

Mesa de investigadores IDIC

Presentación de Informes Finales de Proyectos 2013

4, 11 y 25 de abril de 2014

IDIC

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA
UNIVERSIDAD DE LIMA

Nuevos materiales bio-orgánicos derivados del indol-3-carboxaldehído tiosemicarbazona de actividad antitumoral

- Wilfredo Hernández^a, Juan Paz^a, Abraham Vaisberg^b, Jorge Manzur^{c,d}, Evgenia Spodine^{d,e} y Lothar Beyer^f.

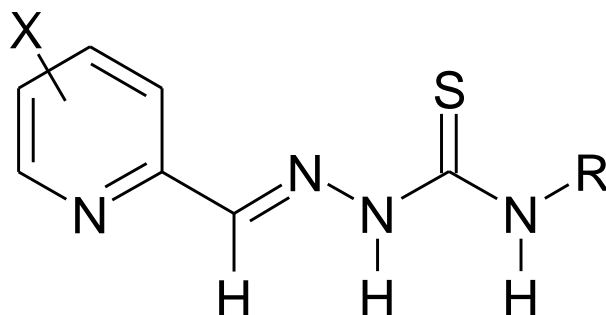
^aFac. Ingeniería Industrial, U. de Lima, Perú, ^bLab. Investigación y Desarrollo, Fac. Ciencias y Filosofía, U. Peruana Cayetano Heredia, Perú, ^cFac. Cs Físicas y Matemáticas, U. de Chile, Chile, ^dCEDENNA, Chile, ^eFac. Cs. Químicas y Farmacéuticas, U. de Chile, Chile, ^fFac. Química y Mineralogía, U. de Leipzig, Alemania.

e-mail:whernandez79@yahoo.es



Introducción

En los años recientes, las tiosemicarbazonas han recibido bastante atención en el área de la química medicinal, debido a sus propiedades farmacológicas, tales como actividades antivirales, antibacterianas, antifúngicas y antitumorales. Se ha demostrado que las tiosemicarbazonas con grupos heterocíclicos actúan como agentes quelantes de los metales de transición y alguna de ellas exhiben actividad antitumoral al inhibir la biosíntesis del ADN, probablemente al bloquear la enzima ribonucleótido difosfato reductasa.



Derivado piridina-2-carboxaldehídotiosemicarbazona

IDIC

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA
UNIVERSIDAD DE LIMA

Objetivo principal

Preparación y caracterización de compuestos orgánicos derivados del indol-3-carboxaldehído tiosemicarbazona $X-C_8H_5N-CH=N-NHC(S)NHR^1$ [$X=Br, Cl, OCH_3, NO_2, CH(CH_3)_2$; $R^1=H, \text{fenilo, furfurilo, picolilo, piperidinilo, naftilo}$] y su evaluación biológica en células tumorales de humano.

