

**CARRERA DEL INVESTIGADOR CIENTÍFICO Y  
TECNOLÓGICO**  
**Informe Científico<sup>1</sup>**  
**PERIODO <sup>2</sup>: 2011-2012**

Legajo N°:

**1. DATOS PERSONALES**

*APELLIDO: Williams*

*NOMBRES: Patricia Ana María*

*Dirección Particular: Calle: N°:*

*Localidad: Ringuelet CP: 1901 Tel:*

*Dirección electrónica (donde desea recibir información): williams@quimica.unlp.edu.ar*

**2. TEMA DE INVESTIGACION**

Estudio estructural, espectroscópico y determinación de actividades biológicas de complejos metálicos con compuestos bioactivos.

**3. DATOS RELATIVOS A INGRESO Y PROMOCIONES EN LA CARRERA**

*INGRESO: Categoría: Fecha:*

*ACTUAL: Categoría: Investigador Independient desde fecha: 07/07/98*

**4. INSTITUCION DONDE DESARROLLA LA TAREA**

*Universidad y/o Centro: CEQUINOR-UNLP*

*Facultad: Ciencias Exactas*

*Departamento: Química*

*Cátedra: Química Inorgánica*

*Otros: -*

*Dirección: Calle: 47 N°: esq 115*

*Localidad: La Plata CP: 1900 Tel: 4259485*

*Cargo que ocupa: Profesor Adjunto DE-Investigador Independiente*

**5. DIRECTOR DE TRABAJOS. (En el caso que corresponda)**

*Apellido y Nombres:*

*Dirección Particular: Calle: N°:*

*Localidad: CP: Tel:*

*Dirección electrónica:*

.....  
Firma del Director (si corresponde)

.....  
Firma del Investigador

<sup>1</sup> Art. 11; Inc. "e" ; Ley 9688 (Carrera del Investigador Científico y Tecnológico).

<sup>2</sup> El informe deberá referenciar a años calendarios completos. Ej.: en el año 2008 deberá informar sobre la actividad del período 1°-01-2006 al 31-12-2007, para las presentaciones bianuales.

## 6. EXPOSICION SINTETICA DE LA LABOR DESARROLLADA EN EL PERIODO.

*Debe exponerse, en no más de una página, la orientación impuesta a los trabajos, técnicas y métodos empleados, principales resultados obtenidos y dificultades encontradas en el plano científico y material. Si corresponde, explicita la importancia de sus trabajos con relación a los intereses de la Provincia.*

Teniendo en cuenta que las principales causas de muerte no sólo en la provincia sino a nivel mundial son las enfermedades del sistema circulatorio y el cáncer, en el período 2011-2012 se eligieron agentes antioxidantes y antihipertensivos para modificarlos estructuralmente por complejación con biometales y estudiar su comportamiento biológico. Se sintetizaron y caracterizaron los complejos metálicos y en algunos casos se determinaron las bioactividades, las capacidades antioxidantes y los efectos antitumorales y antihipertensivos. Se completaron y publicaron estudios del período anterior y se comenzaron otros que fueron comunicados en congresos nacionales e internacionales.

Se continuó con el estudio de síntesis y comportamiento biológico de complejos entre el catión oxovanadio(IV) y los agentes antioxidantes naturales, los flavonoides, estructuralmente modificados. Este estudio dio origen a una invitación para redactar un capítulo de un libro (7.1.1.). Dada la amplia familia de estos complejos que se han sintetizado y caracterizado estructural y biológicamente en estos años, se está tratando de establecer correlaciones en su comportamiento, lo que se ha comunicado en diversos congresos internacionales (13.4., San Diego, 13.5., Washington, 13.7, Granada). En estos casos se ampliaron los estudios del comportamiento antioxidante y antitumoral, usando células de cáncer de hueso y mama y determinando algunos mecanismos de acción. Además se publicó un manuscrito del comportamiento de VOsilibinina (7.1.2.) y se comunicó el estudio de VOmorina (13.3.). Se comenzó con el estudio de otro agente antioxidante natural, el ácido clorogénico y su interacción con el catión oxovanadio(IV) (13.10.). Como continuación del estudio del comportamiento del catión VO(IV) con polisacáridos se eligió el ácido hialurónico y se logró sintetizar y caracterizar su complejo de coordinación (7.1.7.).

Otra familia de fármacos muy usada en la actualidad son los compuestos sintéticos antihipertensivos, sartanes. Se estudió su comportamiento vibracional experimental y teórico con técnicas DFT (7.1.6.). Se sintetizaron y estudiaron los complejos de cobre con valsartan (7.1.4.) y se envió a publicar el comportamiento químico y biológico (antioxidante y antihipertensivo) de los complejos con candesartan y tritilcandesartan (7.3.1) el que también se comunicó en congresos internacionales (13.6, Granada) y nacionales (13.2.). Actualmente se está trabajando con el complejo de telmisartan y su comportamiento químico y antioxidante fue comunicado recientemente (13.9.).

Otro fármaco actualmente en estudio es el metimidazol (antitiroideo). El estudio de su complejo de Cu(II), la capacidad antioxidante y su interacción con la albúmina sérica bovina fue reportada (7.1.8.). Además se sintetizó su complejo ternario con fenantrolina cuyo comportamiento biológico (inhibición de fosfatasa alcalina y antimicrobiano) fue comunicado (13.8.).

Con respecto al fármaco sertralina (antidepresivo) se está trabajando en la síntesis de complejos de Cu y Zn. Se comenzó con la modificación estructural usando yodo se estudió su comportamiento vibracional usando DFT (13.1.) y se publicó ese estudio junto con pruebas de su potencial actividad anti tiroidea y de su comportamiento en modelos de ratas con depresión (modelo de natación forzada, 7.1.8.).

Se completó el estudio de la interacción de bases nitrogenadas, que sirven de modelo de las bases naturales, sobre los cationes Cd(II) y Zn(II) y su efecto sobre cepas bacterianas, en colaboración con docentes investigadores de la UNCAus (7.1.3, 7.1.5.).

