

# COMPOSTOS CICLOMETAL·LATS DE PLATÍ(IV): SÍNTESI, CARACTERITZACIÓ I ESTUDI DE L'ACTIVITAT BIOLÒGICA COM A POSSIBLES AGENTS ANTITUMORALS

Mònica Solé,<sup>a</sup> Margarita Crespo,<sup>a</sup> Josefa Badía<sup>b</sup> i Laura Baldomà<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Departament de Química Inorgànica i Orgànica, Secció de Química Inorgànica  
Universitat de Barcelona, Martí Franquès 1-11, 08028 Barcelona

<sup>b</sup> Departament de Bioquímica i Biologia Molecular, Facultat de Farmàcia  
Universitat de Barcelona, Av. Joan XXIII s/n, 08028 Barcelona



## INTRODUCCIÓ

És conegut que, des del descobriment del potencial terapèutic del cisplatí, ha esdevingut un dels medicaments més emprats en la quimioteràpia contra el càncer. Ara bé, tot i que s'ha utilitzat durant els últims trenta anys, el cisplatí presenta greus inconvenients, com els seus efectes secundaris i la capacitat de desenvolupar resistència després del seu ús. Per aquest motiu, l'estudi de medicaments basats en el platí continua sent una important àrea de recerca [1, 2].

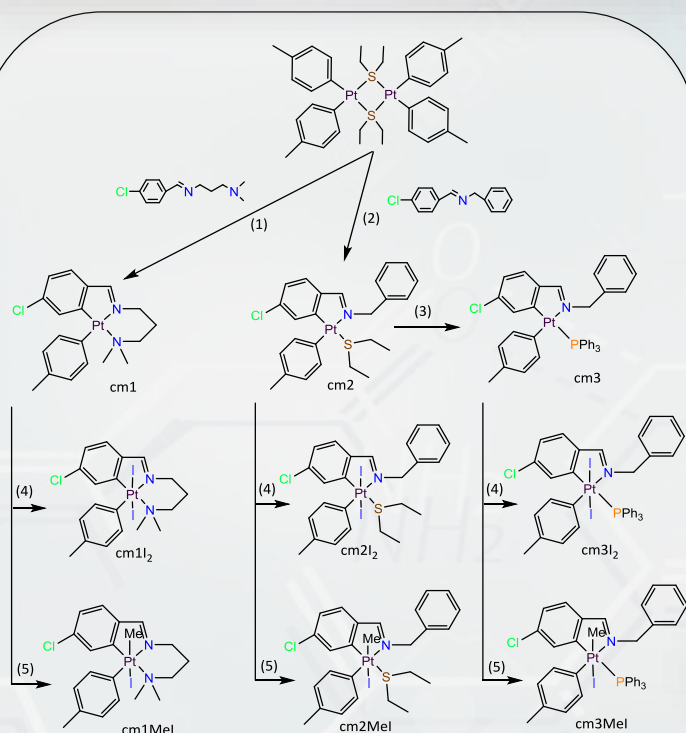
S'han investigat una gran varietat de complexos de platí(II) per les seves propietats anticancerígenes [3] però, més recentment, s'han considerat els compostos de platí(IV) com una opció prometedora per a convertir-se en nous medicaments contra el càncer, sent capaços de reduir o eliminar alguns dels desavantatges que presenten els complexos de platí(II) [4].

En aquest treball s'estudia la síntesi, la caracterització i l'activitat biològica de nous compostos ciclometal·lats de platí(II) i de platí(IV).

## OBJECTIUS

- Síntesi de nous compostos ciclometal·lats de platí(II) mitjançant la utilització de dues imines diferents com a lligands donadors.
- Síntesi de nous compostos ciclometal·lats de platí(IV) a través de reaccions d'addició oxidant.
- Caracterització de tots els compostos preparats.
- Estudi de l'activitat biològica com a possibles agents antitumorals.

