


Compuestos de antimonio utilizados en clínica como agentes leishmanicidas
 Red temática CYTED
 209RT0380


 Argentina
 Bolivia
 Brasil
 Chile
 Colombia
 Costa Rica
 Cuba
 Ecuador
 El Salvador
 España
 Guatemala
 Honduras
 México
 Nicaragua
 Panamá
 Paraguay
 Perú
 Portugal
 R. Dominicana
 Uruguay
 Venezuela

RED TEMÁTICA 209RT0380
“RED IBEROAMERICANA DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE FÁRMACOS BASADOS EN COMPUESTOS METÁLICOS”



Dinorah Gambino

Cátedra de
 Química
 Inorgánica
 DEC


Facultad de
 Química



 UNIVERSIDAD
 DE LA REPÚBLICA
 Uruguay
**Universidad de
 la República
 Montevideo
 Uruguay**



Fármacos metálicos



Paracelso
(1493-1541)

"Todas las sustancias son venenos. La dosis diferencia un veneno de un fármaco."

Agentes terapéuticos

♦ uso clínico
♦ investigación

Fármacos metálicos

Cáncer	Pt Au Ga Ru
Diabetes	V Zn Cr
Artritis reumatoidea	Au
Inflamación	Cu
Hipertensión	Fe Ru
Infecciones	Metales

A Periodic Table of Medicines

by Peter Sadler

Principales causas de muerte

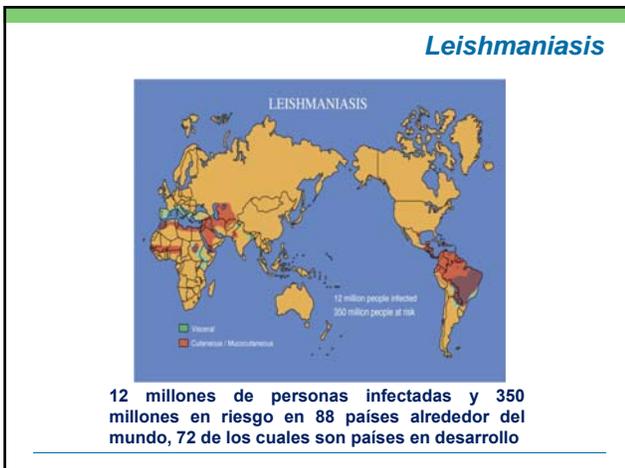
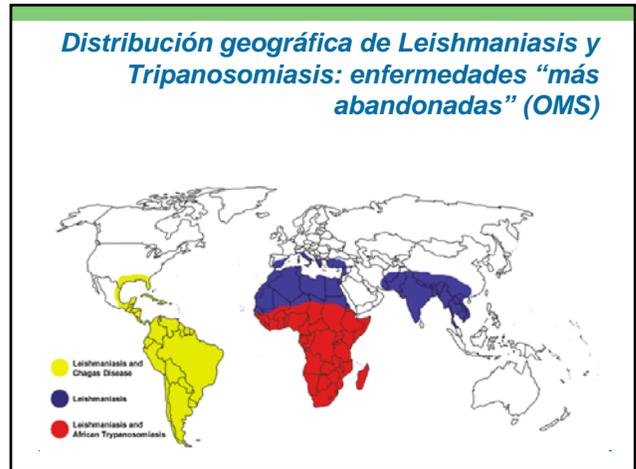
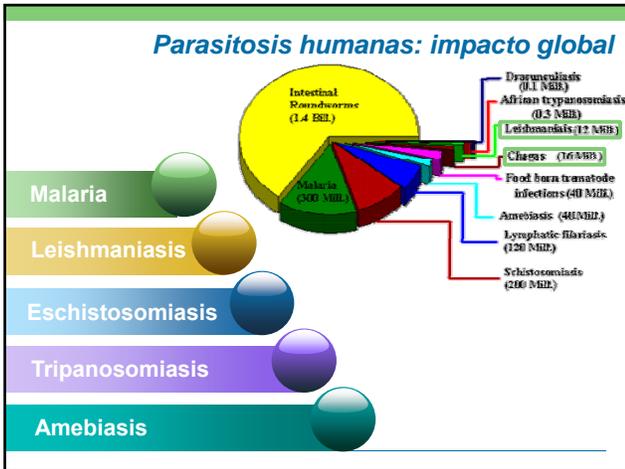
53.9 millones a nivel mundial, por todas las causas, 1998

