

PROPIEDADES BIOLÓGICAS DE COMPLEJOS DE PLATA CON SULFACLOROPIRIDAZINA (SCP). ESTRUCTURA CRISTALINA DE Ag-SCP

Natalia Mosconi^a, Francesca Velluti^b, Cecilia Giulidori^a, Ana Pontoriero^a, María Victoria Rodríguez^c, Davi Fernando Back^d, Estela Hure^a, María H. Torre^{b*}, Marcela Rizzotto^{a*}

Áreas ^aQuímica General y ^cFarmacognosia, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, UNR, Suipacha 531, 2000 Rosario, Argentina [*rizzotto@iquir-conicet.gov.ar](mailto:rizzotto@iquir-conicet.gov.ar)

^bQuímica Inorgánica (DEC), Facultad de Química, UDELAR, Gral. Flores 2124, Montevideo, Uruguay. [*mtorre.quim@gmail.com](mailto:mtorre.quim@gmail.com)

^dLaboratório de Materiais Inorgânicos –LMI. Universidade Federal de Santa Maria (UFSM) - Rio Grande do Sul – Brasil.

Introducción

Hay en la actualidad un importante requerimiento de nuevas drogas antimicrobianas debido a diversos factores, entre ellos, la creciente resistencia a los antibióticos existentes.

En la búsqueda de nuevos compuestos con mejor actividad, se han estudiado complejos metálicos con sulfonamidas (1-3). En particular, la sulfadiazina argéntica es el principio activo de fármacos antimicrobianos usado exitosamente, de forma tópica, en la terapia de quemaduras. El desarrollo de nuevos medicamentos impone la necesidad de evaluar su potencial tóxico en modelos experimentales. Desde 1938, *Allium cepa* L (cebolla común) ha sido un material biológico de amplio uso en pruebas de laboratorio, debido al rápido crecimiento de sus raíces y a la respuesta de su material genético a la presencia de sustancias potencialmente cito y genotóxicas en medios líquidos. Además, es considerado un organismo estándar para pruebas rápidas, dado que existe una alta correlación con ensayos en mamíferos (4).

En el presente trabajo informamos la actividad antifúngica de dos complejos de plata(I) con SCP (uno heteroléptico, siendo los ligandos SCP y SCN⁻ y otro homoléptico: Ag-SCP), previamente obtenidos por nosotros, su evaluación con el *A. cepa test* y la estructura cristalina del complejo homoléptico.

Materiales y métodos

Cristalografía de RX: Los datos cristalográficos fueron obtenidos con un difractómetro Bruker APEX II CCD, radiación MoK α de monocromador de grafito. Las estructuras fueron resueltas por métodos directos usando SHELXS y refinadas por el método de mínimos cuadrados en F2 utilizando el paquete de software SHELXTL.

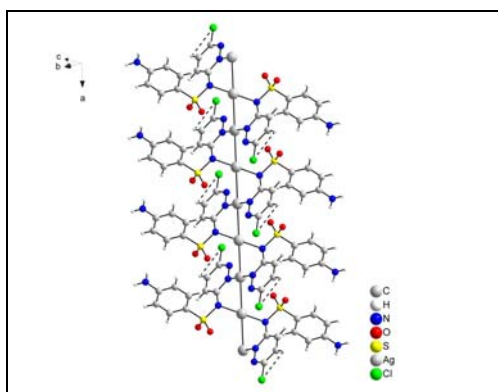
Determinación de propiedades antifúngicas: se determinó la concentración inhibitoria mínima (CIM) y la concentración fungicida mínima (CFM) de los complejos nombrados con los siguientes hongos patógenos oportunistas humanos: *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, *Microsporium gypseum*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*. Se utilizó el método de microdilución en caldo, siguiendo los lineamientos de "Clinical and Laboratory Standards Institute" (CLSI) (5).

Test de *A. cepa*: Bulbos jóvenes de *A. cepa* L (cebolla amarilla común) se colocaron, sucesivamente, por 48 h en contacto con agua mineral, 24 h en las soluciones a ensayar y nuevamente 24 h en agua mineral (tiempo de recuperación) (6). Longitud de raíces y sus características morfológicas se tomaron como parámetros macroscópicos. Se ensayaron soluciones de los complejos (0,125 g/L teniendo en cuenta datos de

CIM) y diluciones 1/2, 1/5, 1/20 y 1/100 de las mismas, 7 bulbos/solución. Controles: positivo: $K_2Cr_2O_7$ 1 mg/L, negativo: agua mineral comercial. Como parámetro microscópico se determinó índice mitótico (IM, en base a las metafases, anafases y telofases halladas. Se observaron 5000-6000 células) para evaluar la velocidad de división celular. *Preparación y tinción de los cromosomas:* los ápice radiculares fueron hidrolizados con HCl 5 M durante 5 min a temperatura ambiente antes de ser colocados, previo lavado con agua destilada, en reactivo de Schiff durante 15 min, en la oscuridad. Luego se cortó la zona meristemática y se colocó sobre un portaobjeto con una gota de orceína acética al 2% y se realizó la técnica del aplastado (squash) para obtener una capa unicelular. Se empleó un microscopio óptico Globe para observación, con magnificación 640X. Fotografías de preparados seleccionados se tomaron con un microscopio OLIMPUS BX40 con una cámara digital OLYMPUS D-560 ZOOM acoplada.

