

# UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI FIRENZE

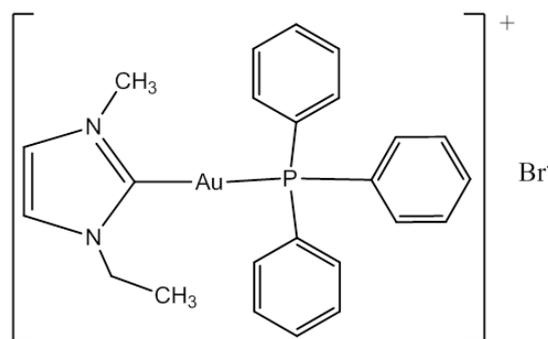
## Sintesi, caratterizzazione e interazione con proteina modello di un nuovo Au(I)-carbene.

**Candidato:** Enrico Corliano

**Relatore:** Luigi Messori email: luigi.messori@unifi.it

**Correlatore:** Lara Massai email: lara.massai@unifi.it

Un farmaco ampiamente utilizzato nella terapia antitumorale è il cisplatino (il cui 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 metallo composti (oro, rame, rutenio...) allo scopo di individuare farmaci che avessero un diverso target molecolare: le proteine. Lo scopo è quindi quello di individuare un target più selettivo nei confronti della cellula tumorale in modo da limitare la tossicità di questi complessi nei confronti delle cellule sane. I carbeni N-eterociclici (NHC) hanno suscitato notevole interesse poiché presentano una elevatissima stabilità e possono coordinarsi con un'ampia gamma di metalli, in particolare notevole interesse hanno suscitato i complessi di oro Au(I)-NHC come possibili agenti mitocondriali. Durante questo lavoro di tesi è stato sintetizzato il composto PPh<sub>3</sub>-Au-(NHC) e ne è stata valutata la stabilità in soluzione acquosa. Si è inoltre studiata l'interazione del complesso con una possibile proteina target Atox1: questo al fine di comprendere meglio il meccanismo di azione di questo complesso e dei complessi Au(I) con ligandi fosfinici. Attraverso la comprensione di questi meccanismi sarà infatti possibile progettare molecole metallo-organiche in grado di essere sempre più efficaci, per il loro utilizzo nelle terapie antitumorali. La ricerca è stata condotta mediante l'utilizzo di spettrofotometria UV-vis, spettroscopia di risonanza magnetica nucleare e spettrometria di massa.



composto PPh<sub>3</sub>-Au-(NHC)

Questo complesso in soluzione acquosa subisce reazione di idrolisi, sembra che l'imidazolo si stacchi, lasciando libera AuPPh<sub>3</sub>. Tale ipotesi è supportata dai risultati ottenuti con la spettrometria di massa, in cui è evidenziato che l'addotto è formato dalla proteina e una serie di frammenti, ma non si trova mai il complesso intero. Può essere che la rottura del complesso sia significativa per il meccanismo di azione in quanto i vari frammenti potrebbero interagire sia con target diversi che con medesimo target in maniera sinergica tra loro. Inoltre la presenza di due sistemi diversi, ligando fosfinico e NHC, potrebbe portare ad ottenere un complesso con potenziali attività antitumorali - generalmente dovute alla presenza delle fosfine ma con una maggiore selettività nei confronti delle cellule tumorali invece che contro le cellule sane. Questo sarà valutabile dopo una serie di test biologici che andranno sviluppati in futuro.