13.3 millones	infecciosas
cardiovascular	respiratorias y digestivas
maternal	heridas
nutricional	perinatal
no comunicables	otros

Principales causas de muerte en países de bajos ingresos

En el sudeste de Asia y África, 1998

infecciosas	maternal
perinatal	heridas
no comunicables	nutricional
otros	respiratorias y digestivas



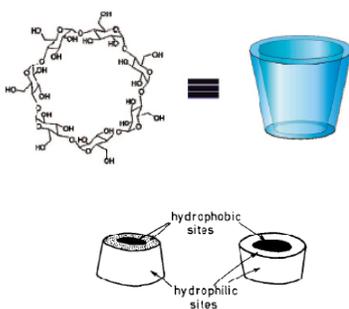
WHO
Dosis recomendada
20mg/Kg 20-28 días
IV o IM para
leishmaniasis cutánea

Efectos adversos y otros aspectos

síntomas
gastrointestinales
dolores musculares,
rigidez articular
lesiones renales
alteraciones cardíacas
elevación de
transaminasas hepáticas,
acumulación hepática de
Sb(III)

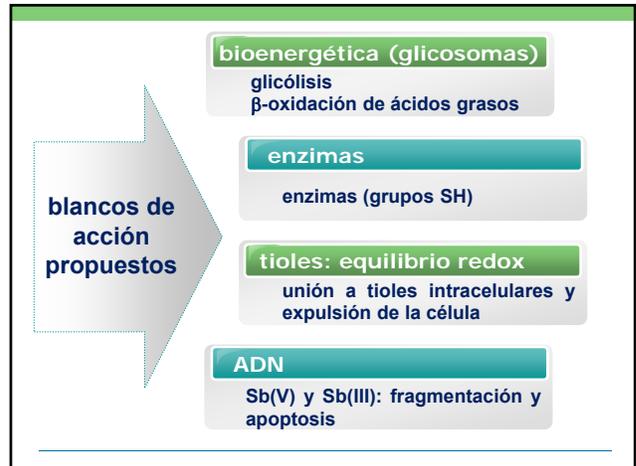
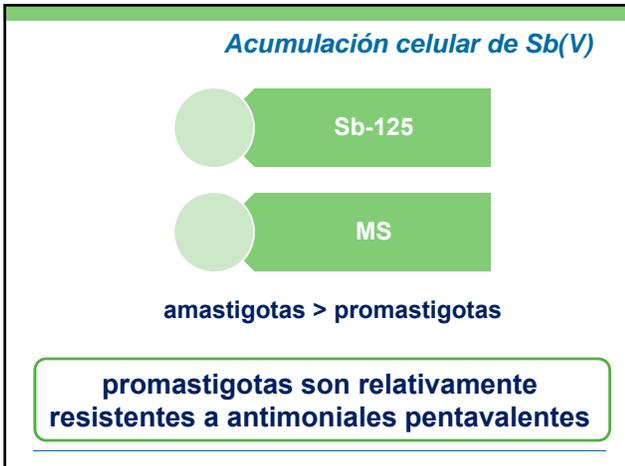
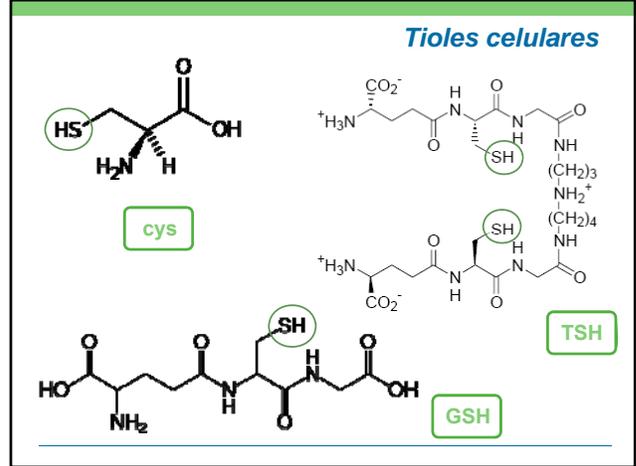
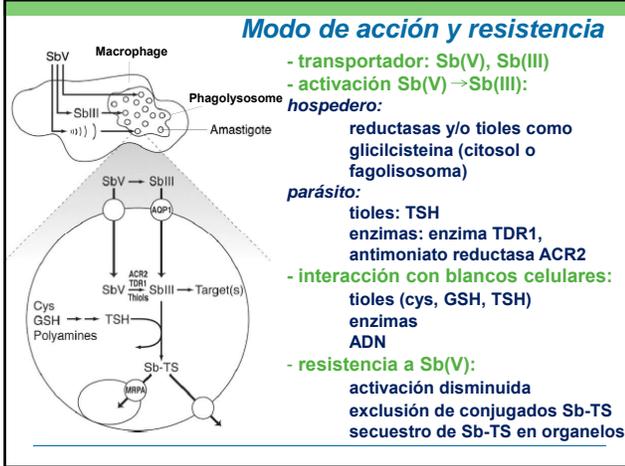
tratamiento costoso
% cura: 30 – 90
desarrollo de resistencia
por administración
prolongada en bajas dosis
(endémica en India) y por
inmunosupresión (HIV)
no se absorbe por vía oral

