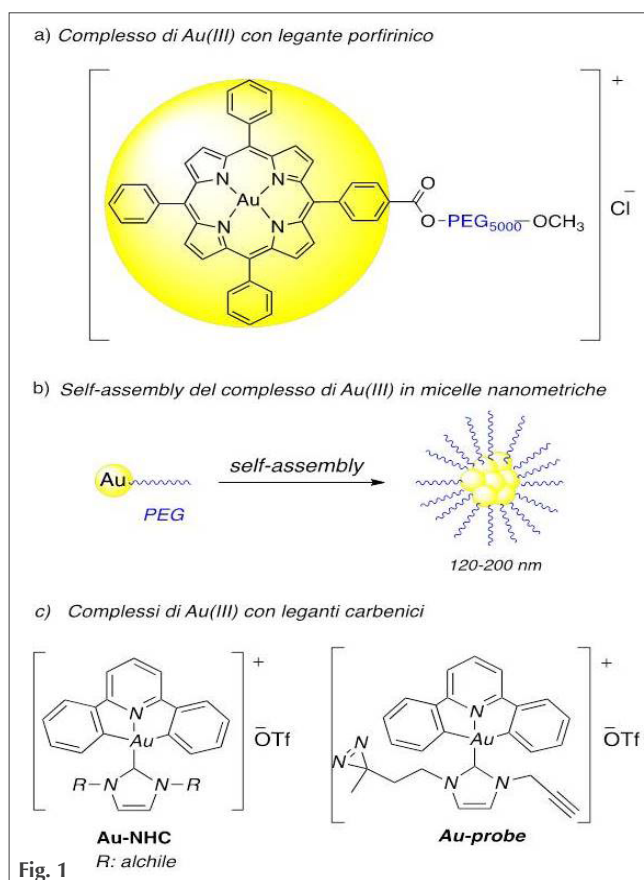




Complessi di oro quali nuovi agenti antineoplastici

L'oro è tra i metalli più interessanti e studiati nella chimica organometallica, soprattutto grazie alle numerose applicazioni che i suoi complessi trovano in catalisi e, più recentemente, in ambito biomedico. La letteratura di questi ultimi mesi riporta in particolare alcuni promettenti sviluppi sull'impiego di complessi di Au(III) come potenziali agenti antineoplastici. I complessi di Au(III) mostrano infatti una maggiore attività rispetto a quelli di Au(I), sebbene risultino generalmente più tossici e meno stabili in condizioni fisiologiche a causa del loro maggiore potere ossidante e dell'elevata velocità di idrolisi. Un'eccezione è rappresentata dai complessi di Au(III) contenenti leganti porfirinici, i quali mostrano una buona stabilità in condizioni fisiologiche: tale stabilità garantisce a questi complessi un'elevata attività anticancro *in vivo* nei confronti di diversi tipi di carcinoma. Purtroppo però, la scarsa biodisponibilità e l'elevata tossicità nelle cellule sane sono ancora tra i maggiori ostacoli per uno sviluppo in fase clinica di questi complessi. Tra i diversi approcci utilizzati per superare questi problemi, la nano-formulazione sembra essere una delle soluzioni più promettenti, soprattutto per complessi metallici con azione antineoplastica. Recentemente, un gruppo di ricercatori di Hong Kong [C.-M. Che *et al.*, *Chem. Sci.*, 2017, **8**, 1942] ha messo a punto un sistema nanoconiugato multifunzionale a base di un complesso porfirinico di Au(III) coniugato a glicole polietilenico (Fig. 1a). L'impiego del PEG, che è un ben noto polimero a carattere idrofilico approvato dall'FDA per la formulazione di farmaci, oltre a rendere il complesso di Au(III) maggiormente solubile in acqua, minimizza le interazioni del complesso con proteine o altre biomolecole presenti nell'ambiente biologico, preservando il complesso da processi di decomposizione. Inoltre, il PEG conferisce un elevato carattere anfifilico al complesso, che è così in grado di riarran-



giarsi in ambiente acquoso in micelle di dimensioni nanometriche (ca. 120-200 nm, Fig. 1b). Tale nanoconiugato presenta un'elevata tossicità *in vitro* nei confronti di numerose linee di cellule tumorali umane, comprese alcune linee cellulari resistenti al cisplatino e alla doxorubicina, e dimostra, inoltre, una buona selettività d'azione verso le cellule tumorali rispetto a quelle sane. Buoni risultati sono stati ottenuti anche in esperimenti *in vivo*, osservando una bassa tossicità sistemica, accompagnata da un'inibizione nella crescita di tumori, compresi anche quelli resistenti al cisplatino. Il gruppo di Che ha sviluppato anche una nuova classe di derivati organometal-



