

Nuevos complejos ciclopentadienilo de titanio (IV) con ligandos quirales amino-oxima como potenciales agentes anticancerígenos.

Isabel de la Cueva-Alique¹, Laura Muñoz-Moreno², Ana M. Bajo², Eva Royo¹.

1 Departamento de Química Orgánica y Química Inorgánica, Facultad de Biología, Ciencias Ambientales y Química, Universidad de Alcalá, 28871 Alcalá de Henares, Madrid, España. Email: Isabel.cueva@edu.uah.es. **2** Departamento de Biología de Sistemas, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Alcalá, 28871 Alcalá de Henares, Madrid, España.

I Congreso de Señalización Celular, SECUAH 2016.

15-17 de marzo, 2016. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares, Madrid. España.

Palabras clave: Compuestos ciclopentadienilo de titanio; oxima; anticancerígeno; ADN; PC3.

Resumen

La aplicación de los complejos metálicos como fármacos antitumorales comenzó con el descubrimiento de la acción anticancerígena de $[\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2]$, conocido como cis-platino y utilizado actualmente en el tratamiento clínico de un buen número de enfermedades tumorales. Debido a los inconvenientes encontrados en cis-platino (desarrollo de resistencias, escasa selectividad), la investigación de nuevos complejos metálicos con propiedades antitumorales mejoradas es especialmente interesante. Durante los últimos años, se han desarrollado y estudiado una gran variedad de especies con potencial acción farmacológica, entre los más importantes, complejos de Ru, Ti y Au, entre otros [1]. En este contexto, es importante destacar el papel de los ligandos unidos al centro metálico, ya que éstos intervienen en la actividad del complejo final. En concreto, los sistemas que poseen grupos oxima (=N-OH) han mostrado interesantes efectos biológicos. Además, su versatilidad en la coordinación al metal de forma mono-, ($k\text{N}, k\text{O}$), o di-hapta, ($k^2\text{NO}$), puede ayudar a estabilizar el centro metálico en medios fisiológicos. Así, se ha demostrado que complejos de Pt(II), Rh(III) e Ir(III) con ligandos oxima muestran interesantes propiedades antitumorales e interaccionan con el ADN de forma distinta a cis-platino [2,3]. Nosotros presentamos ahora la síntesis y el estudio de una nueva familia de compuestos ciclopentadienilo de titanio que contienen ligandos quirales amino- o amino-oximato de fórmula general $[(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)\text{Ti}(\text{RNH}\cdot\text{HCl}, \text{NO})\text{Cl}_2]$ (R = Ph**1a**, Bn**1b**, 2-pic**1c**) y $[(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)_2\text{Ti}(\text{RNH}, \text{NO})\text{Cl}]$ (R = Ph**2a**, Bn**2b**, 2-pic**2c**). El comportamiento frente a la hidrólisis de estos nuevos complejos metálicos se ha estudiado a diferentes pH mediante espectroscopia de ^1H -RMN. Presentamos también el estudio *in vitro* de citotoxicidad, adhesión a colágeno y migración celular en la línea celular de cáncer de próstata independiente de andrógenos PC3. Los derivados **2b** y **2c** presentan una mayor actividad que la utilización aditiva de sus correspondientes precursores, indicando un efecto sinérgico. La citotoxicidad de **2b** y **2c** se ha evaluado también en líneas celulares humanas de cáncer renal (Caki-1), cáncer de colon (DLD-1) y cáncer de mama triple negativo (MDA-MB-231) con resultados prometedores. El compuesto **2c** presenta cierta selectividad en cáncer renal cuando se compara su actividad en una línea celular no tumoral de riñón (HEK-293T). Los compuestos **2b** y **2c** favorecen la activación del mecanismo de muerte celular por apoptosis en la línea de cáncer renal Caki-1. Además, se han realizado experimentos de electroforesis en gel para estudiar las interacciones de los nuevos compuestos con ADN de plásmido (pBR322), mostrando que los derivados de Ti(IV) no interaccionan con el ADN o su interacción es muy débil en condiciones fisiológicas.

1. G.N. Kaluderovic, R. Paschke. 2011. Anticancer metallotherapeutics in preclinical development. *Curr. Med. Chem.* 18(31): 4738-4752.
2. S. Wirth, C. J. Rohbogner, M. Cieslak, J. Kazmierczak-Baranska, S. Donevski, B. Nawrot, I. P. Lorenz. 2010. Rhodium(III) and iridium(III) complexes with 1,2-naphthoquinone-1-oximate as a bidentate ligand: synthesis, structure, and biological activity. *J. Biol. Inorg. Chem.* 15(3):429-440.
3. Y. Y. Scaffidi-Domianello, A. A. Legin, M. A. Jakupec, V. B. Arion, V. Y. Kukushkin, M. Galanski, B. K. Keppler. 2011. *Inorg. Chem.* 50(21):10673-10681.

Cita: Isabel de la Cueva-Alique, Laura Muñoz-Moreno, Ana M. Bajo, Eva Royo (2016) Nuevos complejos ciclopentadienilo de titanio (IV) con ligandos quirales amino-oxima como potenciales agentes anticancerígenos. Panel. Actas del I Congreso de Señalización Celular, SECUAH 2016. 15-17 de marzo, 2016. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares, Madrid. España. *Dianas* 5(1): e201603A3. ISSN 1886-8746 journal.dianas.e201603A3. URI <http://hdl.handle.net/10017/15181>

Copyright: ©2016 Isabel de la Cueva-Alique et al. Este es un artículo open-access distribuido bajo los términos de una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>