



**Academia de Ciencias Matemáticas,  
Físico-Químicas y Naturales de Granada**

**COMPLEJOS METÁLICOS: UN NUEVO ENFOQUE EN LA  
LUCHA CONTRA LA LEISHMANIASIS Y LA  
ENFERMEDAD DE CHAGAS**

DISCURSO PARA EL ACTO DE SU RECEPCIÓN  
COMO ACADÉMICO NUMERARIO POR EL

**ILMO. SR. D. JUAN MANUEL SALAS PEREGRÍN**

GRANADA, 2017





**Academia de Ciencias Matemáticas,  
Físico-Químicas y Naturales de Granada**

**COMPLEJOS METÁLICOS: UN NUEVO ENFOQUE EN LA  
LUCHA CONTRA LA LEISHMANIASIS Y LA  
ENFERMEDAD DE CHAGAS**

**DISCURSO PARA EL ACTO DE SU RECEPCIÓN  
COMO ACADÉMICO NUMERARIO POR EL**

**ILMO. SR. D. JUAN MANUEL SALAS PEREGRÍN**

**GRANADA, 2017**







**COMPLEJOS METÁLICOS: UN NUEVO ENFOQUE EN LA  
LUCHA CONTRA LA LEISHMANIASIS Y LA  
ENFERMEDAD DE CHAGAS**

**JUAN MANUEL SALAS PEREGRÍN**

**Excelentísimo Sr. Presidente,**

**Excelentísimos e Ilustrísimos Sres. Académicos,**

**Queridos amigos y compañeros.**

**Señoras y Señores:**

En primer lugar, quiero expresar mi más profundo agradecimiento a todas las personas que de alguna manera han contribuido a que hoy me encuentre aquí, a punto de iniciar mi discurso de ingreso en la Academia de Ciencias Matemáticas, Físico-Químicas y Naturales de Granada.

A mis padres y hermanos que siempre me apoyaron en todo y a Amelia que siempre está ahí.

A mis compañeros que me animaron a solicitar el ingreso en esta Ilustre Academia y a la propia Academia como institución por haber aceptado mi solicitud. A todos deseo manifestarles aquí mi más profundo agradecimiento.

Quiero hacer una mención especial a los profesores que me iniciaron en el increíble mundo de la investigación: D. Juan de Dios López González y D. Cristóbal Valenzuela Calahorro y a los profesores D. Antonio García Rodríguez y D. Antonio Navarrete Guijosa por su apoyo en todo momento.

Mi agradecimiento también a todas aquellas personas, profesores hoy de esta Facultad en la mayor parte de los casos, a los que he tenido el placer de poder dirigir sus trabajos de Tesis Doctoral o colaborar estrechamente: José Suarez Varela-Guerra, Enrique Colacio Rodríguez, Miguel N. Moreno Carretero, María P. Sánchez Sánchez, Miguel Quirós Olozábal, Jose María Moreno Sánchez, Jorge A. Rodríguez Navarro, Elisa Barea Cuesta, Antonio Rodríguez Diéguez, Carmen Rodríguez Maldonado, Ana Belén Caballero Hernández, Noelia de la Luz Santamaría Díaz y José Manuel Méndez Arriaga. Con ellos que he compartido y sigo compartiendo una parte muy importante de mi vida.

Finalmente, quisiera expresar también mi agradecimiento por el afecto y consideración que han tenido conmigo a los profesores Gerardo Pardo Sánchez, Alberto Prieto Espinosa, Pedro Luis Mateo Alarcón, Manuel Sánchez Moreno, Enrique Hita Villaverde, Fernando González Caballero, Alberto Fernández Gutiérrez, Jesús Sánchez Dehesa y, de manera especial, a Luis Fermín Capitán Vallvey, gran amigo y compañero, quien ha tenido a bien ser mi padrino en este solemne acto de toma de posesión. A todos muchas gracias.



Hoy es un día muy importante para mí ya que con este acto se culmina un largo camino que se inició hace más de cuarenta y ocho años, cuando empecé mi licenciatura en Ciencias Químicas, para posteriormente incorporarme, cinco años más tarde (1974), como profesor Ayudante de Química Inorgánica de esta Facultad.

Al integrarme en esta ilustre Academia espero poder servirla en todo aquello que contribuya a su enaltecimiento siendo consciente de la responsabilidad que esto conlleva y cumplir con los objetivos que esta ilustre institución persigue.

Cuando recibí la aceptación de la Academia me planteé el tema de la conferencia preceptiva acerca de alguna de las materias propias de la Sección de Físico-Químicas en la que me integro. No tuve duda, lo haría sobre Química de la Coordinación porque en ese campo me inicié en la investigación científica y hasta la fecha en él continuo.

El tema elegido está relacionado con el papel que juegan los complejos metálicos en la lucha contra determinadas enfermedades y en particular con dos de las denominadas por la OMS enfermedades olvidadas: la Leishmaniasis y la enfermedad de Chagas.

Con su venia, paso a exponer mi discurso de entrada titulado “Complejos metálicos: un nuevo enfoque en la lucha contra la Leishmaniasis y la Enfermedad de Chagas”.

### **1.-Complejos metálicos en Medicina.**

La influencia que los iones metálicos ejercen sobre los seres vivos viene siendo investigada desde hace tiempo, habiéndose creado nuevas áreas de la Química como la Química Bioinorgánica y la Química Inorgánica

Biomédica, que han experimentado un desarrollo espectacular en las últimas décadas.

Entre los descubrimientos que han tenido lugar en estas áreas cabrían citarse como ejemplos representativos:

1.- El papel de los compuestos de Ag(I) como agentes antimicrobianos, que se ha revalorizado en los últimos años debido a la resistencia de ciertos microorganismos a los fármacos orgánicos.

2.- El efecto que ejerce el Bi(III) sobre el *Helicobacter pylori*.

3.- El uso de complejos de Au(I) conteniendo tiolatos y fosfinas que se emplean en el tratamiento de la artritis reumatoide.

4.-El descubrimiento de complejos de Mn(II) análogos a la superóxido dismutasa que ofrecen nuevas posibilidades para tratar la inflamación o la isquemia de miocardio.

5.- Complejos de V(IV) y V(V) que en la actualidad se están ensayando como sustitutivos de la insulina.

6.- Compuestos de litio que se emplean a gran escala en el tratamiento de trastornos bipolares de personalidad.

7.- Complejos metálicos con ligandos macrocíclicos que se comportan como inhibidores del virus del SIDA existiendo un considerable interés en el papel de las proteínas de Zn en el ciclo del virus.

8.- Complejos de Gd(III) o <sup>99</sup>Tecnecio que se utilizan cada vez más como elementos de contraste en radioimagen y diagnóstico.

Sin embargo, a pesar de todas estas aplicaciones y probablemente debido a la enorme repercusión social de la enfermedad, los estudios sobre la posible actividad antitumoral de los complejos metálicos han experimentado un crecimiento espectacular desde 1965 hasta nuestros días.

El cáncer es una enfermedad caracterizada por una deficiencia en los mecanismos que controlan la multiplicación celular que da como resultado una proliferación de las células superior a la muerte de las mismas originándose así la formación de un tumor, un agregado de células cancerosas

El punto de inflexión en el desarrollo rápido y productivo de la investigación en este campo lo marcó el descubrimiento del cisplatino como agente antitumoral. Este descubrimiento fue llevado a cabo por el profesor Barnett Rosenberg en la década de los sesenta del pasado siglo (1-2) y dio lugar a que el estudio de la actividad antitumoral de los complejos de platino y de otros metales, haya sido, sin duda, el campo que mayor desarrollo investigador ha experimentado, en el terreno de la actividad biológica de los complejos metálicos, en los últimos treinta años

La historia comenzó en la Universidad de Michigan. En dicha universidad el Profesor Barnett Rosemberg y su ayudante Loreta Van Camp, estudiaban el crecimiento de la bacteria *E. coli* en presencia de un campo eléctrico generado por dos electrodos de platino introducidos en una disolución acuosa de cloruro amónico que actuaba como electrolito. Este grupo de investigación observó que en el medio de cultivo se inhibía la división celular causando en la bacteria un crecimiento filamentosos unas trescientas veces superior al tamaño normal de la bacteria. Estos hechos se publicaron en la revista Nature en el año 1965 (1-2).

Enseguida se buscaron las causas de este anómalo crecimiento filamentoso y se descubrió que en el medio de cultivo se formaba electrolíticamente, a partir de los electrodos, el complejo hexacloruro platinato(IV) y que ese compuesto reaccionaba con el cloruro amónico para originar en primer lugar el cis-tetraclorurodiaminplatino(IV) que por la acción de la luz ultravioleta daba lugar a la formación, entre otros compuestos, del cis-diclorurodiaminplatino(II) (cisplatino).

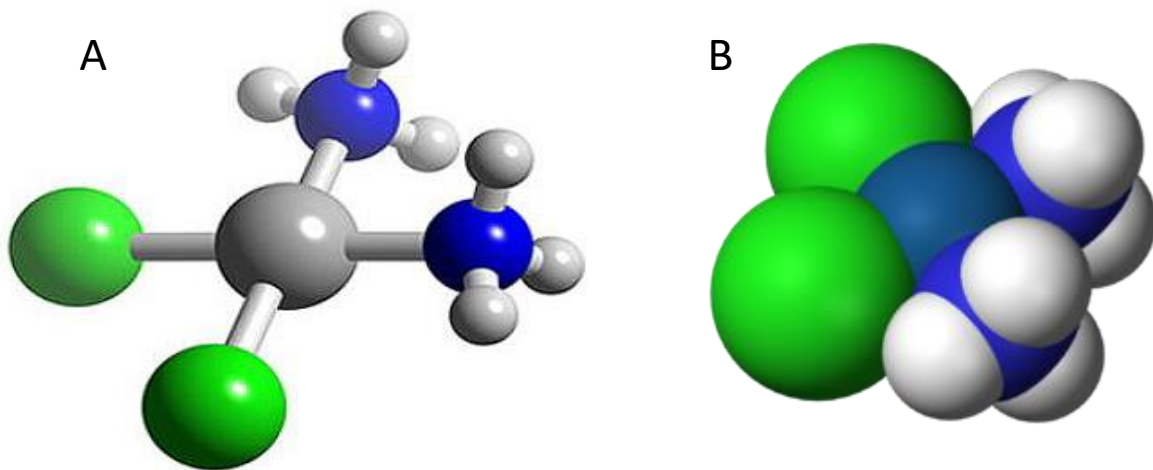


Figura 1.- a) *cis*-diclorurodiaminplatino(II) (Cisplatino); b) visión tridimensional del Cisplatino.

Rosenberg pensó que si estas sustancias impedían la división celular podrían actuar como agentes antineoplásicos razón por la cual en 1969 se comenzó a estudiar la actividad de estos complejos frente a distintas líneas de células tumorales *in vitro* y en diferentes tumores *in vivo*.

Todos estos estudios hicieron que el *cis*-diclorurodiaminplatino(II) se haya convertido en un compuesto universalmente utilizado en la quimioterapia de diferentes tipos de cáncer siendo especialmente útil para el tratamiento del cáncer testicular. Su uso en clínica como agente antitumoral se inició en

1978, convirtiéndose así el platino en el primer elemento metálico cuyos complejos eran capaces de alcanzar la diana nuclear que disparaba los mecanismos de muerte celular por apoptosis: el ADN. (3).

El descubrimiento del cisplatino, como señala Lippert en el prólogo de su libro "Cisplatin", (4) fue muy importante, entre otras, por las siguientes razones:

En primer lugar, por qué dio y da hoy a muchos pacientes que sufren diversos tipos de cáncer, esperanzas de prolongación y una mejor calidad de vida, e incluso, la posibilidad de curarse.

