

CRISOTERAPIAS

Enrique J. Baran

Centro de Química Inorgánica (CEQUINOR)
Facultad de Ciencias Exactas, UNLP
C. Correo 962, 1900 La Plata
Argentina

(E-mail: baran@quimica.unlp.edu.ar)

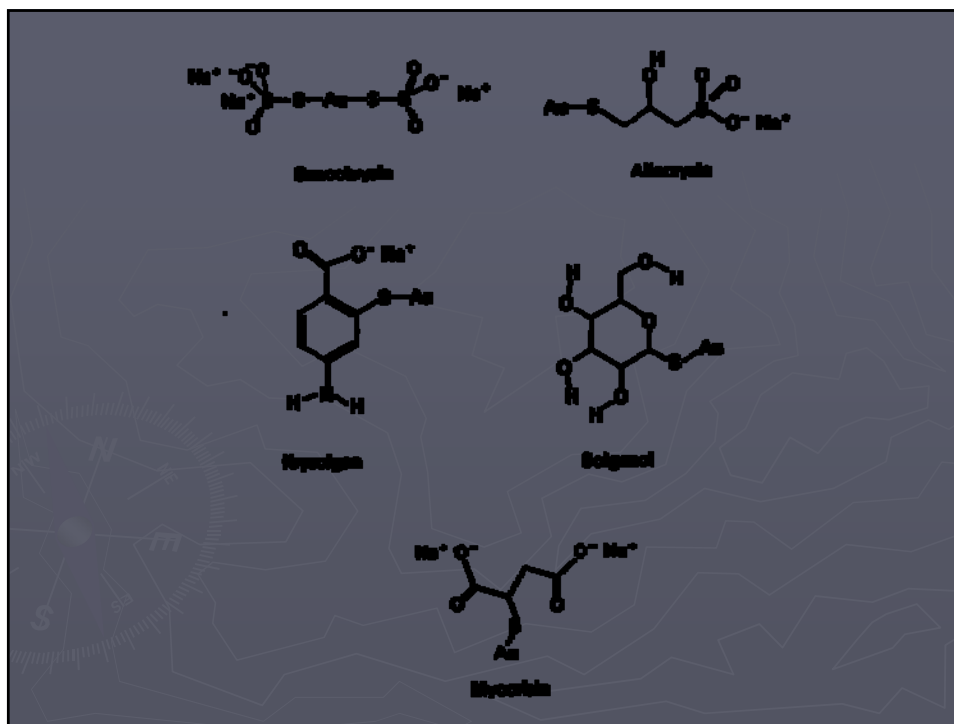
El Au en la Historia Médica

- ▶ El oro siempre ejerció una fuerte fascinación en el Hombre y desde tiempos remotos se lo consideraba como un remedio universal.
- ▶ Primeras referencias del Au con fines curativos se remontan a la antigua medicina china (2.500 años aC).
- ▶ Los alquimistas también se ocuparon continuamente con él. Durante el s. VIII se intenta reiteradamente la preparación del llamado *Elixir de la Vida*.
- ▶ En el s. XIII aparece el *Aurum Potabile*.
- ▶ La utilización de preparados a base de oro se extiende hasta el s. XVIII, sin ningún fundamento ni bases científicas ciertas.

- ▶ Recién a partir de 1890, aparecen los primeros trabajos con base científica sólida. Robert Koch (1843-1910) demostró que el complejo $K[Au(CN)_2]$ era letal *in vitro* para el bacilo de la tuberculosis.
- ▶ A partir de ese momento se inicia la era moderna de aplicación de compuestos de oro en Medicina, con bases bioquímicas sólidas. Estas terapias, basadas en el uso de sales y complejos de oro, reciben el nombre genérico de **CRISOTERAPIAS**.

Década del Oro (1925-35)

- ▶ A partir del descubrimiento de Koch, comenzaron a utilizarse diversos compuestos de Au(I), del tipo Au-S-R para el tratamiento de la tuberculosis.
- ▶ K. Landé y J. Forestier, observaron que los pacientes tuberculosos artríticos, tratados con estos compuestos mejoraban notablemente y comenzaron a utilizarlos en los tratamientos de artritis reumatoidea, con gran éxito.

