



Angelo Fontana

CNR - Istituto di Chimica Biomolecolare, Pozzuoli (NA)

angelo.fontana@cnr.it

e Dipartimento di Biologia, Università degli Studi di Napoli "Federico II"

angelo.fontana@unina.it

<http://dx.medra.org/10.17374/CI.2026.108.3.30>

PICCOLE MOLECOLE, UNA NUOVA IMMUNOTERAPIA

Le piccole molecole naturali e sintetiche stanno emergendo come modulatori selettivi del sistema immunitario. Agendo su cellule dell'immunità innata, come cellule dendritiche e microglia, sul folipidi, come Sulfavant A, regolano la qualità della risposta immunitaria adattativa. Questo approccio configura una nuova immunoterapia, con vantaggi rispetto ai farmaci biologici in termini di accesso ai tessuti, sicurezza e scalabilità.

Negli ultimi due decenni l'immunoterapia ha trasformato profondamente il trattamento di numerose patologie, con risultati particolarmente rilevanti in ambito oncologico [1, 2]. Questo progresso è stato prevalentemente guidato da approcci basati su macromolecole biologiche, quali anticorpi monoclonali e terapie cellulari, che costituiscono strumenti potenti ma intrinsecamente complessi in termini dei processi e costi produttivi, così come dei profili di biodisponibilità soprattutto in relazione a compartimenti tissutali difficilmente accessibili [3]. La farmacologia moderna è costruita storicamente sull'impiego di *piccole molecole*, composti a basso peso molecolare che rappresentano la principale classe di farmaci grazie alla relativa semplicità di sintesi, alla buona biodisponibilità sistemica e alla capacità di interagire con bersagli intracellulari. Il loro impiego in ambito immunologico è stato a

so rappresentano una vera evoluzione concettuale rispetto sia ai farmaci convenzionali sia a quelli biologici, proponendo un approccio più integrato e sistemico [2], nel quale il bersaglio non è una singola proteina, ma una rete funzionale complessa. Le cellule dendritiche e, nel sistema nervoso centrale, la microglia, costituiscono i nodi chiave di questa regolazione. Esse determinano la qualità della risposta immunitaria, potendo assumere fenotipi pro-infiammatori, tollerogenici o riparativi [1, 6]. La possibilità di modulare farmacologicamente tali stati funzionali consente di "rieducare" il sistema immunitario, piuttosto che stimolarne o limitarne l'attività. Questo cambio di prospettiva è particolarmente rilevante in condizioni patologiche dinamiche, dove la perdita dell'equilibrio immunitario rappresenta un fattore determinante della progressione della malattia (Fig. 2).

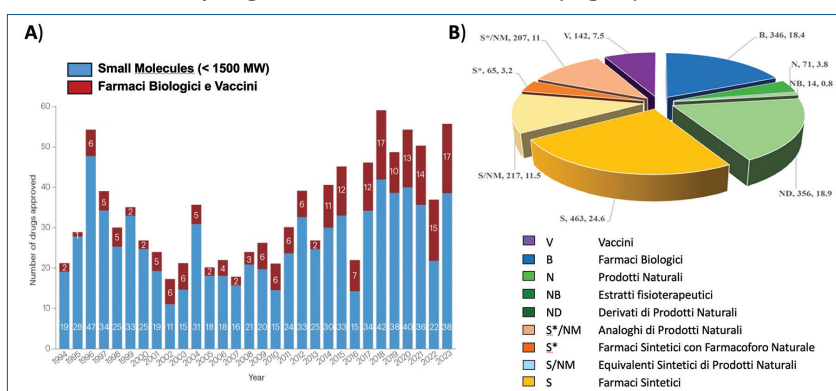


Fig. 1 - Farmaci approvati dalla FDA: A) numerosità di small molecules e macromolecole biologiche approvate dalla FDA dal 1994 al 2023; B) tutti i farmaci (n = 1394), suddivisi in base alla loro origine chimica, approvati dalla FDA dall'inizio del 1981 alla fine del 2019. Tratto da D.J. Newman, G.M. Cragg, *J. Nat. Prod.*, 2020, 83, 770



