Academician Aurelian GULEA, Laboratorul Materiale avansate în Biofarmaceutică şi Tehnică,
Universitatea de Stat din Moldova

MOLECULE DE O NOUĂ GENERAŢIE CU PROPRIETĂŢI ANTICANCER

NEW GENERATION MOLECULES WITH ANTITUMORAL PROPRIETIES.

Summary: The present paper describes the synthesis and characterisation of novel copper, nickel and zinc complexes with the salicylidenthiosemicarbazones of general formula (X)N-NH-C(S)-NH(Y) obtained from the condensation reaction of thiosemicarbazide (Y = H) or 4-phenylthiosemicarbazide (Y = C6H5) with 2-hydroxybenzaldehyde and its derivatives (X). The composition and structure of complexes were confirmed by elemental analysis, single crystal XRay Diffraction, IR, 1H NMR, 13C NMR spectroscopies, and magnetochemical, thermoanalytical and molar conductance measurements. All ligands and metal complexes were tested as inhibitors of cancer cells proliferation.

Cuvinte cheie: liganzi, compuşi complecşi, celule de cancer, inhibitori de proliferare, metale nonplatinice

Introducere

În practica mondială designul moleculelor cu proprietăţi anticancer s-a dezvoltat preponderent în direcţia sintezei combinaţiilor cis-platinice [1] şi a compuşilor steroidieni [2,3]. Aplicarea compuşilor platinici la tratarea cancerului se confruntă astăzi cu multiple efecte adverse. Problema de asamblare a unor noi agenţi de inhibare a proliferării celulelor de cancer, eficienţi şi puţin toxici, rămâne a fi în continuare una actuală.

În laboratorul Materiale avansate în Biofarmaceutică şi Tehnică, de la Universitatea de Stat din Moldova se efectuează cu succes cercetări ample atât în domeniul sintezei dirijate a compuşilor coordinativi ai metalelor nonplatinice cu liganzi chelanţi şi macrociclici în baza halcogen-

semicarbazidelor, cât şi în vederea valorificării proprietăţilor lor anticancer. Ca rezultat al lucrărilor sistematice realizate pe parcursul ultimilor ani, s-au obţinut compuşi ai metalelor nonplatinice cu liganzi polidentaţi chelanţi şi macrociclici, asamblaţi în urma condensării tiosemicarbazidei cu aldehide şi cetone [4-15].

Complecşii respectivi manifestă proprietăţi anticancer netriviale. Avantajele reies din faptul că unii din aceşti compuşi întrec de zeci şi sute de ori activitatea antitumorală, spre exemplu, a doxorubicinei – preparat utilizat actualmente pe larg în oncologie, având concomitent o toxicitate mică [16-20]. În legătură cu aceasta, studiul efectuat este orientat spre următoarele obiective majore:

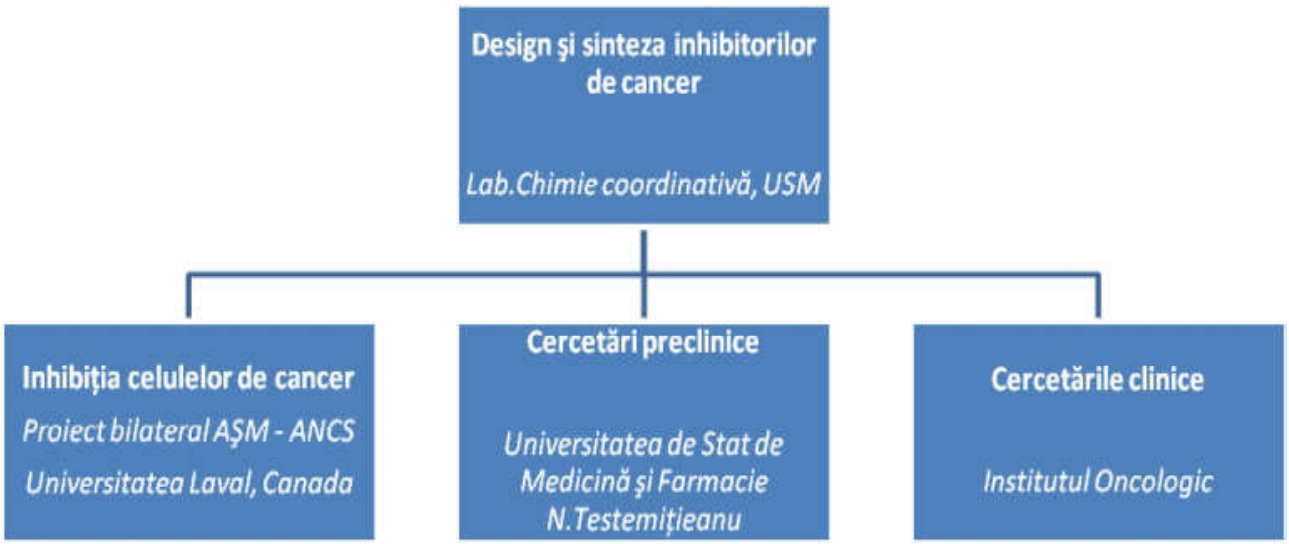
1. Designul şi sinteza dirijată a agenţilor moleculari noi de inhibiţie a cancerului de o eficienţă sporită şi o toxicitate redusă.
2. Punerea în evidenţă a activităţii lor anticancer cu metode moderne expres de o selectivitate şi sensibilitate înaltă.
3. Studiul biochimic preclinic al agenţilor anticancer eficienţi.

