

Red temática CYTED
209RT0380
www.RIIDFCM-CYTED.fq.edu.uy



***a todos por integrar la red
CYTED y por asistir a
nuestra primera reunión de
coordinación !***

**RED IBEROAMERICANA DE
INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE
FÁRMACOS BASADOS EN COMPUESTOS
METÁLICOS**

Red temática CYTED
209RT0380



Área 2.- Salud
**Línea 2.4.- Productos naturales, sintéticos y
biológicos de uso médico para
diagnóstico, prevención y tratamiento**
Duración 48 meses (2009-2012)

**RED IBEROAMERICANA DE
INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE
FÁRMACOS BASADOS EN COMPUESTOS
METÁLICOS**

CYTED

ARGENTINA
Susana Etcheverry, Dr. en Ciencias Bioquímicas
Cátedra de Bioquímica Patológica, Facultad de Ciencias Exactas,
Universidad Nacional de La Plata, La Plata

BRASIL
Ademir Neves, Dr. en Química Inorgánica
Centro de Ciências Físicas e Matemáticas, Departamento de Química,
Universidad Federal de Santa Catarina, Florianópolis

Alzir Acevedo Batista, Dr. en Química
Departamento de Química, Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia,
Universidad Federal de Sao Carlos

Clarice Queico Fujimora Leite, Dr. en Ciencias Biológicas
Departamento de Ciências Biológicas, Faculdade de Ciências
Farmacêuticas de Araraquara, Universidade Estadual Paulista (UNESP) Júlio
de Mesquita Filho, Araraquara

ESPAÑA
Virtudes Moreno Martínez, Dr. en Química
Departamento de Química Inorgánica, Universidad de Barcelona, Barcelona

MÉJICO
Lena Ruíz Azuara, D. en Química
Departamento de Química Inorgánica y Nuclear, Facultad de
Química, Universidad Autónoma de Méjico, Méjico

PARAGUAY
Carlos Edgar Zárate Ibarra, Dr. en Bioquímica
Química Inorgánica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de
Asunción, Asunción

PORTUGAL
João Costa Pessoa, Dr. en Ciencias de Ingeniería
Centro Químico Estructural do Instituto Superior Técnico, Lisboa

URUGUAY
María H. Torre, Dr. en Química
Dinorah Gambino, Dr. en Química
Cátedra de Química Inorgánica, Facultad de Química, Universidad de la
República, Montevideo

VENEZUELA
Maribel Navarro, Dr. en Química
Centro de Química, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas, Caracas

CYTED

Miércoles 29 de julio		
9:30	Bienvenida, introducción y presentación Dinorah Gambino	
10:15	Alzir Azevedo Batista	
10:45	Susana Etcheverry	
11:15-11:30	Coffee break	
11:30	Joao Costa Pessoa	
12:00	Virtudes Moreno	
13:00-15:00	Almuerzo	
15:00	Lena Ruiz	
15:30	Carlos Zárate	
16:00	Mariela Torre	
16:30-16:45	Coffee break	
16:45	Ademir Neves	
17:15	Maribel Navarro	
17:45	Clarice Queico Leite	
20:30	Cena en el hotel	
Jueves 30 de julio		
10:00	Planificación de trabajo 2009 Planificación de trabajo 2010	
13:30	Almuerzo	
20:30	Cena en La casa violeta	

CYTED

Actividades financiadas

Gastos de coordinación
Movilidad del Coordinador
Reuniones anuales de coordinación
Movilidad de los grupos participantes
Publicaciones
Formación (cursos, talleres, seminarios, jornadas)
Otros gastos menores

CYTED

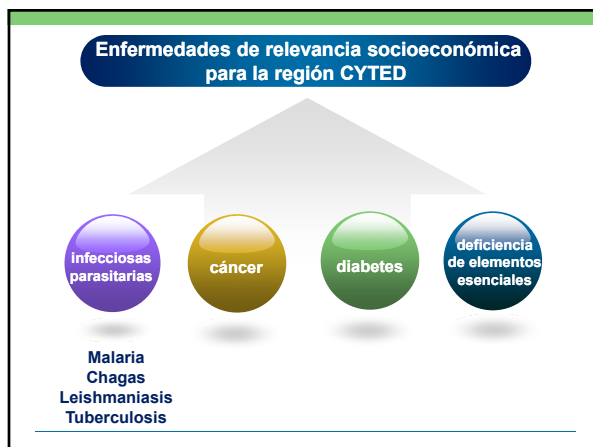
Objetivo General

Formación de una red de trabajo interdisciplinario en el área de la Química Inorgánica Medicinal para:

- potenciar la investigación en temas de salud relacionados con las principales enfermedades de relevancia socioeconómica para la región CYTED, incluyendo grupos de químicos pertenecientes a diferentes sub-áreas, fisicoquímicos experimentales, bioquímicos, biólogos y farmacéuticos, entre otros
- capacitar investigadores en I+D de fármacos metálicos a través del intercambio de conocimientos
- complementar potencialidades de los grupos participantes