En segundo lugar, el descubrimiento de la actividad antitumoral del cisplatino tuvo un fuerte impacto en el desarrollo de la Química Inorgánica y la Química de la Coordinación contribuyendo a la colaboración de la Química Inorgánica con otras disciplinas de las ciencias de la vida como la Farmacología, la Bioquímica, la Medicina, la Biología Molecular, etc.; dando lugar a la aparición de la Química Bioinorgánica.

Además, señala Lippert en tercer lugar, que el descubrimiento de Rosenberg es un excelente ejemplo de lo que puede lograr la ciencia básica, haciendo una llamada a su financiación.

Hoy día, pasadas ya más de cuatro décadas del descubrimiento de su actividad antitumoral, el cisplatino se viene utilizando con éxito en el tratamiento quimioterapéutico de muchos tumores, habiéndose estudiado exhaustivamente los mecanismos químicos y bioquímicos de su actuación, sus efectos secundarios y la adquisición de resistencia por parte de líneas celulares que inicialmente fueron sensibles a su acción.

Entre los diferentes efectos colaterales negativos que presenta el cisplatino caben mencionar: su alta toxicidad, el reducido espectro de tumores ante los cuales es realmente eficaz y la resistencia que desarrollan distintos tipos de cáncer ante este fármaco.

Los problemas clínicos relacionados con su toxicidad incluyen nefrotoxicidad, náuseas, vómitos, neuropatía sensorial, pérdida de oído en la alta frecuencia e hipomagnesemia. Para paliar estos problemas se ha recurrido a distintos protocolos, entre los que merecen citarse:

-La administración de compuestos que contengan átomos de azufre como la tiourea, metionina, dietilditiocarbamato, cisteína, etc., con el objetivo de capturar el platino sobrante sin interferir en la actividad del fármaco. La administración de este tipo de compuestos reduce los problemas gastrointestinales y la toxicidad en general.

-El uso de diuréticos y la ingesta de líquidos que faciliten la eliminación de los tóxicos que puedan acumularse en el riñón disminuyendo de esta forma la nefrotoxicidad que presenta este complejo metálico.

-La encapsulación del cisplatino en liposomas lo que mejora su solubilidad, disminuye la toxicidad y aumenta la eficacia de dosis menores.

No obstante, a pesar de todas las mejoras introducidas en la administración del Cisplatino el problema de su toxicidad persiste por lo que se han desarrollado nuevos complejos de platino conocidos como compuestos de segunda y tercera generación; al primero de estos grupos pertenecen, entre otros, el carboplatino, el oxaliplatino (Figura 2) y el iproplatino, todos ellos con geometría de tipo cis, análoga a la del cisplatino, mientras que los compuestos de tercera generación presentan geometría trans (4).

En el desarrollo de este último tipo de complejos destacan los trabajos llevados a cabo por los equipos de Nicholas Farrell en la Virginia Commonwealth University (5-7) con complejos trans de fórmula general  $PtCl_2(L)(L')$ , en los que L y L' pueden ser piridina, N-metilimidazol, quinolina y los trabajos del grupo del profesor Giovanni Natile (8), en la Universidad de Bari, con complejos de simetría trans y ligandos de tipo iminoeter. Esta clase de complejos presentan una elevada actividad antitumoral, baja toxicidad, mayor solubilidad y no presentan el problema de resistencia que se genera en diferentes tipos de neoplasias con el tratamiento con Cisplatino. Además, estos nuevos complejos han ampliado el espectro de tumores que pueden ser tratados por quimioterapia.

El desarrollo de estos nuevos fármacos antitumorales ha sido posible gracias a los estudios que se realizaron y se están realizando para establecer la relación existente entre la estructura de estos complejos y su actividad antitumoral. En estos estudios se ha llegado a la conclusión de que para poseer actividad antitumoral un complejo de platino debería cumplir las siguientes reglas:

-Los complejos deberían ser neutros y responder a una fórmula general del tipo  $cis-[PtX_2(am)_2]$  o  $cis,trans,cis-[Pt^{IV}X_2Y_2(am)_2]$  en donde X e Y son ligandos aniónicos que actúan como buenos grupos salientes y **am** son aminas en disposición cis.

-Los ligandos X, deben ser grupos o átomos dadores que formen enlaces de fuerza intermedia con el Pt(II) como es el caso de los iones sulfato, cloruro, oxalato y citrato. Para los compuestos de Pt(IV), los ligandos Y son grupos hidroxilo o carboxilato en disposición trans y ocupando las posiciones axiales.

Los ligandos amino, tanto monodentados como bidentados deben tener al menos un grupo N-H, para poder formar un enlace de hidrógeno.

Estas normas las cumplen los análogos del cisplatino pertenecientes a la segunda generación. Sin embargo, posteriores investigaciones han puesto de manifiesto que estas reglas no son universales ya que existen complejos de platino con actividad antitumoral que no las cumplen. Cabe pues, formular unas condiciones más genéricas, menos dependientes de la estructura, para que un complejo de platino presente actividad antitumoral. Estas condiciones serian:

- Que el complejo sea cinéticamente estable,
- Que sea soluble en los fluidos biológicos.
- Que pueda atravesar la membrana celular.
- Que se una covalentemente al ADN o que se intercale en él.
- Que inhiba determinadas funciones de los genes.

Lo que no permite excluir, a priori, basándose únicamente en su estructura, a ningún compuesto de platino.

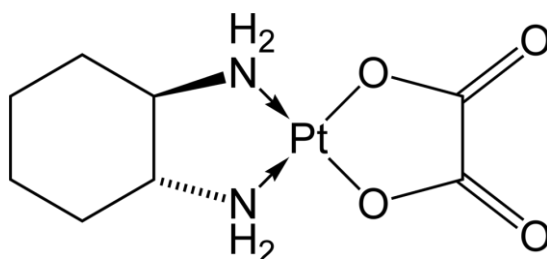


Figura 2.- Estructura del oxaliplatino.



En la actualidad, además del cisplatino, se están utilizando en el tratamiento clínico de algunos tipos de tumores el carboplatino, que es menos tóxico que el cisplatino, es activo frente al mismo rango de tumores que éste y se administra por vía intravenosa; el nedaplatino, cuyo uso ha sido aprobado en Japón y el oxaliplatino,(Figura 2) un derivado de 1,2-diaminociclohexano que se utiliza en el tratamiento de metástasis secundarias de cáncer colorrectal.

Las investigaciones en este campo no se han detenido y se dirigen hacia el diseño y la síntesis de nuevos complejos metálicos que posean una mayor actividad y menores efectos secundarios que los utilizados hasta el momento; estos nuevos complejos no cumplen las antiguas reglas estructura-actividad y, sin embargo, presentan actividad antitumoral; son los denominados complejos de tercera generación. Este tipo de complejos presentan geometrías trans. La principal diferencia entre los compuestos cis y trans radica en la mayor reactividad de estos últimos, lo que les hace, en principio, más susceptibles de ser inactivados antes de alcanzar su diana. Esta reactividad puede ser disminuida por la introducción de ligandos voluminosos que provoquen un impedimento estérico, bloqueando el acceso a la posición axial del átomo de platino e inhibiendo así la formación del intermedio pentacoordinado que lleva a la sustitución del ligando cloruro.

El diferente modo de interacción de este tipo de complejos con el ADN les hace activos frente a determinados tumores resistentes al cisplatino en los que la resistencia parece ser debida a una disminución de la entrada de platino en las células y/o al incremento de la tolerancia a los aductos de Pt-ADN.

El éxito obtenido por el cisplatino en el tratamiento del cáncer abrió la puerta al uso de otros complejos metálicos y al estudio del comportamiento de los

mismos frente a otros tipos de enfermedades; en nuestro caso nos vamos a centrar en dos de las denominadas por la OMS como enfermedades olvidadas (Neglected diseases): la Leishmaniasis y la enfermedad de Chagas.

## 2.-Leishmaniasis

La leishmaniasis es un conjunto de enfermedades parasitarias, con una amplia diversidad clínica y epidemiológica, causada por protozoos parásitos intracelulares y monoflagelados que pertenecen a clase *kinetoplastida*, familia *Trypanosomatidae*. Del genero *Leishmania* se han descrito 53 especies, de las cuales se conoce que 31 son parásitos de mamíferos y 20 son patógenas para los seres humanos.

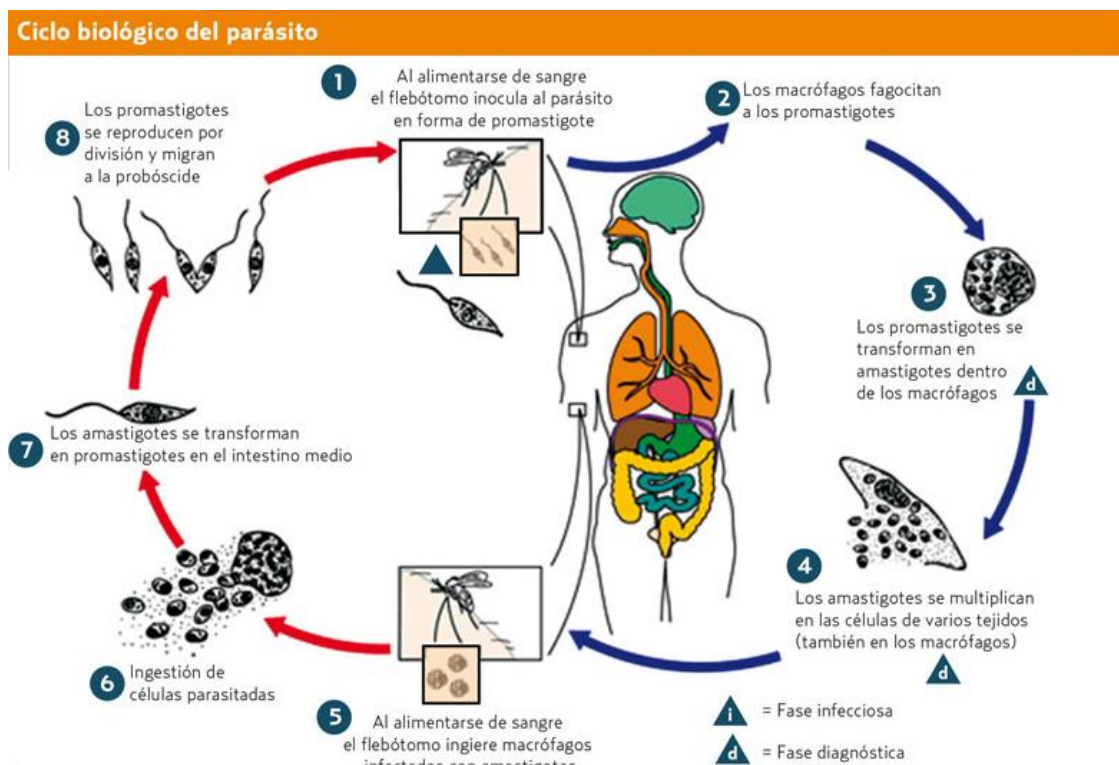


Figura 3.- Ciclo de vida de la Leishmaniasis.

El vector de *Leishmaniasis spp* son las hembras de los flebotomos. El ciclo infeccioso se inicia cuando las hembras de los flebotomos, durante la ingesta de sangre que realizan para alimentarse y poder desarrollar sus huevos, inoculan con su picadura los parásitos en su forma de promastigotes metacíclicos, que son altamente infecciosos (8) (Figura 3).

En el hospedador vertebrado, los parásitos son captados por los neutrófilos y los macrófagos de la dermis y se engloban en el interior de la vacuola parasitaria. Aquí se transforman en la forma amastigote y se dividen activamente mediante sucesivas divisiones binarias.

Tras la multiplicación de los amastigotes la célula estalla y los amastigotes quedan libres y preparados para invadir otros macrófagos vecinos donde se repite la multiplicación de los parásitos (9).