## 7. TRABAJOS DE INVESTIGACION REALIZADOS O PUBLICADOS EN ESTE PERIODO.

**7.1 PUBLICACIONES.** *Debe hacer referencia exclusivamente a aquellas publicaciones en las que haya hecho explícita mención de su calidad de Investigador de la CIC (Ver instructivo para la publicación de trabajos, comunicaciones, tesis, etc.). Toda publicación donde no figure dicha mención no debe ser adjuntada porque no será tomada en consideración. A cada publicación, asignarle un número e indicar el nombre de los autores en el mismo orden que figuran en ella, lugar donde fue publicada, volumen, página y año. A continuación, transcribir el resumen (abstract) tal como aparece en la publicación. La copia en papel de cada publicación se presentará por separado. Para cada publicación, el investigador deberá, además, aclarar el tipo o grado de participación que le cupo en el desarrollo del trabajo y, para aquellas en las que considere que ha hecho una contribución de importancia, deberá escribir una breve justificación.*

### **Publicación por invitación. Capítulo de libro. Autor principal.**

**7.1.1.** Ferrer EG and Williams PAM. "Modification of flavonoid structure by oxovanadium(IV) complexation. Biological effects". In: Handbook on flavonoids: Dietary Sources, Properties and Health Benefits. Editors: K. Yamane, Y. Kato. Nova science publishers, inc, 2011, New York. Cap III, 145-190.  
[https://www.novapublishers.com/catalog/product\\_info.php?products\\_id=25733](https://www.novapublishers.com/catalog/product_info.php?products_id=25733)

**Abstract.** Flavonoids are polyphenolic benzo- $\gamma$ -pyrone compounds that belong to a class of plant pigments. To date more than 6000 different plant flavonoid molecules have been identified. The interest in the bioactivity of the flavonoids of higher plants is due, at least in part, to the potential health benefits of these polyphenolic major dietary constituents. It has been shown that flavonoids possess both antioxidative and cytoprotective properties that also make them functional in traditional medicinal uses. It is well known that reactive oxygen species (ROS) contribute to the oxidative stress on the organism and are involved in many pathological processes such as inflammation, atherosclerosis, cancer, aging, etc. The antioxidant activities of flavonoids are responsible of their antibacterial, antiviral, and antitumoral effects. Besides, a relationship between their antioxidant activity, as free radical scavengers, and their chemical structures has been established. In particular, multiple hydroxyl groups confer substantial antioxidant and chelating activities, the presence of methoxy groups produces an increase of lipophilicity and unfavorable steric effects and the double bond in the heterocycle containing the carbonyl function affords a more stable flavonoid radical through conjugation and electron delocalization. Due to their transition metal chelation properties, another modification of the structure and evaluation of their activities is the generation of a metal coordination complex. Metal chelation may have important roles in the improvement of both the antioxidant properties and the antitumoral behavior. On the other hand, inorganic vanadium salts have been shown to have beneficial properties at low concentrations in animals, but these treatments have toxic side-effects. Organic vanadium compounds are much safer and some of them do not exert toxic effects. They act, among others, as insulin mimic and antitumoral agents. Therefore, the structure of the flavonoids can also been modified by coordination with oxovanadium(IV) cation. These modifications and the improvement of the antioxidant and antitumoral properties of these compounds are presented herein.

### **Publicaciones periódicas como autor principal. Diseño, redacción de manuscritos y ejecución en colaboración.**

**7.1.2.** L.G. Naso, E.G. Ferrer, N. Butenko, I. Cavaco, L. Lezama, T. Rojo, S.B. Etcheverry, P.A.M. Williams. "Antioxidant, DNA cleavage and cellular effects of silibinin and a new oxovanadium(IV)/silibinin complex" J. Biol. Inorg. Chem., 16, 653-668 (2011).

**Abstract.** A new complex of vanadyl(IV) cation with the flavolignan silibinin has been synthesized and characterized. Vanadium compounds show interesting biological and pharmacological properties and some of them display antitumoral actions. Flavonoids are part of a larger group of antioxidant compounds called polyphenols which may inhibit the proliferation and growth of cancer cells. The antioxidant and antitumoral effects of silibinin and its vanadyl(IV) complex were investigated. Silibinin acted as a very strong antioxidant and its complexation with vanadyl(IV) improved this behavior. Besides, the generation of reactive oxygen species (ROS) by this compound was favored in tumoral (UMR106) cells and correlated with the deleterious behavior in the proliferation of this cell line. Conversely, silibinin did not exert any effect on the proliferation of normal osteoblasts (MC3T3E1). The cytotoxic action and ROS generation of the vanadyl(IV) complex was more effective in tumoral cells. This behavior was not consistent with cleaving DNA of plasmid DNA pA1 because no significant cleaving activity was observed in both cases. These results may suggest that the main deleterious mechanisms take place through cytotoxic effects more than genotoxic actions. A comparison with own results on the behavior of other flavonoids and their vanadyl(IV) complex has also been performed.

**7.1.3.** Leonor L. López Tévez, Juan J. Martínez Medina, María S. Islas, Oscar E. Piro, Eduardo E. Castellano, Liliana Bruzzone, Evelina G. Ferrer, Patricia A.M. Williams. "Antibacterial activity assays of a new cadmium complex with o-phenanthroline and cyanoguanidine. Crystal structure, fluorescence properties and chemical speciation studies." *J. Coord. Chem.* 64, 3560-3574 (2011).

**Abstract.** A new coordination complex, aqua bis(o-phenanthroline) cadmium(II) sulphate cyanoguanidine pentahydrate,  $[\text{Cd}(\text{o-phen})_2(\text{SO}_4)(\text{H}_2\text{O})](\text{cnge}) \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ , was synthesized and characterized. The crystal structure was solved by X-ray diffraction methods. It crystallizes in the monoclinic space group  $\text{P}2_1/n$  with  $a=13.7650(2)$ ,  $b=10.2796(2)$ ,  $c=21.4418(3)$  Å,  $\beta=90.106(2)^\circ$ , and  $Z=4$  molecules per cell unit. The cadmium(II) ion is in a distorted octahedral environment coordinated to two nearly planar and mutually perpendicular o-phenanthroline, one oxygen of the sulfate ion and a water molecule. Non-bonded and planar cyanoguanidine moiety and five crystallization water molecules complete the asymmetric unit. Vibrational (FT-IR and FT-Raman) spectroscopies and thermogravimetric determinations support this structure. Intensity enhancement of the fluorescence spectrum may be a demonstration of the interaction of the metal with phenanthroline. In solution the coordination behavior is rather different, and the speciation studies point to coordination of both cnge and phenanthroline to cadmium. The improvement of the antibacterial activity of cadmium upon complexation has been determined.

**7.1.4.** Susana B. Etcheverry, Ana L. Di Virgilio, Otaciro R. Nascimento, Patricia A.M. Williams. "Dinuclear copper(II) complexes with valsartan. Synthesis, characterization and cytotoxicity". *J. Inorg. Biochem.* 107, 25-33 (2012).