CYTED

- Actividad 1: Síntesis de nuevos compuestos metálicos con potencial actividad farmacológica
- Actividad 2: Caracterización analítica, fisicoquímica y estructural de los compuestos
- Actividad 3: Realización de ensayos bioquímicos
- Actividad 4: Determinación de actividad biológica *in vitro*
- Actividad 5: Realización de estudios de citotoxicidad
- Actividad 6: Estudios tendientes a comprender el mecanismo de acción
- Actividad 7: Estudio de transporte por proteínas plasmáticas
- Actividad 8: Estudios preliminares SAR



Red temática CYTED 209RT0380

Dinorah Gambino

RED IBEROAMERICANA DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE FÁRMACOS BASADOS EN COMPUESTOS METÁLICOS

CYTED

CYTED

Cátedra de Química Inorgánica DEC

Facultad de Química

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA MONTEVIDEO URUGUAY

CYTED

Química Inorgánica Medicinal

- Enfermedades parasitarias
- Cáncer y Terapia biorreductiva del cáncer
- Tuberculosis
- Diabetes
- Química supramolecular: ciclodextrinas


CYTED

Enfermedades parasitarias

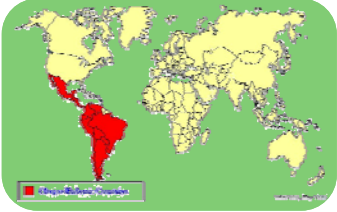

- Malaria
- Schistosomiasis
- Leishmaniasis
- Trypanosomiasis

CYTED

Enfermedad de Chagas: Trypanosomiasis americana



parásito: *Trypanosoma cruzi*

vector: *Triatoma infestans*

CYTED

Enfermedad de Chagas

Nifurtimox
Benznidazol

toxicidad
activos en la fase aguda
resistencia

Búsqueda de nuevos blancos y nuevos fármacos

Complejos metálicos

CYTED

mejora del índice terapéutico del ligando

Coordinación de un ligando bioactivo a un ion metálico

- mecanismo de acción dual o múltiple
- sinergismo o efecto aditivo
- biodisponibilidad mejorada

disminución de la toxicidad del metal

CYTED

Selección del metal

Re
Ru
Pd
Pt
V
Au
Cu

similitudes metabólicas entre células tumorales y tripanosomas

correlación entre actividades antitripanosoma y antitumoral

CYTED

Ligandos bioactivos

5-nitrofuril tiosemicarbazonas

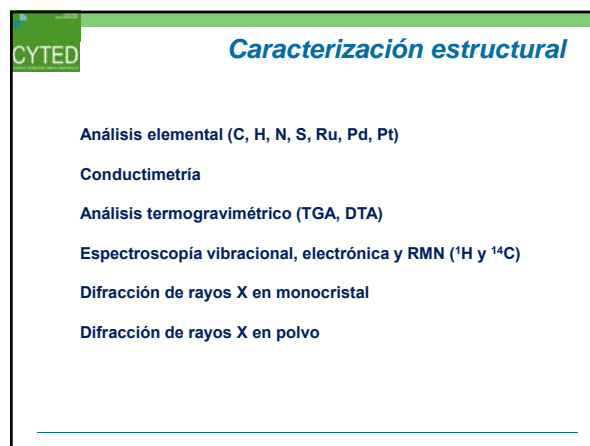
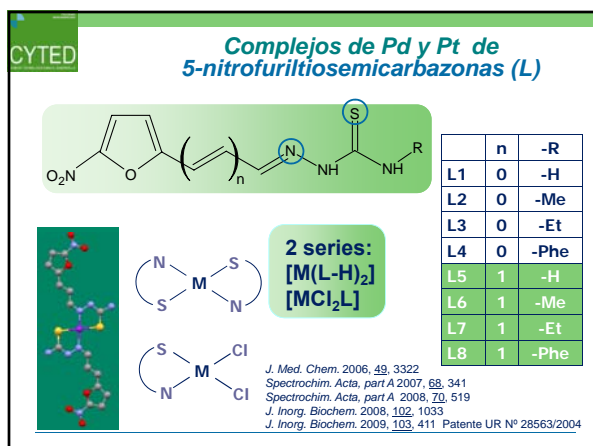
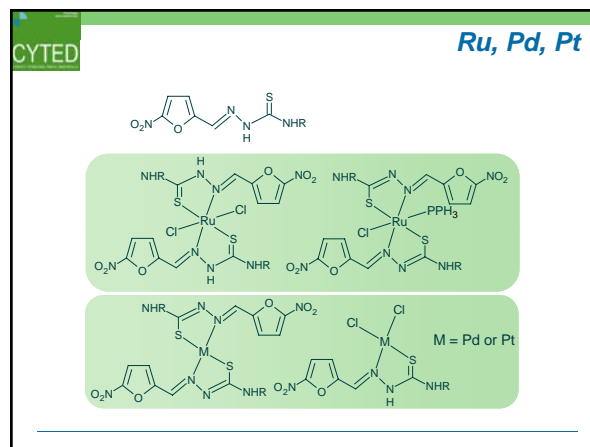
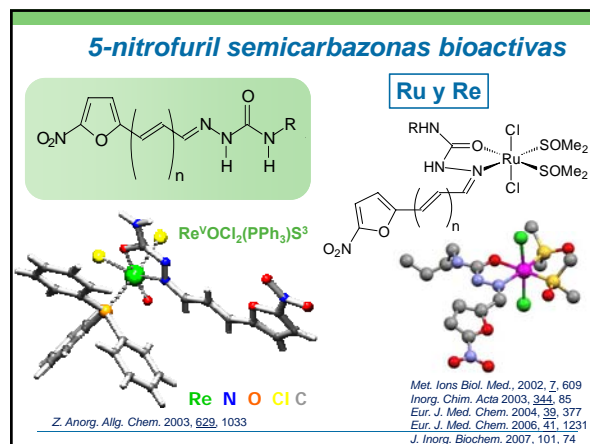
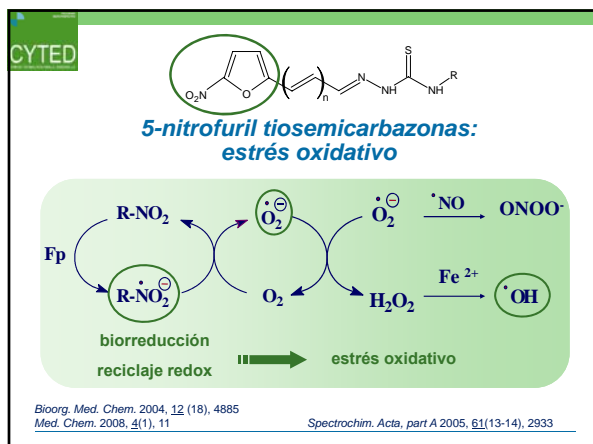
O=[N+]1C=CC(=O)N1C=C/C=C/N=N/C(=S)NR