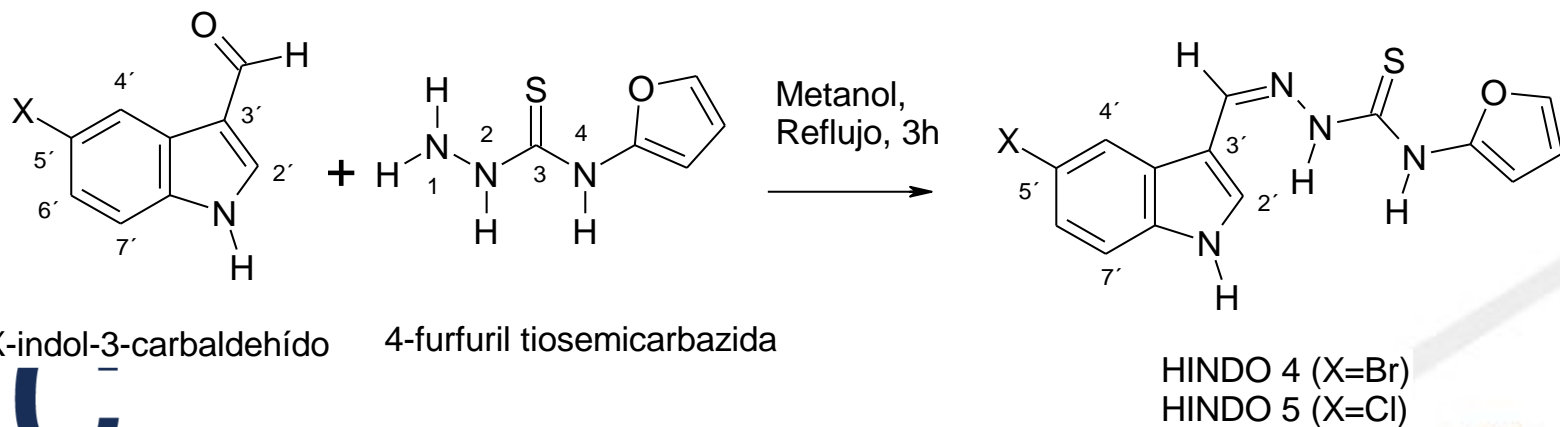
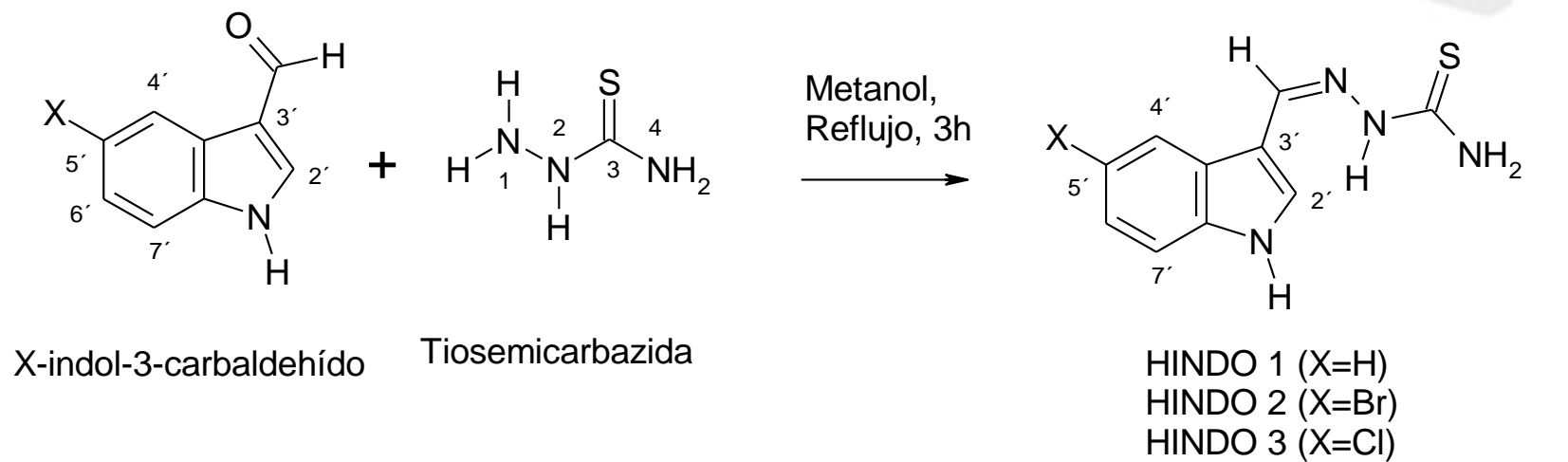
Objetivos específicos:

- Preparación de los compuestos orgánicos derivados del indol-3-carboxaldehído tiosemicarbazona.
- Caracterización de los derivados tiosemicarbazonas por análisis elemental y espectroscopía de Infrarrojo y Resonancia Magnética Nuclear, RMN ($^1H, ^{13}C$).
- Evaluación de la actividad citotóxica *in vitro* de los derivados tiosemicarbazonas frente a diferentes líneas de células tumorales.