**Abstract.** Two novel dinuclear complexes involving the antihypertensive drug valsartan and copper(II) ion have been prepared in water and DMSO. The complex compositions were determined as:  $[\text{Cu}(\text{vals})(\text{H}_2\text{O})_3]_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  and  $[\text{Cu}(\text{vals})(\text{H}_2\text{O})_2\text{DMSO}]_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ . They were thoroughly characterized by elemental and thermal analysis, spectrophotometric titrations and UV-visible, diffuse reflectance, FTIR, Raman and EPR spectroscopies. No effect of the ligand on two tested osteoblastic cell lines in culture (one normal MC3T3E1 and one tumoral UMR106) were observed in concentrations up to 100  $\mu\text{M}$ . Higher concentrations of Valsartan are required to induce cytotoxicity in both cell lines. The antiproliferative effect of the tested complex ( $[\text{Cu}(\text{vals})(\text{H}_2\text{O})_3]_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ) in a dose-response manner, was higher in the UMR106 osteoblastic cell line than that of the MC3T3E1 normal line. Morphological alterations are in accordance with proliferative observations.

**7.1.5.** Leonor L. López Tévez, María S. Islas, Juan J. Martínez Medina, Maximiliano Diez, Oscar E. Piro, Eduardo E. Castellano, Evelina G. Ferrer, Patricia A.M. Williams. "Structural, spectral and potentiometric characterization and antimicrobial activity studies of the new Zn(II) complex:  $[\text{Zn}(\text{phen})_2(\text{cnge})(\text{H}_2\text{O})](\text{NO}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ". J. Coord. Chem. 65, 2304-2318 (2012)

**Abstract** .The octahedral Zn complex with o-phenanthroline (o-phen) and cyanoguanidine (cnge) has been synthesized and characterized. The crystal structural data show the formation of a  $\text{ZnN}_5\text{O}$  core where the metal coordinates to two mutually perpendicular o-phenanthroline molecules acting as bidentate ligands through their N-atoms [Zn-N bond lengths in the 2.124(2)-2.193(2) Å range], the cyanide nitrogen of a cnge molecule [d(Zn-N) = 2.092(2) Å,  $\angle(\text{Zn-N-C})=161.1(2)^\circ$ ] and a water molecule [d(Zn-Ow) = 2.112(2) Å]. Spectral data (FTIR, Raman and fluorescence) and speciation studies are in agreement with the structure found in the solid state and the one proposed to exist in solution. To evaluate the changes in the microbiological activity of Zn, antibacterial studies were carried out by observing the changes in MIC (minimum inhibitory concentration) of the complex, the ligands and the metal against five different bacterial strains. The antibacterial activity of Zn was found to improve upon complexation in three of the tested strains.

**7.1.6.** María S. Islas, Carlos A. Franca, Susana B. Etcheverry, Evelina G. Ferrer, Patricia A.M. Williams. "Computational study and spectroscopic investigations of antihypertensive drugs". Vibrat. Spectr. 62, 143-151 (2012).

**Abstract.** Sartans are orally active non-peptide molecules that competitively block the access of the AT1 receptor to angiotensin II used to treat hypertension and related pathologies. In particular, candesartan and valsartan are currently used in clinical therapy, and it is of interest to characterize them and their anionic forms under physiological conditions by means of their vibrational properties. The Fourier transform Raman (FT-Raman) and Fourier transform infrared (FTIR) spectra of candesartan, valsartan in their protonated and deprotonated forms were recorded in the solid phase. The vibrational wavenumbers, infrared intensities and Raman scattering activities were calculated by density functional B3LYP method with the 6-31+G(d,p) basis set, and theoretical spectrograms have been constructed. The scaled theoretical wavenumbers showed very good agreement with the experimental values. A detailed interpretations of the infrared and Raman spectra were performed for both the synthetic and the bioactive drugs.

### **Publicaciones periódicas con participación en diseño, ejecución y redacción de manuscritos.**

**7.1.7.** P.A.M. Williams, E.J. Baran. "Spectroscopic investigation of the  $\text{VO}(2+)/\text{hyaluronate}$  interaction." Carbohydr. Polymers, 80, 1385-1388 (2011).

**Abstract.** An oxovanadium(IV) complex was prepared by interaction of aqueous solutions of  $\text{VO}\text{SO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  and sodium hyaluronate, at controlled pH-values, under nitrogen atmosphere, and subsequent precipitation with absolute ethanol. The complex formation and the characteristics of the  $\text{VO}^{2+}/\text{hyaluronate}$  interactions were confirmed by vibrational (IR and Raman) and UV-vis electronic absorption spectroscopy. Only the carboxylate groups of the glucuronic acid moiety of the polymer are involved in coordination, acting as monodentate ligands. The suggested coordination is similar to that found in the analogous Cu(II), Mn(II) and Ni(II) complexes.

**7.1.8.** Nora M. Urquiza, Luciana G. Naso, Silvia G. Manca, Luis Lezama, Teófilo Rojo, Patricia A.M. Williams, Evelina G. Ferrer. "Antioxidant activity of methimazole-copper(II) bioactive species and spectroscopic investigations on the mechanism of its interaction with bovine serum albumin". Polyhedron, 31, 530-538 (2012). ISSN: 0277-5387

**Abstract.** Free radical-mediated oxidative stress has been implicated in numerous autoimmune disorders including Graves' disease. Hyperthyroidism results in a marked increase in intracellular antioxidant enzymes including superoxide dismutase. The later activity is significantly increased in untreated Graves' patients while treatment with methimazole results in normalization of the free radical and antioxidant activity indices. In this context, and considering the findings mentioned above, the aim of the present study was to evaluate unknown biological activities of methimazole and its methimazole-copper(II) complex investigating their superoxide scavenger power. Under the applied experimental conditions, methimazole did not show superoxide dismutase (SOD) activity while the copper complexes exhibited a strong superoxide radical scavenging capacity. Bearing in mind that the capacity of drugs to bind and/or interact with albumin is essential for their pharmacokinetic and pharmacodynamic properties, a complete investigation of the binding ability of both compounds by using Fourier transform infrared (FT-IR), Raman and Fluorescence spectroscopies, and UV-Vis spectrophotometry was included. Besides, in order to probe the copper ligand environment the EPR spectra of such compounds were analyzed.

