



Giovanni Natile riceve la pergamena da Maurizio Peruzzini, in rappresentanza della Fondazione "Luigi Sacconi", alla presenza dei Professori Lucia Banci, Claudio Luchinat e Riccardo Basosi

Giovanni Natile
Dipartimento Farmaco-Chimico
natile@farmchim.uniba.it

FARMACI ANTITUMORALI A BASE DI PLATINO

In questo articolo vengono affrontati alcuni problemi chiave che riguardano il trasporto ed il meccanismo d'azione del cisplatino, una semplice molecola inorganica che da oltre trent'anni è al centro della terapia antitumorale.

La Conferenza 2012 dedicata alla memoria del prof. Luigi Sacconi ha avuto per oggetto un farmaco inorganico, il *cisplatino*, che ha avuto grande impatto sulla moderna terapia antitumorale e che è stato sintetizzato per la prima volta da un medico italiano, Michele Peyrone, nel 1845 durante la sua permanenza temporanea nel laboratorio di Liebig ad Essen [1].

Il composto si pensava formato da un platino, due molecole di ammoniaca e due atomi di cloro. Si riteneva che le due molecole di ammoniaca ed i due atomi di cloro fossero legati all'atomo di platino ma la geometria non poteva essere tetraedrica, come avviene per quattro gruppi legati ad un atomo di carbonio, dal momento che poco prima era stato riportato da Reiset un composto con analoga composizione ma con diverse proprietà chimico-fisiche. Due molecole di ammoniaca e due atomi di cloro legati ad un atomo di platino con geometria tetraedrica possono dar luogo alla formazione di un unico isomero. Il problema fu risolto quasi cinquant'anni dopo da Werner, il quale propose che il composto potesse avere geometria quadrato-planare anziché tetraedrica. Due molecole di ammoniaca e due atomi di cloro

legati al platino con una geometria quadrato-planare possono dar luogo alla formazione di due isomeri a seconda della disposizione *cis* o *trans* dei leganti uguali (Fig. 1) [2]. La fortunosa scoperta dell'attività biologica dei complessi di platino (1963) e la prima dimostrazione della potente attività antitumorale del *cisplatino* nei mammiferi furono fatti da Rosenberg e collaboratori alla Michigan State University [3]. L'evento chiave fu l'osservazione della crescita filamentosa di batteri di *E. coli* in

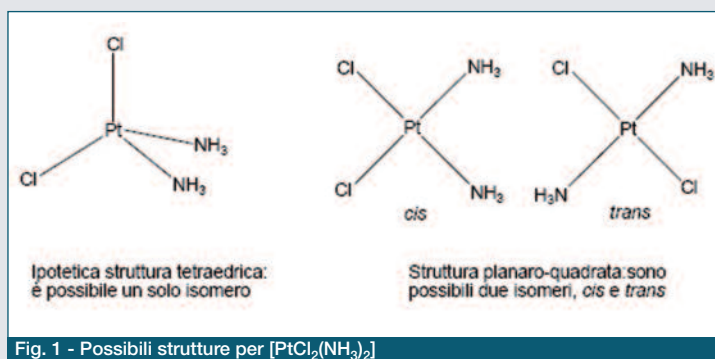


Fig. 1 - Possibili strutture per $[PtCl_2(NH_3)_2]$

un esperimento in cui tra due lamine “inerti” di platino immerse nel brodo di coltura era stato generato un campo elettrico (Fig. 2). La crescita filamentosa di cellule batteriche era noto essere provocata anche dalla mostarda azotata già utilizzata come farmaco antitumorale (Fig. 3). Questo fece pensare ad una potenziale attività antitumorale di una sostanza formata accidentalmente nel detto esperimento. Dopo tre anni di intensa ricerca tale sostanza fu scoperta essere il *cisplatino*.

Il *cisplatino* è ritenuto uno dei “top pharmaceuticals” e, come ogni farmaco che si rispetti, ha generato una famiglia di agenti antitumorali: alcuni già largamente utilizzati (quali il *carboplatino* e l'*ossalplatino*), altri in fase di sviluppo clinico (quali il *satraplatino* ed il *pilocoplatino*, Fig. 4) [4]. I composti di platino sono attivi nei confronti dei tumori ai testicoli (guarigione in oltre il 90% dei casi trattati), alle ovaie, alla vescica, al collo dell'utero, al tratto laringofaringeo, ai polmoni (del tipo a cellule non piccole) etc. Come tutti gli altri farmaci, anche il *cisplatino* non è immune da effetti collaterali, in particolare è caratterizzato da alta tossicità renale, pertanto lo sforzo iniziale è stato indirizzato alla sintesi di analoghi del *cisplatino* con minore tossicità renale (il *carboplatino*) e/o somministrabili per via orale.

