

Complejos de hierro como fármacos antituberculosos

Por Dinorah Gambino y María H. Torre*

Un equipo de investigadores de la Facultad de Química de la Universidad de la República investiga nuevos fármacos para combatir la tuberculosis, una enfermedad en franco crecimiento a nivel mundial. Han logrado nuevos compuestos altamente selectivos contra el *Mycobacterium tuberculosis*, los que pasaron las primeras etapas en el desarrollo de nuevos fármacos y han sido patentados.

En el campo de la química ha surgido, con fuerza propia y rápido desarrollo, un área interdisciplinaria corrientemente denominada "química bioinorgánica". La misma se ocupa esencialmente del estudio de temas ubicados en la interfase entre la química inorgánica y las ciencias biológicas. Estudia sistemas y compuestos inorgánicos, preferentemente aquellos que contienen metales, presentes en tejidos y fluidos biológicos o usados como fármacos.

El desarrollo de la química bioinorgánica ha permitido generar conocimientos en nuevas áreas aplicadas y de investigación entre las que merecen destacarse la química agrícola, la metalurgia, la química ambiental, la medicina y la química inorgánica medicinal.

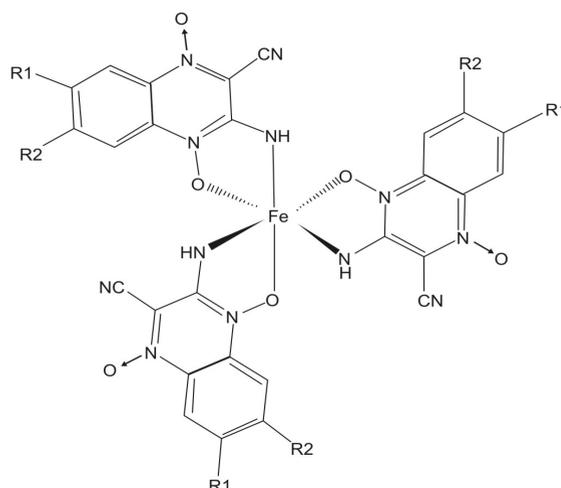
Es en esta última área que viene trabajando, en la Cátedra de Química Inorgánica de la Facultad de Química de la Universidad de la República (UdelaR) el grupo dirigido por las Dras. Dinorah Gambino y María H. Torre (1), en colaboración con investigadores del exterior, en particular con la Dra. Clarice Q. Leite y el MSc. Fernando Pavan del Departamento de Ciencias Biológicas de la Universidad de Ciencias Farmacéuticas (UNESP) en Araraquara, Brasil, quienes poseen un laboratorio de alta seguridad donde realizan los ensayos biológicos necesarios para las investigaciones, y el grupo del Dr. Antonio Monge del CIFA, Universidad de Navarra (Pamplona, España) quienes sintetizan parte de las moléculas orgánicas que se precisan.

El grupo ha desarrollado y estudiado una serie de nuevos compuestos de los cuales algunos han mostrado actividad y alta selectividad en contra del *Mycobacterium tuberculosis*. (2)

Tuberculosis

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa con altos índices de mortandad, causada principalmente en el hombre por el *Mycobacterium tuberculosis*.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que alrededor de 30 millones de personas estarán infectadas en los próximos 20 años en todo el mundo. La enfermedad está en franco crecimiento debido, principalmente, a la incidencia de sistemas inmunes comprometidos por el uso de fármacos inmunosupresores, VIH y drogas de abuso y la aparición de cepas resistentes a múltiples fármacos, entre otras causas, por lo que ha sido catalogada por la



Complejo de Fe(III) con ligandos quinoxalínicos: 3-amino-2-carbonitrilo-1,4-di-N-óxido de quinoxalina

OMS como enfermedad reemergente.

La quimioterapia actual incluye fármacos de primera línea como isoniacida, pirazinamida, etambutol y estreptomina y de segunda línea (utilizados en los casos de resistencia a los de primera línea) como el ácido para-amino salicílico (PAS), kanamicina, cicloserina, etionamida, amikacina, tiacetazona y fluoroquinolonas. Dado que en el caso de la TB se ha demostrado que el tratamiento simultáneo con dos o más fármacos reduce sustancialmente la aparición del fenómeno de resistencia, la OMS ha establecido a nivel mundial una terapia de combinación para el tratamiento de la enfermedad. Sin embargo este régimen terapéutico muchas veces falla, por lo que la búsqueda de nuevos fármacos antituberculosos que contribuyan a combatir las cepas resistentes y/o impidan su aparición es un área de investigación de alto interés.

Estrategias

Existen en la literatura varias estrategias para desarrollar fármacos antituberculosos entre las que se encuentran:

- la búsqueda de nuevos blancos terapéuticos, es decir biomoléculas que interactúan con el fármaco produciendo la acción farmacológica buscada. En particular, la determi-

nación de la secuencia del genoma de *M. tuberculosis* ha brindado información que permite diseñar nuevas moléculas capaces de interferir con los procesos vitales del microorganismo.