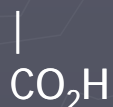


Ventajas y desventajas

- ▶ A partir de 1935 comenzaron a caer en desuso. Sin embargo, p.ej. la *Miocrisina* tiene la misma efectividad que muchas otras drogas actualmente en uso y es eficaz aun en casos muy agudos.
- ▶ Todas deben administrarse por vía IM, en inyectables generalmente muy densos y dolorosos. Esto dificulta el control y genera efectos colaterales indeseados.

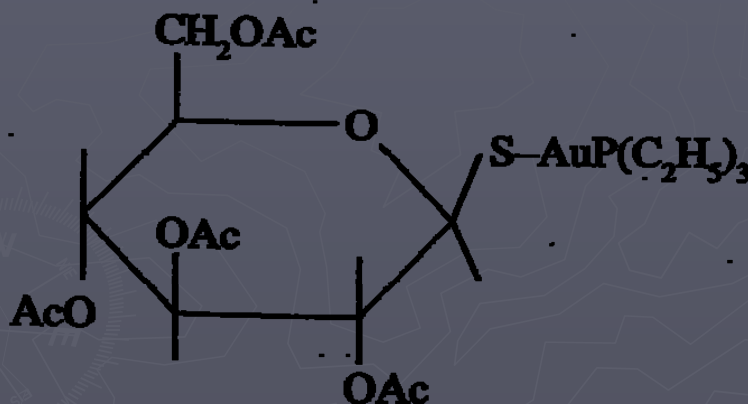
Nuevas búsquedas

- ▶ Se orientaron a drogas administrables oralmente.
- ▶ Despertaron rápido interés los complejos de Au(I) con fosfinas, que son relativamente fáciles de sintetizar. Como p. ej.:
- ▶ $R_3P-Au-Cl$ $R_3P-Au-SCN$
- ▶ $R_3P-Au-S-CH-CH_2-CO_2H$



Auranofina o Ridaura

2,3,4,6,-tetraacetato de 1-tio-β-D-glucopiranosato de trietilfosfina oro(I)



Posibles mecanismos de acción

- ▶ Parece claro que los complejos de oro se comportan como "*pro-drogas*", es decir son compuestos que son alterados (o activados) *in vivo*, generando la especie que es realmente activa.
- ▶ Diversos estudios con trazadores radiactivos han mostrado que el oro se separa rápidamente de los ligandos.

Mecanismo./cont.

- ▶ Durante los procesos de entrada y salida del oro a las células se ha sugerido la existencia de un mecanismo tipo "*shuttle*", con participación de tioles.
- ▶ Esto es, la entrada del oro a la célula es facilitada por un mecanismo de intercambio entre un tiol de membrana y el complejo. El tiol de membrana luego intercambia el oro con un tiol citosólico, generando oro intracelular.
- ▶ En la posible salida del oro, operaría un mecanismo inverso.

Mecanism./cont.

- ▶ Un hallazgo reciente muy importante e interesante, es que el metabolito común a todas las drogas de oro sería el $[\text{Au}(\text{CN})_2]^-$.

Au y artritis reumatoideas

- ▶ La artritis es una condición inflamatoria que lleva a la erosión progresiva de los cartílagos de las articulaciones, los que en casos extremos pueden llegar a destruirse totalmente.
- ▶ La inflamación se inicia en la membrana sinovial y luego se desplaza hacia la cavidad sinovial, entre los huesos.
- ▶ El daño de los tejidos es causado por enzimas lisosomales, incluyendo colagenasas y otras proteasas que son liberadas como consecuencia de la condición inflamatoria, que se supone originada en algún tipo de desorden de los sistemas de autoinmunidad.

- ▶ La destrucción de los tejidos libera células y fragmentos de tejido, que estimulan mayor inflamación, así como la migración de células sanas y macrófagos hacia la zona inflamada.
- ▶ De esta manera se va generando un ciclo de degradación y liberación continuada de enzimas destructivas.
- ▶ Las crisoterapias han demostrado su efectividad en un 70% de los pacientes tratados.

- ▶ Las drogas de oro poseen una actividad anti-inflamatoria muy bien documentada, similar a la de muchas drogas orgánicas como la aspirina o el ibuprofeno, pero tienen efectos más profundos sobre las articulaciones afectadas, que esos otros agentes anti-inflamatorios no poseen.