L'impegno successivo, ancora in atto, è stato quello di superare la resistenza al *cisplatino*, sia quella acquisita durante i numerosi cicli di trattamento (come avviene ad esempio per le pazienti con tumore ovarico) che quella intrinseca (quale quella dei pazienti con tumore al colon retto, alla prostata, ai polmoni ed al seno). Conoscere il meccanismo d'azione del *cisplatino* e come i tumori siano o diventino resistenti ad esso è il presupposto per un ulteriore progresso nella terapia antitumorale a base di platino. Il meccanismo d'azione del *cisplatino* (e del *carboplatino*) contempla la sua coordinazione alle basi puriniche del DNA e la successiva induzione di apoptosi (morte cellulare programmata).

Il *cisplatino* viene iniettato per via endovenosa ed in presenza di alta concentrazione di ioni cloruro (≥ 100 mM nel sangue) resta indissociato e può attraversare la membrana cellulare per diffusione passiva. All'interno della cellula, a causa della minore concentrazione di ioni cloruro (4-20 mM), uno o entrambi i cloruri legati vengono sostituiti da molecole di acqua.

Le acquospecie, tutte cariche positivamente, possono entrare nel nucleo cellulare ed interagire con il DNA (Fig. 5) [5].

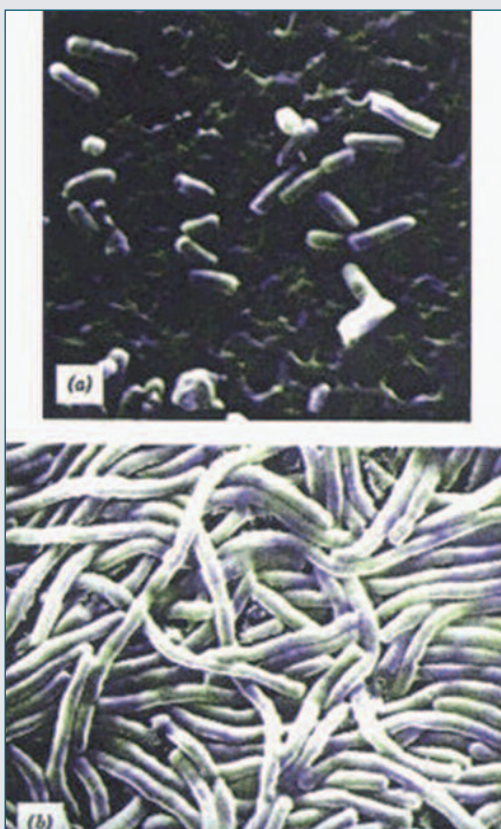


Fig. 2 - a) Fotografia con microscopio a scansione elettronica di cellule normali di *E. coli*; b) Cellule di *E. coli* cresciute in mezzo di coltura contenente alcune parti per milione di *cisplatino*

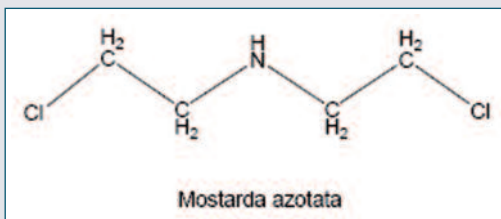


Fig. 3 - Formula della mostarda azotata, primo farmaco antitumorale

Inizialmente non si sospettò che ci potessero essere delle proteine di membrana (proteine che si collocano da parte a parte delle membrane che delimitano la cellula oppure alcuni distretti subcellulari) in grado di trasportare attivamente i complessi di platino attraverso la stessa membrana. Tali proteine però esistono e sono in grado di distinguere tra diversi complessi di platino.

La famiglia di proteine di membrana denominata Ctr1 è necessaria per l'assunzione di rame negli eucarioti. Dette proteine sono caratterizzate da tre α -eliche transmembrinarie, un dominio N-terminale extracellulare ed un dominio citoplasmatico C-terminale. Alcuni residui metioninici (altamente conservati) localizzati sulla porzione extracellulare N-terminale e sulla seconda α -elica transmembrinaria sono ritenuti responsabili dell'ancoraggio del rame e funzionano come filtro selettivo per lo ione Cu^{+} . La proteina Ctr1 dà luogo alla formazione di un trimero che delimita un canale che attraversa da parte a parte la membrana cellulare e lungo il quale fluiscono gli ioni Cu^{+} . Cambiamenti conformazionali conseguenti alla coordinazione del rame ai residui metioninici extracellulari, potrebbero rimuovere le barriere steriche che impediscono il flusso degli ioni metallici attraverso il canale. Quando il rame raggiunge l'estremità citoplasmatica del canale passa sul dominio C-terminale della proteina (contenente residui con alta affinità per il rame quali le istidine ed almeno una cisteina) il quale lo rilascia a trasportatori citoplasmatici. Questo

