

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FIRENZE

Sintesi, caratterizzazione ed effetti biologici di un nuovo iodo-analogo dell'Oxaliplatino come potenziale agente antineoplastico.

Candidato: Jacopo Tricomi (e-mail: jacopo.tricomi@stud.unifi.it)

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

Correlatore: Tiziano marzo (e-mail: tiziano.marzo@unifi.it)

Ancora oggi, dopo la sua approvazione da parte dell'FDA nel 2002, l'Oxaliplatino, commercializzato con il nome di Eloxatin, rappresenta uno dei farmaci più utilizzati nei protocolli clinici per il trattamento di varie tipologie di neoplasie, in particolare al colon-retto. I pesanti effetti collaterali associati al suo utilizzo e 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 dell'Oxaliplatino, il diamminocicloesano-diiodio-platino(II), $PtI_2(DACH)$, sintetizzato secondo due vie sintetiche. Il comportamento in soluzione del complesso è stato caratterizzato rispetto all'Oxaliplatino (così come rispetto al cisplatino e al complesso $cis-PtI_2(NH_3)_2$, 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 e al suo iodo-analogo, 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 e all'oligonucleotide ODN 2 (caratterizzato dalla presenza di un motivo GG) mediante esperimenti ESI-MS. Si è osservato che il complesso, a differenza di Oxaliplatino, cisplatino e $cis-PtI_2(NH_3)_2$ non si coordina alla proteina. Si è osservato invece come il complesso sia in grado di coordinarsi all'oligonucleotide attraverso frammenti caratterizzati dal rilascio di uno solo o di entrambi i leganti ioduro, seguendo una reattività di tipo classico, analoga a quella del cisplatino e del $cis-PtI_2(NH_3)_2$. Infine, le proprietà antitumorali del complesso $PtI_2(DACH)$ sono state testate *in vitro* comparativamente con quelle dell'Oxaliplatino, del cisplatino e del suo iodo-analogo. Sono stati determinati i valori di IC_{50} su due linee cellulari tumorali umane: le HT-29, tumore solido del colon, e le HCT-116, carcinoma del colon retto. Sono stati così determinati valori di IC_{50} di 26,4 μM per le HT-29 e di 33,7 μM per le HCT-116. Dalla comparazione si osserva come $PtI_2(DACH)$ possieda un profilo di citotossicità più basso rispetto all'Oxaliplatino per le HTC-116. 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 e come tali variazioni e informazioni possano essere vantaggiosamente sfruttate per la messa a punto di farmaci più efficaci. Ulteriori studi su modelli animali sono in corso per confermare quanto osservato nei test preclinici *in vitro*.