**7.2 TRABAJOS EN PRENSA Y/O ACEPTADOS PARA SU PUBLICACIÓN.** *Debe hacer referencia exclusivamente a aquellos trabajos en los que haya hecho explícita mención de su calidad de Investigador de la CIC (Ver instructivo para la publicación de trabajos, comunicaciones, tesis, etc.). Todo trabajo donde no figure dicha mención no debe ser adjuntado porque no será tomado en consideración. A cada trabajo, asignarle un número e indicar el nombre de los autores en el mismo orden en que figurarán en la publicación y el lugar donde será publicado. A continuación, transcribir el resumen (abstract) tal como aparecerá en la publicación. La versión completa de cada trabajo se presentará en papel, por separado, juntamente con la constancia de aceptación. En cada trabajo, el investigador deberá aclarar el tipo o grado de participación que le cupo en el desarrollo del mismo y, para aquellos en los que considere que ha hecho una contribución de importancia, deberá escribir una breve justificación.*

**En prensa 2012. Publicado 2013. Publicación periódica con participación en diseño, ejecución y redacción de manuscritos.**

**7.2.1.** Graciela E. Escudero, Verónica Ferraresi Curotto, Carlos H. Laino, Reinaldo Pis Diez, Patricia A.M. Williams, Evelina G. Ferrer. "Sertraline and its iodine product: experimental and theoretical vibrational studies. Potential *in vitro* anti-thyroid activity of sertraline and iodine product toxicity with respect to male Wistar rats." Spectrochim. Acta A, 104, 271-279 (2013).

**Abstract.** Major depression, obsessive-compulsive panic, social anxiety disorders are common diseases that are usually treated with sertraline hydrochloride which is the active ingredient of the well known drugs as Zoloft and Lustral. In this work, we presented a more complete vibrational characterization of the solid phase FT-IR spectra of Sertraline hydrochloride and its sertraline-iodine product in which the conformational space of the molecules was investigated performing molecular dynamic simulations within an NVT ensemble. Geometrical, electronic and vibrational properties were calculated with the density functional theory. Comparison of the simulated spectra with the experimental spectra provides important information about the ability of the computational method to describe the vibrational modes of both molecules. In addition, for the first time we present the evaluation of antithyroid activity of sertraline hydrochloride by using

the Lang's method. Also, with the aim to evaluate the antidepressant effect of its iodine product we demonstrated for this compound the toxic effect towards the male Wistar rats.

### **7.3 TRABAJOS ENVIADOS Y AUN NO ACEPTADOS PARA SU PUBLICACION.**

*Incluir un resumen de no más de 200 palabras de cada trabajo, indicando el lugar al que han sido enviados. Adjuntar copia de los manuscritos.*

**Enviado. Aceptado 2013. Publicación periódica como autor principal. Diseño, redacción y ejecución en colaboración.**

**7.3.1.** M.S. Islas, T. Rojo, L. Lezama, M. Griera Merino, M.A. Cortes, M. Rodriguez Puyol, E.G. Ferrer, P.A.M. Williams. "Improvement of the antihypertensive capacity of Candesartan and Trityl candesartan by their SOD mimetic copper(II) complexes." J. Inorg. Biochem. 123, 23-33 (2013).

**Abstract.** Two new complexes  $[\text{Cu}(\text{Cand})(\text{H}_2\text{O})_4]$  **[1]** and  $[\text{Cu}_2(\text{TCand})_4(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  **[2]** (Cand= candesartan; TCand= trityl candesartan) have been synthesized and thoroughly characterized. The FTIR, Raman, EPR and diffuse reflectance spectra of the solid compounds show a dimeric complex for **[2]** with carboxylate bridging of the type found in copper(II) acetate. Both elemental analysis and thermal measurements allow the determination of the total stoichiometries of both complexes. The stability measurements show that the compounds are stable in ethanolic solutions at least for 1 h, while the preservation of the overall stoichiometry for both species in solution has been determined by spectrophotometric titrations. By metal complexation the absence of antioxidant behavior of both sartans has been improved. Complexes **[1]** and **[2]** are strong superoxidizedismutase mimetic compounds and complex **[2]** also behaves as a peroxy radical scavenger. Furthermore, this higher antioxidant activity works in parallel with the improvement of the expansive activity over the angiotensin II-induced contracted human mesangial cells. These new complexes exhibit even higher efficiency as drugs in comparison with the free non-complexed medication with increased antioxidant ability expressing higher capacity to block the angiotensin II contractile effect. This study provides a new insight into the development of copper(II) complexes as potential drugs.

### **7.4 TRABAJOS TERMINADOS Y AUN NO ENVIADOS PARA SU PUBLICACION.**

*Incluir un resumen de no más de 200 palabras de cada trabajo.*

**7.5 COMUNICACIONES.** *Incluir únicamente un listado y acompañar copia en papel de cada una. (No consignar los trabajos anotados en los subtítulos anteriores).*

**7.6 INFORMES Y MEMORIAS TECNICAS.** *Incluir un listado y acompañar copia en papel de cada uno o referencia de la labor y del lugar de consulta cuando corresponda.*

## **8. TRABAJOS DE DESARROLLO DE TECNOLOGÍAS.**

**8.1 DESARROLLOS TECNOLÓGICOS.** *Describir la naturaleza de la innovación o mejora alcanzada, si se trata de una innovación a nivel regional, nacional o internacional, con qué financiamiento se ha realizado, su utilización potencial o actual por parte de empresas u otras entidades, incidencia en el mercado y niveles de facturación del respectivo producto o servicio y toda otra información conducente a demostrar la relevancia de la tecnología desarrollada.*

**8.2 PATENTES O EQUIVALENTES.** *Indicar los datos del registro, si han sido vendidos o licenciados los derechos y todo otro dato que permita evaluar su relevancia.*

**8.3 PROYECTOS POTENCIALMENTE TRANSFERIBLES, NO CONCLUIDOS Y QUE ESTAN EN DESARROLLO.** Describir objetivos perseguidos, breve reseña de la labor realizada y grado de avance. Detallar instituciones, empresas y/o organismos solicitantes.

**8.4 OTRAS ACTIVIDADES TECNOLÓGICAS CUYOS RESULTADOS NO SEAN PUBLICABLES** (desarrollo de equipamientos, montajes de laboratorios, etc.).

**8.5 Sugiera nombres (e informe las direcciones) de las personas de la actividad privada y/o pública que conocen su trabajo y que pueden opinar sobre la relevancia y el impacto económico y/o social de la/s tecnología/s desarrollada/s.**

**9. SERVICIOS TECNOLÓGICOS.** Indicar qué tipo de servicios ha realizado, el grado de complejidad de los mismos, qué porcentaje aproximado de su tiempo le demandan y los montos de facturación.

**10. PUBLICACIONES Y DESARROLLOS EN:**

**10.1 DOCENCIA**

**10.1.1.** Segundo Congreso Internacional de Educación en Ciencia y Tecnología. Universidad Nacional de Catamarca, 6-10 de junio de 2011. "Simulando las bromoperoxidasas. Trabajo práctico de laboratorio para alumnos de Química Inorgánica con aplicación a la Bioinorgánica." M. Soledad Islas, Luciana G. Naso, Patricia A.M. Williams, Evelina G. Ferrer. Póster.