- ▶ Una desventaja grande del oro es que se lo puede considerar como muy "promiscuo", ya que en el organismo se asocia fácilmente con muchos tejidos, sistemas celulares y proteínas.
- ▶ Igualmente, la concentración parece ser mayor en las regiones inflamadas que p.ej. en sangre (aprox. unas 2-3 veces mayor).
- ▶ Cuando se conozca mejor el mecanismo de acción del oro seguramente será posible llegar a encontrar drogas más efectivas (tercera generación) que combinen la efectividad de las drogas de primera generación (tiolatos de Au(I) inyectables) con la mayor seguridad que da la *Auranofina* (la única droga de segunda generación ampliamente utilizada en la actualidad).

Acción antiartrítica

Existen varios mecanismos de acción posibles:

- ▶ Inhibición de las enzimas lisosomales, responsables de la inflamación.
- ▶ Inhibición del crecimiento de agentes infecciosos (virus, bacterias ?), responsables de la afección.
- ▶ Influencia directa sobre la estructura de los tejidos afectados, estabilizando el colágeno o produciendo modificaciones estructurales en uniones S-S anómalas, de proteínas.
- ▶ Influencia sobre la respuesta inmune.
- ▶ Influencia sobre la síntesis de prostaglandina.

Asimismo, más recientemente se han sugerido otros posibles mecanismos, combinados o no con los anteriores:

- ▶ competencia o alteración de sistemas dependientes de cobre.
- ▶ catálisis de la conversión de $^1\text{O}_2$ en $^3\text{O}_2$.
- ▶ Modulación del *stress* oxidativo.
- ▶ inhibición de glutatión-peroxidasa.

Actividad antitumoral

La búsqueda de agentes antitumorales basada en complejos de oro, se basó inicialmente en tres ideas centrales:

- ▶ Analogía entre los complejos cuadrado-planares de Pt(II) y Au(III), ambos iones d^8 .
- ▶ Analogía con los efectos inmuno-modulatorios de los complejos antiartríticos del Au(I).
- ▶ Complejación del Au(I) y el Au(III) con agentes antitumorales conocidos para formar compuestos con mayor actividad.

- ▶ La *Auranofina* mostró alguna actividad frente a tumores experimentales *in vitro* e *in vivo*. Esto llevó al desarrollo de varios análogos de la misma.
- ▶ Se estudió una gran variedad de complejos de Au(I) con trifenilfosfina que mostraron interesante actividad, aunque la mayoría son sumamente tóxicos.

Nanopartículas de Au en Oncología

- ▶ Muchas células cancerosas tienen en su superficie una proteína llamada **EGFR** (Epidermal Growth Factor Receptor).
- ▶ Uniendo Au a un anticuerpo para estas EGFR (anti-EGFR) se logra llevar Au a la célula cancerosa.
- ▶ Estos sistemas tienen casi un 600% más de afinidad por células cancerosas que por células normales.

- ▶ Se han diseñado nanopartículas de Au esféricas y huecas que son fuertemente reflectantes de cierto tipo de radiaciones y por lo tanto pueden utilizarse para identificar células tumorales.
- ▶ Otro tipo de nanopartículas absorben fuertemente la radiación, e irradiando simplemente con un generador de radiofrecuencias se logra el "calentamiento" intenso de la célula tumoral.

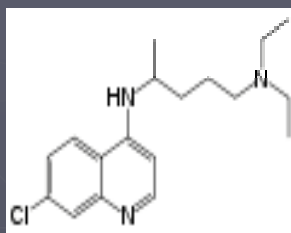
Otras actividades farmacológicas del Au

- ▶ La sulfamida y la sulfadiazina de Au(I) poseen fuerte actividad antimicrobiana (el oro exalta la actividad propia que ya poseen los ligandos).
- ▶ El *Solganol* tiene actividad antiviral frente al HIV. También el $[\text{Au}(\text{CN})_2]^-$ ha mostrado actividad de este tipo, habiéndose sugerido su uso en forma combinada con otros antivirales.

Otras actividades/cont.