Inclusión en ciclodextrinas, liposomas, etc.

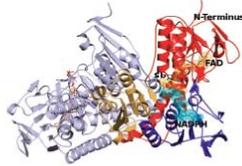


Sb(V) \rightarrow Sb(III)

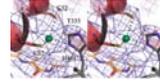
Los profármacos son transformados luego de su administración, por metabolismo o transformación química espontánea, para formar especies farmacológicamente activas.



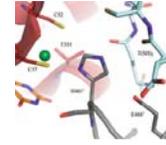
Estructura cristalina de la TR oxidada de *L. infantum* y del complejo de TR reducida con NADPH y Sb(III)



TR de *L. infantum* en su forma oxidada según la resolución de su estructura cristalina (2009): un monómero del dímero en gris, otro en rojo (dominio de unión de FAD, residuos 1-160 y 291-360), el dominio de unión de NADPH (residuos 161-290) en azul y el dominio de interfase (residuos 361-488) en naranja. Los cofactores FAD y NADPH se muestran como barras y el Sb(III) como una esfera naranja.



Vista del sitio de unión del Sb(III) indicando los residuos coordinantes del Sb(III) (Cys52, Cys57, His461' y Thr335). Oxígeno, nitrógeno, azufre y antimonio están coloreados de rojo, azul, amarillo y verde, respectivamente.



Vista del Sb(III) coordinado a los dos residuos catalíticos redox-activos de cisteína (Cys52 y Cys57), un residuo treonina (Thr335) y una histidina His461'.

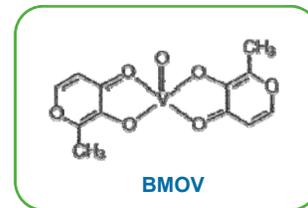
constante de inhibición de TR
 $K_i = 1,5 \mu M$

