare e celebrare la figura del professor Mario Farina, a vent'anni dalla sua scomparsa, e il riconoscimento del suo importante contributo alla chimica supramolecolare. La ricerca di innovative proprietà della chimica host-guest per applicazioni biomediche è stata il fil rouge che ha collegato tutte le molteplici tematiche affrontate.

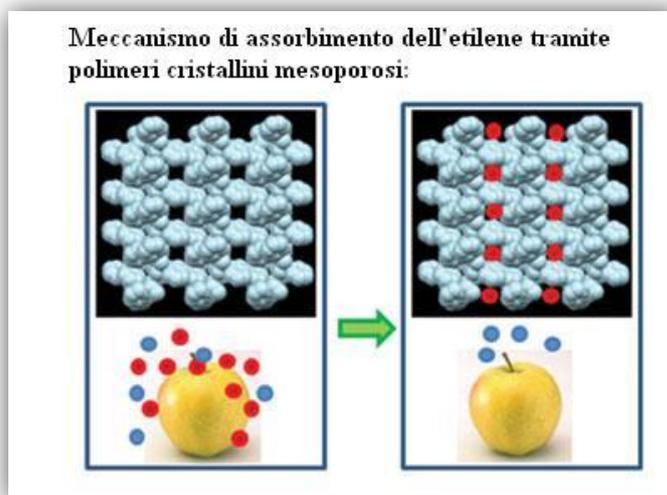
Il 14 maggio 2014, nell'accogliente auditorium "Guido Martinotti" nell'edificio U12 dell'Università degli Studi di Milano-Bicocca, si è tenuto il congresso dedicato all'avanguardia della chimica supramolecolare e delle sue applicazioni in campo medico, organizzato dal gruppo di ricerca di Piero Sozzani. Naturale è stata la scelta di intitolare il congresso a Mario Farina, fidato collaboratore del premio Nobel Giulio Natta e fautore, fin dagli anni Settanta, della chimica macromolecolare a Milano. La rievocazione della sua personalità scientifica e della sua immensa cultura è stata affidata al discorso introduttivo della rettrice della stessa Università, Cristina Messa, e del pro-rettore alla ricerca, Gianfranco Pacchioni. Un affettuoso ricordo è emerso anche dagli interventi di Sozzani, discepolo del celebre chimico italiano, e di Lahav, suo amico ed estimatore.



Principi generali della chimica supramolecolare

L'incontro è stato caratterizzato da sei interventi, distribuiti nell'arco della mattinata. I partecipanti, che hanno intrattenuto un numeroso e interessato pubblico di studenti, docenti e giornalisti, sono giunti sia da università italiane, che straniere, per presentare lo stato dell'arte delle loro tematiche di ricerca. La composizione eterogenea dei discorsi ha permesso a tutti i partecipanti di affrontare uno stimolante viaggio alla scoperta delle interazioni supramolecolari e delle loro eccezionali proprietà.

Gaetano Guerra, dell'Università di Salerno, ha dato inizio al meeting con il suo lavoro (*Supramolecular architectures of polymers*) su alcune tipologie di polimeri semicristallini, che, quando vengono trattati in soluzione con molecole ospiti a basso peso molecolare, si presentano sotto forma di fasi co-cristalline. I più noti di questa classe di polimeri sono il polistirene sindiotattico e il polifenilenossido. Rimuovendo successivamente le molecole ospiti, si formano dei polimeri cristallini nanoporosi, che possono essere prodotti sotto forma di polveri, fibre, film e aerogel monolitici. La purificazione delle acque da agenti inquinanti, come il diffusissimo 1,2-dicloroetene, il packaging attivo per l'assorbimento di etilene da frutta e verdura a rischio di ammuffimento, o, ancora più importante, l'impiego come agenti anti-microbici, sono solo alcune delle applicazioni di questi materiali innovativi<sup>1</sup>.

