

Introduzione

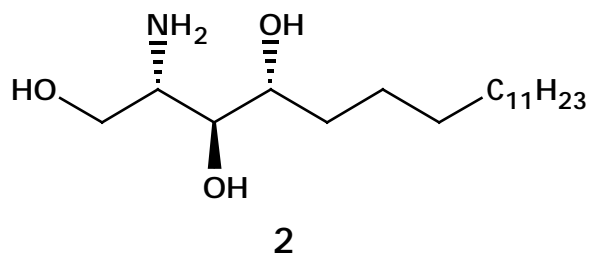
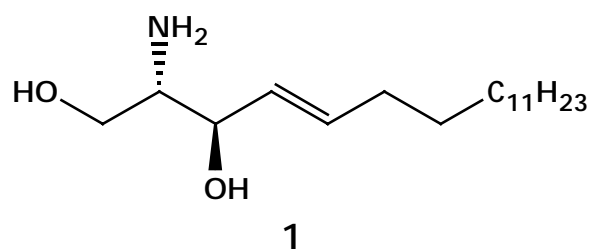
I glicolipidi, costituenti ubiquitari delle membrane cellulari di animali e piante, negli ultimi decenni sono stati oggetto di approfondite ricerche a causa delle numerose attività biologiche mostrate. Si è visto che essi svolgono un ruolo importante come antigeni associati alla superficie delle cellule e come fattori di riconoscimento. Studi recenti, inoltre, hanno dimostrato che alcuni glicolipidi hanno attività sul sistema immunitario tanto da poter essere considerati potenziali agenti terapeutici.

I glicolipidi, strutturalmente, sono costituiti da una parte zuccherina, monosaccaridica o oligosaccaridica, e da una parte lipidica. L'attività biologica di questi composti dipende maggiormente dalla parte glucidica, ma la loro classificazione è fatta in base alla parte lipidica. Nell'ambito di tale classificazione possiamo individuarne cinque tipi fondamentali:

1. Derivati sfingosinici (glicosfingolipidi)
2. Esteri di carboidrati con acidi grassi
3. Glicolipidi steroidei
4. Glicolipidi poliisoprenoidici
5. Glicerolipidi.

Il gruppo di ricerca, nell'ambito del quale ho svolto il mio lavoro di tesi, è impegnato da alcuni anni nello studio dei glicolipidi prodotti da poriferi provenienti dal Mar dei Caraibi, oltre che nella sintesi di analoghi dei glicolipidi naturali. Il lavoro finora svolto ha dimostrato che i poriferi sono una fonte di glicolipidi di grande interesse sia dal punto di vista della struttura che dell'attività biologica. Risultati recenti hanno evidenziato che le spugne dei generi *Agelas*, *Plakortis* e *Axinella* sintetizzano una grande varietà di glicosfingolipidi (GSL), ossia glicolipidi costituiti da una parte mono o oligosaccaridica e da una parte lipidica detta *ceramide*. Il ceramide è costituito da un amminoalcol a lunga catena, detto *base sfingoide* o base a lunga catena (LCB), e da un residuo di acido grasso unito tramite un legame ammidico alla base sfingoide.

Le basi sfingoidi più comuni sono la *sfingosina* (1) negli animali superiori e la *fitosfingosina* (2) nelle piante.

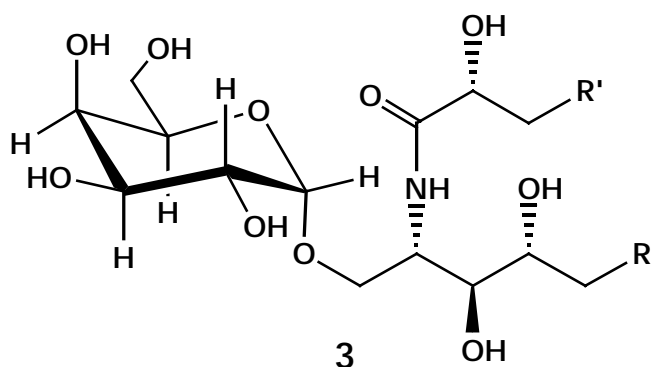


La porzione saccaridica è legata al ceramide tramite la funzione alcolica primaria della base sfingoide.

Una classe di GSL, isolati da spugne marine del genere *Agelas* e *Axinella*, sono gli α -galattosil glicosfingolipidi (α -Gal-GSL), caratterizzati dalla presenza di un α -galattopiranosio come primo zucchero della catena saccaridica. Questa insolita caratteristica strutturale finora è stata riscontrata esclusivamente nei glicolipidi estratti da poriferi. Gli α -Gal-GSL provenienti dai poriferi hanno dimostrato un'interessante attività sul sistema immunitario: essi sono immunomodulanti, ossia sono in grado di stimolare o inibire la risposta immunitaria. L'attività immunomodulante è stata misurata mediante test

in vitro (T-cell proliferation assay) condotti su popolazioni linfocitarie pure (linfociti T).

Tra gli α -Gal-GSL i piú semplici sono rappresentati dalle *agelasfine*, metaboliti isolati per la prima volta dalla spugna *Agelas mauritiana*, ad opera di un gruppo di ricercatori giapponesi (Natori *et al.*, 1993). Le agelasfine ritrovate nell'*Agelas mauritiana* (**3**) sono una miscela di omologhi che differiscono per la lunghezza della catena di acido grasso e della base sfingoide.



agelasfine da *Agelas mauritiana*

	Acido grasso	LCB
Agelasfina-7a	<i>n</i> -C ₂₄	<i>n</i> -C ₁₆
Agelasfina-9a	<i>n</i> -C ₂₄	<i>n</i> -C ₁₇
Agelasfina-9b	<i>n</i> -C ₂₄	<i>iso</i> -C ₁₈
Agelasfina-11	<i>n</i> -C ₂₄	<i>anteiso</i> -C ₁₉
Agelasfina-13	<i>n</i> -C ₂₅	<i>anteiso</i> -C ₁₉

Le agelasfine hanno mostrato delle attività biologiche molto interessanti, in particolare una marcata attività immunostimolante correlata all'azione antitumorale.

Per studiare la relazione struttura-attività di questi GSL sono stati sintetizzati una serie di analoghi dell'agelasfina-9b che è risultata la più attiva; da questa indagine è stato evidenziato che anche la porzione lipofila dell'agelasfina influenza la sua attività biologica [1] e che i migliori risultati si hanno con catene C-18, per la base sfingoide, e C-24 per l'acido grasso. Tali studi hanno dimostrato, inoltre, che la stereochimica del legame glicosidico influenza l'attività, in quanto l' α -glicoside risulta più attivo del β -glicoside, e che l'ossidrile in posizione 2 della catena di acido grasso è influente.

Tenendo conto di questi risultati è stato proposto, come migliore modello per l'applicazione clinica, il KRN-7000 (4), un analogo sintetico dell'agelasfina che ha da poco concluso la fase 1 di sperimentazione clinica.