

Derivati sintetici degli isotiocianati come nuova strategia antitumorale: evidenze preliminari *in vitro* sul profilo farmaco-tossicologico di CM9

E. Turrini¹, E. De Gianni², E. Catanzaro¹, A. Milelli¹, C. Fimognari¹

¹Dipartimento di Scienze per la Qualità della Vita, *Alma Mater Studiorum*-Università di Bologna, sede di Rimini

²CIRI Meccanica Avanzata e Materiali, *Alma Mater Studiorum*-Università di Bologna, Rimini

La chemioterapia antitumorale trova i suoi principali limiti nel basso indice terapeutico di molti farmaci antitumorali e nell'insorgenza di resistenza ad essi associata. Pertanto, la ricerca è indirizzata all'individuazione di nuovi farmaci caratterizzati da un miglior profilo farmaco-tossicologico. In questo contesto, particolare interesse è rivolto agli isotiocianati, composti di origine naturale caratterizzati dalla capacità di modulare differenti *pathway* molecolari contemporaneamente. Essi sono, infatti, in grado di indurre apoptosi, bloccare la progressione del ciclo cellulare, aumentare l'attività citotossica di farmaci antitumorali comunemente usati in terapia e inibire i processi di neoangiogenesi e metastatizzazione¹. Altri composti promettenti sono quelli caratterizzati dal nucleo naftalentetracarbossilico diimmide (NDI), che mostrano attività antiproliferativa, in quanto in grado di intercalarsi al DNA ed aumentare la stabilità dei composti triplex e G-quadruplex del DNA^{2,3}.

In questo contesto, obiettivo della ricerca è stato quello di valutare l'attività antitumorale di un nuovo composto, caratterizzato dal gruppo isotiocianato coniugato al nucleo NDI, di delinearne i meccanismi molecolari e indagarne il potenziale genotossico in un modello *in vitro* di cellule T-linfoblastoidi.

La molecola in studio derivante dalla coniugazione, CM9, ha mostrato una interessante attività citotossica, riconducibile alla sua capacità di indurre apoptosi, come dimostrato dall'incremento concentrazione-dipendente dei livelli di caspasi-3 e dall'aumento di espressione del frammento di 85 kDa di PARP. L'aumento dell'espressione della caspasi-8 e la riduzione del potenziale transmembranario mitocondriale suggeriscono che il percorso apoptotico mediato da CM9 preveda l'attivazione sia della via estrinseca che della via intrinseca. Inoltre, dato il coinvolgimento mitocondriale, si è valutata la capacità di CM9 di modulare l'espressione di Bax e Bcl-2, che è risultata in un rapporto Bax/Bcl-2 significativamente più alto rispetto al controllo. Un ulteriore fattore implicato nel processo apoptotico e nella regolazione del ciclo cellulare è p53, la cui espressione è incrementata in modo significativo in seguito a trattamento con CM9. La molecola ha, inoltre, mostrato la capacità di inibire il ciclo cellulare, effetto sostenuto da un accumulo di cellule in fase G1 e un decremento di quelle in fase S, accompagnato da un decremento dell'espressione della ciclina E, che gioca un ruolo fondamentale nel passaggio dalla fase G1 a S. Inoltre, CM9 ha aumentato in modo sinergico l'attività proapoptotica di uno degli antitumorali di più ampio impiego, quale la doxorubicina.

Dal punto di vista tossicologico, studi preliminari hanno mostrato la capacità di CM9 di indurre fosforilazione degli istoni (γ -H2A.X) e, quindi, danno al doppio filamento di DNA, probabilmente responsabile dell'innescò del percorso apoptotico da parte di CM9.

In conclusione, i risultati ottenuti evidenziano come l'effetto antitumorale di CM9 sia mediato dall'induzione di apoptosi mediante i percorsi sia recettoriale che mitocondriale, dalla modulazione di p53 e dall'inibizione del ciclo cellulare. L'azione sinergica dell'associazione CM9-doxorubicina suggerisce un possibile impiego di CM9 per ridurre le dosi citotossiche di doxorubicina e, quindi, contenere la sua rilevante tossicità. Sulla base di questi risultati, la funzionalizzazione di strutture di sintesi con gruppi di origine naturale può rappresentare un'interessante strategia antitumorale, data la capacità di ottenere molecole in grado di interagire contemporaneamente con più target critici coinvolti nello sviluppo del tumore.

Bibliografia:

¹Fimognari and Hrelia *Mutat.Res.* 2007, 635, 90-104.

²Di Antonio et al. *J.Am.Chem.Soc.* 2009, 131, 13132-13141.

³Minarini et al. *Eur.J.Med.Chem.* 2012, 48, 124-131.