

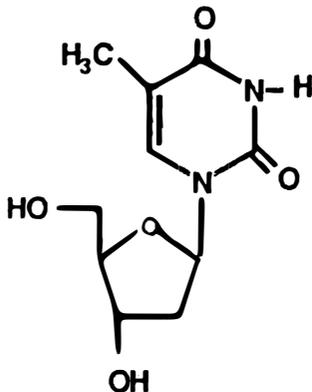
LIBERACION DE FARMACOS A TRAVES DE O-GLICOSIDOS

Eduardo Palomino P.

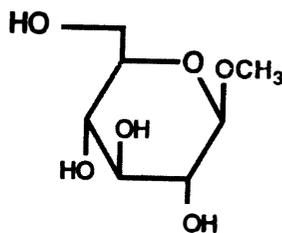
The Walker Cancer Research Institute, 110 E. Warren, Detroit, MI 48201.

INTRODUCCION

Pocas sustancias se encuentran más ampliamente distribuidas en la naturaleza que los glicósidos. De una manera simple, los glicósidos podrían ser definidos como carbohidratos derivatizados. Cuando los glicósidos se combinan con las bases púricas o pirimídicas (timina, citosina, adenina, etc.) a través de un enlace C-N forman los N-glicósidos, mejor conocidos como nucleósidos (I), que son componentes claves de los ácidos nucleicos (RNA, DNA). Cuando la conjugación se realiza a través de un



I. Timidina
(un nucleosido o N-glicósido)



II. β -D-Metil glucósido
(un O-glicósido)

enlace C-O, se conocen con el el término genérico de O-glicósidos (II) los cuales se encuentran en gran cantidad en el reino vegetal y escasamente en el reino animal .

La importancia de los N-glicósidos o nucleósidos es obvia y por ello se han realizado un gran número de investigaciones al respecto. El Cán-

cer ha sido la razón más poderosa para su estudio y casi todos los compuestos químicos con actividad anticancerígena, en una forma u otra, actúan sobre los ácidos nucleicos. El SIDA por su parte, ha puesto de manifiesto, una vez más, la importancia de los nucleósidos artificiales (AZT, DDC, DCI, etc.) como disruptores de la secuencia normal en ácidos nucleicos virales.

Los O-glicósidos, por otra parte, han sido históricamente ignorados por razones que a primera vista parecen obvias: los O-glicósidos son carbohidratos, los carbohidratos son azúcares y los azúcares son energía. Así, debido a una analogía generalizada, el potencial de los O-glicósidos como fármacos y sistemas de liberación ha pasado desapercibida. Sin embargo, el resurgimiento de algunos azúcares como potenciales supresores de la proliferación celular asociada con el cáncer, ha estimulado la investigación de los carbohidratos en general y de algunos O-glicósidos en particular.

TRANSPORTE Y SELECTIVIDAD

Entre los O-glicósidos de origen natural y de importancia médica figuran, los de la cáscara sagrada, aceite de wintergreen y, particularmente, los glicósidos cardiotónicos de la Digitalis, Convalaria, etc. (1).

En todos los casos, el aporte del azúcar en el cuadro general de acción clínica de los O-glicósidos ha sido relegado a un plano secunda-