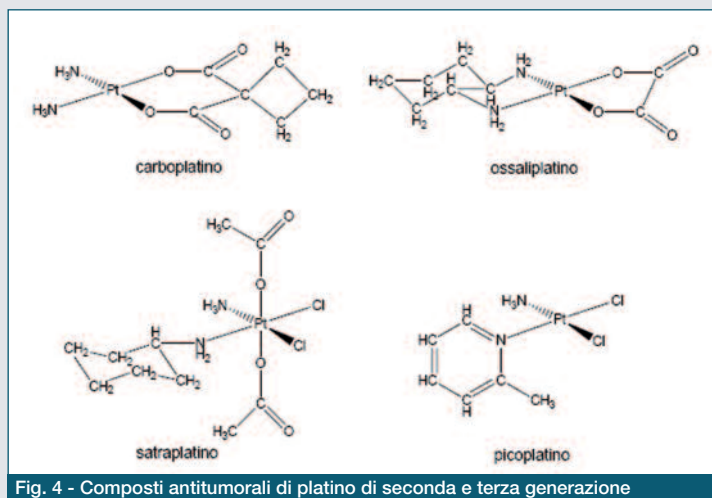


Fig. 4 - Composti antitumorali di platino di seconda e terza generazione

fa sì che non ci sia praticamente rame libero nel citoplasma [6, 7]. I percorsi metabolici del rame appaiono intrecciarsi con quelli del *cisplatino* sia in fase di assunzione che di sequestro ed espulsione. Ad esempio la proteina Ctr1 è stata dimostrata essere un importante fattore di accumulo del *cisplatino* [8-10]. L'accumulo di *cisplatino* nella cellula può indurre sovraespressione di metalloproteine che sono anche chelanti del rame e di altri metalli [11, 12]. Sovraespressione delle ATPasi di tipo P (responsabili dell'efflusso di rame) viene riscontrata anche in cellule tumorali *cisplatino*-resistenti.

Va notato che la resistenza delle cellule tumorali al *cisplatino* è stata ascritta a diversi meccanismi, quali ridotto accumulo, aumentato efflusso, aumentata detossificazione cellulare ed incrementato riparo del danno al DNA [13-15]. L'osservazione che Ctr1 incapaci di uptake di rame a seguito di mutazione siano in grado di incrementare l'uptake di *cisplatino* unitamente a quella che Ctr1 capaci di trasportare rame ma mancanti dei domini N-terminali ricchi di metionine non siano in grado di accumulare *cisplatino*, fanno pensare a diverso meccanismo per il trasporto di rame e *cisplatino* ed al coinvolgimento delle metionine periplasmatiche nel trasporto del *cisplatino*. È possibile che la coordinazione del platino alle metionine del dominio N-terminale induca un processo di invaginazione e formazione di vescicole endoplasmatiche che inglobano una porzione di liquido extracellulare con tutte le sostanze in esso contenute compreso molecole di *cisplatino*. Le vescicole potrebbero anche svolgere la funzione di preservare il *cisplatino* in esse contenuto

dalla chelazione e conseguente inattivazione da parte di metalloproteine ed altri leganti presenti nel citoplasma e trasportarlo direttamente a particolari distretti subcellulari e quindi al nucleo (Fig. 6) [16].

Per quanto riguarda il coinvolgimento nel trasporto del *cisplatino* dei trasportatori citoplasmatici del Cu^+ , in particolare della ciaperonina Atox1, e delle ATPasi di tipo P, quali ATP7A ed ATP7B responsabili del trasporto del Cu^+ in distretti subcellulari o direttamente all'esterno, si ritiene che essi possano agire prevalentemente da sequestratori di platino piuttosto che da autentici trasportatori [17].

Si ritiene che solo qualche unità per cento di *cisplatino* somministrato entri in cellula e che solo qualche unità per cento di questo sia in grado di entrare nel nucleo cellulare e di interagire con il DNA.

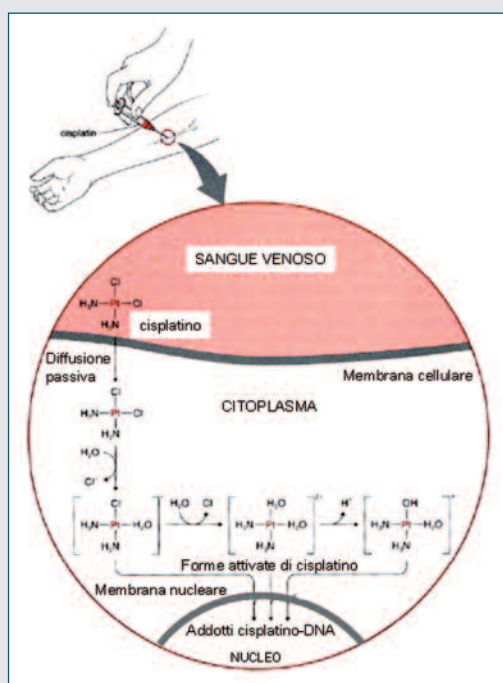


Fig. 5 - Somministrazione e reazioni in vivo del *cisplatino*

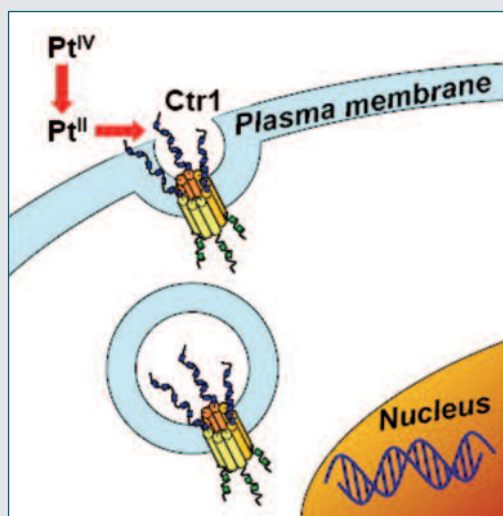


Fig. 6 - Possibile meccanismo di trasporto del *cisplatino* da parte della proteina di trasporto del rame Ctr1

Gran parte del platino legato al DNA forma legami con l'azoto N7 di due basi puriniche (adenina, A e guanina, G) contigue dello stesso filamento (legami crociati intracatena, 60-65% GpG e 20-25% ApG) oppure intercalate da una terza base (~2% GpXpG).

