



# RADIOFARMACI SUPRAMOLECOLARI E TERANOSTICA

*La chimica supramolecolare è stata impiegata per affrontare alcune delle principali sfide della scienza moderna, tra cui la terapia e la diagnosi del cancro. I recenti progressi nella progettazione di radiofarmaci su base supramolecolare evidenziano in modo specifico il loro potenziale come agenti teranostici multifunzionali di nuova generazione.*

La *teranostica* è un approccio terapeutico che integra diagnostica e terapia in un'unica piattaforma o strategia clinica [1]. Le funzioni di imaging dovrebbero consentire una visualizzazione precisa della progressione della malattia, mentre il monitoraggio dell'efficacia terapeutica dovrebbe rendere possibili trattamenti più efficaci. In ambito oncologico e nella medicina nucleare, la teranostica rappresenta probabilmente l'evoluzione più avanzata del trattamento personalizzato. La radio-teranostica si realizza mediante un protocollo chiamato "accoppiamento teranostico" (*theranostic pairing*). L'idea fondamentale è utilizzare la stessa molecola vettore per due scopi diversi, cambiando solo l'isotopo radioattivo ad essa associato. Si realizzano pertanto molecole chimicamente correlate che utilizzano radionuclidi terapeutici e diagnostici [2]. In sostanza, i nuclidi utili per l'imaging (emettitori di particelle  $\beta^+$  e fotoni  $\gamma$ ) mediante tomografia a emissione di positroni (PET) o tomografia computerizzata a emissione di fotoni singoli (SPECT) possono essere combinati con radionuclidi terapeutici che emettono radiazioni ionizzanti ( $\alpha$ ,  $\beta^-$  ed elettroni Auger) all'interno di una piattaforma molecolare mirata.

In questo contesto sono stati utilizzati vari isotopi, tra cui il fluoro-18 e quelli dei metalli di transizione e dei lantanidi (blocchi d e f). Per i radiometalli è necessario un chelante bifunzionale (Fig. 1a), cioè un gruppo in grado di coordinare lo ione metallico con il vettore biologicamente attivo. Il chelante deve legarsi al centro metallico con una cinetica

rapida e formare un complesso di coordinazione termodinamicamente stabile. Ciò impedisce il rilascio indesiderato e la distribuzione fuori bersaglio del radionuclide a seguito della speciazione del metallo mediante processi di idrolisi, redox o di scambio di ligandi. Per l'oncologia, vari vettori di targeting possono essere marcati con radionuclidi, tra cui anticorpi monoclonali (mAb), ligandi recettoriali (peptidi o peptidomimetici), nanoparticelle e piccole molecole (metaboliti, inibitori di enzimi). In questo modello classico di progettazione radiofarmaceutica, il metodo di bioconiugazione impiegato per legare la frazione contenente il radionuclide al vettore di targeting non dovrebbe compromettere la struttura di riconoscimento del bersaglio biologico né interferire con il profilo di attività biologica [3].

Nonostante i numerosi successi recenti della radioteranostica in ambito clinico, è auspicabile una nuova strategia di progettazione di radiofarmaci, in grado di superare alcuni limiti degli approcci attualmente in uso. In particolare, è necessario migliorare il controllo della biodistribuzione e del metabolismo del radiofarmaco, e, al tempo stesso, ridurre la radiazione di fondo e ottimizzare la finestra terapeutica. Sebbene esistano già approcci di targeting elaborati per affrontare le difficoltà dosimetriche degli anticorpi radiomarcanti convenzionali [4, 5], queste strategie presentano importanti svantaggi, tra cui costi elevati, tempi di produzione prolungati e regimi di somministrazione complessi. Pertanto, è altamente auspicabile un approccio

