



# SardiniaChem 2006

GIORNATA DI STUDIO DEDICATA ALLA CHIMICA ORGANICA  
DELLE MOLECOLE BIOLOGICAMENTE ATTIVE

5 Giugno 2006, Complesso Universitario di Monserrato, Cagliari



## COMITATO ORGANIZZATORE:

Salvatore Cabiddu - Università di Cagliari, Giovanna Delogu - CNR Sassari,  
Pier Paolo Piras - Università di Cagliari, Giampaolo Giacomelli - Università di Sassari

## HANNO CONTRIBUITO ALLA REALIZZAZIONE DEL CONVEGNO:

UNIVERSITÀ DI CAGLIARI; UNIVERSITÀ DI SASSARI-Dipartimento di Chimica; CNR-Istituto di  
Chimica Biomolecolare, Sezione di Sassari; SIGMA-ALDRICH Srl; EXACTA+OPTTECH Sardegna S.r.l.,  
CARLO ERBA REAGENTI; VWR INTERNATIONAL s.r.l.

**ATTIVITA' ANTI-PROLIFERATIVA E PRO-APOPTOTICA DI BIFENILI  
DERIVATI DALL'EUGENOLO E DALL'ISOEUGENOLO SU CELLULE  
TUMORALI DI MELANOMA MALIGNO.**

Marina Pisano, Maria Giovanna Tilocca, Monica Loi, Maria Elena Mura, Giuseppe Palmieri, Davide Fabbri, Maria Antonietta Dettori, Giovanna Delogu e Carla Rozzo.

Istituto di Chimica Biomolecolare - CNR - sede di Sassari

Traversa La Crucca ,3 - 07040 Li Punti - Sassari

Il melanoma maligno è un tumore molto aggressivo e resistente alla maggior parte dei chemioterapici correntemente in uso. La prevenzione e la diagnosi precoce sono per ora i soli mezzi efficaci contro questa neoplasia la cui incidenza nei paesi sviluppati è quasi triplicata negli ultimi 30 anni. Nell'ambito della ricerca di nuovi agenti terapeutici contro il melanoma maligno si è cercato di individuare nuovi composti a potenziale attività antitumorale in grado di contrastarlo. A questo scopo abbiamo testato alcuni composti sintetici e naturali correlati all'eugenolo su colture cellulari primarie di melanoma maligno derivate da campioni biotipici. Di tutti i composti testati i monomeri, eugenolo e isoeugenolo nonché i rispettivi derivati metilati, metil-eugenolo e metil-isoeugenolo non sembrano avere attività antiproliferativa sulle linee tumorali utilizzate. Al contrario le forme dimere (bifenili) esplicano un'azione antiproliferativa, che risulta molto blanda per il deidrodieugenolo, più evidente per il *O,O'*-dimetil-deidrodieugenolo e significativamente marcata per il 6,6'-dibromo-deidrodieugenolo racemo ed in particolare per uno dei suoi due enantiomeri.

Per il *O,O'*-dimetil-deidrodieugenolo sono state calcolate delle  $IC_{50}$  comprese fra 30 e 40  $\mu$ M mentre per il deidrodieugenolo bromurato, si sono evidenziate  $IC_{50}$  comprese fra 20 e 40  $\mu$ M sulle diverse linee di melanoma maligno. L'enantiomero (*aS*) di tale composto ha rivelato una attività citotossica maggiore rispetto al racemo ed all'enantiomero (*aR*). Tale attività inoltre risulta essere selettiva contro le cellule tumorali e non avere effetto su fibroblasti normali, ottenuti da donatori sani. Focalizzando l'attenzione su tale composto

sono stati studiati in maggiore dettaglio i tempi di azione e la dose minima efficace sulle linee cellulari di melanoma maligno in nostro possesso.

Successivamente abbiamo indagato per verificare se l'azione citotossica del 6,6'-dibromo-deidrodieugenolo, nella sua forma enantiomericamente pura (aS), coinvolgesse l'apoptosi, meccanismo di autodifesa cellulare che nella maggior parte dei tumori risulta interrotto o mancante e che in genere viene indotto o ripristinato nelle terapie antineoplastiche. Esperimenti di TUNEL ("TdT-mediated dUTP nick end labeling") condotti sulle cellule di melanoma maligno trattate con il dibromo-deidrodieugenolo-(aS) per l'individuazione di eventi apoptotici, sono risultati parzialmente positivi, evidenziando la presenza di DNA apoptotico all'interno dei nuclei in percentuali variabili a seconda della linea cellulare studiata.

#### **Bibliografia:**

- Armstrong BK, Kricger A. The epidemiology of UV induced skin cancer. *J. Photochem. Photobiol. B.*, **63**: 8-18, 2001.
- Delogu G., Fabbri D., Dettori M.A., Forni A., Casalone G. Enantiopure 2,2'-dihydroxy-3,3'-dimethoxy-5,5'-diallyl-6,6'-dibromo-1,1' biphenyl: a conformationally stable C2 dimer of a eugenol derivative. *Tetrahedron: Asymmetry.* **15**: 275-282, 2004.
- Ghosh R, Nadiminty N, Fitzpatrick JE, W L. Alworth, Slaga TJ, and Kumar AP. Eugenol Causes Melanoma Growth Suppression through Inhibition of E2F1 Transcriptional Activity. *J. Biol. Chem.*, **280**: 5812-5819, 2005.
- Okada N, Hirata A, Murakami Y, Shoji M, Sagakami H, Fujisawa S. Induction of cytotoxicity and apoptosis and inhibition of cyclooxygenase-2 gene expression by eugenol-related compounds. *Anticancer Research.* **25**:3263-3270, 2005.