

New adenylic homodinucleotides with cytotoxic activity on mammalian cells.

ADP-ribosyl cyclases are ubiquitous enzymes responsible for synthesis from NAD^+ of the intracellular calcium-releasing signal molecules cyclic ADP-ribose (cADPR) and nicotinic acid adenine dinucleotide phosphate (NAADP⁺). Here we show that cyclases from lower and higher Metazoa also synthesize three adenylic dinucleotides from cADPR and adenine: diadenosine diphosphate (Ap2A) and two isomers thereof. These dinucleotides are present and metabolised in mammalian cells and affect intracellular calcium and cell proliferation. The Ap2A isomers are the first naturally-occurring nucleotides containing an N-glycosidic bond different from the usual C1'-N9. Ap2A stimulates, while P18 and P24 inhibit colony growth from human hemopoietic progenitors at submicromolar concentrations. P18 and P24 also exhibit cytotoxicity on hemopoietic and non-hemopoietic human tumor cell lines, holding promise as possible new anti-leukemic drugs.

Nuovi dinucleotidi adenilici con attività antitumorale.

Le ADP-ribosil ciclasti sono enzimi ubiquitari responsabili della sintesi da NAD^+ delle molecole segnale attive sul calcio intracellulare ADP-ribosio ciclico (cADPR) e acido nicotinico adenina dinucleotide (NAADP⁺). Qui si dimostra che le ciclasti di Metazoi, compreso l'uomo, possono sintetizzare tre nuovi dinucleotidi adenilici da cADPR e adenina: diadenosina di fosfato (Ap2A) e due suoi isomeri. Questi dinucleotidi sono presenti e vengono metabolizzati in cellule umane ciclasti-positive e modificano il calcio e la proliferazione cellulari. Gli isomeri dell'Ap2A sono il primo esempio di nucleotidi animali contenenti un legame N-glucosidico diverso da quello "canonico" C1'-N9. Ap2A stimola, mentre P18 e P24 inibiscono la crescita di colonie da precursori emopoietici (PE) umani a concentrazioni submicromolari. P18 e P24 sono citotossici anche su diverse linee cellulari tumorali umane, emopoietiche e non, e potrebbero rappresentare nuove molecole ad attività antitumorale