Un ambito di crescente interesse in questo contesto è rappresentato da composti attivi di natura lipidica, una classe eterogenea di metaboliti naturali sempre più riconosciuta per il loro potenziale ruolo biologico. Diversi composti appartenenti a questa categoria hanno mostrato attività immunomodulanti in sistemi sperimentali. Parallelamente, c'è un progressivo accumulo di evidenze che associa lipidi contenenti zolfo a specifici processi cellulari, suggerendo che tali molecole possano partecipare a circuiti endogeni di segnalazione ancora poco caratterizzati, ma potenzialmente rilevanti nella regolazione fisiologica e nella progressione di condizioni patologiche nell'uomo.

Il passaggio da queste conoscenze a opportunità terapeutiche passa attraverso un processo d'integrazione tra studio delle funzioni biologiche, identificazione dei meccanismi d'azione e accesso a molecole a struttura definita tramite sintesi chimica. Un esempio di questo processo è il Sulfavant A, un sulfolipide sintetico caratterizzato da elevata purezza, composizione definita e proprietà chimico-fisiche modulabili [7-12]. La disponibilità di una via sintetica stereocontrollata ha consentito non solo la produzione dei grammi necessari allo sviluppo farmacologico ma anche la generazione sistematica di analoghi per studi di relazione struttu-

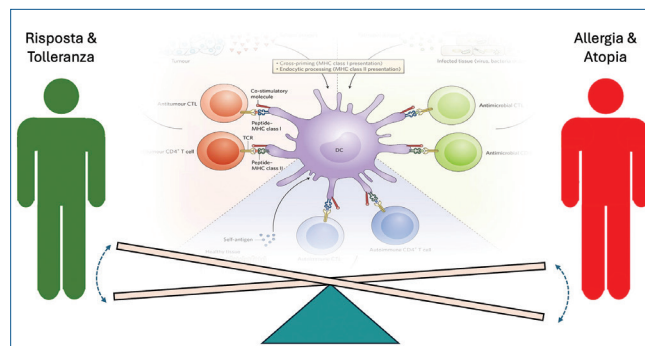


Fig. 2 - Dall'immunoterapia tradizionale alle piccole molecole immunomodulatrici: A) schema concettuale dell'uso di piccole molecole come modulatori dei circuiti dell'immunità innata con effetti sistemici sulla risposta adattativa

ra-attività [11]. Questo approccio ha permesso di identificare i determinanti molecolari critici, come configurazione del legame glicosidico, natura delle catene lipidiche e presenza del gruppo solfonato/solfato, che concorrono in modo sinergico all'attività biologica (Fig. 3).

Un elemento distintivo di Sulfavant A è il suo comportamento supramolecolare. La molecola è infatti in grado di auto-assemblarsi in soluzione formando strutture aggregate le cui dimensioni sono dipendenti dalla concentrazione [12]. Lungi dall'essere un semplice fenomeno fisico, questa proprietà contribuisce in modo sostanziale alla