**10.1.2.** XXIX Congreso Argentino de Química "Centenario de la Asociación Química Argentina", Mar del Plata, 3-5 octubre, 2012. "Una herramienta de superación: La articulación entre la escuela media y la universidad" Evelina G. Ferrer, Patricia A.M. Williams, María Naser, Atilio Alonso.

**10.2 DIVULGACIÓN**

**10.2.1.** XI Congreso Iberoamericano de Extensión Universitaria (Integración extensión, docencia e investigación para la inclusión y cohesión social). Santa Fe, Argentina, 22-25 de noviembre de 2011. "Mucha química entre los alumnos del nivel medio y los docentes universitarios: un enlace con una retro-donación en estudio" M. Díaz, L. Naso, M. S. Islas, N. Baeza, Y. Di Santi, M.C. Naser, G. Escudero, D.B. Soria, P.A.M. Williams, Evelina G. Ferrer (Integrantes del proyecto de extensión).

**11. DIRECCION DE BECARIOS Y/O INVESTIGADORES.** Indicar nombres de los dirigidos, Instituciones de dependencia, temas de investigación y períodos.

01/04/08-31/03/11 y 01/04/11-31/03/13. Fac. de Ciencias Exactas, UNLP. Dirección de la Beca Tipo I y Tipo II, CONICET, de la Bioqca. Luciana Naso. Título: "Obtención y estudio de complejos de metales de transición con moléculas bioactivas. Evaluación de sus propiedades enzimáticas y biológicas *in vitro*".

01/04/10-31/03/13. Fac. de Ciencias Exactas, UNLP. Dirección de la Beca Tipo I, CONICET, de la Lic. Soledad Islas. Título: "Estudio estructural, espectroscópico y determinación de actividades biológicas de complejos metálicos con compuestos bioactivos".

**12. DIRECCION DE TESIS.** *Indicar nombres de los dirigidos y temas desarrollados y aclarar si las tesis son de maestría o de doctorado y si están en ejecución o han sido defendidas; en este último caso citar fecha.*

Dirección de la Tesis Doctoral de la Bioquímica Luciana Naso a partir del 1 de julio de 2008, Fac. de Ciencias Exactas, UNLP. Título: "Obtención y estudio de complejos de metales de transición con moléculas bioactivas. Evaluación de sus propiedades enzimáticas y biológicas *in vitro*". Finalizada (y aprobada con sobresaliente, 10) el 22 de junio de 2012.

Dirección de la Tesis Doctoral de la Lic. Soledad Islas a partir del 10 de septiembre de 2010, Fac. de Ciencias Exactas, UNLP. Título: "Estudio estructural, espectroscópico y determinación de actividades biológicas de complejos metálicos con compuestos bioactivos". En ejecución.

Co dirección de la Tesis Doctoral de la Farmacéutica Graciela Escudero a partir del 26 de agosto de 2009, Fac. de Ciencias Exactas, UNLP. Título: "Diseño, síntesis y evaluación de actividades *in vitro* de nuevos compuestos con potenciales aplicaciones biológicas y/o farmacológicas". En ejecución.

**13. PARTICIPACION EN REUNIONES CIENTIFICAS.** *Indicar la denominación, lugar y fecha de realización, tipo de participación que le cupo, títulos de los trabajos o comunicaciones presentadas y autores de los mismos.*

**13.1.** XVII Congreso Argentino de Físicoquímica y Química Inorgánica, Córdoba, 3-6 de mayo de 2011. "Obtención de propiedades estructurales y vibracionales de la sertralina y derivados mediante DFT". V. Ferraresi Curotto, G. Escudero, P.A.M. Williams, E.G. Ferrer, R. Pis Diez.

**13.2.** XVII Congreso Argentino de Físicoquímica y Química Inorgánica, Córdoba, 3-6 de mayo de 2011. "Obtención, caracterización y actividad antioxidante de un complejo de Cu(II) con tritilcandesartan (TCAND)". M.S. Islas, E.G. Ferrer, P.A.M. Williams.

**13.3.** XVII Congreso Argentino de Físicoquímica y Química Inorgánica, Córdoba, 3-6 de mayo de 2011. "Estudios en solución y determinación de propiedades antioxidantes y biológicas del complejo [VO(morina)<sub>2</sub>].6H<sub>2</sub>O". L.G. Naso, L. Lezama, T. Rojo, S.B. Etcheverry, E.G. Ferrer, P.A.M. Williams.

**13.4.** Society for Laboratory Automation and Screening Conference (SLAS2012), 4-8 February, 2012, San Diego, CA, USA. "Image cell-based assays for vanadium-complexes antitumoral activity characterization" M. Valcarcel, P. Villacé, M. Roura, D. Kortazar, C. Salado, L. Naso, E. Ferrer, P. Williams.

**13.5.** 8th International Vanadium Symposium. Chemistry, Biological Chemistry and Toxicology (V8). Agosto 15-18, 2012. Washington, DC (Arlington) EEUU. "Oxovanadium(IV) complexes with flavonoids: role of complexation in bioavailability, toxicity and potential use as anti-tumoral agents" I.E. León, C.I. Muglia, A.L. Di Virgilio, D.A. Barrio, L.G. Naso, P.A.M. Williams, S.B. Etcheverry.

**13.6.** 11 Conferencia Europea en Química Inorgánica Biológica, EUROBIC 11, 12-16 de septiembre, 2012, Granada. "Improvement of the antihypertensive capacity of

candesartan and trityl candesartan by their SOD mimetic copper(II) complexes". Islas, MS; Rojo, T; Lezama, L; Cortes, MA; Rodríguez Puyol, M; Ferrer EG; Williams PAM.

**13.7.** 11 Conferencia Europea en Química Inorgánica Biológica, EUROBIC 11, 12-16 de septiembre, 2012, Granada. "Antitumoral activity of a series of oxidovanadium(IV)-flavonoid complexes. Apoptotic signaling pathways" Naso LG; Valcarcel, P; Roura MD; Kortazar, MD; Salado, C; Ferrer, EG; Williams, PAM.

**13.8.** XXIX Congreso Argentino de Química "Centenario de la Asociación Química Argentina", Mar del Plata, 3-5 octubre, 2012. "Inhibición de la actividad de fosfatasa alcalina y efectos antimicrobianos del complejo de Cu(II) con metimidazol y fenantrolina. Perfiles de disolución y estudio de estabilidad en solución" N. Urquiza, MA Moyano, MS Islas, JJ Martínez Medina, M Diez, LL López Tévez, SG Manca, PAM Williams, EG Ferrer.

**13.9.** XXIX Congreso Argentino de Química "Centenario de la Asociación Química Argentina", Mar del Plata, 3-5 octubre, 2012. "Obtención, caracterización y actividad antioxidante de un complejo de Cu(II) con telmisartan (TIm)". MS Islas, EG Ferrer, PAM Williams.

