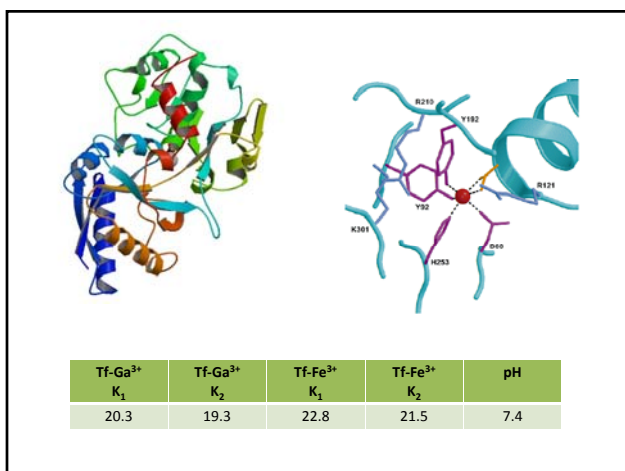
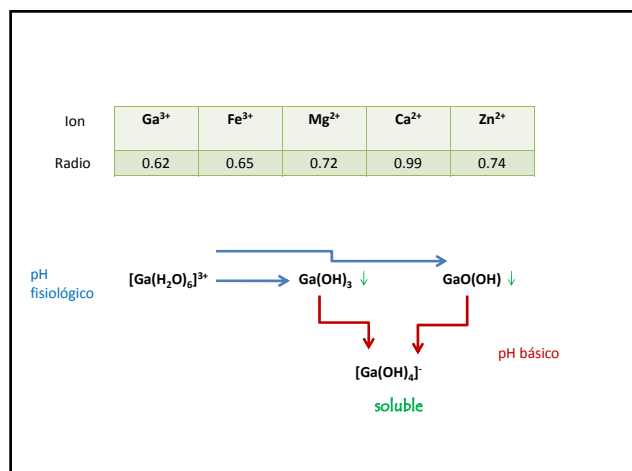
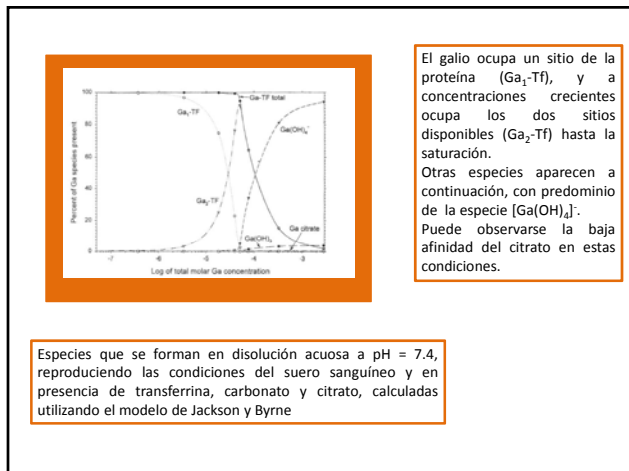
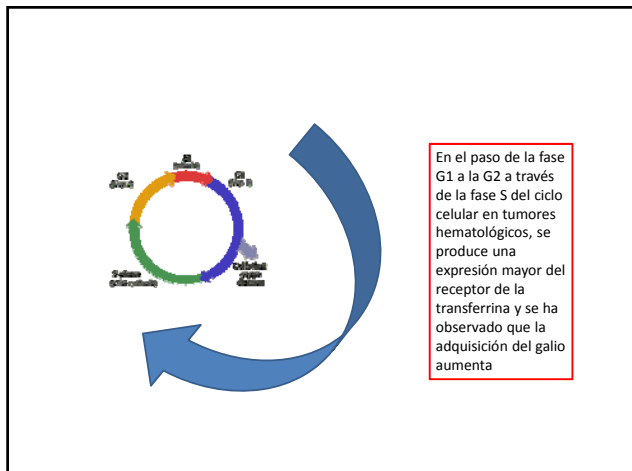
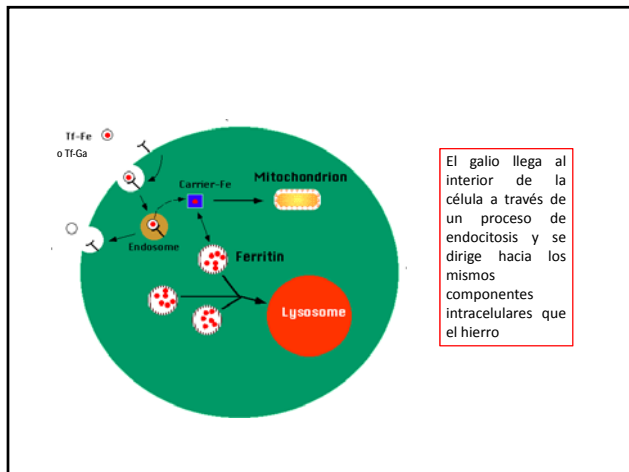
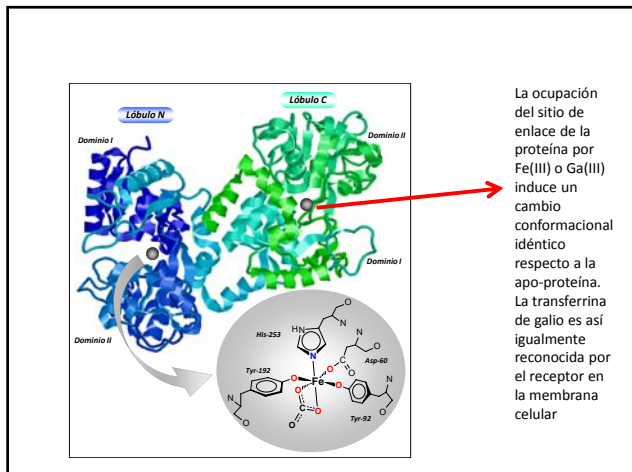
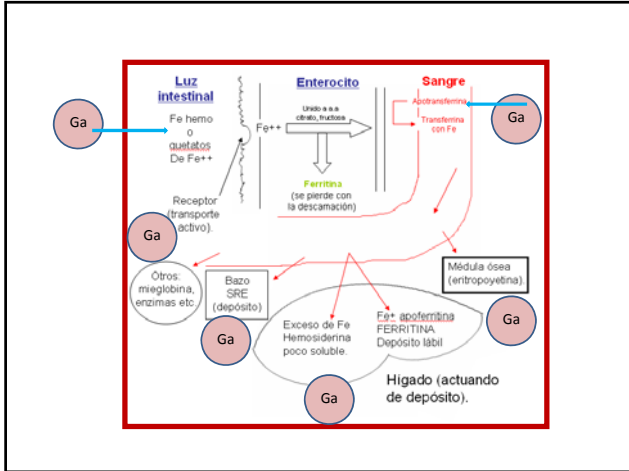