## SÍNTESI



**Figura 1.** Esquema de la síntesi dels compostos ciclometal·lats de platí(II) i de platí(IV). (1) Toluè, reflux 6 h. (2) Toluè, reflux 2 h. (3) + PPh<sub>3</sub>, acetona, T ambient 2 h. (4) +I<sub>2</sub>, acetona, T ambient 2 h. (5) + MeI, acetona, T ambient 24 h.

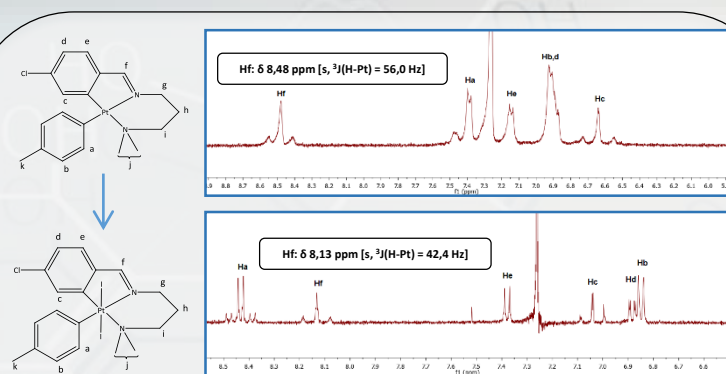
## CONCLUSIONS

- ✓ En aquest estudi, s'ha aconseguit sintetitzar i caracteritzar els compostos ciclometal·lats de platí(II) **cm1**, **cm2** i **cm3** amb èxit.
- ✓ S'ha demostrat que les reaccions d'addició oxidant de I<sub>2</sub> i MeI a compostos ciclometal·lats de platí(II) són un mètode adequat per obtenir els corresponents compostos ciclometal·lats de platí(IV) (**cm1MeI**, **cm1I<sub>2</sub>**, **cm2MeI**, **cm2I<sub>2</sub>**, **cm3MeI** i **cm3I<sub>2</sub>**). La seva caracterització mitjançant la utilització de diferents tècniques s'ha dut a terme correctament.
- ✓ Els estudis de migració del DNA mostren que el compost **cm1MeI**, a concentracions elevades, i el compost **cm3MeI**, a concentracions més baixes, són capaços d'interaccionar amb el DNA provocant un canvi en la seva mobilitat electroforètica.
- ✓ Els estudis d'inhibició dels diferents compostos sobre l'enzim topoisomerasa I mostren que cap dels compostos preparats té un efecte sobre aquest.
- ✓ Els compostos **cm1MeI**, **cm3MeI** i **cm1I<sub>2</sub>** resulten actius a concentracions baixes davant la inhibició de l'enzim topoisomerasa IIa.
- ✓ Els compostos preparats no presenten cap activitat inhibidòria davant de la catepsina B.

## BIBLIOGRAFIA

- [1] Wheate, N. J., Walker, S., Craig, G. E., Oun, R. *Dalton Trans.* **2010**, 39, 8113-8127.
- [2] Carnero, A., Navarro-ranninger, C., Mun, S. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 4806.
- [3] Guo, S., Mason, D. N., Turland, S. A., Lawrenz, E. T., Kelly, L. C., Fallon, G. D., Gatehouse, B. M., Bond, A. M., Deacon, G. B., Battle, A. R., Hambley, T. W., Rainone, S., Webster, L. K., Cullinane, C. *J. Inorg. Biochem.* **2012**, 115, 226-239.
- [4] Escolà, A., Crespo, M., López, C., Quirante, J., Jayaraman, A., Polat, I. H., Badía, J., Baldomà, L., Cascante, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, 24, 5804-5815.

## CARACTERITZACIÓ



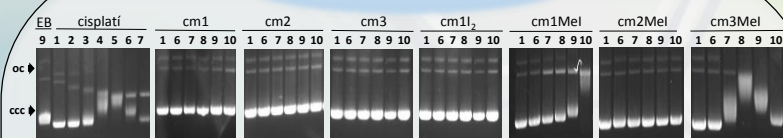
**Figura 2.** Caracterització mitjançant RMN de <sup>1</sup>H del compost **cm1** i **cm1I<sub>2</sub>**. Es poden observar els canvis que es produeixen en les constants d'acoblament J(H-Pl) i el desplaçament químic del protó imínic quan el compost de platí(II) s'oxida a platí(IV) a través d'una reacció d'addició oxidant.

