

Compuestos antitumorales de platino y de rutenio

Grupo de Bioinorgánica
Departamento de Química Inorgánica
Universidad de Barcelona
España



Dra. Amparo Caubet
Dra. M^a José Prieto

Doctorandos:
André Nuno Costa
Flavia Barragán
Esther Escribano
Luis Antonio Medina

Alumnos de Master Oficial:
Jordi Grau
Rubén Sáez
Helena Guiset

Síntesis y caracterización de compuestos de paladio, platino y rutenio

Estudios de la interacción con DNA:
dicroísmo circular
electroforesis en gel de agarosa
medidas de viscosidad
AFM

Estudios de interacción con proteínas
Vehiculización con péptidos, proteínas

Colaboraciones habituales

Dra. Julia Lorenzo
Prof. Xavier Avilés
Institut de Biomedicina i Biotecnologia, UAB

Dra. Verónica Noe
Prof. Carles Ciudad
Departament de Bioquímica
Facultat de Farmàcia, UB

Dra. Anna Massaguer
Dolors Carrión
Prof. Rafael de Llorens
Departament de Biologia
Universitat de Girona

*Estudios de
internalización
celular*

Ensayos de citotoxicidad

Dra. María A. Blasco, CNIO, Madrid

Inhibición de telomerasas

Dra. Helena Anselmo García
Universidade de Lisboa
Portugal

Organometálicos de rutenio

Dr. Vicente Marchán
Departament de Química Orgánica, UB

Síntesis de péptidos

Fuentes de financiación

MICINN

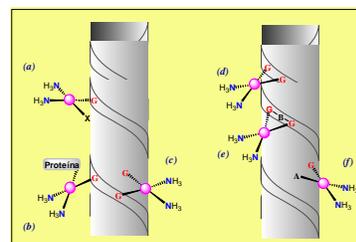
Proyectos: CTQ2005-01834 y CTQ2008-02064

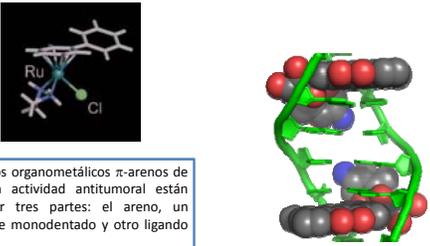
¿Qué hacemos?

Desde la década de los 90 hemos sintetizado muchos compuestos de platino(II) con ligandos muy diferentes, geometrías diferentes, isómeros *cis* y *trans*..... con el objetivo de ensayar la actividad antitumoral frente a líneas celulares resistentes y no resistentes al cisplatino.

Se trata de establecer relaciones actividad-estructura y de vehicular los compuestos selectivamente a células tumorales para evitar efectos secundarios

La diana de actuación del cisplatino se consideró, desde el principio, que era el DNA





Los compuestos organometálicos π -arenos de rutenio(II) con actividad antitumoral están integrados por tres partes: el areno, un ligando saliente monodentado y otro ligando bidentado.

Las características del ligando bidentado son importantes, pues la presencia de grupos NH o de grupos OH facilita la formación de enlaces de H.

El tamaño del areno influye en las interacciones de "stacking" con las bases del DNA.

Novakova O, Kasparikova J, Bursova V, Hofr C, Vojtkova M, Chen HM, Sadler PJ, Brabec V. Conformation of DNA modified by monofunctional Ru(II) arene complexes: Recognition by DNA binding proteins and repair. Relationship to cytotoxicity. *Chemistry & Biology* 2005, 12:121-129.

Estrategias para dirigir los complejos hacia las células tumorales

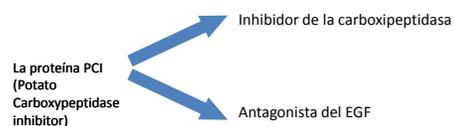
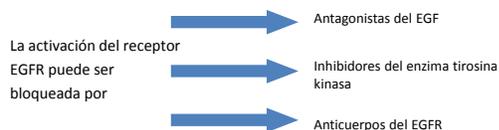
El factor de crecimiento epidérmico (EGF) es una proteína que induce a las células hacia la fase G1 del ciclo de la división celular. Es un requerimiento para la diferenciación de los tejidos epidérmicos.



EGF, y su receptor, EGFR juegan un papel muy importante. Ambos están implicados en los procesos de crecimiento de las células tumorales, de la invasión del tumor o de metástasis.

Antagonistas de factores de crecimiento

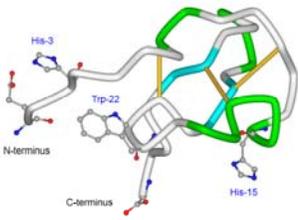
En la mayoría de los tumores de origen epitelial (carcinomas) se ha detectado sobre-expresión del receptor EGFR



La estructura primaria consta de 39 aminoácidos

Glu-Gln-His-Ala-Asp-Pro-Ile-Cys-Asn-Lys-Pro-Cys-Lys-Thr-His-Asp-Asp-Cys-Ser-Gly-Ala-Trp-Phe-Cys-Gln-Ala-Cys-Trp-Asn-Ser-Ala-Arg-Thr-Cys-Gly-Pro-Tyr-Val-Gly

El cambio de la glicina del extremo del C1 por una metionina, no afecta al plegado de la proteína. Los tres puentes S-S permanecen y el receptor del factor de crecimiento reconoce a la proteína.



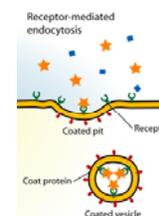
Es el primer antagonista del EGF descrito y es capaz de unirse al receptor EGFR sin activarlo. Como consecuencia se bloquean sus funciones y el PCI actúa como citostático.