Complejos metálicos

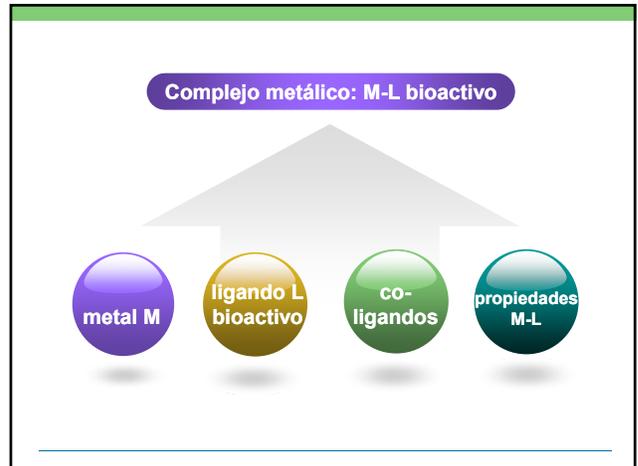
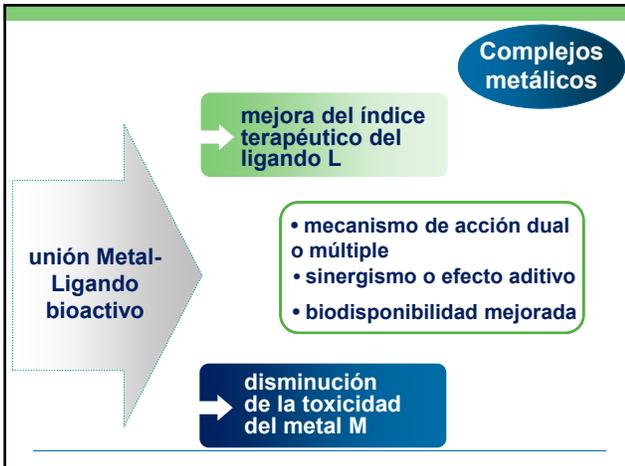
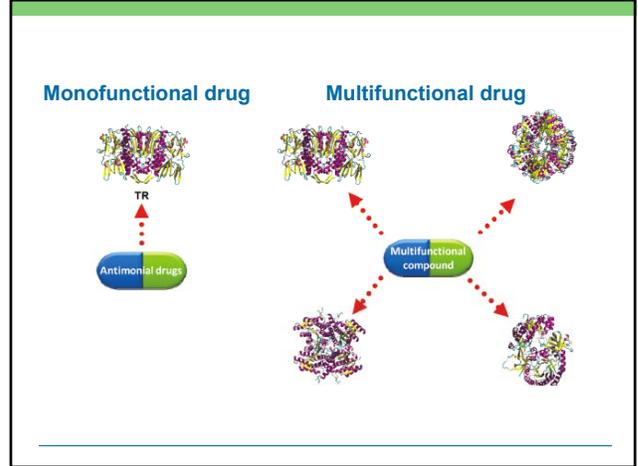
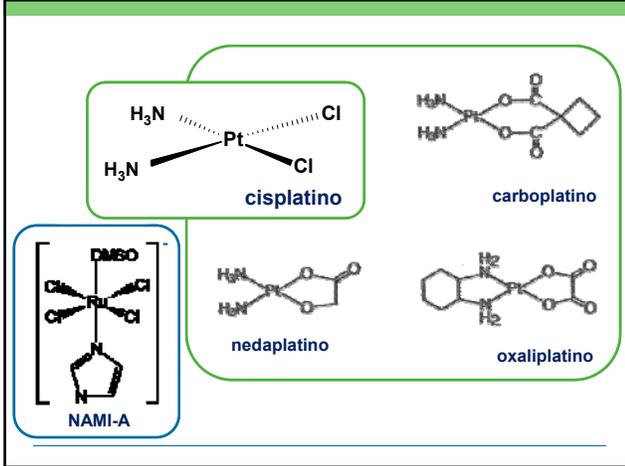
diseño de la mayoría de los fármacos metálicos

modulación de la actividad farmacológica de iones metálicos cambiando los ligandos en la esfera de coordinación

coordinación de iones metálicos a ligandos no activos para desarrollar una actividad no presente en el ligando libre

