

Dalla virologia vegetale alla nano medicina

■ Carla Marusic

Lo studio dei meccanismi che regolano l'interazione della pianta con i patogeni vegetali ha posto l'accento non solo sulla comprensione e il controllo delle malattie causate da parte di virus in colture agricole, ma ha anche contribuito notevolmente alla fine caratterizzazione strutturale di molti di essi. In particolare, la cristallizzazione di alcuni virus vegetali ha evidenziato che per la maggior parte si tratta di strutture molto semplici e regolari, costituite da una o poche proteine che si auto-assemblano secondo una simmetria elicoidale o icosaedrica per formare un "capside" o involucro esterno che racchiude il materiale genetico. Poiché i capsidi hanno un diametro compreso fra 25 e 100 nanometri, i virus vegetali rientrano nella scala dimensionale delle "nanoparticelle".

Una peculiarità di alcuni virus vegetali risiede nella possibilità di indurre transizioni reversibili della loro struttura, modificando il pH e la concentrazione di ioni bivalenti (quali Ca^{2+} e Mg^{2+}). Ad esempio, eliminando Ca^{2+} e Mg^{2+} e aumentando il pH della soluzione, si provoca un sorta di rigonfiamento noto con il nome di "swelling", che consiste in un aumento del 10% del diametro del capsido, con formazione di pori di 2 nm sul guscio virale. Questa plasticità della

struttura consente l'infusione di molecole estranee attraverso i pori che possono essere successivamente richiusi mediante aggiunta di ioni bivalenti e il ripristino del pH ottimale per la conformazione nativa del virus. Recentemente sono stati pubblicati numerosi studi scientifici che hanno dimostrato la possibilità di utilizzare i capsidi di virus vegetali per produrre nano-contenitori per il trasporto di molecole o principi attivi utili in campo biomedico. Risultati molto incoraggianti sono stati ottenuti per quello che riguarda la produzione di nanoparticelle in grado di trasportare *Gadolinio* che rappresenta, ad oggi, il principale mezzo di contrasto per la risonanza Magnetica ad Immagini (MRI). Un altro importante campo di applicazione riguarda la produzione di nanoparticelle caricate con farmaci anti-tumorali. Particelle di questo tipo devono una volta iniettate all'interno dell'organismo devono raggiungere le cellule bersaglio, penetrare al loro interno e rilasciare il principio attivo in maniera sicura. Anche per questo tipo di applicazione, i capsidi dei virus vegetali si sono rivelati ottimi prototipi. Infatti, sono state prodotte nanoparticelle contenenti doxorubicina (potente chemioterapico) in grado di indurre effetti citotossici in cellule in coltura.

In quest'ambito d'indagine si colloca una delle linee di ricerca del Laboratorio di Biotecnologie ENEA, che sta studiando la possibilità di utilizzare il virus dell'Arricciamento Maculato del Carciofo (*Artichoke Mottled Crinkle*

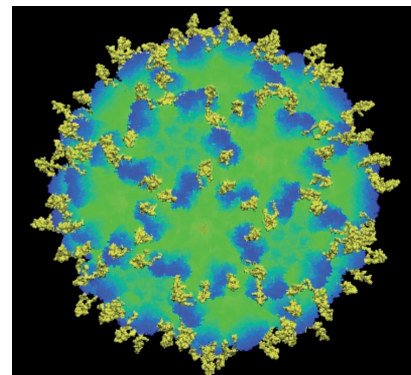


FIGURA 1 Modello "in silico" di un virus vegetale chimerico ottenuto mediante procedure bioinformatiche di *homology modeling*
Fonte: ENEA

Virus, AMCV) per la produzione di nanoparticelle. Poiché l'AMCV non è stato ben caratterizzato da un punto di vista strutturale, si è pensato di ricorrere a metodi di bioinformatica per ottenere un modello matematico "virtuale" di questo virus. Per sviluppare il modello in silico del virus ci siamo avvalsi della collaborazione di colleghi ENEA con competenze in questo settore (Caterina Arcangeli, Unità Tecnica Tecnologie dei Materiali, Laboratorio Metodologie Diagnostiche (UTTMAT-DIAG)). Il modello bioinformatico è risultato di grande utilità sia per gli studi volti alla produzione di componenti vaccinali, utilizzando il capsido del virus AMCV come "carrier" di epitopi immunogenici derivati da virus patogeni umani, che per valutare la stabilità delle eventuali nanoparticelle caricate con piccole molecole estranee.

■ Carla Marusic

ENEA, Unità Tecnica Biologia delle Radiazioni e Salute dell'Uomo

Bibliografia

- [1] C. Arcangeli, P. Circelli, M. Donini, A.A. Aljabali, E. Benvenuto, G.P. Lomonosoff, C. Marusic (2013), "Structure-based design and experimental engineering of a plant virus nanoparticle for the presentation of immunogenic epitopes and as a drug carrier", *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, in press.