

Trabajo de Fin de Grado

Grado en Farmacia

Curso 2024/25

Compuestos metálicos con potencial aplicación como antimicrobianos y antivirales

Saray García González

(alu0100843347@ull.edu.es)

Tutor: Pablo Antonio Lorenzo Luis

Índice

Índice	2
Datos referidos a la memoria.....	3
Resumen	3
Abstract.....	4
Introducción.....	5
La singularidad de los polioxometalatos	5
Objetivos	7
Material y métodos.....	7
Aplicaciones de los polioxometalatos	8
Como bactericidas.....	8
Como retrovirales	10
Como anticancerígenos	10
Forma de actuación en la célula.....	11
Conclusiones	13
Bibliografía.....	14

Datos referidos a la memoria

Número de páginas de la memoria	14
Número de palabras totales de la memoria sin contar resumen, abstract, pie de tablas o figuras y referencias.	2933
Número de palabras del resumen	221
Número de palabras del abstract	195

Resumen

La química inorgánica tiene una gran relevancia en la medicina, enfocándonos en este caso en los compuestos metálicos con propiedades antimicrobianas y antivirales. Históricamente, metales como el oro, mercurio y arsénico han sido utilizados por sus actividades biológicas. En la actualidad, otros metales como el platino, rutenio y vanadio son investigados para tratamientos farmacológicos, a pesar de sus posibles efectos tóxicos.

Los polioxometalatos (POM), que son oxogrupos de iones metálicos, destacan por su versatilidad estructural y amplia gama de aplicaciones, incluyendo usos en medicina como agentes anticancerígenos, antibacterianos y antivirales. Desde los años 60, los POM han mostrado eficacia en el tratamiento de diversas enfermedades, como el cáncer y las infecciones virales (VIH, herpes, influenza).

En el ámbito antibacteriano, los POM pueden actuar sinérgicamente con antibióticos, mejorando su efectividad contra bacterias resistentes como el MRSA. Sin embargo, los efectos antibacterianos directos de los POM son limitados a ciertas cepas y concentraciones. En tratamientos antivirales, los POM inhiben la replicación viral y la unión del virus a las células huésped.

Además, los nanocompuestos basados en POM presentan potencial en la administración de fármacos anticancerígenos debido a su tamaño ajustable y capacidad de dirigirse a células específicas, mejorando la eficacia y reduciendo efectos secundarios. La investigación continúa para entender mejor los mecanismos de acción de los POM y optimizar su uso en tratamientos médicos.

Abstract

Inorganic chemistry has great relevance in medicine, focusing in this case on metal compounds with antimicrobial and antiviral properties. Historically, metals such as gold, mercury, and arsenic have been used for their biological activities. Currently, other metals like platinum, ruthenium, and vanadium are being researched for pharmacological treatments despite their potential toxicity.

Polyoxometalates (POMs), which are oxo groups of metal ions, stand out for their structural versatility and wide range of applications, including medical uses as anticancer, antibacterial, and antiviral agents. Since the 1960s, POMs have shown effectiveness in treating various diseases, such as cancer and viral infections (HIV, herpes, influenza).

In the antibacterial field, POMs can act synergistically with antibiotics, enhancing their effectiveness against resistant bacteria like MRSA. However, the direct antibacterial effects of POMs are limited to certain strains and concentrations. In antiviral treatments, POMs inhibit viral replication and the binding of the virus to host cells.

Additionally, POM-based nanocomposites show potential in drug delivery for anticancer treatments due to their adjustable size and ability to target specific cells, improving efficacy and reducing side effects. Research continues to better understand the mechanisms of action of POMs and optimize their use in medical treatments

Introducción

La relación entre la medicina y la química inorgánica ha sido de gran importancia a lo largo de la historia, especialmente con el avance de la química bioinorgánica. Esta disciplina, que se encarga de estudiar las relaciones entre los compuestos inorgánicos y los procesos biológicos, ha sido practicada desde la antigüedad y ha evolucionado para incluir compuestos metálicos como fármacos. Algunos elementos de la tabla periódica, como el oro, mercurio y arsénico, se destacan por su actividad antimicrobiana y antiviral. Otros como el cadmio, rutenio, platino y vanadio también tienen relevancia farmacológica y son utilizados en el diseño de drogas y elementos de diagnóstico (siempre con especial atención a los posibles efectos tóxicos).