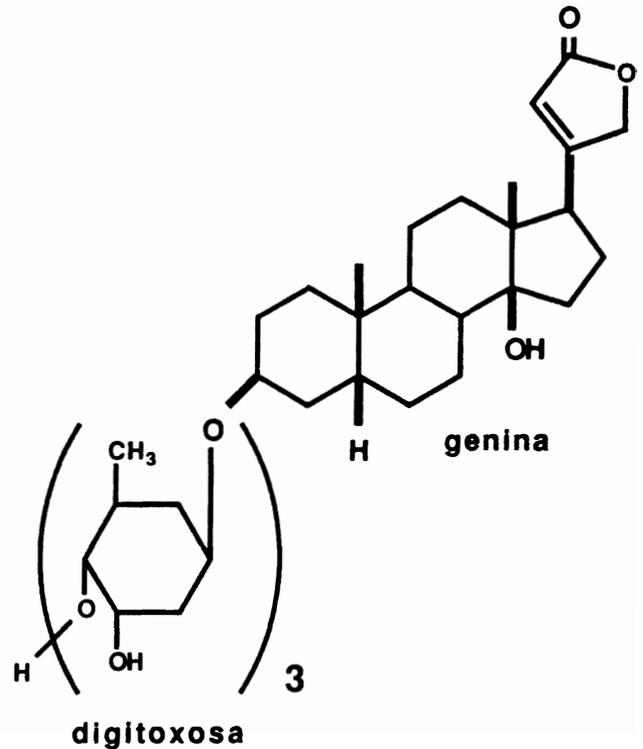
rio referido exclusivamente a la solubilidad. Sin embargo, una revisión a la literatura demuestra que éstos grupos carbohidratos tienen mucho que ver en la discriminación celular y en la selectividad del transporte. Por ejemplo, azúcares como la D-glucosa y la D-galactosa compiten en absorción cuando se les administra simultáneamente (2). Por otra parte, la L-glucosa y la L-galactosa no son transportados desde el lumen al torrente sanguíneo, lo cual pone de manifiesto que el transporte activo es estereoespecífico (3). El hecho de que muchos azúcares son transportados activamente dentro de la célula sugiere la presencia de receptores específicos que bien podrían usarse como marcadores de selectividad.

EL CASO DE LOS GLICOSIDOS CARDIOACTIVOS

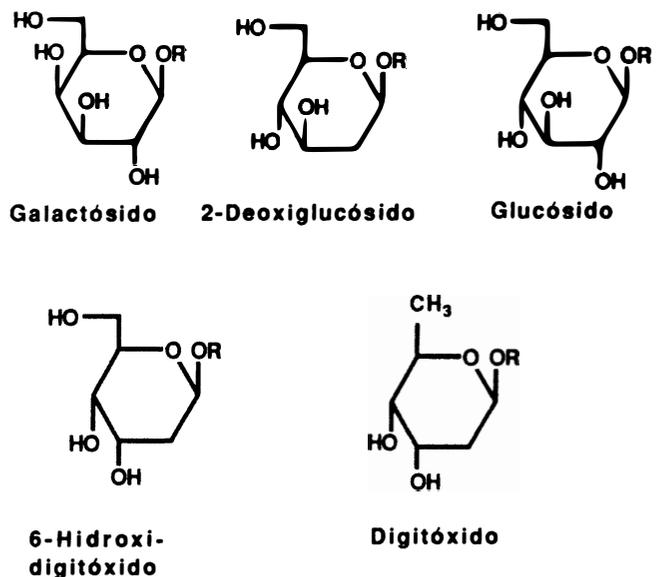
Los cardenólidos o glicósidos cardioactivos se utilizan clínicamente por su acción sobre el músculo cardíaco donde producen un aumento del tono, excitabilidad y contractilidad. A nivel molecular, estos compuestos inhiben la enzima Na⁺/K⁺-ATPasa, la cual está asociada con la "bomba de sodio" o el mecanismo por el cual las células excitables mantienen su potencial de reposo (1).

Los cardenólidos están constituidos por un azúcar unido a la genina o aglicón a través de un enlace O-glicósido. Un ejemplo de este tipo de compuestos los constituye la digitoxina [III]. Los estudios de relación entre la estructura química y la actividad biológica, realizados en años anteriores, establecieron que la genina elemento farmacológico, mientras que el azúcar tiene influencia en la absorción, el tiempo de vida media y el metabolismo.

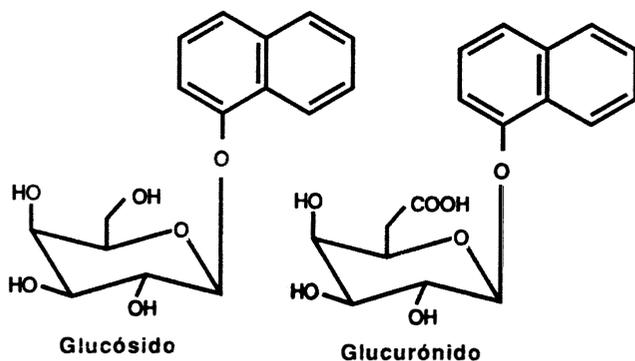
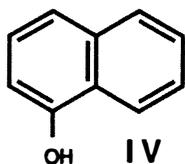
Cuando varía el azúcar en la molécula de



