

## **INIBITORI DI CHAPERONI MOLECOLARI E STAT5 COME NUOVI AGENTI TUMORALI**

I chaperoni molecolari (heat shock proteins, Hsp) sono proteine coinvolte in numerosi meccanismi atti a mantenere il funzionamento cellulare, come il corretto *folding* di proteine a livello citoplasmatico, o la stabilizzazione dei mitocondri, che limita il rilascio di fattori proapoptotici. Questi meccanismi sono spesso iperespressi in linee cellulari tumorali e causano resistenza ai trattamenti chemioterapici. Per questo motivo, l'utilizzo di inibitori di chaperoni molecolari può aggiungere nuove opportunità nella terapia antitumorale. Alcuni chaperoni molecolari, Hsp90 e 75 (TRAP1), sono anche coinvolti nel meccanismo di attivazione mitocondriale dell'apoptosi, meccanismo inibito in linee cellulari tumorali dalla sovraespressione di molecole Hsp. La veicolazione a livello mitocondriale di inibitori Hsp si prefigura come un possibile target per nuovi farmaci antitumorali.

Le proteine STAT5 sono coinvolte nella regolazione del ciclo cellulare, dell'apoptosi e della proliferazione cellulare tramite la modulazione della trascrizione genica. Si pensa che le STAT5 svolgano un ruolo chiave nella genesi di leucemie, data la loro persistente attivazione in alcune patologie cancerose ematiche. Per questo motivo, l'inibizione di STAT5 si presenta come un ottimo target per il trattamento di questo tipo di malattie oncologiche. Si è visto che nuovi composti, ottenuti da piccole variazioni strutturali della nota molecola neurolettica pimozide, sono in grado di interferire nella crescita cellulare di alcune linee leucemiche mielocitiche caratterizzate dalla sovraespressione del sistema Jak/STAT, inibendo la presenza di STAT5 fosforilato.

### **OBIETTIVI**

- Progettazione e sintesi di nuovi derivati per l'inibizione di proteine appartenenti alla famiglia delle Hsp, con particolare riguardo a Hsp75 mitocondriale.
- Sintesi e valutazione biologica di una possibile classe di antitumorali che utilizzi l'inibizione di STAT5 attivato come possibile alternativa terapeutica in casi di resistenza ad imatinib in leucemie mielocitiche.

### **STRUMENTAZIONI E METODI**

Metodi e apparecchiature standard per la sintesi organica. Uso di tecniche cromatografiche (HPLC preparativo, cromatografia flash) ed analitiche (spettrometria di massa, NMR, IR) per l'isolamento e la caratterizzazione dei prodotti sintetizzati. Ottimizzazione strutturale basata su informazioni di letteratura e sui risultati di prove biologiche preliminari sui nuovi composti.

### **DISCIPLINE COINVOLTE**

Chimica farmaceutica

### **GRUPPO DI LAVORO**

Riccardo Rondanin  
Romeo Romagnoli  
Barbara Cacciari

### **COLLABORAZIONI**

Prof. M. Landriscina (Università di Foggia), Dr. M. Tolomeo (Policlinico di Palermo)