Los compuestos metálicos han sido utilizados en medicina desde la antigüedad, y su estudio ha llevado al desarrollo de nuevas terapias antimicrobianas basadas en metales. Aunque prometedoras como alternativas a los antibióticos, se debe tener precaución debido a su potencial toxicidad. La investigación en compuestos metálicos como fármacos sigue avanzando, con enfoques en terapias contra enfermedades infecciosas y antivirales, como el tratamiento del VIH con complejos de poliamina-metal y polioxometalatos.

La singularidad de los polioxometalatos

Los polioxometalatos (con la abreviatura POM) son oxogrupos de iones de metales de transición de los primeros grupos tales como molibdeno (Mo), vanadio (V), wolframio (W), niobio (Nb) y tántalo (Ta) en sus estados de oxidación más altos, formando una variedad de estructuras dentro de una amplia gama de aplicaciones tanto en química como en otros campos, pasando por ciencias ambientales hasta medicina.

Su estructura consiste en oxo-clústeres metálicos, compuestos por bloques de componentes metal-oxo, generalmente octaédricos. Pueden clasificarse en homo o heteropolioxometalatos, donde solo contienen solo un ion metálico o múltiples, respectivamente. Además, sus propiedades se ven mejoradas por la capacidad de reemplazar una pequeña parte del grupo con un componente metal-oxo diferente, lo que da lugar a una variedad de reactividades pudiendo tener infinitas posibilidades.

Dentro de este tipo de compuestos metálicos, podemos encontrar diferentes tipos de POM según el metal que contengan, como pueden ser los polioxotungstatos (POT), polioxovanadatos (POV), polioxomolibdatos (POMos) o polioxoniobatos (PONbs).

En la última década, el número de artículos en los que aparecen los POM se ha triplicado en comparación con la década anterior (Figura 1), además que estos cubren varios tipos de aplicaciones de estos compuestos químicos, que van desde ingeniería química, catálisis, ciencias materiales, bioquímica, farmacología o medicina, entre otras. Esto nos da una idea del aumento de interés en los POM en varias áreas científicas, debido también a la variabilidad estructural que poseen.

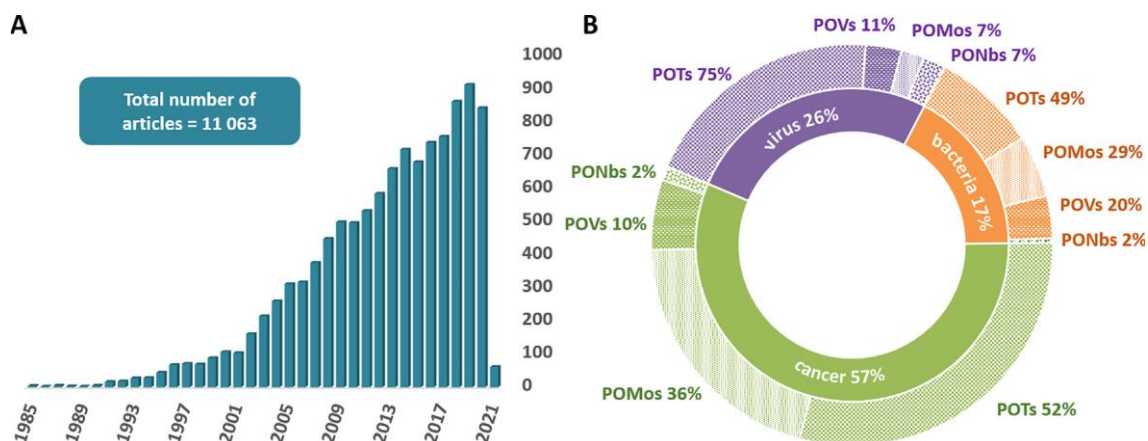


Figura 1. Publicación de estudios con POM. A) Número de publicaciones a lo largo de los últimos 35 años (Web of Science). B) La contribución relativa de los POM se divide en familias específicas de polioxovanadatos (POV), polioxomolibdatos (POMos), polioxoniobatos (PONBs) y polioxotungstatos (POT) y su aplicación en estudios anticancerígenos, antibacterianos y antivirales en cada área biomédica.

