



A CURA DI PIERFAUSTO SENECI  
 DIPARTIMENTO DI CHIMICA  
 UNIVERSITÀ DI MILANO  
 PIERFAUSTO.SENECI@UNIMI.IT

Utilizzando come parola chiave *nanoparticles* (NPs) e limitandomi alle più importanti riviste scientifiche, ho selezionato tre recenti lavori - due scelti per la rilevanza del contenuto ed uno per un titolo molto evocativo... L'uso di tecniche combinatoriali nella sintesi di librerie di materiali multi-metallici è noto, ma il lavoro di Mirkin alla Northwestern University [P.-C. Chen *et al.*, *Science*, 2016, **352**, 1565] abbina sistematicità, innovazione tecnologica e potenziale applicativo. Vengono scelti 5 metalli spesso usati come componenti unici o principali di NPs: Ag, Au, Co, Cu e Ni. La tecnica per la sintesi di NPs è la *scanning probe block copolymer lithography* (SPBCL), che può depositare fino ad attolitri (!!) di copolimeri contenenti percentuali definite di sali/precursori dei metalli come "inchiostro" su superfici emisferiche. Un primo passaggio di *annealing* (temperatura) in atmosfera di Ar a 120 °C per 48 ore aggrega fra loro i sali metallici, mentre il passaggio finale in atmosfera di H<sub>2</sub> a 500 °C per 12 ore decompone il copolimero organico e riduce gli ioni metallici. Le NPs risultanti sono ottenute in maniera riproducibile ed in dimensioni di circa 40 nm di diametro. La loro morfologia varia, a seconda del numero di componenti, dell'affinità fra i componenti metallici e delle loro percentuali relative. Gli autori hanno sintetizzato ogni combinazione da *unary* (5 NPs monocomponenti) a *quinary* (1 NP pentacomposita), passando per 10 *binary* e *ternary*, e 6 *quaternary* NPs. Le *unary* NPs dimostrano la riproducibilità della metodica (forma e

dimensioni delle NPs, affidabilità del processo); le *binary* NPs si dividono fra 6 NPs eterostrutturate, con una superficie di separazione fra i 2 metalli, e 4 NPs (AuAg, AuCu, CuNi e CoNi) in cui i metalli sono intimamente miscelati a dare delle leghe; le *ternary* NPs possono essere di *type I* (completa miscibilità/lega ternaria, nessuna fra le 10 preparate), *type II* (due metalli miscibili/M ed uno immiscibile con entrambi/I, misto fra lega e eterostruttura, 6 NPs: Au-AgM/Nil, Au-AgM/Col, Au-CuM/Nil, Au-CuM/Col, Ni-CuM/AgI e Ni-CoM/AgI), *type III* (tre componenti immiscibili, eterostruttura ternaria, AgCuCo in cui Cu è sempre a *sandwich* fra Ag e Co), e *type IV* (2 metalli immiscibili/I ed uno miscibile con entrambi/M, composizione variabile tra lega ed eterostruttura in dipendenza dalle percentuali dei 3 metalli, tre NPs, Cu-AgI/AuM, Au-Nil/CuM e Co-CuI/NiM); le *quaternary* NPs, mai preparate prima e dimostranti grande dipendenza della struttura (lega o etero-) dalle percentuali e dalla miscibilità dei 4 componenti; e le *quinary* NPs che, pur mostrando una riproducibilità inferiore alle altre NPs ed una dipendenza dalle operazioni di temperatura, mostrano sempre 3 fasi/strutture coesistenti di AuAg, AuCu e CoNi e fra loro separate. Non comprendo tutto ciò che si mostra e rivendica nell'articolo; mi sembra però evidente, come già detto, il potenziale preparativo ed applicativo di questo lavoro.

Passiamo a NPs per scopo biomedico non solo intelligenti ma anche autoreferenzianti, in grado di mostrare con un segnale facilmente misurabi-

le se la loro azione ha luogo [A. Kulkarni *et al.*, *PNAS*, 2016, E2104-13]. Tali *reporter* NPs sono costruite su un polimero organico e funzionano sia da terapeutiche (rilascio controllato di tassolo, anticancro) che da *reporter* (rilevazione di apoptosi tassolo-indotta). La loro struttura è mostrata in Fig. 1.