Según datos de la OMS (10) se estima que existe una incidencia total de aproximadamente 12 millones de casos de leishmaniasis en todo el mundo y que alrededor de 350 millones de personas habitan en zonas de riesgo de contraer la enfermedad (8). Estos datos indican también que son más de 50.000 casos de leishmaniasis visceral y más de 600.000 casos de leishmaniasis cutánea los que aparecerían cada año.

La distribución geográfica de la leishmaniasis está relacionada con la distribución del vector, sensible a climas fríos, siendo por tanto particularmente común en regiones tropicales y subtropicales. Hasta en un total de 98 países se ha descrito transmisión endémica de la leishmaniasis, encontrándose la mayoría de estos países en vías de desarrollo (8). No obstante, en los países de la cuenca mediterránea se está produciendo un marcado aumento en el número de infecciones; la causa de este incremento se debe, presumiblemente, al aumento de individuos inmunosuprimidos

debido a las infecciones con el virus de la inmunodeficiencia, a los trasplantes, a los agentes quimioterapéuticos y a las terapias biológicas recientemente introducidas para el tratamiento de condiciones inflamatorias crónicas. Además, el incremento de viajes internacionales ha causado un aumento de casos de leishmaniasis en países no endémicos (8).

En España esta enfermedad fue descrita por primera vez por el médico granadino Fidel Fernández Martínez en la década de los años veinte del pasado siglo (8). El agente etiológico de la leishmaniasis en la cuenca mediterránea es principalmente *Leishmania infantum*, la especie con mayor distribución mundial y que puede producir leishmaniasis visceral, cutánea y mucocutánea.

La leishmaniasis suele ser una zoonosis es decir, una enfermedad transmitida al hombre por los animales, siendo el perro el hospedador natural, si bien el hombre puede ser infectado de forma accidental. La leishmaniasis también puede ser una antroponosis (enfermedad transmitida de una persona a otra a través del insecto vector).

La infección por *Leishmania spp* puede ser asintomática o puede manifestarse de distintas formas:

-Leishmaniasis visceral con inflamación grave del hígado y del bazo. Esta forma es la más grave y puede ser letal si no se trata. Se la conoce también con el nombre de Kala-azar (fiebre negra) debido a que produce una pigmentación oscura en la piel.

-Leishmaniasis cutánea es la forma más común y menos severa de esta enfermedad y produce úlceras que cicatrizan espontáneamente. Se denomina como botón de Oriente la lesión que aparece tras la picadura del insecto vector.

-Leishmaniasis mucocutánea, debida a una diseminación linfática o hematológica del parásito desde una lesión cutánea. Las lesiones en este caso afectan a las mucosas de la nariz, la cavidad bucal y la región rinofaríngea. Este tipo de leishmaniasis se conoce desde hace tiempo y aparece reflejada en algunas figuras cerámicas de la cultura Moche (Huacos patológicos, Figura 4) que se desarrolló en el valle del río Moche al norte del Perú entre los siglos II y VII d.C.).



Figura 4.- Huacos patológicos cultura Moche (Perú).

Entre los fármacos que se utilizan en la actualidad para combatir la leishmaniasis se encuentran los derivados antimoniales denominándose así a unas sales de antimonio pentavalente en forma de estibogluconato sódico (Pentostam) o antimoniato de meglumina (Glucantime): Ambos medicamentos sólo existen en sus formas originarias y se han utilizado durante 60 años (11). A pesar del largo tiempo que estos medicamentos tienen en uso terapéutico su mecanismo de acción permanece todavía poco entendido, incluso no está claro si el compuesto activo es el Sb(V) o Sb(III). Recientemente se han propuesto dos modelos para el mecanismo de acción

de estos medicamentos antimoniales (12); el primero propone que los antimoniales pentavalentes son profármacos que requieren la reducción a su forma trivalente para ser más tóxicos y activos (13). Esta reducción se produce por las enzimas reductasas de los macrófagos. El mecanismo de acción del Sb(III) está probablemente relacionado con su interacción con biomoléculas que contienen grupos sulfhidrilo, incluyendo tioles, péptidos, proteínas y enzimas. Existen evidencias de que las dianas moleculares para el Sb(III) son la tripanotona reductasa y la proteína de los dedos de cinc (14).

El segundo modelo propone que el Sb(V) posee actividad antileishmania intrínseca, e inhibe la topoisomerasa del ADN tipo I (15), y que el stibogluconato es un potente inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa (16).

Aunque estos compuestos antimoniales pentavalentes han sido empleados con éxito en todo el mundo presentan cierta toxicidad debido a su acumulación en los tejidos, provocando efectos secundarios como náuseas, dolor abdominal, arritmias cardíacas, pancreatitis, etc. Además, su administración se efectúa por vía intravenosa, intramuscular o intralinfática y el tratamiento normalmente es prolongado.

Otra cuestión a tener en cuenta es la aparición de parásitos resistentes al tratamiento lo que ha hecho que se investiguen otros fármacos que no presenten este problema. Entre estos merece destacarse a la miltefosina (hexadecilfosfocolina), fosfolípido sintético de administración oral y tópica. Este producto fue utilizado como fármaco antitumoral oral. La miltefosina puede producir como efectos secundarios vómitos y diarreas y no puede ser administrada a mujeres embarazadas.

La miltefosina es efectiva frente a la leishmaniasis visceral y cutánea. Su mecanismo de acción no se conoce, pero parece estar relacionado con su actividad como tensoactivo lo que puede alterar muchos procesos celulares.

Otro de los fármacos que se utiliza en la actualidad para combatir la leishmaniasis es la anfotericina B un antibiótico antifúngico de amplio espectro; es bastante eficaz pero puede presentar como efectos secundarios una severa nefrotoxicidad, dolor de huesos, hipopotasemia, miocarditis y reacciones relacionadas con su administración que es intravascular y también que requiere un periodo largo de hospitalización. Como alternativa se pueden utilizar formulaciones lipídicas como la Anfotericina B liposomal (AmBisome) que requiere una única dosis y cuyos efectos secundarios son más leves, pero el problema es que este medicamento tiene un coste muy elevado lo que restringe su utilización en países en vías de desarrollo.

Otros compuestos que se emplean también contra la leishmaniasis son la pentamidina, la paramomicina, el alopurinol y algunos azoles.

### 3.-LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

La enfermedad de Chagas, denominada así en honor del científico brasileño Carlos Chagas, quien la describiera exhaustivamente por primera vez en 1909, es otra forma de tripanosomiasis que se da principalmente en los países sudamericanos y que recibe también el nombre de tripanosomiasis americana.

La enfermedad de Chagas forma parte del conjunto de enfermedades que la OMS cataloga como enfermedades tropicales o subtropicales olvidadas (Neglected Tropical Diseases). Esta enfermedad constituye un importante

problema sanitario en Latinoamérica y se concentra en las regiones rurales más pobres de Centro y Sudamérica. Es endémica en 21 países de la zona y es la enfermedad parasitaria más importante de América Latina y la que produce el mayor número de muertes por año en la región.

En los últimos años la creciente corriente migratoria de América Latina hacia América del Norte y Europa y la ausencia de controles en los bancos de sangre y órganos de estos países ha producido la expansión de esta enfermedad hacia los mismos.

La enfermedad de Chagas, al igual que otras enfermedades parasitarias, está asociada a la pobreza y al bajo nivel educativo de las poblaciones afectadas y aún hoy, 100 años después de su descripción, sigue siendo un importante problema de salud en Latinoamérica (19).

El agente etiológico de la enfermedad de Chagas es el *Trypanosoma cruzi*, un protozoo parásito intracelular que pertenece a la familia trypanosomatidae orden kinetoplastida. El vector biológico de *T. cruzi* es la vinchuca (*triatoma infestans*).

El parásito se transmite principalmente a través de la picadura de un insecto triatomineo hematófago (*triatoma infectans*) que recibe diferentes nombres populares dependiendo de la región (Vinchuca, chinche negra, la ponzoñosa...). El insecto defeca durante la picadura y los parásitos se transmiten al huésped como consecuencia del rascado de la herida generada (8), aunque también puede transmitirse por otras vías:

- Transmisión vía transplacentaria de la madre al feto o por la leche materna.
- Transfusión de sangre por donantes infectados.



- Trasplante de órganos de donantes infectados.
- Contaminación accidental en la manipulación de materiales biológicos contaminados.
- Ingestión de alimentos contaminados.

La enfermedad de Chagas transcurre en dos fases, una fase inicial aguda, muchas veces asintomática, en la que los parásitos circulan por la sangre y en la que se producen lesiones cutáneas y procesos inflamatorios diseminados. Tras esta fase, que puede durar unas ocho semanas, se pasa a la fase crónica asintomática donde la enfermedad logra pasar inadvertida. Algunos pacientes evolucionan a la fase crónica sintomática donde aparecen trastornos cardíacos, alteraciones digestivas y neurológicas que pueden producir importantes trastornos gastrointestinales (megacolon y megaesófago) y, en el caso del corazón, la destrucción progresiva del músculo cardíaco que ocasiona, con el paso de los años, la muerte súbita o insuficiencia cardíaca (17). Algunos autores indican que la muerte de Darwin por problemas cardíacos podría haber sido como consecuencia de una picadura de la vinchuca durante el viaje de cinco años que realizó a Latinoamérica en el HMS Beagle (1831-1836).

En el ciclo de vida del *trypanosoma cruzi* (Figura 5) los tripomastigotes metacíclicos infectivos son transmitidos por las heces de la vinchuca durante su ingesta de sangre. Estos parásitos infectan varios tipos de células incluyendo células musculares cardíacas donde se diferencian a formas amastigotes y se multiplican mediante fisión binaria. Los amastigotes intracelulares se diferencian a tripomastigotes que son liberados a la sangre y que invaden otras células o son ingeridos por la vinchuca durante la ingesta de sangre. Los tripomastigotes se diferencian a epimastigotes que se

multiplican en el intestino medio del parásito y migran al intestino posterior como tripomastigotes metacíclicos continuando el ciclo.

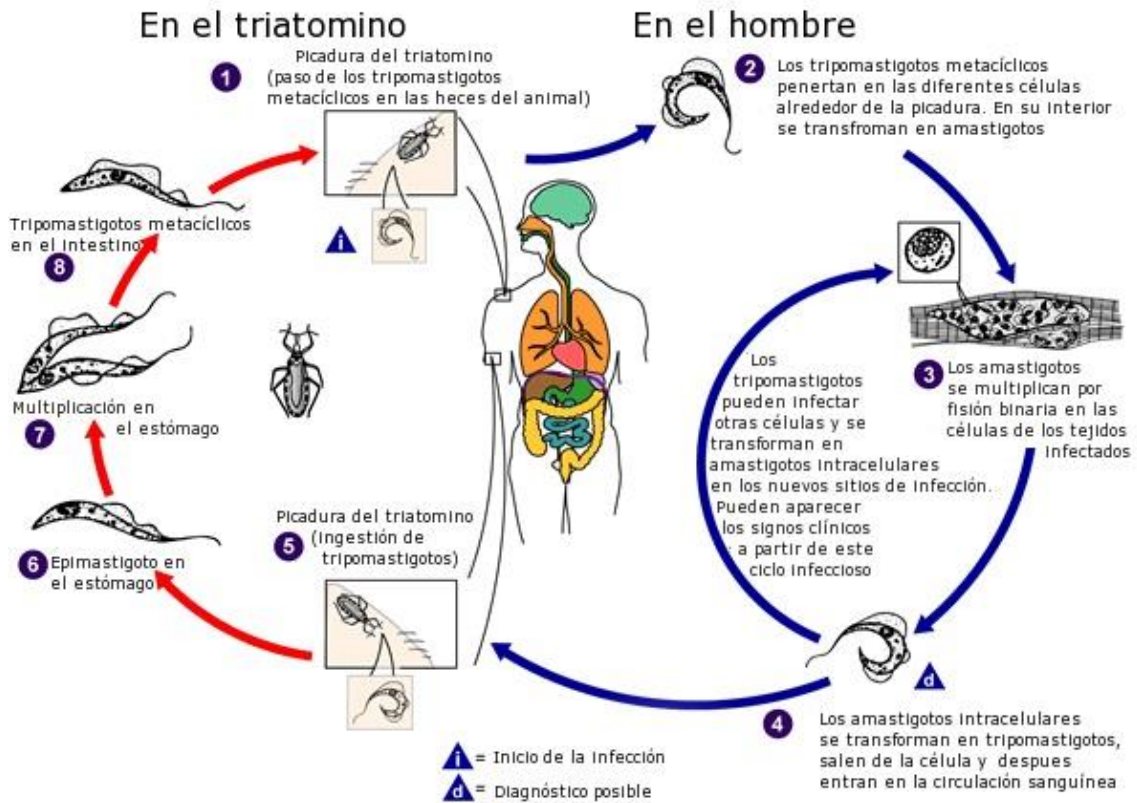


Figura 5.- Ciclo de vida de la enfermedad de Chagas.

