

Sed de oro para la salud

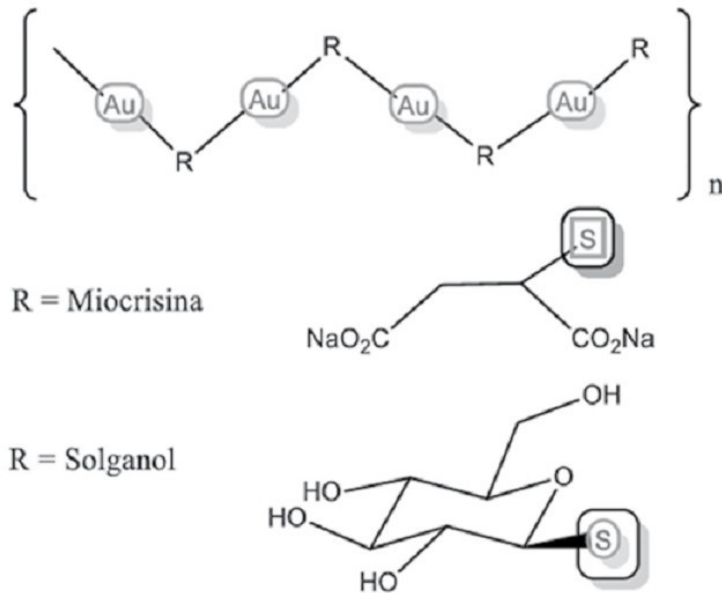


Figura 1. Compuestos poliméricos de oro (Au) unidos a azufre S, que contrarrestan los efectos de la artritis reumatoide y que son solubles en agua. R: miocrisina, solganol.

Hugo Rico Bautista
Doctor en Química por la UNAM
y miembro del Taller de escritura creativa en ciencia y el portal CIENCIORAMA de la DGDC de la UNAM.

Desde tiempos ancestrales en China se ha utilizado oro para tratar diferentes enfermedades. Algunos compuestos de oro se han utilizado para combatir distintos padecimientos, por ejemplo, la artritis reumatoide, pero se están descontinuando pues hay fármacos más efectivos. Recientemente se están probando compuestos de oro para combatir enfermedades como el cáncer y la de ciertas enzimas y la producción de especies reactivas de oxígeno.

No todo son lingotes en un banco

Cuando hablamos de oro pensamos inmediatamente en joyas, pues son su uso más frecuente, el 50% se produce con este fin. Pero también los fanáticos del cine estadounidense podrían pensar en los lingotes que aparecen en las películas que roban bancos, pues el 40% de la producción total de oro se utiliza en reservas e inversiones. El 10% restante se utiliza en diversas áreas, por ejemplo, en la fabricación de

sensores electrónicos, bolsas de aire y tiras reactivas para glucómetros, debido a su alta conductividad eléctrica. En las telecomunicaciones el oro ayuda a evitar la corrosión de las conexiones eléctricas en circuitos integrados, y también se aplica como aislante térmico. El oro también se usa en tratamientos médicos, en una nueva área conocida como crioterapia.

Las pastillas del Rey Midas

Gran parte de las investigaciones biomédicas de todo el planeta son de enfermedades que aquejan a las poblaciones actuales, por ejemplo, el cáncer en el área de la química bioorgánica medicinal debido al hallazgo de compuestos que tienen actividad sobresaliente como fármacos. Esta disciplina trata del estudio de fármacos que poseen en su estructura un átomo de algún metal¹. En este texto hablaré de algunos compuestos de oro que ayudan a aliviar los síntomas de la artritis, y en los que recientemente se han estudiado propiedades anticancerosas y actividad contra la malaria.

En Egipto e India antiguos se utilizaban varios compuestos de oro para curar enfermedades cutáneas. En China, en 2500 a. de C., se describieron

por primera vez ciertos efectos terapéuticos de los compuestos de oro; se creía que este metal tenía el poder de conferir longevidad porque en estado metálico permanece sin oxidarse. En el libro Bencao, un compendio de medicina escrito en China de manera continua desde las dinastías Han, 202 a.C. a 8 d.C., hasta la dinastía Qing 1636-1911 d.C., se describen diversos usos del oro. Por ejemplo se esparcía polvo de oro finamente molido sobre un forúnculo o una infección de la piel. Con estas terapias se pueden inhibir ciertas enzimas o evitar que se formen compuestos de oxígeno, que aparecen en el proceso infeccioso. Es probable que el oro también se utilizara para evitar infecciones, como en el caso de los furúnculos de la piel, ya que algunos compuestos de oro actúan contra patógenos como *Staphylococcus aureus*, *Clostridium difficile*, *Treponema denticola* y *Enterococcus faecalis*.