N-óxidos de aminas aromáticas

O=[N+]1C=CC(=O)N1C=C/C=C/N=N/C(=S)NR

bisfosfonatos

OP(=O)(O)C(R1)C(R2)P(=O)(O)O



CYTED

Propiedades biológicas y mecanismo de acción

Actividad *in vitro* en diferentes formas del ciclo de vida del parásito
 Citotoxicidad inespecífica en macrófagos J774

Comportamiento redox: CV (potencial del grupo nitro)
 Lipofilia: log P (reparto octanol:agua), R_M (TLC)
 Interacción con proteínas por método UV-vis
 SAR

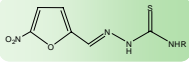
Formación de radicales libres: intraparasitaria (spin trapping) electroquímica

Consumo de oxígeno del parásito
 Inhibición de enzimas específicas del parásito: TR, cruzipaina
 Interacción con ADN: timo de ternera (CT-DNA), constantes de unión (UV-vis)
 ADN plasmídico (electroforesis en gel, CD, AFM, viscosidad)

CYTED

Compuestos análogos de Pt y Pd

T. cruzi epimastigotas (Tulahuen 2)



	IC ₅₀ (μM)		IC ₅₀ (μM)
		L1	2,7
[PtCl ₂ L1]	> 25	[PdCl ₂ L1]	2,4
[Pt(L1) ₂]	> 25	[Pd(L1) ₂]	4,5
		L2	5,0
[PtCl ₂ L2]	13,1	[PdCl ₂ L2]	4,3
[Pt(L2) ₂]	6,9	[Pd(L2) ₂]	4,7
		L3	4,9
[PtCl ₂ L3]	27,5	[PdCl ₂ L3]	5,9
[Pt(L3) ₂]	0,8	[Pd(L3) ₂]	> 25
		L4	> 25
[PtCl ₂ L4]	15	[PdCl ₂ L4]	> 25
[Pt(L4) ₂]	> 25	[Pd(L4) ₂]	> 25
Benznidazol	7,4		
Nifurtimox	6,1		

CYTED

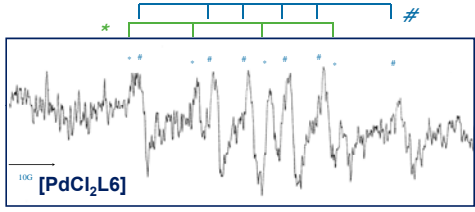
T. cruzi (tripomastigotas Dm28c)

Compuesto	% de viabilidad respecto al control
Nifurtimox 20 μM	68,3
[PtCl ₂ L2]	45,9
[PtCl ₂ L4]	37,2
[PtCl ₂ L5]	58,0
[PtCl ₂ L6]	25,7
[PtCl ₂ L7]	20,2
[PtCl ₂ L8]	34,1
[Pt(L2) ₂]	37,6
[Pt(L3) ₂]	51,9
[Pt(L4) ₂]	64,7
[Pt(L5) ₂]	28,2
[Pt(L6) ₂]	53,7
[Pt(L7) ₂]	32,8
[Pt(L8) ₂]	94,2

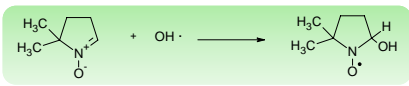
¹⁰67 tripomastigotas/mL (Dm28c), incubados 48 h con los complejos de Pt a dosis igual al IC₅₀ en epimastigotas (Dm28c)

CYTED

EPR intraparasitario: DMPO-OH· (*) - DMPO-nitrocompuesto (#)

