

Compostos de coordinació amb possibles propietats antivíriques. Complexos metàl·lics d'aciclovir

Joan J. Fiol, Àngel Garcia-Raso, Àngel Terron, Luis A. Herrero i Ferran Bàdenas

Departament de Química, Universitat de les Illes Balears, dqujfa0@clust.uib.es

Aquesta és una revisió sobre la informació estructural existent d'estudis de difracció de raigs X (monocristall) i estudis en dissolució dels complexos de metalls de transició amb aciclovir, un important agent antivíric derivat de la nucleobase guanina. L'aciclovir presenta una forma normal d'interacció amb ions de metalls de transició a través de l'N(7), que es complementa per interaccions addicionals que ajuden a establir la unitat complexa. Els complexos d'aciclovir representen una aportació valuosa per la possible activitat antivírica que poden tenir especialment envers determinats agents infecciosos mutants i resistents al fàrmac orgànic original.

This paper reviews the structural information of X-ray diffraction and solution studies of transition metal complexes of acyclovir, an important antiviral agent derived from the guanine nucleobase. Acyclovir interacts with transition metal ions through N(7), which is accompanied by different interactions, which stabilizes the complex unit. These complexes are important owing to their possible antiviral activity.

Les infeccions víriques com per exemple el refredat comú, la grip, la bronquitis, l'hepatitis, l'herpes, la poliomièlitis, la ràbia, la sida, etc. causen més del 60 per cent de les malalties als països desenvolupats, mentre que les malalties degudes a infeccions bacterianes representen només un 15 per cent; això ens dóna una idea de la importància de les primeres. Addicionalment, els virus estan implicats en malalties com la diabetis, l'esclerosi múltiple, l'arteriosclerosi i alguns tipus de càncer.

Entre els fàrmacs que s'utilitzen per combatre diferents tipus de virus, podem destacar l'aciclovir (9-[[2-hidroxietoxi]metil]guanina, ACV), sintetitzat l'any 1978,¹ que ha estat fins ara el fàrmac més important contra virus herpètics HSV-1 i HSV-2 (fig. 1). Els virus herpètics són virus DNA i se'n coneixen diferents classes. Per exemple, el tipus herpes- α inclou l'herpes

simple dels tipus 1 i 2 (HSV-1 i HSV-2) i el virus de la varicel·la zòster (HHV-3).

Així mateix, s'han creat altres fàrmacs anàlegs a l'aciclovir que imiten també la molècula natural de guanosina i que presenten un mecanisme d'acció semblant al de l'aciclovir.² Per exemple, el ganciclovir (9-[[1,3-dihidroxi-2-propoxi]metil]guanina), actiu principalment contra el citomegalovirus, que és molt més tòxic que l'ACV, motiu pel qual el seu ús està desaconsellat, llevat dels casos d'infeccions greus; el valaciclovir (valinat d'aciclovir), un profàrmac de l'ACV; el penciclovir (9-(3,4-dihidroxibutyl)guanina) i el seu profàrmac, el famciclovir (diacetat de penciclovir), que presenten un efecte semblant al de l'ACV i una major comoditat d'ús, i que també són àmpliament utilitzats.

El mecanisme d'acció de l'ACV³ (representat a la figura 2) im-

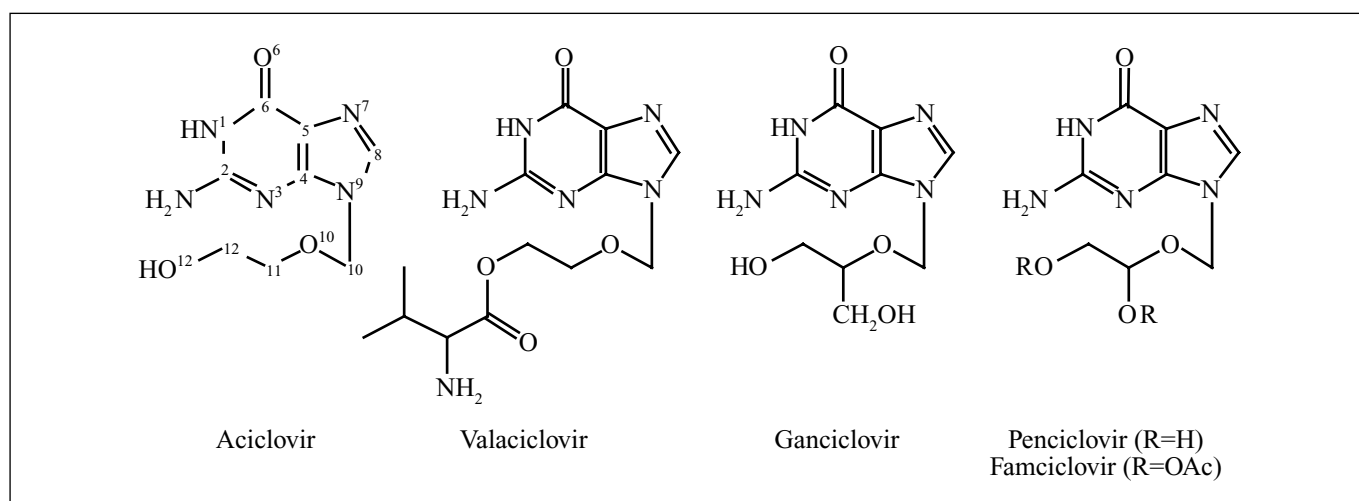


FIGURA 1. Fàrmacs antiherpètics comercialitzats derivats de la guanosina.