Parte del platino si trova anche legato ad una singola base guaninica (addotti monofunzionali, ~2%) oppure legato a due basi guaniniche di opposti filamenti (legami crociati intercatena, ~2%) (Fig. 7).

C'è ancora dibattito su quale dei diversi addotti platino-DNA abbia maggiore rilevanza biologica. Comunemente si ritiene che siano gli addotti crociati intracatena che sono i più abbondanti, causano distorsioni del DNA (in particolare piegamento dell'asse e svolgimento dell'elica) e queste distorsioni sono riconosciute da diverse proteine cellulari, alcune delle quali sono coinvolte nel riparo del danno al DNA [18], e la concentrazione del loro metabolita (*cisplatino*-GpG) nei liquidi biologici normalmente correla con l'efficacia terapeutica. La struttura cristallina tridimensionale di una di queste proteine (HMGB1) legata ad un doppio filamento di DNA costituito da 16 coppie di basi e recante al centro un platino legato all'azoto N7 di due guanine adiacenti dello stesso filamento, è stata determinata da Lippard [19]. La proteina aderisce al frammento di DNA platinato dalla parte del solco minore ed il fenile di una fenilalanina (F 37) si inserisce tra le due guanine legate al platino. Questa interazione potrebbe essere funzionale al riconoscimento proteina-DNA e stabilizzare il piegamento dell'asse dell'elica (ca. 45°, Fig. 8). Come conseguenza diretta o indiretta delle interazioni proteina-DNA ci

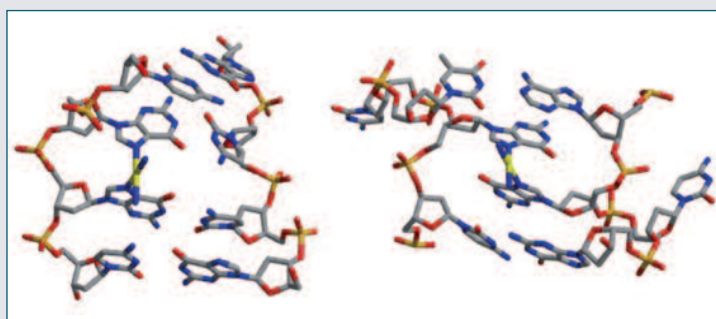


Fig. 7 - Frammento di DNA a doppio filamento con *cisplatino* legato a guanine adiacenti dello stesso filamento (addotto crociato intra-catena, sinistra) oppure a guanine di filamenti opposti (addotto crociato inter-catena, destra)

potrebbe essere induzione di morte cellulare per apoptosi.

Infatti, la rimozione della proteina dal sito dove esplica la sua normale funzione, oppure l'effetto di schermatura del tratto di DNA platinato con conseguente mancato riconoscimento da parte dei sistemi di riparo del danno al DNA, possono indurre arresto del ciclo cellulare e morte programmata (apoptosi) [20].

Il quadro precedentemente delineato sul coinvolgimento di proteine, soprattutto quelle di tipo HMGB, a valle dell'interazione platino-DNA può tornare molto utile per comprendere e spiegare alcune interessanti osservazioni. Abbiamo già menzionato l'*ossalipiatino* attivo, in combinazione con 5-fluorouracile, nei pazienti affetti da cancro al colon/retto. L'*ossalipiatino*, a differenza del *cisplatino* che contiene due molecole di ammoniaca coordinate, contiene una diammina bidentata (1,2-diamminocicloesano, Fig. 4). I due atomi di carbonio del cicloesano a cui sono legati i due gruppi amminici sono centri di asimmetria e possono avere entrambi la stessa configurazione assoluta (enantiomeri *R,R* ed *S,S*), oppure configurazioni diverse (forma meso *R,S*). Solo il complesso di platino con l'enantiomero *R,R* è stato approvato per uso clinico mentre il complesso con l'enantiomero *S,S* è meno attivo ed estremamente più mutageno (Fig. 9) [21].

