

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FIRENZE

Analoghi del cisplatino come potenziali farmaci antitumorali:

il caso del cis-PtBr₂(NH₃)₂.

Candidato: Benedetta Fiorini

Relatore: Luigi Messori (e-mail: luigi.messori@unifi.it)

Ancora oggi, dopo la sua approvazione da parte dell' FDA nel 1978, il cisplatino rappresenta uno dei farmaci più utilizzati nei protocolli clinici per il trattamento di numerose tipologie di cancro. I pesanti effetti collaterali associati al suo utilizzo ed i problemi legati alla resistenza al trattamento, spingono tuttavia verso la ricerca di nuovi complessi capaci di superare questi importanti problemi. Lo scopo di questa tesi ha riguardato la sintesi e la caratterizzazione di un analogo del cisplatino, il cis-diamminodibromoplatino(II), cis-PtBr₂(NH₃)₂, sintetizzato mediante modifiche del processo sintetico di Dhara per la sintesi del cisplatino. Il comportamento in soluzione del complesso è stato caratterizzato rispetto al cisplatino (così come rispetto al complesso cis-PtI₂(NH₃)₂ precedentemente sintetizzato) mediante spettroscopia UV-Vis ottenendo informazioni sul processo di idrolisi in ambiente simil-fisiologico. Si sono ottenute evidenze di come in soluzione, analogamente al cisplatino, anche il cis-PtBr₂(NH₃)₂ subisca un processo di attivazione caratterizzato dal rilascio del ligando alogenuro, sostituito da molecole di acqua. La reattività del complesso è stata successivamente studiata rispetto alla proteina modello lisozima mediante esperimenti ESI-MS (anche in questo caso comparativamente rispetto a cisplatino e cis-PtI₂(NH₃)₂). Si è così osservato come il complesso sia in grado di coordinarsi alla proteina attraverso frammenti caratterizzati dal rilascio dei leganti bromuro seguendo una reattività di tipo classico, analoga a quella del cisplatino. Da studi precedenti, effettuati nelle stesse condizioni sul cisplatino e sul cis-PtI₂(NH₃)₂ possiamo ipotizzare che l'His15 rappresenti il sito di legame preferenziale. Infine, le proprietà antitumorali del complesso cis-PtBr₂(NH₃)₂ sono state testate *in vitro* comparativamente con quelle del cisplatino e del suo iodo-analogo mediante opportuni test di citotossicità. Sono stati determinati i valori di IC₅₀ del cis-PtBr₂(NH₃)₂ su due linee cellulari tumorali umane: le FLG 29.1 leucemiche e le HCT116 di carcinoma del colon retto. Sono stati così determinati valori di IC₅₀ rispettivamente di 115.16 µM per le FLG 29.1 e di 67.97 µM per le HCT116. In particolare sulla linea cellulare HCT116 è possibile fare un raffronto diretto con il cisplatino e il suo iodo-analogo. Dalla comparazione si osserva come cis-PtBr₂(NH₃)₂ possieda il profilo di citotossicità più basso. Da questo lavoro di tesi si evince come piccole variazioni nella struttura possano determinare grandi variazioni nel comportamento in soluzione del complesso e nel profilo farmacologico. Ulteriori studi su modelli animali sono in corso per confermare quanto osservato nei test preclinici *in vitro*.