

La tesi doctoral de Miquel Barceló investiga nous composts del coure amb propietats anticanceroses

El treball *Interaccions entre ions metàl·lics i composts d'interès biològic (halouracils i derivats sintètics, hipurats i aciclovir). Interaccions metàl·liques que desenvolupen noves molècules anticanceroses*, defensat a la UIB, s'ha centrat en la preparació de noves substàncies actives contra determinades línies cel·lulars canceroses

Palma. Novembre de 2010

La química bioinorgànica s'ocupa de la funció dels metalls als sistemes biològics i de la síntesi de models per estudiar sistemes més complexos. A més, també s'ocupa de la preparació de nous fàrmacs o de la modificació dels ja existents. Una de les malalties comunament més tractades amb composts metàl·lics és el càncer, per exemple, amb l'ús de petits complexos de platí des de la dècada de 1960. En aquest àmbit s'emmarca la tesi doctoral de Miquel Barceló Oliver, titulada *Interaccions entre ions metàl·lics i composts d'interès biològic (halouracils i derivats sintètics, hipurats i aciclovir). Interaccions metàl·liques que desenvolupen noves molècules anticanceroses*, i defensada a la Universitat de les Illes Balears.



L'investigador Miquel Barceló Oliver, autor de la tesi. Foto: UIB

Interaccions metàl·liques que desenvolupen noves molècules anticanceroses, i defensada a la Universitat de les Illes Balears. Alguns dels complexos descoberts per l'investigador han demostrat que són comunament actius contra determinades línies cel·lulars canceroses, i han fet evident que hi ha altres metalls, en aquest cas el coure, que també poden servir per a aquesta finalitat.

La introducció d'ions metàl·lics en les estructures de mol·lècules biològiques permet modificar les característiques i les propietats biològiques i farmacològiques d'aquestes fins al punt que poden tenir una aplicació farmacològica superior als productes originals. Un exemple clàssic d'aquest camp de recerca és 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. Aquest és l'àmbit d'investigació de Miquel Barceló, membre del grup de recerca de Química Bioinorgànica i Bioorgànica del Departament de Química de la UIB. La tesi doctoral d'aquest investigador s'ha centrat en l'estudi dels modes d'interacció i els patrons de reconeixement presents als complexos ternaris metall - base nitrogenada - derivat d'aminoàcid.

En primer lloc s'han obtingut una sèrie de complexos binaris de 5-halouracilats amb coure(II), zinc(II) i níquel(II) amb un reconeixement per tàndem d'enllaços d'hidrogen entre uracils. Amb àcid ortoiodohipúric s'han preparat una sèrie de complexos binaris amb cobalt(II), níquel(II), coure(II), zinc(II) i plata(I). Aquest lligand, l'àcid ortoiodohipúric, s'empra com a patró de referència en la radiodiagnosi de les funcions renals i ha demostrat una flexibilitat total per enllaçar-se a diferents ions metàl·lics, presentant estructures que van des de possibles anticancerosos fins a estructures pròpies de la química supramolecular.



Amb aquests lligands i l'aciclovir (un fàrmac antivíric) també s'ha aconseguit la formació dels complexos ternaris, dels quals els de cobalt, níquel i zinc són isoestructurals i, a causa de la presència d'un apilament entre l'aciclovir i un anell aromàtic de *o*-iodohipúric, es generen a l'estructura els dos enantiòmers δ (delta minúscula) i λ (lambda minúscula) si considerem els dos lligands com un quelat gràcies a la interacció per apilament.

A més, al llarg de tota la tesi s'ha mostrat un especial interès en les interaccions febles presents en aquests composts, ja que de cada dia s'estan mostrant més importants per comprendre l'estructura i les funcions de moltes macromolècules biològiques. Per exemple, s'han estudiat les interaccions presents entre els àtoms de iode i s'ha descobert un nou clúster d'interaccions on entren en joc diferents modes d'interacció a la vegada.

Amb coure(II), àcids hipúrics i 1,10-fenantrolina o 2,2'-bipiridil s'ha preparat una sèrie de complexos ternaris capaços de generar l'espècie de coure (I) $[\text{Cu}(\text{phen})_2]^+$, que presenten activitat anticancerosa enfront de cèl·lules A549. A tots els complexos amb àcids hipúrics s'ha observat que la presència de l'anell aromàtic perpendicular al pla amídic genera estructures bidimensionals, mentre que amb lligands planars del mateix tipus se'n generen de tridimensionals. Fruit d'aquesta part, es va inscriure una patent espanyola on es reivindica la possible funció d'aquestes molècules com a fàrmacs anticancerosos.

Finalment s'han preparat anàlegs de nucleòtids tipus N^1 -alquiluracils i de dinucleòtids tipus $\text{N}^1, \text{N}^{1'}$ -polimetilen-bis-uracils. Aquests derivats de la base nitrogenada uracil, naturalment present als àcids ribonucleics (ARN), ens poden servir per estudiar les interaccions que formen els metalls presents als éssers vius amb els àcids ribonucleics, mitjançant la formació i l'estudi de composts model de menor mida. A més, les molècules preparades han demostrat que tenen una gran tendència a formar interaccions febles que en dirigeixen les estructures cristal·lines, tal com les interaccions fluor-fluor, per apilament i parell d'electrons-pi, a banda dels enllaços d'hidrogen tradicionals que reconeixen les bases nitrogenades entre si per formar la coneguda doble hèlix de l'àcid desoxiribonucleic (ADN) o altres formacions menys conegudes, però no menys interessants als ARN, com són les *3-way junctions* o plegaments en forma de Y, que són un dels motius diferenciadors per donar lloc a la diversitat d'estructures 3D dels ARN.