En el Compendio de materia médica de Li Shizhen de la dinastía Ming (1368-1644 d.C.) se detalla el uso de oro para remover mercurio de la piel o para quitar severos dolores de muelas. En este caso se usaba un alfiler de oro caliente para penetrar a manera de acupun-

tura donde hubiera dolor. Una de las principales formas de administración del oro en la medicina antigua china era vía oral como "oro potable" u "oro bebible", como se le conocía. El oro podía usarse pulverizado, en aleaciones con otros metales y unido a compuestos con azufre. Aunque el oro sólo se disuelve en agua cuando está en estado oxidado y cuando se encuentra unido a moléculas orgánicas llamadas ligantes, es muy probable que lo que llamaban "oro potable" era una suspensión del polvo en agua. Hay compuestos de oro en estado de oxidación 1+, que se forman cuando el metal pierde un electrón, que constituyen polímeros solubles en agua (miocrisina, solganol), como los que se muestran en la Figura 1.

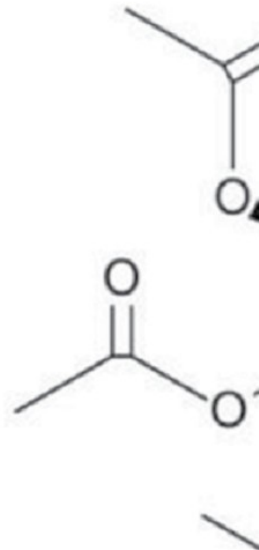
El valor no monetario del oro

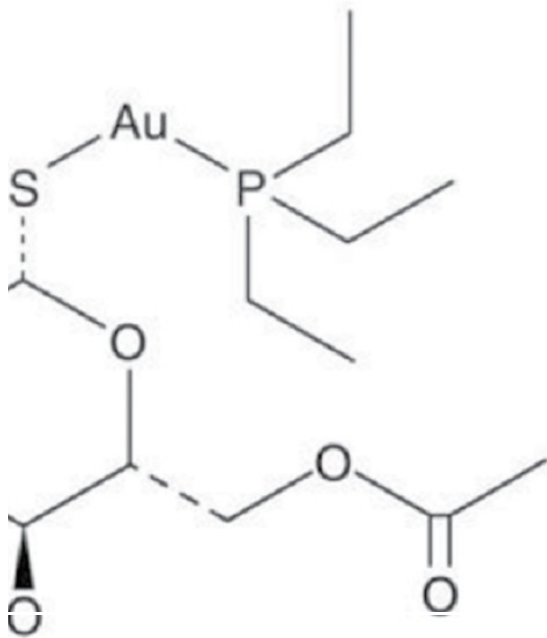
La artritis reumatoide es una enfermedad que causa estragos en la población. Las personas que la padecen pierden la capacidad de mover sus articulaciones y por ende su autonomía. La artritis se presenta cuando el tejido que recubre la articulación (cartilago) se desgasta y los huesos rozan causando dolor e inflamación. Esta enfermedad se presenta mayoritariamente en adultos pero también puede aparecer en niños, puesto que puede manifestarse de diferentes maneras, como artritis crónica u osteoartritis, entre otras. La artritis tiene orígenes multifactoriales, puede aparecer con la edad, pues los cartilagos se desgastan. La osteoartritis es el tipo más común de artritis y causa fracturas óseas. Algunas veces el sistema inmunológico ataca por error los tejidos sanos y deteriora los cartilagos. Una causa más de la artritis se debe a infecciones virales o bacterianas. A problemas del sistema inmunológico o a la alteración de enzimas oxidorreductasas, pero no está comprobado.

De 1927, cuando se reportó el compuesto inyectable aurotioglucosa para tratar la artritis reumatoide, a 1979, cuando se aprobó el compuesto de oro Auranofin para ser utilizado en terapias antiartríticas y con la notable ventaja de ser administrado de forma oral, a diferencia de los otros compuestos que se administran vía intramuscular con una inyección, pasaron muchos años. El Auranofin, cuya estructura se muestra en la Figura 2, inhibe la actividad catalítica o la velocidad

Figura 2. Estructura química del compuesto Auranofin.

para llevar a cabo una reacción de algunas enzimas que están relacionadas con algunas enfermedades. Por ejemplo, la tioredoxina reductasa es una enzima de vital importancia que se encuentra en el citoplasma y en las mitocondrias de las células y el Auranofin la inhibe. El efecto de la inhibición de la enzima tioredoxina reductasa por el Auranofin en la artritis reumatoide aún origina algunas interrogantes y se encuentra en investigación. Los compuestos de oro tienen gran afinidad con proteínas o cisteínas. La interacción de los compuestos de oro con enzimas que contienen aminoácidos cisteína o selenocisteína --como la glutatión reductasa, proteína tirosina fosfatasa, glutatión peroxidasa entre otras-- tiene gran relevancia en el mecanismo de acción frente a la artritis reumatoide, pues los compuestos de oro inhiben la actividad de las diferentes enzimas que están involucradas en el desarrollo de esta enfermedad. Aún falta hacer más investigaciones sobre el papel de estas enzimas en los procesos de inflamación característicos de la artritis reumatoide. (Véase Figura 3)





El Auranofin también inhibe la fagocitosis --ingestión de material celular, como microorganismos o células muertas--, uno de los procesos que puede causar la inflamación en la artritis reumatoide. También hay controversia sobre si el Auranofin afecta el sistema inmunológico a varios niveles.

