

Abstract

Dopo lo sviluppo del cis-platino nel trattamento del cancro, c'è stata una intensa attività di ricerca atta a valutare le proprietà antitumorali di altri complessi basati su metalli di transizione. Uno dei fattori che maggiormente limita la loro applicazione è la potenziale tossicità d'organo degli stessi. Ad esempio, recentemente l'attenzione è ricaduta su complessi a base di titanio che hanno mostrato buone proprietà citotossiche nei confronti di tumori solidi. Il vantaggio di tali complessi è la loro relativa biocompatibilità, che per lo più implica lievi e reversibili effetti collaterali. L'instabilità idrolitica dei più noti complessi a base di titanio e la formazione di diverse specie dopo aggiunta di acqua rendono problematica la loro applicazione e spingono la ricerca verso lo sviluppo di complessi relativamente più stabili con un ben definito comportamento all'idrolisi e interessanti proprietà citotossiche. Un forte legame del metallo al legante è altresì importante per evitare che questo si leghi totalmente alla transferrina e perda la possibilità di esercitare anche esso una attività citotossica.

Il titanocene dicloruro (Cp_2TiCl_2) mostra una modesta attività antiproliferativa in vitro ma promettenti risultati in vivo. Un importante lavoro è stato condotto al fine di sviluppare analoghi terapeutici del titanocene dicloruro, variando il centro metallico, i leganti leaving (Cl) e il legante ciclopentadienilico. In particolare, piccole modifiche del legante possono fortemente influenzare la stabilità all'idrolisi e l'idrosolubilità del complesso nonché la citotossicità.

Al fine di valutare i parametri che maggiormente influenzano l'attività citotossica, l'obiettivo principale del nostro lavoro è stata la sintesi e lo studio di vari complessi di titanio recanti diversi leganti coordinanti.

Abbiamo sintetizzato nuovi derivati titanocenici e semititanocenici, recanti diversi leganti ciclopentadienilici; tutti i complessi sono stati pienamente caratterizzati mediante NMR, analisi elementare e MS. Inoltre abbiamo studiato la stabilità all'idrolisi di questi complessi.

Partendo dal presupposto che una diversa attività citotossica dei complessi può essere correlata alla loro diversa stabilità idrolitica, quest'ultima rappresenta una prima possibile indicazione della loro citotossicità.

Tutti i complessi sintetizzati sono stati valutati per le loro proprietà citotossiche contro diverse linee cellulari tumorali. La maggior parte di questi composti hanno mostrato una significativa attività se paragonati al cis-platino.