En lo referente a las aplicaciones en medicina, en los últimos 20 años han aumentado y varios estudios describen los POM con actividades anticancerígenas, antibacterianas y antivirales. Entre los usos que se descubrieron a cerca de estos compuestos están la de agentes miméticos de la insulina, inhibidores de la agregación de péptidos b amiloideos o que están asociados a la enfermedad de Alzheimer. En cuanto a las aplicaciones como agentes cancerígenos, antibacterianos y antivirales podemos encontrar alrededor de 200 artículos en Web of Science referido a ellos.

Los primeros informes sobre la actividad cancerígena, antiviral y antibacteriana de los POM se produjeron entre los años 1965 y 1993. Con el paso de los años, se ha informado de que los POM tienen propiedades anticancerígenas e incluso se han autorizado para el tratamiento de tumores sólidos (cáncer gástrico y de páncreas) y también para tratar virus como el herpes simple, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), influenza y síndrome respiratorio severo. Asimismo, son usados en el tratamiento de bacterias resistentes a meticilina (MRSA) y *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) y vancomicina (VRSA).

A principios de los 2000, se publican artículos fundamentales que impulsan la comprensión de los POM en la medicina. Se documentó que las sales de vanadio tenían propiedades antidiabéticas y se llevaron a cabo una exploración extensa de otros compuestos con vanadio, como los oxovanadatos más pequeños, así como los POV más grandes (como el decavanato). Estudios más recientes señalan propiedades beneficiosas de los POV contra las bacterias resistentes a los medicamentos y también han sido añadidos a productos antivíricos y antibacterianos gracias a su versatilidad y los diferentes estados de oxidación del vanadio.

Los fármacos con base metálica no llegan a los órganos diana en forma inalterada debido a su química de especiación. En los fluidos biológicos pueden llegar a sufrir muchos cambios químicos, como reacciones redox (en el ion metálico, proteínas o metabolitos), intercambio de ligandos, hidrólisis y transformaciones metabólicas. Aunque se han utilizado varios compuestos a base de metales para el diagnóstico y

tratamiento de diversas patologías, aún hay muchos aspectos relacionados con el ADME (absorción, distribución, metabolismo y excreción) que deben investigarse más a fondo, además de que se deben identificar las especies de POM activas en células y fluidos corporales para comprender también el mecanismo de acción.

Objetivos



Universidad de La Laguna

El principal objetivo de este trabajo es llevar a cabo una revisión bibliográfica del uso de los compuestos metálicos, más específicamente de los polioxometalatos, como potenciales medicamentos frente a las bacterias, virus e incluso el cáncer, centrándonos en el aumento de los estudios relacionados con ellos, así como en su actividad.

Material y métodos

Hemos usado la base de datos PubMed ([PubMed \(nih.gov\)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/)), con la búsqueda de palabras clave como: “metal compounds”, “metal compounds as antibacterial”, “polioxometalates as drugs”, “use of polioxometalates”, “types of polioxometalates”...

Aplicaciones de los polioxometalatos

Como bactericidas



Facultad de Farmacia
Universidad de La Laguna

Actividad antibacteriana POM inorgánicos

Podemos dividir la actividad antibacteriana de los POM en dos modos principales. Por un lado, tenemos la actividad antibacteriana sinérgica y por otro la directa. Cabe destacar, que la mayoría de los POM inorgánicos no presentaron actividad antibacteriana significativa en concentraciones farmacológicamente aceptables, pero sí que fueron útiles en sinergia con los antibióticos convencionales.

- Actividad sinérgica POM inorgánicos

En 1993, el grupo de Tajima descubrió por casualidad las propiedades antibacterianas de los POM, informando sobre una mezcla envejecida de tungstato y fosfato llamado “Factor T” que mejoró en gran medida el efecto antibacteriano de los antibióticos beta-lactámicos en cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina (MRSA), que es una de las bacterias más resistentes del mundo.