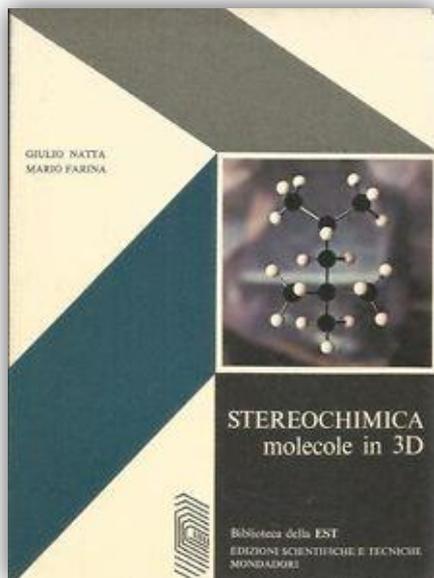


*Materiali funzionali per l'assorbimento di etilene che deriva dalla maturazione della frutta (intervento di G. Guerra)*

Le strutture supramolecolari possono anche svolgere un ruolo meccanicamente attivo, come nel caso delle molecole auto-assemblanti descritte nel secondo discorso della mattina. L'intervento del secondo speaker, Alberto Credi dell'Università di Bologna, si è concentrato infatti sullo studio di macchine e motori molecolari artificiali (*Artificial molecular machines operated by light*). A differenza del mondo biologico, in cui le nostre macchine molecolari si nutrono di energia chimica, le creazioni auto-assemblanti di Credi sfruttano la luce come fonte di energia. Ad esempio, utilizzando dei blocchi fotoisomerizzabili, come l'azobenzene, si riesce a gestire, mediante l'irraggiamento, il meccanismo d'inserimento e di dissociazione dei rotaxani, degli "anelli molecolari", come elemento attivo delle macchine molecolari. Con sistemi più complessi, come i calixareni, è addirittura possibile controllare la direzione del movimento di questi sistemi molecolari. Inoltre, in condizioni stazionarie, queste macchine sono in grado di passare fotoisomerizzando da uno stato all'altro per un numero infinito di cicli<sup>2</sup>. Ci si avvicina sempre di più alla realizzazione di una pompa molecolare 3D, con moto direzionale determinato da uno stimolo luminoso.

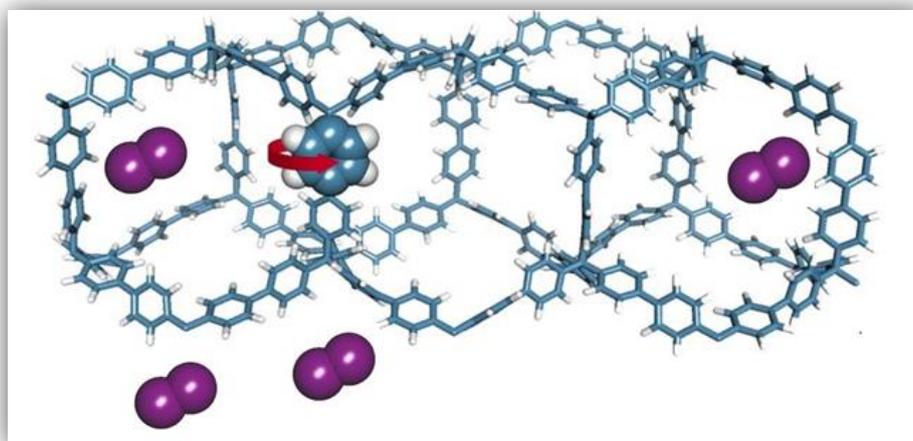
Dalla grandezza delle macchine molecolari si è passati poi alle domande fondamentali sull'origine della vita nei sistemi biotici e sul loro collegamento con il fenomeno dell'omochiralità. Il nono capitolo del libro *Stereochimica*<sup>3</sup> di Mario Farina è stata la fonte d'ispirazione per l'intervento Meir Lahav, del Weizmann Institute, Israele. Partendo dal concetto di autocatalisi asimmetrica, è stata sviluppata l'idea di convertire sistemi prebiotici non chirali in sistemi omochirali (*Racemic beta-sheets as templates of relevance to the origin of homochirality of peptides*)<sup>4</sup>. Lahav ha dimostrato l'efficacia dei cristalli centrosimmetrici nella generazione di omochiralità negli amminoacidi. I cristalli centrosimmetrici sono infatti delineati da superfici chirali: bloccando una delle due interfacce, l'ambiente può interagire solo con l'altra, producendo quindi

omochiralità. Questo tipo di reazione è enantioselettiva, ma si possono anche ottenere miscele di peptidi omochirali. Lo stesso processo è stato applicato con successo anche ai tioesteri, altre molecole di grande interesse per i sistemi biologici.