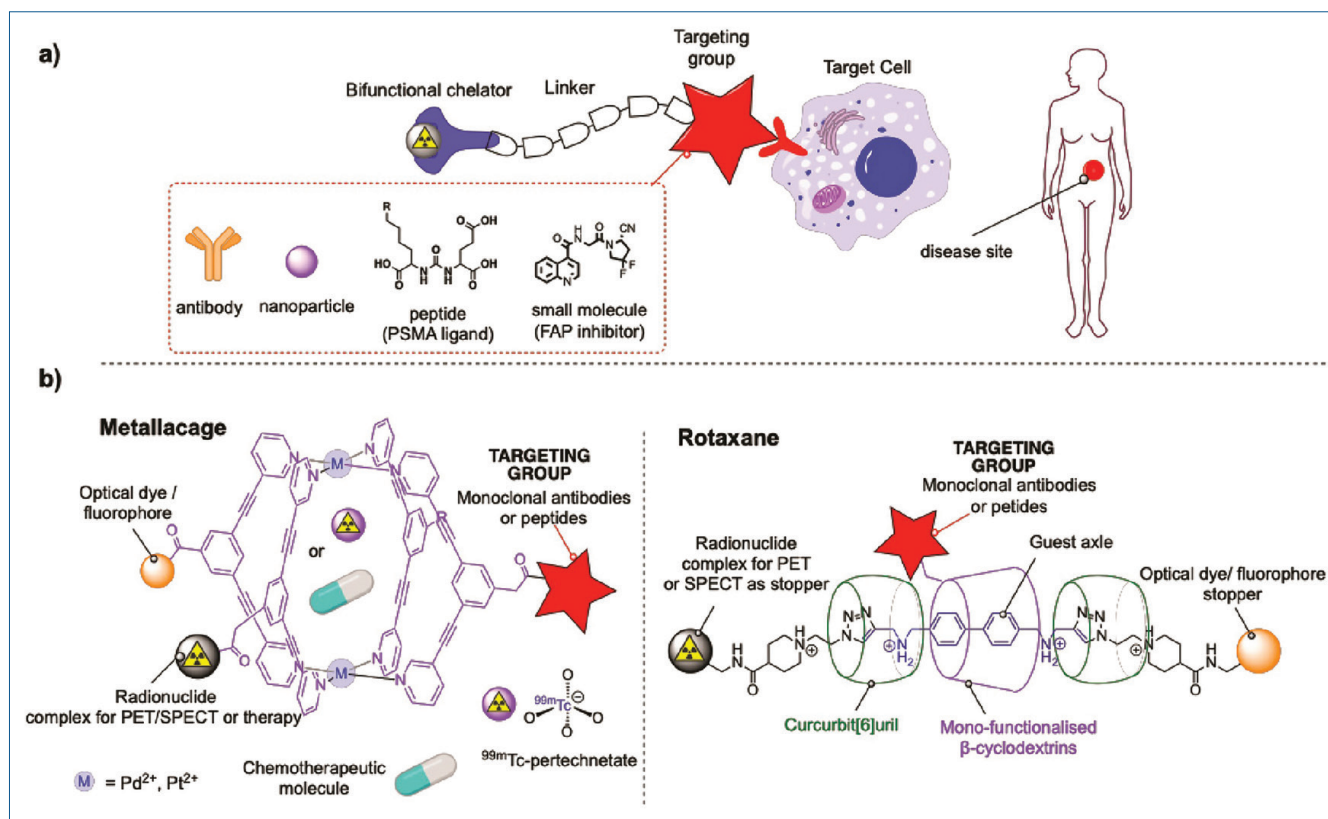


Fig. 1 - Progettazione di radiofarmaci: a) progettazione classica di radiofarmaci a base di isotopi radioattivi metallici: un complesso bifunzionale, costituito da un chelante, è coniugato a un gruppo di targeting. L'inserto mostra possibili gruppi di targeting, ovvero anticorpi monoclonali (mAb), nanoparticelle, peptidi che si legano all'antigene di membrana specifico della prostata (PSMA) o piccole molecole (ad esempio, l'inibitore della proteina di attivazione dei fibroblasti (FAP)); b) progettazione di radiofarmaci supramolecolari: un esempio schematico basato su una struttura di una metallogabbia eteroleptica  $M_2L_4$  ( $M = Pd^{2+}$  o  $Pt^{2+}$ ,  $L$  = ligando N-ditopico *exo*-funzionalizzato). Ciascun ligando presenta una diversa funzionalizzazione, con modalità di targeting o di imaging. I gruppi di targeting possono essere specifici per il tumore o per l'organo (per esempio, peptidi in grado di attraversare la barriera ematoencefalica). La natura porosa della gabbia consente l'incapsulamento di molecole per la terapia o per l'imaging (ad esempio, l'anione pertechnetato usato per la SPECT). Il secondo esempio è un radiotracciante supramolecolare costruito utilizzando un rotaxano ad incastro molecolare. È caratterizzato da un legame non covalente a incastro meccanico tra l'asse radiomarcato ed un macrociclo ( $\beta$ -ciclodestrina). Quest'ultimo è legato covalentemente al gruppo di targeting (mAb o peptide)

innovativo che favorisca l'escrezione dei radionuclidi dal corpo mediante il metabolismo controllato e il disassemblaggio *in vivo*.

È inoltre importante sviluppare radiofarmaci con design flessibili, così da integrare più funzionalità all'interno dello stesso sistema. Ciò per consentire l'imaging e la terapia multimodale e per ampliare la capacità di targeting, ad esempio per veicolare la radioattività verso siti tumorali all'interno di organi "elusivi" come il cervello. Inoltre, mentre la maggior parte dei chelanti è adatta a stabilizzare determinati isotopi metallici, come i lantanidi, non è in grado di legare in modo efficiente altri radio-metalli di transizione adatti alle applicazioni terapeutiche [6].

