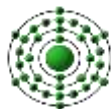


1. Ottobre

Selenio, chi lo avrebbe mai detto...

La vita è sempre trionfo dell'improbabile e miracolo dell'imprevisto.

Henri de Lubac



I composti contenenti **selenio (Se)** sono emersi come *potenziali* agenti terapeutici per il trattamento di una serie di malattie.

Attraverso un enorme sforzo, è stata acquisita una notevole conoscenza per comprendere le complesse proprietà chimiche e le attività biologiche del **selenio**, specialmente dopo la sua incorporazione nelle molecole bioattive.

Da questo punto di vista, esistono ormai ampie prove in letteratura per riassumere e discutere criticamente la relazione tra le *attività farmacologiche* e le proprietà chimiche dei composti del **selenio** e la loro incorporazione strategica nelle molecole organiche, in particolare negli *eterocicli bioattivi* e nei *prodotti naturali*.



Il **selenio**, posizionato appena sotto lo **zolfo** nella tavola periodica, e per molti versi è un caso di "zolfo ma anche di più". Ad esempio, se una molecola di **zolfo** che ha un odore terribile, l'analogo del **selenio** avrà quasi sicuramente un odore peggiore.

È un elemento per molti versi imprevedibile. È un *nutriente traccia* essenziale: ti metterai nei guai se non hai abbastanza selenio nella tua dieta. È anche tossico: ti metterai nei guai se hai troppo selenio nella tua dieta.

La dose fa davvero il veleno, come ci ha detto **Paracelso**, e la dose produce anche il nutriente. Il fatto che sia *essenziale* ti dice che quasi certamente viene incorporato in alcune biomolecole e, in effetti, l'analogo **Selenocisteina** è un amminoacido importante in alcune nicchie metaboliche "chiave".

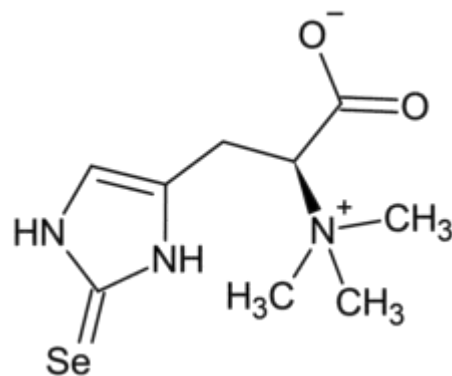
Ci sono oltre **100 proteine umane** che contengono **selenocisteina** e senza di essa non sarebbero funzionanti. Inoltre sappiamo che la **selenouridina** è essenziale per il funzionamento del **tRNA (RNA di trasferimento)** dove svolge molte funzioni "interessanti".

Il **selenio** è un micronutriente essenziale in diversi organismi. Sono note due vie per il suo inserimento nelle proteine e negli acidi nucleici, rispettivamente tramite **selenocisteina** e **2-selenouridina**. Tuttavia, nonostante la sua importanza, i percorsi per l'incorporazione specifica del selenio in piccole molecole sono rimasti sfuggenti ed in parte "misteriosi".

Chase Kayrouz del *Department of Chemistry della Princeton University*



Ha pochi giorni fa pubblicato su [Nature](#) un interessante report (Kayrouz CM, Huang J, Hauser N, Seyedsayamdost MR. *Biosynthesis of selenium-containing small molecules in diverse microorganisms*. Nature. 2022 Sep 7) che riporta una strategia di estrazione del genoma in vari microrganismi per scoprire un cluster diffuso di *tre geni* che codifica un percorso dedicato per la produzione di *selenoneina*, l'analogo del selenio della molecola multifunzionale *ergotioneina*



Selenoneina

La **selenoneina** è un derivato della ergotioneina contenente selenio in cui l'atomo di selenio (Se) sostituisce un atomo di zolfo. Può essere sistematicamente chiamato (2-selenil-N α , N α , N α - trimetil-L-istidina o 3-(2-idroseleno-1H-imidazol-5-il)-2-(trimetilammonio)propanoato). Si trova nel sangue del tonno rosso e altri animali marini come tartarughe, sgombri, beluga e procellarie giganti. È un antiossidante si combina con specie reattive dell'ossigeno e potenzia l'azione di GPx1. La **selenoneina** è prodotta da microrganismi utilizzando enzimi che formano un legame selenio-carbonio. Gli esseri umani che mangiano pesce hanno **selenoneina** nel sangue. Circa la metà del selenio è sotto forma di **selenoneina**. La selenoneina inibisce l'enzima di conversione dell'angiotensina. Nei vertebrati, la **selenoneina** viene trasportata nelle cellule usando OCTN1. La selenoneina reagisce con il metilmercurio per formare un complesso di mercurio tetraselenoato, che si degrada a tiemannite, un seleniuro di mercurio. Questo è un meccanismo utilizzato per disintossicare il mercurio nei vertebrati marini. Un derivato correlato, la Se-metilselenoneina si trova in quantità minori in sgombri, sardine e tonno.