A pesar de los importantes avances realizados en el estudio de la bioquímica y fisiología del *Trypanosoma cruzi* en busca de nuevos blancos terapéuticos para combatir la enfermedad, su farmacología es aún insuficiente. Otro problema adicional es que se han aislado un elevado número de cepas de *T. cruzi* que presentan diferentes resistencias a los fármacos en uso.

Los fármacos que en la actualidad se utilizan para combatir la enfermedad de Chagas son el benznidazol y el nifurtimox; de los dos el más eficaz es el benznidazol y presenta una mejor tolerancia. Ambos fármacos son tripanocidas para todas las formas del parásito, pero presentan serios inconvenientes; causan toxicidad sistémica y efectos adversos que incluyen

anorexia, náuseas, vómitos, cefalea, depresión del sistema nervioso central, vértigo, parestesias y dermatitis.

El mecanismo de acción de estos dos fármacos parece deberse a que ambos generan radicales libre nitro que se forman por la acción de las nitroreductasas (NAFDH citocromo P-450 reductasa). En el caso del nifurtimox, el radical libre generado sufre un proceso redox en el que se forman especies reactivas de oxígeno (ROS) tóxicas para el parásito. En el caso del benznidazol los metabolitos generados dañan biomoléculas por unión covalente (18).

La eficacia de estos fármacos disminuye a medida que transcurre más tiempo desde la infección, siendo por tanto más útil su administración durante la fase aguda de la enfermedad.

#### **4.-Complejos metálicos con actividad contra la Leishmaniasis y la enfermedad de Chagas.**

Los medicamentos que se utilizan hoy día para el tratamiento de la leishmaniasis y la enfermedad de Chagas hemos visto que presentan varios inconvenientes como son la necesidad de largos períodos de medicación, trastornos renales y otros efectos secundarios, la aparición de resistencia y los altos costos (anfotericina B). Esto ha hecho que se inicie la búsqueda de otros agentes quimioterapéuticos que sean más eficaces frente a estas dos enfermedades y que presenten menos efectos secundarios o ninguno.

El éxito alcanzado por el cisplatino y las generaciones del mismo y la búsqueda de otros metales como agentes antitumorales hizo pensar que los

complejos metálicos podrían ser compuestos muy adecuados para combatir la leishmaniasis y la enfermedad de Chagas

Hasta hace pocos años escaso énfasis se había puesto en el desarrollo de fármacos antiparasitarios basados en complejos metálicos, sin embargo, en los últimos años se ha visto que los complejos metálicos de muchos agentes terapéuticos han resultado ser más efectivos que el fármaco original (20).

La unión a un metal de un ligando biológicamente activo puede mejorar su biodisponibilidad, por modificación de propiedades como estabilidad, solubilidad y lipofilia y/o mejora de su índice terapéutico, por incremento de la actividad, disminución de la toxicidad o ambos factores a la vez. Por otra parte, estos nuevos compuestos pueden eludir el desarrollo de resistencia, fenómeno que es un problema de trascendencia creciente en el proceso de descubrimiento y utilización de nuevos fármacos antiparasitarios.

Por otra parte, los complejos metálicos empleados para combatir estas enfermedades pueden actuar por un mecanismo de acción dual e incluso múltiple, debido, por un lado, al fármaco orgánico bioactivo y, por otro lado, al metal. Este sinergismo que resulta en un efecto combinado o aditivo permitiría disminuir la dosis terapéutica y así, disminuir los efectos secundarios del fármaco original (8).

Los primeros trabajos que utilizaron esta estrategia fueron realizados por grupos de investigación de países en los que estas enfermedades son endémicas (Latinoamérica). En el caso de la enfermedad de Chagas se empezaron a utilizar complejos metálicos de fármacos comerciales como pentamidina, cloroquina, clotrimazol y ketoconazol, con objeto de mejorar la actividad de los mismos y disminuir su citotoxicidad, obteniéndose en muchos casos compuestos, principalmente conteniendo Ru(II), con un perfil

farmacológico mejorado (20). En particular el complejo de rutenio con clotrimazol  $[\text{RuCl}_2(\text{CTZ})_2]$ , resultó mucho más activo que el propio clotrimazol (CTZ) y mucho menos tóxico *in vitro* en células Vero (20), erradicando la forma infectiva amastigota de *T. cruzi* en células Vero a una dosis  $10^{-8}$  M, lo que constituyó un incremento de la actividad 10 veces respecto al CTZ sin coordinar. Asimismo, el complejo de rutenio no produjo daños en las células mamíferas aún a dosis 10 veces mayores que la necesaria para erradicar la infección, lo que indica un efecto altamente selectivo de este compuesto hacia el parásito.

Los complejos de estos ligandos azoles con otros iones metálicos como Cu(II), Au(I), Au(III) y Rh(I), mostraron también un importante incremento de actividad sobre la forma epimastigota del parásito respecto al correspondiente ligando libre.

Otro ejemplo interesante lo constituyen los complejos de tiosemicarbazonas conteniendo al farmacóforo 5-nitrofurano (21). Varias tiosemicarbazonas derivadas de 5-nitro-2-furaldehído y 5-nitro-2-furilacroleína resultaron ser mejores inhibidores de *T. cruzi in vitro* que el nifurtimox.

El mecanismo principal de la acción antiparasitaria de estos complejos involucra la biorreducción del grupo nitro y la participación del radical formado que reacciona para producir metabolitos reducidos de oxígeno y, finalmente, radicales hidroxilo que resultan ser altamente tóxicos para el parásito (22).

En el caso de la leishmaniasis la búsqueda de complejos metálicos como potentes agentes quimioterapéuticos sigue siendo una prioridad, ya que los fármacos actualmente disponibles no son totalmente seguros y activos.

Se han utilizado en el tratamiento de la leishmaniasis diferentes complejos metálicos; así, complejos de Au(I) como el aurotiomalato de sodio (miocrisina<sup>TM</sup>) que se utiliza en el tratamiento de la artritis se ha empleado en pacientes con kala-azar con muy buenos resultados (23).

Se han utilizado también para el tratamiento de la leishmaniasis compuestos organometálicos de pentamidina de fórmula general  $[M_2(L_2)(\text{pentamidina})]^{2+}$  (donde M = Ir, Rh y L es 1,5 ciclooctadieno, 1,3-1,5 ciclooctatetraeno o CO<sub>2</sub>); como contraión se utiliza el anión nitrato. Estos complejos han resultado ser activos frente a las formas promastigotes de *leishmania donovani* e incluso alguno presenta mayor actividad que la del isotionato de pentamidina(24).

Complejos metálicos catiónicos del tipo transplatino, solubles en agua, presentan actividad frente a *Leishmania infantum*; algunos de estos complejos mostraron una actividad leishmanicida entre 1,6 y 2,5 veces más alta que el cisplatino, lo que se justifica debido a la mayor capacidad que tienen estos complejos de inducir tanto la muerte celular programada como el bloqueo de la división celular en G2/M, lo que sugiere que estos complejos se enlazan al ADN de una manera diferente a la del cisplatino(25).

## **5.-Los compuestos triazolopirimidínicos.**

Los compuestos triazolopirimidínicos resultan de la condensación entre un anillo de 1,2,4-triazol y un anillo de pirimidina originando un heterociclo bicíclico. El más sencillo de estos heterociclos es el 1,2,4-triazolo [1,5-a]pirimidina (al que denominaremos de aquí en adelante como **tp**) (Figura 6).

Normalmente la reacción anterior conduce a la formación de cuatro especies isómeras que por un reagrupamiento de Dimroth dan lugar a la forma [1,5-a] que es la más estable termodinámicamente (46).

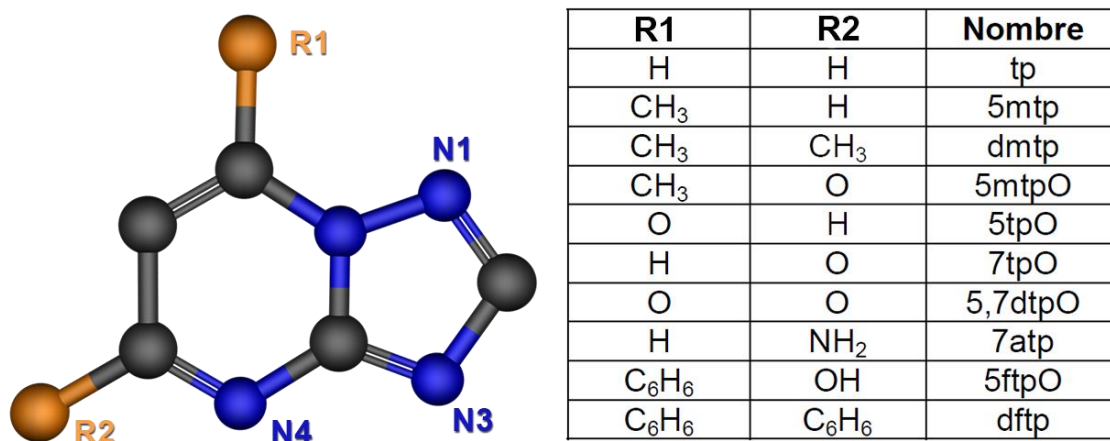


Figura 6.- La 1,2,4-triazolo [1,5a] pirimidina (**tp**) y sus derivados más comunes.

La primera referencia que se tiene sobre la síntesis de los compuestos triazolopirimidínicos aparece en el trabajo realizado en 1909 por Bulow y Haas (26) en el que se describe la síntesis de la 5-metil-7-hidroxi-1,2,4-triazolo [1,5-a]pirimidina (**HmtpO**). Posteriormente, en 1952 Birr (27), descubre el uso de este derivado como estabilizador de emulsiones fotográficas. A partir de esta fecha, el estudio de los compuestos triazolopirimidínicos experimenta un gran impulso debido a las aplicaciones que estos encontraron, principalmente en los campos de la medicina y la agricultura. Así, algunos de estos compuestos podían actuar como herbicidas, dilatadores coronarios, agentes quimioterapéuticos, inhibidores del crecimiento de microorganismos, etc. (28).

Los derivados triazolopirimidínicos presentan en sus moléculas cuatro átomos de nitrógeno (N1, N3, N4 y N8). De estos cuatro, el átomo de nitrógeno en la posición N8 está imposibilitado para actuar como átomo dador en la formación de complejos por ocupar una posición cabeza de puente. Los tres átomos de nitrógeno restantes pueden actuar como posiciones de coordinación cuando estos compuestos actúan como ligandos en la formación de complejos metálicos, siendo el átomo de nitrógeno N3 la posición de coordinación preferentemente adoptada en estas situaciones. (29-30).