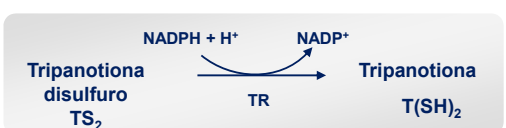


100 [PdCl₂L6]



CYTED

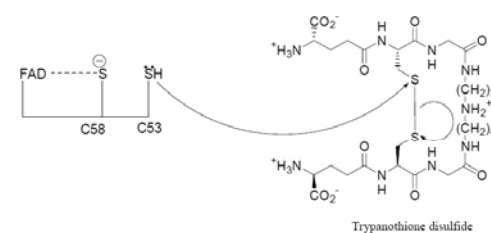
Inhibición de la Tripanotona Reductasa parasitaria (TR)

$$TS_2 + NADPH + H^+ \rightarrow T(SH)_2 + NADP^+$$


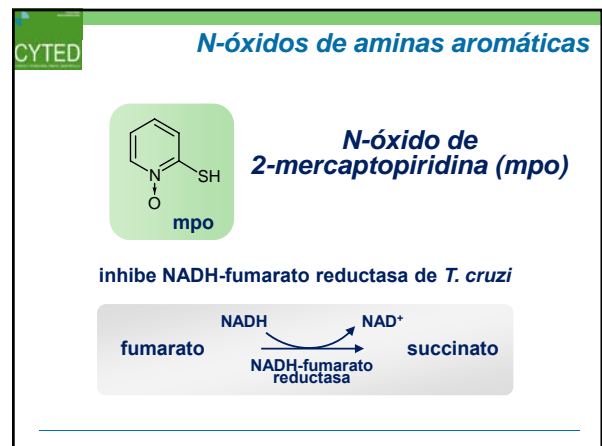
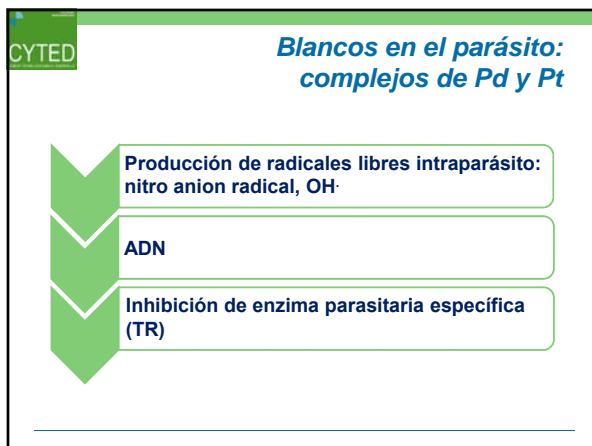
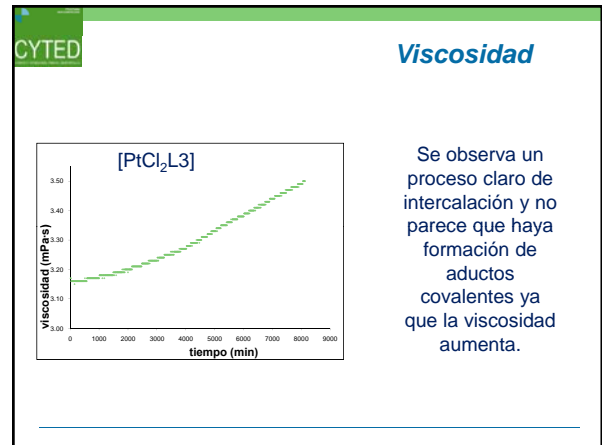
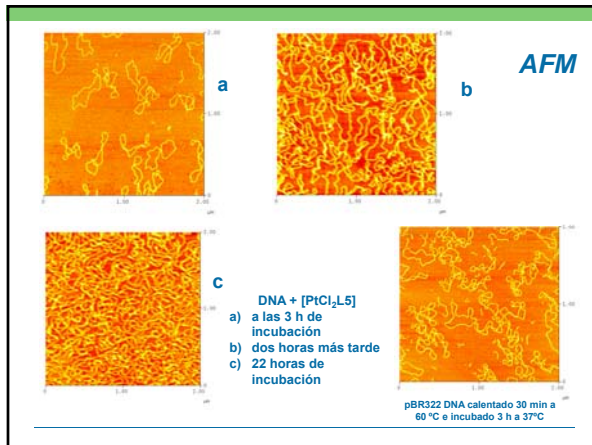
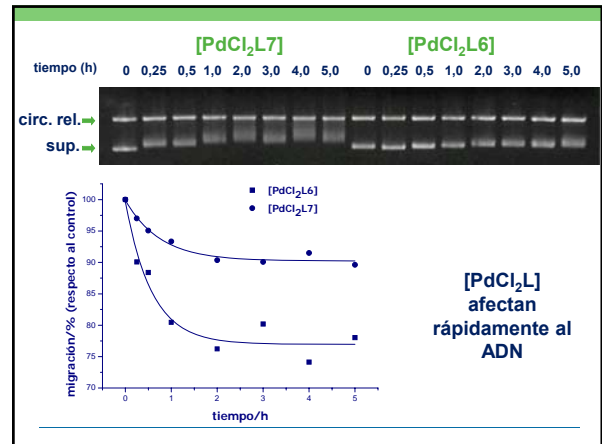
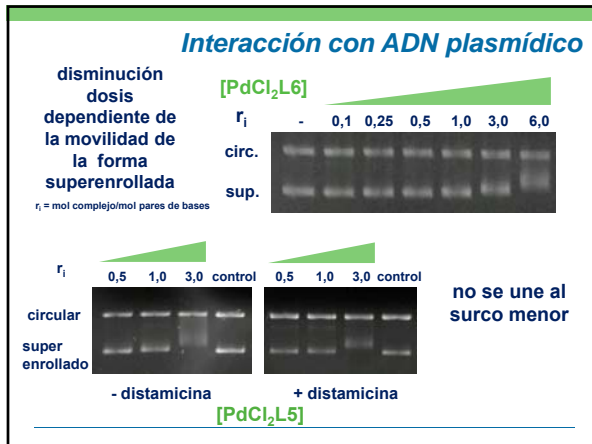
[PdCl₂L] son eficientes inhibidores de TR
 L no inhiben TR

