

p53, definito come “*il guardiano del genoma*” è il principale regolatore del ciclo cellulare, attraverso un meccanismo trascrizionale e/o indipendente dalla trascrizione, p53, riesce ad attivare il segnale di morte apoptotica o arresto del ciclo cellulare, determinando in alcuni casi anche riparazione del DNA. In questo lavoro di dottorato sono riportati analoghi delle spiro [imidazo [1,5-c] tiazolo-3,3'-indolina] -2', 5,7 (6H, 7aH) -trione, precedentemente sintetizzati dal mio gruppo di ricerca, come modulatori di p53, con l'obiettivo di aumentarne l'attività antiproliferativa e migliorare la modulazione dell'attività di p53, attraverso l'inibizione di tale proteina con il suo regolatore negativo, la proteina MDM2. Il derivato 5-bromo-3'(cicloesano carbonil) -1-metil-2oxospiro [indolina-3,2'-tiazolidina] (**SM13**) è emerso come il composto più potente di tutte le serie sintetizzate, inibendo, in vitro, del 30% l'interazione p53-MDM2 a 5µM e la crescita di diverse cellule tumorali umane a concentrazioni nanomolari. Studi di docking hanno confermato le interazioni di **SM13** con la proteina *target*, spiegando i motivi della sua affinità con MDM2. **SM13** a 50 nM è in grado di indurre l'accumulo di p53, inducendo apoptosi senza influenzare, significativamente, la progressione del ciclo cellulare. Dopo aver dimostrato l'attività antiproliferativa di **SM13** su cellule tumorali p53 WT, è stata verificata la sua efficacia in linee cellulari p53 mutate, la cui mutazione è a carico della sua attività trascrizionale. Allo stesso tempo, sono stati eseguiti studi in vivo su topi nudi BALB/c, ed attraverso Western Blot è stata valutata l'espressione di tutti gli effettori dell'apoptosi. **SM13** riduce la proliferazione cellulare ed induce apoptosi in vitro, suggerendo che il suo effetto è indipendente dall'attività trascrizionale di p53. Al contrario, **SM13** ha avuto alcun effetto in una linea cellulare p53 nullo. In vivo, **SM13** ha ridotto la massa tumorale in modo dose-dipendente attraverso l'attivazione della cascata apoptotica. In generale, in questi studi si è evidenziato l'efficacia di **SM13** come potenziale agente anticancro da utilizzare per il trattamento di tumori p53-dipendente, anche in assenza di attività trascrizionale di p53. Una seconda parte del mio dottorato di ricerca è stata, invece, dedicata, alla sintesi di una serie di derivati altamente funzionalizzati a *scaffold* DNTQ. La maggior parte dei composti sintetizzati esercita, in vitro, un effetto citotossico contro diverse linee cellulari tumorali maggiore della doxorubicina. In particolare N- (4-clorobenzil) -4,9-diosso-3- (2- (piperidin-1-il) acetammido) -2,3,4,9-tetraidronafto [2,3-b] tiofene-3 - carbossammide (composto **14**), ha mostrato una ridotta cardiotossicità ed una distribuzione principalmente nel citoplasma nella linea tumorale del glioblastoma umano (LN229). Inoltre, composto di **14** ridotto sia l'assorbimento di glucosio cellulare che l'espressione della via serina / treonina chinasi AKT, innescando l'apoptosi cellulare. Questi dati suggeriscono che i derivati altamente funzionalizzati a *scaffold* DTNQ sono promettenti agenti farmacologici per lo studio di tumori solidi umani.