

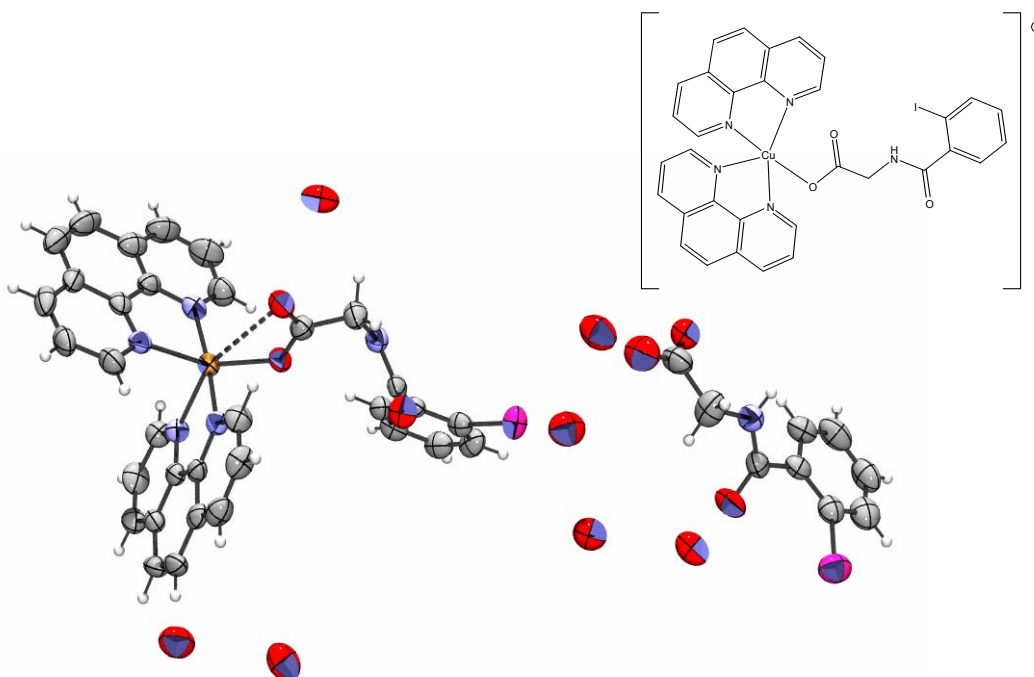


Figura 1. Cu-fenantrolina-àcid iodohipúric (estructura de difracció de raigs X i esquematització).

La UIB patentava un nou compost de coure per deturar l'avenç de certs tipus de càncer

El compost ha estat sintetitzat pel Grup de Química Bioorgànica i Bioinorgànica amb la participació del Grup d'Investigació en Biomedicina Molecular i Cel·lular

El Grup de Química Bioorgànica i Bioinorgànica i el Grup d'Investigació en Biomedicina Molecular i Cel·lular de la Universitat de les Illes Balears han patentat un compost de coure sintetitzat al seu laboratori que s'ha mostrat actiu en la detenció d'alguns tipus de càncer en experiments realitzats in vitro. Es tracta del complex ternari Cu-fenantrolina-àcid iodohipúric (figura 1) i els seus derivats.

La síntesi d'aquests composts s'emmarca en una de les línies de recerca del Grup de Química Bioorgànica i Bioinorgànica consistent a millorar les propietats de molècules amb propietats biològiques i/o farmacològiques conegudes o previsibles, que assaja la síntesi de nous composts mitjançant la introducció d'ions metàl·lics en les seves estructures. L'objectiu final és l'obtenció de molècules que poden tenir una aplicació farmacològica superior als composts originals.

Un exemple clàssic d'aquest camp de recerca i dels efectes dels ions metàl·lics el constitueix l'addició de coure a l'àcid acetilsalicílic (aspirina), que elimina la tendència d'aquest a desenvolupar en el pacient processos ulcerosos a l'aparell digestiu.

Amb l'interès fonamental d'estudiar la interacció entre ions metàl·lics i molècules d'interès biològic i/o farmacològic, els investigadors del Grup de Química Bioorgànica i Bioinorgànica de la Universitat de les Illes Balears han anat variant els tipus d'aquestes molècules que ha centrat la seva recerca. En un principi treballaren amb nucleòtids, pèptids i aminoàcids. La gamma de molècules s'amplià amb els anys, i el grup s'ha marcat més recentment nous objectius: l'obtenció de derivats sintètics de purines o pirimidines antivíriques i derivats d'àcids hipúrics (complexos ternaris amb bases nitrogenades). La patent ara registrada s'inclou en aquest darrer grup de composts.