lici ad elevata attività antitumorale sia *in vitro* che *in vivo* [C.-M. Che *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2017, **56**(14), 3892], costituiti da complessi ciclo metallati di Au(III) contenenti leganti di natura carbenica (**Au-NHC**, Fig. 1c). Una semplice modifica strutturale di questi complessi ha permesso di ottenere un utilissimo *probe* chimico (**Au-probe**, Fig. 1c), in grado di formare addotti covalenti con la proteina tramite irraggiamento sfruttando il pendaglio diazirinico, e di legarsi ad un fluoroforo attraverso *click-chemistry* sfruttando il pendaglio alchilico. **Au-probe** ha permesso di evidenziare che i complessi Au-NHC sono agenti anticancro *multi-target*, capaci di legarsi specificatamente a ben sei diverse *cellular proteins*, tutte considerate potenziali target anticancro. Questa caratteristica risulta molto interessante, soprattutto nel contrastare il fenomeno della resistenza ai farmaci antitumorali, che si verifica generalmente con agenti antitumorali *single-target*, come conseguenza di mutazioni genetiche del DNA molto frequenti nelle cellule tumorali. I complessi **Au-NHC** rappresentano quindi degli ottimi candidati nello sviluppo di antitumorali *multi-target*, caratterizzati da una potenziale *low drug resistance*.

Determinazione della struttura 3D di aptameri *single-strand* di DNA

Gli aptameri sono oligonucleotidi capaci di legarsi a specifici *targets* cellulari. Data la versatilità e semplicità del loro utilizzo come biosensori, stanno diventando una valida alternativa ai comuni *probes* basati su anticorpi. Formati da brevi sequenze di acidi nucleici, sono molto stabili, selettivi e possono essere utilizzati per diverse applicazioni in campo biomedico visto che riconoscono ioni, piccole molecole, co-fattori, RNA, proteine e oligosaccaridi o altri componenti cellulari compresi i batteri. La tecnica per la selezione degli aptameri è chiamata *Systematic Evolution of Ligands by Exponential Enrichment* (SELEX) e

si basa su un processo a più stadi in cui vengono selezionati aptameri di 20-25 nucleotidi da un insieme di sequenze *randomized* di RNA o DNA. La determinazione della struttura 3D di un aptamero, e quindi dell'interazione con un target proteico, potrebbe migliorare la selettività del bio-sensore e, di conseguenza, le sue potenzialità applicative. Inoltre, nota a livello molecolare l'interazione tra aptameri immobilizzati sulla superficie del bio-sensore si potrebbero progettare *probes* più selettivi e sensibili. Ad oggi i *tools* computazionali per la predizione strutturale di aptameri sono limitati alle sequenze *single-strand* di RNA mentre mancano per i sistemi più stabili ssDNA, di cui esistono poche strutture sperimentali. In questo lavoro [I. Jeddi, *Scientific Reports*, 2017, 1178], gli autori propongono una *pipeline* computazionale basata su quattro passaggi principali (Fig. 2) in cui diversi *tools* strutturali 2D e 3D vengono applicati per determinare la struttura di aptameri ssDNA. Nel primo passaggio si genera una struttura secondaria dell'aptamero a partire dalla sequenza di nucleotidi, in seguito (step 2) si genera un modello 3D equivalente di RNA, nel terzo step il modello 3D di RNA è trasferito in un modello 3D di DNA e nel passaggio finale (step 4) la struttura viene minimizzata. Il metodo è stato valutato selezionando 24 ssDNA con una struttura nota ottenendo dei buoni risultati soprattutto per strutture di DNA di tipo hairpin.

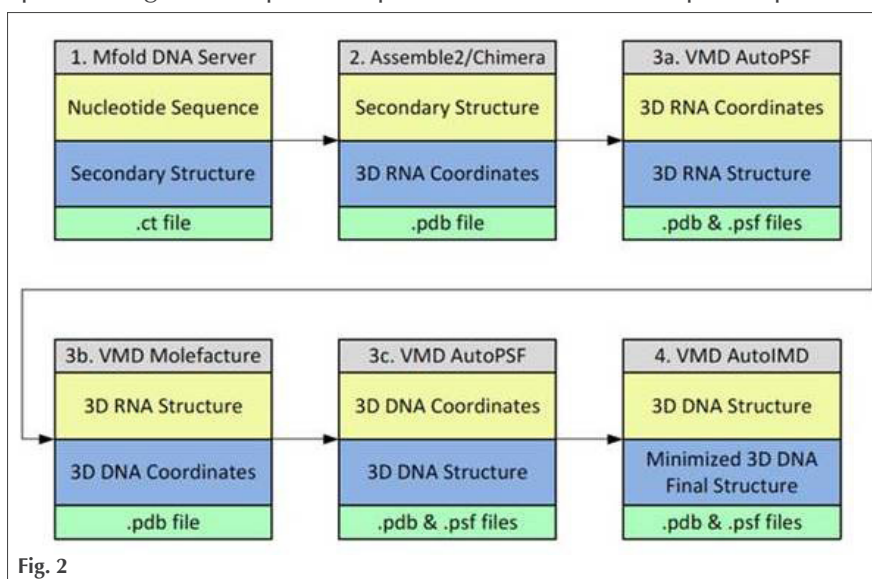


Fig. 2