La inclusión de átomos en las posiciones 5 y 7 (oxígeno o halógenos) o grupos funcionales (OH, SH, NH<sub>2</sub>, etc.) exocíclicos en los derivados triazolopirimidínicos hace que los modos de coordinación de estos ligandos aumenten sensiblemente; siendo en la actualidad 16 el número de modos de coordinación descritos en bibliografía para estos compuestos (31).

Los primeros estudios sobre complejos metálicos de derivados triazolopirimidínicos se llevaron a cabo, en la década de los ochenta del pasado siglo, por el grupo de investigación del profesor J. Reedijk en la Universidad de Leiden. Le siguieron posteriormente el grupo de investigación de los profesores Szlyk- y Lakomska de la Universidad de Torun (Polonia) que trabajaron con el grupo del profesor Reedijk en Leiden a principio de los noventa y el grupo de investigación del que soy responsable, que se inició en esta línea de investigación a principio de la década de los noventa y que en los últimos tres años viene colaborando estrechamente con el grupo de investigación de la profesora Iwona Lakomska.

Fruto del trabajo de nuestro grupo en esta línea de investigación ha sido la realización de 7 Tesis Doctorales, más otra en fase de realización y la



publicación de más de cincuenta artículos científicos en revistas de reconocido prestigio.

Recientemente, nuevos grupos de investigación se han incorporado al estudio de la caracterización estructural y actividad biológica de los complejos metálicos con derivados triazolopirimidínicos, en las universidades de Bucarest (Rumania), Palermo (Italia), Shandong (China) y Uzhhorod (Ucrania).

En 1999 nuestro grupo de investigación publicó un artículo de revisión (29) en donde se recogían los trabajos realizados hasta 1998 sobre la síntesis, caracterización estructural y actividad biológica de complejos metálicos con ligandos triazolopirimidínicos. Hasta ese momento los principales derivados de este tipo empleados fueron el derivado **tp**, su 5,7 dimetil derivado (**dmtp**) y el 5-metil-7-hidroxi derivado (**HmtpO**). El modo de coordinación más común de estos ligandos era la forma monodentada a través de N3 (32); Otro modo de coordinación importante aparece en los complejos dinucleares de estos ligandos; en este caso la coordinación se establece modo puente a través de N3 y N4, generando en los complejos de Ag(I) un ciclo de ocho miembros muy estable (33) en el que los ligandos triazolopirimidínicos adoptan una orientación cabeza-cola.

Otro tipo de coordinación común se produce cuando los derivados triazolopirimidínicos forman complejos poliméricos; en este caso dichos derivados utilizan normalmente como posiciones de coordinación los átomos de nitrógeno de las posiciones N1 y N3. Un ejemplo de este tipo de coordinación ha sido descrito por el grupo de investigación del profesor Reedijk en el caso del complejo  $\text{CuCl}_2(\text{dmtp})_2$  (34).

El uso de sustituyentes exocíclicos y ligandos auxiliares en los complejos con derivados triazolopirimidínicos da lugar, por efectos electrónicos o estéricos, a nuevos modos de coordinación en dichos derivados, habiéndose descrito hasta la fecha un total de 16 modos diferentes (31,35).

A partir del año 1999, el gran desarrollo experimentado en la síntesis orgánica de triazolopirimidinas incrementó la variedad estructural y la complejidad de estos derivados como en los casos de la 7-amino-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]pirimidina (**7-atp**), 5-fenil-7-oxo-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]pirimidina(**5HftpO**) y 5,7-difenil-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]pirimidina (**5,7-dft**) y la de sus complejos metálicos (30, 36).

Se utilizan iones metálicos como Pt(II/IV), Pd(II), y Ru(III) para obtener complejos centrados en aplicaciones biológicas (quimioterapias) e iones lantánidos en aplicaciones antiparasitarias (37,38).

Y se obtienen los primeros complejos organometálicos con Sn(IV), Re(I) y Ru(II) (39).

## **6.-Aplicaciones de los complejos triazolopirimidínicos.**

Los complejos metálicos con derivados triazolopirimidínicos han encontrado diferentes aplicaciones entre las que destacan sus usos como: 1) Bloques de construcción (Metal Organic Frameworks, MFOs); 2) Agentes antitumorales y 3) Agentes antiparasitarios.

### **6.1.-Bloques de construcción (MOFs)**

Los MOFs son compuestos de coordinación que están formados por la unión de centros metálicos a través de ligandos orgánicos para generar estructuras

que se extienden en el espacio en varias dimensiones (40). Los MOFs son materiales porosos de gran importancia ya que los poros y cavidades que poseen en sus estructuras permiten la difusión de distintos tipos de moléculas a su través por lo que han encontrado numerosas aplicaciones en diversas áreas como el almacenamiento y separación de gases, intercambio iónico o catálisis, entre otras.

Los MOFs han dado lugar al desarrollo de una nueva área de investigación en la ciencia de materiales gracias a la combinación de las aplicaciones de la química inorgánica con la versatilidad de la química orgánica y la riqueza estructural de la química del estado sólido.

A pesar de que las redes extensas formadas por compuestos de coordinación son conocidas desde hace décadas, los MOFs empezaron a generar mayor interés en los años 90 después de que se probara, mediante técnicas de adsorción de gases, que estos materiales pueden exhibir porosidad permanente, y, por ello, en la actualidad son objeto de estudio por numerosos grupos de investigación en todo el mundo. Merece la pena destacar que gracias a su naturaleza modular, los MOFs poseen una riqueza química y estructural difícil de encontrar en otra clase de materiales (40).

En los trabajos llevados a cabo en la tesis doctoral de Ana Belén Caballero Hernández, realizada en el Departamento de Química Inorgánica de esta Facultad de Ciencias, se pudo aislar el primer MOF de un complejo de plata con un derivado triazolopirimidínico el **tp** y aniones hexafluoro fosfato, de fórmula  $3\infty \{ [Ag_2(\mu_3\text{-tp})_2](PF_6)_2 \cdot 6H_2O \}$  (41) (Figura 7).

La formación de este MOF transcurre previa formación de un complejo dimérico de Ag(I) donde los ligandos **tp** actúan en forma bidentada puente. a través de sus átomos de nitrógeno N3 y N4, adoptando una disposición

cabeza-cola. La adición de una mayor cantidad de hexafluorofosfato de plata hace que los átomos de nitrógeno N1 se coordinen a los nuevos iones Ag(I) generando una estructura tridimensional con canales hexagonales donde se encuentran las moléculas de agua de cristalización. Estas moléculas pueden eliminarse por calentamiento sin que se produzca el colapso del MOF lo que podría permitir a este compuesto actuar en procesos de almacenamiento de gases o moléculas polares.

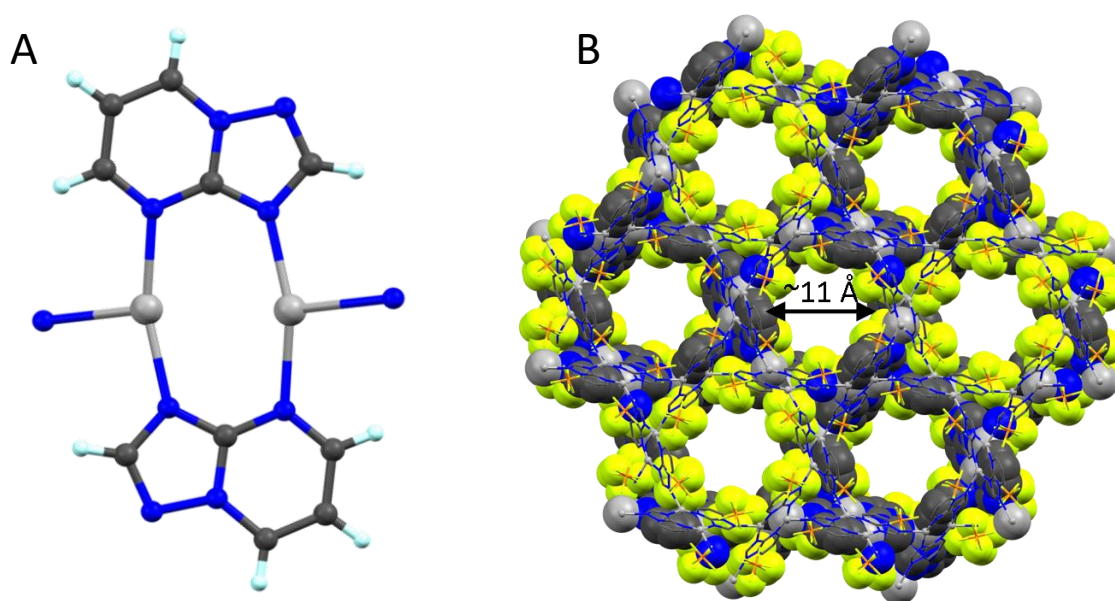


Figura 7.- a) Complejo dímero de Ag(I) y **tp**; b) MOF de Ag(I).

## 6.2.- Agentes antitumorales

Ya se ha comentado con anterioridad la actividad antitumoral del cisplatino. La diana para este complejo de platino es el ADN, principalmente a través de los átomos N7 de las moléculas de guanina que están expuestas al medio externo del surco principal de la hélice del ADN y que no están implicados en los enlaces de hidrógeno entre pares de bases.

Los mecanismos bioquímicos que se suceden hasta producir la muerte celular no están todavía completamente esclarecidos, no obstante, se cree que el cisplatino produce una detención del ciclo celular en la fase G2 y en ausencia de la reparación adecuada, se aborta el proceso de la mitosis y se pone en marcha un mecanismo apoptótico. La apoptosis es un proceso activo de muerte celular que se manifiesta por la pérdida de contacto entre células, la condensación y fragmentación de la cromatina, el reconocimiento por células fagocíticas, la degradación del ADN, y la pérdida de capacidad de síntesis de proteínas, entre otros hechos (42).

La actividad antitumoral de los complejos metálicos de derivados triazolopirimidínicos viene siendo estudiada por diferentes grupos de investigación. Así, el grupo de investigación de la profesora Lakomska y nuestro grupo de investigación han estudiado la actividad antitumoral de complejos metálicos de derivados triazolopirimidínicos análogos al cisplatino.

En el caso del grupo de la Universidad de Torun este ha llevado a cabo una importante investigación sobre la actividad antitumoral, *in vitro*, de complejos de platino (II), platino (IV), rutenio (II), rutenio (III), plata (I) y Sn(IV) conteniendo ligandos triazolopirimidínicos, frente a diferentes líneas tumorales. La mayor parte de los complejos fueron ensayados frente a tres líneas celulares: células epiteliales de adenocarcinoma pulmonar humano (A549), células epiteliales tumorales ductales humanas resistentes al cisplatino (T47D) y adenocarcinoma de cuello uterino (HCV29T). Las conclusiones que obtienen de sus estudios de citotoxicidad *in vitro* de los complejos de platino y rutenio ensayados en las tres líneas celulares indicadas anteriormente es que dicha actividad parece depender de los siguientes factores (30):

a.- La naturaleza de los grupos alquílicos en los ligandos triazolopirimidínicos.

b.- La elección del ligando aniónico.

c.- La geometría y el entorno alrededor del ion metálico.

d.- El tipo de ion metálico.

e.-La conformación estérica y el apilamiento característico de los ligandos aromáticos heterocíclicos de nitrógeno.