L'analisi delle reazioni ha evidenziato *due nuovi enzimi* che formano legami *selenio-carbonio* e il percorso biosintetico per la produzione di un *selenozucchero*, che è un intermedio inaspettato in rotta verso il prodotto finale.

Questi risultati espandono la portata dell'utilizzo biologico del selenio, suggeriscono che il *selenometaboloma* è più vario di quanto si pensasse in precedenza e preparano le basi per la scoperta di altri prodotti naturali contenenti selenio.

Sono stati individuati i geni che codificano per enzimi noti specifici del selenio che potrebbero benissimo far parte di cluster biosintetici correlati.

In particolare una *glicosiltransferasi* è comparsa piuttosto rapidamente, a cui nessuno ha davvero prestato attenzione, insieme a un omologo del gene che codifica per un noto legame carbonio-zolfo che forma enzima, anch'esso un forte candidato.

E questi due enzimi risultano essere parte di un intero *selenometaboloma* che è stato finora inesplorato: la *selenoneina sintasi (ora denominata SenA)* e l'enzima *selenozucchero* (denominato SenB) portano il numero di enzimi selenio-specifici da due a quattro, e producono cose dall'aspetto strano come il *selenoglucosio* (con un SeH che pende dal centro anomero), il selenoGlcNac e il composto della selenourea selenoneina.

Poiché i *composti Se* come questo sono sicuramente abbastanza reattivi, questi intermedi produrranno sicuramente ancora più composti.

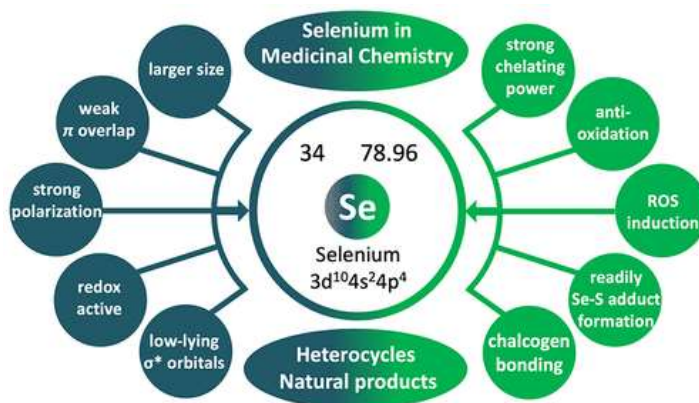
Tra questi ci saranno sicuramente alcuni "strani" prodotti naturali.

I *prodotti naturali contenenti Se* sono piuttosto scarsamente attestati (in effetti, non sappiamo se ce ne siano) sebbene le persone abbiano provato a creare analoghi dei composti esistenti.

Probabilmente *saranno reattivi* (il che farà parte dei loro meccanismi d'azione) e ciò potrebbe renderli più difficili da isolare e spiegare perché finora sono sfuggiti al rilevamento.

Ma se ci sono più percorsi biosintetici che utilizzano intermedi contenenti è molto probabile che finiscano in alcune strutture interessanti.

Qualcosa da tenere d'occhio!



Le caratteristiche fondamentali del Selenio

Un anno fa... Baedeker/Replay del 1 ottobre

Clover, Il nuovo vaccino cinese, ha dimostrato di proteggere da cinque varianti

Con due dozzine di vaccini COVID-19 già in uso in tutto il mondo, una prova di efficacia riuscita di un altro candidato potrebbe suscitare sbadigli in chi legge. Ma i risultati annunciati dalla cinese Clover Biopharmaceuticals il 22 settembre, in un comunicato stampa e in una presentazione piena di informazioni insolitamente dettagliate, va assolutamente segnalata. Due dosi del vaccino Clover, basato su una proteina SARS-CoV-2 modificata, hanno offerto una solida protezione contro cinque varianti del virus, incluso il ceppo Delta altamente infettivo ora dominante in tutto il mondo. Le somministrazioni hanno abbassato il rischio di malattia sia nelle persone mai contagiate dal virus che in quelle che erano state precedentemente infettate. Il vaccino Clover può essere conservato in frigorifero, a differenza dei prodotti a RNA messaggero (mRNA), che richiedono basse temperature di stoccaggio. Kathleen Neuzil della University of Maryland School of Medicine, che co-guida una rete statunitense di studi sui vaccini COVID-19, afferma che i dati presentati sono "fantastici". Se approvato, il vaccino di Clover potrebbe rafforzare ulteriormente la posizione della Cina come il più grande fornitore mondiale di vaccini, contribuendo anche a migliorare le percezioni in patria e all'estero sulla qualità dei suoi prodotti.

