

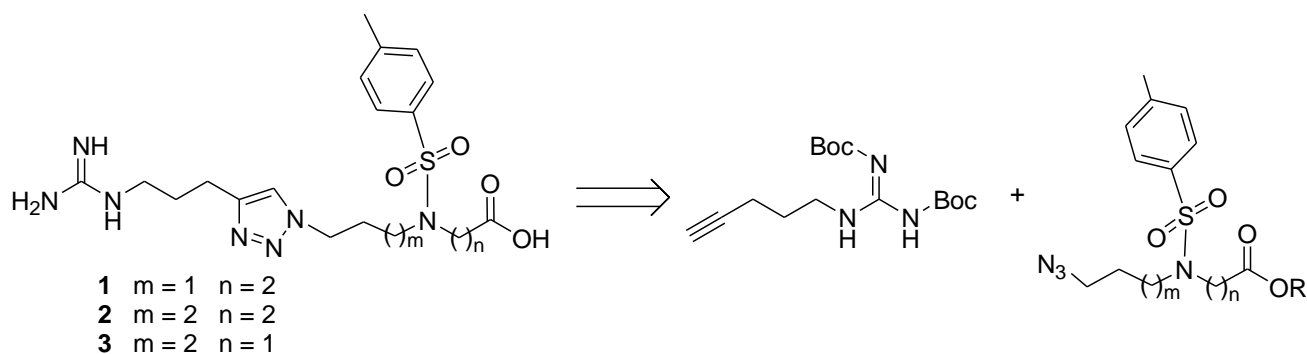


Tesi sperimentale in Scienze Chimiche

Sintesi di nuovi peptidomimetici per l'angiogenesi dei tumori*Synthesis of new peptidomimetic compounds for tumors angiogenesis***Candidato:** Lorenzo Ghignone (lorenzo.ghignone@gmail.com)**Relatore:** Prof. ssa Gloria Menchi (gloria.menchi@unifi.it)**Correlatore:** Prof. Antonio Guarna (antonio.guarna@unifi.it)

Le cellule tumorali hanno la capacità di attraversare le barriere tissutali, di invadere i tessuti adiacenti, diffondere e colonizzare anche siti distanti. Questo processo, chiamato 'cascata metastatica', rappresenta l'aspetto più devastante dei tumori. E' stato dimostrato che la crescita del tumore e la metastasi sono dipendenti dall'angiogenesi e di conseguenza bloccare l'angiogenesi potrebbe essere una strategia vincente per bloccare il tumore.² Alcune famiglie di integrine, recettori cellulari di superficie, giocano un ruolo fondamentale nell'angiogenesi. In questo lavoro di tesi la nostra attenzione è rivolta all'integrina $\alpha_v\beta_3$ coinvolta nella regolazione di importanti processi fisiologici fra cui angiogenesi tumore indotta e la migrazione delle cellule tumorali. C'è grande interesse, quindi, sia in campo diagnostico che in campo terapeutico nella possibilità di disporre di un ligando metabolicamente più stabile degli attuali ligandi peptidici basati sulla sequenza RGD (arginina, glicina, acido aspartico), che non abbia natura peptidica ma che mostri una elevata attività antiangiogenica in seguito alla sua attività antagonista verso l'integrina $\alpha_v\beta_3$. Negli ultimi anni nei laboratori del professor Guarna del Dipartimento di Chimica "U. Schiff" dell'Università di Firenze è stata sintetizzata una libreria di composti non peptidici quali inibitori dell'integrina $\alpha_v\beta_3$ caratterizzati dallo scaffold 1,2,3-triazolo sostituito in posizione 1,4 con opportuni isosteri dell'acido aspartico e dell'arginina.¹

In questo lavoro di tesi sono stati sintetizzati tre nuovi composti 1, 2 e 3 (Figura) per ciclo addizione 1,3-dipolare catalizzata da sali di Cu^I fra tre azidi caratterizzate dalla presenza di un gruppo sulfonammidico e l'alchino ($\text{N}^2, \text{N}^{2'}$ -diBoc-N-4-pentilguanidina) per valutare l'attività antagonista verso le integrine di queste molecole in relazione alla distanza fra l'anello triazolico e il gruppo acido. La reazione è stata condotta mediante un processo di sintesi semplice e veloce, secondo l'approccio della *click chemistry*, in presenza del catalizzatore $\text{CuP}(\text{OEt})_3\text{I}$, THF come solvente e riscaldando per mezzo delle microonde.



Figura

I composti sono stati testati in vitro verso il recettore purificato dell'integrina $\alpha_v\beta_3$.

1. Desgrosellier, J. S.; Cheresch, D. A. *Nature Rev. Cancer* **2010**, *10*, 9.
2. Avraamides, C. J.; Garmy-Susini, B.; Varner, J. A. *Nature Rev. Cancer* **2008**, *8*, 604.
3. Trabocchi, A.; Menchi, G.; Cini, N.; Bianchini, F.; Raspanti, S.; Bottoncetti, A.; Pupi, A.; Calorini, L.; Guarna, A.; *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 7119-7128.