Rezultate şi discuţii

Laboratorul Materiale avansate în Biofarmaceutică şi Tehnică de Chimie este specializat în sinteza şi designul inhibitorilor de proliferare a celulelor de cancer mamar, cancer la prostată, cancer la ficat şi leucemie. Lucrrile recente au permis studiul a peste 500 de substance noi cu proprietăţi antiproliferative în colaborare cu profesorul Donald Poirier de la centrul de cercetări oncologice, Universitatea Laval, Canada. Aceste molecule reprezintă o nou generaţie de inhibitori ce constituie patru nivele de diversitate după cum urmează:

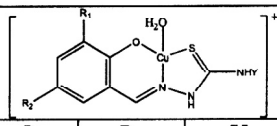
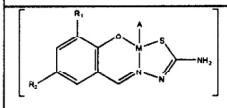
Activitatea antiproliferativă la celulele de cancer este mai mare pentru complecşii metalici decât la moleculele organice (liganzi) aproximativ de 5-10 ori, mecanismul de inhibiţie a proliferării celulelor de cancer fiind unul întemeiat suplimentar pe interacţiunea dintre metal şi enzimă. Un alt mecanism de inhibiţie, caracteristic în special pentru moleculele organice, este bazat pe contactul intim cu ARN. Astfel, bazele aflate în componenţa ARN-ului, spre exemplu guanina sunt capabile de a forma legături slabe de hidrogen de tip N-H...N sau N-H...O cu molecula de inhibitor. Astfel, au fost sintetizate clase noi de inhibitori anticancer care au capacitatea de a penetra în celulele de cancer pentru ca mai apoi sa formeze legături slabe de hidrogen cu ARN. Ulterior aceste molecule de inhibitor – parte componentă a acidului ribonucleic – sunt implicate la replica de formare a acidului diazoribonucleic. Deoarece inhibitorul reprezintă o moleculă străină, aceasta nu este recunoscută şi procesul de replicare se opreşte, ca urmare inhibându-se procesul de înmulţire a celulelor de cancer. Drept rezultat, procesul de proliferare a celulelor de cancer este oprit. Pentru substanţele biologic active concentraţiile minime de inhibare IC_{50} sunt de ordinul a micro sau chiar nanomoli pe litru. Capacitatea azotului piridinic de a forma legături de hidrogen în funcie de pozicia sa în inel a fost determinată teoretic. S-a demonstrat că această proprietate este adecvată atomului de azot în poziţia α şi puţin probabil în poziţiile β şi γ. Măsurătorile experimentale ale proprietăţilor antiproliferative au demonstrat că moleculele ce conţin azot în inelul piridinic în poziţia α au activitate de 1000 ori mai mare faţă de poziţiile β şi γ.