- ▶ Algunas drogas antimalariales con actividad anti-artrítica, presentan perfiles farmacológicos similares a los de las drogas de oro, sugiriendo que puede haber mecanismos de actividad similares en ambas enfermedades. Esto llevó a investigar la posible actividad del oro en la potenciación de fármacos utilizados en los tratamientos la malaria.
- ▶ Primeros resultados muy prometedores se obtuvieron con el complejo de cloroquina con la trifenilfosfina de Au(I):

Complejo de trifenilfosfina-Au(I) y cloroquina



- ▶ $(PPh)_3Au-N$

^{198}Au

El isótopo radiactivo ^{198}Au es un emisor β^- ($t_{1/2} = 2,7 \text{ d}$) y ha encontrado interesantes aplicaciones como radiofármaco de diagnóstico, generalmente bajo la forma de oro-coloidal. Ha sido utilizado en estudios de médula ósea, hígado y pulmón y también en cánceres de vejiga.

^{198}Au

- ▶ $^{198}\text{Au} \Rightarrow ^{198}\text{Hg} + \beta^-$ (sólo 0.0025% del Au se transforma directamente por esta vía), con una $E_\beta = 1,37 \text{ MeV}$.
- ▶ El 99% pasa a un estado excitado, con $E_\beta = 0,963 \text{ MeV}$. Este estado con un $t_{1/2} \sim 10^{-11} \text{ seg.}$ emite una radiación γ de $E_\gamma = 0,412 \text{ keV}$.
- ▶ Existe un segundo estado excitado que emite dos radiaciones γ ($E_\gamma = 0,676$ y $1,089 \text{ keV}$), la última también lleva al estado fundamental.

(Friedlander & Kennedy, *Nuclear and Radiochemistry*/Wiley, 1960).

Algunos estudios propios realizados con estos fármacos

- ▶ Espectro vibracional (IR y Raman) de la *Sanocrisina*, $\text{Na}_3(\text{Au}(\text{S}_2\text{O}_3)_2) \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, y su forma parcialmente deuterada.

[G.E. Tobón-Zapata, S.B. Etcheverry & E.J. Baran, *Spectrochim. Acta* **53A**, 183 (1997).]

- ▶ Espectro IR y electrónico de la *Auranofina*.

[E.J. Baran, G.E. Tobón-Zapata & S.B. Etcheverry, *Spectrochim. Acta* **55A**, 1569 (1999).]

Estudios propios/cont.

- ▶ Comportamiento térmico de la *Auranofina*, estudiado por TGA y DTA y en atmósfera de O_2 :
- ▶ La principal pérdida de peso ocurre entre 80 y 260 °C, con liberación de H_2O , CO_2 y SO_2 y formación intermedia de $\text{AuP}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$.
- ▶ En la etapa siguiente (260-340 °C) se genera AuP, con liberación de más H_2O y CO_2 . Finalmente, calentando hasta 650 °C, se obtiene Au elemental, con liberación de P_4O_{10} .

[E.J. Baran, E.G. Ferrer & G.E. Tobón-Zapata, *Acta Farm. Bonaerense* **18**, 131 (1999).]

BIBLIOGRAFÍA

- ▶ E.J. Baran, "*Química Bioinorgánica*", McGraw-Hill Interamericana de España S.A., Madrid, **1995**.
- ▶ N.P. Farrell (Ed.), "*Uses of Inorganic Chemistry in Medicine*", Royal Soc. Chemistry, Cambridge, **1999**.
- ▶ N. Farrell, "*Transition Metal Complexes as Drugs and Chemotherapeutic Agents*", Kluwer, Dordrecht, **1989**.
- ▶ B.K. Keppler (Ed.), "*Metal Complexes in Cancer Chemotherapy*", VCH, Weinheim, **1993**.
- ▶ R.J. Puddephatt, "*The Chemistry of Gold*", Elsevier, Amsterdam, **1978**.
- ▶ F. Mohr (Ed.), "*Gold Chemistry: Applications and Future Directions in the Life Sciences*", Wiley-VCH, Weinheim, **2009**.

BIBLIOGRAFÍA/Cont.

- ▶ E.J. Baran, *Acta Farm. Bonaerense* **5**, 21 (1986).
- ▶ K.C. Dash & H. Schmidbaur, en *Metal Ions in Biological Systems* (H. Sigel, Ed.), Vol. **14**, pp.179-205, Marcel Dekker, New York, 1982.
- ▶ C.F. Shaw III, *Chem. Rev.* **99**, 2589 (1999).
- ▶ P.J. Sadler, *Struct. Bonding* **29**, 170 (1976).