COMPUESTOS DE GALIO COMO ANTITUMORALES







¿Qué es el hidroxiapatito?

Nombre genérico de diversos minerales cuya fórmula general es:

$$D_5T_3M$$

Catión divalente: Ca²⁺, Ba²⁺ Oxi-anión trivalente: PO₄³⁻, AsO₄³⁻ Anión monovalente: OH⁻, F⁻, Cl⁻

CELDILLA UNITARIA = D₁₀T₆M₂

$$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$$

Sensible al ataque por ácidos

The 3D model shows a unit cell with atoms represented by colored spheres. Labels 'D', 'T', and 'M' point to different positions within the crystal structure.

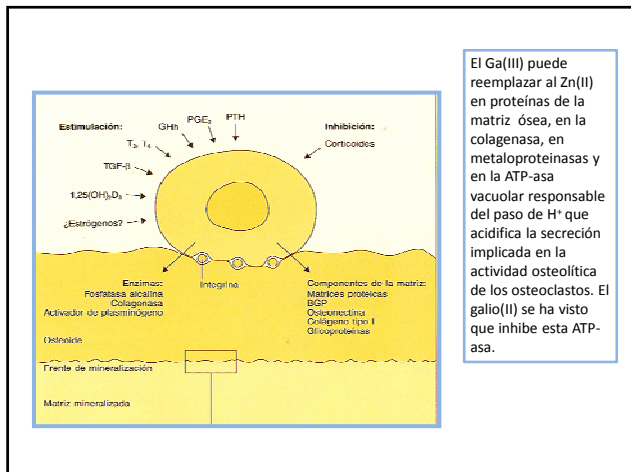
Osteoclasto implicado en la resorción del hueso. Los osteoclastos están pegados a la superficie de tejido óseo que debe ser eliminada.