Questo ha fatto pensare ad un modo diverso d'interazione dei due enantiomeri con il DNA, tuttavia le strutture tridimensionali degli addotti dei due enantiomeri con frammenti di DNA a doppio filamento sono risultate alquanto simili [22, 23]. Va annotato che le strutture di detti addotti non sono affatto rigide, soprattutto in prossimità delle basi legate al platino, pertanto le strutture allo stato solido possono essere influenzate dall'impaccamento cristallino mentre quelle in soluzione sono la risultante di diversi conformeri [24]. È possibile in questi casi seguire un approccio di tipo chimico e misurare la distorsione del DNA in prossimità del sito di coordinazione del platino in base alla diversa reattività delle basi nucleiche con reagenti chimici. Più la base sarà spostata dalla sua posizione normale (accoppiata con la base complementare) ed esposta al solvente, e più sarà reattiva. Ci sono agenti chimici specifici per guanina (Maxam Gilbert), adenina (diethylpicrocarbonato), citosina (KBr/KHSO₄) e timina (KMnO₄). Usando *probe* chimici è stato possibile mettere in evidenza le diverse distorsioni indotte dall'*ossalipiatino* (*R,R*) e dal suo enantiomero con configurazione *S,S* della diammina (Fig. 10) [25].

Il passo successivo è stato quello di verificare se il diverso tipo di distorsione fosse in grado di influenzare sia l'interazione con proteine di tipo HMGB1 che la possibilità di riparo del danno al DNA. È stato nota-

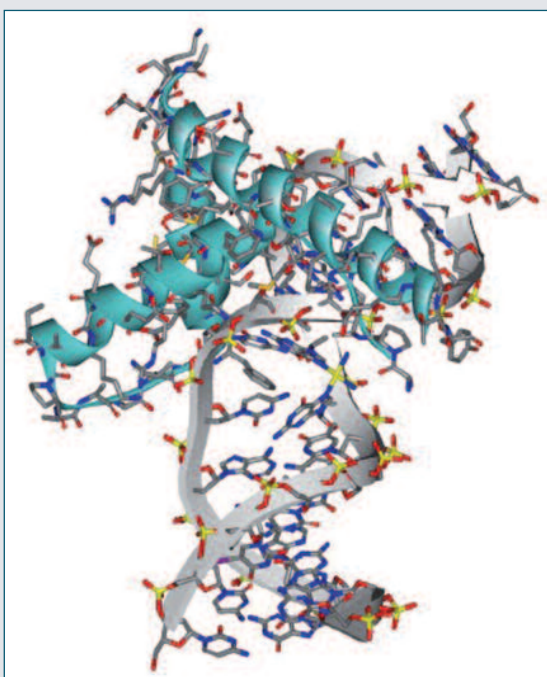


Fig. 8 - Struttura ai raggi X di una sequenza di DNA di 16 coppie di basi, recante al centro un cisplatino legato a due guanine adiacenti dello stesso filamento, interagente col dominio A della proteina HMGB1

to come la costante di formazione apparente $K_{f(app)}$ sia di un ordine di grandezza superiore per l'*ossalipiatino* (enantiomero *R,R*) rispetto all'enantiomero con configurazione *S,S*. Inoltre la $K_{f(app)}$ dell'*ossalipiatino* risulta circa due volte maggiore di quella relativa al *cisplatino*. Va precisato che i risultati appena descritti si riferiscono alla sequenza TGGT/ACCA e non sono necessariamente applicabili ad altre sequenze. Possiamo quindi concludere che la presenza di leganti carrier diversi moduli l'interazione delle proteine con il DNA platinato e, nel caso specifico dell'*ossalipiatino*, l'interazione con la proteina HMGB1 è notevolmente più forte rispetto al caso dell'enantiomero *S,S* e persino rispetto a quello del *cisplatino* [26, 27].

Abbiamo quindi valutato l'effetto della proteina HMGB1 sul riparo per rimozione di basi e recante un singolo complesso di platino coordinato a due guanine adiacenti

dello stesso filamento. Si è potuto notare come la rimozione del frammento di singolo filamento di DNA recante il platino legato (primo stadio nel processo di riparo del danno al DNA) venga inibita dalla presenza di proteina HMGB1 in misura molto maggiore nel caso dell'*ossalipiatino* (*R,R*) rispetto al caso dell'enantiomero *S,S* (Fig. 11).

È pertanto ipotizzabile che, a seguito del trattamento con *ossalipiatino*, il DNA modificato interagisca fortemente con proteine del tipo HMGB1. A seguito di tale interazione il danno non viene riconosciuto

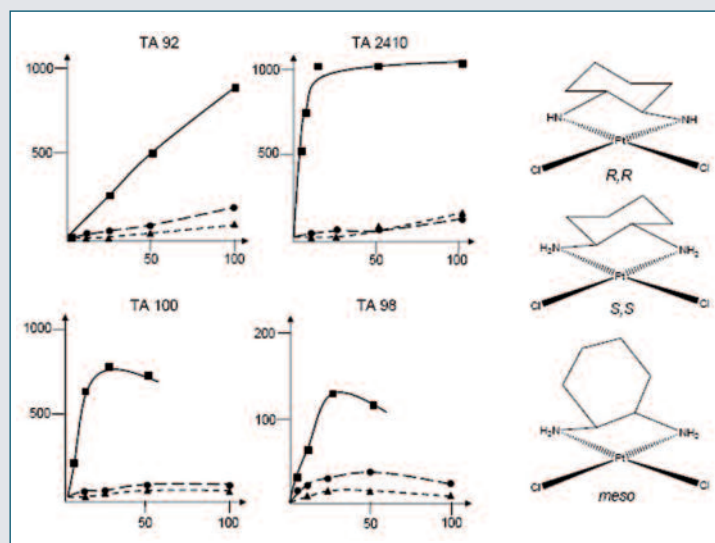


Fig. 9 - Attività mutagenica (ordinata: numero di colonie, ascissa: µg di composto) di simil-ossalipiatino (*R,R*, ■), del suo enantiomero *S,S* (●) e della corrispondente forma meso (▲) nei confronti di differenti ceppi di *salmonella typhimurium* (TA 92, TA 2410, TA 100 e TA 98)

