

UNIVERSIDAD DE BURGOS
ESCUELA DE DOCTORADO

TESIS DOCTORALES

TÍTULO: INTERACTION WITH BIOMOLECULES AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF METAL COMPLEXES AND SILVER ATOMIC QUANTUM CLUSTERS.

AUTORA: PÉREZ ARNAIZ, CRISTINA

PROGRAMA DE DOCTORADO: QUÍMICA AVANZADA

FECHA LECTURA: 26/06/2018

HORA: 12:00

CENTRO LECTURA: FACULTAD DE CIENCIAS. SALÓN DE ACTOS

DIRECTORAS: BEGOÑA GARCÍA RUIZ – NATALIA BUSTO VÁZQUEZ

TRIBUNAL: JOSÉ MARÍA LEAL VILLALBA
TOMÁS TORROBA PÉREZ
FERNANDO DOMÍNGUEZ PUENTE
JOSÉ RUIZ LÓPEZ
JORGE GONZÁLEZ GARCÍA

RESUMEN: El cáncer es una de las causas de muerte más común en el mundo. Actualmente la quimioterapia es uno de los principales mecanismos para luchar contra esta enfermedad. El presente proyecto de tesis gira, precisamente, en torno a la investigación básica en el ámbito de la quimioterapia. En particular, se ha estudiado la interacción de especies de naturaleza orgánica y metálica, así como complejos metálicos, con varios tipos de ácidos nucleicos, incluyendo dobles y cuádruples hélices de ADN, y proteínas, con el fin de relacionar las características de esta interacción con su actividad biológica. La tesis se encuentra dividida en tres partes, todas ellas centradas en la interacción de drogas con capacidad anticancerígena con distintos tipos de dianas celulares:

Parte 1. Esta parte de la tesis se centra en el estudio de la bien conocida doble hélice de ADN, que constituye la diana terapéutica de la mayoría de las drogas antitumorales que se encuentran en uso clínico actualmente. Concretamente, se presenta el estudio de la interacción con ADN en doble hélice del agente doxorubicina, ampliamente utilizado en el tratamiento de diversos tipos de tumores sólidos, y de clústeres atómicos de plata, proporcionados por la empresa de nanotecnología Nanogap. También se trata la interacción con ADN y con proteínas del tipo seroalbúmina, así como las consecuencias biológicas de dicha interacción, de una nueva familia de complejos de platino análogos al cisplatino, el principal complejo metálico en uso clínico contra el cáncer hoy en día.

Parte 2. Esta parte de la tesis gira en torno al estudio de la cuádruple hélice de ADN o G-cuádruplex, principalmente en la de ADN telomérico, secuencia que se localiza en los telómeros en los extremos de los cromosomas. Por otra parte, también se presenta una familia de complejos metálicos con centros de níquel, cobre y vanadio y su selectividad hacia diferentes tipos de G-cuádruplex, incluyendo conocidos promotores de oncogenes como el c-Myc.

Parte 3. Finalmente, aunque los ácidos nucleicos constituyen la diana terapéutica contra el cáncer más estudiada, otras vías de investigación están cobrando fuerza en la investigación en quimioterapia. Un ejemplo representativo de esta tendencia es el gran interés por nuevos compuestos que actúen a nivel de mitocondria, ya que esta constituye tanto el centro del metabolismo celular como el centro de control de la muerte celular por apoptosis. Esta parte del trabajo se centra precisamente en una familia de complejos de iridio y rodio que exhiben mayor citotoxicidad que el cisplatino y que actúan a través de la perturbación de la actividad mitocondrial induciendo la muerte celular por apoptosis.

En conjunto, en este trabajo se exploran los mecanismos a través de los cuales ejercen su actividad biológica compuestos de diversa naturaleza con potencial actividad anticancerígena. Este tipo de estudios constituyen las primeras etapas básicas en la investigación contra el cáncer, ya que tienen como objetivo fundamental entender qué factores son determinantes en la actividad biológica de los mismos, lo que permite avanzar en el diseño racional de nuevas drogas anticancerígenas que permitan enfrentarnos a los retos de mejorar la eficacia de los tratamientos existentes, la supresión de los nocivos efectos secundarios inducidos por estas drogas y la superación de la resistencia adquirida a las mismas.