**13.10.** XXIX Congreso Argentino de Química "Centenario de la Asociación Química Argentina", Mar del Plata, 3-5 octubre, 2012. "Efectos antioxidantes del ácido clorogénico y su complejo con el catión oxovanadio(IV). Especiación en solución". LG Naso, L Lezama, T Rojo, AC González Baró, PAM Williams, EG Ferrer.

**14. CURSOS DE PERFECCIONAMIENTO, VIAJES DE ESTUDIO, ETC.** *Señalar características del curso o motivo del viaje, período, instituciones visitadas, etc.*

18/09/12. Estadía de trabajo en el Departamento de Fisiología de la Universidad de Alcalá de Henares, Madrid, para evaluar resultados de trabajo de Cu con sartenes y proyectar las nuevas colaboraciones con el grupo de Fisiología de dicha Universidad que dirige el Dr. Manuel Rodríguez Puyol.

**15. SUBSIDIOS RECIBIDOS EN EL PERIODO.** *Indicar institución otorgante, fines de los mismos y montos recibidos.*

15.1 Subsidio automático para investigadores CICIPBA (2011-2012). \$ 10700.

15.2. Subsidio automático Proyectos UNLP (2011-2012). \$ 15359.

15.3. ANPCyT. Miembro del Grupo Responsable. (2010-2012). \$ 250000. PICT 2008-2218.

15.4. Conicet, integrante. Título: 112 200801 01125. (PIP). (2009-2012). \$ 90000

15.5. Subsidios para adquisición o mejora de equipamientos 2011. UNLP. Facultad de Ciencias Exactas. Nº de resolución: 1303. \$ 7.653,90

15.6. Subsidios para viajes. UNLP \$ 7000, 2012. CICIPBA Acta 1369, ARTC 12, \$ 10000.

**16. OTRAS FUENTES DE FINANCIAMIENTO.** *Describir la naturaleza de los contratos con empresas y/o organismos públicos.*

**17. DISTINCIONES O PREMIOS OBTENIDOS EN EL PERIODO.**

**18. ACTUACION EN ORGANISMOS DE PLANEAMIENTO, PROMOCION O EJECUCION CIENTIFICA Y TECNOLÓGICA.** *Indicar las principales gestiones realizadas durante el período y porcentaje aproximado de su tiempo que ha utilizado.*

**Universitarios**

Miembro del Honorable Consejo Directivo de la Facultad de Ciencias Exactas, UNLP, 04/10-04/14 por el claustro de profesores.

Miembro vocal del Consejo de la Fundación Ciencias Exactas desde el 9 de marzo de 2010.

**En Instituciones Académicas y Científicas**

Miembro de la Comisión de Seguridad del CEQUINOR, 2008-actual.

El tiempo utilizado fue aproximadamente 10 % del total.

**19. TAREAS DOCENTES DESARROLLADAS EN EL PERIODO.** *Indicar el porcentaje aproximado de su tiempo que le han demandado.*

21-12-04-actual. Profesor Adjunto DE Ordinario, por concurso. Tiempo demandado en docencia, 12 horas semanales (27%).

**20. OTROS ELEMENTOS DE JUICIO NO CONTEMPLADOS EN LOS TITULOS ANTERIORES.** *Bajo este punto se indicará todo lo que se considere de interés para la evaluación de la tarea cumplida en el período.*

**20.1. Jurado de Tesis Doctorales**

20.1.1. Jurado de Tesis doctoral de la de la Bioquímica Mariela Agotegaray. 16/12/11. Universidad Nacional del Sur. Calificada con sobres. 10. Título: Complejos de coordinación de Cobre (II) con fenoprofeno. Propiedades químicas, terapéuticas y toxicológicas.

20.1.2. Jurado de Tesina de Licenciatura de la Srta. Antonela Cánneva. 30/03/11. Calificada con sobres.10. Título: Síntesis y propiedades moleculares de compuestos inorgánicos del grupo de los calcógenos.

**20.2. Dirección de alumnos pasantes**

Septiembre 2012-actual. Dirección de la señorita María Belén Colombo Migliorero, alumna de la carrera de Química.

**20.3. Proyectos de extensión**

2011-2012. Director del proyecto de extensión "Aprendamos química de una forma divertida". Acreditado por concurso en la Universidad Nacional de La Plata. Expte: 700-07569- Resolución 30-6-2011

**20.4. Evaluaciones**

20.4.1. Integrante de la Comisión de Supervisión que entiende el trabajo de Tesis Doctoral de la Mag. Nora María Urquiza (resolución 424/08, Facultad de Bioquímica, Química y Farmacia. UNT), a partir del 23/12/08.

20.4.2. Referee de publicaciones científicas:

2011: Journal of Coordination Chemistry (3)  
Journal of the Argentinian Chemical Society  
Spectrochimica Acta A  
Journal of Inorganic Biochemistry  
Latin American Journal of Pharmacy  
Journal of Molecular Structure  
2012: Journal of Inorganic Biochemistry (2)  
British Journal of Applied Science and Technology (BJAST)  
Latin American Journal of Pharmacy  
Journal of Coordination Chemistry  
European Journal of Medicinal Chemistry  
Chemistry Central Journal  
Journal of Biological Inorganic Chemistry  
Scientia Pharmaceutica

20.4.3. Evaluador de Proyectos de la Universidad de la República (Uruguay, 2012) y de la Università degli Studi di Torino (2011).

## **20.5. Proyectos de Investigación acreditados**

Dirección del Proyecto 11/X609 (2011-2014) con 23 hs semanales. "Estudio de complejos de metales de transición con moléculas bioactivas. Evaluación de sus propiedades enzimáticas y biológicas *in vitro*", acreditado por la UNLP.

Dirección del Proyecto "Estudio Estructural, Espectroscópico, Teórico y Determinación de Actividades Biológicas de Compuestos Bioactivos". Facultad de Agroindustrias. Universidad Nacional del Chaco Austral (UNCAus). Secretaría de Investigación, Ciencia y Técnica. Resolución 147/10- R., código PI N°6, duración 24 meses (2010-2011), con 6 hs semanales de dedicación.

Dirección del Proyecto (2012-2015) "Síntesis, caracterización fisicoquímica, estudios teóricos y biológicos de complejos metálicos con compuestos bioactivos". Facultad de Agroindustrias. Universidad Nacional del Chaco Austral (UNCAus). Secretaría de Investigación, Ciencia y Técnica, con 6 hs semanales de dedicación. Resolución N° 018/12-C.S., código PI N°25.