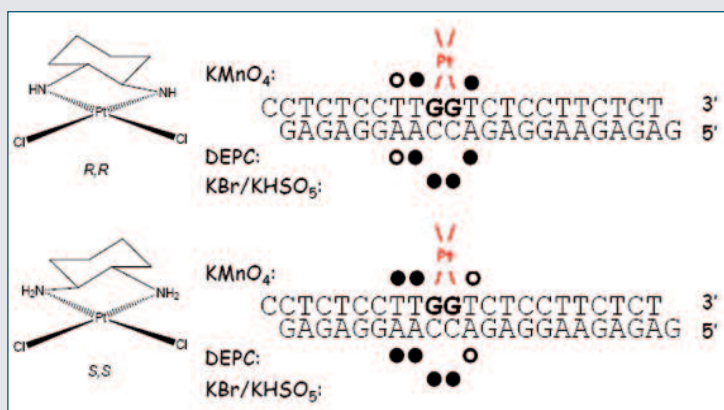


Fig. 10 - Reattività di basi nucleiche nei confronti di specifici reagenti chimici. La maggiore reattività è osservata per le basi in prossimità delle due guanine legate al platino ed è più simmetrica nel caso di addotto con configurazione R,R e più spostata nella direzione 3' del filamento platinato nel caso di addotto con configurazione S,S

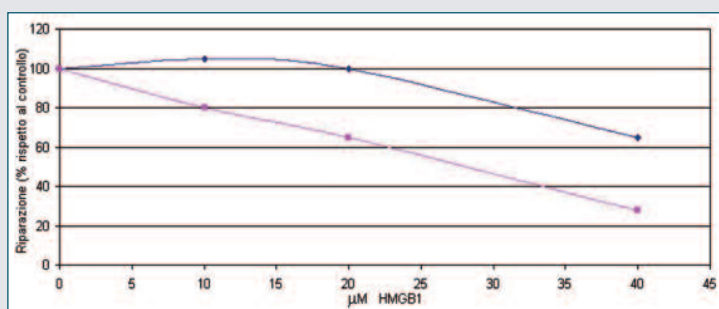


Fig. 11 - Effetto di aggiunta di HMGB1 sul riparo per escissione di basi (NER) nel caso di addotto con basi guaniniche adiacenti dello stesso filamento formato da *ossaliplatino* (■) o dal suo enantiomero S,S (●)

e riparato e la cellula viene indotta a morte per apoptosi. Al contrario, a seguito del trattamento con l'enantiomero S,S, il DNA modificato interagisce debolmente con proteine del tipo HMGB1. Tale debole interazione non impedisce il riparo del danno al DNA, ma questo ha un'alta probabilità di avvenire in maniera errata. La cellula sopravvive ma risulta in molti casi mutata.

Questo risultato suffraga le ipotesi precedentemente avanzate secondo cui gli addotti platino-DNA, interagendo con specifiche proteine, vengono da queste schermati sfuggendo in tal modo ai sistemi di riparo del DNA.

Vorrei concludere con un ultimo esempio che dimostra come la stessa ipotesi sia applicabile anche a composti di platino del tutto diversi dal *cisplatin* e che hanno modi diversi di interazione con il DNA. Detti composti vengono definiti "non classici" (Fig. 12) [28]. Uno dei composti più studiati è il composto diimminico *trans*-[PtCl₂(HN=C(OMe)Me)₂] indi-

cato come *trans-EE*. Tale composto ha attività antitumorale paragonabile a quella del *cisplatin*, è più attivo del corrispondente isomero *cis*, e interagisce con il DNA formando addotti monofunzionali nei quali un cloro è stato sostituito dall'azoto N7 di una base guaninica. Tali addotti, pur essendo monofunzionali, sono in grado, al pari di quelli bifunzionali formati dal *cisplatin*, di interrompere la sintesi del DNA e dell'RNA in prossimità del platino legato. Inoltre essi sono suscettibili di riparo per rimozione di basi in maniera comparabile agli addotti del *cisplatin* [29].

Questa stretta analogia di comportamento fra *trans-EE* e *cisplatin* non è stata però riscontrata nella interazione del DNA modificato da questi due composti con la proteina HMGB1. Solo il DNA modificato dal *cisplatin* interagisce con HMGB1. Pertanto, mentre l'interazione con proteine del tipo HMGB1 può giustificare il mancato riparo del DNA e quindi la morte cellulare per apoptosi nel caso di trattamento con *cisplatin*, questo stesso meccanismo non è applicabile al caso di trattamento con *trans-EE*.

