



Casiopea, la belleza de la cura

Hugo Rico

La Dra. Lena Ruiz Azuara es uno de los más distinguidos miembros del Sistema Nacional de Investigadores, sus líneas de investigación la llevaron a trabajar con los compuestos de cobre conocidos como Casiopeinas®, que tienen actividad anticancerosa. Cuenta con innumerables reconocimientos nacionales e internacionales y acaba de ser nombrada miembro distinguido de la Royal Society of Chemistry.

La historia

México es un país con graves problemas de violencia, maltrato y discriminación de las mujeres, por lo que es un orgullo poder hablar de investigadoras que lograron vencer al sistema y convertirse en ejemplos para una sociedad ávida de heroínas sin capa. En mi carrera como estudiante de la Facultad de Química he conocido a distinguidas investigadoras que son un ejemplo de vida, como la Dra. Noráh Yolanda Barba Behrens o la Dra. Martha Eugenia Albores Velasco, ambas investigadoras de la Facultad de Química de la UNAM.

En esta ocasión quiero escribir sobre una mujer que es símbolo de constancia y esfuerzo: Lena Ruiz Azuara. Fui su estudiante en un seminario

sobre química medicinal y ahí fue cuando conocí su gran trayectoria. Ella comenzó en la investigación cuando terminó la carrera de química en 1968, aquel año que muchos recordarán porque el 2 de octubre no se olvida. La Dra. Ruiz Azuara recibió el grado académico de doctora en 1974 en la Universidad de Edimburgo, Reino Unido. Su afección de conocimiento la llevó a trabajar como estudiante de posdoctorado en diferentes universidades: en 1980 en Las Cruces, Nuevo México; en 1981 en Cambridge, Reino Unido y en 1990 en Lyon, Francia. Lena Ruiz Azuara es profesora titular en la Facultad de Química de la UNAM desde 1975. Son muchos los premios y distinciones que ha recibido y enlistarlos llevaría parte de este artículo, por lo que sólo mencionaré el último reconocimiento, el nombramiento de miembro distinguido que le otorgó la Real Sociedad de Química del Reino Unido, la más antigua y con mayor prestigio en el mundo.

Su entusiasmo por la química la llevó a crear espacios de comunicación científica, por ejemplo “La ciencia más allá del aula”, un encuentro semanal en el que cada jueves a las 13:00 horas en el auditorio B de la Facultad de Química, se reúnen alumnos de diversas facultades para escuchar una ponencia de algún reconocido investigador. Las líneas de investigación que se exponen son variadas, por lo que resulta interesante acudir cada semana. Recientemente se creó el vínculo entre la Sociedad Química de los Estados Unidos y la Sociedad Química de México para organizar pláticas en línea con investigadores de primer nivel, con contenidos de vanguardia pero dirigidos a un público de habla hispana, aquí el enlace: <https://www.acs.org/content/acs/en/acs-webinars/spanish.html>.

Parte de la vida de Lena Ruiz Azuara fue el trabajo que realizó en el área de química inorgánica de la Facultad de Química, donde dejó su legado de sabiduría, particularmente utilizando un metal: el cobre.

Algunas propiedades del cobre

El cobre es tal vez uno de los elementos más conocidos de la tabla periódica. Este metal es muy versátil y sus usos van desde la fabricación de medallas

del tercer lugar en las competencias deportivas, hasta su empleo en esculturas, cañerías para el agua, utensilios de cocina, materiales eléctricos o en aleaciones con otros metales. Su maleabilidad lo hace un elemento multifacético y además es esencial para los seres humanos. El cobre está ampliamente distribuido en todos los continentes y se puede extraer unido al azufre o como óxido de cobre. Este último es un elemento disponible y económico en comparación a otros metales como el oro o el platino.

El cobre también es común en medios biológicos en su estado de oxidación +1, pérdida de un electrón, o usualmente en su estado de oxidación +2, pérdida de dos electrones.

El cobre en el organismo humano

El cobre es un elemento esencial para el buen funcionamiento metabólico y fisiológico de las células. Un adulto de 70 kg de peso tiene aproximadamente 135 mg de cobre distribuidos en riñón, cerebro, hígado y corazón.

El cobre interviene en numerosos procesos metabólicos pues se encuentra en numerosas enzimas –proteínas que aceleran o retardan una reacción–. Las funciones del cobre son fundamentalmente la transferencia de electrones de un compuesto a otro. Por ejemplo la enzima citocromo c oxidasa recibe electrones de una pequeña proteína llamada citocromo c, que genera energía en el organismo al degradar compuestos grandes a pequeños. Este proceso de degradación se lleva a cabo en diferentes partes de la célula y comienza con la glucosa para finalmente obtener dióxido de carbono.