ladigitoxina (III) se presentan variaciones importantes en los resultados experimentales (4). El valor IC₅₀, o concentración molar requerida para inhibir 50% la enzima Na⁺/K⁺-ATPasa, aumenta en el orden galactósido > 2-deoxiglucósido > glucósido > 6-hidroxi-digitoxósido > digitóxido. Adicionalmente



la aglicona digitoxigenina tiene un IC_{50} un orden de magnitud mas bajo que el glucósido, y el Glucósido presenta menor actividad en la enzima de origen cerebral que en la de origen hepático. Estos resultados son indicativos de que el azúcar tiene un efecto importante en la afinidad celular mas allá de tan solo facilitar el tiempo de absorción, vida media y metabolismo como originalmente se había postulado.

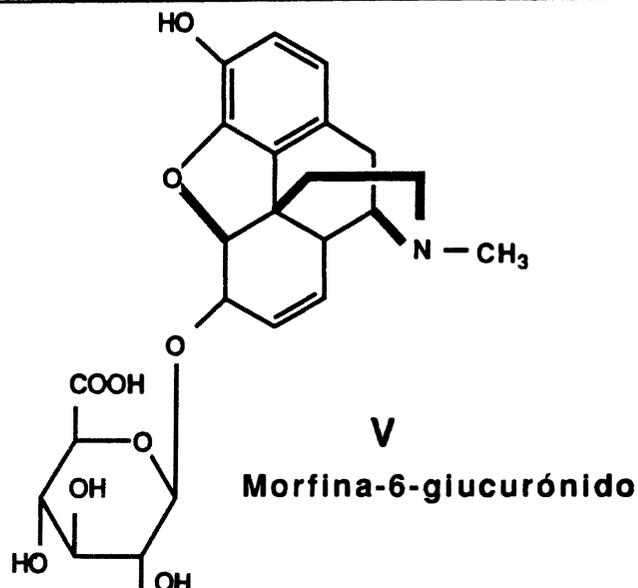


DEL METABOLISMO DE LOS GLICOSIDOS A LA SELECTIVIDAD CELULAR

Los principales productos de excreción metabólica del 1-naftol (IV) en roedores son el sulfato y el glucurónido en proporción de 7 a 3. Los productos del metabolismo del glucurónido de 1-naftol son el sulfato, el glucurónido y el 1-naftol (7: 2.7:03).

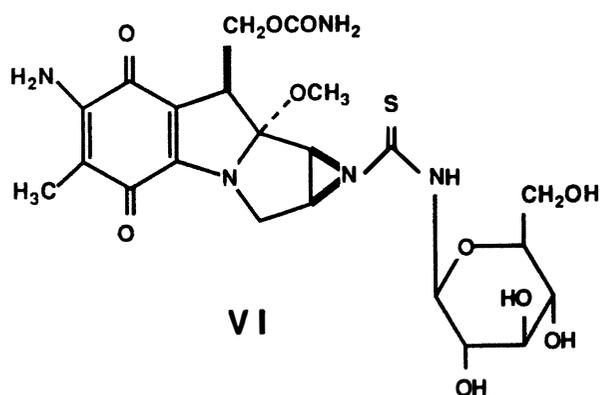
El metabolismo del glucósido del mismo 1-naftol, indica que el 50% se elimina en forma inalterada, 15% en forma de sulfato, 8% de glucurónido y 3% de 1-naftol (5).

El hecho de que los glicósidos y los gucurónidos

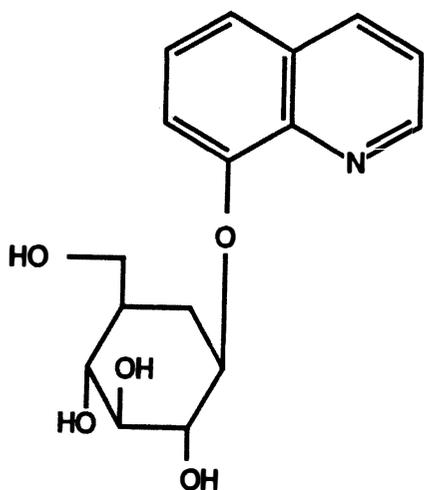


posean un metabolismo sui-generis contradice la creencia de que los azúcares unidos covalentemente a xenobióticos no tienen acción por sí solos y sólo sirven como vehículos de eliminación.