Inoltre, la chelazione di ioni di metalli alcalino-terrosi di grandi dimensioni come il  $^{223}Ra^{2+}$  (con numero di coordinazione 8, raggio ionico 148 pm) - utilizzato nel trattamento del cancro osseo metastatico sotto forma di  $[^{223}Ra]RaCl_2$  - rappresenta una sfida [7]. Pertanto, è opportuno esplorare metodi alternativi ai chelanti tradizionali per intrappolare diverse specie radioattive. In sostanza, una nuova strategia di progettazione di radiofarmaci che consenta l'incorporazione di caratteristiche chimiche e funzionalità inaccessibili alla sintesi molecolare classica è fondamentale per sfruttare appieno il potenziale della radioteranostica.

In questo contesto, la chimica supramolecolare rappresenta un approccio emergente per la pro-

gettazione di radiofarmaci. La chimica supramolecolare ha avuto origine con lo studio dei complessi cosiddetti *host-guest*, formati da interazioni non covalenti (tra cui legami idrogeno,  $\pi$ - $\pi$  stacking, coordinazione metallica, ecc.) tra due entità chimiche [8]. Oggi, la disciplina comprende lo studio di diverse architetture complesse costruite con strategie diverse, nonché dei processi dinamici che le caratterizzano e costituiscono la base del funzionamento dei sistemi biologici all'origine della vita. A differenza dei sistemi covalenti, le strutture supramolecolari si basano su legami dinamici reversibili [9], che possono essere sfruttati per rispondere a stimoli e indurre una degradazione controllata.

Svariate classi di sistemi supramolecolari hanno trovato diverse applicazioni [10-13]. Per quanto riguarda sistemi discreti contenenti metalli, vari complessi di coordinazione supramolecolari (SCCs) - tra cui metallacicli, elicati e strutture tridimensionali porose (metallogabbie) - sono stati utilizzati per il riconoscimento molecolare, la catalisi e il trasporto di farmaci antitumorali [14-22]. Inoltre, le supramolecole organiche meccanicamente interconnesse (MIMs), quali rotaxani, catenani, nodi e clippani [23-25], sono architetture molecolari in cui due o più componenti sono uniti non da legami chimici tradizionali, bensì dalla loro conformazione geometrica [26]. La caratteristica rivoluzionaria delle MIMs è la mobilità dei loro componenti. Tale capacità di movimento controllato permette a queste supramolecole di agire come minuscoli motori, interruttori o pompe, e ne ha permesso l'impiego all'interno di macchine molecolari [27, 28]. Questo movimento può innescare risposte che generano funzionalità on/off in diversi scenari [29, 30]. La natura multicomponente di queste strutture e la possibilità di innescarne il disassemblaggio in risposta a stimoli chimici hanno attirato l'attenzione anche per applicazioni mediche [31].