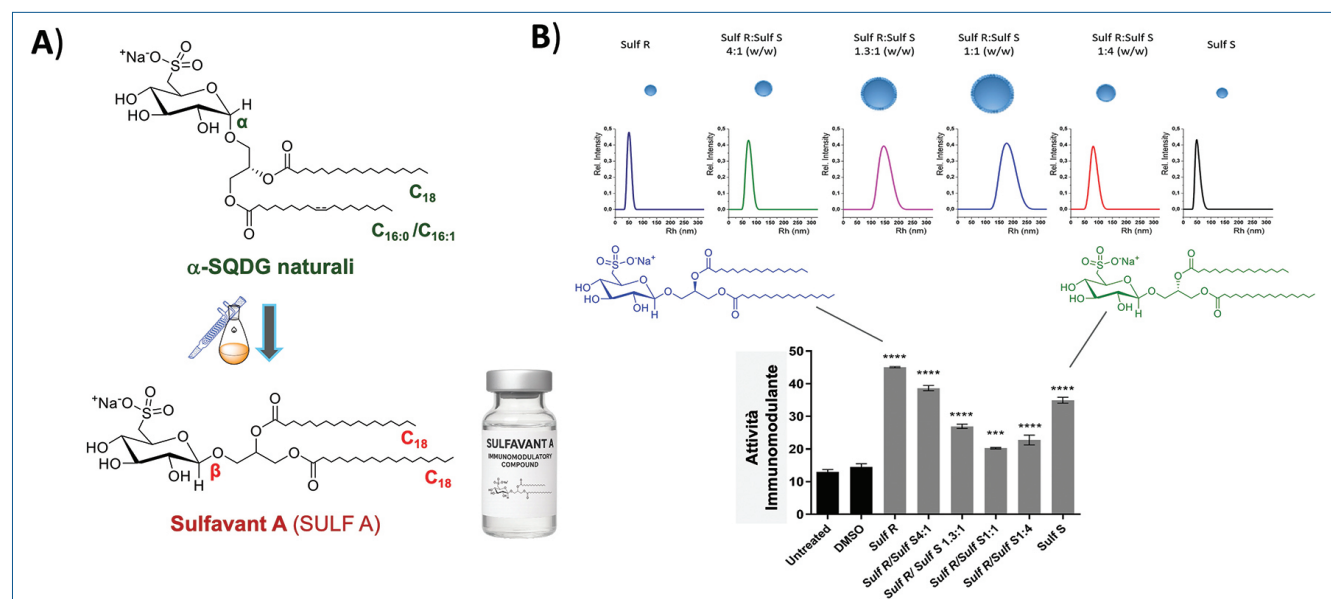


Fig. 3 - Analoghi sintetici dei sulfolipidi naturali: A) struttura degli α -sulfochinovosildiacilgliceroli (α -SQDG) presenti nelle microalghe, e loro evoluzione verso analoghi sintetici come il Sulfavant A; B) comportamento supramolecolare dei sulfolipidi con formazione di sospensioni colloidali stabili e dipendenti dalla concentrazione. L'organizzazione mesoscale delle varie forme di aggregazione modula l'interazione con membrane cellulari e recettori, influenzando l'attività biologica

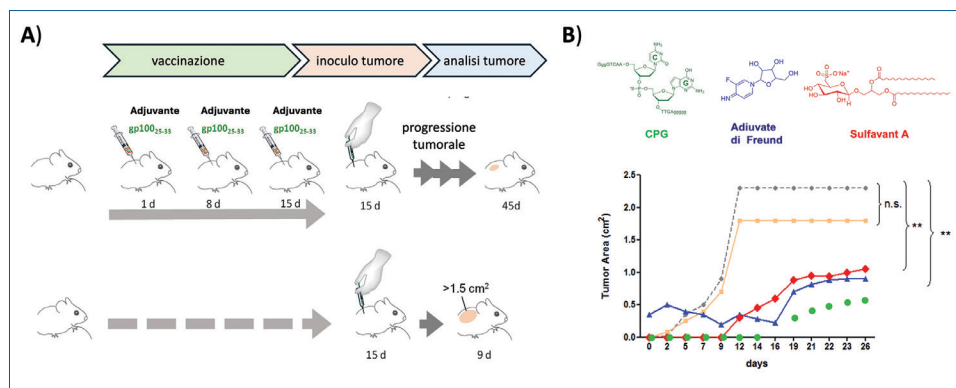


Fig. 4 - Effetti sistemici e applicazioni terapeutiche. La modulazione delle cellule dendritiche da parte di Sulfavant A si traduce in una risposta immunitaria adattativa efficiente e controllata. In modelli preclinici di vaccinazione antitumorale, ciò si associa a riduzione della crescita tumorale. A) Modello preclinico di vaccinazione contro il melanoma; B) effetto adiuvante del Sulfavant A (rosso) nel vaccino sperimentale anti-melanoma e comparazione con oligodeossinucleotidi sintetici CPG (verde) e adiuvante di Freund, entrambi in uso nella vaccinazione umana. Le linee in giallo (vettore) e grigio (veicolo) indicano i controlli negativi ed evidenziano lo sviluppo del tumore con esito fatale entro 9 giorni nei topi controllo