plica la interacció del fàrmac amb diversos enzims. En primer lloc, l'ACV és fosforilat selectivament dins les cèl·lules infectades (i només en una extensió molt limitada, dins les cèl·lules sanes) a ACV monofosfat (ACV-MP) mitjançant l'enzim víric timidina quinasa, biosintetitzat pel mateix virus. Diversos enzims cel·lulars transformen l'ACV-MP en ACV-DP i ACV-TP, el

qual inhibeix competitivament les DNA polimerases víriques. Addicionalment, l'ACV-TP és incorporat al DNA víric, actuant com un terminador de cadena a causa de la falta de l'hidroxil-3'. Mitjançant un mecanisme anomenat *inactivació suïcida*, el DNA que conté l'ACV es complexa amb la DNA polimerasa de forma irreversible, inactivant-la.³

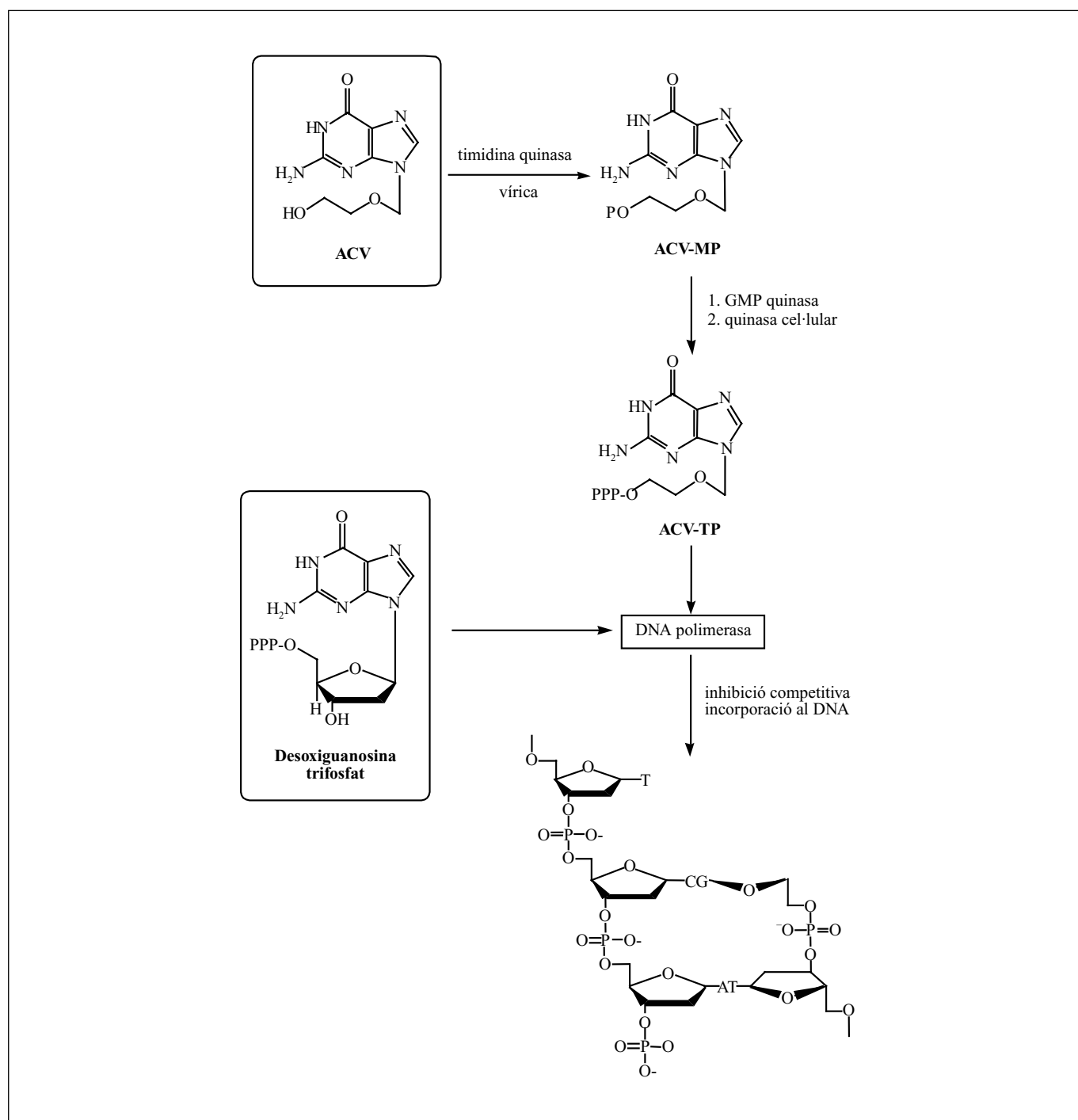


FIGURA 2. Mecanisme d'acció de l'ACV.

