

1222-2022
800
ANNI



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA



Università
Ca' Foscari
Venezia

Padova - Venezia 11 luglio 2022

DALLA CHIMICA IN PICCOLE GOCCE NUOVE MOLECOLE CHE COLPISCONO LE PROTEINE BERSAGLIO DI ALCUNE MALATTIE

Team di ricercatori internazionale apre la via allo sviluppo di nuovi farmaci

Ricercatori dell'Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne (EPFL), dell'Università Ca' Foscari Venezia e dell'Università di Padova hanno messo a punto un metodo per produrre e identificare in modo rapido e sostenibile migliaia di composti macrociclici, una famiglia di molecole farmaceutiche emergenti e di grande interesse per la cura di gravi malattie quali i tumori. Il risultato è stato ottenuto utilizzando una tecnologia ad onde acustiche che ha permesso la sintesi in parallelo di molteplici composti chimici diversi in minuscole gocce di reazione. Lo studio *Synthesis and direct assay of large macrocycle diversities by combinatorial late-stage modification at picomole scale* è stato pubblicato sulla rivista «Nature Communications».

La maggior parte dei programmi di ricerca volti alla scoperta di nuovi farmaci inizia con un processo combinatoriale in cui un gran numero di composti chimici strutturalmente diversi raccolti nel corso di molti anni viene testato contro una determinata proteina bersaglio. Questi esperimenti vengono solitamente eseguiti in piastre che contengono centinaia di micropozzetti ciascuna, in cui ogni pozzetto contiene un composto chimico da analizzare, ottenendo alla fine migliaia di piastre da studiare. Una procedura che richiede quindi molti giorni, costi ingenti e consumi elevati di sostanze chimiche e che spesso non porta all'individuazione di molecole promettenti.

Per ovviare a questo processo laborioso e costoso è stato messo a punto un nuovo metodo per sintetizzare grandi collezioni di composti in volumi estremamente piccoli mescolando in modo rapido i reagenti mediante l'utilizzo onde acustiche. Grazie alla miniaturizzazione e all'elevata velocità, è stato possibile generare in modo sostenibile una raccolta di più di decine di migliaia di diversi composti in appena mezza giornata.

La tecnologia è stata applicata per sintetizzare piccoli composti macrociclici, una classe di molecole emergenti in grado di colpire in modo mirato proteine bersaglio specifiche di alcune malattie. Tali composti mimano alcune molecole presenti in natura, quali l'immunosoppressivo ciclosporina,



Alessandro Angelini

l'antibiotico vancomicina e l'antitumorale dactinomicina, e possiedono numerose qualità alle quali l'industria farmaceutica è particolarmente interessata. Per esempio, hanno un basso peso molecolare, proprietà che permette loro di oltrepassare la membrana cellulare e raggiungere bersagli interni alla cellula. Inoltre, la loro struttura compatta e rigida favorisce un'elevata affinità di legame con la proteina bersaglio consentendo quindi l'utilizzo di una quantità inferiore di molecola per ottenere l'effetto desiderato.

«Il nostro contributo è stato fondamentale per comprendere la modalità di legame di questi nuovi composti macrociclici al bersaglio proteico ed ha contribuito alla validazione dell'approccio di screening di grandi librerie macrocicliche funzionalizzate con gruppi molto diversificati» **spiega Alessandro Angelini, professore**



Laura Cendron

presso il Dipartimento di Scienze Molecolari e Nanosistemi dell'Università Ca' Foscari Venezia e membro dell'European Centre for Living Technology (ECLT)

«La risoluzione della struttura tridimensionale ai raggi X di un inibitore legato ad una proteina bersaglio modello ha rivelato che entrambe le componenti, i gruppi chimici introdotti ma anche lo scheletro del macrociclo stesso, contribuiscono in modo fondamentale al legame» **dice la professoressa Laura Cendron, docente presso il Dipartimento di Biologia dell'Università di Padova.**

«Date le loro piccole dimensioni e la limitata superficie polare, i composti macrociclici concepiti con questo approccio innovativo hanno un'elevata probabilità di attraversare le membrane cellulari, il che significa che possono essere utilizzati per sviluppare farmaci per bersagli che si trovano all'interno della cellula o anche farmaci che vengono assunti per via orale» **conclude Christian Heinis, professore presso l'Istituto di Scienze Chimiche e Ingegneria dell'Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne.**

Link allo studio

<https://www.nature.com/articles/s41467-022-31428-8>

Università degli Studi di Padova

Ufficio Stampa

Carla Menaldo

Tel. 0498273520 - Cell 3346962662

carla.menaldo@unipd.it

Università Ca' Foscari Venezia

Ufficio Comunicazione e Promozione di Ateneo
Settore Relazioni con i media

Federica Ferrarin (Referente di settore): Tel 366 6297904 - 335 5472229

Paola Vescovi (Direttrice): Tel. 366 6279602 – 339 1744126

Enrico Costa Tel. 337 1050858

Email: comunica@unive.it