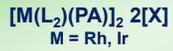
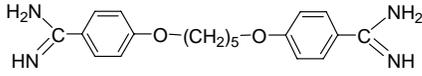


BMOV



Agentes metálicos: Leishmaniasis

Pentamidina (PA)



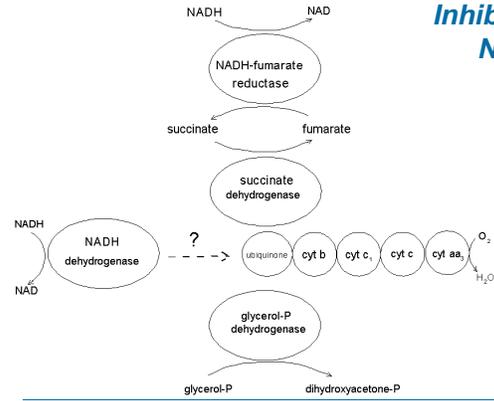
L₂ = 1,5-ciclooctadieno,
1,3-1,5-ciclooctatetraeno, (CO)₂
X = B(C₆H₅)₄⁻, NO₃⁻, etilfumarato

- mayor actividad
- menor toxicidad

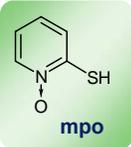
Complejos de Pentamidina

Proposed respiratory chain in trypanosomes

Inhibición de NADH-FR

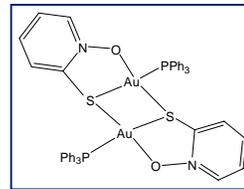


Inhibición de NADH-fumarato reductasa

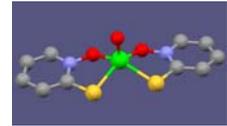


N-óxido de 2-mercaptopiridina (mpo)

inhibidor de la NADH-fumarato reductasa de *T. cruzi*

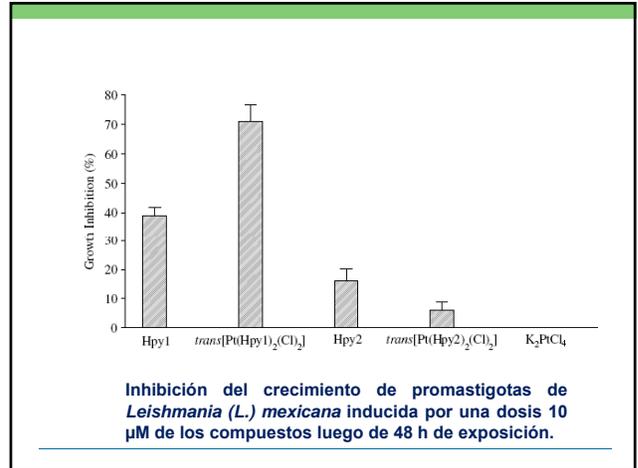
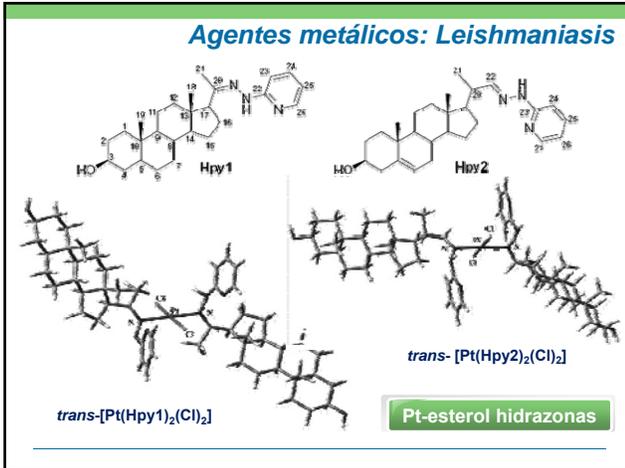
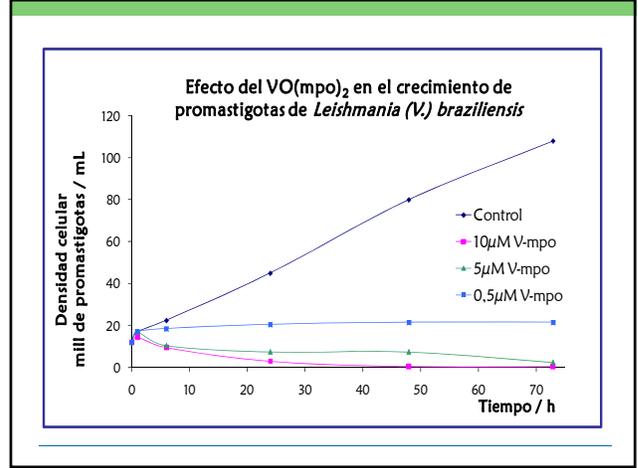
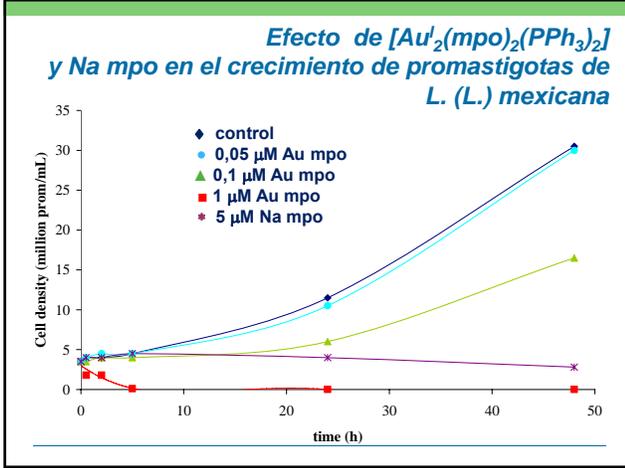