CYTED

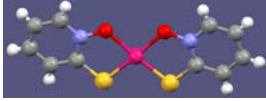
TR



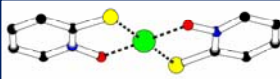
ataque nucleofílico de Cys-53 en el disulfuro de tripanotona durante la reducción enzimática



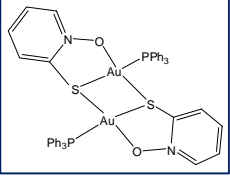
CYTED



Pd^{II}(mpo)₂



Pt^{II}(mpo)₂



Au^I₂(mpo)₂(PPh₃)₂

J. Biol. Inorg. Chem. 2008, 2008, 13(5), 723
 Patent UR Nº 31119/2008
J. Inorg. Biochem. doi 10.1016/j.jinorgbio.2009.02.011

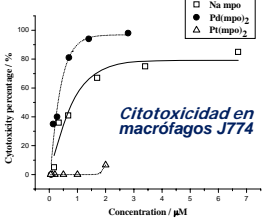
CYTED

IC ₅₀ <i>T. cruzi</i> (µM)	
Na mpo	0,190
Pd(mpo) ₂	0,067
Pt(mpo) ₂	0,200
Au ₂ (mpo) ₂ (PPh ₃) ₂	0,140
Nifurtimox	7,7

IC ₅₀ macrófagos (µM)	
Na mpo	0,85
Pd(mpo) ₂	0,33
Pt(mpo) ₂	>> 2,0
Au ₂ (mpo) ₂ (PPh ₃) ₂	8,75

Índice de selectividad

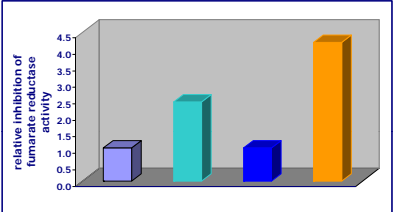
IC ₅₀ macrófagos / IC ₅₀ <i>T. cruzi</i>	
Na mpo	4,5
Pd(mpo) ₂	4,9
Pt(mpo) ₂	>> 10
Au ₂ (mpo) ₂ (PPh ₃) ₂	62,5



Citotoxicidad en macrófagos J774

CYTED

Inhibición de la NADH-fumarato reductasa del parásito

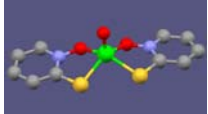


Na mpo	
Pd(mpo) ₂	
Pt(mpo) ₂	
Au ₂ (mpo) ₂ (PPh ₃) ₂	

Inhibición relativa tomando al Na mpo como referencia (1,0) a igual dosis


CYTED

VO(mpo)₂



epimastigotas (CL-B5 strain)

IC ₅₀	<i>T. cruzi</i>	macrófagos J774	fibroblastos NCTC clone 929	índice de selectividad
µM	1,27	67,8	77,7	53,2 / 60,9



NADH fumarato reductasa *Leishmania major*: modelado y docking

CYTED

Evaluación en ratones infectados

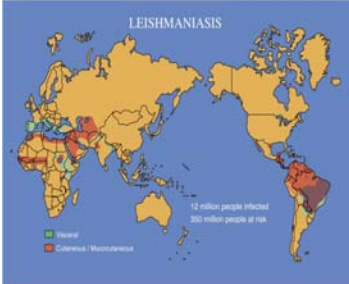
Efecto del tratamiento oral (2 semanas) con Pd(mpo)₂, VO(mpo)₂ y Nampo, en ratones experimentalmente infectados con *T. cruzi* (fase aguda). Disminución del nº de parásitos con referencia al control al finalizar el protocolo (8 semanas).

