

Tesi Doctoral

**Acridines i conjugats acridina-oligonucleòtid com a
estabilitzadors de quàdruplex de guanines i potencials
inhibidors de la telomerasa. Estructura d'oligonucleòtids
cíclics formadors de quàdruplex.**

Joan Casals Falcó

**Universitat de Barcelona
Facultat de Química
Departament de Química Orgànica**

Memòria presentada per

Joan Casals Falcó

per a l'obtenció del títol de Doctor en

QUÍMICA

Dirigida i revisada per:

Dr. Enrique Pedroso Muller

Dra. Anna Grandas Sagarra

Programa de doctorat de Química Orgànica

Bienni 2000-2002

**Universitat de Barcelona
Facultat de Química
Departament de Química Orgànica
Barcelona, maig de 2005**

*A vosaltres, pares
i a tu, Carol,
per tot el suport que m'heu donat.*

*“Sense música,
la vida seria un error”.*

F. Nietzsche

Aquest matí he tingut per primer cop la tesi entre les mans. Era un exemplar més o menys com aquest, però hi faltava una part molt important: els agraïments. A la portada només apareix el meu nom, però aquesta tesi no hauria estat possible sense l'ajuda de molta gent que puntualment o dia a dia m'ha ajudat, m'ha animat, m'ha aguantat, m'ha fet tirar endavant, ... Llavors, d'alguna manera és injust que tota aquesta gent no aparegui en aquesta memòria.

En primer lloc, doncs, m'agradaria donar les gràcies als meus directors de tesi, Enrique i Anna, per la possibilitat que m'heu donat de treballar al vostre grup de recerca, per les coses que m'heu ensenyat i per la manera com m'heu tractat durant tots aquests anys. Crec que hem tingut una relació molt bona tant des del punt de vista professional com personal, i sempre m'heu demostrat força confiança en mi, i això ha estat molt important. També m'agradaria donar les gràcies al Jordi Robles i a la seva paciència, qui en molts moments m'ha donat consells molt valuosos i m'ha ajudat a solucionar múltiples problemes durant tots aquests anys. M'agradaria agrair també la contribució que ha tingut certa gent en el treball que recull aquesta memòria. Em refereixo a la Karine, amb qui vam descobrir conjuntament les dificultats que presenten les acridines, a en Laurent, amb qui vam poder celebrar l'obtenció dels primers conjugats, al Dr. Keith Fox, per la possibilitat que em va donar d'anar uns dies al seu laboratori de Southampton i realitzar allà els estudis de FRET, i a en Carlos González, qui no només em van donar l'oportunitat d'estar un mes al seu laboratori al CSIC de Madrid i aprendre moltes coses sobre l'RMN d'àcids nuclèics sinó que també m'ha ajudat en l'escriptura d'aquesta memòria. Moltes gràcies a tots!!!! M'agradaria agrair-li també al grup del Dr. De Napoli la possibilitat de fer una estada al seu laboratori a Nàpols. Moltes gràcies Daniela per la teva dedicació i disponibilitat per tal que la meva estada fos el més agradable possible, em vas tractar de forma excepcional.

En segon lloc, gràcies també a tota la gent amb qui he compartit laboratori i que sempre en algun moment o altre la seva ajuda ha estat vital. De vegades llançant-te una cua de punxades o vigilant-te un MPLC o fins i tot anant a fer un cafè i ajudant-te a oblidar els mals de cap. En aquest sentit, la gent que més m'ha hagut de suportar són els oligos: en Dani, sempre a punt per enfotre-se'n una mica de tot (funcionen bé els models, eh??), la Júlia, sempre estressada però a punt per donar-te un cop de mà, la nostra Marteta, sempre tan alegre i feliç que fa que et tothom es contagiï de la seva energia, la Núria i la Cris, qui m'han ajudat a entrar en el món dels oligonucleòtids cíclics, l'Ignasi,quin tio..., en Vicente, en Tony la Sònia i en Samuel, qui sempre que els he necessitat han estat disponibles, i en Robert en David i la Raquel, amb els quals pràcticament no he arribat a coincidir. A part, hi ha hagut quatre persones molt especials. En primer lloc la Berta, amb qui vam entrar junts a fer el doctorat i l'acabarem amb pocs mesos de diferència. Ha sigut durillo, eh?? M'agradaria donar-te molts ànims en la recta final de l'escriptura i desitjar-te sort en el teu futur. Per cert, a què et dedicaràs?? També hi ha en Carsten i en Guido.....quin parell de guiris, eh???.....Vaja, sense comentaris..... moltes gràcies per tota l'amistat que m'heu demostrat i que espero que la distància no la deixi perdre. I finalment l'Olga: gràcies per ser com ets.