Años más tarde, en 1997 el “factor T” es identificado en especies lagunares de Keggin $[PW_{11}O_{39}]^{7-}$. Ésta especie solo muestra efectos sinérgicos con antibióticos basados en β -lactamasa y solo son activos frente a MRSA, *Staphylococcus epidermis* y *Staphylococcus auricularis*. Debido a este descubrimiento, se investigó la actividad antibacteriana de los antibióticos β -lactámicos en sinergia con un total de 76 POMs, obteniendo como resultado que especialmente las estructuras de Keggin (incluidas las lagunares, dobles y estructura sándwich) y las de tipo Wells-Dawson (incluidas las lagunares) fueron las más potentes en el sentido de sensibilización de las cepas MRSA SR3605 y ATCC43300 contra antibióticos β -lactámicos.

Aun así, pese a que casi todos los polioxotungstatos investigados (POT) mostraron una actividad sinérgica al manifestar un índice de concentración inhibitoria promedio, los polioxomolibdatos y los polioxovanadatos probados no mostraron ningún efecto significativo con los antibióticos en ninguna de las cepas de MRSA.

Asimismo, algunos POM como los tipos Well-Dawson $[P_2W_{18}O_{62}]^{6-}$ y Keggin $[SiMo_{12}O_{40}]^{4-}$ fueron capaces de mostrar también efecto contra los vancomicina resistentes (VRSA), como las cepas de *Staphylococcus aureus*, lo que es sorprendente porque en general son ineficaces contra MRSA.

Se sabe que la resistencia a los β -lactámicos de las bacterias se obtiene por la expresión de una enzima sintética de peptidoglicano, que tiene una baja afinidad por los β -lactámicos, llamada PBP2a (penicillin-binding-protein 2a), codificada por el gen *mecA*. Estudios demuestran que los POTs afectan al proceso de transcripción de esta enzima, lo que da lugar a la inhibición del mecanismo de resistencia de los MRSA y aumenta la susceptibilidad hacia los antibióticos, interfiriendo en la generación de la pared.

Además, también reducen la producción de β -lactamasa, por lo que los POTs son capaces de superar dos tipos de resistencia bacteriana en el caso de los β -lactámicos.

- Actividad antibiótica directa de los POMs inorgánicos
 - Actividad antibiótica directa contra las bacterias Gram-positivas

Solo algunos POMs que fueron probados contra diferentes cepas de *Staphylococcus aureus* mostraron actividad antibiótica significativa con una concentración mínima inhibitoria (MIC) de menos de 100 microgramos ml^{-1} . También se estudió la actividad antibacteriana de veinte POMs inorgánicos contra seis cepas de *Streptococcus pneumoniae* sin el uso de antibióticos adicionales. De ello se obtuvo que los POVs mostraban altas actividades antibacterianas con valores de MIC en el rango de 4-32 microgramos ml^{-1} , mientras que los POTs y POMs utilizados fueron significativamente menos activos.

Por otro lado, dos de los POVs investigados fueron probados a continuación contra otras bacterias (MRSA, *Staphylococcus aureus* susceptible a la meticilina, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* entre otros) y no mostraron ninguna actividad inhibitoria con las concentraciones investigados, llegando a la conclusión de que estos POVs actúan selectivamente frente a *Streptococcus pneumoniae* (debido a que interfiere en el transporte de sustratos e iones).

Se investigan también los efectos que pueden tener los POV en macromoléculas biológicamente relevantes, como bombas de iones. Se observa que la interacción de ciertos POV como el decavanato ($[V_{10}O_{28}]^{6-}$) con, por ejemplo, ATPasas tipo P pueden inducir el desacoplamiento de la hidrólisis de ATP lo que conllevaría una transformación de estas bombas, que puede llegar a afectar gravemente a los gradientes de iones celulares y provocar la muerte del organismo. El decavanato mediaba en las distorsiones celulares que conducían a cambios morfológicos de las células bacterianas dependientes de concentración, las cuales con una concentración alta de POV (100 mg/ml^{-1} ,) sufren muerte celular (actividad bactericida).

