

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FIRENZE

Nuovi alogeno-derivati dell'oxaliplatino per il trattamento del cancro al colon-retto: sintesi e comparazione delle proprietà chimiche e biologiche.

Candidato: Elisabetta Bucaletti

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

Correlatori: Alessandro Pratesi (alessandro.pratesi@unifi.it); Tiziano Marzo (tiziano.marzo@unifi.it)

Il cisplatino rappresenta uno dei farmaci, ancora oggi, più utilizzati nei protocolli clinici per il trattamento di numerose tipologie di cancro. Tuttavia i pesanti effetti collaterali associati al suo utilizzo ed i problemi legati all'insorgenza di resistenza al trattamento, hanno spinto verso la ricerca di nuovi complessi capaci di superare queste difficoltà. Uno di questi è l'oxaliplatino, analogo di terza generazione del cisplatino, che ha ricevuto l'approvazione clinica nel 1999 in Europa e nel 2002 negli Stati Uniti. La caratteristica principale di questo complesso è rappresentata da un diverso spettro di azione rispetto al suo analogo di prima generazione, in particolare risulta efficace nel trattamento di quei tumori che hanno sviluppato resistenza nei confronti del cisplatino, come il cancro al colon-retto. Pur essendo maggiormente tollerabile rispetto al suo precursore, anche l'oxaliplatino presenta importanti effetti collaterali, come ad esempio l'induzione di neuropatia periferica. L'ipotesi alla base di questo progetto di tesi è che modificando la struttura chimica del complesso, questo possa esibire un diverso profilo chimico e biologico. Per questo motivo il progetto qui esposto prevede la sintesi di analoghi di oxaliplatino in cui il legante ossalato è stato sostituito con due leganti alogenuro identici. In particolare, sono stati sintetizzati $\text{PtCl}_2(\text{DACH})$, $\text{PtBr}_2(\text{DACH})$ e $\text{PtI}_2(\text{DACH})$, caratterizzati chimicamente e per tutti e tre ne è stato caratterizzato il comportamento in soluzione tramite spettroscopia UV-Vis ottenendo informazioni sul processo di idrolisi che subiscono in ambiente fisiologico. La reattività dei complessi è stata poi testata su proteine modello (lisozima e ribonucleasi-A) e su un oligonucleotide (5'-CTACGGTTTCAC-3') attraverso sperimenti ESI-MS in alta risoluzione. È stato osservato che questi complessi, a differenza dell'oxaliplatino, non reagiscono con le proteine, mentre la reattività nei confronti del frammento di DNA risulta inalterata rispetto al composto di riferimento. In seguito tramite test di citotossicità sono stati determinati i valori di IC_{50} dei complessi sintetizzati, comparativamente a quelli del cisplatino e dell'oxaliplatino, su un panel di linee cellulari tumorali umane, HCT116, HT29 e HCT8 (carcinoma del colon-retto) e su una linea cellulare sana di controllo HEK293. Dai dati ottenuti è risultato che i complessi studiati, in particolare $\text{PtCl}_2(\text{DACH})$, possiedono una maggiore citotossicità, rispetto all'oxaliplatino, nei confronti della linea cellulare HCT116, quella maggiormente resistente al trattamento con cisplatino. Nei confronti delle altre linee cellulari tumorali gli analoghi hanno una citotossicità comparabile all'oxaliplatino, mantenendo un basso livello di tossicità nei confronti della linea cellulare sana.