També hi ha altra gent que en algun moment el cop de mà que m'han donat ha estat molt i molt important, perquè sovint es tractava de situacions on jo no tenia gens d'experiència. Gràcies Sara per ajudar-me en la visulització dels gels (quins merders que feiem, eh??), gràcies Jaime per processar-me molts dels espectres d'RMN amb que he treballat, gràcies Ricard per tots els consells que em vas donar amb l'nmrPipe, gràcies Glòria per explicar-me que existien les columnes C₄ i C₈, gràcies Núria per alguna punxada fora d'hores (i fora de lloc...), gràcies Tenorio per solucionar-me mil problemes informàtics, gràcies Javi per estar sempre disponible i gràcies Miquel per informar-me perfectament de com es fa tota la burocràcia de la tesi.... També agrair a la Meritxell i a en Jordi de bioquímica el fet de deixar-me guardar productes al seu congelador de -75°C, al grup d'en Miquel Pons per deixar-me realitzar no només algunes de les

PCR sinó també les tincions dels gels al seu laboratori, a la unitat de química combinatòria per deixar-me anar a liofilitzar cada dos per tres quan el nostre liofilitzador no funcionava i al grup d'en Joan Anton Subirana, per deixar-me utilitzar el seu aparell UV en moments en que el del departament estava espatllat.

Des de que vaig entrar al grup 10, ja fa més de 5 anys, hi ha hagut molta gent que ha anat marxant i molta d'altra que ha anat entrant, i que ha fet que aquests anys de tesi hagin estat personalment segurament els millors de la meua vida. Hi ha molta gent que ha contribuït a que això fos així: Lorena, Pau, Laie i Toni, Miquel, Kalamar, Judit, Jesús, Marta i Fer, Marcs, Ruben, Natàlia, Javi, Farreras, Ricard, Sílvia, Glòria, Oriol, Sònia, Dolors, Mireia, Gregg, Mari Rosi, Carol, Txell, Àngel, Anna, Jose Pastor, Lia, Maria, La llista seria llarguíssima. És gent amb qui hem fet excursions els caps de setmana, amb qui continuem jugant a futbol cada dimarts, amb qui hem fet travesses a l'estiu, amb qui hem fet sopars i festes al Centro Leonés, Vaja, un munt de coses..... Moltes gràcies a tots!!! M'agradaria recordar-me també de la gent amb qui vaig estudiar la carrera, molta de la qual ha acabat fent algun màster o el doctorat i amb qui ja fa molts anys que ens coneixem i no ens hem deixat de veure tot i les nostres agendes super-ocupades (Lu, Laia, Sara, Núria H., Rafa, Agustí, Albert, Sílvia i Dani).

Durant aquests anys hi ha hagut moment de tot, però n'hi va haver un de molt significatiu, i és el fet de muntar un pis de doctorants.... Que bé ens ho vam passar, eh?? Gràcies Núria, Marina i Aleix per fer del pis de Comtes casa nostra.

La gent que em coneix, però, sap que per mi no tot s'acaba amb la ciència i amb el laboratori, sinó que en els anys que ha durat la realització d'aquesta tesi, he tingut la sort de participar en nombrosos projectes els quals mai hauria pogut imaginar, i que m'han servit sovint per estressar-me una mica més, però normalment per relativitzar-ho una miqueta tot i per disfrutar de valent..... A més a més aquesta aventura va començar pocs dies o setmanes després d'entrar al laboratori, o sigui que han portat vides completament paral·leles..... Bé, evidentment em refereixo a musicals com "Tu ho ets tot", "Pk-114", "Adéu a Déu" o "Fama" a part d'altres projectes menys ambiciososbufffff..... quins records..... Així doncs, hi ha tota la gent que potser quan les coses al laboratori no funcionaven gens bé m'han ajudat a abstreure'm de tot i simplement ser feliç: Raquel, Dr. Trepal, Dra. Salvatella, Ktur, Tenorio, Rül, Faaaaaabs, Cris, Delfina Pep, Ainhoa, Annes, Josep, Marta,vaja, tota la gent que ha passat en algun moment o altre per la Companyia Somn'hi.

Finalment, vull recordar-me també dels amics de tota a vida i de la família, els quals encara que no entenen res del que estàs fent, doncs, sempre intenten animar-te i distreure't quan les coses no van bé, i s'alegren molt quan les coses rutllen. Gràcies Carlos, Noa, Rosa, Geni i alpensins en general.

Ostres, he de reconèixer que se m'ha fet molt difícil això d'escriure els agraïments..... me n'he adonat que voldria dir tantes coses a tanta gent..... però per altra banda m'he sentit molt afortunat d'estar rodejat de totes aquestes persones i m'ha fet pensar en la sort que he tingut.....

En aquest sentit, crec que és merescut dedicar aquest treball a les persones a qui més estimo i que més han fet per mi durant tots aquests anys, que són els meus pares, als quals no se si mai podré agrair-los-hi prou tots els esforços que han fet per mi i als quals els hi dec tot el que sóc, i a la Carol, que és amb qui més he compartit les alegries i els patiments d'aquests últims anys.