Complexos metàl·lics amb fàrmacs

Durant els darrers anys han aparegut i continuen apareixent nous fàrmacs que presenten ions metàl·lics en la seva estructura i que tenen unes utilitats terapèutiques cada vegada més extenses.⁴⁻⁶ Són importants els fàrmacs anticancerígens que tenen el DNA com a objectiu biològic. Molts d'aquests complexos anticancerígens de Pt(II) (i altres metalls) també presenten activitat antivírica.^{7,8} La informació bibliogràfica existent posa de manifest que la incorporació d'un metall, o, més pròpiament, d'un complex de coordinació a l'estructura d'un fàrmac orgànic en pot modificar significativament l'activitat (mecanisme d'acció, característiques farmacocinètiques, selectivitat, toxicitat, etc.). En aquest sentit, la quimioteràpia de combinació de fàrmacs (complex metàl·lic més compost orgànic) ha tingut molt d'èxit en el tractament del càncer i altres malalties de tipus víric. D'aquesta manera, en molts de casos es retarda el desenvolupament de línies cel·lulars resistents i es poden produir interaccions sinèrgiques entre agents quimioterapèutics o drogues amb diferents mecanismes d'acció. És per aquest motiu que es consideren especialment importants la síntesi i l'estudi estructural de complexos metàl·lics amb drogues com l'ACV. Amb la informació de distàncies d'enllaç i d'angles de l'entorn immediat del catió metàl·lic i del comportament en solució es podrà estudiar en un futur proper la interpretació de la conducta i les interaccions presents d'aquests nous compostos en el medi biològic.

Activitat farmacològica dels complexos metàl·lics d'aciclovir

Els primers resultats d'activitat en complexos d'ACV mostren que l'efecte anti-HSV de l'ACV pot ésser modulats per la presència de coure. De forma clara els complexos de Cu amb ACV, $\text{Cu}(\text{ACV})_2(\text{H}_2\text{O})_2\text{Cl}_2$,⁹ $[\text{Cu}(\text{ACV})_2(\text{H}_2\text{O})_3](\text{NO}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ¹⁰ i $[\text{Cu}(\text{ACV})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2$,¹¹ són potencialment útils en el tractament d'infeccions del tipus HSV, especialment quan l'agent víric és mutant i resistent a l'aciclovir.¹² D'altra banda, s'han pogut demostrar les propietats antivíriques i antitumorals d'alguns complexos de platí, com és el cas del cis- $[\text{PtCl}(\text{NH}_3)_2(\text{ACV})](\text{NO}_3)$.^{13,14} Aquest compost és actiu envers la

sublínia de cèl·lules de leucèmia P388 resistents al cisplatí, cosa que suggereix un mecanisme d'acció diferent.

Preparació dels complexos d'aciclovir

Els complexos d'ACV s'obtenen de forma molt simple mitjançant l'addició de l'aciclovir a una dissolució aquosa (a 70 °C) del clorur metàl·lic en relació molar (1:2); la dissolució resultant es manté en agitació durant dues o tres hores, i posteriorment es deixa en repòs a temperatura ambient. De vegades el complex precipita durant el transcurs de la reacció, mentre que altres vegades s'obtenen cristalls al cap d'uns quants dies. Amb aquesta metodologia general, en els darrers deu anys s'han pogut aïllar i caracteritzar estructuralment els complexos que apareixen a la taula 1.

Caracterització dels complexos

Com ja s'ha dit abans, la caracterització dels complexos tant en fase sòlida com en dissolució és decisiva a l'hora de poder plantejar mecanismes que expliquin la interacció d'aquests complexos amb les molècules que constitueixen l'objectiu terapèutic. Així, s'han utilitzat diferents tècniques (difracció de raigs X, espectroscòpia IR, RMN o tècniques calorimètriques...) per poder extreure aquesta informació estructural.

Fruit de totes aquestes tècniques, s'han pogut descriure els

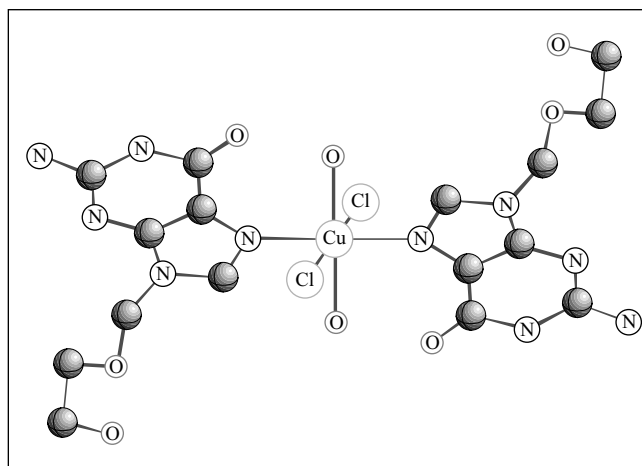


FIGURA 3. Representació del complex $\text{Cu}(\text{ACV})_2(\text{H}_2\text{O})_2\text{Cl}_2$.