Días post-infección	Disminución del nº de parásitos (%)				
	Control	Benznidazol (50 mg/Kg/día)	Pd(mpo) ₂ (5 mg/Kg/día)	VO(mpo) ₂ (5 mg/Kg/día)	Na mpo (5 mg/Kg/día)
59	0	10	89	30	64

8 ratones Swiss albinos machos de 30 g infectados con tripomastigotas de la cepa CL (clon Brenner) de *T. cruzi*


CYTED

Leishmaniasis



12 million people infected
300 million people at risk

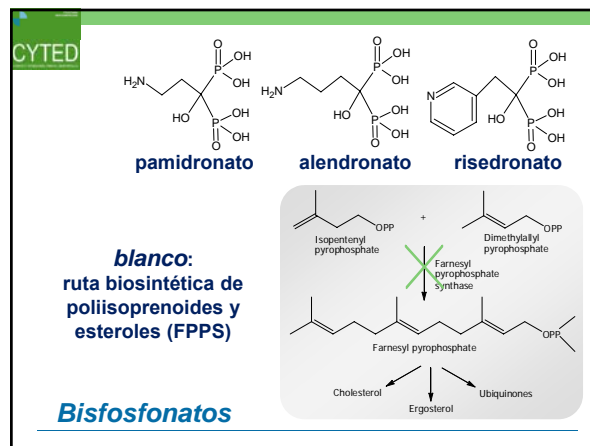
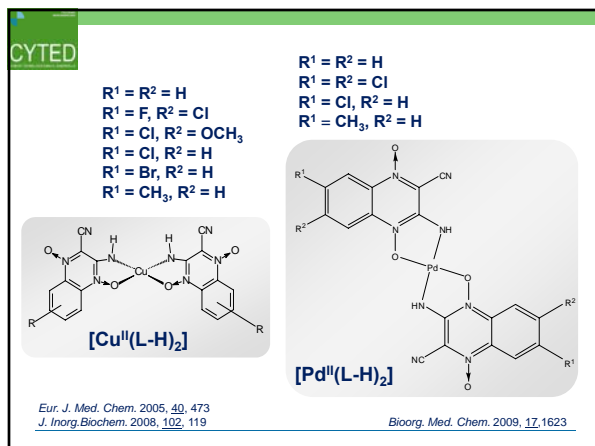
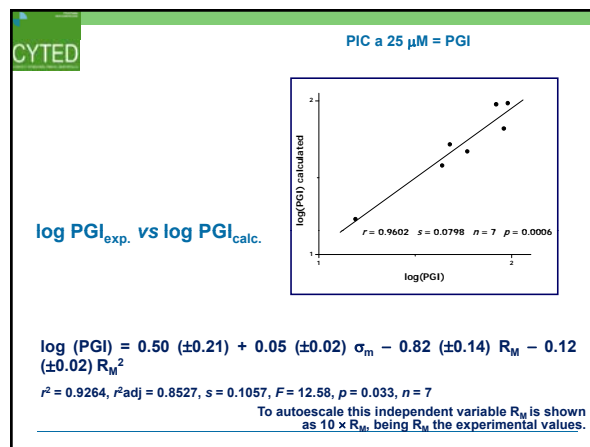
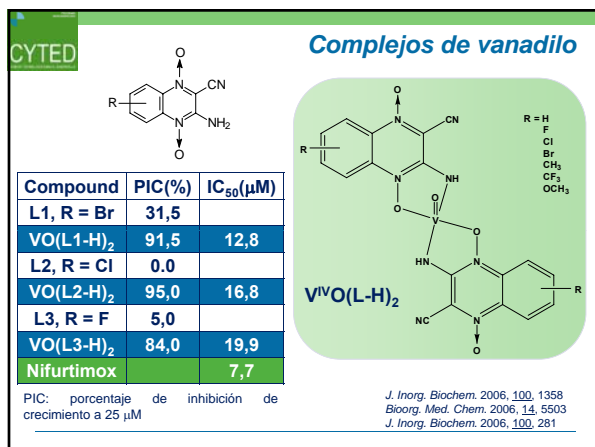
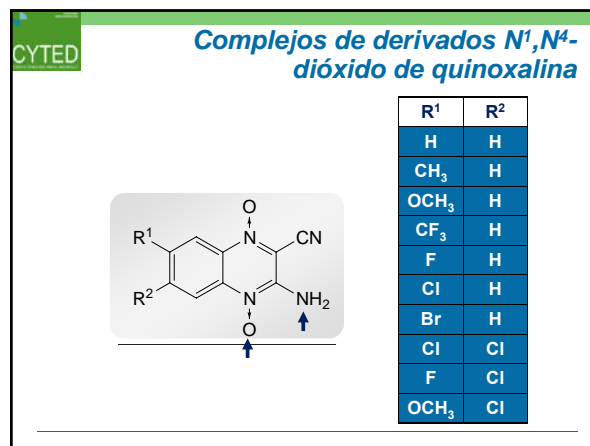
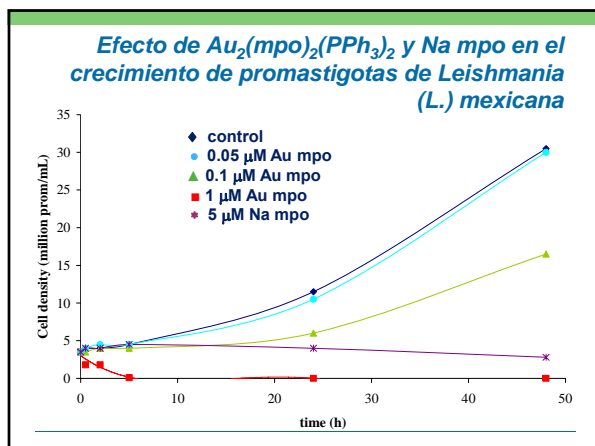
parásito:
Leishmania spp



vector:
phlebotomine "sandfly"