IDIC

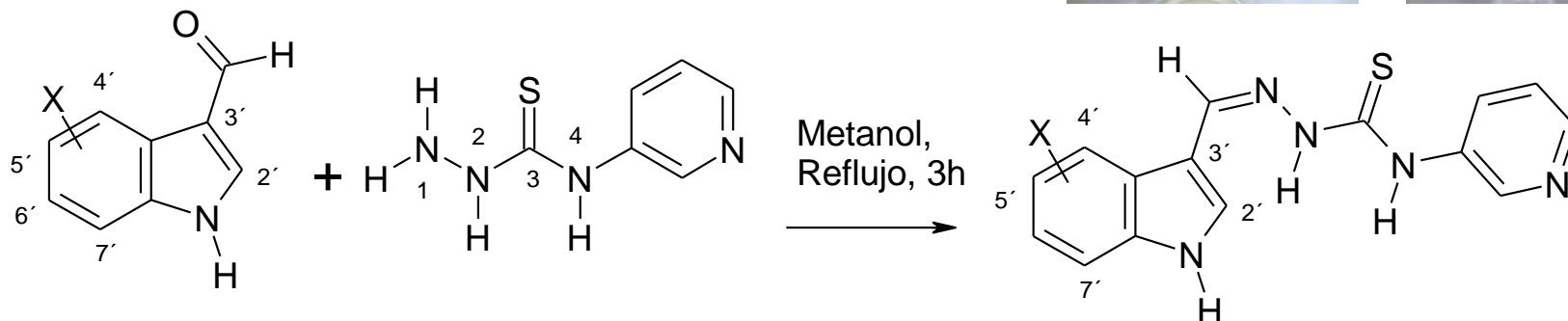
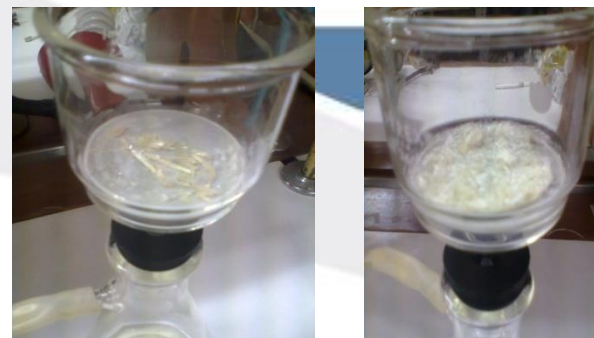
INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA
UNIVERSIDAD DE LIMA

Síntesis de los ligandos indol-3-carboxaldehído Tiosemicarbazonas.



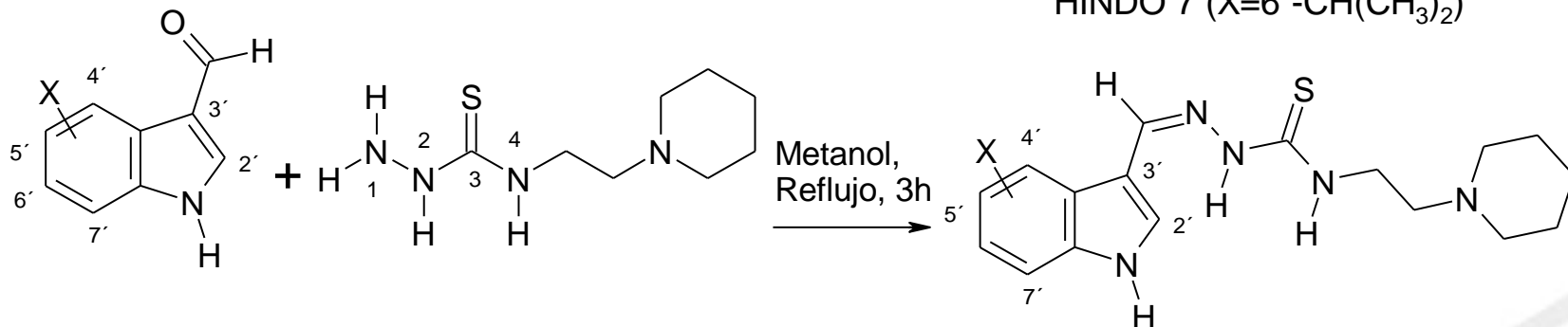
Síntesis de los ligandos indol-3-carboxaldehído

- Tiosemicarbazonas



X-indol-3-carbaldehído 4-piridinil tiosemicarbazida

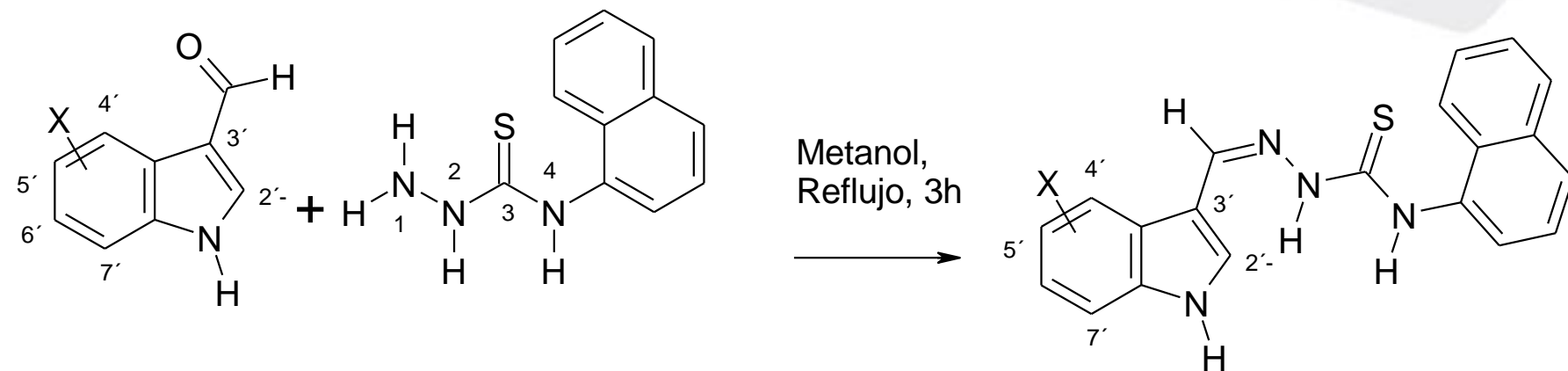
HINDO 6 (X=5'-OCH₃)
HINDO 7 (X=6'-CH(CH₃)₂)