Le aziende cinesi hanno già prodotto metà degli oltre 6 miliardi di dosi vaccino Covid-19 utilizzate in tutto il mondo, circa 2 miliardi nella stessa Cina, il che è di per sé "notevole", afferma Nicholas Jackson, amministratore delegato dell'ufficio cinese della Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI), che ha impegnato fino a 328 milioni di dollari per supportare lo sviluppo di Clover. Ma l'efficacia dei due blockbuster cinesi, prodotti da Sinopharm in e Sinovac Biotech, è stata ben al di sotto di quella della maggior parte dei vaccini sviluppati nei paesi occidentali e crescono le domande e le perplessità sulla durata effettiva della loro protezione. Il vaccino clover potrebbe rivelarsi particolarmente prezioso per il COVID-19 Vaccines Global Access Facility (COVAX), l'organizzazione no-profit creata da CEPI per fornire vaccini ai paesi a basso reddito che attualmente è in ritardo rispetto alle consegne previste, in base ad un accordo per acquistare fino a 414 milioni di dosi di Clover Il vaccino Clover contiene spike protein prodotte in cellule ovariche di criceto cinese e mescolato con un insolito adiuvante, uno stimolante immunitario, che combina un sale di alluminio con nucleotidi del DNA. Le aziende cinesi hanno fornito 2 miliardi di dosi di vaccino COVID-19 a livello nazionale e firmato accordi per fornire un importo uguale all'estero, circa la metà attraverso il COVID-19 Vaccines Global Access Facility (COVAX).

Lo studio Clover ha arruolato 30.000 persone in quattro continenti. Tra i partecipanti che non avevano avuto COVID-19 prima, lo studio ha registrato 52 casi in persone che hanno ricevuto il vaccino contro 155 nel gruppo placebo, con un'efficacia del 67,2%. L'efficacia aumenta all'83,7% se si considera solo la malattia da moderata a grave e al 100% in caso di ospedalizzazione e morte. L'efficacia complessiva contro la variante Delta è stata del 78,7%, anche se il picco era basato su un virus circolante all'inizio della pandemia, non sulla variante Delta. Nella fascia bassa, la protezione contro la variante Mu era solo del 58,6%. Una caratteristica insolita dello studio è che il 49% dei partecipanti aveva anticorpi SARS-CoV-2, dovuti ad una precedente infezione. Un'analisi di questo gruppo ha mostrato che il vaccino aveva un'efficacia del 64,2% nel prevenire un altro attacco di COVID-19 Neuzil evidenzia che il monitoraggio dei partecipanti allo studio è durato solo per 90 giorni: Tuttavia, i risultati di Clover sono un incoraggiante contrasto con quelli di Sinopharm e Sinovac.

Entrambi sono stati autorizzati in dozzine di paesi e le due società insieme hanno esportato più di 900 milioni di dosi ed entrambi sono stati autorizzati per l'uso d' emergenza dall'Organizzazione

mondiale della sanità, un sigillo di approvazione indispensabile per consentire a COVAX di acquistare un prodotto. Ed entrambi sembrano offrire una solida protezione contro le malattie gravi. Ma in ampi studi, i vaccini non hanno funzionato così bene come i vaccini mRNA realizzati da Moderna e dalla partnership Pfizer-BioNTech: l'efficacia è scesa fino al 51% in uno studio Sinovac, rispetto ad un massimo del 95% con i vaccini mRNA. Entrambi hanno prodotto i livelli più bassi degli anticorpi più potenti rispetto ai vaccini basati su mRNA, un adenovirus o proteine. "Certamente funzionano, anche se non buoni come altri vaccini", afferma Florian Krammer, virologo presso la Icahn School of Medicine del Monte Sinai. Ultimamente sono emersi ancora altri dubbi. Uno studio su 60 milioni di brasiliani vaccinati, pubblicato come preprint il 25 agosto, ha mostrato che nelle persone di età inferiore agli 80 anni, Sinovac ha funzionato quasi come il vaccino a base di adenovirus sviluppato dall'Università di Oxford e da AstraZeneca. Ma al di sopra di quell'età, il quadro è cambiato. "L'efficacia è davvero notevolmente diversa nelle persone anziane e/o molto anziane", afferma Manoel Barral Netto, immunologo presso il campus Bahia della Fondazione Oswaldo Cruz che ha guidato lo studio. L'efficacia contro la morte, il parametro più significativo, è sceso al 35,4% con Sinovac, rispetto al 70,5% con AstraZeneca e Oxford. Conclusioni (personali) : "Non si dovrebbe mai trarre conclusioni su un singolo studio sull'efficacia"