La caracterització mitjançant les tècniques d'RMN de <sup>1</sup>H i de <sup>31</sup>P, espectrometria de masses, anàlisi elemental i, en alguns casos, difracció de raigs X, ha permès identificar perfectament tots els compostos ciclometal·lats de platí(II) i platí(IV) sintetitzats.

**Figura 3.** Estructura obtinguda mitjançant difracció de raigs X del compost **cm3**, realitzada per la Dra. Mercè Font-Bardia, Unitat de Difracció de RX, Centres Científics i Tecnològics de la Universitat de Barcelona (CCITUB).

## ACTIVITAT BIOLÒGICA

### Interacció amb el DNA

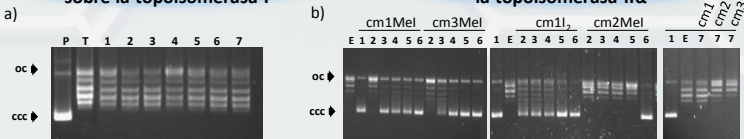


**Figura 4.** Interacció del DNA del plasmídi pBluescript SK+ (0,3 µg) amb bromur d'etidi, cisplatí i concentracions creixents dels compostos en estudi: Carril 1: en absència de compost. Carril 2: 0,5 µM. Carril 3: 1 µM. Carril 4: 2,5 µM. Carril 5: 5 µM. Carril 6: 10 µM. Carril 7: 25 µM. Carril 8: 50 µM. Carril 9: 100 µM i carril 10: 200 µM. oc = DNA circular obert; ccc = DNA circular tancat superenrotllat.

S'ha estudiat la capacitat dels compostos d'interaccionar amb el DNA a través del seu efecte en modificar-ne la mobilitat electroforètica d'aquest. Els resultats mostren una interacció del compost **cm1MeI** a concentracions iguals i superiors a 100 µM, i del compost **cm3MeI** a concentracions relativament baixes, com és 25 µM.

### Activitat inhibidòria sobre la topoisomerasa I

### Activitat inhibidòria sobre la topoisomerasa IIa



**Figura 5.** a) Anàlisi dels compostos com a possibles intercaladors del DNA o inhibidors de la topoisomerasa I. Tots els carrils contenen DNA incubat a 37 °C en absència de topoisomerasa I (carril P), en presència de topoisomerasa I (3 unitats) (carril T) o en presència de topoisomerasa I i els compostos indicats a la concentració de 100 µM: Carril 1: **cm1**. Carril 2: **cm2**. Carril 3: **cm3**. Carril 4: **cm1I<sub>2</sub>**. Carril 5: **cm1MeI**. Carril 6: **cm3MeI**. b) Anàlisi dels compostos estudiats com a inhibidors de la topoisomerasa IIa. Tots els carrils contenen DNA incubat a 37 °C en absència de topoisomerasa IIa (carril 1), en presència d'aquest enzim (carril E) o en presència de topoisomerasa IIa i els compostos indicats a les concentracions de: Carril 2: 5 Mm. Carril 3: 10 µM. Carril 4: 25 µM. Carril 5: 50 µM. Carril 6: 100 µM. Carril 7: 200 µM.

Cap dels compostos es mostra actiu com a intercalador del DNA o inhibidor de la topoisomerasa I. Per contra, els compostos **cm1MeI**, **cm3MeI** i **cm1I<sub>2</sub>** a concentracions baixes i el compost **cm2MeI** a concentracions elevades mostren activitat inhibidora de l'enzim topoisomerasa IIa. Cap d'aquests compostos s'ha mostrat eficaç com a inhibidor de la catepsina B (resultats no mostrats).

\*L'activitat citotòxica davant de diferents línies cel·lulars s'està investigant actualment.