X-indol-3-carbaldehído 4-picolil tiosemicarbazida

HINDO 8 (X=5'-OCH₃)
HINDO 9 (X=6'-CH(CH₃)₂)
HINDO 10 (X=4'-NO₂)

Síntesis de los ligandos indol-3-carboxaldehído Tiosemicarbazonas.



X-indol-3-carbaldehído 4-naftil tiosemicarbazida

HINDO 11 (X=4'-NO₂)
HINDO 12 (X=6'-CH(CH₃)₂)

- 1.-L. Suvarapus, A. Reddy, G. Kumar, S. Baek, *Eur. J. Chem.*, 2011, 8, 1848-1858.
- 2.-W. Hernández, J. Paz, J. Vaisberg, E. Spodine, R. Richter, L. Beyer, *Bioinorg. Chem. Appl.* 2008, ID 690952.

IDIC

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA
UNIVERSIDAD DE LIMA

EVALUACIÓN BIOLÓGICA

La actividad citotóxica *in vitro* de los ligandos indol-3-carboxaldehído tiosemicarbazona frente a las diferentes líneas de células tumorales se ha llevado a cabo utilizando el método de la Sulforodamina B.

P. Skehan, R. Storeng, D. Scudiero, A. Monks, J. McMahon, D. Vistica, J. T. Warren, H. Bokesch, S. Kenney y M. R. Boyd, "New Colorimetric Cytotoxicity Assay for Anticancer-Drug Screening," *Journal of the National Cancer Institute*, 82, 1107-1112, 1990.

IDIC

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA
UNIVERSIDAD DE LIMA



Método de la Sulforodamina B

Se inoculan 3000-5000 células tumorales en platos de cultivo de 96 pocillos que contienen su respectivo medio de cultivo a 37° C durante 24 h.

Durante el crecimiento celular se adicionan los derivados tiosemicarbazonas (1-250 μM) o el cisplatino (1-10 μM) en DMSO y luego se incuban por 48 h a 37° C.

Luego, se adiciona TCA al 10% y el colorante sulforodamina B por 20 minutos.

Se lava repetidamente con una solución de CH_3COOH al 1%. Luego se obtienen los valores de la Absorbancia a $\lambda=510$ nm.

Determinación del valor Cl_{50}

Resultados

La caracterización de los derivados tiosemicarbazonas se realizó mediante:

- Análisis elemental.
- Espectroscopía de Infrarrojo (IR).
- Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear, RMN (^1H , ^{13}C).

La evaluación de la actividad citotóxica *in vitro* de los derivados tiosemicarbazonas y cisplatino (agente antitumoral de uso clínico) se realizó frente a diferentes líneas de células tumorales de humano.

IDIC

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA
UNIVERSIDAD DE LIMA

Conclusiones

- Los datos espectroscópicos están de acuerdo con las estructuras propuestas de los derivados indol-3-carboxaldehído tiosemicarbazonas.
- Los derivados orgánicos HINDO 8 y HINDO 11 ($CI_{50} = 1.6 - 1.70 \mu M$) resultaron ser más citotóxicos con respecto a los demás derivados indol tiosemicarbazonas frente a todas las líneas de células tumorales de humano ensayadas.
- Los derivados orgánicos HINDO 8 y HINDO 11 ($CI_{50} = 1.6 - 1.70 \mu M$) presentaron mayor actividad antiproliferante con respecto al cisplatino ($CI_{50} = 2.8 - 7.60 \mu M$) frente a todas las líneas de células tumorales de humano ensayadas.

IDIC

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA
UNIVERSIDAD DE LIMA

