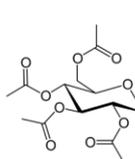


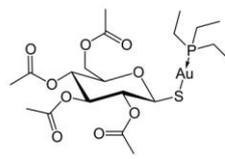
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FIRENZE

Complessi a base di oro come potenziali agenti antitumorali: studi di interazione con proteine modello.

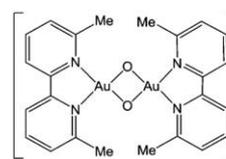
L'ampio utilizzo del cisplatino quale farmaco antitumorale ha indotto a progettare e testare nuove tipologie di complessi metallici in grado di superare i fenomeni di resistenza cellulare e di evitare gli effetti collaterali di questo tipo di trattamento. In particolare sono stati sintetizzati e valutati numerosi composti di coordinazione a base di oro(III) per le analogie strutturali presenti con il cisplatino.



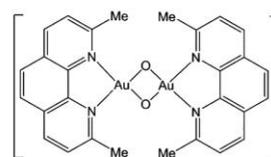
Auranofin



Auranofin



Auoxo6



Au₂phen



Questa ricerca mira a determinare il meccanismo di interazione tra tre complessi dell'oro

(Auranofin, Au₂phen ed Auoxo6) e quattro proteine modello che svolgono importanti funzioni all'interno del metabolismo cellulare. Le proteine lisozima, ribonucleasi, citocromo c ed atox1 sono state incubate per 72 ore in presenza di un eccesso del complesso. L'analisi delle interazioni è stata effettuata mediante spettrometria di massa LTQ-orbitrap e spettroscopia di emissione ICP-OES.

L'analisi degli spettri di massa delle soluzioni contenenti Au₂phen ed Auoxo6 mostra come l'attività dei composti si manifesti solo a seguito della riduzione del centro metallico. Allo stato di ione monovalente l'oro ha evidenziato una tendenza a coordinarsi ai gruppi laterali dei residui amminoacidici di isitidina, cisteina e metionina. In particolare entrambi i complessi di Au(III) hanno permesso di verificare la formazione di addotti tetrametallati con citocromo c. Dagli spettri di massa è stato possibile inoltre verificare la formazione di elevate quantità di addotto metallo-ribonucleasi in rapporto 1:1. L'elevata affinità tra Auoxo6 ed Au₂phen è stata confermata dai risultati di ICP-OES i quali hanno verificato, per entrambi i complessi, una maggiore quantità di oro nelle soluzioni incubate con ribonucleasi e citocromo c rispetto a quelle incubate con lisozima.

Auranofin ha mostrato un meccanismo di azione del tutto diverso; gli spettri di massa ottenuti hanno evidenziato la formazione di addotti contenenti l'intera molecola o il complesso privo del tiozucchero. Il complesso manifesta perciò una maggiore stabilità riuscendo comunque ad interagire con le proteine attraverso il centro metallico, senza che questo sia coinvolto in meccanismi ossidoriduttivi. L'analisi ICP-OES ha confermato nel caso di Auranofin la minore capacità di formare addotti con lisozima.

L'analisi delle soluzioni contenenti atox1 ha rilevato la formazione di addotti mono o bimetallati.

In conclusione, la spettrometria di massa si è rivelata utile per determinare la natura e la stechiometria degli addotti tra complesso e proteina formati a seguito dell'incubazione, mentre la spettroscopia di emissione rappresenta il supporto più adatto per ottenere un dato analitico quantitativo riguardo l'affinità tra complesso e proteina.

Candidato: Lorenzo Giusti

Relatore: Prof. Luigi Messori [luigi.messori@unifi.it]

Correlatore: Dr. Mirko Severi [mirko.severi@unifi.it]