- Actividad antibiótica directa contra las bacterias Gram-negativa

Con respecto a las bacterias Gram-negativas, se estudiaron los efectos antibacterianos de los POMs en *Helicobacter pylori* (bacteria que se encuentra más comúnmente en el estómago y es la causante de la mayoría de las úlceras estomacales e intestinales), POTs con carga negativa alta, POTs de tipo Keggin y polioxovanadotungstatos que mostraron actividad antibacteriana prometedora. Algunos aniones negativos, como $[KAs_4W_{40}O_{140}]^{27-}$ mostraron la actividad más alta y, además, fue más activo que otros antibióticos como el metronidazol contra susceptibles cepas de *Helicobacter pylori* susceptibles a metronidazol. Aun así, ninguno de los POTs más activos mostraron efectos sinérgicos con antibióticos como metronidazol, amoxicilina o claritromicina. Se demostró que los POT investigados son absorbidos por las células de la bacteria Gram-negativa en el espacio periplásmico o la membrana interna pero no hacia el citoplasma.

También encontramos otros ejemplos de actividad antibacteriana de forma directa por parte de los POMs, como es el caso de la inactivación fotocatalítica de *Escherichia coli* (Gram-negativa) y *Bacillus subtilis* (Gram-positiva) por heteropoliácidos de tipo Keggin.

- Actividad antibacteriana de los POMs híbridos orgánicos-inorgánicos

Otro enfoque en lo referente al campo de los POMs es la síntesis de estructuras híbridas orgánicas-inorgánicas, uniéndose la parte orgánica al núcleo de los polioxometalatos. Esto provoca un aumento de la versatilidad estructural y, consecuentemente, funcional de estos compuestos para futuras aplicaciones. Esas moléculas híbridas proporcionarían importantes mejoras, como el aumento de la estabilidad en ciertos medios y su interacción con objetivos biológicos importantes, lo que conlleva a unas mejores propiedades antibacterianas.

Como retrovirales

El estudio de metalofármacos que incluyen POM para tratar infecciones virales ha aumentado en los últimos años, desde la pandemia de SARS-CoV2 en 2020 (obteniendo resultados prometedores frente a este virus). Entre estos estudios descritos hasta ahora para los POM, son los POT los que representan mayores contribuciones en esta área, seguidos de los POV.

La actividad viral de este tipo de compuestos metálicos fue estudiada por primera vez en los años 70 en Francia, donde se demostró que el POT $[NH_4]_{17}Na[Na(SbW_7O_{24})_3(-SbO_7)_2]$ inhibe las ADN polimerasas dependientes de ARN de los retrovirus, evitando así que el virus se propague. Este descubrimiento permitió el inicio de otros estudios relacionados con los POM para determinar su actividad contra el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), consiguiendo demostrar que los POT inhiben la unión de partículas de VIH a las células mediante el bloqueo de la unión a la glicoproteína gp120.

Otros estudios con POT tipo Keggin y Dawson frente al VIH demostraron que el efecto antiviral de estos era causado por la inhibición de la unión del virus a la membrana de la célula huésped y/o su penetración. Se sabe que el VIH ataca especialmente las células CD4 presentes en los linfocitos T, monocitos y macrófagos y la glicoproteína mencionada anteriormente, gp120, permite la unión del virus a éstas y, consecuentemente, la inyección de material viral en la célula huésped.

Como anticancerígenos

Los tratamientos convencionales utilizados contra el cáncer actualmente son la quimioterapia, la radioterapia y la cirugía, siendo la quimioterapia el más común. El más usado es el CDDP (cisplatino), pero existe una variedad de otros medicamentos que se encargan de aliviar temporalmente los síntomas, prolongan la vida de los pacientes y pueden llegar incluso a curar el cáncer. El problema surge por la falta de

eficacia y la baja disponibilidad en algunos cánceres, debido a la falta de selectividad y los graves efectos secundarios. Por ello, aun se continua con la búsqueda de fármacos alternativos que incapaciten de forma selectiva a las células cancerosas sin dañar gravemente a las células normales.

