

FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS

DISEÑO Y SÍNTESIS DE NUEVOS COMPUESTOS FLUORADOS BIOACTIVOS CON POTENCIALES CAPACIDADES FARMACOLÓGICAS ANTICANCERÍGENAS Y ANTIDEPRESIVAS

Caro Ramirez, Janetsi Y.

Ferrer, Evelina (Dir.),

Naso, Luciana (Codir.)

Centro de Química Inorgánica "Dr. Pedro J. Aymonino" (CEQUINOR).
caroianetsi@quimica.unlp.edu.ar

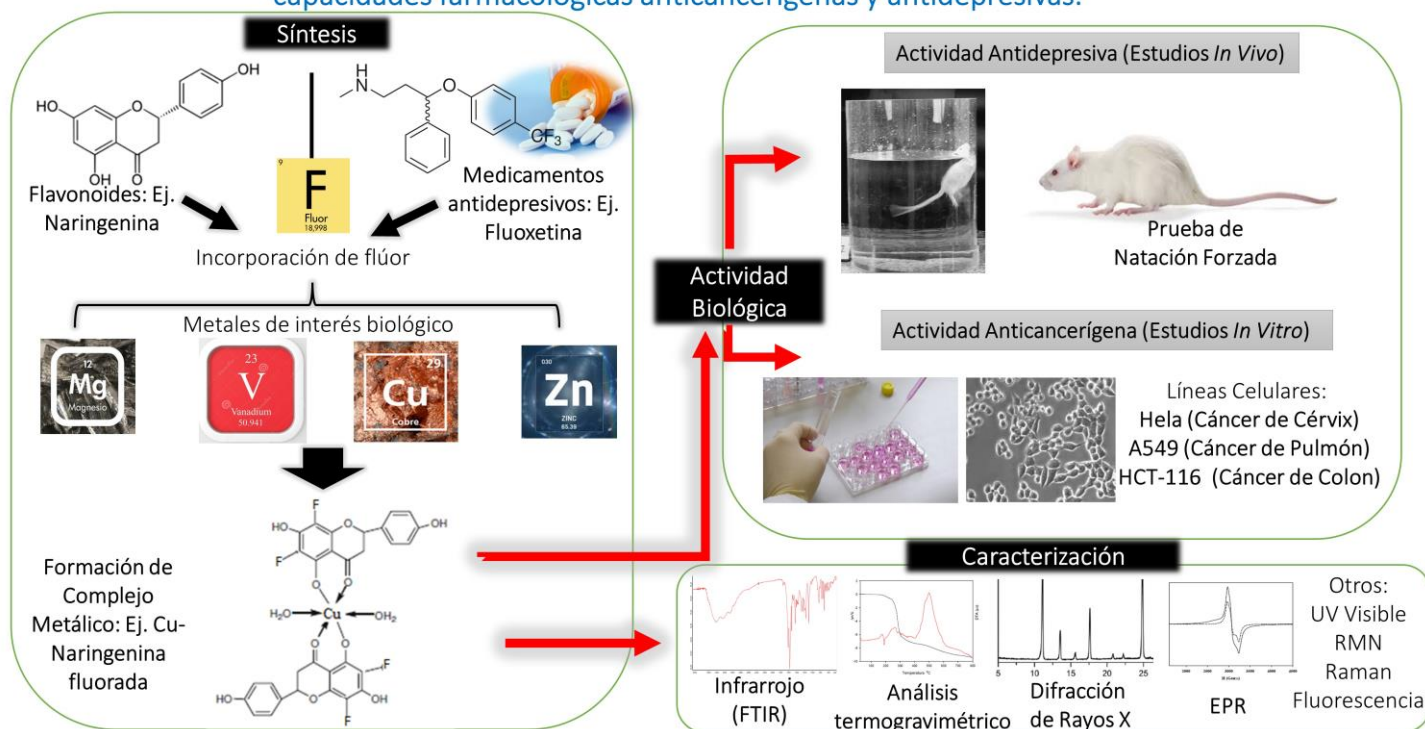
PALABRAS CLAVE: química de coordinación, cáncer, depresión.

DESIGN AND SYNTHESIS OF NEW BIOACTIVE FLUORINATED COMPOUNDS WITH POTENTIAL ANTICANCER AND ANTIDEPRESSANT PHARMACOLOGICAL CAPACITIES

KEYWORDS: coordination chemistry, cancer, depression.

Resumen gráfico

Diseño y síntesis de nuevos compuestos fluorados bioactivos con potenciales capacidades farmacológicas anticancerígenas y antidepresivas.





Resumen

La formación de complejos de coordinación es una estrategia útil en el diseño de fármacos, ya que pueden mejorar e incluso otorgar nuevas propiedades farmacológicas que el ligando aislado, mediante una modificación favorable de su estructura o por los cambios en la biodisponibilidad, brindando así un enorme potencial terapéutico. Los compuestos que contienen flúor han significado un avance en la química medicinal de este elemento. La electronegatividad, el pequeño tamaño, la lipofilia y las interacciones electrostáticas que produce el flúor influyen dramáticamente en la reactividad química de los compuestos, siendo la principal estrategia actualmente utilizada en el diseño de fármacos, a fin de obtener mejoras en la eficacia terapéutica y en las propiedades farmacológicas. En primera instancia se pretende modificar estructuralmente fármacos y sustancias naturales mediante la incorporación de flúor en su estructura molecular y posteriormente utilizarlos en la formación de sales, co-cristales y complejos metálicos. Se seleccionarán metales de interés biológico tales como: V(IV), V(V), Zn(II), Cu(II), Mg(II), para generar los nuevos complejos de coordinación, además se seleccionaran como ligandos compuestos que tengan incidencia en el cáncer, tales como derivados de flavonoides de reconocida capacidad anticancerígena, se realizarán estudios in vitro, observando el efecto sobre la viabilidad de células tumorales en cultivo A549, HeLa y HCT-116 (cáncer humano de pulmón, de cérvix, de colon,

respectivamente) y células normales HEK y HaCat (células embrionarias de riñón humano y queratinocitos respectivamente), mecanismos de acción, biodisponibilidad y estudio de efectos antimetastásicos (adhesión, invasión y migración). Uno de los ligandos utilizados durante el desarrollo de este plan de investigación fue la naringenina, el cual es un flavonoide con importantes propiedades anticancerígenas y antioxidantes, se procedió a realizar la síntesis del complejo usando el cobre(II) como núcleo metálico y como coligando la batofenantrolina. La caracterización del compuesto obtenido se realizó por diferentes técnicas fisicoquímicas y espectroscópicas: RMN, ESI-MS, FT-IR, Raman, TGA, EPR, UV-Vis, entre otras. Además, se estudió la viabilidad celular en células de adenocarcinoma humano de pulmón (A549), encontrándose una mejora en la actividad biológica del complejo al compararla con el ligando libre. Además de estudios anticancerígenos también se realizarán estudios de actividad antidepresiva, partiendo de ligandos cuya actividad antidepresiva este demostrada como sertralina, clomipramina, carbamazepina, buscando potenciar su actividad biológica y disminuir efectos secundarios. La evaluación de la actividad antidepresiva se determinará realizando estudios in vivo en modelos de ratas validados, mediante la prueba de natación forzada en ratas Wistar, prueba del campo abierto y variación de masa corporal.