Osteoblastos, implicados en la remodelación del hueso y están pegados a la matriz ósea que va a ser regenerada. Sintetizan el colágeno.

OSTEOBLASTO

MATRIZ ÓSEA ORGANIZADA

The diagram shows the hierarchical structure of collagen. It starts with individual amino acid residues (Gly, Pro, Hydroxy-Pro, Hydroxy-Pyr, Gly) and their corresponding side chains. These form a triple helix structure, which then aggregates into a microfibril, and finally into a thick collagen fiber. A red box highlights the text 'Fibras de colágeno'.



El Ga(III) puede reemplazar al Zn(II) en proteínas de la matriz ósea, en metaloproteinasas y en la ATP-asa vacuolar responsable del paso de H⁺ que acidifica la secreción implicada en la actividad osteolítica de los osteoclastos. El galio(II) se ha visto que inhibe esta ATP-asa.

Ribonucleótido reductasa R2

La tirosina estabiliza el sitio activo cuando tiene Fe enlazado, pero cuando se introduce Ga(III) se desestabiliza

Centro activo de Fe(III) susceptible de ser desplazado por Ga(III)

MITOSIS

Interfase: Sin duplicar el ADN y la célula crece en tamaño y masa.

Profase: La cromatina empieza a condensarse y se forman los cromosomas.

Prometáfase: Los cromosomas han sido alineados por el huso mitótico.

Metáfase: Los cromosomas se alinean en el ecuador de la célula.

Anafase: Los cromosomas homólogos se separan y se dirigen a polos opuestos de la célula.

Telófase: Los cromosomas se envuelven en una membrana nuclear.

Citocinesis: La célula se divide en dos células hijas.

GaCl₃

Colchicina

CN1C=CC2=C(C=C1)C(=C(C=C2)OC)OC3=C(C=C(C=C3)OC)OC4=CC=CC=C4

Polimerización de la tubulina incide en la formación de los microtúbulos que intervienen entre la profase y metafase de la mitosis

El Mg²⁺ está presente en la polimerización de la tubulina

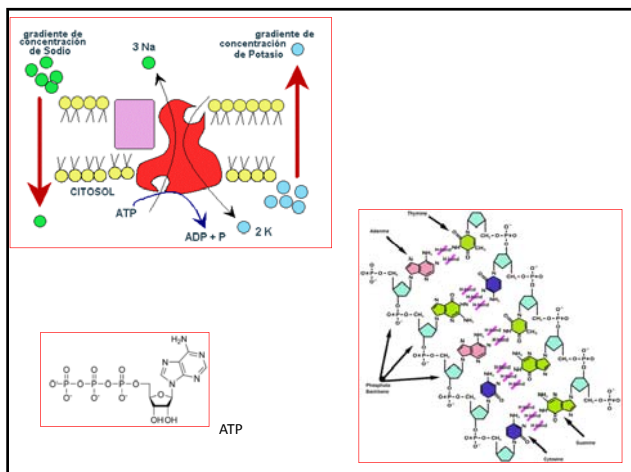
Microtúbulo

Protómero

Construction of Microtubules from α & β Tubulins

El Ga(III) puede competir con el Mg²⁺ y como consecuencia impedir la polimerización de la tubulina

El Galio unido a la tubulina inhibe la polimerización como lo hace la colchicina. El galio bloquea el sitio de unión de la colchicina y se comporta del mismo modo como inhibidor



$$\left[\text{Ga}^{3+} \left[\left(\text{O} \right)_2 \text{C} \left(\text{O} \right) \text{C} \left(\text{O} \right) \text{C} \left(\text{O} \right) \right]_3 \right] + \text{Citrato} + 3 \text{Na}^+$$

Nitrate de galio Citrato

GCN (Ganite™)

Aprobado en USA para usos terapéuticos en hipercalcemias relacionadas con algunos cánceres

El galio se encuentra en forma de complejo con el citrato, soluble, inyectable.

Se utiliza en procesos de hipercalcemia porque inhibe la resorción osteoclastica de los huesos. No entra en la red del hidroxiapatito pero se deposita en la superficie de los huesos como fosfato de galio.