Los nanocompuestos basados en POM se han convertido en un tema candente de investigación por sus excelentes propiedades, ya que son candidatos prometedores para la administración, entre otras razones porque su tamaño de partícula puede ajustarse para conseguir alojarse en las moléculas invitadas, así han nacido una variedad de métodos de diagnóstico y terapéuticos. Esto se puede observar en el número creciente de artículos publicados en Web of Science sobre el tema “POMs y cáncer”, que se multiplicó por siete en los últimos diez años en comparación con década anterior. Los polioxotungstatos y los polioxomolibdatos representan la mayoría de los POM estudiados. Para los POT y los POM, los primeros estudios sobre la actividad anticancerígena se describieron en 1965, mientras que el primer informe para el V10 (POV) se publicó en 2009.

Forma de actuación en la célula

Teniendo en cuenta estos datos en conjunto, las actividades de los POM (en este caso en concreto de los POV) contra el cáncer, la resistencia antibacteriana y la infección viral se resumen en la siguiente figura:

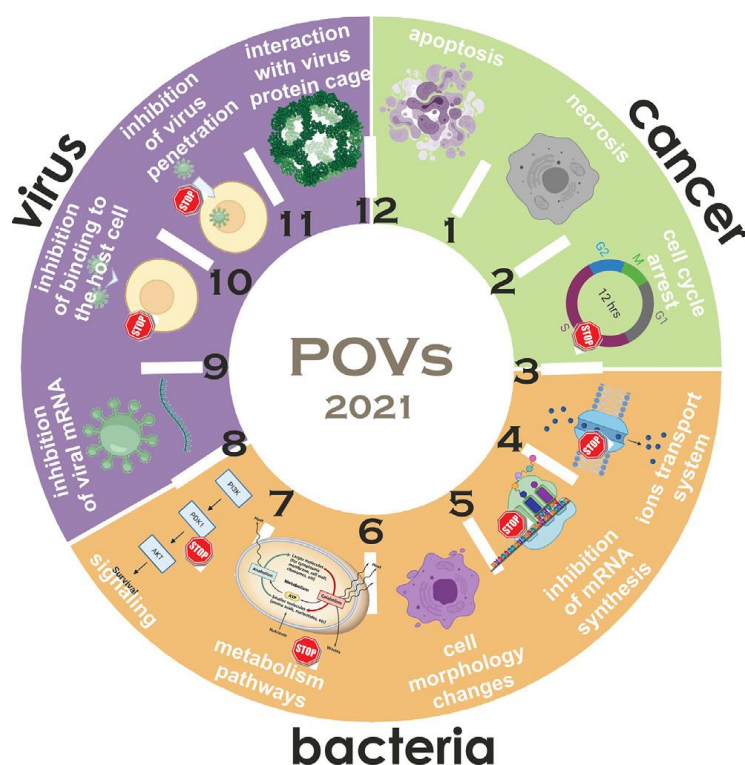


Figura 2. Resumen de los efectos de los POVs contra virus, cáncer y bacterias.

Por otro lado, podemos saber también los efectos de los POM (en este caso específicamente de los POV) en las células tanto in vivo, in vitro y ex vivo, como se refleja en la Figura 3.

