

# Caracterización de los efectos antitumorales y antiinflamatorios de complejos organometálicos del ácido 5-nitropicolínico

M. Cano-Morenilla<sup>1</sup>, A. García-García<sup>2</sup>, M. Sánchez-Soler<sup>1</sup>, B. Prados-López<sup>1</sup>, J.F. Jorge-Yáñez<sup>1</sup>, J.A. Lupiañez<sup>1</sup>, A. Rodríguez-Diéguez<sup>2</sup>, F. J. Reyes-Zurita<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Departamento de Bioquímica y Biología Molecular I. <sup>2</sup>Departamento de Química Inorgánica. Facultad de Ciencias. Máster en Biomedicina Regenerativa. Universidad de Granada.

## RESUMEN

Hemos caracterizado las propiedades antitumorales y antiinflamatorias complejos organometálicos con ligando ácido 5-nitropicolínico (ligando (A1), Zn (A2), Ni (A3), Mn (A4), Co (A5), Cd (A6), Cu (A7)) en las líneas B16-F10, HepG2, HT29 y RAW 264.7. A5 y A6, indujeron apoptosis, probablemente por vía intrínseca, en B16-F10 y A2, A6 y A7 fueron los más antiinflamatorios, destacando A6. Por tanto, estos complejos organometálicos podrían ser considerados como un nuevo tipo de antiinflamatorios y antitumorales alternativos.

## INTRODUCCIÓN

Los complejos organometálicos están compuestos por una parte inorgánica (metal), que va a organizar la estructura molecular, y por una parte orgánica (ligando), que va a conferir al metal una serie de características, como la capacidad de aumentar su citotoxicidad, inducir apoptosis y sus propiedades antiinflamatorias, lo que los podría convertir en una alternativa a los compuestos comercializados actualmente [1].

El ácido picolínico es un metabolito del L-Triptófano derivado del ácido nicotínico, con propiedades antivirales, antibacterianas, inmunomoduladoras y antitumorales [2]. Por otra parte, las propiedades antitumorales y antiinflamatorias de metales como el cobalto, el cadmio o el níquel formando complejos de este tipo también han sido estudiadas [3,4].

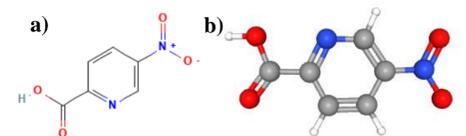


Figura 1: Estructura bidimensional (a) y tridimensional (b) del ácido 5-nitropicolínico.

## METODOLOGÍA

Todos los compuestos fueron proporcionados por el grupo de Química de la Coordinación y Análisis Estructural del departamento de Química Inorgánica de la Universidad de Granada. Se realizó el ensayo de MTT para estudiar la citotoxicidad de los complejos organometálicos, en las líneas celulares B16-F10, HepG2, HT29 y RAW 264.7. A partir de aquí, la metodología de este trabajo se dividió en dos partes:

### PARTE ANTIINFLAMATORIA

**Reacción de Griess:** Producción de NO en macrófagos RAW 264.7 con LPS a las 48 horas de tratamiento con los complejos organometálicos.

### PARTE ANTITUMORAL

**Citometría de flujo:** Se seleccionaron los complejos A5 y A6 en B16-F10 por su elevada citotoxicidad. Realizando los siguientes ensayos a 72h:

1. Análisis de apoptosis.
2. Análisis del ciclo celular.
3. Análisis de potencial de membrana mitocondrial (PMM).

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Línea celular	Complejo	IC <sub>50</sub> (µg/mL)
B16-F10	A1 (ligando)	66,89±3,07
	A5	45,10±3,84
	A6	26,94±4,91

Tabla 2: Resultados del ensayo de citotoxicidad de A5 y A6 para B16-F10.

Los compuestos más citotóxicos fueron A5 y A6 en la línea tumoral B16-F10.  
 IC<sub>50,A5</sub>=45,10±3,84 µg/mL,  
 IC<sub>50,A6</sub>=26,94±4,91 µg/mL.

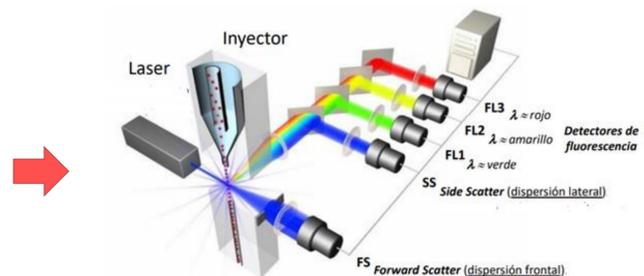


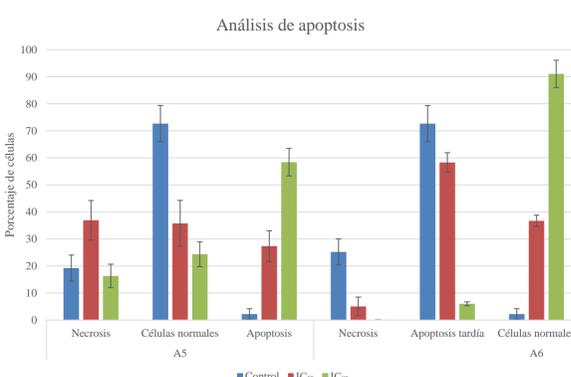
Figura 2: Citómetro de flujo. Imagen obtenida de: Flow Cytometry Basics Guide. Bio-Rad.