Ma allora, come si può spiegare la spiccata attività antitumorale di quest'ultimo complesso?

Ci siamo chiesti se ci potessero essere proteine diverse da HMGB1 che potessero interagire specificatamente con DNA modificato da *trans-EE*. La risposta è sì. Abbiamo selezionato due proteine che sono note interagire con il DNA: la prima, EcoRI, è sequenza-specifica e l'altra, H1, non sequenza-specifica. Il risultato è stato sorprendente. Entrambe le proteine interagiscono specificatamente con DNA modificato da *trans-EE*, ma non con DNA modificato da *cisplatin*.

Inoltre è stato verificato che, come nel caso del *cisplatin* concentrazioni crescenti di HMGB1 accrescono l'inibizione della sintesi di RNA e DNA e del riparo del DNA, analogamente nel caso del *trans-EE* concentrazioni crescenti di H1 accrescono l'inibizione della sintesi del DNA e ne impediscono il riparo (Fig. 13).

In conclusione voglio rimarcare il fatto che all'inizio di questa indagine

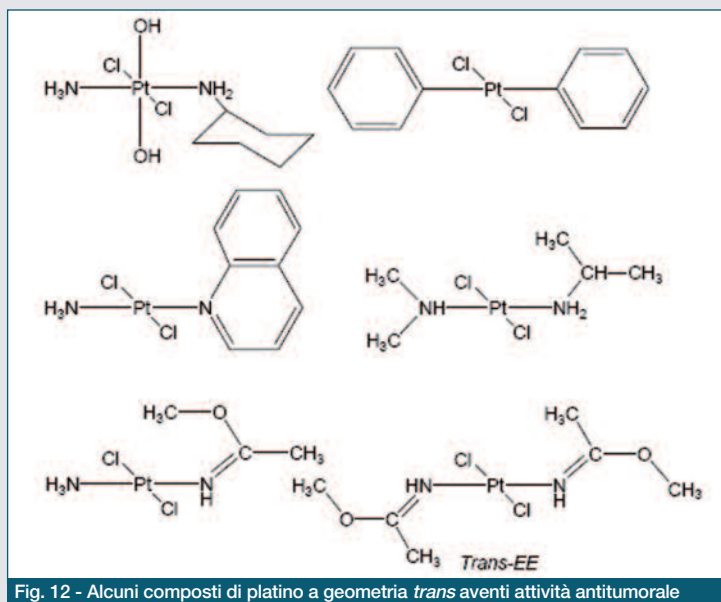


Fig. 12 - Alcuni composti di platino a geometria *trans* aventi attività antitumorale

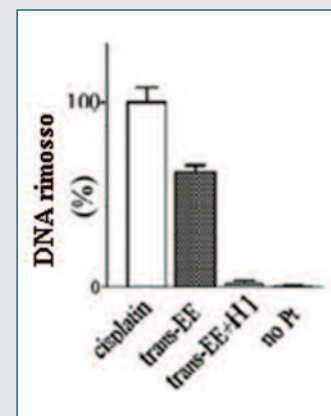


Fig. 13 - Rimozione di frammento di DNA a singolo filamento contenente l'addotto di platino da parte di NER (la sequenza di DNA di 148 coppie di basi e recante un unico addotto di platino viene incubata con CHO AA8 per 40 minuti a 30 °C): istogramma del DNA rimosso

sembrava impossibile che ci potessero essere in natura delle proteine predisposte a facilitare l'ingresso in cellula di agenti esogeni quali i farmaci a base di platino ed a interagire specificatamente con DNA modificato da detti agenti. Questa previsione è stata smentita clamorosamente. Non solo tali proteine esistono, ma sono anche specifiche per il tipo di composto di platino utilizzato.

È possibile quindi affermare che la realtà spesso supera la fantasia e che nella ricerca non ci si deve lasciar condizionare dal "conosciuto" ma inseguire l'"ignoto".

