



Questa volta vorrei illustrarvi in dettaglio quanto pubblicato - in aree fra loro diversissime - su *Science* da due gruppi di ricerca. Nel primo caso, un titolo accattivante mi ha attratto verso una comunicazione che tratta di *blue sky research* (ricerca così di base che più di base non si può); nell'altro, una risposta ad un bisogno impellente dell'*applied research* (una cura razionale per il virus Ebola) selezionando razionalmente composti biologicamente attivi.

Il gruppo di Peter Schultz allo Scripps di San Diego ha pubblicato [*Science*, 2015, **347**, 863] un articolo così intitolato: "*Trapping a transition state in a computationally designed protein bottle*". L'idea di una proteina-bottiglia dove intrappolare un instabile stato di transizione-genio mi è piaciuta; la lettura dell'articolo ha avvalorato la prima impressione, pur evidenziando la distanza fra questo lavoro (ed i suoi risultati) e applicazioni industrialmente rilevanti. Si parla di rotazione di un sostituente bifenilico, per cui la posizione a minima energia è con un angolo di circa 45° fra i due anelli. Schultz ha introdotto un amminoacido "innaturale" - la bifenilglicina (BiPhe) - in strutture di proteine, attraverso l'uso di costrutti RNA-sintetici capaci di indurre l'incorporazione di BiPhe in posizioni specifiche delle suddette proteine; calcoli teorici in fase gassosa definiscono barriere intorno alle 6-7 kcal/mol per una rotazione dei due anelli fino a 0° (planari) o a 90° (perpendicolari, Fig. 1).

Una proteina, una volta cristallizzata, ha mostrato nel cristallo una rotazione di soli 28° fra i 2 anelli fenilici di BiPhe, a causa di interazioni fra amminoacidi contigui che modificano l'intorno di BiPhe. Ulteriori mutazioni di residui vicinali a BiPhe hanno permesso di giungere ad una proteina mutante il cui residuo BiPhe è quasi perfettamente coplanare; ciò rappresenta uno "stato di transizione in bottiglia" caratterizzabile senza bisogno di metodi analitici ultrarapidi, poiché la sua naturale labilità è abolita dalla bottiglia proteica. Semplice? No, certo. Intrigante? Sì, assolutamente.

L'altro lavoro [*Science*, 2015, **347**, 995] riporta l'identificazione di un meccanismo terapeutico per la cura di malati infettati dal virus Ebola e l'identificazione di una molecola mostrante efficacia in modelli *in vivo* di infezione. Il lavoro identifica il movimento del virus attraverso vescicole endosomiali e, in particolare, due canali ionici del calcio (*two pore channel* 1 e 2, TPC1 e TPC2) come *target* molecolari

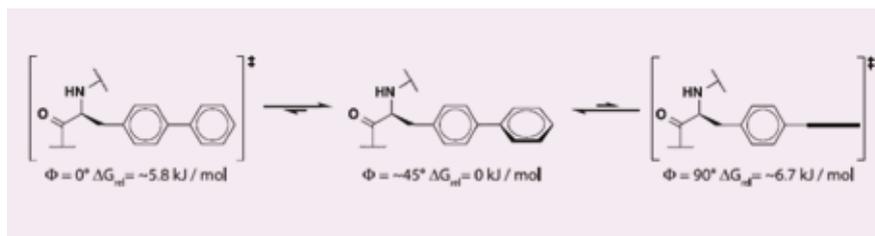


Fig. 1

per la lotta all'Ebola. Nel *paper* troverete, se siete interessati, molti elementi biologici che avvalorano la connessione TPC-malattia; io sono più interessato a parlarvi della tetrandrina (composto **2**, Fig. 2), e del suo potenziale terapeutico.

La tetrandrina - alcaloide dimerico bis-benzilisoquinolinico - è un bloccante noto di canali ionici al calcio, associato, fra le altre, ad attività vasodilatatorie, anti-infiammatorie ed anti-fibrotiche. In questo lavoro, la tetrandrina - che inibisce fortemente TPC1 e 2 ed altri canali ionici al calcio - blocca *in vitro* l'infezione da Ebola in macrofagi derivati da mononucleati umani, con una potenza/concentrazione (IC_{50} =55 nM) di molto inferiore (≈ 40 volte) a dosi che diano segni di tossicità. Inoltre, il trattamento di topi infettati da poco con virus Ebola usando **2** (sommministrato ogni 2 giorni per una settimana) aumenta sensibilmente la sopravvivenza dei topi senza evidenti segni di tossicità. Il titolo/concentrazione del virus va rapidamente scemando nel loro sangue, fino a scomparire alla fine del trattamento. Qui l'applicazione terapeutica e la conversione in trattamenti industrialmente validi sembra molto più vicina: staremo a vedere...

Per finire, qualche citazione di *reviews/perspectives* interessanti. La "risurrezione" dei prodotti naturali - a me tanto cari - in *drug discovery* [A.L. Harvey *et al.*, *Nat. Rev. Drug Disc.*, 2015, **14**, 111]; la solita lista commentata dei prodotti approvati (piccole molecole e biologics/anticorpi, proteine ecc.) per uso terapeutico nel 2015 [C. Morrison, *Nat. Biotech.*, 2015, **33**, 125]; una trattazione completa dell'*allele-specific chemical genetics*, che unisce i vantaggi della genetica classica e della più moderna *chemical genetic* nell'identificazione e validazione di nuovi target terapeutici [K. Islam, *ACS Chem. Biol.*, 2015, **10**, 343]; un dettagliato rendiconto dei più noti *stimule-responsive nanomaterials*, del loro uso per applicazioni biomediche - *drug delivery*, *marker* diagnostici ecc. - e della loro

risposta a stimoli endogeni od esogeni [A.P. Blum *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2015, **137**, 2140]. Una citazione a parte per la descrizione dell'iniziativa denominata Joint European Compound Library [JECL, J. Besnard *et al.*, 181; *Drug Discov. Today*, 2015, **20**, 181], composta da ≈ 500 K composti provenienti dalla ricerca universitaria e da 7 multinazionali del farmaco, e - sperabilmente - resa disponibile gratuitamente (attraverso iniziative finanziate dall'EU) per laboratori accademici interessati ad identificare nuovi *leads* su target molecolari innovativi.

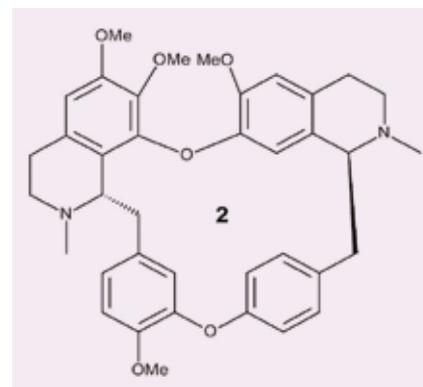


Fig. 2

PIERFAUSTO SENECI

DIPARTIMENTO DI CHIMICA
UNIVERSITÀ DI MILANO

PIERFAUSTO.SENECCI@UNIMI.IT