[Au₁₂(mpo)₂(PPh₃)₂]



[VO(mpo)₂]

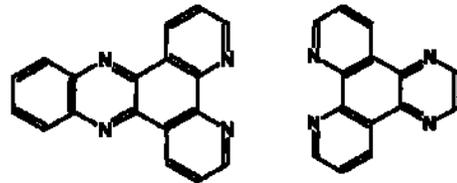
Patent UR Nº 31119/2008
J. Inorg. Biochem. 2009, 103, 1300



Existen similitudes metabólicas entre parásitos kinetoplástidos (*Leishmania* y *Trypanosoma*) y las células tumorales, lo que conduce a una correlación entre las actividades anti-tripanosoma y anti-*Leishmania* con la antitumoral.

Aquellos compuestos que interactúan eficientemente con el ADN pueden mostrar actividad contra estos kinetoplástidos.

Agentes metálicos: Leishmaniasis

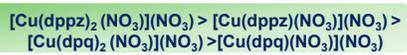
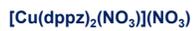
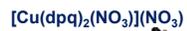


dppz

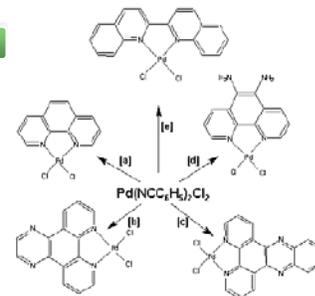
dpq

Complejos con agentes intercalantes del ADN

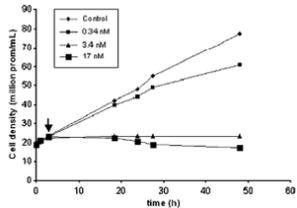
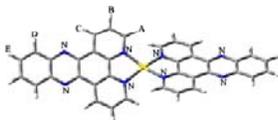
Agentes metálicos: Leishmaniasis



Agentes metálicos: Leishmaniasis



Agentes metálicos: Leishmaniasis



Efecto sobre promastigotas de *L. (L.) mexicana*

Muchas Gracias