Fármacos comerciales:
antimoniales, pentamidina

12 millones infectados y 350 millones en riesgo en 88 países, 72 de ellos países en desarrollo



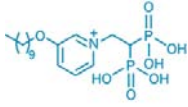
CYTED **Bisphosphonates**

CHEMICAL
& Engineering News

Latest News
April 1, 2009
Medicinal chemistry

Better Bisphosphonates

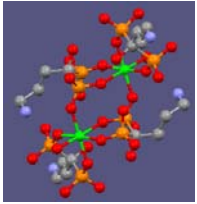
Lipophilic compound kills more cancer than traditional analog



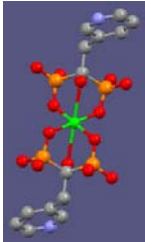
BPH-715

ISSN 0009-2347
Copyright © 2009 American Chemical Society

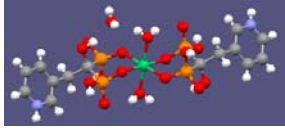
CYTED **complejos de bisfosfonatos bioactivos con metales 3d: Mn, Co, Ni, Cu**



$[\text{Cu}_2(\text{ALE}^{-1})_4(\text{H}_2\text{O})_2]$

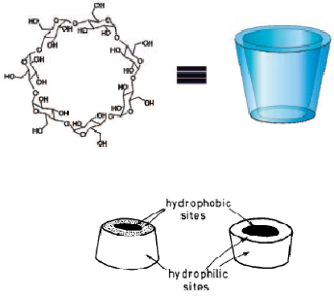


$[\text{Cu}(\text{RIS}^{-1})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$

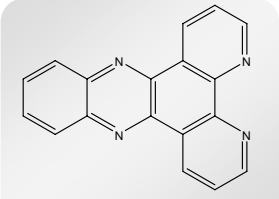


$[\text{Ni}(\text{RIS}^{-1})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$

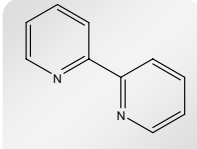
CYTED **Inclusión en ciclodextrinas**



CYTED **Co-ligandos intercalantes del ADN**



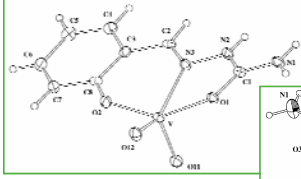
dppz = dipyrido[3,2-a:2',3'-c]phenazine



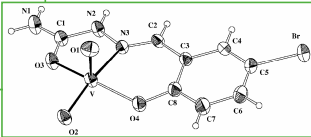
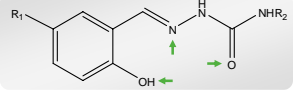
bipy = 2,2'-bipyridine

CYTED **Complejos de V(V) de salicilaldehído semicarbazonas**

Efecto citotóxico en tumor de riñón (línea celular TK-10)



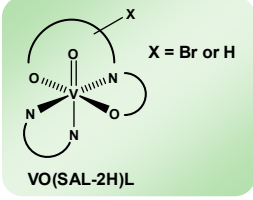
$[\text{VO}_2\text{L}]$

$\text{R}_1 = \text{H}, \text{R}_2 = \text{H}$
 $\text{R}_1 = \text{Br}, \text{R}_2 = \text{H}$
 $\text{R}_1 = \text{H}, \text{R}_2 = n\text{-butyl}$
 $\text{R}_1 = \text{H}, \text{R}_2 = 2\text{-naphthyl}$

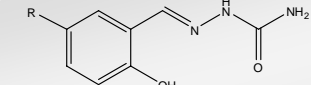
J. Inorg. Biochem. 2005, 99(2), 443
Eur. J. Inorg. Chem. 2004, 322

