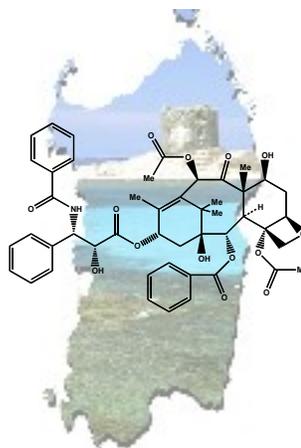




## SardiniaChem2008

GIORNATA DI STUDIO DEDICATA  
ALLA CHIMICA ORGANICA  
DELLE MOLECOLE BIOLOGICAMENTE ATTIVE

30 Maggio 2008, Aula Magna della Facoltà di Scienze – Sassari



### Comitato Scientifico:

Giampaolo Giacomelli, *Univ. Sassari*; Giovanna Delogu *CNR Sassari*; Salvatore Cabiddu, *Univ. Cagliari*; PierPaolo Piras, *Univ. Cagliari*

### Comitato Organizzatore:

Andrea Porcheddu, *Univ. Sassari*; Roberto Dallocchio, *CNR Sassari*;  
Stefania De Montis *Univ. Cagliari*

### Sponsor

hanno contribuito alla realizzazione del convegno:

[UNIVERSITA' di Sassari-Dipartimento di Chimica](#); [UNIVERSITA' di Sassari-Facoltà di Scienze MFN](#); [CNR-Istituto di Chimica Biomolecolare, Sassari](#); [UNIVERSITA' di Cagliari](#);  
[SAPIO s.r.l.](#); [SIGMA-ALDRICH s.r.l.](#); [CARLO ERBA Reagenti](#);  
[MEDINLAB s.r.l.](#); [VWR International s.r.l.](#)

**ATTIVITÀ ANTIPROLIFERATIVA E PROAPOPTOTICA DI BIFENILI  
RELAZIONABILI ALLA STRUTTURA DELLA CURCUMINA SU CELLULE DI  
MELANOMA MALIGNO**

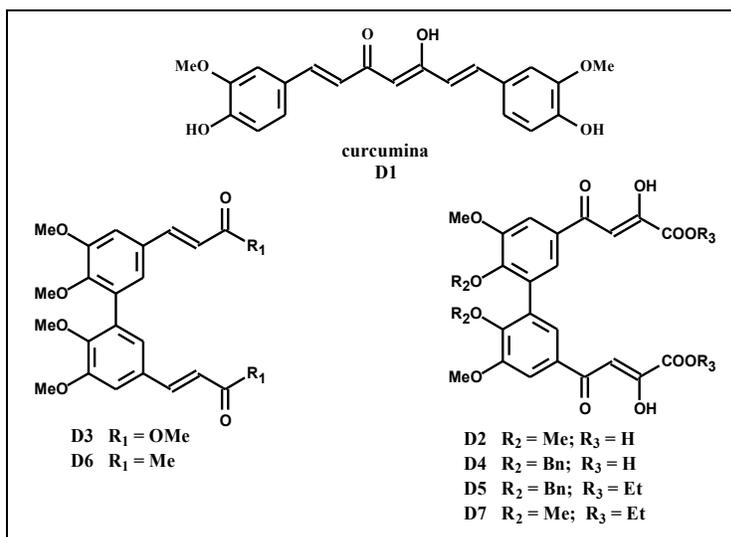
[Marina Pisano](#), [Sara Cossu](#), [Davide Fabbri](#), [Maria Antonietta Dettori](#), [Ilaria Sassu](#),  
[Giuseppe Palmieri](#), [Giovanna Delogu](#) e [Carla Rozzo](#)

*Istituto di Chimica Biomolecolare-CNR, traversa La Crucca 3, 07040 Balduina-Sassari*