### PARTE ANTIINFLAMATORIA

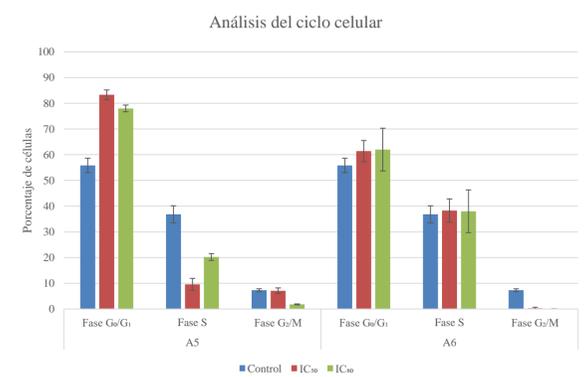
Línea celular	Complejo	IC <sub>50NO</sub> (µg/mL)	IC <sub>Ligando</sub> /IC <sub>compuesto</sub>
RAW264.7	L-A1	30,36±2,41	1,00
	A2	17,63±0,07	1,72
	A3	32,52±2,12	0,93
	A4	43,80±5,85	0,69
	A5	N/A	N/A
	A6	5,38±0,04	5,65
	A7	24,05±1,74	1,26

Tabla 3: Resultados del ensayo de inflamación a las 48 horas de incubación con dichos compuestos.

### PARTE ANTITUMORAL



Gráfica 1: Resultados del análisis de apoptosis por citometría de flujo en B16-F10.

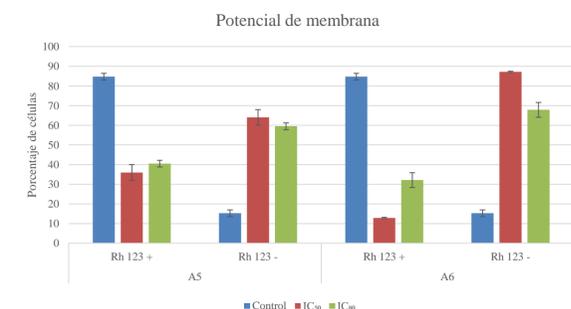


Gráfica 2: Resultados del análisis del ciclo celular por citometría de flujo en B16-F10.

El complejo con mayor capacidad antiinflamatoria fue A6, con una IC<sub>50NO</sub> de 5,38±0,04 µg/mL, mientras que A2 y A7, también tuvieron un mayor efecto antiinflamatorio que el ligando por sí mismo.

## CONCLUSIONES

- Los complejos organometálicos A5 y A6 presentan citotoxicidad, induciendo la apoptosis, en la línea de melanoma murino B16-F10.
- Los complejos organometálicos A2, A6 y A7 presentan un claro potencial antiinflamatorio.



Gráfica 3: Resultados del análisis de potencial de membrana por citometría de flujo en B16-F10.

Los resultados de este ensayo mostraron que los compuestos A5 y A6 inducían apoptosis en la línea tumoral B16-F10 a las 72 horas de tratamiento. También presentaron efecto citostático, con arresto en fase G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>. Además, se produjo la pérdida del PMM, por lo que podría suceder la activación de la vía intrínseca de apoptosis de forma directa o como consecuencia de una activación secundaria a través de la vía extrínseca.

## BIBLIOGRAFÍA

- [1]. Krüger, R. A., & Baumgartner, T. (2010). Metal-rich organometallics. *Dalton Transactions*, 39(25), 5759. <https://doi.org/10.1039/b925709h>
- [2]. Coggan, S. E., Smythe, G. A., Bilgin, A., & Grant, R. S. (2009). Age and circadian influences on picolinic acid concentrations in human cerebrospinal fluid. *Journal of Neurochemistry*, 108(5), 1220-1225. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2009.05868.x>
- [3]. Kovala-Demertzi, D., Hadjipavlou-Litina, D., Staninska, M., Primikiri, A., Kotoglou, C., & Demertzi, M. A. (2009). Anti-oxidant, *in vitro*, *in vivo* anti-inflammatory activity and antiproliferative activity of mefenamic acid and its metal complexes with manganese(II), cobalt(II), nickel(II), copper(II) and zinc(II). *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 24(3), 742-752. <https://doi.org/10.1080/14756360802361589>
- [4]. Li, M. X., Chen, C. L., Zhang, D., Niu, J. Y., & Ji, B. S. (2010). Mn(II), Co(II) and Zn(II) complexes with heterocyclic substituted thiosemicarbazones: Synthesis, characterization, X-ray crystal structures and antitumor comparison. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45(7), 3169-3177. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.04.009>