

# Tabla de Contenidos

Resumen.

## 1. Introducción.

- 1.1. Modelado y simulaciones en sistemas químicos de interés biológico.
- 1.2. El desafío del ADN y de los compuestos con metales de transición.
- 1.3. Estudio de la reactividad.
- 1.4. Lineamientos y objetivos.
- 1.5. La reactividad del Cisplatino.
  - 1.5.1. El descubrimiento y los primeros ensayos.
  - 1.5.2. La estructura molecular determina la actividad antineoplásica.
  - 1.5.3. Citotoxicidad: el mecanismo de acción a nivel molecular.
  - 1.5.4. Citotoxicidad: el mecanismo de acción a nivel celular.
  - 1.5.5. La toxicidad y sus efectos secundarios.
  - 1.5.6. Aspectos comerciales: el boom de los '80 y los '90.
  - 1.5.7. Mecanismos de resistencia.
  - 1.5.8. Nuevos desarrollos.
- 1.6. Bibliografía.

## 2. Reseña de los aspectos teóricos y metodológicos.

- 2.1. Consideraciones generales.
- 2.2. Caracterización y cálculo de propiedades moleculares sobre 27 compuestos relacionados al Cisplatino.
- 2.3. Caracterización de los caminos de reacción tipo  $S_N2$ .
- 2.4. Cálculo de la cinética de acuación del par Cisplatino/Cispladino.
- 2.5. Modelado de la interacción con nucleobases y ADN.
  - 2.5.1. Modelos de mínima con nucleobases y oligonucleótidos.
  - 2.5.2. Generación de plantillas de ADN en "condiciones fisiológicas".
  - 2.5.3. Caracterización de la interacción con ADN: formación de monoadductos.
  - 2.5.4. Cálculo de propiedades moleculares sobre las estructuras experimentales disponibles: caracterización de los biadductos.
- 2.6. Aspectos metodológicos "innovadores" introducidos.
- 2.7. Bibliografía.

## 3. Análisis comparativo y descriptivo usando índices teóricos y experimentales.

- 3.1. Antecedentes.
- 3.2. Metodología estadística utilizada: técnicas de *Data Mining*.
- 3.3. Elección del universo de compuestos estudiados.
- 3.4. Análisis descriptivo y correlaciones.
- 3.5. Análisis comparativo cualitativo.
  - 3.5.1. Serie 1.
  - 3.5.2. Serie 2.
  - 3.5.3. Serie 3.

- 3.5.4. Serie 4.
- 3.5.5. Serie 5.
- 3.5.6. Consideraciones generales sobre el análisis de las series.
- 3.6. Conclusiones.
- 3.7. Bibliografía.

#### **4. Procesos de transformación... el camino hacia el blanco molecular: reacciones competitivas.**

- 4.1. Antecedentes.
- 4.2. La especificidad: reacción con proteínas, una breve revisión bibliográfica.
- 4.3. Los compuestos y las reacciones estudiadas.
- 4.4. Estudio detallado de las reacciones de acuación e isomerización en el par Cisplatino/Cispladino.
  - 4.4.1. Acuación del Cisplatino y su análogo de Pd(II).
  - 4.4.2. Cinética del primer paso de acuación del Cisplatino y Cispladino.
  - 4.4.3. Isomerización del Cisplatino e isomerización del Transplatino.
- 4.5. Cambiando el metal y los ligandos espectadores en las reacciones de acuación.
- 4.6. Conclusiones.
- 4.7. Bibliografía.

#### **5. Características de la unión al ADN: aspectos estructurales y energéticos.**

- 5.1. Antecedentes.
- 5.2. Características estructurales y termodinámica de la unión con modelos de nucleobases y oligonucleótidos.
- 5.3. Modelos clásicos y QM/MM para el análisis de los aductos monofuncionales.
  - 5.3.1. Diferencias estructurales entre los complejos de Pt y G en tres secuencias de ADN.
  - 5.3.2. Reactividad de los aductos monofuncionales formados. Complejo monoacuo vs diacuo como platinador preferencial del ADN.
- 5.4. Análisis de la información experimental... hacia los aductos bifuncionales.
  - 5.4.1. De los aductos monofuncionales caracterizados a los biaductos experimentales: análisis de las modificaciones estructurales.
  - 5.4.2. Análisis comparativo de las estructuras experimentales platinadas con Cisplatino, Oxaliplatino y JM118.
- 5.5. Conclusiones.
- 5.6. Bibliografía.