Il melanoma maligno (MM) è uno dei tumori più aggressivi e ad esito infausto nelle popolazioni di carnagione chiara ed inoltre la sua incidenza è triplicata negli ultimi trenta anni. Essendo un tumore particolarmente resistente ai chemioterapici in uso la ricerca di nuove molecole a potenziale attività antitumorale è altamente stimolata. La curcumina è l'ingrediente attivo delle radici della *Curcuma Longa*, utilizzato in moltissime spezie, quali il curry. E' uno dei fitochimici più studiati al mondo per le sue proprietà antiossidanti, antinfiammatorie ed antitumorali. Nell'ambito della ricerca di nuovi agenti terapeutici contro il MM abbiamo caratterizzato l'attività antiproliferativa sia della curcumina (D1) che di alcuni bifenili, strutturalmente riconducibili ad essa, su colture cellulari primarie di MM. L'attività antitumorale di sei diversi bifenili idrossilati (D2-D7) è stata analizzata tramite test di proliferazione cellulare *in vitro* e confrontata con quella della curcumina ( $IC_{50} = \sim 10\mu M$  per le nostre linee tumorali). E' il primo lavoro dove vengono preparati e studiati bifenili ossidrilati strutturalmente correlabili alla curcumina. In particolare uno di questi bifenili, il chetone  $\alpha$ - $\beta$  insaturo denominato D6, ha rivelato una attività antiproliferativa molto più efficace rispetto alla curcumina con una  $IC_{50}$  pari a circa 1-2 $\mu M$  sulle cellule di MM. Al contrario colture di fibroblasti ottenute da donatori sani, trattate con le stesse concentrazioni di D6 e/o D1 non vengono inibite nella proliferazione. Gli altri analoghi della curcumina sono risultati di minore interesse dal punto di vista terapeutico ed in particolare l' $\alpha$ -cheto acido-*O*-benzile protetto (D4) è risultato completamente inefficace, l' $\alpha$ -cheto acido *O*-metile protetto (D2), l'estere  $\alpha$ - $\beta$  insaturo (D3) e l'estere etilico dell' $\alpha$ -cheto acido *O*-metile protetto (D7) sono risultati parzialmente attivi con  $IC_{50}$  comprese fra i 38 ed i 100 $\mu M$ , mentre l' $\alpha$ -cheto estere *O*-benzile protetto (D5) ha mostrato un'attività paragonabile a quella della curcumina ma con una  $IC_{50}$  leggermente superiore a 10 $\mu M$ . Focalizzando l'attenzione sul chetone D6 abbiamo studiato in maggiore dettaglio i tempi di azione e la dose minima efficace su 4 linee cellulari di MM. Esperimenti di "wash-out" condotti in parallelo con D1 e D6 hanno dimostrato come l'azione del chetone  $\alpha$ - $\beta$  insaturo D6 sia non solo più potente rispetto a quella della curcumina ma anche più

rapida ed irreversibile. Esperimenti di crescita clonale in terreno semisolido hanno permesso di analizzare la risposta delle singole cellule all'azione del D6 con una cinetica a lungo termine che rispecchia meglio l'effetto terapeutico finale.

Successivamente abbiamo verificato se l'azione antiproliferativa del D6 fosse dovuta ad apoptosi, meccanismo di autodifesa cellulare che nella maggior parte dei tumori risulta interrotto o mancante e che in genere viene indotto o ripristinato nelle terapie antineoplastiche. Sono stati eseguiti saggi ELISA ("Enzyme-linked Immunosorbent Assay") e TUNEL ("Terminal deossi transferase-mediated dUTP Nick End Labeling") per evidenziare corpi apoptotici caratteristici rispettivamente nel citoplasma e nei nuclei delle cellule trattate con D6. Dai dati preliminari risulta che l'apoptosi spiega solo parzialmente l'azione di questa sostanza in quanto per alcune linee è molto evidente e confermata dalle due tecniche utilizzate, mentre per altre l'apoptosi è lievissima. Attualmente sono in corso esperimenti volti ad approfondire i meccanismi molecolari che scatenano l'arresto della proliferazione ed il processo apoptotico indotti dalla molecola in esame.



#### Bibliografia:

- Armstrong BK. *et al.* The epidemiology of UV induced skin cancer. *J. Photochem. Photobiol. B.*, **63**: 8-18, 2001.
- Gray-Schopfer V. *et al.* Melanoma biology and new targeted therapy. *Nature*, **445**: 851-857, 2007.
- Siwak DR. *et al.* Curcumin-induced antiproliferative and proapoptotic effects in melanoma cells are associated with suppression of I $\kappa$ B kinase and nuclear factor  $\kappa$ B activity and are independent of the B-Raf/mitogen-activated/extracellular signal-regulated protein kinase pathway and Akt pathway. *Cancer*, **104**: 879-890, 2005.
- Fabbri, D. *et al.* 2,2'-Dihydroxy-3,3'-dimethoxy-5,5'-dimethyl-6,6'-dibromo-1,1'-biphenyl: preparation, resolution, structure and biological activity. *Tetrahedron: Asymmetry*, **18**: 414-423, 2007.