funzione biologica. L'organizzazione colloidale facilita la dispersione in ambiente acquoso, consente la preparazione di formulazioni concentrate e stabili e modula l'interazione con membrane cellulari e recettori. Ne deriva un sistema in cui proprietà chimiche e proprietà fisiche convergono nel determinare l'attività farmacologica (Fig. 4). Dal punto di vista biologico, Sulfavant A induce una risposta controllata delle cellule dendritiche che si distingue profondamente dai paradigmi classici di immunostimolazione. In particolare, questa attivazione è mediata da TREM2 e non si traduce in una risposta infiammatoria canonica, ma in un fenotipo dendritico non convenzionale caratterizzato da elevata espressione di molecole MHC e segnali di co-stimolo (CD83, CD86, ICOS-L), in assenza di una significativa produzione di citochine pro- o anti-infiammatorie [13]. Questo aspetto è cruciale perché sposta il focus dalla quantità alla qualità della risposta immunitaria. Le cellule dendritiche così attivate mantengono piena capacità di presentazione dell'antigene e di attivazione dei linfociti T, ma in un contesto regolato, compatibile con il mantenimento dell'omeostasi immunitaria. In altri termini, Sulfavant A non induce una semplice attivazione, ma una modulazione della sinapsi immunologica tra cellula dendritica e linfocita T. La regolazione fine dei segnali di co-stimolo rappresenta uno dei punti chiave del controllo della risposta immunitaria adattativa. L'aumentata espressione

coordinata di MHC-II e molecole co-stimolatorie consente alle cellule dendritiche di promuovere un reclutamento efficiente dei linfociti T naïve, determinando non solo l'intensità della risposta, ma anche la sua polarizzazione funzionale.

Il pathway TREM2-DAP12 attivato da Sulfavant A si distingue per la sua indipendenza dai circuiti NF-κB tipicamente associati all'infiammazione acuta, generando una risposta funzionale che può essere definita "omeostatica". Questa modulazio-

ne qualitativa si riflette direttamente sulla risposta sistemica. Le cellule dendritiche trattate con Sulfavant A mostrano un'elevata capacità di attivare i linfociti T in sistemi complessi, mantenendo al contempo un profilo citochinico controllato. Ciò suggerisce che il composto agisca come un regolatore della competenza immunologica, capace di ottimizzare l'efficienza della risposta adattativa senza indurre effetti collaterali infiammatori. Le implicazioni di questo meccanismo sono particolarmente rilevanti nel campo dei vaccini. L'attivazione selettiva delle cellule dendritiche rappresenta, infatti, uno degli obiettivi principali nello sviluppo di nuovi adiuvanti. I sulfolipidi sintetici della classe di Sulfavant sono in grado di indurre una risposta antigeno-specifica robusta, con attivazione efficace sia della componente umorale sia di quella cellulare, comparabile a quella ottenuta con adiuvanti tradizionali ma priva di tossicità residui [8, 14]. In modelli preclinici di vaccinazione antitumorale, l'impiego di questi composti ha portato a una riduzione significativa della crescita tumorale e a un aumento della sopravvivenza, associati all'espansione di linfociti T memoria e cellule effettrici. Queste caratteristiche aprono prospettive di frontiera nello sviluppo di vaccini sia profilattici che terapeutici. In ambito oncologico, la possibilità di agire mediante un "fine tuning" della risposta T rappresenta un elemento cruciale per superare i limiti delle attuali immunoterapie. Analogamente,



in ambito infettivo, l'uso di adiuvanti molecolari di questo tipo potrebbe migliorare l'efficacia di vaccini basati su antigeni proteici o carboidratici, inclusi quelli sviluppati contro infezioni virali emergenti o caratterizzati da bassa immunogenicità intrinseca. Un ulteriore aspetto di interesse riguarda il potenziale impiego in condizioni di disfunzione del sistema immunitario. La capacità di indurre uno stato di attivazione bilanciata rende queste molecole particolarmente adatte a contesti in cui è necessario ristabilire un equilibrio tra risposta immunitaria e tolleranza.