Después de que un paciente absorbe el Auranofin a través del tracto digestivo, durante los siguientes 20 minutos circula en la sangre unido a la albúmina del plasma. En alrededor de un par de horas se alcanza una concentración en la sangre de 9 µg en 100 ml de plasma, y se elimina casi en su totalidad en 55 a 80 días. La mayor parte se desecha a través del excremento (85%) y sólo el 15% a través de la orina, y el 0.4% del total de la dosis se concentra en el riñón.

Y sigue de moda el oro

Hace más de 30 años que se aprobó con gran éxito el Auranofin para ser utilizado en terapias contra la artritis, pero ha sido reemplazado por otros compuestos que tienen un mejor efecto sobre estos padecimientos. Sin embargo, los investigadores están apostando nuevamente por él para utilizarlo en enfermedades como la malaria y el cáncer.

ro *Plasmodium*, que ingresa al cuerpo humano a través de la picadura de la hembra del mosquito *Anopheles*. En esta enfermedad se han detectado algunas anomalías en la enzima tiorredoxina reductasa que pueden ser un punto de partida para decidir si un fármaco como el Auranofin se puede utilizar para su tratamiento.

El cáncer es una enfermedad en la que se pierde el control de la proliferación celular, por lo que las células crecen de manera desordenada. En este caso se ha observado que el Auranofin puede llevar a la muerte celular (apoptosis) por medio de la regulación de la producción de especies reactivas de oxígeno, inhibiendo la tiorredoxina reductasa. Sí, la misma enzima que es el blanco molecular para la artritis y la malaria. El Auranofin también tiene una segunda manera de servir como fármaco contra diferentes tipos de cáncer al inhibir el sistema de degradación de proteínas.

La tasa de compuestos que logran terminar con éxito las pruebas clínicas para su posterior uso en terapias medicinales es notablemente baja (70-90% de los compuestos fracasan en pruebas clínicas),

son costosos (alrededor de 1.5 mil millones de dólares es la inversión para el desarrollo de un nuevo compuesto) y este proceso requiere de tiempo prolongado (se necesitan 10 a 17 años para que se concluya el proceso de síntesis de un compuesto hasta terminar las pruebas clínicas). La reutilización de compuestos que han sido aprobados para su uso como fármacos y que pueden ser utilizados en más de una terapia es actualmente el objetivo de muchas investigaciones en diferentes centros internacionales. Por ejemplo, el de Carlo Severini en la Universidad de Florencia, Italia, donde se trata de reenfoque el uso del Auranofin en terapias para curar la malaria; el grupo de S. L. Reed de la Universidad de la Jolla, California, dedicado a estudiar sus efectos como agente antiparasitario, actualmente se encuentra en la fase 1 de pruebas clínicas; o el grupo de Y.J. Chun de la Universidad Chung-Ang, Seul, dedicado a investigar los efectos del Auranofin en cáncer de próstata.

Reutilizar el mismo compuesto en diferentes terapias es hoy en día uno de los mayores objetivos de las investigaciones

científicas en la medicina. Por supuesto, para ello es vital conocer el mecanismo de acción de tales compuestos. Actualmente también se estudia el efecto del Auranofin en enfermedades neurodegenerativas como el parkinson o alzheimer e infecciosas o inmunológicas como el sida.

1. Más información sobre este tema puede encontrarse en el portal de Cienciorama: <http://www.cienciorama.unam.mx/> bajo las contribuciones: Metales tóxicos o medicamentosos, "Y la lucha contra el cáncer sigue", "Vanadio una esperanza para los diabéticos"

Lecturas adicionales:

- Huaizhi, Z., Yuantao, N., "China's ancient gold drugs", Gold Bulletin 2001, 34, 24-29.
- Roder, C., Thomson, J., "Auranofin: Repurposing an Old Drug for a Golden New Age", Drugs R. D. 2015, 15, 13-20.
- Shaw, C. F., "Gold-based therapeutic agents", Chem. Rev. 1999, 99, 2589-2600.
- Bhabak, K.P., Bhuyan, B.J., Mughes, G., "Bioinorganic and medicinal chemistry: aspects of gold(I)-protein complexes", Dalton Trans. 2011, 40, 2099-2111.

