

FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS

**ESTUDIO DE FÁRMACOS MODIFICADOS POR COMPLEJACIÓN CON BIOMETALES.
DETERMINACIÓN DE SUS PROPIEDADES BIOLÓGICAS**

Actis Dato, Agustín

Williams, Patricia (Dir.), Ferrer, Evelina (Codir.)

Centro de Química Inorgánica "Dr. Pedro J. Aymonino" (CEQUINOR)

a.actisdato@quimica.unlp.edu.ar

PALABRAS CLAVE: cancer, hipertension, complejo, metal.

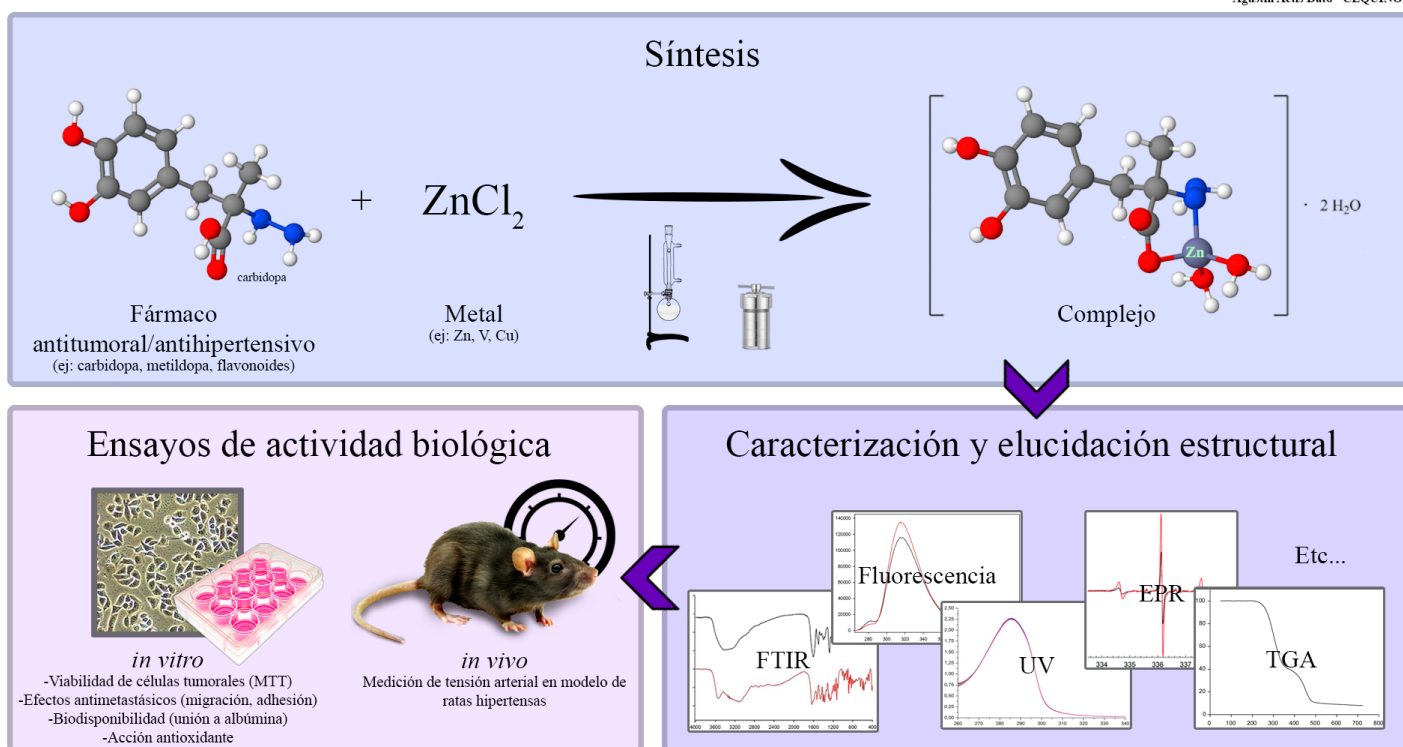
STUDY OF DRUGS MODIFIED BY COMPLEXATION WITH BIOMETALS. DETERMINATION OF ITS BIOLOGICAL PROPERTIES

KEYWORDS: cancer, hypertension, complex, metal

Resumen gráfico

Estudio de fármacos modificados por complejación con biometales. Determinación de sus propiedades biológicas.

Agustin Actis Dato - CEQUINOR





Resumen

En este plan de tesis se ha propuesto la generación de nuevos compuestos con actividad biológica a partir de la complejación de fármacos (principalmente antitumorales, antioxidantes y antihipertensivos) con metales con actividad biológica, como Zinc (II) y el catión oxidovanadio (IV) (V(IV)O). A través de la complejación se busca mejorar la biodisponibilidad, potencia y farmacodinamia de las moléculas de partida, así como reducir la toxicidad de estas. Hasta la fecha, se han utilizado como ligando los fármacos carbidopa y crisina (con actividad antitumoral), y metildopa (con actividad antihipertensiva), pudiéndose sintetizar dos complejos binarios de carbidopa-Zn(II) y metildopa-Zn(II), y un complejo ternario de crisina-V(IV)O-fenantrolina. Una vez logradas las síntesis, se realizaron caracterizaciones fisicoquímicas para elucidar la estructura de los productos, a través de técnicas de conductividad molar, reflectancia difusa, espectroscopías UV-Vis, FTIR y de fluorescencia, análisis elemental para hidrógeno, nitrógeno, carbono, zinc y vanadio, termogravimetría y resonancia magnética nuclear. Además, se determinó la solubilidad en distintos solventes, siendo esta una propiedad crucial para decidir si las nuevas moléculas podrán ser evaluadas en los ensayos de actividad biológica. El complejo crisina-V(IV)O-fenantrolina presentó una actividad citotóxica mayor sobre la línea tumoral A549 respecto a crisina y al complejo binario crisina-V(IV)O ya reportado, actuando

mediante generación de especies reactivas de oxígeno, daño a la membrana mitocondrial y alteración de los niveles de glutatión oxidado/reducido; además, el ingreso de vanadio a las células mejoró gracias a la presencia del grupo lipofílico fenantrolina. Para el complejo carbidopa-Zn(II) se está evaluando su acción antitumoral sobre la línea de cáncer de mama MDA-231 mediante ensayos de viabilidad (MTT). También se harán ensayos de adhesión, migración e invasión para determinar la actividad antimetastásica, y mediciones de especies reactivas de oxígeno y de potencial de membrana mitocondrial, entre otras, para predecir el mecanismo de citotoxicidad. La actividad antihipertensiva del complejo metildopa-Zn(II) se está midiendo, en colaboración con investigadores del Centro de Investigaciones Cardiovasculares (UNLP), en un modelo de ratas hipertensas (SHR). Para la determinación de la presión arterial se utiliza un equipo no invasivo que consta de un cepo para ratas y un sensor de presión arterial que se coloca en el tercio medio de la cola del animal y que funciona de forma análoga a un esfigmomanómetro. Por último, todos los complejos se someterán a ensayos de interacción con albúmina sérica bovina, los cuales darán una idea de cómo se modifica la biodisponibilidad de los compuestos de partida debido a la complejación con el metal.