Il potenziale innovativo emerge in modo ancora più evidente nel contesto delle malattie neurodegenerative. La malattia di Alzheimer rappresenta uno dei maggiori fallimenti della farmacologia moderna: numerosi approcci basati su anticorpi monoclonali diretti contro β -amiloide o Tau hanno prodotto risultati limitati, evidenziando l'inadeguatezza di strategie focalizzate su singoli target [15, 16]. In questo scenario, la modulazione della microglia emerge come strategia alternativa. Sulfavant A agisce come una molecola di riprogrammazione, inducendo un fenotipo caratterizzato da elevata fagocitosi e bassa infiammazione. Questo effetto è mediato dall'interazione con TREM2, che consente di ristabilire segnali lipidici fisiologici compromessi nella malattia [13, 17]. Un elemento determinante è rappresentato dalla capacità del composto di attraversare la barriera emato-encefalica [18], proprietà raramente osservata nei farmaci biologici e spesso limitante per l'efficacia terapeutica. Questo consente al composto di agire direttamente nel sistema nervoso centrale, modulando la risposta immunitaria locale.

In conclusione, Sulfavant A può essere considerato non solo un candidato farmaco, ma il prototipo di una nuova classe di piccole molecole immunomodulanti. Rispetto ai farmaci biologici, questi composti offrono vantaggi sostanziali in termini di stabilità, accesso ai tessuti, costi di produzione e scalabilità, ma soprattutto introducono un approccio terapeutico basato sulla modulazione integrata dei processi cellulari. L'emergere di queste proprietà segna un cambiamento di paradigma nella farmacologia dell'immunità con una prospettiva concreta e promettente per lo sviluppo di terapie più efficaci, sostenibili e concettualmente innovative.

BIBLIOGRAFIA

- [1] J. Bancherau, R.M. Steinman, *Nature*, 1998, **392**, 245.
- [2] W. Kastenmüller, K. Kastenmüller *et al.*, *Nat. Rev. Immunol.*, 2014, **14**, 705.
- [3] I. Mellman, *Cancer Immunol. Res.*, 2013, **1**, 145.
- [4] D. Tao, S. Konduri *et al.*, *Nat. Chem. Biol.*, 2023, **19**, 187.
- [5] W. Gerr, J.D. Chisholm, *J. Immunol.*, 2019, **202**, 11.
- [6] L. Fioretto, M. Ziaco *et al.*, *Front. Immunol.*, 2025, **16**, 1648691.
- [7] C. Gallo, E. Manzo *et al.*, *Cell Mol. Life Sci.*, 2022, **79**, 369.
- [8] E. Manzo, A. Cutignano *et al.*, *Sci. Rep.*, 2017, **7**, 6286.
- [9] E. Manzo, L. Fioretto *et al.*, *Mar. Drugs*, 2020, **18**, 451.
- [10] E. Manzo, C. Gallo *et al.*, *ACS Omega*, 2019, **4**, 7807.
- [11] M. Ziaco, L. Fioretto *et al.*, *Org. Process Res. Dev.*, 2020, **24**, 2728.
- [12] L. Fioretto, M. Ziaco *et al.*, *J. Colloid Interface Sci.*, 2022, **611**, 129.
- [13] G. Barra, C. Gallo *et al.*, *Front. Immunol.*, 2023, **14**, 1050113.
- [14] G. Barra, C. Gallo *et al.*, *Discov. Immun.*, 2026, **3**, 7.
- [15] F. Leng, P. Edison, *Nat. Rev. Neurol.*, 2021, **17**, 157.
- [16] T. Bartels, S. De Schepper, S. Hong, *Science*, 2020, **370**, 66.
- [17] A. Deczkowska, A. Wiener, I. Amit, *Cell*, 2020, **181**, 1207.
- [18] C. Gallo, L. Verrillo *et al.*, *J. Neuroinflamm.*, 2026, **23**, 20.

Small Molecules, a New Immunotherapy

Natural and synthetic small molecules are emerging as selective modulators of the immune system. By acting on innate immune cells such as dendritic cells and microglia, sulfolipids like Sulfavant A regulate the quality of adaptive immune responses. This approach defines a new immunotherapy, offering advantages over biologics in tissue accessibility, safety and scalability.