Otro ejemplo de las funciones del cobre en estructuras proteicas es una reacción de intercambio de electrones entre la enzima citosólica superóxido dismutasa que contiene cobre y un ión de oxígeno cargado negativamente, conocido como superóxido. Esta reacción da como resultado oxígeno y peróxido de hidrógeno. Por ejemplo, en la Universidad de California, Estados Unidos, modificaron el genoma de algunos ratones para que crecieran sin la enzima superóxido dismutasa y murieron a los pocos días por generar especies de oxígeno que pueden reaccionar fácilmente; estos

compuestos son conocidos como especies reactivas de oxígeno y afectan las proteínas, las enzimas y el ADN, entre otros, ocasionando severos daños en el organismo.

Casiopea y Casiopeínas®

Con el conocimiento del cobre como parte fundamental del metabolismo humano, la Dra. Lena Ruiz orientó sus investigaciones en este metal. Allá por la década de 1970, Lena Ruiz Azuara y su grupo de trabajo comenzaron la aventura de explorar unos compuestos conocidos como Casiopeínas®. Se trata de estructuras de cobre que a simple vista se asemejan en su geometría cuadrada al *cis*-platino, un compuesto de platino que se utiliza en una diversidad de terapias como agente anticanceroso (ver “Cisplatino, el superhéroe” en <http://cienciorama.unam.mx/>).

La relevancia de las Casiopeínas® consiste en que son una alternativa a las terapias con platino que se utilizan hoy en día y que conllevan problemas como la alta toxicidad para las células y tejidos sanos, y efectos secundarios como pérdida de cabello, mareos y vómitos (ver “Y la lucha contra el cáncer sigue...” <http://cienciorama.unam.mx/>). El uso de Casiopeínas® en las quimioterapias disminuye su costo, pues el platino es mucho más caro que el cobre, y sus efectos anticancerosos son similares a los compuestos que actualmente se utilizan en ellas. Además impiden la reproducción celular, inhiben el desarrollo y multiplicación de las células cancerosas, y por supuesto, es orgullosamente hecho en la UNAM.

La Dra. Lena Ruiz y su grupo de trabajo han desarrollado alrededor de cien Casiopeínas®, que tienen la característica común de tener un átomo de cobre +2 como elemento principal. En ellas el cobre puede unirse a compuestos que tienen oxígeno o nitrógeno, conocidos como ligantes, porque tienen la capacidad de unirse a centros metálicos y formar compuestos más grandes llamados complejos o compuestos de coordinación (ver “Metales tóxicos o medicamentos” en <http://cienciorama.unam.mx/>).

Los ligantes que se han utilizado para formar estas estructuras con cobre, son compuestos que tienen dos átomos de nitrógeno. También pueden unirse a compuestos que tienen dos átomos de oxígeno. Se han utilizado otros compuestos con el fin de unirse al cobre, como los α -aminoácidos que se unen por un átomo de oxígeno y un átomo de nitrógeno.



Figura 1. Estructura general de las Casiopeínas®. Los ligantes que se han unido al cobre son la fenantrolina o bipyridina, de esta forma la molécula se une con dos nitrógenos al metal, representados como N^N. También puede unirse a compuestos que tengan dos átomos de oxígeno, como es el caso de los compuestos acetilacetona o salicilaldehído representados por L^L, pero los podríamos representar como O^O debido a que se unen por dos átomos de oxígeno; pueden ser combinación de átomos como en el caso de los α -aminoácidos que se unen por un átomo de oxígeno y un átomo de nitrógeno, el cual se representa como N^O.

Existen varias patentes del grupo de trabajo de Lena Ruiz Azuara que implican a las Casiopeínas®, tres en los Estados Unidos en 1992, 1996 y 1997 y dos en México en 1990 y 1993. Cinco patentes sobre compuestos con una promisorio actividad anticancerosa hablan muy bien del grupo de trabajo de

la Dra. Lena, sobre todo en un país que le da poca importancia a la actividad científica. Lo anterior se demuestra en muchos rubros, entre ellos los pocos científicos por habitante que tiene México o los recientes recortes a las becas de alumnos de posgrado que otorga el CONACyT (ver “¿Recortes a la ciencia? su divulgación como respuesta necesaria”, en <http://cienciorama.unam.mx/>).

Otro de los logros de este grupo de trabajo es la introducción de la Casiopeína Illia[®] a la primera fase de estudios clínicos, es decir, pruebas con humanos. Éste es uno de los compuestos más estudiados dentro de las Casiopeínas[®], y se sabe que inhibe la respiración celular y la síntesis de ATP, lo que afecta a la célula, sobre todo a la célula cancerígena que requiere de mucha energía para llevar a cabo estas funciones vitales. No obstante aún quedan algunas dudas sobre el mecanismo de acción de las Casiopeínas, particularmente de la Casiopeínallia[®].