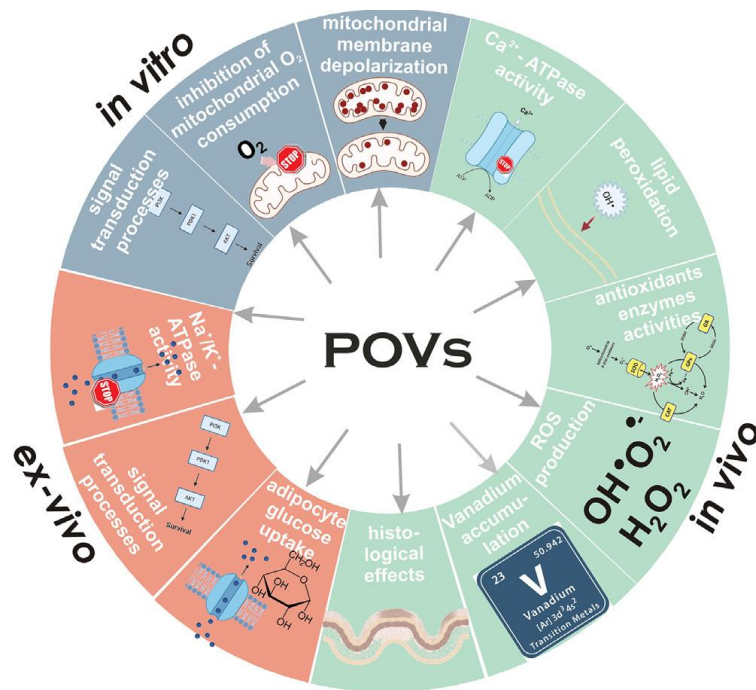


Figura 3. Esquema de los efectos descritos *in vitro*, *in vivo* y *ex vivo* para POV, principalmente V10

En cuanto al mecanismo de acción de los POM con actividad bacteriana sobre las células, tienen como objetivo las proteínas y/o enzimas extracelulares, así como aquellas que están asociadas a la membrana y a procesos como la respiración, dinámica del citoesqueleto o procesos redox. Es por ello por lo que se localizan POM dentro de la célula o en la membrana interna de las bacterias.

Algunos mecanismos sugeridos, que se muestra en la Figura 4, proponen que los POM podrían ser internalizados por algunas proteínas de superficie por procesos similares a la endocitosis, además de poder interferir con dos proteínas responsables de la resistencia a los betalactámicos de algunas bacterias. También podrían interactuar con dianas proteicas o ser potentes inhibidores de las ATPasas de tipo P (como es el caso del decavanato), lo que tiene un grave impacto en el metabolismo celular pudiendo llegar a afectar a la cadena de transporte de electrones de la bacteria.

Otro posible mecanismo es la alteración dinámica del citoesqueleto bacteriano mediante interacciones de POM con elementos del citoesqueleto. Una vez sucede esto, los POM podría interactuar con elementos citoplasmáticos o proteínas que son sensibles a los aniones y causar daños letales a las bacterias.

En resumen, parece que las interacciones POM-proteína son principalmente las responsables de la actividad antibacteriana de los compuestos inorgánicos. Debido a que estas interacciones son de naturaleza electrostática, las proteínas son potenciales objetivos para los POM debido a que generalmente tienen regiones cargadas positivamente y también pueden unirse covalentemente a éstas, lo que demuestra la amplia aplicabilidad de los POM en campos biológicos.

No obstante, cabe destacar que, debido a la capacidad de los POM para inhibir una serie de proteínas y enzimas biológicamente relevantes, el modo de acción de éstos con actividad bacteriana podría no explicarse con un mecanismo estricto sino más bien en múltiples interacciones POM-proteínas que afectan a varias vías biológicas al mismo tiempo y la suma de estas alteraciones da lugar a la muerte de la célula bacteriana.