Els investigadors partiren d'una molècula prou coneguda, l'àcid *o*-iodohipúric (I-hipH), un compost emprat per a la detecció (marcador) de la glàndula suprarenal en tècniques de diagnòstic per imatge com la gammagrafia, per sintetitzar un complex ternari que inclogués coure i dues fenantrolines (vegeu la figura 1). La fenantrolina és un compost de gran aplicació en química analítica per la seva capacitat complexant d'ions metàl·lics.

El grup comprovà que aquest producte, quan era dissolt en aigua, es degradava cap a un altre compost altament actiu. El que passava en dissoldre els cristalls de Cu-fenantrolina-àcid iodohipúric era la reducció espontània del Cu(II) a Cu(I), i es generava una espècie de gran capacitat nucleasa. La reacció observada havia estat descrita a la literatura però en tots els casos coneguts calia l'addició d'un reductor perquè es pogués desenvolupar el procés, mentre que en el cas del compost sintetitzat pels investigadors de la UIB, quan era dissolt en aigua, no calia l'addició de cap reductor per aconseguir el pas del coure estable al coure reactiu.

D'altra banda, el grup comprovà que aquest compost de coure actiu persisteix al cap de 24 hores des de l'inici de la dissolució.

Una vegada coneguda la possible activitat del producte, es va procedir a comprovar el grau de citotoxicitat del nou compost. Així, mitjançant la participació del Grup d'Investigació en Biomedicina Molecular i Cel·lular es realitzaren estudis amb teixits *in vitro* per tal d'assajar l'activitat del nou compost i dels seus derivats en teixits cancerosos.

El tractament del càncer mitjançant agents químics sempre és un àmbit de gran dificultat, perquè aquests agents tant poden actuar sobre cèl·lules canceroses com sobre teixit sa. Pràcticament l'única diferència existent entre unes i altres és que les primeres presenten una taxa molt més elevada de creixement.

En concret els investigadors empraren cèl·lules d'adenocarcinoma de pulmó cultivades in vitro per assajar l'efectivitat del compost, i comprovaren que a concentracions molt baixes era capaç de deturar la divisió cel·lular, mentre la seva acció era molt menor en cas de teixit sa, tal com demostraren experiments realitzats amb adipòcits. En qualsevol cas, els resultats palesaren que el compost sintetitzat és un citotòxic potent que indueix la cèl·lula a la mort a baixíssimes concentracions (nanomolar). Ara bé, per a certes concentracions l'estudi demostrà que només quedaven afectades les cèl·lules canceroses però no les de teixit sa, i aquesta discriminació a baixes concentracions del compost és el que el fa —i als seus derivats— un agent farmacològic potencial per combatre certs tipus de processos cancerosos. A la figura 2 es poden observar els resultats en teixit cancerós i en teixit control.