Nuestro grupo de investigación también ha estudiado *in vitro* la posible actividad antitumoral de complejos metálicos con derivados triazolopirimidínicos. Así, en el trabajo de tesis doctoral del profesor Jorge Andrés. Rodríguez Navarro se estudió el comportamiento como agente antitumoral del complejo *cis*-[PtCl<sub>2</sub>(**HmtpO**)<sub>2</sub>] $\cdot$ 2H<sub>2</sub>O, un análogo del cisplatino. Para ello, en primer lugar, se procedió a estudiar la interacción de este complejo con dos nucleobases modelo con objeto de comprobar si este complejo podría interaccionar con los componentes del ADN. Las nucleobases seleccionadas fueron la 1-metilcitosina y la 9-etilguanina. Los estudios concluyeron que dicha interacción sucedía (43) por lo que se procedió a realizar ensayos *in vitro* para evaluar el efecto citotóxico de este complejo sobre la línea celular humana MCF-7 (cáncer pulmonar) y sobre la línea celular A121 (carcinoma ovárico), obteniéndose, en ambos casos, buenos resultados (43).

Recientemente, el grupo de investigación de la profesora María Girasolo de la Universidad de Palermo (Italia), (44) ha encontrado una baja toxicidad frente a líneas celulares de carcinoma hepatocelular humano (HepG2), adenocarcinoma de cuello uterino (HeLa) y cáncer pulmonar (MCF-7)

utilizando complejos de Sn(IV) con derivados del ligando **tp** con grupos alquílicos voluminosos en las posiciones cinco y siete del anillo triazolopirimidínico.

### **6.3.-Agentes antiparasitarios.**

En la actualidad una de las aproximaciones más interesantes en el desarrollo de nuevas drogas antiparasitarias es el uso de complejos metálicos de moléculas bioactivas, siendo pioneros en esta línea los trabajos de Sánchez-Delgado y col. (20) que han utilizado una serie de complejos metálicos de clotrimazol y ketoconazol como terapia antitripanosómica. Más recientemente, Gambino y col. (21) han desarrollado diferentes complejos de rutenio, platino y paladio con 5-nitrofuril y 5-nitroacroleína que han resultado ser más activos que el nifurtimox.

En esta línea de investigación caben destacar los estudios llevados a cabo en el Departamento de Química Inorgánica de la Universidad de Granada en colaboración con el Departamento de Parasitología de la misma.

Hace más de veinte años el grupo de investigación que dirijo estableció una estrecha colaboración con el profesor Sánchez Moreno del Departamento de Parasitología de esta universidad para llevar a cabo un estudio sistemático de la posible actividad antiparasitaria de complejos metálicos de derivados triazolopirimidínicos frente a dos de las denominadas por la OMS como enfermedades olvidadas: La leishmaniasis y la enfermedad de Chagas.

La mayor parte de estos estudios han sido realizados *in vitro* siendo un número menor los ensayos realizados *in vivo*. En los estudios *in vitro* se han realizado ensayos de actividad antiparasitaria y pruebas de citotoxicidad

utilizando diferentes concentraciones de complejos metálicos. Para los estudios de actividad antiparasitaria se utilizaron formas extracelulares e intracelulares de los parásitos, mientras que para las pruebas de citotoxicidad se emplearon macrófagos (leishmania) y células Vero (*T.Cruzi*). A partir de los resultados obtenidos en estos estudios se determina el índice de selectividad (IS) del compuesto ensayado (calculado a partir del cociente entre los valores de la IC<sub>50</sub> para las células hospedadoras y el valor de IC<sub>50</sub> para el parásito). Si este índice es mayor de 20 (leishmaniasis) ó 50 (Chagas) el compuesto puede pasar a otros ensayos *in vitro* (estudios de infectividad, metabolismo, estudios ultraestructurales, etc.) y posteriormente realizar estudios *in vivo*. Un alto índice de selectividad implica un elevado efecto inhibitorio en el crecimiento del parásito y una baja toxicidad para las células hospedadoras.

No obstante, para poder llevar a cabo estos estudios se requiere que los complejos que se vayan a ensayar puedan disolverse en agua o en una disolución acuosa de dimetil sulfóxido al 1%. Y esto en muchas ocasiones es un fuerte condicionante. En el caso que nos ocupa hemos podido realizar los ensayos con un gran número de complejos metálicos de derivados triazolopirimidínicos, en particular con aquellos que contienen como ligandos a los derivados **dmtp** y **7atp** no habiéndose tenido sin embargo éxito con los complejos metálicos del ligando **HftpO** que resultaron ser muy poco solubles en agua o en disoluciones acuosas de dimetil sulfóxido al 1% (45).

Hasta la fecha, los mejores resultados que se han obtenido en los estudios de actividad leishmanicida y antichagásica de complejos metálicos con derivados triazolopirimidínicos han sido los que contienen como ligando a la 5,7-dimetil-1,2,4-triazolo[1,5a]pirimidina (**dmtp**). La reacción en medio acuoso entre este derivado triazolopirimidínico y diferentes percloratos de



metales divalentes de la primera serie de transición permitió obtener una serie isoestructural de complejos de fórmula general  $[M(\text{dmtp})_2(\text{H}_2\text{O})_4](\text{ClO}_4)_2 \cdot 2\text{dmtp} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , donde  $M = \text{Mn(II)}$ ,  $\text{Co(II)}$ ,  $\text{Ni(II)}$  y  $\text{Zn(II)}$  y un complejo de  $\text{Cu(II)}$  de composición  $[\text{Cu}(\text{dmtp})_4(\text{H}_2\text{O})_2](\text{ClO}_4)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (Figura 8).

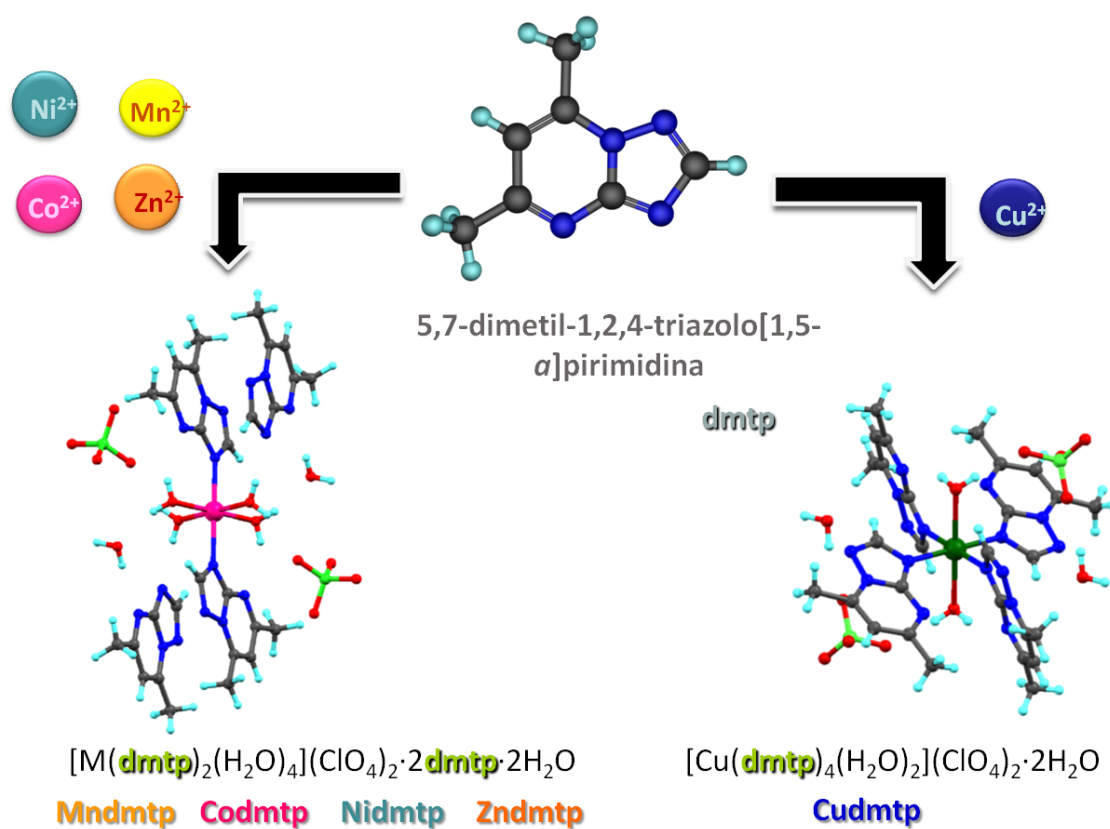


Figura 8.- Complejos de **dmtp** con actividad antiparasitaria.

Estos complejos fueron ensayados frente a formas extracelulares de *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania braziliensis* y *Leishmania infantum*. La selectividad de los complejos de  $\text{Co(II)}$ ,  $\text{Ni(II)}$  y  $\text{Cu(II)}$  frente a las formas extracelulares de estos parásitos resultó ser en todos los casos más de veinte veces superior a la de los medicamentos de referencia (glucantime y benznidazol), destacando el valor del índice de selectividad encontrado para

el complejo de Cu(II) en cultivos de *Leishmania braziliensis* (93). Estos buenos resultados nos hicieron avanzar otro peldaño en nuestra investigación procediéndose a realizar un estudio *in vivo* con los tres complejos más efectivos: **Cudmtp**, **Codmtp** y **Nidmtp** utilizando para ello ratones BALB y dosis de 10 miligramos de complejo por kilogramo de peso del ratón. Los resultados obtenidos indicaron que los tres complejos eran activos frente a la fase aguda de la enfermedad de Chagas en ratones, produciéndose una disminución del número de formas tripomastigotas del parásito con respecto al control del 48% (**Cudmtp**), 71% (**Codmtp**) y 86% (**Nidmtp**). Estos excelentes resultados han sido patentados (Patent Appl.ES 2 436 220 A1) y han dado lugar a la publicación del capítulo veinte del libro *Metal-Based Therapeutics for Leishmaniasis* (47).

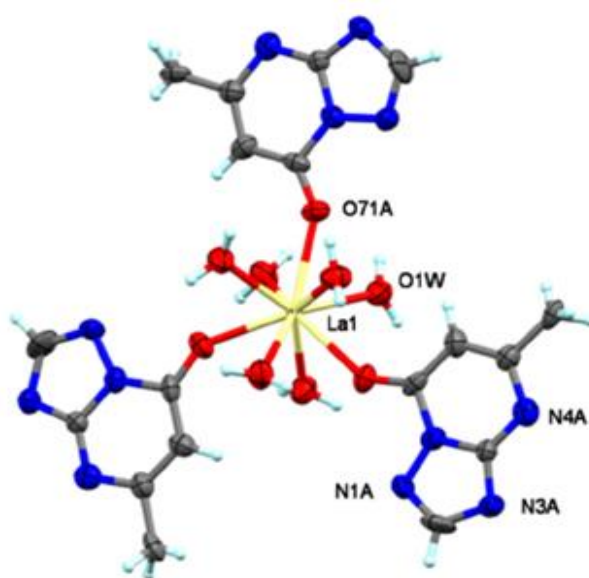


Figura 9.- Complejos triazolopirimidínicos con lantánidos.

En la búsqueda de nuevos complejos metálicos de derivados triazolopirimidínicos que pudiesen ser activos frente a la Leishmaniasis y la enfermedad de Chagas procedimos a un cambio de estrategia utilizando como ligandos derivados triazolopirimidínicos que tuviesen átomos de

oxígeno como grupos exocíclicos. Los mejores resultados se obtuvieron con la 5-metil-1,2,4-triazolo[1,5a]pirimidina-7(4H)-ona (HmtpO). Este ligando reacciona en medio acuoso con nitratos de diferentes iones lantánidos (con gran tendencia a coordinarse por ligandos que posean átomos de oxígeno dadores) dando lugar a una serie estructural de complejos de fórmula general:  $[\text{Ln}(\text{mtpO})_3(\text{H}_2\text{O})_6] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ . donde Ln = La(III), Nd(III), Eu(III), Gd(III), Tb(III), Dy(III) y Er(III) (38) (Figura 9).