CYTED **Complejos mixtos de vanadilo**

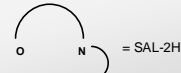


$\text{VO}(\text{SAL-2H})\text{L}$

L = bipy or dppz

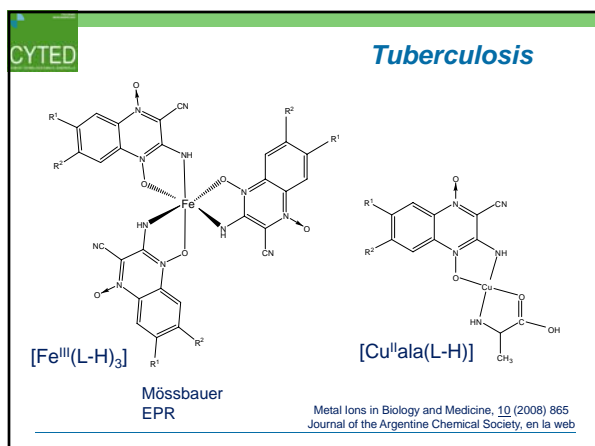
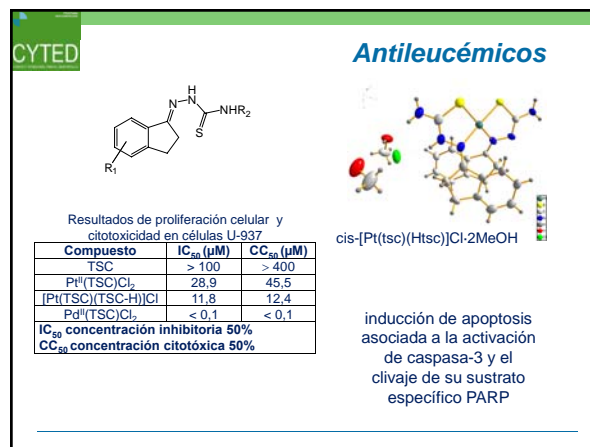
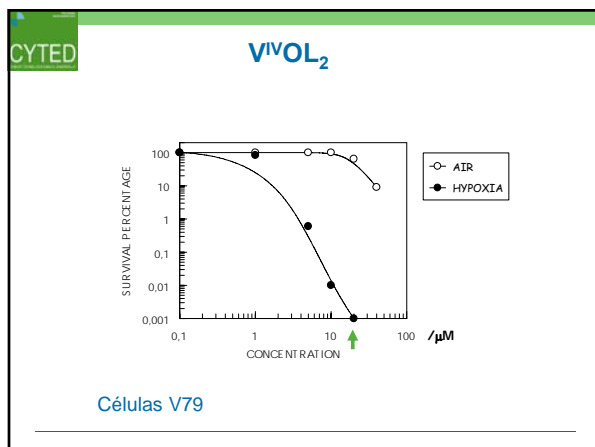
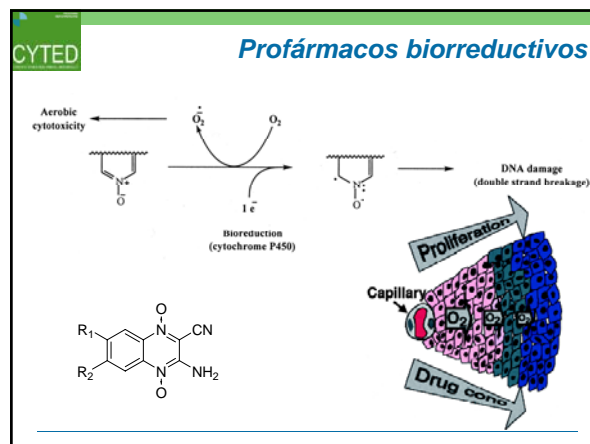
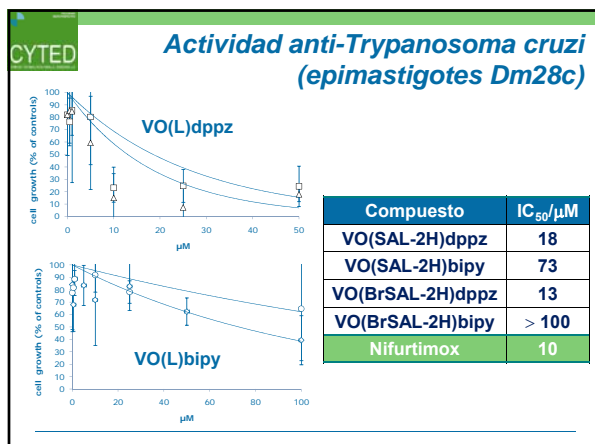


R = H salicylaldehyde semicarbazone
R = Br 5-bromosalicylaldehyde semicarbazone



$\text{O} \text{---} \text{N} \text{---} \text{O} = \text{SAL-2H}$

J. Inorg. Biochem. 2009, 103, 609



Dra. Lucía Otero
Q.F. Marisol Vieites
Q.F. Julio Benítez
Q.F. Pabla Noblia
Q.F. Jeannette Araujo
Q.F. Gabriel Arrambide
Q.F. Carolina Urquiola

MSc. Martín Ciganda
MSc. Pablo Smircich
Lic. Lucía Guggeri
Lic. Bruno Demoro
Lic. Belén Tarallo
Diego Santos
Cynthia Sarniguet

Que podemos ofrecer?

- experiencia en síntesis y caracterización estructural (Pd, Pt, Ru, Re, V, Au)
- experiencia en estudios de interacción con CT-ADN por UV-vis y con ADN plasmídico por electroforesis en gel
- experiencia en estudios de formación de radicales libres por EPR
- algunos estudios enzimáticos de *T. cruzi*
- buenas ideas y nuevos complejos

Que apoyos ya estamos recibiendo de la red o precisamos recibir?

- ^{51}V -RMN
- ESI-MS
- EPR
- estudios enzimáticos específicos
- estudios biológicos *in vitro*: antitumorales, insulinoiméticos, antituberculosos
- estudios biológicos en animales?
- interacción con proteínas y transporte por CD
- AFM, estudios de viscosidad y fluorescencia
- citotoxicidad inespecífica (macrófagos y fibroblastos)
- química supramolecular: inclusión en ciclodextrinas y otros sistemas
- estudios teóricos
- estadias de investigación para investigadores y estudiantes