Taula 1. Geometria i distàncies d'enllaç dels complexos descrits estructuralment per difracció de RX.

Complex	Geometria de la unitat complexa	Distàncies d'enllaç
$\text{Cu}(\text{ACV})_2(\text{H}_2\text{O})_2\text{Cl}_2^9$	Octaèdrica	$\text{Cu}-\text{N}(7)=2.029(2) \text{ \AA}$; $\text{Cu}-\text{OH}_2=1.983(2) \text{ \AA}$; $\text{Cu}-\text{Cl}=2.883(1) \text{ \AA}$. $[\text{O}(6)\cdots\text{H}_2\text{O}=2.594 \text{ \AA}]$
$[\text{Cu}(\text{ACV})_2(\text{H}_2\text{O})_3](\text{NO}_3)_2\cdot\text{H}_2\text{O}^{10}$	Piràmide quadrada	$\text{Cu}-\text{N}(7)=2.002(2) \text{ i } 1.995(2) \text{ \AA}$; $\text{Cu}-\text{OH}_2=1.961(3) \text{ i } 2.002(3) \text{ \AA}$ (basals) i $\text{Cu}-\text{OH}_2=2.223(2) \text{ \AA}$ (axial)
$[\text{Cu}(\text{ACV})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2^{11}$	Plana quadrada	$\text{Cu}-\text{N}(7)=2.00 \text{ \AA}$; $\text{Cu}-\text{OH}_2=1.95 \text{ \AA}$. $[\text{O}(6)\cdots\text{Cu}=2.70 \text{ \AA}]$
$[\text{Cu}(\text{ACV monofosfat})_2(\text{H}_2\text{O})_2]\cdot\text{H}_2\text{O}^{20}$	Octaèdrica	$\text{Cu}-\text{N}(7)=2.067(4) \text{ \AA}$; $\text{Cu}-\text{OH}_2=1.962(3) \text{ \AA}$; $\text{Cu}-\text{O}(\text{fosfat})=2.390(4) \text{ \AA}$
$\text{cis-}[\text{Pt}(\text{ACV})_2(\text{NH}_3)_2]\text{Cl}_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}^{21}$	Plana quadrada	$\text{Pt}-\text{N}(7)=2.02(2) \text{ i } 2.03(2) \text{ \AA}$
$[\text{Pt}(\text{ACV})_2(\text{en})][\text{PF}_6]1.5\text{Cl}0.5\text{H}_2\text{O}^{22}$	Plana quadrada	$\text{Pt}-\text{N}(7)=2.03 \text{ \AA}$
$[\text{Pt}(\text{ACV monoaacetat})\text{Cl}_2(\eta^2\text{-C}_2\text{H}_4)]^{15}$	Plana quadrada	$\text{Pt}-\text{N}(7)=2.078(3) \text{ \AA}$
$[\text{Pt}(\text{ACV})_2(\text{en})]\text{SO}_4\cdot 2.5\text{H}_2\text{O}^{23}$	Plana quadrada	$\text{Pt}-\text{N}(7)=2.024(7) \text{ \AA}$; $\text{Pt}-\text{N}(7)=2.037(7) \text{ \AA}$
$[\text{Ni}(\text{ACV})_2(\text{H}_2\text{O})_4](\text{ACV})_2\text{Cl}_2^{16}$	Octaèdrica	$\text{Ni}-\text{N}(7)=2.160(2) \text{ \AA}$ (axials); $\text{Ni}-\text{OH}_2=2.053(2) \text{ i } 2.057(2) \text{ \AA}$ (basals);
$[\text{Co}(\text{ACV})_2(\text{H}_2\text{O})_4](\text{ACV})_2\text{Cl}_2^{16}$	Octaèdrica	isoestructural amb el de $\text{Ni}(\text{II})\text{-ACV}$
$[\text{Zn}(\text{ACV})\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})]^{16}$	Tetraèdrica distors.	$\text{Zn}-\text{N}(7)=2.009(2) \text{ \AA}$; $\text{Zn}-\text{OH}_2=1.996(2) \text{ \AA}$; $\text{Zn}-\text{Cl}(1)=2.2544(6) \text{ \AA}$ i $\text{Zn}-\text{Cl}(2)=2.1976(6) \text{ \AA}$
$[\text{Cd}(\text{ACV})\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})]^{16}$	Octaèdrica distors.	$\text{Cd}-\text{N}(7)=2.402(2) \text{ \AA}$; $\text{Cd}-\text{O}(12)=2.3050(13) \text{ \AA}$; $\text{Cd}-\text{Cl}(1)=2.5654(5) \text{ \AA}$; $\text{Cd}-\text{Cl}(2)=2.6884(5) \text{ \AA}$