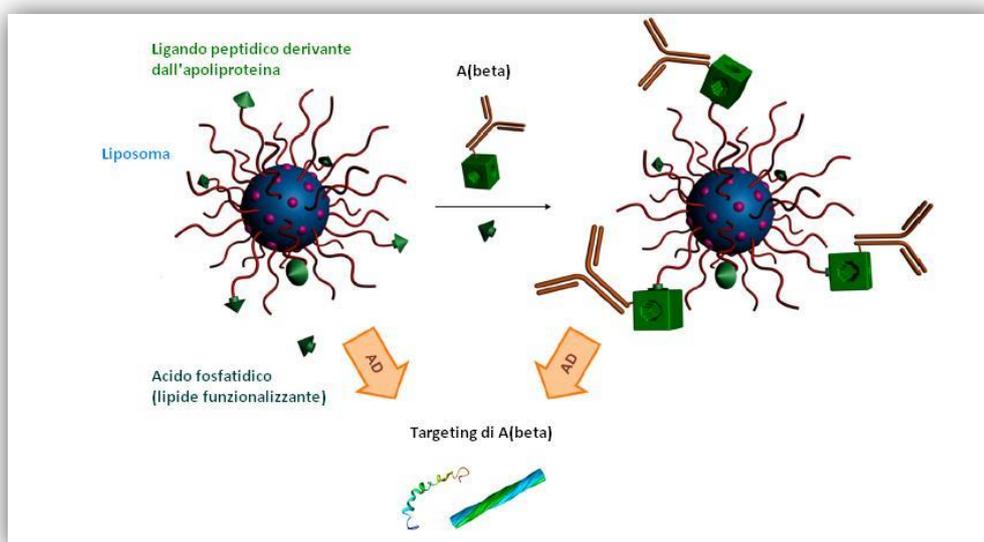
*M. Lahav ha descritto il contributo fondamentale alla chimica supramolecolare delineato nel libro "Stereochimica, molecole in 3D".*

Dopo un breve *coffee break*, la comunicazione è ripresa con gli ultimi tre interventi, che si sono concentrati maggiormente sulla descrizione delle interazioni tra nanotecnologie e medicina. L'organizzatore del congresso, Piero Sozzani, ha introdotto al pubblico la nozione di *frameworks*, stabilendo un appropriato paragone tra queste strutture molecolari porose e l'architettura degli edifici macroscopici (*Peptide-based porous architectures and covalent frameworks for guest manipulation*). Le proprietà fondamentali di questi reticoli, che permettono sia l'adsorbimento di molecole ospiti, come gas e vapori, sia la polimerizzazione all'interno delle cavità, sono l'area superficiale e la morfologia. I frameworks formati da dipeptidi sono tra i più affascinanti, grazie alla loro buona biocompatibilità, che può essere sfruttata per applicazioni come delle capsule per il rilascio selettivo di farmaci<sup>4,5</sup>. Sozzani ha poi illustrato le potenzialità dello sfruttamento di fenomeni dinamici sulla scala molecolare nei materiali solidi a bassa densità, che possono contenere rotori molecolari. Gli elementi molecolari rotanti hanno un regime di moto di alcuni MHz e possono anche essere posizionate all'interno o alla superficie di materiali solidi. Alcuni rotori sono stati inseriti in reticoli: si è notato che la presenza di vapori di iodio come ospiti nei pori del reticolo blocca il loro movimento. È immediato pensare di utilizzare i rotori come sensori, anche per applicazioni biomediche e per la sicurezza ambientale.



*Materiali porosi covalenti ad altissima area superficiale contenenti rotori molecolari per l'assorbimento di vapori di iodio ed altri gas (intervento di P. Sozzani)*

Dopo questa esaustiva trattazione sulla chimica host-guest, il percorso del meeting si è concentrato sull'analisi di alcune tecniche diagnostiche e terapeutiche che ne sfruttano le peculiari caratteristiche. Ci si è addentrati nella nanodiagnostica con la relazione di Alexej Jerschow, docente della New York University, (*In vivo imaging contrast based on sodium and CEST MRI: addressing osteoarthritis*). Sono state presentate due tipologie di agenti di contrasto per l'imaging a risonanza magnetica, per identificare precocemente l'osteoartrite, una malattia degenerativa che interessa le articolazioni. Il metodo CEST (*Chemical Exchange Saturation Transfer*) comprende agenti di contrasto con uno o più protoni che scambiano la magnetizzazione con l'ambiente fisiologico acquoso. La saturazione della frequenza di risonanza magnetica di questi protoni, seguita da *chemical exchange*, riesce a ridurre il segnale di risonanza magnetica dell'acqua. Il secondo tipo di agente di contrasto sfrutta una delle cause dei sintomi dell'osteoartrite, la perdita di proteoglicani, complesse molecole composte da gruppi solfato e carbossilato, la cui carica negativa crea una densità di carica fissa nella cartilagine. Per mantenere l'equilibrio di carica, gli ioni  $\text{Na}^+$  si dispongono in due luoghi dell'articolazione del ginocchio: nei liquidi sinoviali, dove sono liberi di muoversi; oppure legati alla cartilagine, dove il loro moto è fortemente impedito. Gli ioni nei due comparti avranno quindi due tempi di rilassamento differenti e in questo modo si è ottenuto un buon agente di contrasto endogeno che evidenzia il riconoscimento a livello molecolare<sup>6</sup>.