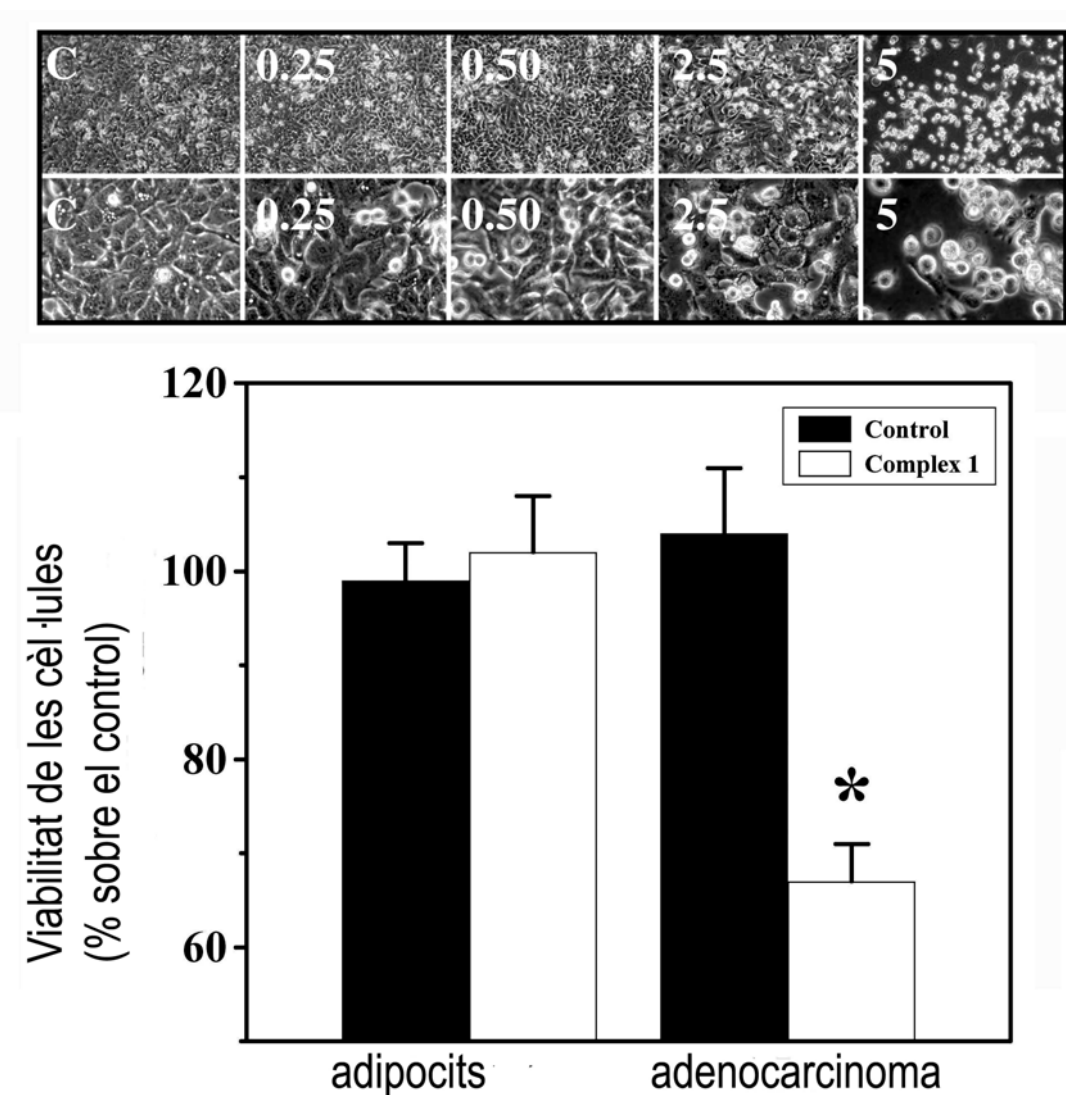


Figura 2. A la part superior, fotografies de les cèl·lules d'adenocarcinoma tractades amb el complex a diferents concentracions (0, 0,25, 0,5, 2,5 i 5 μM), on es pot veure l'efecte sobre la població (45 augments, fila superior) i l'efecte concret sobre les cèl·lules (180 augments, fila inferior). A la part inferior, la gràfica ens presenta l'efecte del compost sobre la viabilitat de les cèl·lules de teixit sa (adipòcits) i sobre teixit cancerós (adenocarcinoma) a una concentració 75 nM. En negre figuren els controls, és a dir, cèl·lules d'un i altre tipus no tractades. A aquesta concentració els adipòcits no es veuen afectats, mentre que les cèl·lules d'adenocarcinoma són destruïdes de forma significativa (*).

Títol de la patent

Síntesi i utilització del complex ternari Cu-fenantrolina-àcid iodohipúric i composts relacionats com a fàrmacs antitumorals

Referència: 200601111 (sol·licitud de patent nacional)

Inventors:

Dr. Àngel Terron Homar. Grup de Química Bioorgànica i Bioinorgànica
Dr. Àngel García Raso. Grup de Química Bioorgànica i Bioinorgànica
Dr. Pablo V. Escribá Ruiz. Grup d'Investigació en Biomedicina Molecular i Cel·lular
Sr. Miquel Barceló Oliver. Grup de Química Bioorgànica i Bioinorgànica
Dr. Jordi Martínez. Grup d'Investigació en Teràpia Cel·lular i Oncohematologia
Sr. Victòria Lladó. Grup d'Investigació en Biomedicina Molecular i Cel·lular
Sr. Iván López. Grup d'Investigació en Biomedicina Molecular i Cel·lular
Dr. Antonio Gutiérrez. Grup d'Investigació en Teràpia Cel·lular i Oncohematologia
Dr. Elies Molins. Laboratori de Cristal·lografia i Difracció de Raigs-X (Institut de Ciència de Materials de Barcelona: ICMAB-CSIC).