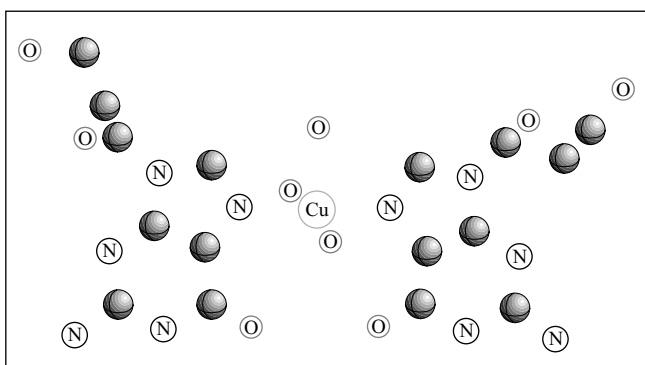


FIGURA 4. Estructura del complex $[\text{Cu}(\text{ACV})_2(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$.

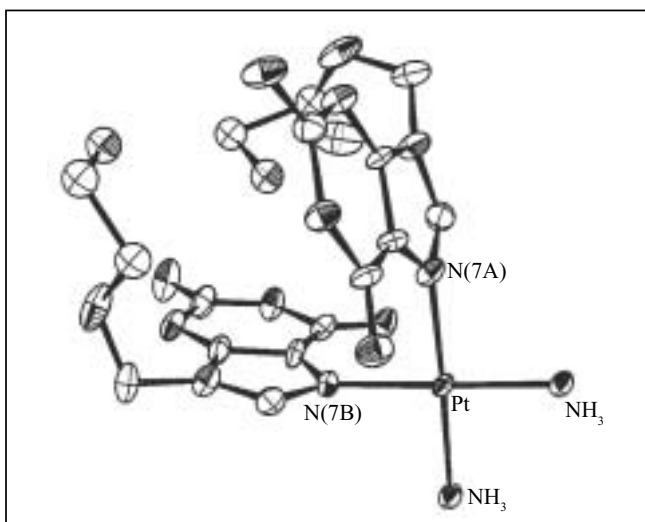


FIGURA 5. Representació ORTEP del complex $\text{cis-}[\text{Pt}(\text{ACV})_2(\text{NH}_3)_2]\text{Cl}_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

models generals d'interacció metall-ACV. Així, en tots els casos la interacció principal es produeix via N(7) de l'anell de guanina conjuntament amb altres interaccions secundàries que ja són específiques de cada complex concret.

Entre aquestes interaccions secundàries podem mencionar:

i) Interacció amb l'hidroxil terminal de la cadena lateral de l'ACV, que només s'ha detectat en el cas del complex de $[\text{Cd}(\text{ACV})\text{Cl}_2](\text{H}_2\text{O})^{16}$

ii) Interacció addicional entre el centre metàl·lic i l'oxigen exocíclic O(6) de l'anell de guanina.

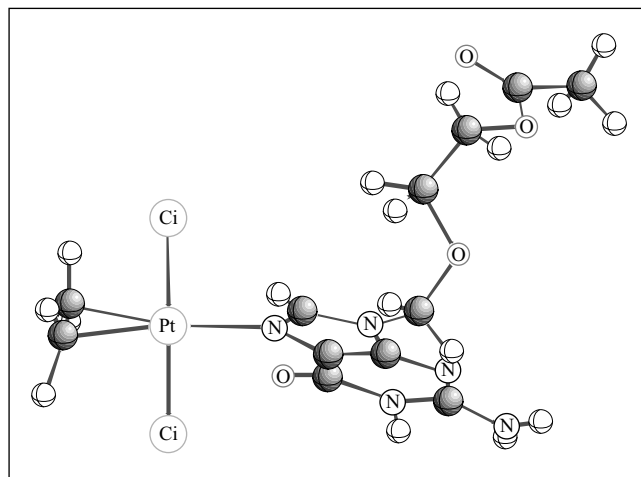


FIGURA 6. Representació del complex $[\text{Pt}(\text{ACV monoaacetat})\text{Cl}_2(\eta^2\text{-C}_2\text{H}_4)]$.