- la modificación estructural de los fármacos antituberculosos ya existentes o en desarrollo. De esta forma se pueden lograr nuevos compuestos con estructuras básicas similares a la de los originales pero con modificaciones que los hacen más activos frente al *M. tuberculosis*, pudiéndose eventualmente mejorar o acortar los tratamientos con ellos. Por otra parte, estas modificaciones químicas producen nuevas moléculas capaces de evitar los mecanismos que generan los propios microorganismos para inactivarlas y así eliminar los fenómenos de resistencia.

El segundo abordaje se puede realizar dentro del marco de la química inorgánica medicinal, modificando la estructura de los fármacos antituberculosos a través de la coordinación de éstos a metales de importancia farmacológica. Los "compuestos de coordinación" o "complejos metálicos" son sustancias químicas con uno o más átomos metálicos centrales, enlazados a otros átomos o grupos de átomos denominados ligandos.

Con la formación de complejos metálicos se buscan usualmente varios efectos, entre los que se encuentran: mejorar la biodisponibilidad de fármacos, produciendo moléculas que ingresen con mayor facilidad a las células que los ligandos libres, lo que provoca un aumento de la actividad, y disminuir el desarrollo de resistencia a fármacos por parte de los microorganismos como se explicó anteriormente.

Apuntando a lograr alguno de estos efectos, el grupo de las Dras. Torre y Gambino ha desarrollado y estudiado en profundidad, desde el punto de vista estructural, químico, fisicoquímico y biológico, series de complejos metálicos de derivados quinoxalínicos, en especial de 3-amino-2-carbonitrilo-1,4-di-N-óxido de quinoxalina, preferentemente con cobre, vanadio, paladio y hierro, en sus distintos estados de oxidación. Estos ligandos habían sido estudiados como antituberculosos previamente por el grupo del Dr. Monge, en Navarra.

Incorporando hierro

En vista de que muchas bacterias patógenas, incluido el *M. tuberculosis*, necesitan incorporar hierro como elemento esencial para su crecimiento, el proceso de adquisición de este elemento por la bacteria puede ser considerado como una puerta de entrada, un posible blanco a tener en cuenta en el diseño de nuevos agentes quimioterápicos. Por esto, 15 nuevos compuestos de hierro con derivados de la quinoxalina fueron evaluados frente a micobacterias bajo la hipótesis de que estos microorganismos pondrían en marcha vías de inclusión de este metal, y junto con él



Dinorah Gambino, Belén Tarallo y Ma. Helvecia Torre

incorporarían el fármaco antimicrobiano orgánico. Dos de estos complejos de hierro presentaron una actividad contra *M. tuberculosis* mayor que algunos fármacos antituberculosos de segunda línea como estreptomina, ciprofloxacina, ácido p-aminosalicílico, etionamida, cicloserina, etambutol.

Por otra parte, estos dos compuestos mostraron una muy baja toxicidad en células normales, presentando entonces alta selectividad para destruir el *M. tuberculosis* sin agredir las células normales del huésped. Este comportamiento se mide con el llamado "índice de selectividad". Cuanto mayor sea este índice más selectivo será el compuesto frente al agente patógeno respecto a las células normales. En general, aquellos compuestos que presentan índices de selectividad

mayores de 10 son considerados adecuados para posteriores evaluaciones como potenciales agentes contra TB. Los dos complejos líderes de esta serie han presentado índices de 400 y 25, siendo altamente selectivos contra el *M. tuberculosis*. Por esta razón son compuestos promisorios para continuar con futuros ensayos.

Logros

En particular, esta línea de investigación que se viene realizando en la Facultad de Química, enmarcada en la química inorgánica medicinal, ha permitido aumentar el conocimiento químico básico de interés académico, difundido a través de publicaciones científicas; ha permitido lograr nuevos compuestos líderes que han pasado las primeras fases en el desarrollo de nuevos fármacos; y ha permitido incluir profesionales y estudiantes jóvenes que han comenzado su carrera como investigadores. Además, estos nuevos compuestos han sido patentados en Brasil en vista no solo de su potencial uso como fármacos sino de su posible uso como desinfectantes hospitalarios. Esta patente permite proteger los productos y de ella surge que las eventuales ganancias que pudieran ser obtenidas serán compartidas entre la UdelaR (Uruguay) y la UNESP (Brasil).

Notas

1) El grupo dirigido por la Dra. Dinorah Gambino y la Dra. María H. Torre está integrado por la Q. F. Carolina Urquiola, la Lic. en Química Belén Tarallo y la estudiante Mariana Poggi.

(2) Este trabajo ha sido apoyado económicamente por PE-DECIBA Química y por la ANII mediante dos becas de Iniciación a la Investigación asignadas a Belén Tarallo y a Mariana Poggi.

*Las Dras. Dinorah Gambino y Ma. Helvecia Torre son Profesoras Titulares de Química Inorgánica de la Facultad de Química de la Universidad de la República.