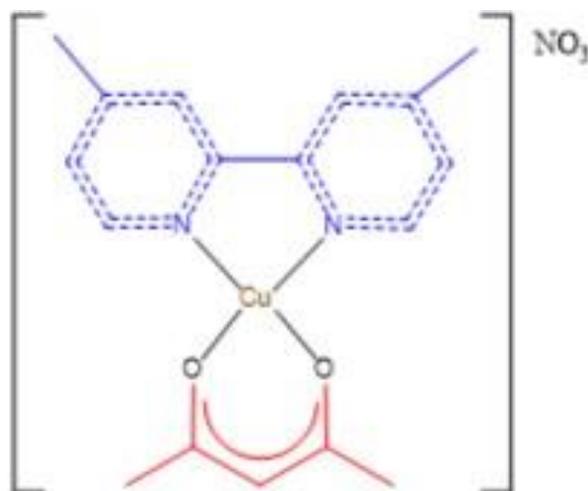


Figura 2. Estructura de la Casiopeínallia[®]. Esta estructura de cobre tiene un ligante bipyridina (en azul) y un ligante acetil acetionato (en rojo) en el centro se encuentra el cobre uniendo a estos dos ligantes.

La Casiopeína Illia[®] se ha estudiado por varios años, pero el desarrollo de un fármaco, desde la idea hasta su colocación en un estante de un farmacia, es un proceso largo y costoso (ver, “El viaje de los fármacos por el cuerpo

humano”, en <http://cienciorama.unam.mx/>). Desde la idea hasta la síntesis y elucidación estructural del compuesto pasan alrededor de tres a cuatro años. Una vez superada esta fase se comienza con la etapa de pruebas preclínicas. Uno de los puntos a investigar es el efecto del compuesto en las células, en este punto la obtención de la concentración inhibitoria 50 (CI₅₀) es muy importante. Este valor es la concentración a la cual el compuesto inhibe la reproducción celular en un 50%, es decir, la concentración a la que un compuesto mata la mitad de la población de las células en un cultivo, y esta concentración se usa para comparar diferentes compuestos. A esta etapa le siguen pruebas con pequeños mamíferos, generalmente ratones, conejos u otros. Terminada esta fase comienzan las pruebas en humanos o etapa clínica. Ésta se divide en tres partes: la primera es aquella en que se encuentra la Casiopeína Illia[®], que consiste en pruebas con voluntarios humanos sanos, la población a estudiar es pequeña. En las dos etapas siguientes se incrementa el número de voluntarios y éstos son enfermos. El total de tiempo de pruebas implica de 15 a 20 años, en el mejor de los casos. Y la inversión puede estar entre 300 y 600 millones de dólares por molécula que se estudia. Como se ve, el trabajo es titánico, sólo con el tiempo sabremos el futuro de este compuesto.

Desarrollo de un fármaco



Figura 3. Tiempo y dinero que se invierte en un fármaco para superar las diferentes fases desde la idea hasta la estrategia de venta.

Casiopea en voz de Lena Ruiz

Escuchar a Lena Ruiz Azuara hablar de química medicinal es estimulante y si habla de las Casiopeínas[®] es altamente recomendable. El nombre Casiopeínas[®] es en realidad más filosófico que científico de acuerdo con la Dra. Ruiz. Casiopea proviene del nombre que la mitología griega le dio a una mujer muy hermosa cuya belleza y orgullo provocaron la ira de Poseidón. Según un oráculo la única manera de que Casiopea se salvara del castigo de Poseidón era que sacrificara a su hija Andrómeda. Se cuenta que Perseo rescató de la muerte a Andrómeda y Poseidón castigó a Casiopea dejándola en el cielo atada a una silla.

Lo cierto es que del estudio de las Casiopeínas® sigue el proceso de estar en el anaquel de una farmacia y que puedan curar o mitigar los padecimientos de los enfermos.

Lena Ruiz Azuara nombró a sus compuestos como esta reina, esposa del rey Cefeo de Etiopía, según la mitología griega. Casiopea fue hermosa coinciden varios autores, estas Casiopeínas® tienen una belleza sin igual, la belleza de la cura.

Imágenes

Portada: <http://www.conacytprensa.mx/index.php/ciencia/salud/366-nota-30-oct-el-cobre-un-elemento-anticancerigeno>

Referencias

- Li, Y., Huang, T.T., Carlson, E.J., Melov, S., Ursell, P.C., Olson, J.L., Yoshimura, M.P., Berger, C., Chan, P.H., Wallace, D.C., Epstein, C.J., “Dilated cardiomyopathy and neonatal lethality in mutant mice lacking manganese superoxide dismutase”, *Nat. Genet.*, **1995**, *11*, 376-381.
- Ruiz Azuara, L., Bravo Gómez, M.E. Copper, “Compounds in Cancer Chemotherapy”, *Current Medicinal Chemistry*, **2010**, *17*, 3606-3615.
- Becco, L., García-Ramos, J.C., Ruiz Azuara, L., Gambino, D., Garat, B., “Analysis of the DNA interaction of copper compounds belonging to the Casiopeínas® antitumoral series”, *Biol Trace Elem Res.* **2014**, *161*, 210-215.