Bibliografia

- [1] M. Peyrone, *Ann. Chem. Pharm.*, 1845, **51**, 1.
- [2] A. Werner, *Z. Anorg. Chem.*, 1893, **3**, 267.
- [3] B. Rosenberg *et al.*, *Nature*, 1969, **222**, 385.
- [4] L. Kelland, *Nature Rev. Cancer*, 2007, **7**, 573.
- [5] S.J. Lippard, J.M. Berg, *Principles of Bioinorganic Chemistry*, University Science Books, Mill Valley, California, 1994.
- [6] T.D. Rae *et al.*, *Science*, 1999, **284**, 805.
- [7] S. Puig *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 2002, **277**, 40253.
- [8] S. Ishida *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2002, **99**, 14298.
- [9] X. Lin *et al.*, *Mol. Pharmacol.*, 2002, **62**, 1154.
- [10] A. Holzer *et al.*, *Mol. Pharmacol.*, 2004, **66**, 817.
- [11] P.J. Farnworth *et al.*, *Chem.-Biol. Interact.*, 1989, **69**, 319.
- [12] Y. Guo *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 2004, **279**, 46393.
- [13] K.J. Scanlon *et al.*, *Pharmacol. Ther.*, 1991, **52**, 385.
- [14] G. Giaccone, *Drugs*, 2000, **59**, 9.
- [15] P.J. O'Dwyer *et al.*, *Drugs*, 2000, **59**, 19.
- [16] F. Arnesano *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2007, **46**, 9062.
- [17] F. Arnesano *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, **133**, 18361.
- [18] S.G. Chaney *et al.*, *J. Inorg. Biochem.*, 2004, **98**, 1551.
- [19] U.-M. Ohndorf *et al.*, *Nature*, 1999, **399**, 708.
- [20] D. Wang, S.J. Lippard, *Nature Rev. Drug Discov.*, 2005, **4**, 307.
- [21] M. Coluccia *et al.*, *Inorg. Chim. Acta*, 1986, **123**, 225.
- [22] B. Spingler *et al.*, *Inorg. Chem.*, 2001, **40**, 5596.
- [23] Y. Wu *et al.*, *J. Mol. Biol.*, 2004, **341**, 1251.
- [24] G. Natile, L.G. Marzilli, *Coord. Chem. Rev.*, 2006, **250**, 1315.
- [25] J. Malina *et al.*, *Biophys. J.*, 2000, **78**, 2008.
- [26] J. Malina *et al.*, *Chem. Biol.*, 2002, **9**, 629.
- [27] J. Kasparkova *et al.*, *Chem. Eur. J.*, 2008, **14**, 1330.
- [28] M. Coluccia, G. Natile, *Med. Chem. - Anti-Cancer Agents*, 2007, **7**, 1871.
- [29] O. Novakova *et al.*, *Nucleic Acids Res.*, 2003, **31**, 6450.

ABSTRACT

Platinum-based antitumoral drugs

In this article are addressed some of the key issues related to the mechanism of action and transport of cisplatin, a simple inorganic compound which from over thirty years is serving the human community worldwide.

Istruzioni per gli Autori

La Chimica e l'Industria è una rivista di scienza e tecnologia e di informazione per i chimici. Nella rubrica "Attualità" ospita articoli o comunicati brevi su argomenti di interesse rilevante per tutti coloro che operano nella chimica, richiesti dalla redazione o ricevuti come lettere al direttore. Nella sezione "Science and Technology" pubblica in inglese monografie scientifiche di chimica, ingegneria chimica e tecnologie farmaceutiche, concordate o richieste dal comitato scientifico o dalla redazione. Nella sezione "Chimica e..." ospita articoli in italiano o in inglese di carattere applicativo, tecnologico e informativo per tutti i settori rilevanti della chimica.

Testi

I testi possono essere trasmessi via e-mail, completi di tabelle e figure, con chiara indicazione dei nomi degli autori, scrivendo per esteso anche il nome di battesimo, gli Istituti o Enti presso i quali svolgono la loro attività e relativo indirizzo. Va allegato inoltre un breve riassunto del testo sia in italiano sia in inglese (max 300 battute). I testi dovranno essere contenuti in non più di 30.000 battute per quanto riguarda la sezione "Science and Technology", e non più di 16.000 battute per quanto riguarda la sezione "Chimica e...". Il numero complessivo di tabelle e figure non dovrebbe essere superiore a 10 per la sezione "Science..." e a 5 per la sezione "Chimica e...". Tutti gli articoli dovranno essere corredati di un'immagine esplicativa dell'argomento da poter utilizzare come foto di apertura. Il titolo non dovrà essere lungo più di 30 battute.

Immagini, schemi, figure vanno inviate in formato jpg, tiff o gif in file separati. Si raccomanda di uniformare la lingua delle immagini a quella del testo.

I richiami bibliografici (*non più di 30-35*), da citare all'interno del testo, devono essere numerati progressivamente, con numeri arabi tra parentesi quadre. La bibliografia va riportata in fondo al testo secondo gli esempi:

- [1] D.W. Breck, *Zeolite Molecular Sieves*, J. Wiley, New York, 1974, 320.
 - [2] R.D. Shannon, *Acta Crystallogr.*, 1976, **32**, 751.
 - [3] *U.S. Pat.* 4.410.501, 1983.
 - [4] *Chemical Marketing Reporter*, Schnell Publ. Co. Inc. (Ed.), June 15, 1992.
 - [5] G. Perego *et al.*, *Proceedings of 7th Int. Conf. on Zeolites*, Tokyo, 1986, Tonk Kodansha, Elsevier, Amsterdam, 129.
- La redazione invita inoltre gli Autori ad inviare in allegato (fuori testo) con gli articoli anche fotografie o illustrazioni relative al contenuto, sia di tipo simbolico sia descrittivo, per migliorare l'aspetto redazionale e comunicativo (la direzione se ne riserva comunque la pubblicazione). Tutto il materiale deve essere inviato per e-mail a: dott. Anna Simonini, anna.simonini@soc.chim.it