

Sviluppo preclinico di nanoformulazioni a base di rutenio per la terapia del cancro

Grandi aspettative convergono nella ricerca multidisciplinare per lo sviluppo di farmaci efficaci e sicuri nella lotta al cancro. I complessi metallici hanno un eccezionale ma ancora poco esplorato potenziale biologico, che probabilmente nasconde nuovi farmaci antitumorali per un futuro impiego clinico. Considerando i limiti della chemioterapia convenzionale, design e sviluppo di chemioterapici a base di metalli alternativi al platino rappresentano un campo in rapida evoluzione in cui candidati farmaci potrebbero interagire con diversi targets biologici. Le piattaforme molecolari che essi originano sono infatti dotate di proprietà biochimiche uniche correlate alla selezione di specifici ligandi (a loro volta potenzialmente bioattivi), all'attività redox ed alla geometria di coordinazione. Di recente grande interesse è stato rivolto verso agenti antitumorali a base di metalli di transizione quali rutenio, palladio, rodio, iridio e oro. Tra questi, dopo cisplatino e congeneri, complessi a base di rutenio sono stati i primi a raggiungere trials clinici aprendo nuovi scenari per lo sviluppo di future strategie chemioterapeutiche [1]. In questo contesto, la nostra attività di ricerca si è recentemente focalizzata su un complesso bioattivo di rutenio(III) - chiamato AziRu - nanostrutturato in formulazioni nucleolipidiche progettate ad hoc per migliorarne stabilità e veicolazione. Combinando efficacemente nanomateriali anfifilici come nucleolipidi con AziRu, abbiamo sviluppato nanosistemi variamente funzionalizzati che si sono rivelati molto efficaci verso cellule tumorali [2, 3]. I nanosistemi più promettenti, sia neutri che cationici, hanno mostrato in vari modelli preclinici biocompatibilità nei confronti di cellule sane ed una significativa attività antiproliferativa verso tumori solidi umani tra cui quelli mammari. Il meccanismo di azione sembra basato su un'azione multitarget in grado di attivare pathways di morte programmata come apoptosi ed autofagia [4, 5]. Considerando che ad oggi un numero molto limitato di agenti a base di rutenio sono avanzati in studi clinici rispetto al loro potenziale e al numero dei derivati studiati, possiamo ragionevolmente guardare ai nostri nanosistemi biocompatibili come possibili candidati farmaci per trials clinici [6]. Pertanto, ulteriori sviluppi saranno focalizzati a nuove funzionalizzazioni dei nanosistemi per consentire targeting attivo verso specifiche cellule tumorali migliorando ulteriormente sicurezza ed efficacia delle nanoformulazioni; inoltre, studi SAR, analisi molecolari su pathways di morte cellulare programmata e su caratteristiche fenotipiche delle cellule tumorali, potrebbero far luce su possibili targets biomolecolari e modalità di azione.

1. M.G. Ferraro, M. Piccolo, G. Misso, R. Santamaria, C. Irace. *Bioactivity and development of small non-platinum metal-based chemotherapeutics*. **Pharmaceutics** 2022; 14(5): 954.
2. C. Irace, G. Misso, A. Capuozzo, M. Piccolo, C. Riccardi, A. Luchini, M. Caraglia, L. Paduano, D. Montesarchio and R. Santamaria. *Antiproliferative effects of ruthenium-based nucleolipidic nanoaggregates in human models of breast cancer in vitro: insights into their mode of action*. **Scientific Reports** 2017; 7, 45236.
3. M. Piccolo, G. Misso, M.G. Ferraro, C. Riccardi, A. Capuozzo, M.R. Zarone, F. Maione, M. Trifuoggi, P. Stiuso, G. D'Errico, M. Caraglia, L. Paduano, D. Montesarchio, C. Irace and R. Santamaria. *Exploring cellular uptake, accumulation and mechanism of action of a cationic Ru-based nanosystem in human preclinical models of breast cancer*. **Scientific Reports** 2019; 9(1), 7006.
4. M. Piccolo, M.G. Ferraro, F. Raucci, C. Riccardi, A. Saviano, I. Russo Krauss, M. Trifuoggi, M. Caraglia, L. Paduano, D. Montesarchio, F. Maione, G. Misso, R. Santamaria, C. Irace. *Safety and efficacy evaluation in vivo of a cationic nucleolipid nanosystem for the nanodelivery of a ruthenium(III) complex with superior anticancer bioactivity*. **Cancers** 2021; 13(20), 5164.
5. M.G. Ferraro, M. Bocchetti, C. Riccardi, M. Trifuoggi, L. Paduano, D. Montesarchio, G. Misso, R. Santamaria, M. Piccolo and C. Irace. *Triple Negative Breast Cancer Preclinical Therapeutic Management by a Cationic Ruthenium-Based Nucleolipid Nanosystem*. **Int. J. Mol. Sci.** 2023; 24(7): 6473.
6. M.G. Ferraro, M. Piccolo, G. Misso, F. Maione, D. Montesarchio, M. Caraglia, L. Paduano, R. Santamaria and C. Irace. *Breast cancer chemotherapeutic options: a general overview on the preclinical validation of a multi-target ruthenium(III) complex lodged in nucleolipid nanosystems*. **Cells** 2020; 9(6), 1412.