Ha mostrado actividad inmunomoduladora debido a la activación y proliferación de algunas células T y a la inhibición de la secreción inflamatoria de citoquinas

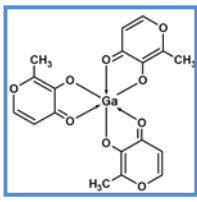
GaCl_3
Cloruro de Galio GC

Este compuesto se encuentra en fase de pruebas clínicas con potencial uso terapéutico.

Activo en tumores en fase de crecimiento rápido. Más eficaz en ausencia de metástasis.

Administración por vía oral. Sin efectos tóxicos considerables. Se observan descensos suaves de magnesio y hemoglobina.

Se ha observado acción potenciadora del cisplatino en tratamientos de cáncer de pulmón



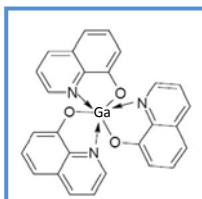
Maltolato de galio GM

Tris(3-hidroxi-2metil-4H-piran-4-onato) de galio (III)

Primer complejo de galio que entró en fase clínica. Compuesto activo que se suministra oralmente y es moderadamente soluble en agua y en lípidos.

Es activo en cáncer de próstata, mieloma, linfoma y cáncer de vejiga

Tiene aplicación en procesos inflamatorios, reduciendo considerablemente la degradación de los huesos en la artritis reumatoide.



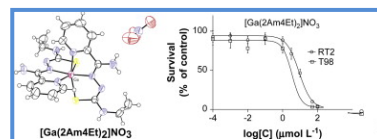
Quinolinato de galio GQ
Tris(8-quinolinato) de galio(III)

Presenta elevada biodisponibilidad en tratamiento del cáncer por vía oral.

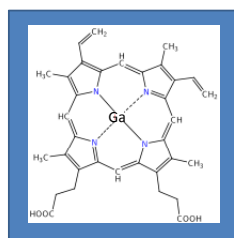
Inhibe la proliferación celular de células de adenocarcinoma humano de pulmón.

Presenta también efecto anti hipercalcémico

Este compuesto entró en pruebas clínicas humanas en 2004



Otro complejo de Ga(III) ha dado valores de orden nanomolar para el IC₅₀ contra líneas tumorales de cáncer de ovario (41M), de mama (SK-BR-3) y de colon SW-480). Dado que los valores son similares a los obtenidos para el ligando solo, falta completar la investigación para ver si el galio ayuda a entrar el compuesto en células cancerígenas

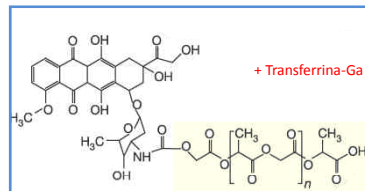


Protoporfirina IX de Ga(III) GaPPIX

Ha mostrado actividad inhibitoria del crecimiento de muchos agentes patógenos y contra el parásito de la malaria *Plasmodium falciparum*

La actividad antibacteriana parece deberse a que el compuesto de galio entra en la bacteria a través de los sistemas que adquieren el grupo hemo y la toxicidad puede deberse a la incorporación de la molécula a oxidasas citocromo/quinólicas.

Ensayos in vivo han demostrado que no existen efectos tóxicos agudos.



+ Transferrina-Ga

Conjugado de doxorubicina con Transferrina en la que el Ga(III) puede enlazarse

Ha mostrado una actividad contra el cáncer de mama 100 veces superior a la de la doxorubicina sola y 10 veces superior a la de la doxorubicina conjugada con transferrina portadora de Fe(III)

CONCLUSIONES

El galio(III) fue el segundo metal que mostró actividad contra tumores malignos en humanos, después de la incorporación de los fármacos de platino en la práctica rutinaria clínica.

Tiene la exclusividad de inhibir el crecimiento de tumores como un simple catión, principalmente a causa de su semejanza con el Fe(III). A pesar de su incapacidad para cambiar de estado de oxidación, como hace el Fe(II) a Fe(III), interfiere seriamente en la adquisición celular del hierro en la sangre por su interacción competitiva con la transferrina y su capacidad de ser reconocido la Tf-galio por el receptor.

La inhibición de la polimerización de la tubulina es un hecho importante por bloquear el ciclo celular e impedir la reproducción celular. En este caso compete con el Mg(II).

Los complejos de Galio pueden superar los inconvenientes de las sales simples de galio.

Es un reto, la investigación sobre los mecanismos de actuación que no están suficientemente explorados hasta el presente