## **21. TITULO Y PLAN DE TRABAJO A REALIZAR EN EL PROXIMO PERIODO. Desarrollar en no más de 3 páginas. Si corresponde, explicita la importancia de sus trabajos con relación a los intereses de la Provincia.**

Estudio estructural, espectroscópico y determinación de actividades biológicas de complejos metálicos con compuestos bioactivos.

**Resumen:** Este proyecto es interdisciplinario abarcando la Química Bioinorgánica y la Farmacología Inorgánica (Química Inorgánica Medicinal). Los elementos esenciales (como Fe, V,

Cu, Zn, Ni, Co) necesitan incorporarse a las dietas en dosis adecuadas con el fin de evitar enfermedades letales. Se ha demostrado que en numerosos casos la acción benéfica de los ligandos (antioxidantes, fármacos, etc) se potencia por su interacción con los biometales. Se seleccionaron como ligandos fármacos antihipertensivos (sartanes), antitiroideos (metimidazol) y antidepresivos (sertralina) y compuestos polifenólicos naturales y eventualmente compuestos nitrogenados similares a los naturales, para sintetizar y caracterizar complejos con dichos metales. Se estudiarán sus propiedades biológicas (capacidad para imitar enzimas y secuestrar radicales libres). Se harán estudios de estabilidad de los complejos y se investigarán sus efectos en un caso en modelo de líneas tumorales en cultivo, evaluando sus efectos de proliferación y posible toxicidad por generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y otros mecanismos de acción y la actividad antihipertensiva se estudiará usando células contráctiles.

## **Objetivos**

### **Objetivos generales**

El proyecto se fundamenta en lograr una mejor comprensión del comportamiento químico de los metales de transición (biometales) en relación a la interacción y formación de complejos con ligandos de interés biológico y/o farmacológico. El desarrollo del mismo pretende abordar el aspecto químico que determina los factores condicionantes de su actividad biológica, principalmente los nexos de relación entre la estructura, las propiedades fisicoquímicas y los mecanismos de acción en medios biológicos.

Se busca principalmente relacionar los diferentes aspectos que se puntualizan a continuación y que implican un impacto directo no sólo sobre el conocimiento científico de estos sistemas sino sobre la salud de la población.

- 1) Modificar la acción biológica de fármacos o sustancias bioactivas por complejación.
- 2) Seleccionar biometales capaces de coordinar con los grupos funcionales de los diferentes compuestos.
- 3) Sintetizar y caracterizar los complejos obtenidos. Determinar su comportamiento en solución simulando condiciones fisiológicas (estabilidad, especiación).
- 4) Determinar sus acciones enzimáticas similares y efectos antioxidantes.
- 5) Investigar los efectos biológicos en células contráctiles, tumorales y normales en cultivo, como potenciales agentes antitumorales o antihipertensivos. Evaluar su posible mecanismo de acción. Evaluar efectos antidepresivos en modelos de ratas usando el test de natación forzada.

### **Objetivos específicos**

- 1) Sintetizar complejos de metales de transición (especialmente de Cu y V) con ligandos con interés farmacológico y biológico (antioxidantes), respectivamente.
- 2) Caracterizar los complejos obtenidos (en fase sólida y en solución acuosa, simulando condiciones fisiológicas).
- 3) Analizar los efectos de actividades antioxidantes de los ligandos y complejos en sistemas acelulares: superóxidodismutasa, ensayos de actividad anti radicalaria usando el radical DPPH<sup>·</sup> (1,1-difenil-2-picrilhidrazilo) y ABTS<sup>·+</sup> sal de amonio derivada del ácido 2,2'-azino-bis(3-etil-benzotiazolin-6-sulfónico), radical hidroxilo (medido con el método del ácido tiobarbitúrico), radical peroxilo y actividad inhibitoria de las enzimas fosfatasa alcalina y ácida.
- 4) Investigar la actividad de los complejos metálicos y ligandos de origen sobre la proliferación y diferenciación en células tumorales y normales, su posible mecanismo de acción y la capacidad de dilatar células contraídas previamente (efecto que produce la disminución de la hipertensión arterial) y modelos animales.
- 5) Determinar actividades antibacterianas y antifúngicas.

### **Metodología**

Para la obtención de resultados y demostración de hipótesis se desarrollarán las siguientes tareas y metodologías experimentales:

1. Síntesis de complejos cristalinos. Se trabajarán sobre diferentes técnicas de preparación de complejos. El objetivo principal es lograr obtener de cristales para la resolución de sus estructuras: Síntesis en atmósfera inerte (argón puro) con material tipo SchlenK. Difusión lenta en solventes no acuosos y de difusión en vapor. Técnica de geles. Síntesis hidrotérmica. Técnicas de reflujo, cambios de solventes, pH y temperaturas de trabajo.

2. Caracterización estructural. Se emplearán las siguientes metodologías de trabajo: Espectroscopías UV-vis y de Reflectancia Difusa. Difracción de rayos X (en polvo o en monocristales). Espectroscopía vibracional de IR y Raman. Susceptibilidad magnética a diferentes temperaturas. Resonancia Paramagnética Electrónica. Estudios termogravimétricos (TGA) y Análisis térmico diferencial (DTA). Análisis elementales.

### 3. Estudios en solución.

En este contexto se realizarán estudios potenciométricos simulando las condiciones fisiológicas para determinar su biodisponibilidad. Se determinarán constantes de estabilidad, gráficos de distribución de especies en solución y la identificación de los rangos de pH donde exista una única especie. Se realizarán cálculos teóricos usando los programas BEST y SUPERQUAD. Se aplicarán además las técnicas de EPR y UV-vis, para efectuar titulaciones espectrofotométricas.

### 4. Aplicaciones biológicas.

En una primera etapa, se harán los estudios de estabilidad de los complejos sólidos disueltos en condiciones fisiológicas. Luego se procederá a la aplicación de determinación de actividades enzimáticas, utilizando las siguientes metodologías:

Se determinará la inhibición que ejercen los compuestos de vanadio sobre la fosfatasa alcalina (FAL), enzima responsable de las cascadas complejas de fosforilaciones y desfosforilaciones reversibles en sistemas biológicos, las que determinan sus propiedades osteogénicas y antitumorales, entre otras.

La enzima superóxidodismutasa, SOD, contiene Cu y Zn en el sitio activo y es un secuestrante efectivo del radical superóxido. Se estudiará la actividad SOD de los complejos obtenidos.