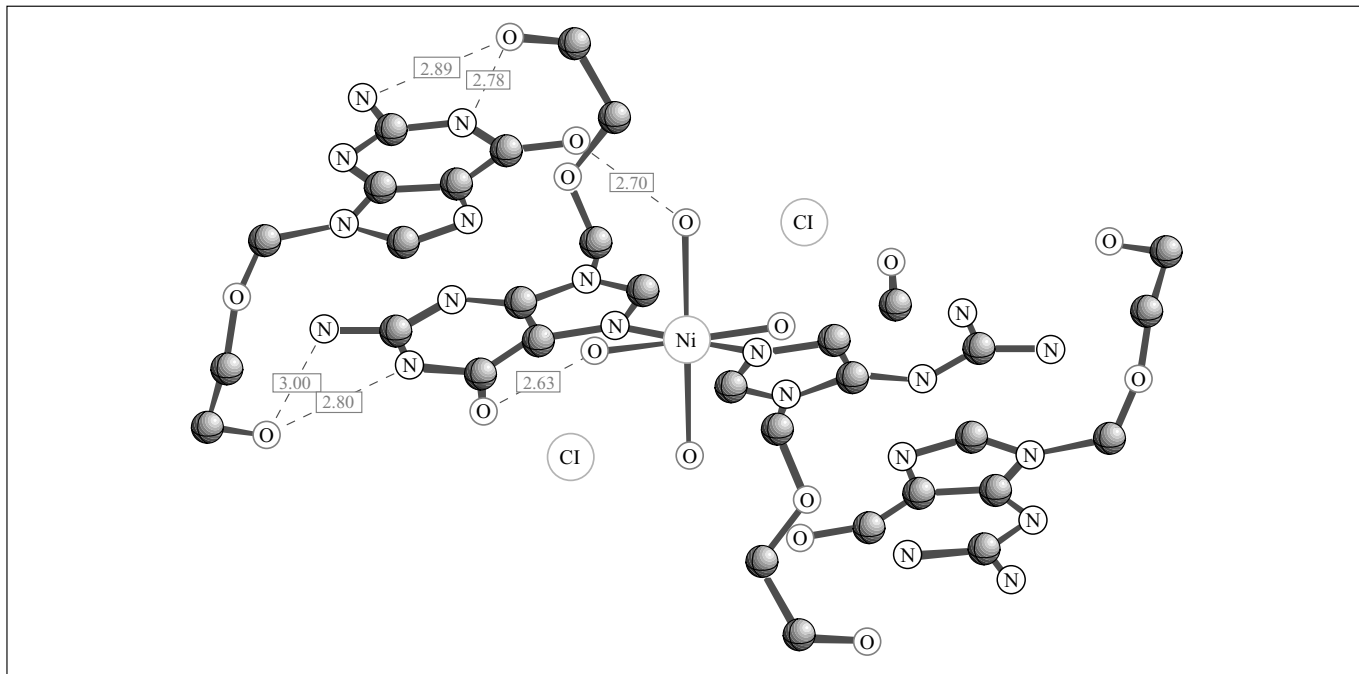


FIGURA 7. Representació Ball&Stick del complex de Ni-ACV.

iii) Enllaços d'hidrogen i de *stacking* (apilament paral·lel de les bases) entre els lligands ACV coordinats al metall i els no coordinats com el que presenten els complexos de

$[\text{Ni}(\text{ACV})_2(\text{H}_2\text{O})_4](\text{ACV})_2\text{Cl}_2$ i $[\text{Co}(\text{ACV})_2(\text{H}_2\text{O})_4](\text{ACV})_2\text{Cl}_2$.¹⁶ Cal remarcar que la distància mitjana entre els dos anells de guanina és de 3,4 Å, la mateixa que la que separa les parelles