*Liposomi per il riconoscimento supramolecolare di proteine prodotte dalla malattia di Alzheimer (intervento di M. Masserini)*

Con un taglio ancora più deciso nell'ambito della nanomedicina, il convegno si è avviato alla conclusione con il sesto intervento della mattinata. Masserini, del Dipartimento di Medicina dell'Università Bicocca, ha esposto i significativi risultati della nanomedicina nel trattamento delle malattie neurodegenerative e dell'Alzheimer in particolare (*Design of nanoparticles for treatment of neurodegenerative diseases*). Le nanoparticelle offrono numerosi vantaggi come agenti terapeutici: si concentrano selettivamente sul loro obiettivo, si possono funzionalizzare, sono facilmente eliminabili dall'organismo. Tra le più efficienti ci sono i liposomi, formati da lipidi naturali e quindi perfettamente biocompatibili. Per superare la barriera ematico-encefalica, alcuni liposomi sono stati funzionalizzati con dei peptidi per il riconoscimento supramolecolare, il più efficace dei quali è un peptide derivante dall'apolipoproteina. Questo risultato è stato confermato sia *in vitro* che *in vivo*. È noto che nel cervello dei malati di Alzheimer si abbia una sovrapproduzione del peptide beta-amiloide (A-beta), che si va ad accumulare sotto forma di placche e di fibre. I liposomi sono stati funzionalizzati ulteriormente con un lipide affine ad A-beta, l'acido fosfatidico<sup>7</sup>. Queste nanoparticelle sono state successivamente iniettate a topi affetti da mutazioni cerebrali che producono gli stessi sintomi dell'Alzheimer umano, ed è stato evidenziato che, dopo tre settimane di trattamento, il numero e le dimensioni delle placche di A-beta erano notevolmente diminuiti. Un primo incoraggiante passo verso la cura di uno dei peggiori mali del ventunesimo secolo.

Concludendo, possiamo dire di essere riusciti in questo convegno a condurre il nostro uditorio in un originale viaggio a cavallo fra la chimica supramolecolare e la nanomedicina, mettendone in luce le poliedriche tematiche d'avanguardia scientifica. In particolare, i contributi scientifici sono riusciti a

delineare come la chimica possieda potenzialità crescenti nell'incidere su fenomeni complessi sulla scala nanometrica mediante la progettazione e la costruzione di architetture molecolari complesse e spesso dinamiche. Questo ha evidentemente un impatto sulla medicina, in cui le potenzialità dell'approccio supramolecolare e nanotecnologico consentono di costruire strumenti adeguati a partire dagli elementi semplici. A valle di questo convegno possiamo solo augurarci altrettante occasioni di incontro e confronto fra discipline in cui le conoscenze chimiche siano il centro focale.

---

### BIBLIOGRAFIA

- <sup>1</sup>[A.R. Alburnia, T. Minucci, G. Guerra, \*J. Mater. Chem.\*, 2008, 18, 1046-1050.](#)
- <sup>2</sup>[Molecular Machines and Motors, \*Topics in Current Chemistry\*, A. Credi, S. Silvi, M. Venturi \(Eds.\), 2014, 354.](#)
- <sup>3</sup>G. Natta, M. Farina, *Stereochimica: molecole in 3D*, Scientifiche e tecniche Mondadori, 1968.
- <sup>4</sup>[I. Weissbuch, M. Lahav, \*Chem. Rev.\*, 2011, 111\(5\), 3236.](#)
- <sup>5</sup>[A. Comotti \*et al.\*, \*Cryst.Eng.Comm.\*, 2013, 15, 1503.](#)
- <sup>6</sup>[G. Madelin \*et al.\*, \*Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.\*, 2014, 79, 14.](#)
- <sup>7</sup>[A.J. Andersen \*et al.\*, \*Journal of Biotechnology\*, 2010, 150\(1\), S97.](#)