Determinación de actividades antioxidantes. En particular se determinarán las actividades anti-radicales usando: a) DPPH<sup>·</sup> (radical 1,1-difenil-2-picrilhidrazil), b) ABTS<sup>·+</sup> (sal de diamonio del ácido 2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiazolin-6-sulfónico) y c) radical hidroxilo. d) Desarrollo de nuevas técnicas: se comenzará con el radical peroxilo. e) En el caso de los complejos con ligandos con actividad biológica y/o farmacológica se realizarán, además, estudios *in vitro* de sus propiedades biológicas usando células de diferentes tumores en cultivo comparándolas con su acción en la línea normal (fundamentalmente se harán ensayos de proliferación y medidas de generación de especies reactivas de oxígeno, ROS). Se harán, además estudios de morfología celular. Estos últimos ensayos se realizarán en Cequinor. Se desarrollarán estudios mecanísticos en colaboración para comprender el efecto producido en las mismas: ensayos de activación de caspasas, afectación de potencial de membrana, daño al ADN y a la membrana plasmática. Con respecto a los complejos con ligandos antihipertensivos, se medirá en colaboración, la capacidad de dilatar células contraídas previamente con el compuesto natural angiotensina II para evaluar si la complejación con cobre mejora el efecto de los fármacos sintéticos (sartanes) sobre la hipertensión arterial. f) Con algunos de los complejos se ensayarán sus actividades antimicrobianas, utilizando técnicas de difusión en agar y dilución en agar. Se aplicará en colaboración con la UNLaR el modelo de natación forzada en ratas para medir efectos antidepressivos. g) Metodología estadística. Se llevarán a cabo al menos tres experimentos independientes para cada condición experimental. Los resultados se expresarán como la media  $\pm$  SEM. Las diferencias estadísticas serán analizadas usando el test *t* de Student y el análisis de varianza (ANOVA).

**Plan:** Como ya se mencionó, los flavonoides constituyen una de las subfamilias de polifenoles naturales y poseen múltiples propiedades biológicas observadas experimentalmente entre las cuales pueden mencionarse actividades antioxidante, antiviral y antitumoral. Por otro lado, se sabe que la complejación puede o bien producir un aumento de su actividad o bien mejorar su solubilidad en medios biológicos (biodisponibilidad). En ese sentido, se continuará con el estudio de sistemas del catión VO(IV) y sustancias antioxidantes habiendo seleccionado flavonoides naturales morina y naringenina, entre otros, que difieren en la posición y número de sitios hidroxilados, para poder comparar las diferentes relaciones estructura-actividad. Se incorporarán también en los estudios ácido clorogénico, cumarinas y otros flavonoides. En algunos casos se harán estudios en fase sólida, medidas de estabilidad y biodisponibilidad en solución y en otros, se medirán sus propiedades antioxidantes (actividad de superóxidodismutasa similar y poder secuestrante de diversos radicales).

Continuando con el estudio de complejos de cobre(II) con sustancias antihipertensivas para evaluar una posible mejora de su actividad, se han seleccionado para esta etapa los sartanes (fármacos sintéticos suministrados a pacientes hipertensos): irbesartan y telmisartan.

Una vez absorbidos, vanadio y cobre se distribuyen en diferentes tejidos y órganos. Por lo tanto, se eligen líneas tumorales (en esta etapa de cáncer de pulmón y mama) para estudiar los efectos de los complejos con ligandos de interés biológico y/o farmacológico de ambos biometales. Fundamentalmente se harán ensayos de proliferación, morfología y generación de radicales libres (por técnicas de fluorescencia). En los casos que se detecte toxicidad, se harán los estudios de mecanismos de acción: activación de caspasas, daño de membrana mitocondrial y plasmática, estrés oxidativo y daño al ADN, estos últimos a través de una colaboración que se mantiene con un laboratorio de Derio, España. La propuesta experimental que se presenta provee un modelo sencillo para el estudio de nuevos compuestos de vanadio con potencial aplicación farmacológica utilizando moléculas derivadas de flavonas que se utilizan para el tratamiento de enfermedades con base inflamatoria como el cáncer. Los resultados esperados permiten seleccionar dentro de las series de compuestos en estudio aquellos con potenciales aplicaciones para el tratamiento de diversas patologías.

La modificación de fármacos para potenciar sus efectos es una práctica actual. En particular se modifican estructuralmente o adicionando grupos con otra actividad biológica (por ejemplo, se forman complejos híbridos entre sartanes y flavonoides con el fin de suministrar efectos antioxidantes junto con los antihipertensivos). Una modificación estructural que todavía no se había efectuado con fines farmacológicos fue la de coordinarlo a un metal esencial que forma parte de diferentes enzimas como el cobre. En este aspecto se continuará con la síntesis de los complejos y las determinaciones de actividades biológicas, realizando una parte en Cequinor y otra en colaboración con la Universidad de Alcalá de Henares, Madrid.

Con respecto a la síntesis y estudio de complejos de metales de transición biológicamente importantes usando las técnicas de síntesis hidrotérmica, de difusión y de geles, se continuará con el estudio de sistemas con Zn, cumarinas y ligandos nitrogenados. Los sistemas modelo que contienen Zn son de un gran interés biológico dado que es el segundo biometal de transición más abundante en el ser humano, participa como estabilizador estructural y se conocen la mayor cantidad de metaloenzimas.

Actualmente se está colaborando con diferentes grupos de distintas universidades:

Nora Okulik, Libertad López Tévez y Juan José Martínez Medina de la Cátedra Química Inorgánica y Microbiología, UNCAus e integrantes del proyecto del programa de incentivos bajo mi dirección en UNCAus, en el tema de titulaciones potenciométricas y el estudio de actividades antimicrobianas y estudios teórico-estructurales.

Dra. Marcela Rizzotto de la Cátedra Química Inorgánica de Rosario, de la UNR, en el tema de complejos metálicos con fármacos sulfas.

Farm. Graciela Escudero, docente de la UNLaR y tesista bajo mi co-dirección para estudiar la modificación de la actividad antidepresiva del fármaco sertralina por complejación con metales bioactivos.

Se continúa la colaboración con el grupo de la Universidad del País Vasco (Dres. Teófilo Rojo y Luis Lezama), con medidas de espectros de EPR en fase sólida y solución. Se comenzaron colaboraciones con los Dres. Manuel Rodríguez Puyol y María Alicia Cortés de la Universidad de Alcalá de Henares, Madrid (ensayos de actividad antihipertensiva) y Clarisa Salado de la empresa española Innoprot para ensayos de mecanismos de acción antitumoral en cultivos celulares.

El trabajo está relacionado con el interés de la población en general. Los datos sobre mortalidad específica por causas en Argentina indican que las enfermedades del sistema circulatorio promedian el 30 % y los tumores malignos el 20 %, siendo estos índices similares a lo que ocurre en países con alto desarrollo. La generación de nuevos compuestos para el tratamiento de la hipertensión y el cáncer es un tema de interés provincial y nacional.