La importancia de éstas observaciones se demuestra en el hecho de que en fármacos como la morfina, la acción analgésica del derivado 6-glucurónido (V) es 60 a 200 veces mas potente que la morfina (6).



Existe alguna evidencia de que la acción del azúcar unida a xenobióticos está relacionada con la selectividad celular (7). Dado que existen



VII

mecanismos de transporte activo de azúcares a nivel de membrana, estos presuponen la existencia de receptores selectivos para los mismos. Este hecho se puede usar ventajosamente cuando se diseñan sistemas de entrega de fármacos que presentan elevada toxicidad, como es el caso de los anticancerígenos. Así por ejemplo, la mielotoxicidad de la Mitomicina C se reduce sustancialmente cuando se conjuga con un aminoazúcar como en el compuesto VI (7)

Igualmente, la 6-mercaptopurina se convierte en un tóxico selectivo contra células leucémicas L1210 pero no tóxica contra fibroblastos pulmonares normales cuando se derivatiza a su β -D-glucopirasonidouronamida (8).

En experimentos preliminares (9) el β -D-glucosido de la 8-hidroxiquinolina (VII) fue probado por su inhibición "in vitro" de las células leucémicas (L1210 y AML) y de las células normales (CFU). Los resultados obtenidos muestran que no sólo la toxicidad de la 8-hidroxiquinolina se reduce notablemente a concentraciones equivalentes cuando se conjuga con el azúcar, sino que la selectividad en las células cancerígenas se invierte. Así el β -D-

glucósido de la 8-hidroxiquinolina (VII) presenta una mayor toxicidad contra los cultivos celulares L1210.

Estos resultados, junto con las investigaciones en curso de los diferentes glucósidos, prometen una vía de derivatización de fármacos que no solo reduce la toxicidad asociada a ellos sino que pueden poseer discriminación celular (10) lo que los hace mas atractivos para el tratamiento del cáncer.

BIBLIOGRAFIA

1. Giese, A.C. *Cell Physiology*. Sanders & Co., Philadelphia, 1968: 310 - 33.
2. Crane, R.K. Hypothesis for mechanism of intestinal transport of sugars. *Fed. Proc.* 21: 1962, 891 - 5.
3. Katzung, B.G. *Basic & Clinical Pharmacology*. Appleton & Lange, Norwalk, 1989: 152 - 8.
4. Fullerton, D.S. Kihara, M., Deffo, T.; Kitatsuji, E.; Ahmed, K.; Simat, B.; From, A.H.L.; Rohrer, D.C. Cardiac Glycosides 1. A systematic study of digitoxigenin D-glucosides. *J. Med. Chem.* 27, 1984: 256-61.
5. Chem, W.H.; Dauterman, W.C. Studies on the metabolism and excretion of 1-naphthol, 1-naphthyl- β -D-glucuronide, and 1-naphthyl- β -D-glucoside in the mouse. *Toxic. Appl. Pharmacol.* 67, 1983, 303-9.
6. Carrupt P.A.; Testa, B.; Bechalany, A.; El Tayaar, N.; Descas, P.; Perrissoud, D. Morphine 6-glucuronide and morphine 3-glucuronide as molecular chameleons with unexpected lipophilicity. *J. Med. Chem.* 34, 1991: 1272-5.
7. Talebian, A.; Green, D.; Hammer, C.F.; McPherson, E.; Schein, P.S. New sugar mitomycin C analogues: preparation, murine P388 antitumor activity, and leukopenia induction. *J. Pharm. Sci.* 79, 1990:1105-8.
8. Parker, A.; Fedor, L. Ammonium 7H-purin-6yl 1-thio β -D-glucoyranosiduronate, a latent, selective anticancer agent. *J. Med. Chem.* 25,1982:11505-7.
9. Palomino, E. et. al. Resultados a ser publicados.
10. Coulson C. J. *Molecular Mechanisms of Drug Action*. Taylor & Francis, London, 1988.