



Società Chimica Italiana
Sezione Calabria



UNIVERSITÀ DELLA CALABRIA



Società Chimica Italiana
Sezione Sicilia

Convegno Congiunto delle Sezioni Calabria e Sicilia 2012

Arcavacata di Rende(CS), 6-7 Dicembre 2012

Centro Congressi

Aula Magna "Beniamino Andreatta"



IL DNA PUÒ ANCORA ESSERE CONSIDERATO UN BERSAGLIO D'ELEZIONE PER LO SVILUPPO DI NUOVI FARMACI ANTITUMORALI?

Anna Maria Almerico

*Dipartimento di Scienze e Tecnologie Molecolari e Biomolecolari (STEMBIO)
(Sezione di Chimica Farmaceutica e Biologica) - Università di Palermo
Via Archirafi 32, 90123 Palermo
annamaria.almerico@unipa.it*

E' ben noto che molte classi di farmaci antineoplastici, specialmente piccole molecole con core eterociclico, hanno come bersaglio biologico il DNA delle cellule tumorali¹. L'interazione con l'acido desossiribonucleico può avvenire o direttamente o anche in presenza di enzimi deputati per esempio a meccanismi di riparazione o riarrangiamento dell'acido, quali topoisomerasi, girasi etc. Tra i più importanti e classici farmaci, la cui azione è ascrivibile ad interazioni dirette con il DNA, sicuramente sono da menzionare gli strand breakers, gli alchilanti (mostarde azotate, temozolomide etc), gli agenti intercalanti (doxorubicina, actinomomicina, e bioisosteri), anche se non devono essere trascurati i leganti dei solchi (minore e maggiore).

Nel corso delle nostre ricerche ci siamo occupati dello sviluppo di sistemi eterociclici DNA-interattivi, con attività antiproliferativa nei confronti di un ampio pannello di linee cellulari tumorali².

Molti dei chemioterapici in uso, benché efficaci, non sono comunque risultati esenti da severi effetti collaterali, probabilmente proprio a causa del loro meccanismo d'azione che conferisce loro spesso limitata selettività verso il DNA delle cellule tumorali³.

Un superamento di queste problematiche può essere fornito da una nuova generazione di molecole costituita da complessi metallo-poli(etero)cicli per i quali l'interazione può essere ricondotta al G4-DNA, che da studi più recenti sembra essere presente nelle regioni promoter di geni coinvolti nella crescita e nella proliferazione, meccanismi questi particolarmente sviluppati in cellule tumorali⁴.

Verranno quindi discusse la progettazione, sintesi e valutazione dell'attività antiproliferativa di alcune classi di molecole DNA-interattive, recentemente sviluppate nei nostri laboratori.

Bibliografia

¹ *Small Molecule DNA and RNA Binders*, M.Demeunynck, C.Bailly, W.D.Wilson (Eds), Wiley-VCH, **2003**.

² vedi per esempio: *Synth. Commun.*, **1993**, 23, 1627; *Il Farmaco*, **1993**, 48, 191; *Eur. J. Med. Chem.*, **1994**, 29, 889; *Il Farmaco*, **1996**, 51, 275; *Bioorg.Med.Chem.*, **1999**, 7, 1591; *J.Med.Chem.*, **1999**, 42, 2561; *Synthesis*, **1999**, 2082; *Eur. J. Med. Chem.*, **1999**, 34, 353; *Anticancer Res.*, **1999**, 19, 2127; *Il Farmaco*, **2000**, 55, 200; *Eur. J. Med. Chem.*, **2002**, 37, 267; *Anticancer Res.*, **2002**, 22, 837; *Bioorg. Med. Chem.*, **2003**, 11, 2371; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2003**, 13, 2809; *Arkivoc*, **2004**, 5, 263; *Anticancer Res.*, **2004**, 24, 3775; *Bioorg. Med. Chem.*, **2005**, 13, 295; *Bioorg. Med. Chem.*, **2005**, 13, 1545; *J. Med. Chem.*, **2005**, 48, 2859; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, 15, 2291; *QSAR & Comb. Sci.*, **2006**, 25, 252; *J. Mol. Mod.*, **2007**, 13, 393; *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, 15, 343; *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*, **2007**, 819, 26; *Curr. Med. Chem.*, **2007**, 14, 2136; *J. Med. Chem.*, **2008**, 51, 2037; *J. Biomol. Struct. Dyn.*, **2008**, 26, 115; *Arkivoc*, **2010**, 13.

³ E.Willmore, S.de Caux, N.J.Sunter, M.J.Tilby, G.H.Jackson, C.A.Austin, B.W.Durkacz. *Blood*, **2004**, 103, 4659.

⁴ D.Yang, K.Okamoto. *Future Medicinal Chemistry*. **2010**, 2, 619.