

Resumen

El gran interés que despiertan los compuestos basados en metales de transición como el platino en el tratamiento de una gran variedad de tumores sólidos y diseminados, debe su origen al descubrimiento de la acción antineoplásica del Cisplatino en el año 1970. A pesar de los excelentes resultados logrados con el Cisplatino, el mismo presenta limitaciones relacionadas con su toxicidad y con la aparición de resistencia intrínseca y/o adquirida en algunas líneas celulares. Esto último sigue siendo cierto, con distintos perfiles farmacológicos, para varios compuestos de platino derivados. Todo ello ha fomentado la búsqueda de análogos de eficacia similar o mayor en la quimioterapia del cáncer, pero con perfiles farmacológicos que exhiban menor toxicidad y efectos laterales, y más baja incidencia de resistencia. Entre cientos de compuestos emparentados sintetizados a la fecha sólo uno de ellos, el Carboplatino, ha sido aprobado mundialmente para su uso terapéutico. No obstante lo anterior, la búsqueda continúa y algunos análogos ya lograron la aprobación local o regional. Los motivos estructurales que despiertan hoy en día mayor interés en el área pueden dividirse en: i) compuestos de platino en conformación *trans*; ii) grupos salientes en posición *cis* distintos de cloruro; iii) aminas secundarias, terciarias o heterocíclicas, funcionando como ligandos mono y bidentados; iv) compuestos de Pt(IV); v) compuestos multi-nucleares de platino; y vi) compuestos con metales distintos al platino (Pd, Au, Ru, Re, etc.). Entre los compuestos de Pt(II) pueden destacarse dos grandes familias como muy prometedoras: 1) aquella donde los dos grupos amino (ligandos espectadores en el Cisplatino) se sustituyen por diaminociclohexano (dach) o un grupo aminociclohexil; y 2) aquella cuyos ligandos espectadores contienen piridina (pi) o algún derivado. Por su lado, los complejos de Pd(II) iso-estructurales a los de Pt(II) parecen ser una alternativa interesante ante la creciente evidencia experimental de varios compuestos de paladio menos tóxicos que los de platino y con buena actividad citotóxica.

Con el fin de acercar guías para la búsqueda de nuevos potenciales fármacos de Pt(II) y Pd(II), en este trabajo se utilizan los métodos y modelos de la química teórica y computacional en sus versiones clásica, cuántica y mixta QM/MM (*Quantum Mechanics/Molecular Mechanics*) para desentrañar intimidades de los aspectos estructurales y mecanismo de acción molecular de esta familia de compuestos. En el capítulo 3, un análisis estructural a nivel electrónico de 27 compuestos de Pt(II)/Pd(II), la identificación de descriptores teóricos de la estructura/reactividad y la búsqueda de índices experimentales permiten, con técnicas de minería de datos, ordenar/clasificar a los compuestos y finalmente establecer correlaciones estructura-propiedad. El capítulo 4 enfoca las reacciones que pueden sufrir algunos compuestos, considerados representativos de los diferentes motivos estructurales presentes en el universo seleccionado, previo alcanzar el principal blanco molecular (el ADN nuclear). Se aborda el mecanismo de acción de las posibles transformaciones (isomerización *cis-trans* y acuación), analizando el efecto sobre la termodinámica y cinética de la reacción que tienen: el cambio del metal y los sustituyentes espectadores. Los aspectos estructurales, energéticos y la reactividad de los aductos monofuncionales y bifuncionales formados entre los complejos metálicos y modelos químicos del ADN de complejidad creciente, constituyen el centro del capítulo 5. Se aportan piezas claves de información para una mejor y mayor comprensión a nivel molecular de los aspectos estructurales y mecanismo de acción de un grupo de compuestos de Pt(II)/Pd(II). A su vez, el trabajo brinda evidencias que echan luz sobre varias contradicciones que existen de larga data a nivel experimental y que resultan importantes a la hora del diseño racional de nuevos fármacos. Una visión integradora, basada en el conocimiento de la química, farmacología, bioquímica y biología de los compuestos estudiados permite la predicción de propiedades y comportamientos en un amplio rango de niveles de organización. Desde los pasos elementales de las reacciones más sencillas hasta la predicción, para análogos del Cisplatino, de un post-procesamiento celular del ADN modificado diferente.