En este caso todos los complejos ensayados, excepto los de neodimio y gadolinio, presentaron valores del índice de selectividad superiores a 30, siendo especialmente altos para los complejos de lantano (54 para *Leishmania infantum*), europio (63 para *Trypanosoma cruzi*) y terbio (60 para *Leishmania braziliensis*). En una próxima etapa procederemos a realizar estudios *in vivo* utilizando los complejos más activos frente a *Trypanosoma cruzi*.

Los estudios que se han llevado a cabo hasta el momento sugieren que el uso de compuestos biomiméticos como las triazolopirimidinas abre un nuevo campo de investigación dirigido a obtener nuevos sistemas metalo-orgánicos que puedan presentar interesantes propiedades antiparasitarias y por otra parte, la facilidad y bajo costo de la síntesis de estos compuestos unido a los prometedores resultados obtenidos en estos estudios antiparasitarios pueden facilitar el uso de estos complejos metálicos en el tratamiento de la leishmaniasis y la enfermedad de Chagas.

## Bibliografía

- 1.- B. Rosenberg, L. Van Camp, T. Krigas. *Nature* 205, 698 (1965).
- 2.- B. Rosenberg, L. Van Camp, J.E. Trosko, V.H. Mansour. *Nature* 222, 385 (1969).
- 3.- D. Gambino, V. Moreno, M. Navarro “Aplicaciones de los compuestos metálicos en Medicina: una visión bioinorgánica”. Editorial Académica Española. 2012.
- 4.- B. Lippert (ed.) “Cisplatin” Wiley-VCH, Zurich, 1999.
- 5.- N. Farrell, S.G. de Almeida, K.A. Skov *J. Am. Chem. Soc.* 110, 5018 (1988).
- 6.- N. Farrell, T.T.B. Ha, J.P. Souchard, F.L. Wimmer, S. Cros, N.P. Johnson. *J. Med. Chem* 32, 2241 (1989).
- 7.- N. Farrell. *Current Topics in Med. Chem.* 11, 2623 (2011).
- 8.- María Cabello Donayre. Caracterización bioquímica y explotación farmacológica del mecanismo de rescate de hemo en *Leishmania spp.* Y *Trypanosoma brucei*, patógenos auxótrofos para este metabolito esencial. Tesis Doctoral. Universidad de Granada 2017.
- 9.-M. I. Ramírez Macías. “Búsqueda de nuevos fármacos de actividad antiparasitaria frente a *Leishmania spp* y *Trypanosoma cruzi*. Tesis Doctoral. Universidad de Granada 2012.
- 10.- World Health Organization.  
<http://www.who.int/topics/leishmaniasis/en/>.
- 11.- J. Mishra, A. Saxena, S. Singh. *Curr. Med. Chem.* 14, 1153 (2007).
- 12.- F. Frezard, C. Demicheli, R.R. Ribeiro. *Molecules* 14, 2317 (2009)-
- 13.- P. Shaked-Mishan, N. Ulrich, M. Ephros, D.J. Ziberstein. *J. Biol. Chem.* 276, 3971 (2001).
- 14.- P. Baiocco, G. Colotti, S. Franceschini, A. LLari. *J. Med. Chem.* 52, 2603 (2009).
- 15.- J. Walter, N.G. Saravia, *J. Parasitol.* 90, 1155 (2004).

- 16.- M.K. Pathak, T.J. Yi. *Immunol.* 167, 3391, (2001).
- 17.- A. Prata. *Lancet Infectious Diseases* 1, 92, (2000).
- 18.- J.D. Maya, B.K. Cassels, P. Iturriaga-Vázquez, J. Ferreira, M. Faúndez, N. Galanti, A. Ferreira, A. Morello. *Comp. Biochem. Physiol. Part. A* 146, 601 (2007).
- 19.- J. Urbina. *Expert. Opin. Ther. Patents* 13, 661 (2003).
- 20.-R.A. Sánchez-Delgado, A. A. Anzelloti, L. Suarez en *Metal ions in Biological Systems*, H, Sigel, A. Sigel (eds.). Marcel Dekker. New York. 41, 379, (2004).
- 21.- M. Navarro, C. Gabbiani, L.Messori, D. Gambino. *Drug. Discovery Today* 15, 1070 (2010).
- 22.- G. Aguirre, L. Boiani, H. Cerecetto, M. González, A. Denicola. L. Otero, D. Gambino, C. Rigol, C. Olea-Azar, M. Faundez. *Bioorg. Med. Chem.* 12, 4885, (2004).
- 23.- M.P.Singh, M. Mishra, A. B. Khan, S.L. RTamdas, S. Panjiyar. *Br. Med. J.*, 299, 1318 (1989).
- 24.- C.M. Mesa-Valle, V. Moraleda-Lindez. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* 9, 625 (1996).
- 25.- P.A. Nguewa, M.A. Fuertes, S. Iborra, Y. Najajreh, D. Gibson, E. Martínez, C. Alonso, J.M. Pérez. *J. Inorg. Biochem.* 99, 727 (2005).
- 26.- C. Bulow. K. Haas. *Berichte* 42, 4638 (1909).
- 27.- E.J. Birr. *Z. Wiss. Phot.* 47, 2, (1952).
- 28.- G. Fischer. *Adv. Heterocyclic Chem.* 95, 143 (2008).
- 29.- J.M. Salas, M.A. Romero, M.P. Sánchez, M. Quirós. *Coord. Chem. Rev.* 193-195, 1119 (1999).
- 30.- I. Lakomska, M. Fandzloch. *Coord. Chem. Rev.* 327-328, 221 (2016).
- 31.- J.M. Salas, A.B. Caballero, G.M. Esteban-Parra, J. Méndez-Arriaga. *Curr. Med. Chem.* 24, 1, (2017).
- 32.- T.L.F. Favre, J.G. Haasnoot, J. Reedijk. *Polyhedron* 5, 1405 (1986).

- 33.- J.M. Salas, M.A. Romero, A. Rahmani, M. Quirós. *An. Quim. Int. Ed.* 92, 249 (1996).
- 34.- M. Biagini-Cingi, A.M. Mannotti-Lanfredi, A. Tiripicchio, J.P. Cornelisen, J.G. Haasnoot, J. Reedijk. *Inorg. Chim. Acta* 129, 217 (1987).
- 35.- J.A.R. Navarro, M.A. Romero, J.M. Salas, J. Molina, E.R. T. Tiekink. *Inorg. Chim. Acta.* 274, 53 (1998).
- 36.- J.M. Méndez Arriaga. Tesis Doctoral. Universidad de Granada. 2017.
- 37.- I. Lakomska, M. Fandzloch, A. Wojtczak. *Inorg. Chem. Commun.* 49, 24 (2014).
- 38.- A.B. Caballero, A. Rodríguez-Diéguez, J.M. Salas, M. Sánchez-Moreno, C. Marín, I. Ramírez-Macías, N. Santamaría-Díaz. R. Gutiérrez-Sánchez. *J. Inorg. Biochem.* 138, 39 (2014).
- 39.- B. Machura, M. Jaworska, P. Lodowski, J. Kusz, R. Kruszynski, Z. Mazurak. *Polyhedron* 28, 2571 (2009).
- 40.- F. Gándara. *An. Quim.* 108, 190 (2012).
- 41.- A.B. Caballero, J.K. McLaren, A. Rodríguez-Diéguez, I. Vidal, J.A. Dobado, J.M. Salas, C. Janiak. *Dalton Trans.*, 40, 11845, (2011).
- 42.- R. Kim, K. Tanabe, Y. Uchida, M. Emi, H. Inoue, T. Toge. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 50, 343 (2002).
- 43.- J.A.R. Navarro, J. M Salas, M A. Romero, R. Vilaplana, F. González-Vílchez, R. Faure, *J. Med. Chem.*, 41 (3), 332 (1998).
- 44.- M.A. Girasolo, A. Attanzio, P. Sabatino, L. Tesoriere, S. Rubino, G. Stocco. *Inorg. Chim. Acta* 423, 168 (2014).
- 45.- J.M. Méndez-Arriaga, G.M. Esteban-Parra, M.J. Juárez, A. Rodríguez-Diéguez, M. Sánchez-Moreno, J. Isac-García y J.M. Salas. *J. Inorg. Biochem.* 175, 217 (2017).
- 46.- A. Salgado, C. Varela, A.M. García Collazo, F. García, P. Pevarello, I. Alkorta y J. Elguero. *J. Mol. Structure* 987, 13, (2011).

47.- A. B. Caballero, J. M. Salas, y M. Sánchez Moreno. (2014). Metal-Based Therapeutics for Leishmaniasis. *Leishmaniasis-Trends in Epidemiology, Diagnosis and Treatment*, Dr. David Claborn (Ed.), ISBN: 978-953-51-1232-7, InTech, DOI:10.5772/57376. Available from: <http://www.intechopen.com/books/leishmaniasis-trends-in-epidemiology-diagnosis-and-treatment/metal-based-therapeutics-for-leishmaniasis> (Open Access).





**Contestación al discurso de Ingreso en la  
Academia de Ciencias de Granada del  
Ilmo. Sr. D. Juan Manuel Salas Peregrín**

**Ilmo. Sr. D. Luis Fermin Capitán Vallvey  
Académico Numerario**

**Excmo. Sr. Presidente de la Academia de Ciencias**

**Excmos. e Ilmos. miembros de la Academia**

**Señoras y Señores,**

Como miembro de esta Academia me cabe el placer de contestar al discurso de ingreso como nuevo Académico de Número en la sección de Ciencias Físico-Químicas del Profesor Juan Manuel Salas Peregrín, catedrático de Química Inorgánica de esta Universidad que nos acoge.

Como compañeros del claustro de profesores de Ciencias Químicas desde hace más de cuarenta años, hemos visto pasar multitud de alumnos, muchos profesores, memorables algunos, planes de estudios y todo el devenir

menudo de vecinos de planta desde los préstamos mutuos de productos químicos necesarios para alguna síntesis o para prácticas de laboratorio hasta inundaciones por descuido o mal estado de tuberías, pequeños accidentes, afortunadamente, y muchas horas de charlas y conversaciones de todo tipo.

Un repaso breve por su biografía nos muestra que nuestro nuevo académico nació en Granada en el seno de una familia de clase media no sobrada de medios y sí de esfuerzos para educar a los hijos. En esa ciudad creció y estudió enseñanza primaria en el Colegio de los Escolapios, allí donde antes casi terminaba la ciudad al lado del río Genil, y bachillerato en el instituto Padre Suárez donde afianzó su vocación por las ciencias. Ya en el negocio de lejías de su padre había comenzado a curiosear con la química.

Al entrar en la universidad se decantó por los estudios de ciencias que más le atraían, los de químicas, aunque bien cierto es que no había muchas más opciones por aquel entonces, solo geología, matemáticas y biología. Sus años de universidad no son solo años de estudio sino de abrir los ojos a la difícil realidad de su país a la par que años de amigos, de aficiones y de ilusiones.

En el penúltimo curso de carrera comenzó a trabajar como alumno interno con Miguel Melgarejo, químico orgánico de feliz memoria, y premonitoriamente sobre la síntesis de heterociclos nitrogenados, moléculas con las lidiará a lo largo de toda su carrera como hemos podido comprobar en su discurso.

Su interés por la química analítica le lleva realizar la Tesina de Licenciatura en el Departamento de Química Analítica, bajo la dirección de Enrique Alonso y la supervisión de Fermín Capitán, sobre el cálculo de estequiometrías y constantes de estabilidad de complejos mediante polarografía. Comienzan a rondarle los complejos metálicos.

