

## Prof. Antonello Merlino

### Studi cristallografici per la determinazione del meccanismo d'azione di metallofarmaci antitumorali

Il cisplatino ( $cis\text{-Pt}(\text{Cl}_2(\text{NH}_3)_2]$ ) è ampiamente utilizzato, sin dalla fine degli anni '70, per la lotta al cancro, in particolare nel trattamento di tumori solidi. Studi cristallografici hanno permesso di ottenere informazioni importanti sul meccanismo d'azione di questo agente antitumorale: *in-vivo* il meccanismo d'azione del cisplatino prevede un processo di idrolisi e successivo *binding* al DNA, che induce modifiche strutturali sulla doppia elica dell'acido nucleico, che sono alla base dell'apoptosi. Sebbene il DNA è ormai un riconosciuto target del cisplatino e dei suoi derivati di seconda generazione, come carboplatino ed oxaliplatino, a causa dell'elevata reattività dei composti del Pt verso gli S- e gli N-donatori, gli studi sulle interazioni del cisplatino e dei suoi derivati con biomolecole intracellulari (ricche di tioli o His) sono di grande rilevanza. Per esempio, il processo di riconoscimento proteina-cisplatino gioca un ruolo cruciale nel trasporto, nell'azione farmacologica, nell'*uptake*, nella biodistribuzione e nel profilo tossicologico del farmaco.

Lo studio delle interazioni tra metallofarmaci e proteine è ancora più rilevante nel caso dei complessi antitumorali a base di Ru e Au, dal momento che le proteine rappresentano il più probabile target di questi composti. La conoscenza dettagliata dei meccanismi di riconoscimento molecolare alla base dell'interazione tra proteine e complessi di Au e Ru è cruciale per comprendere in dettaglio il loro meccanismo d'azione; si pensa che queste molecole possano essere infatti attivate dopo il *binding* alle proteine.

In questo corso destinato ai dottorandi saranno mostrati i risultati di studi volti alla determinazione del meccanismo d'azione di farmaci antitumorali a base di Pt- Ru- e Au. In particolare, saranno descritti in dettaglio gli studi sull'interazione di metallofarmaci, come cisplatino, carboplatino ed oxaliplatino, con DNA e proteine. Importanti risultati ottenuti analizzando il processo di riconoscimento proteina-complessi di Ru saranno discussi. Studi strutturali recenti sulle basi molecolari del processo di riconoscimento proteina-complessi di Au saranno analizzati.

### Crystallographic studies to delineate the modes-of-action of anticancer metallodrugs

Since the end-1970s, cisplatin [ $cis\text{-Pt}(\text{Cl}_2(\text{NH}_3)_2]$ ] has widely used for effective treatment against cancer, particularly for treating solid tumors. Crystallographic studies have helped in the elucidating the mechanism of action of this antitumor agent: the *in-vivo* mechanism of action of cisplatin involves its aquation and DNA binding, which induces structural modifications on nucleic acid double helix leading to apoptosis. Although DNA is, probably, the final target of cisplatin and of its second generation derivatives carboplatin and oxaliplatin, because of the strong reactivity of Pt compounds toward S- and N-donors, interactions between these molecules and intracellular (thiol-rich or His-rich) biomolecules are also important. For example, the process of protein-cisplatin recognition is crucial in determining cisplatin transport, its pharmacological action, uptake, biodistribution and toxicity profile.

Ruthenium and gold coordination compounds are currently the most promising metal-based chemotherapeutics after platinum compounds. Proteins represent the most probable *in vivo* targets for these compounds. Thus, the precise knowledge of the interactions occurring between anticancer Au and Ru compounds and proteins is crucial to understand in depth their mode of action; indeed these molecules are believed to be activated upon protein interaction.

In this course, literature data that have allowed to delineate the mode of action of Pt-, Ru- and Au-based antitumor drugs will be shown, with special emphasis to the crystallographic studies on the interaction between metal-based drugs, like cisplatin, carboplatin and oxaliplatin, and both DNA and proteins. Important results obtained analyzing protein-ruthenium compound recognition will be discussed. Recent

structural studies that reveal the molecular bases of protein-gold compound recognition will be also analyzed.

The course will take place in May. If you are interested, please contact prof. Merlino before May 6<sup>th</sup>, 2017, ([antonello.merlino@unina.it](mailto:antonello.merlino@unina.it)).