

PROGETTAZIONE E SINTESI DI NUOVI AGENTI ANTITUMORALI

L'attività di ricerca è articolata su due tematiche principali:

- a) Sintesi e valutazione biologica di molecole bifunzionali ad attività antitumorale caratterizzate dalla presenza di funzionalità elettrofile agenti come accettori di Michael con nucleofili biologici.
- b) Sintesi di molecole agenti come inibitori della polimerizzazione della tubulina. Tali molecole sono derivati eterociclici del composto naturale combretastatina A-4 (CA-4) o della fenstatina di origine sintetica, in grado di legarsi alla tubulina nello stesso sito di legame della colchicina. È stato ampiamente dimostrato che l'inibizione del processo di formazione dei microtubuli, componenti principali del fuso mitotico, risulta spesso correlata alla distruzione del microambiente vascolare implicato nella crescita del tumore. Molecole dotate di tali caratteristiche, con duplice azione di inibizione della polimerizzazione della tubulina (TPI) ed una concomitante capacità di determinare la necrosi del sistema di vascolarizzazione del tumore (vascular disrupting agents, VDA) hanno dimostrato di contrastare efficacemente i processi neoplastici in modelli sperimentali.

OBIETTIVI

- Sviluppo di nuove molecole ad azione bifunzionale dotate di selettività nei confronti delle cellule neoplastiche ed in grado di agire su cellule "multi-drug resistant" (MDR).
- Progettazione, sintesi e valutazione preclinica di molecole con attività citotossica e VDR, quali potenziali agenti antitumorali con caratteristiche di "drug profiles".

STRUMENTAZIONI E METODI

I composti saranno sintetizzati con l'ausilio di attrezzature standard per la sintesi tradizionale in fase liquida. La struttura e la purezza dei composti saranno determinate tramite spettroscopia NMR, massa electrospray, UPLC, UV e IR.

DISCIPLINE COINVOLTE

Chimica farmaceutica, chimica organica, farmacologia, biologia molecolare

GRUPPO DI LAVORO

Romeo Romagnoli
Riccardo Rondanin

COLLABORAZIONI

Prof. S. Liekens (Laboratory of Virology and Chemotherapy, Rega Institute for Medical Research, Leuven, Belgium), Prof. F. Estévez (Department of Biochemistry, University of Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, Spain), Prof. G. Viola (Dipartimento di Pediatria, Laboratorio di Oncoematologia, Università di Padova), Prof. A. Brancale (Cardiff University, Welsh School of Pharmacy), E. Hamel MD, PhD (Toxicology and Pharmacology Branch, Developmental Therapeutics Program, Division of Cancer Treatment and Diagnosis, National Cancer Institute at Frederick, National Institutes of Health, Frederick), Dr. R. Ronca (Dipartimento di Medicina Molecolare e Traslazionale Unità di Oncologia Sperimentale ed Immunologia, Università di Brescia)