Es capaz de enlazar compuestos de platino a través de la metionina terminal en la PCI mutada y de las histidinas 3 y 15 que orientan los anillos imidazólicos hacia la superficie.

C. Blanco-Aparicio, M. A. Molina, E. Fernández-Salas, M. L. Frazier, J. M. Mas, E. Querol, F. X. Avilés, R. de Llorens, *Journal of Biological Chemistry*, 1998, 273, 12370.

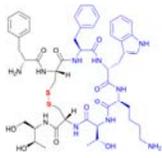
Se convierte así en un vehículo transportador de compuestos de platino hacia la membrana celular.

Un proceso de endocitosis posterior introduce en el citoplasma el compuesto de platino. Las células normales o carecen o expresan en proporciones muy pequeñas los receptores del factor de crecimiento en la membrana. Introduce, por tanto, selectividad hacia células tumorales



A. Martínez, V. Moreno, I. Sanglas, R. de Llorens, F. X. Avilés, J. Lorenzo, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2008, 16, 6832

Otros vehículos específicos para células tumorales



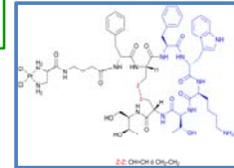
El Octreotide es un péptido cíclico que contiene dos aminoácidos *D* (*D*-Phe¹, *D*-Trp⁴) en su secuencia, y dos funciones amino (NH₂-Phe²; NH₂-Lys⁵), a las que se puede unir un complejo de platino.

El octreotide presenta actividad biológica y afinidad hacia ciertos receptores de la somatostatina.

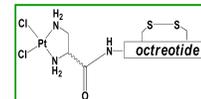
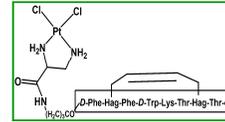
La somatostatina es una potente hormona endocrina implicada en la regulación de muchos procesos fisiológicos como la secreción, división celular, proliferación y apoptosis, que están modulados por 5 receptores acoplados a proteínas G (sst1-5) localizados en la membrana celular.

Aunque todos los receptores se expresan en diferentes grados en los tumores, la sobre-expresión del subtipo sst2 es mucho más importante.

Con objeto de evitar la interacción y ruptura subsiguiente del puente S-S se han sintetizado otros análogos estructurales del octreotide que mantienen la actividad citostática de la somatostatina. El puente, con cadena dicarba saturada o insaturada, se ancla en dos derivados de aminoácido, alilglicinas (Hag), introducidos en la cadena peptídica

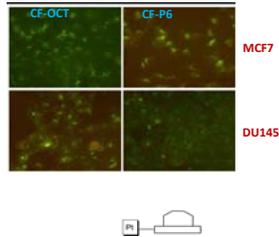
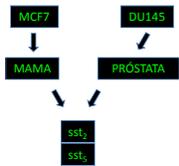


F. Barragán, V. Moreno, V. Marchán
Chem. Comm., 2009, DOI: 10.1039/B909658A



La inclusión de un grupo fluoróforo en el extremo de la cadena peptídica de los compuestos, nos ha permitido comprobar la internalización en varios tipos de células, de los análogos sintéticos.

Son otro tipo selectivo de vehículos hacia las células tumorales.

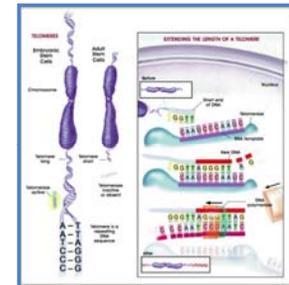


Telómeros y telomerasas

El envejecimiento celular es un estado de crecimiento irreversible asociado con cambios morfológicos y funcionales.

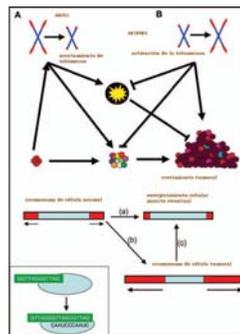
La señal de envejecimiento celular es el acortamiento de los telómeros, que está asociado al envejecimiento replicativo de la célula.

El mecanismo de actuación de las telomerasas se explica por su constitución que agrupa un RNA plantilla y una transcriptasa inversa



Un paso importante en el proceso de la carcinogénesis es la superación del envejecimiento normal celular y la adquisición de un potencial replicativo ilimitado. El mantenimiento de la longitud de los telómeros es la orden que se da a la célula para adquirir la "inmortalidad".

En este proceso están implicados dos mecanismos: la reactivación de la telomerasa, el enzima responsable del mantenimiento de la longitud de los telómeros en la mayoría de las células tumorales, y el alargamiento alternativo de los telómeros (ALT) por recombinación intratelomérica en células cancerígenas que no expresan telomerasa.

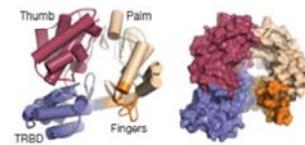


Los complejos de platino y de rutenio pueden inhibir la telomerasa y conducir a la pérdida de la "inmortalidad celular", al envejecimiento y a la muerte de las células.

Las telomerasas son posibles dianas de los complejos de platino(II) y de rutenio(II) para la terapia antitumoral

Estructura de la telomerasa *Tribolium Castaneum*

A.J. Gillis, A.P. Schuller, E. Skordalakes
Nature 2008, 455, 633



Organización del dominio TERT: el dominio TRBD es el que enlaza el RNA

Muchas gracias por su
atención



Us
esperem a
tots en
Barcelona