Proprietăţile anticancer au fost investigate în Centrul Oncolgic de la Universitatea Laval (Prof. Donald Poirier). Cercetările preclinice se realizează în laboratorul Central de la Universitatea de Stat de Medicină şi Farmaceutică „N. Testemiţanu” (prof., dr. hab. Valentin Gudumac), iar cercetările clinice – la Institutul Oncologic (prof., dr.hab. Larisa Sofroni).



Tabelul 1.

Activitatea antiproliferativ asupra celulelor de cancer de leucemie uman (HL-60)

Inhibitori	Formula de structură a complecşilor de cupru			Inhibarea proliferării celulelor, %			Inhibitori	Formula de structură a complecşilor de cupru			Inhibarea proliferării celulelor, %		
				10 μM	1 μM	0.1 μM					10 μM	1 μM	0.1 μM
	R_1	R_2	Y					R_1	R_2	A			
							XV	H	H	Py	-	60	0
1	H	H	H	98	50	0	XVI	H	Cl	Py	-	25	5
II	H	H	$-C_6H_5$	100	90	0	XVII	H	Br	Py	-	50	0
III	H	NO_2	II	90	70	0	XVII1	H	NO_2	Py	-	10	0
IV	H	NO_2	$-C_6H_5$	96	78	0	XIX	H	CH_3	Py	-	55	0
V	H	Br	H	95	90	0	XX	Cl	Cl	Py	-	60	10
VI	H	Br	$-C_6H_5$	90	90	0	XXI	Br	Br	NH_3	-	25	0
VII	H	Cl	H	95	95	0	XXII	Br	Br	4-MePy	-	20	0
VIII	H	H	H	100	95	0	XXIII	Br	Br	3-MePy	-	30	15
IX	H	H	$-C_6H_5$	100	100	0	XXIV	Br	Br	2-MePy	-	30	5
X	H	NO_2	H	100	90	0	XXV	Br	Br	Ethazol	-	60	15
XI	H	NO_2	$-C_6H_5$	100	90	0	XXVI	Br	Br	Streptocid	65	40	5
XII	H	Br	H	98	95	0	XXVII	Br	Br	Sulfocil	65	40	5
XIII	H	Br	C_6H_5	100	80	0	XXVIII	Br	Br	Norsulfosol	65	55	5
XIV	H	Cl	H	100	90	0	XXIX	Br	Br	Sulfadimizin	65	40	5
Doxorubicin,DOX				100	100	30	XXX	H	H	Ethazol	60	65	0
							XXX1	H	H	Ethazol	5	5	5
							XXXII	H	H	Ethazol	10	5	0

Concluzii

1. A fost realizat designul inhibitorilor de proliferare a celulelor tumorale de o nouă generaţie, care conţin:

a) molecule organice cu setul de atomi donor N, O, S (Se);

b) complecşi ai metalelor nonplatinice ce se deosebesc prin structura geometrică, structura electronică, stabilitatea termodinamică şi o toxicitate redusă.

2. Peste 500 de substanţe au fost studiate ca inhibitori ai proliferării celulelor de cancer de tipul HL-60 (Leucemie mieloid uman), MCF-7, T47D (Cancer la glanda mamară), HepG2 (Cancer la ficat), LNCaP (Cancer la prostată).

3. Au fost selectate clase noi de substanţe biologic active cu o capacitate de inhibiţie sporită la nivel de concentraţii nanomolare (IC_{50} = 0,01- 0,001 μM).

Bibliografie:

1. Galanski M, Arion VB, Jakupec MA, Keppler BK. Current Pharm Design 2003; 9:2078.

2. Poirier, D. Recent advances in development of inhibitors of 17b-hydroxysteroid dehydrogenases. Curr. Med. Chem. – Anti Cancer Agents (soumis) (Review).

3. Bérubé, M., Laplante, Y., Poirier, D. (2006) Design, synthesis and in vitro evaluation of 4-androstene-3,17-dione/adenosine hybrid compounds as bisubstrate inhibitors of type 3 17b-hydroxysteroid dehydrogenase. Med. Chem., 2: 329-347.

4. Gulea A., Poirier D., Roy J., Stavila V., Bulimestru I., Ţapcov V., Bârcă M., Popovschi L. In vitro antileukemia, antibacterial and antifungal activities of some 3d metal complexes: Chemical synthesis and structure – activity relationships // Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry, 2008; V. 23. Nr.6, pp.806-818.

