

Abstract

Sintesi di nuovi leganti per la stabilizzazione di complessi organometallici con potenziale attività antitumorale.

Il design di nuovi complessi metallici come agenti antitumorali ha ricevuto un notevole interesse negli ultimi anni. Complessi di titanio (es. titanocene dicloruro), complessi di lantanidi (es. texaphyrins) e complessi carbenici di oro, argento e rame hanno mostrato una significativa attività biologica e sono avanzati nelle fasi di sperimentazione clinica.

Obiettivi di questo progetto di dottorato sono stati la sintesi di nuovi leganti e complessi metallici e la valutazione della loro attività biologica.

Inizialmente sono stati sintetizzati 5 leganti ciclopentadienilici a partire da *6-fenilfulvene*, *6-(p-metossifenil)fulvene*, *6-(3',4'-dimetossifenil)fulvene*, *6-(3',5'-dimetossifenil)fulvene* e *6-(2',4'-dimetossifenil)fulvene*, opportunamente ridotti nei corrispondenti sali di litio.

Com le suddette molecole sono stati poi sintetizzati 12 nuovi complessi di scandio, ittrio e neodimio. I complessi sono stati testati con saggio MTT, usando procedure standard, sulle linee cellulari DU145 (carcinoma prostatico) e MDA.MB213 (carcinoma alla mammella) per verificare la loro capacità di inibizione della crescita cellulare.

Inoltre sono stati sintetizzati nuovi leganti di tipo carbenico: *N-metil-N'-(2-idrossiciclopentan)-4,5-dicloroimidazolo ioduro*, *N-metil-N'-2(idrossiciclopentan)-4,5-difenilimidazolo ioduro*, *N-metil-N'-[(2-idrossi-2-fenil)etil]-imidazolo ioduro*. Con i suddetti leganti sono stati sintetizzati 8 nuovi complessi di oro, argento e rame.

Le molecole sono state testate sulle linee cellulari MCF-7 (carcinoma mammario esprime il recettore per gli estrogeni E_{α}), MDA-MB-231 (carcinoma mammario non esprime il recettore per gli estrogeni E_{α}) e MCF-10 (epitelio ghiandolare mammario sano), attraverso test MTT seguendo procedure standard. I dati preliminari fino ad ora disponibili indicano che la maggior parte delle molecole ha mostrato un buon effetto inibitore della crescita delle due linee cellulari tumorali e nessun effetto tossico sulla linea cellulare sana. Il complesso che mostra il miglior profilo biologico, relativamente ai dati fino ad ora disponibili, è AuL20. Si è deciso di indagare se l'attività antiproliferativa del complesso fosse connessa ai meccanismi di regolazione del ciclo cellulare. Pertanto, attraverso immunoblot, è stato valutato il livello di espressione delle proteine p21 e p53 nella linea cellulare MCF-7 dopo esposizione a concentrazioni crescenti del complesso, utilizzando la β -actina come controllo. I risultati hanno mostrato una marcata modulazione nell'espressione delle due proteine, confermando per AuL20 il blocco della proliferazione cellulare tra le fasi G1 ed S del ciclo cellulare.