Ma il Brasile a settembre ha iniziato a somministrare alle persone di età superiore ai 70 anni utilizzando per i richiami esclusivamente il vaccino Pfizer-BioNTech. Il paese ha anche eliminato gradualmente Sinovac quando sono diventati disponibili altri vaccini. Anche le esperienze con il vaccino di Sinopharm hanno sollevato preoccupazioni. Gli Emirati Arabi Uniti (EAU) hanno condotto il più grande studio sull'efficacia del vaccino e ne hanno autorizzato l'uso nel settembre 2020, mentre lo studio era ancora in corso. A maggio, con l'aumento dei casi nonostante un tasso di vaccinazione molto alto, gli Emirati Arabi Uniti sono diventati il primo paese a offrire dosi di richiamo su larga scala. Nello stesso mese, si è verificato un numero allarmante di casi rivoluzionari alle Seychelles, che avevano anche un'elevata copertura vaccinale, principalmente con Sinopharm. Gli studi sull'efficacia in Cina sono rari, perché il paese ha pochissimi casi. Ma un focolaio di maggio a Guangzhou che ha coinvolto 153 casi, tutti della variante Delta, ha permesso ai ricercatori di determinare che l'efficacia dei vaccini Sinovac e Sinopharm contro malattie di qualsiasi gravità era del 13% per una singola dose e del 59% per due dosi. Lo studio pubblicato il 2 settembre, ha esaminato solo persone di età compresa tra 18 e 59 anni, quindi non ha detto nulla sulla popolazione anziana.

IL SUCCESSO DI CLOVER

è una notizia particolarmente gradita a COVAX, che ha faticato a soddisfare la domanda dei paesi con popolazioni in gran parte non vaccinate. COVAX ha negoziato l'acquisto di 11 vaccini, di cui 110 milioni di dosi da Sinopharm e Sinovac, con l'opzione per l'acquisto di altri 440 milioni. Ma una previsione pubblicata l'8 settembre diceva che problemi di produzione e altri problemi avrebbero ridotto la consegna di COVAX quest'anno da 1,8 miliardi a 1,4 miliardi di dosi. Le prospettive si sono materializzate il 20 settembre quando l'India ha dato al Serum Institute of India, che produce il vaccino AstraZeneca-Oxford, il via libera per fornire a COVAX centinaia di milioni di dosi; il governo ha bloccato le esportazioni dalla primavera a causa di un'ondata di casi COVID-19 in India. Due giorni dopo, l'amministrazione Biden si è impegnata ad aggiungere 500 milioni di dosi del vaccino mRNA Pfizer-Biotech alla scorta di COVAX l'anno prossimo.

ALL'INTERNO DELLA CINA ,

il ruolo che potrebbe svolgere Clover non è chiaro, perché la maggior parte della popolazione è già vaccinata, anche se la Cina ha iniziato le vaccinazioni di massa mesi dopo rispetto a molti paesi occidentali. Il Paese potrebbe permettersi di inviare prima i vaccini all'estero: ha controllato la

diffusione di COVID-19, grazie a politiche di quarantena molto rigorose per chiunque abbia il permesso di entrare nel Paese e test aggressivi e isolamento ogni volta che emergono casi. Ma ora la Cina sta rapidamente aumentando la copertura, in parte perché le epidemie da Delta sono molto più difficili da soffocare. Circa il 70% dei suoi 1,4 miliardi di persone ha ricevuto due dosi. I regolatori cinesi non hanno autorizzato alcun vaccino sviluppato all'estero, anche se BioNTech e AstraZeneca hanno partner nel paese per produrre e vendere i loro vaccini.

Il governo teme che i cinesi...

(Per continuare vai all'originale)