



## Premi de recerca per a estudiants Gemma Rosell i Romero

### Entrega de l'Abstract

Nom: Laura

Cognoms: Grau Valls

Universitat on estudies: Universitat de Barcelona, Facultat de Farmàcia

Títol de la recerca: Recerca de nous compostos antitumorals que inhibeixin selectivament les CDK4 i CDK6

Autor/s: Laura Grau Valls

Departament: Farmacologia i Química Terapèutica. Unitat de Química Farmacèutica

Universitat: Universitat de Barcelona. Facultat de Farmàcia

País: Espanya

### **Objectius**

Disseny, síntesi i estudi de l'activitat biològica de nous fàrmacs antitumorals basats en la inhibició selectiva i al·lostèrica de quinases dependents de ciclins (CDKs), proteïnes amb funcions essencials en la regulació del cicle cel·lular.

En concret es busca preparar anàlegs simplificats de la calceïna, molècula inhibidora de CDK4 i CDK6 amb una elevada toxicitat que n'impedeix l'ús terapèutic, mantenint el farmacòfor i per tant l'activitat inhibidora però reduint els seus efectes adversos per falta de selectivitat. La inhibició d'aquestes quinases permet reduir la proliferació de les cèl·lules tumorals en fases primerenques de la divisió cel·lular com és la fase G<sub>1</sub>.

### **Metodologia**

En primer lloc es realitza el disseny de tres anàlegs estructurals de la



calceïna basant-nos en simplificacions del compost, que ens condueixen a derivats que contenen el nucli de la fenolftaleïna, subestructura obtinguda per obertura de l'anell tricíclic de la calceïna. Es tracta de compostos que presenten substituents de tipus arilamino a la posició 4 dels anells benzènics de la fenolftaleïna i que es preparen emprant reaccions clàssiques de química orgànica.

Una vegada obtinguts els compostos esmentats es procedeix a la realització dels assajos biològics corresponents. En primer lloc, s'estudia l'activitat inhibidora de CDK4 en assajos enzimàtics *in vitro* amb quinases CDK4 recombinants. A continuació, s'estudia la inhibició del creixement en línies cel·lulars de neoplàsies (n.) humanes (HT-29: n. còlon, H-116: n. colon, K562: leucèmia, NCI-H460 n. pulmó) i la toxicitat per a les cèl·lules sanes en fibroblasts.

### **Resultats**

S'ha aconseguit satisfactòriament la síntesi dels tres compostos plantejats com a objectiu emprant, entre altres, reaccions de *cross-coupling*.

Els compostos sintetitzats s'han estudiat com inhibidors de CDK4 en assajos enzimàtics *in vitro* obtenint, a una concentració de 0.1  $\mu\text{M}$ , una inhibició mitjana del 100% en els tres compostos.

Actualment s'estan realitzant assajos d'activitat enzimàtica a concentracions inferiors a 0.1  $\mu\text{M}$ , així com els assajos d'inhibició del creixement cel·lular i proves de toxicitat esmentades anteriorment.

### **Conclusions**

Els resultats de la síntesi han sigut molt satisfactoris, donat que s'han obtingut tots els compostos proposats i s'ha pogut trobar una alternativa sintètica i optimitzar aquelles rutes sintètiques amb baixos rendiments. D'altra banda aquests compostos presenten una elevada activitat inhibidora enzimàtica als assajos farmacològics



## Premi de recerca per a estudiants Gemma Rosell i Romero

realitzats.

La meua implicació en aquest treball ha consistit en la participació en el disseny dels compostos a partir d'un model, en el complet desenvolupament i optimització de la síntesi i en l'avaluació i integració dels resultats biològics obtinguts. En definitiva, m'ha permès participar activament en les fases més importants de la creació de nous fàrmacs; disseny, síntesi, avaluació biològica i toxicitat.

D'altra banda, la realització d'aquest treball m'ha permès entendre la importància de la recerca de nous fàrmacs antitumorals amb l'objectiu de disminuir els efectes adversos i les resistències als actuals quimioteràpics. Evidentment, es tracta d'un procés complex tant des del punt de vista científic com econòmic, però apassionant pel que estimen la recerca.