

PROYECTO Nº 8**Estudio de las características de fármacos para el tratamiento del cáncer análogos del Cisplatino.**

El Cisplatino [cis-diaminodicloroplatino(II)] es un fármaco usado desde la década del 70 como agente quimioterapéutico antitumoral (particularmente contra tumores sólidos). Estudios epidemiológicos muestran que la eficiencia de la aplicación de este fármaco en el tratamiento de cáncer testicular es del 90% cuando el diagnóstico es realizado en etapas tempranas del desarrollo de la enfermedad. Otras aplicaciones en las que este fármaco se ha mostrado efectivo han sido el tratamiento de tumores sólidos alojados en cabeza, cuello, vejiga y ovarios. No obstante el panorama anterior resulte alentador para quienes presentan esto males, algunos pacientes desarrollan resistencia al fármaco, lo que lleva a la búsqueda de nuevas alternativas de tratamiento que además conduzcan a la reducción de los efectos laterales indeseables del uso de estos compuestos (caída de cabello, náuseas, vómitos, nefrotoxicidad, etc.) y a una mayor potencia contra el cáncer, que permita usar dosis menores de ellos. El conocimiento del mecanismo de acción molecular del fármaco resulta esencial para poder formular nuevos análogos. Se sabe que el blanco molecular del Cisplatino es el ADN, por unión covalente bifuncional con dos bases en la secuencia GG o AG. Un elemento importante entonces en la búsqueda de nuevos compuestos es el entender las características de reactividad de los nuevos fármacos.

Objetivo: Elabore una estrategia de modo que le permita analizar las características estructurales a nivel detallado y las propiedades electrostáticas del Cisplatino y sus análogos Carboplatino, Oxiplatino y Kplatino (cuyas estructuras químicas se proporcionan en el material adjunto). Proponga una metodología que le permita además estudiar la unión del mismo con hebras simples de ADN de al menos 6 nucleobases que contengan la secuencia GG y AG/GA para analizar las diferencias estructurales detalladas en las distintas uniones.

Se proporciona a los estudiantes copia del siguiente capítulo de libro:

1. *Anticancer Activity of Cisplatin and Related Complexes*. Gelasco, Lippard, Metallopharmaceuticals.

Instrucciones generales: Realice una búsqueda de información adicional sobre el tema que incluya la obtención de las estructuras cristalográficas o cualquier otro tipo de dato estructural disponible. Escoja uno o más métodos de los introducidos en el curso para realizar el estudio solicitado, fundamentando en base a que elementos realiza su elección. Elabore un protocolo detallado (en el que se indique si es necesario construir las estructuras a estudiar o si las mismas se obtienen de archivos, si es necesario realizar optimizaciones de geometría o cálculos *single-point*, etc.) y como procesaría la información a obtener. Recuerde incluir en el informe escrito las referencias bibliográficas consultadas.

La fecha límite para la entrega del informe grupal es en la semana del 8 al 14 de noviembre.

Tutor asignado para el desarrollo del trabajo: Álvaro Pittini