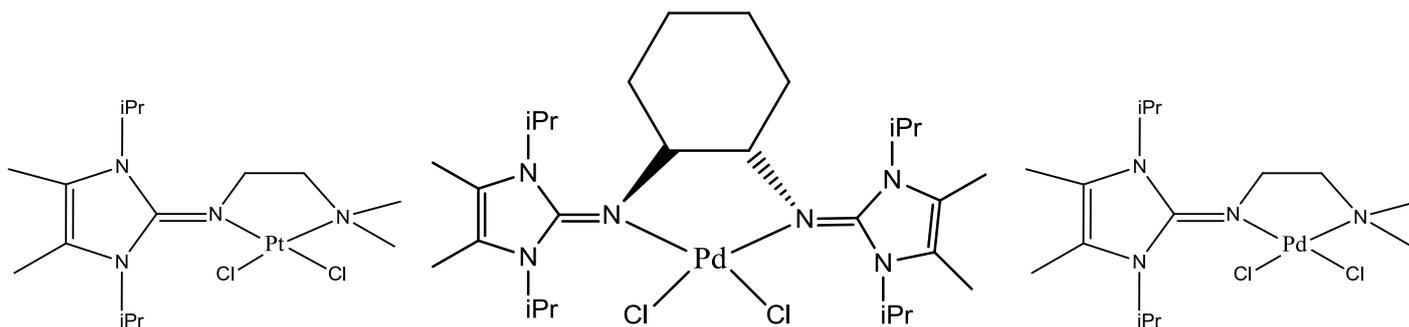


Complessi di Pd e Pt come potenziali agenti antitumorali: studio di interazioni con molecole biologiche e attività citotossica *in vitro*.

Candidato: Marco Banchini

Relatore: Prof. Luigi Messori

Correlatore: Dr. Lara Massai



Un farmaco ampiamente utilizzato nella terapia antitumorale è il cisplatino (il principale target è il DNA), il quale causa gravi effetti collaterali e induce fenomeni di resistenza cellulare. Per superare questi problemi, compresa la resistenza indotta, sono stati sviluppati nuovi platino-complessi (oxaliplatino, carboplatino etc...). Negli ultimi anni sono stati inoltre studiati nuovi composti metallici (oro, palladio, rutenio...) allo scopo di individuare farmaci che avessero un diverso target molecolare: le proteine. Lo scopo è individuare un target più selettivo nei confronti della cellula tumorale in modo tale da limitare la tossicità di questi complessi nei confronti delle cellule sane.

In questo lavoro di tesi sviluppato presso il dipartimento di chimica dell'Università di Firenze all'interno del gruppo di ricerca del Prof. Luigi Messori sono stati studiati 3 nuovi complessi gentilmente concessi dal Prof. Živadin D. Bugarčić, Department of Chemistry, University of Kragujevac, Serbia nell'ambito di un progetto di collaborazione interuniversitaria. Tali complessi sono: $\text{Pt}(\text{DMEAI}^{\text{iPr}})\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(\text{DMEAI}^{\text{iPr}})\text{Cl}_2$ e $\text{Pd}(\text{DACHIm}^{\text{iPr}})\text{Cl}_2$.

Lo scopo è quello di evidenziare eventuali differenze di attività e di meccanismo di azione tra il platino ed il palladio, al fine di individuare un composto maggiormente selettivo e con minore tossicità sistemica rispetto al cisplatino.

E' stato valutato il grado di stabilità dei 3 complessi a base di Platino e Palladio in un contesto biologico simulato, sono stati utilizzati tampone PB (tampone fosfato) e tampone PBS dove sono presenti ioni Sodio, Fosfato e Cloro, tramite spettrofotometria UV-vis, e la loro stabilità in acqua tramite spettroscopia di risonanza magnetica nucleare. Dopo un'attenta analisi possiamo affermare che nessuno dei tre complessi risulta essere particolarmente stabile in solvente acquoso. Questa scarsa stabilità, dovuta al distacco dei cloruri, conferisce alle molecole una reattività adeguata per poter interagire con le nostre proteine modello e con oligonucleotidi (es. ODN4).

Inoltre, lo studio mira a determinare la capacità di interazione dei complessi con proteine modello ed un oligonucleotide - ODN4 - al fine di comprendere meglio i diversi meccanismi di azione dei complessi, ed evidenziare il diverso comportamento di metalli differenti nei confronti di varie biomolecole. Infine, come dimostrato dalla spettrometria di massa, tutti i complessi si legano molto bene ai target biologici utilizzati in questo progetto di tesi. Possiamo a tal proposito notare che gli addotti più comuni sono caratterizzati da legami della molecola biologica con complessi declorurati, con ioni metallici clorurati e/o nudi.

La valutazione *in vitro* dell'attività citotossica di questi complessi permetterà di selezionare il/i migliore/i per una serie di studi biologici più approfonditi.

Infatti dal punto di vista della citotossicità solo uno dei tre complessi mostra una buona attività citotossica: il $\text{Pd}(\text{DACHIm}^{\text{iPr}})\text{Cl}_2$. Quest'ultimo complesso dimostra selettività nei confronti di cellule cancerose appartenenti a tumori liquidi, come la linea FLG 29.1, rispetto a quelle appartenenti a tumori di tipo solido, come la linea HCT-116.