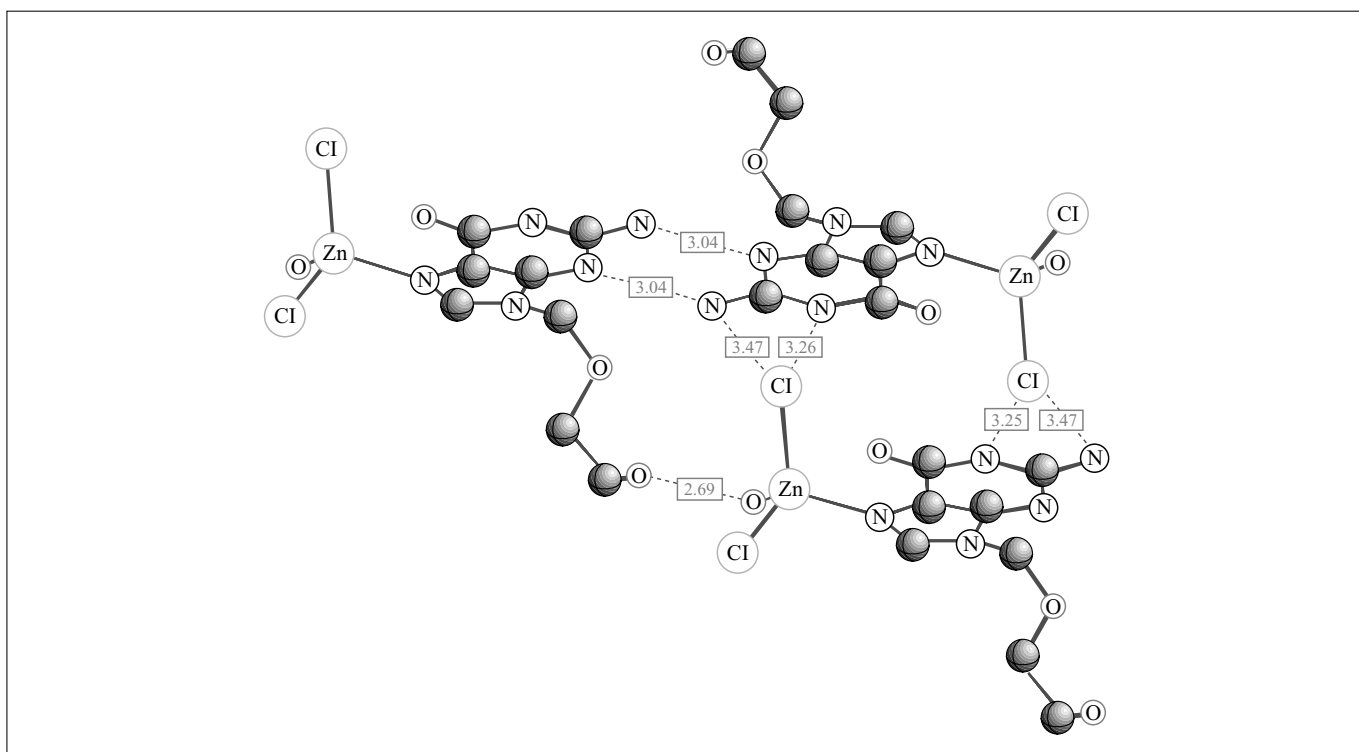


FIGURA 8. Representació de l'estructura cristal·lina del complex de Zn-ACV.

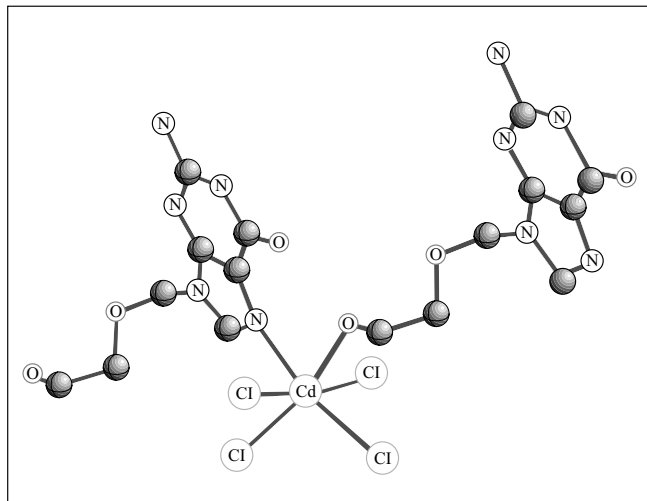


FIGURA 9. Representació del complex de Cd-ACV.

de bases adjacents al DNA. En aquests dos complexos de Ni(II) i Co(II) s'ha pogut comprovar l'existència d'interaccions entre la unitat complexa i molècules d'aciclovir lliures, cosa que constitueix un exemple de reconeixement molecular.

iv) Interaccions entre les guanines de diferents molècules d'aciclovir, que representen nous tipus d'interacció diferents dels aparellaments clàssics entre nucleobases, tal com s'esdevé en el complex $[Zn(ACV)Cl_2(H_2O)]$.¹⁶

Els estudis de ¹H RMN de complexos d'aciclovir indiquen que el catió metàl·lic [Zn(II), Cd(II), Pt(II)...] no modifica significativament els senyals de ressonància en comparació amb els de l'ACV i, per tant, això pot interpretar-se de manera que el metall gairebé no modifica la densitat de càrrega de l'anell de guanina de l'aciclovir. D'altra banda, els espectres de ¹³C RMN presenten desplaçaments de senyals corresponents als àtoms C(5) i C(8) adjacents a l'N(7) que permeten deduir la interacció M-N(7).^{16,17,18} Pel que fa als estudis calorimètrics,¹⁹ s'ha pogut comprovar que les constants d'equilibri d'aquests complexos (ML = MACV) són molt similars a les determinades per a complexos de guanosina, en què la coordinació del metall es fa via N(7), cosa que corrobora el caràcter mimètic del fàrmac amb relació a la molècula biològica.

Conclusions

En una dècada (1991-2001) s'ha aconseguit informació valuosa del tipus d'interaccions existents entre ions metàl·lics

de transició i l'aciclovir. L'aciclovir presenta una forma normal d'interacció amb metalls de transició a través de l'N(7), que es complementa per interaccions addicionals a fi d'estabilitzar la unitat complexa.

Serà important en un futur proper fer estudis exhaustius de reactivitat d'aquests complexos d'aciclovir, dels efectes que produeixen sobre l'estructura i la funció de l'ADN i, per descomptat, de l'activitat inhibidora en la replicació dels diferents tipus de virus.

Agraïment

Volem agrair a la Direcció General d'Investigació Científica i Tècnica l'ajuda econòmica corresponent als projectes PB94-0922-C02-02 i PB98-0123.