En aquest cas s'ha descobert que, si introduïm una cadena alifàtica a la posició 1 de l'uracil, on normalment s'enllaça a la ribosa per formar la cadena d'ARN, es generen productes amb tendència a formar bicapes (del mateix estil que els lípids). En aquestes, la presència o no d'un àtom de fluor a la posició 5 de l'anell ens condiciona completament l'estructura, ja que aquest àtom i les interaccions a què pot donar lloc generen dues estructures. Per contra, si la cadena introduïda a l'estructura de l'uracil té parts hidròfiles, el resultat és completament diferent, ja que aquestes també poden interaccionar per enllaç d'hidrogen amb els uracils.



Referència de la tesi

Títol: Interaccions entre ions metàl·lics i composts d'interès biològic (halouracils i derivats sintètics, hipurats i aciclovir). Interaccions metàl·liques que desenvolupen noves molècules anticanceroses

Autor: Miquel Barceló Oliver

Departament: Departament de Química

Àrea de coneixement: Química Inorgànica

Director: Dr. Àngel Terron Homar

Codirector: Dr. Àngel García Raso

Qualificació: Excel·lent cum laude

Membres del tribunal

President

Dr. Joaquim Borràs Tortonda
Departament de Química Inorgànica
Universitat de València

Secretari

Dr. Luis Àngel Herrero Aísa
Departament de Química
Universitat de les Illes Balears

Vocals

Dr. Elies Molins i Grau
Departament de Cristal·lografia
Institut de Ciència de Materials de Barcelona

Dr. Juan Manuel Salas Peregrín
Departament de Química Inorgànica
Universitat de Granada

Dr. Joan Jesús Fiol Arbós
Departament de Química
Universitat de les Illes Balears

Publicacions derivades de la tesi

Terron, À., García-Raso, À., Fiol, J. J., Amengual, S., Barceló-Oliver, M., Tótaró, R. M., Apella, M. C., Molins, E., Mata, I. (2004) «Uracilato and 5-halouracilato complexes of Cu(II), Zn(II) and Ni(II). X-ray structures of $[\text{Cu}(\text{uracilato-N}^1)_2(\text{NH}_3)_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Cu}(5\text{-chlorouracilato-N}^1)_2(\text{NH}_3)_2](\text{H}_2\text{O})_2$, $[\text{Ni}(5\text{-chlorouracilato-N}^1)_2(\text{en})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ and $[\text{Zn}(5\text{-chlorouracilato-N}^1)(\text{NH}_3)_3] \cdot (5\text{-chlorouracilato-N}^1) \cdot (\text{H}_2\text{O})$ », *Journal of Inorganic Biochemistry*, 98, pàg. 632-638.

Barceló-Oliver, M., Terron, À., García-Raso, À., Fiol, J. J., Molins, E., Miravittles, C. (2004) «Ternary complexes metal [Co(II), Ni(II), Cu(II) and Zn(II)] – *ortho*-iodohippurate (I-hip) – acyclovir. X-ray characterization of isostructural $[(\text{Co}, \text{Ni} \text{ or } \text{Zn})(\text{I-hip})_2(\text{ACV})(\text{H}_2\text{O})_3]$ with stacking as a recognition factor». *Journal of Inorganic Biochemistry*, 98, pàg. 1703-1711.

Barceló-Oliver, M., Tasada, A., Fiol, J. J., García-Raso, À., Terron, À., Molins, E. (2006) «Molecular Architecture by means of interactions between Ag(I) and Glycine Derivatives». *Polyhedron*, 25, pàg. 71-80.



Barceló-Oliver, M., García-Raso, Á., Terron, À., Molins, E., Prieto, M. J., Moreno, V., Martínez, J., Lladó, V., López, I., Gutiérrez, A., Escribá, P. V. (2007) «Synthesis and Mass Spectroscopy Kinetics of a Novel Ternary Copper(II) Complex with Cytotoxic Activity Against Cancer Cells». *Journal of Inorganic Biochemistry*, 101, pàg. 649-659.

Barceló-Oliver, M., Terron, À., García-Raso, Á., Molins, E. (2007) «Models for Thyroxine: Aromatic Iodine-Assisted Self-Assemblies». *Polyhedron* 26, pàg. 1417-1426.

Terron, À., Fiol, J. J., García-Raso, Á., Barceló-Oliver, M., Moreno, V. (2007) «Biological recognition patterns implicated by the formation and stability of ternary metal ion complexes of low-molecular-weight formed with amino acid/peptides and nucleobases/nucleosides». *Coordination Chemistry Reviews*, 251, pàg. 1973-1986.

Barceló-Oliver, M., García-Raso, Á., Terron, À., Molins, E., Prieto, M. J., Moreno, V., Martínez-Serra, J., Lladó, V., López, I., Gutiérrez, A., Escribá, P. V. (2009) «Ternary copper(II) complexes with hippurate derivatives and 1,10-phenanthroline: synthesis and biological activity». *Inorganica Chimica Acta*, 362, pàg. 4744-4753.

Barceló-Oliver, M., Estarellas, C., García-Raso, Á., Terron, À., Frontera, A., Quiñonero, D., Molins, E., Deyà P. M. (2010) «Lone pair- π vs π - π interactions in 5-fluoro-1-hexyluracil and 1-hexyluracil: a combined crystallographic and computational study». *CrystEngComm*, 12, pàg. 362-365.

Barceló-Oliver, M., Estarellas, C., García-Raso, Á., Terron, À., Frontera, A., Quiñonero, D., Mata, I., Molins, E., Deyà, P. M. (2010) «Experimental and theoretical study of uracil derivatives: the crucial role of weak fluorine-fluorine noncovalent interactions», *CrystEngComm*, 12, pàg. 3758-3767.