5. Novitchi G., Riblet F., Scopelliti R., Helm L., Gulea A., Merbach A. E. Mechanism of PyridineLigand Exchanges at the Different Labile Sites of 3d Heterometallic and Mixed Valence μ3-oxo Trinuclear Clusters. Inorganic Chemistry 2008, 47, (22), 10587-10599.

6. Vitalie Stavila, Ruven L. Davidovich, Aurelian Gulea, Kenton H. Whitmire Bismuth(III) complexes with amino- and polyamino-polycarboxylic acids: chemistry and structure Coordination Chemistry Reviews, 2006, 250, 2782-2810.

7. A.P. Gulya, S.N. Spynu, V.I. Tsapkov, and D.Poirier Sulfanylamide-containing coordination compounds of 3d-elements with 2,4-pentanedione bis-thiosemicarbazone and bis-4-phenylthiosemicarbazone // Russian Journal of General Chemistry, 2008, V.78, Nr.5, p.984-990.

8. Aurelian Gulea, Modern Coordination Chemistry. Cobalt-59 NMR Spectroscopy // Chişinău, CEP USM, 2006, 143p.

9. Roşu T., Negoiu M., Păsculescu S., Pahonţu E., Poirier D., Gulea A. Metal-based biologically active agents: Synthesis, characterization, antibacterial and antileukemia activity evaluation of Cu(II), V(IV) and Ni(II) complexes with antipyrine-derived compounds // European Journal of Medicinal Chemistry 45 (2010) 774-781.

10. Roşu T., Pahonţu E., Maxim C., Georgescu R., Stanic N., Almajan G.L., Gulea A. Synthesis, characterization and antibacterial activity of some new complexes of Cu(II), Ni(II), V(IV), Mn(II) with Schiff base derived from 4-amino-2,3-dimethyl-1-phenyl-3-pyrazolin-5-one // Polyhedron 29 (2010) 757-766.

11. Gulea A., Tsapkov V., Poirier D., Arucsandei C., Pahoncu E. Sulfanylcontaining copper(II) internal complexes with 2[(2-hydroxifenilamino)-methyl]-fenol and 1-[(2-hydroxifenilamino)-methyl]-naftalene-2-ol // Russian Journal of General Chemistry vol. 40, 3 (2010) 212.

12. A.P.Gulea, V.I.Prisacar, V.I.Tsapkov, S.A.Buracheva, S.N.Spynu, N.P.Bezhenar, D.Poirier, J.Roy Synthesis and antimicrobial activity of sulfanylamide containing copper (II) and nickel (II) salicyliden thiosemicarbazidates // Pharmaceutical Chemistry Journal, V.41. Nr.11, 2007, p.596-599.

13. Roşu T., Gulea A., Nicolae A., Georgescu R. Complexes of 3dn Metal Ions with Thiosemicarbazones: Synthesis and Antimicrobial Activity // Molecules 2007, 12, p.782-796.

14. Brevet de invenţie MD Nr. 3890. Inhibitori ai leucemiei mieloide umane în baza compuşilor coordinativi ai cuprului(II) cu saliciliden-tiosemicarbazi /Gulea A., Poirier D., Pahoncu Elena-Mihaela, bapcov V., Bejenari N., Roy J. Publ. BOPI, nr. 4/ 2009, p.35.

15. Brevet de invenţie MD nr. 3771. Inhibitori ai enzimei 17b-HSD, stimulatoare a multiplicării celulelor cancerului prostatei. / Gulea A., Poirier D., Roy J., bapcov V. Publ. BOPI nr. 12/2008, p. 29.

16. Brevet de invenţie MD nr. 3995. Utilizare a di(m-Ofenoxi)-di{[2-(4-aminobenzen-sulfamido)-5-etil-1,3,4-tiadiazolo]-3,5-dibromosalicilidentiosemi-carbazonato(1-)-cupru} în calitate de inhibitor al proliferării celulelor T-47D ale cancerului mamar / Gulea A., Ţapcov V., Poirier D., Rudic V. Publ. BOPI, nr. 12/2009, p. 29.