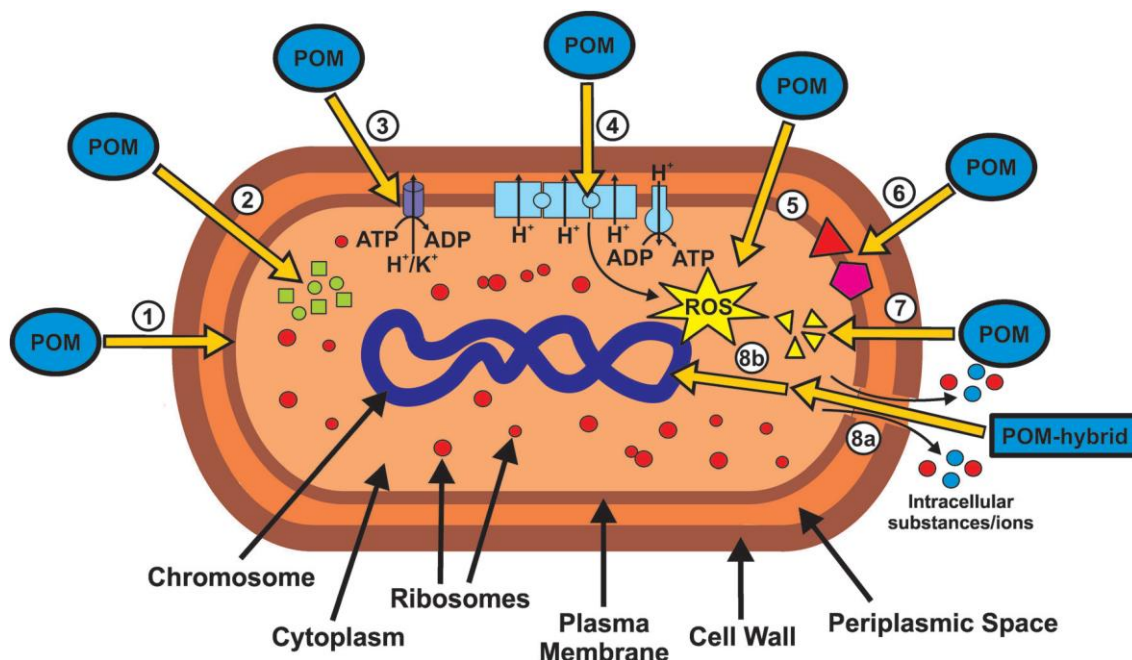


Figura 4. Descripción esquemática de los supuestos mecanismos de los POM activos frente a bacterias.

Conclusiones

Los polioxometalatos (POM), especialmente los polioxovanadatos (POV), son compuestos aniónicos de gran tamaño que exhiben una amplia variedad de estructuras y han mostrado efectos biológicos y biomédicos prometedores. Los estudios actuales han destacado la capacidad de los POV para inhibir procesos biológicos importantes como la respiración mitocondrial, lo que sugiere aplicaciones potenciales en campos como la oncología y frente a las bacterias.

Sin embargo, a pesar de su potencial terapéutico, los POM inorgánicos enfrentan desafíos significativos que limitan su aplicación en medicina. Uno de los principales obstáculos es su toxicidad, que puede mitigarse mediante la formación de estructuras híbridas. Estas estructuras combinarían componentes POM con otros materiales para reducir la toxicidad sin comprometer la actividad biológica.

Además, la falta de conocimiento detallado sobre los mecanismos de acción de los POM representa otra barrera importante. Se necesitan más investigaciones para comprender mejor como interactúan estos compuestos con sistemas biológicos específicos y cómo se pueden optimizar para mejorar su eficacia y seguridad.

En conclusión, aunque los POM muestran un inicio prometedor en la investigación biomédica, su aplicación clínica efectiva requiere un enfoque multidisciplinario y continuo. El futuro de estos compuestos como agentes terapéuticos y biomédicos de próxima generación depende del progreso en la comprensión de sus propiedades bioquímicas y de la capacidad para superar los desafíos actuales de toxicidad y mecanismos de acción poco comprendidos.

Bibliografía

1. Bijelic A, Aureliano M, Rompel A. The antibacterial activity of polyoxometalates: structures, antibiotic effects and future perspectives. *Chem Commun (Camb)*. 2018;54(10):1153-1169.
2. Aureliano M, Gumerova NI, Sciortino G, Garribba E, Rompel A, Crans DC. Polyoxovanadates with emerging biomedical activities. *Coord Chem Rev*. 2021;447:214143.
3. Chang D, Li Y, Chen Y, Wang X, Zang D, Liu T. Polyoxometalate-based nanocomposites for antitumor and antibacterial applications. *Nanoscale Adv*. 2022;4(18):3689-3706
4. Bijelic A, Aureliano M, Rompel A. Polyoxometalates as potential next-generation metallodrugs in the combat against cancer. *Angew Chem Int Ed*. 2019;58(10):2980-2999.
5. Mousavi SM, Hashemi SA, Mazraedoost S, Chiang WH, Yousefi K, Arjmand O, et al. Anticancer, antimicrobial and biomedical features of polyoxometalate as advanced materials: A review study. *Inorg Chem Commun*. 2022;146:110074.
6. Wu P, Wang Y, Huang B, Xiao Z. Anderson-type polyoxometalates: from structures to functions. *Nanoscale*. 2021;13(15):7119-7133.