La obligación del servicio militar le impide optar a una plaza de ayudante en Química Analítica, a cambio, meses de campamento en Viator. Cuando

acaba el campamento se encuentra con una insospechada noticia, Juan de Dios López González, catedrático de Química Inorgánica, le ofrece la posibilidad de realizar la Tesis Doctoral en Química Inorgánica y un nombramiento de profesor ayudante. El único problema es que tiene que incorporarse al destino que le den en el ejército hasta concluir su servicio militar. La fortuna le sonrío y lo envían al Gobierno Militar de Granada y ahí tenemos a nuestro soldado apareciendo todas las tardes vestido de uniforme en el Departamento de Química Inorgánica para estudiar complejos metálicos de derivados de pirimidinas.

Se integra en el equipo de trabajo del Prof. López González, referente junto con alguno otro de la Química Inorgánica española. Forma parte del numeroso grupo de profesores universitarios no numerarios, los llamados PNN, ahora en trance de jubilación la mayoría, donde es profesor ayudante y profesor adjunto interino en aquella universidad que caducaba y se empezaba a pensar en otra posible.

El aumento de población estudiantil que tiene lugar en España en la década de los 70 provoca un aumento en el número de docentes universitarios y un afloramiento de tensiones políticas y sociales. La transición de la dictadura a la democracia lleva a un cambio en el concepto de universidad como institución al servicio de la sociedad, lo que queda reflejado en la aprobación de la Ley de Reforma Universitaria (LRU) en 1983.

En ese contexto comienza la estabilización de profesores no numerarios por el sistema de oposiciones de cinco ejercicios, realizadas habitualmente en Madrid. En una oposición a la que se presentan más de 50 concursantes para solo 14 plazas, el Dr. Salas Peregrín logra plaza de Profesor Adjunto en 1984 siendo adscrito a la Universidad de Granada.

Para aprender nuevas técnicas de trabajo realiza una estancia en el Departamento de Química de la Universidad de Montreal donde se va con

sus complejos metálicos de pirimidinas debajo del brazo. Allí trabaja con el Prof. André Beauchamp en un ambiente gélido; la temperatura no sube de -10°C en ningún momento y se familiariza con la técnica de difracción de rayos X para la resolución estructural de esos complejos. Luego vendrán estancias cortas de investigación en otras universidades como las de Nicolás Copérnico de Torun en Polonia, Dortmund en Alemania, Lyon en Francia o Rosario en Argentina.

Su vuelta a Granada supone el inicio de unos años fructíferos, con la reestructuración del grupo de investigación, nuevas líneas de trabajo sin abandonar las que están en marcha, la entrada de nuevos doctorandos, algunos hoy catedráticos o profesores titulares, nuevos proyectos financiados. En 1996 logra la cátedra en liza con buenos contrincantes.

Por esos años se plantea la necesidad de reenfocar su investigación, de encontrar una finalidad, además del puro conocimiento, en lo que a costa de mucho trabajo ha aprendido: sintetizar y establecer la estructura de nuevas moléculas y de sus complejos metálicos. Piensa en el efecto que compuestos inorgánicos como los que él trabaja pueden ocasionar en sistemas biológicos. Tiene presente los trabajos de Barnett Rosenberg en los años 60 en la Michigan State University sobre cisplatino y su capacidad para inhibir la división celular de bacterias. Se lanza por el camino de la química bioinorgánica; camino de confluencia de varias disciplinas; busca socios científicos, labor difícil donde las haya, pues la coincidencia de conocimiento complementario, generosidad y confianza no es fácil de lograr. Tras diversos intentos se decanta por el desarrollo de fármacos para enfermedades parasitarias, y en concreto de enfermedades olvidadas, en colaboración con Manuel Sánchez-Moreno, catedrático de parasitología de esta universidad.

Todo ello ha resultado en la publicación de gran número de trabajos en las revistas de mayor prestigio del área, pudiéndose considerar al grupo de Prof. Salas Peregrín como referente mundial en su campo dentro de la bioinorgánica.

No quiero olvidar que lo que resulta esencial al profesor universitario no se encuentra solo en la investigación como resultado de su esfuerzo tanto personal como colectivo dirigido hacia la exploración, descripción, explicación y predicción de hechos, sino en la transmisión organizada de todo ese saber.

En este sentido quiero destacar la faceta docente de nuestro nuevo Académico y su implicación continua, durante más de 30 años, en la labor desarrollada por las sucesivas Comisiones Docentes de licenciatura y grado en Química. Su participación activa en actividades clave como la elaboración de sucesivos planes de estudios de licenciatura y grado, su evaluación, así como en la discusión del Libro blanco de Químicas.

Una muestra del respeto y cariño que su labor ha despertado en el alumnado es la gran cantidad de veces que ha sido elegido Padrino de distintas promociones de químicos, tanto de licenciatura como de grado.

En resumen, cumple con las características del profesor universitario: calidad y excelencia de su investigación, conocimiento amplio de su materia y capacidad para la transmisión de la misma.

### **Comentarios al discurso**

En el discurso que acabamos de escuchar, nuestro nuevo académico nos ha ofrecido un resumen de algunos de sus intereses en su campo de especialidad, en el que ha aplicado su saber para la síntesis y conocimiento de la reactividad, estructura, mecanismo de acción y estabilidad de complejos metálicos utilizados como fármacos en la lucha contra la

leishmaniasis y la enfermedad de Chagas. Unos pocos datos nos muestran la trascendencia del trabajo. Ambas son enfermedades parasitarias asociadas a la pobreza, las llamadas enfermedades olvidadas, de las que la primera es una enfermedad producida por protozoos del género *Leishmania*, existiendo, según la Organización Mundial de la Salud, unos 350 millones de personas en el mundo en riesgo de padecerla y siendo entre 0,9 y 1,7 millones el número de infecciones anuales. La segunda, también conocida como tripanosomiasis americana, es diseminada por insectos hematófagos, los llamados vinchucas, infectados con *Trypanosoma cruzi*. Es una enfermedad prácticamente confinada en Sudamérica, aunque ha comenzado su diseminación hacia otros continentes, estimándose en más de 8 los millones de personas que la sufren (World Health Organization, 2017).

El tema elegido para el Discurso de Ingreso, se enmarca en una de las áreas más atractivas de la actual química inorgánica como es la química bioinorgánica, que está dedicada a estudiar el papel de los denominados elementos inorgánicos en la evolución de los seres vivos. El que en los seres vivos predominen los elementos básicos de las sustancias orgánicas: carbono, hidrógeno, nitrógeno y oxígeno, llevó a pensar que los compuestos inorgánicos no tenían importancia en los procesos vitales.

Estudios como los de Pauling y Coryell en la década de los años 30 acerca de las propiedades magnéticas de la oxi- y deoxihemoglobina, abren la puerta a la química bioinorgánica al establecer la relación entre la estructura electrónica del sitio activo y función en metaloproteínas (Bren *et al.*, 2015)

Dentro de las diversas áreas de interés, dentro de la bioinorgánica, se encuentra el desarrollo de sustancias que pueden tener actividad frente a diversas enfermedades. Estos medicamentos inorgánicos que incluyen átomos metálicos y ligandos orgánicos que protegen, estructuran, permiten la movilidad en el medio celular y reducen la toxicidad del conjunto, reviven

de alguna manera el viejo sueño de Paracelso que depositaba las esperanzas de curación de la enfermedad en el empleo de compuestos químicos.

Al hacer una aproximación química a la naturaleza, Paracelso explica los procesos naturales tanto en la naturaleza como en el cuerpo humano como procesos químicos; así la lluvia es una destilación cósmica o la digestión, nutrición, respiración y excreción son procesos fundamentalmente químicos.

En cuanto a la teoría de la curación, Paracelso discrepa de la creencia galénica de que los contrarios curan, sino que de acuerdo con la tradición germánica lo que cura es lo similar (Debus, 1974). En la práctica eso significa que Paracelso revoluciona la botica galénica, caracterizada por polifármacos, medicamentos elaborados a partir de simples para potenciar la acción moderada de los principios activos procedentes de vegetales. Alternativamente propone preparar medicamentos por técnicas de separación química tales como destilación, sublimación, fermentación y disolución a partir tanto de sustancias minerales como vegetales.

De esta manera separa de las sustancias brutas naturales sus principios fundamentales: Mercurio, Azufre y Sal quedando impurezas y residuos tóxicos. Tras separar, vuelve a preparar la sustancia original por combinación de estos principios que ya sin impurezas ni sustancias tóxicas usa como medicamento. Procedimiento al que llama espagiria. Esto le lleva a utilizar sustancias tóxicas como mercurio, arsénico o antimonio como fármacos ya que, afirma, es posible liberarlos de su toxicidad. Así tenemos medicamentos como el lirio de Paracelso a partir de antimonio o el corollatum de Paracelso a partir de mercurio. Este será uno de los muchos puntos de discordia entre paracelsianos y sus oponentes en el siglo XVII; las llamadas guerras del antimonio (Principe, 2013).

Volviendo al tema de este discurso de ingreso, la Química Bioinorgánica aunque encuentra su base conceptual y buena parte de su desarrollo en la

química de la coordinación, es un excelente ejemplo de multidisciplinariedad. Su campo se sitúa en la interfase entre la química y la biología donde concurren conceptos provenientes, además de la química inorgánica, de otras áreas como bioquímica, biología molecular, química-física, química orgánica, cristalografía, medicina, genética y microbiología, entre otras, para la comprensión del papel de sustancias inorgánicas, principalmente metales, frecuentemente actuando a nivel de trazas, en procesos biológicos tales como transporte de electrones o iones, almacenamiento, reconocimiento, especiación, mutaciones, etc. (Rehder, 2008; Fuertes Villadangos, 2000).

La aproximación multidisciplinar, Santo Grial de la investigación científica en este siglo XXI, permite la resolución de problemas poliédricos, como es establecer la función bioquímica y fisiológica de los iones metálicos en los seres vivos, a través de la combinación de saberes, del concurso de miradas diferentes que descubren lo oculto al emplear diferentes lenguajes y metodologías.

Quisiera terminar, señalando como resumen que la obra del Dr. Salas Peregrín se puede calificar de creadora y entregada; no solo ha demostrado destreza en el oficio sino también ingenio y coraje para enfrentar y resolver problemas y todo ello junto con un compromiso decidido con la docencia en colaboración altruista. Su apretado currículum es la prueba de una vida plena dedicada a la universidad.

Por todo ello, es para mí una gran alegría y honor dar la bienvenida en nombre de nuestra Academia de Ciencias Matemáticas, Físico-Químicas y Naturales de Granada al Prof. Juan Manuel Salas Peregrín como Académico de Número.



## Bibliografía

Bren, Kara L., Eisenberg, Richard, Gray, Harry B. (2015) “Discovery of the magnetic behavior of hemoglobin: A beginning of bioinorganic chemistry”. PNAS, vol. 112, págs. 13123–13127.

Debus, Allen G. (1974) “The chemical philosophers: chemical medicine from Paracelsus to van Helmont”. Hist. Sci., vol. 12, págs. 235-259.

Principe, L. (2013) *The Secrets of Alchemy*. The University of Chicago Press. Chicago London.

Fuertes Villadangos, M.A., Pérez Martín, J. (2000), “Química Bioinorgánica. Una ciencia interdisciplinar en desarrollo”, Encuentros multidisciplinares, Vol. 2, págs. 1-5.

Rehder, Dieter, Introduction to Bioinorganic Chemistry, Lecture notes, University of Lund, May/June 2008. [https://www.chemie.uni-hamburg.de/ac/rehder/Lund\\_BioinorgChem\\_08.pdf](https://www.chemie.uni-hamburg.de/ac/rehder/Lund_BioinorgChem_08.pdf). Último acceso 02/10/2017.

World Health Organization. Leishmaniasis. Fact sheet. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs375/en/>. Último acceso 01/10/2017.