Resultados y Discusión

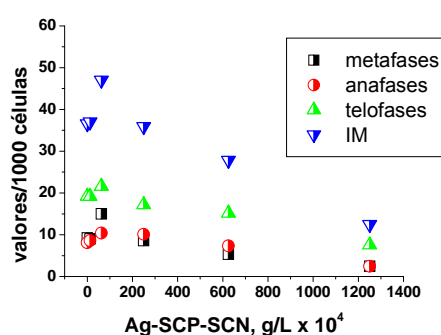
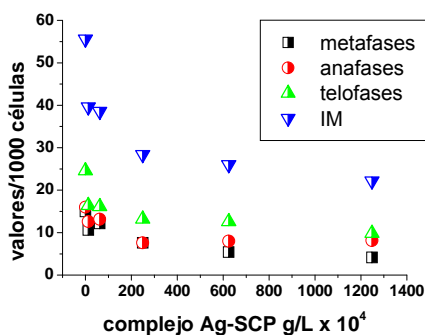
Se determinó la estructura cristalina por difracción de rayos X del complejo homoléptico formado entre Ag(I) y SCP, de fórmula empírica $C_{10}H_8 AgClN_4O_2S$, obtenido por cristalización en un gradiente de 9,7 mL DMSO y 0,3mL H_2O .



Se trata de un compuesto polimérico con enlaces metal-metal. Sistema cristalino, grupo espacial: Monoclinico, P21/n

Los resultados de la determinación de la CIM y la CFM, en $\mu\text{g/mL}$, indican que, mientras ninguno de los microorganismos ensayados fue sensible a la SCP (CIM > 250 $\mu\text{g/mL}$), ambos complejos presentaron actividad antifúngica (la mayoría de las CIM entre 31,25 y 62,5). Es de destacar que los menores valores correspondieron a levaduras, destacándose el valor de 15,6 $\mu\text{g/mL}$ para *C. neoformans*.

Los resultados de los estudios citogenéticos están resumidos en las siguientes figuras.



El IM es un parámetro que estima la frecuencia de la división celular. Las aberraciones cromosómicas están caracterizadas por cambios tanto en la estructura de los cromosomas como en su número. Pueden ocurrir espontáneamente o por la exposición a agentes físicos o químicos, siendo una de las causas principales de varios tipos de cáncer (7).

Para ambos complejos se observa influencia de la concentración sobre los valores de las distintas fases mitóticas, que disminuyen a medida que la concentración aumenta. Es de destacar que no se observaron aberraciones cromosómicas.

Conclusiones

Los complejos obtenidos presentaron una moderada actividad antifúngica. Aunque son necesarias más pruebas biológicas, es promisorio que no se observaran aberraciones cromosómicas con el *A. cepa test*

Bibliografía

- 1) E. Kremer, G. Facchin, E. Estévez, P. Alborés, E.J. Baran, J. Ellena, M. H. Torre (2006) *J. Inorg. Biochem.* 100:1167-1175
- 2) M. Mondelli, V. Bruné, G. Borthagaray, J. Ellena, O. R. Nascimento, C.Q. Leite, A.A. Batista, M. H. Torre (2008) *J. Inorg. Biochem.* 102 285-292
- 3) Monti L.; Pontoriero A., Mosconi N., Giulidori C., Hure E., Williams P., Rodriguez M. V., Feresin G., Campagnoli D., Rizzotto M. (2010) *Biometals*, 23:1015-1028
- 4) Morais Leme D, Marin-Morales MA. (2009) *Mutat Res*; 682:71
- 5) NCCLS, National Committee for Clinical Laboratory Standards (2002) *Method M27-A2*, 2nd ed. Wayne Ed 22(15):1-29
- 6) Nieva Moreno M, Zampini I, Ordoñez R, Jaime G, Vattuone, M, Isla MI (2005) *J Agric Food Chem* 53:8957-8962
- 7) Daniela Morais Leme, Dejanira de Franceschi de Angelis, Maria Aparecida Marin-Morales (2008) *Aquatic Toxicology* 214-219