Referències bibliogràfiques

- (a) SCHAEFFER, H. J.; BEAUCHAMP, L.; DE MIRIA, P.; ELION, G. B.; BAUER, D. J.; COLLINS, P. *Nature*, 272 (1978), p. 583. (b) «Molecule of the moth» (www.bris.ac.uk/Depts/Chemistry/MOTM/motm.htm). [*Rev. Soc. Cat. Quim.*, 1/2000, p. 61]
- BLAIR, E.; DARBY, G.; GOUGH, G.; LITTLER, E.; ROWLANDS, D.; TISDALE, M. *Antiviral Therapy*. Springer, 1998.
- ELION, G. B. *J. Antimicrob. Chemother. Suppl. B*, 12 (1983), p. 9.
- GUO, Z.; SADLER, P. J. *Adv. Inorg. Chem.*, 49 (1999), p. 183.
- ABRAMS, M. J.; MURRER, B. A. *Science*, 261 (1993), p. 725.
- SORENSEN, J. R. J. *Metal Ions in Biological Systems*, vol. 14. Ed. H. Sigel, Marcel Dekker, Nova York, 1982, p. 77.
- BARAN, E. J. *Química bioinorgánica*. Madrid: McGraw-Hill, 1994.
- FARRELL, N. *Transition Metal Complexes as drugs and chemotherapeutic agents*. Kluwer Acad. Publish., 1989.
- BLAZIC, B.; TUREL, I.; BUKOVEC, N.; BUKOVEC, P.; LAZARINI, F. *J. Inorg. Biochem.*, 51 (1993), p. 737.
- TUREL, I.; BUKOVEC, N.; GOODGAME, M.; WILLIAMS, D. J. *Polyhedron*, 16 (1997), p. 1701.
- TUREL, I.; ANDERSEN, B.; SLETTEN, E.; WHITE, A. J. P.; WILLIAMS, D. J. *Polyhedron*, 17 (1998), p. 4195.
- PANTEVA, M.; VARADINOVA, T.; TUREL, I. *Metal Based Drugs*, 5 (1998), p. 19.
- COLUCCIA, M.; BOCCARELLI, A.; CERPELLI, C.; PORTOLANI, M.; NATILE, G. *Metal Based Drugs*, 2 (1995), p. 249.

14. BALCAROVÁ, Z.; KASPARKOVÁ, J.; ZÁKOVSKA, A.; NOVÁKOVÁ, O.; SIVO, M. F.; NATILE, G.; BRABEC, V. *Mol. Pharmacol.*, 53 (1998), p. 846.
15. CAVALLO, L.; CINI, R.; KOBE, J.; MARZILLI, L. G.; NATILE, G. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* (1991), p. 1867.
16. GARCÍA-RASO, A.; FIOL, Juan J.; BÁDENAS, F.; CONS, R.; TERRÓN, A.; QUIRÓS, M. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* (1999), p. 167.
17. MARGIOTTA, N.; FANIZZI, F. P.; KOBE, J.; NATILE, G. *Eur. J. Inorg. Chem.* (2001), p. 1303.
18. QUIRÓS, M.; SALAS, J. M.; SÁNCHEZ, M. P.; FAURE, R. *An. Quim.*, 86 (1990), p. 518.
19. HERRERO, L. A.; CERRO-GARRIDO, J. C.; TERRON, A. Article acceptat per a la publicació a *J. Inorg. Biochem.*
20. TUREL, I.; LEBAN, I.; GRUBER, K. *J. Inorg. Biochem.*, 63 (1996), p. 41.
21. SINUR, A.; GRABNER, S. *Acta Crystallogr. Sect. C*, 51 (1995), p. 1769.
22. GRABNER, S.; PLAVEC, J.; BUKOVEC, N.; DI LEO, D.; CINI, R.; NATILE, G. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* (1998), p. 1447.
23. CINI, R.; GRABNER, S.; BUKOVEC, N.; CERASINO, L.; NATILE, G. *Eur. J. Inorg. Chem.* (2000), p. 1601.

Bibliografia general

- BARAN, E. J. *Química bioinorgánica*. Madrid: McGraw-Hill, 1994.
- KAIM, W.; SCHWEDERSKI, B. *Bioinorganic Chemistry: Inorganic Elements in the Chemistry of Life. An Introduction and Guide*. Wiley, 1991.
- FARRELL N., [ed.]. *Uses of Inorganic Chemistry in Medicine*. The Royal Society of Chemistry, 1999.
- FARRELL, N. *Transition Metal Complexes as drugs and chemotherapeutic agents*. Kluwer Acad. Publish., 1989.

Autors

Les investigacions del grup, autor del present treball, han tractat, des de principis de la dècada dels vuitanta, sobre la interacció de ions metàl·lics amb molècules biològicament o farmacològicament rellevants. Tot i que els primers estudis es dugueren a terme amb nucleòtids, pèptids i aminoàcids, actualment els nous objectius se centren en la síntesi de nous derivats de purines o pirimidines (bisadenines, etc.), antivirals (aciclovir, amantadina...) i derivats d'àcids púrics (complexos ternaris amb bases nitrogenades).