Nel complesso, le entità supramolecolari discrete sopra menzionate possono essere impiegate per realizzare piattaforme modulari multifunzionali in grado di superare alcune delle principali sfide nella realizzazione di sistemi (radio)teranostici [32]. Ad esempio, in una singola supramolecola è possibile ottenere specificità nel raggiungere un determinato target biologico, proprietà farmacoci-

netiche regolabili e reattività in presenza di determinati stimoli (variazioni di pH, stimoli redox etc.). Inoltre, nei sistemi porosi, le interazioni *host-guest* possono essere sfruttate per l'incapsulamento di molecole attive, tra cui farmaci e radionuclidi, proteggendole dal metabolismo e contribuendo a controllarne la farmacocinetica [33, 34]. Infine, le dimensioni dei suddetti SCCs e MIMs (1-10 nm) sono ideali, poiché consentono la loro completa caratterizzazione mediante tecniche spettroscopiche e analitiche standard, il che ne facilita l'applicazione clinica.

In un recente lavoro, la strategia *host-guest* per la radiomarcatura di una metallo gabbia è stata sviluppata insieme alla funzionalizzazione della gabbia stessa con un peptide in grado di attraversare la barriera ematoencefalica. Questa è una barriera cellulare semipermeabile e selettiva che costituisce la principale protezione del sistema nervoso centrale (SNC) dalle tossine e dagli agenti patogeni presenti nel sangue. Essa è responsabile del mantenimento della delicata omeostasi fondamentale per il corretto funzionamento del SNC. A causa della selettività della barriera, ottenere una penetrazione sufficiente costituisce una sfida fondamentale nello sviluppo di farmaci e agenti di imaging per affrontare le malattie cerebrali. In questo studio, l'anione radioattivo per tecnecio, incapsulato nella gabbia, ha superato la barriera ematoencefalica una volta che l'addotto *host-guest* è stato iniettato in un modello animale *in vivo* [35].

Nonostante gli interessanti vantaggi offerti da queste famiglie di piattaforme non covalenti, la reversibilità intrinseca dei legami di coordinazione metallica in presenza di nucleofili biologici e di componenti sierici deve essere seriamente considerata durante il processo di progettazione, in particolare per le metallo gabbie. Si auspica che i primi esempi di applicazione di metallo gabbie [36-38] e rotaxani [39-40] come radioteranostici di nuova generazione aprano la strada a un impiego più ampio della chimica supramolecolare in ambito biomedico.

## Ringraziamenti

Si ringrazia il programma EU Horizon Europe Research and Innovation per il finanziamento EIC Pa-



thfinder Open network “SMARTdrugs” (grant agreement ID: 101129886).