Il polimero PIMA (poli-isobutilen-anidride *alt*-maleica) è fatto reagire con un effettore antitumorale (costrutto tassolo-linker, **Eff** in Fig. 1) e con un *reporter* costruito sulla sequenza peptidica H<sub>2</sub>N-GKDEVDAPC-CONH<sub>2</sub> substrato dell'enzima proapoptotico caspasi 3, a cui sono coniugati sulla lisina K e sulla cisteina C-terminale una *detection moiety* (fluorescente su K/R<sub>1</sub>, vicino infrarosso/NIR su Cis/R<sub>2</sub>) ed un quencher (fluorescente su Cis/R<sub>1</sub>, vicino infrarosso su K/R<sub>2</sub>). La sintesi del costruito comporta un rapporto **Eff/R<sub>1</sub>-R<sub>2</sub>**, intorno a 15/1; una volta che il polimero lineare è preparato, un'ultrasonificazione in acqua per 10 minuti porta alla formazione di NPs autoassemblate.

Quando le NPs entrano in una cellula tumorale, il legame estereo fra il tassolo ed il polimero si rompe gradualmente ed il tassolo effettua la sua azione; essa comporta anche un'attivazione del processo apoptotico, ed in particolare dell'enzima proteolitico caspasi 3. Tale enzima riconosce la sequenza peptidica GKDEVDAPC, e la taglia fra i residui aspartico D ed alanina A; così facendo, viene fisicamente separata la coppia **R<sub>1</sub>-R<sub>2</sub>**, permettendo alla *detection moiety* di liberarsi dall'effetto del *quencher* e di venire rilevata (in fluorescenza per studi *in vitro*, come NIR *in vivo*). L'unione fisica sulla stessa NP dell'effettore/tassolo e del *reporter* permette di monitorare più rapidamente e precisamente l'effetto del tassolo. Nel caso di linee tumorali resistenti al tassolo, la caspasi 3 non viene attivata, la sequenza peptidica non è tagliata e il *reporter* non risulta visibile; un test *in vivo* ha permesso di discriminare fra cellule tassolo-sensibili e tassolo-resistenti impiantate in uno stesso animale!

*The nanoparticle size effect in graphene cutting: a "Pac-Man" mechanism* [Z. Qiu *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2016, in corso di stampa]; se come me amavate questo videogame, leggetevi come NPs di Ni a varie dimensioni tagliano il grafene "mangiandoselo" à la Pac-Man! Credo comunque che anche il valore scientifico ne giustifichi la lettura.

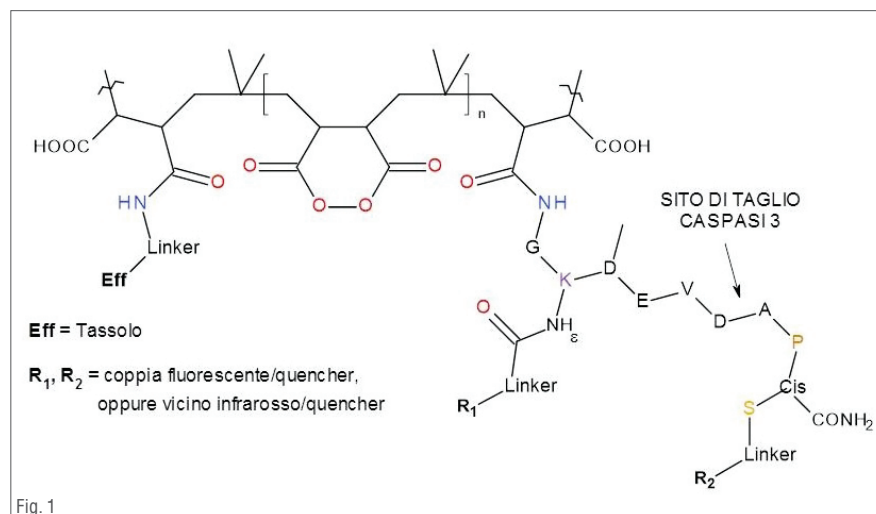


Fig. 1