## BIBLIOGRAFIA

- [1] W.A. Weber, H. Barthel *et al.*, *Journal of Nuclear Medicine*, 2023, **64**, 669.
- [2] L. Bodei, K. Herrmann *et al.*, *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, 2022, **19**, 534.
- [3] R. Fay, J.P. Holland, *Journal of Nuclear Medicine*, 2019, **60**, 587.
- [4] S.M. Larson, J.A. Carrasquillo *et al.*, *Nat. Rev. Cancer*, 2015, **15**, 347.
- [5] M. Altai, R. Membreno *et al.*, *Journal of Nuclear Medicine*, 2017, **58**, 1553.
- [6] A. Hu, J.J. Wilson, *Acc. Chem. Res.*, 2022, **55**, 904.
- [7] P.G. Kluetz, W. Pierce *et al.*, *Clin. Cancer Res.*, 2014, **20**, 9.
- [8] J.-M. Lehn, *Chem. Soc. Rev.*, 2017, **46**, 2378.
- [9] A.V. Davis, R.M. Yeh, K.N. Raymond, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2002, **99**, 4793.
- [10] J. Hu, S. Liu, *Acc. Chem. Res.*, 2014, **47**, 2084.
- [11] T.R. Cook, Y.-R. Zheng, P.J. Stang, *Chem. Rev.*, 2013, **113**, 734.
- [12] S.V. Dummert, H. Saini *et al.*, *Chem. Soc. Rev.*, 2022, **51**, 5175.
- [13] T.A. Tabish, M.Z. Hussain *et al.*, *Materials Today*, 2023, **66**, 302.
- [14] T. Tateishi, M. Yoshimura *et al.*, *Coord. Chem. Rev.*, 2022, **467**, 214612.
- [15] Y. Sun, Y. Yao *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2018, **140**, 12819.
- [16] W.-X. Gao, H.-N. Zhang, G.-X. Jin, *Coord. Chem. Rev.*, 2019, **386**, 69.
- [17] Y. Sun, C. Chen *et al.*, *Chem. Soc. Rev.*, 2020, **49**, 3889.
- [18] C.J. Brown, F.D. Toste *et al.*, *Chem. Rev.*, 2015, **115**, 3012.
- [19] H. Sepehrpour, W. Fu *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2019, **141**, 14005.
- [20] A. Pöthig, A. Casini, *Theranostics*, 2019, **9**, 3150.
- [21] G. Moreno-Alcántar, A. Casini, *FEBS Lett.*, 2023, **597**, 191.
- [22] S.R. Thomas, N. Willnhammer *et al.*, *Chem*, 2025, **11**, 102502.
- [23] D. Sluysmans, J.F. Stoddart, *Trends Chem.*, 2019, **1**, 185.
- [24] Z. Ashbridge, S.D.P. Fielden *et al.*, *Chem. Soc. Rev.*, 2022, **51**, 7779.
- [25] S. Ibáñez, C. Vicent, E. Peris, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2022, **61**, e202112513.
- [26] J.F. Stoddart, *Chem. Soc. Rev.*, 2009, **38**, 1802.
- [27] V. Balzani, A. Credi *et al.*, *Angewandte Chemie*, 2000, **39**, 3348.
- [28] J.-P. Collin, V. Heitz *et al.*, *Inorg. Chem. Commun.*, 2005, **8**, 1063.
- [29] E.A. Neal, S.M. Goldup, *Chem. Commun.*, 2014, **50**, 5128.
- [30] M. Clemente-León, F. Marchioni *et al.*, *Synth. Met.*, 2003, **139**, 773.
- [31] J. Riebe, J. Niemeyer, *European J. Org. Chem.*, 2021, **2021**, 5106.
- [32] G. Moreno-Alcántar, M. Drexler, A. Casini, *Nat. Rev. Chem.*, 2024, **8**, 893.
- [33] J. Han, A.F.B. Räder *et al.*, *Bioconjug. Chem.*, 2018, **29**, 3856.
- [34] B.P. Burke, W. Grantham *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2018, **140**, 16877.
- [35] B. Woods, R.D.M. Silva *et al.*, *Bioconjug. Chem.*, 2021, **32**, 1399.
- [36] S. Deiser, M. Drexler *et al.*, *Inorg. Chem.*, 2023, **62**, 20710.
- [37] M. Drexler, I. Kanavos *et al.*, *Inorg. Chem. Front.*, 2025, **12**, 6309.
- [38] N. Willnhammer, F.A. Böhm *et al.*, *Cell Rep. Phys. Sci.*, 2026, 103249.
- [39] F. d’Orchymont, J.P. Holland, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2022, **61**, e202204072.
- [40] F. d’Orchymont, J.P. Holland, *Chem. Sci.*, 2022, **13**, 12713.

### Supramolecular Radiotheranostics

Supramolecular platforms offer synthetic flexibility, rapid self-assembly, facile labeling, unique topologies, tunable reversibility enabled by non-covalent interactions, and opportunities for host-guest chemistry and mechanical bonding. Recent advances in the design of discrete self-assembled coordination complexes and mechanically interlocked molecules specifically pinpoint their potential as next-generation radiotheranostic agents.