

La medicina del futuro y las investigaciones en el cerebro a través de las técnicas llamadas Caballo de Troya

The medicine of the future and brain research using Trojan Horse techniques

Monserrat Yesenia Garrido Santos ^a, Mayra Cuéllar Cruz ^b, Abel Moreno ^{c*}

Abstract:

Nowadays, there is a growing interest in neuroscience focused on developing new drugs against brain diseases. The mechanisms of action of certain medications have made it plausible to use ‘Trojan Horse Techniques’ Transferrin-Based Methods to pass through the blood-brain barrier (BBB). The use of X-ray diffraction on the synchrotron facilities will play a significant role in obtaining high-resolution 3D structures. This article will show all these aspects of the future of brain medicine.

Keywords:

Human transferrins, ligands, drug design, X-rays, synchrotron radiation

Resumen:

Actualmente, hay un creciente interés en neurociencias enfocadas en el desarrollo de nuevos fármacos contra las enfermedades del cerebro. Los mecanismos de acción de ciertos medicamentos hacen posible el uso de las técnicas llamadas “Caballo de Troya” basadas en transferrinas humanas para cruzar la barrera hematoencefálica. El uso de la difracción de rayos X en las instalaciones del sincrotrón juega un papel importante en la obtención de estructuras tridimensionales de alta resolución. Este artículo mostrará los aspectos futuros de la medicina del cerebro.

Palabras Clave:

Transferrinas humanas, ligandos, diseño de fármacos, rayos-X, radiación sintrotrón

Introducción

Actualmente ha habido un interés muy grande en el estudio del cerebro y las enfermedades neurodegenerativas. Sin embargo, desde hace tiempo ha surgido un interés en estudiar el papel que juegan las transferrinas humanas, las proteínas que son las únicas que pueden pasar la barrera hematoencefálica y llevar hierro al cerebro. Esta capacidad fisiológica que tienen las transferrinas humanas podría utilizarse como una

estrategia tipo Caballo de Troya para ingresar moléculas específicas encubiertas y llegar al cerebro de manera adecuada y efectiva (Fig. 1).

La ciencia actual permite desarrollar investigaciones multidisciplinarias que nos permiten sintetizar moléculas (ligandos) que tengan la capacidad de enlazarse químicamente a las transferrinas humanas y que posean además propiedades anticancerígenas, por ejemplo.

^a Universidad Nacional Autónoma de México | Instituto de Química | Ciudad Universitaria, Ciudad de México. México, <https://orcid.org/0009-0005-9832-4023>, Email: monse201996@hotmail.com

^b Universidad de Guanajuato | Departamento de Biología | División de Ciencias Naturales y Exactas | Guanajuato, Gto. México, <https://orcid.org/0000-0002-6616-7917>, Email: mcuellar@ugto.mx

^c Universidad Nacional Autónoma de México | Instituto de Química | Ciudad Universitaria, Ciudad de México. México, <https://orcid.org/0000-0002-5810-078X>, Email: [carmo@unam.mx](mailto:carcamo@unam.mx)

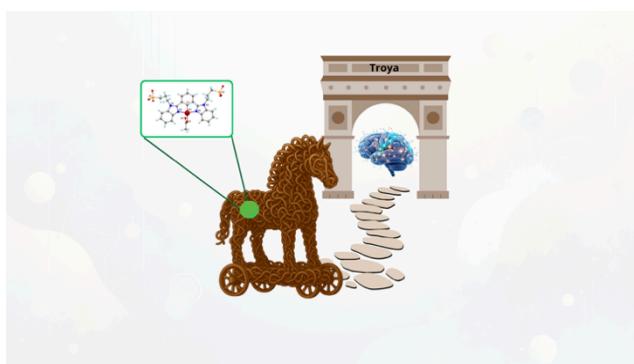


Figura 1. Caballo de Troya. ¿Hay moléculas dentro?

¿Qué sabemos sobre las transferrinas humanas y ligandos con metales?

La interacción de ligandos que en su estructura contienen metales de transición con proteínas biológicas es uno de los temas más relevantes en la frontera entre la biología estructural, la bioinorgánica y la farmacología molecular. Entre estas proteínas destaca, la transferrina humana (Tf), que es la principal proteína involucrada en la homeostasis del hierro, cuya función es el transporte seguro de hierro una vez que este ha sido absorbido y exportado hacia la circulación sanguínea, almacenamiento y uso en el interior de las células que lo requieren [1]. La información estructural de la transferrina (Tf) como una glicoproteína plasmática de aproximadamente 80 kDa, cuya estructura se encuentra dispuesta por dos lóbulos homólogos, uno N-terminal y un C-terminal y a su vez está unida por un péptido no estructurado. Ambos, a su vez, se subdividen en dos dominios, entre los cuales se localiza un sitio de unión a metales, de manera específica a hierro férrico (Fe^{3+}), de manera reversible mediante un enlace de coordinación. [2, 3]

¿Por qué son importantes las transferrinas en biomedicina?

La transferrina es de principal interés biomédico debido a su mecanismo de endocitosis mediada por el receptor. A su vez, se han estudiado las propiedades del sitio de unión al hierro, a partir de su capacidad de unir otros metales de la primera y segunda serie de transición (zinc, cromo, cobalto, manganeso, cadmio, níquel, galio, indio y aluminio). Sin embargo, no se ha descrito la unión de los metales más pesados de la tercera serie de transición como platino (Pt) y rutenio (Ru). [4] Debido a la similitud química entre Fe^{3+} y Ru^{3+} (radio iónico, carga y geometría preferente), los complejos de rutenio pueden interactuar con transferrina de manera análoga, lo que ha despertado gran interés en el desarrollo de metalofármacos de rutenio con selectividad tumoral. [5]

La química inorgánica en acción, el papel de los metales en biomedicina

En este contexto, la creciente importancia del uso de los complejos de platino y rutenio como agentes

anticancerígenos, citotóxicos, antimetastásicos y en terapias combinadas contra enfermedades neurodegenerativas permite conocer los posibles mecanismos de distribución fisiológica de estos metales. Además, es necesario desarrollar complejos de platino y rutenio con actividad tumoral específica para contrarrestar la nefrototoxicidad y la ototoxicidad de estos compuestos (Fig. 2). [4]

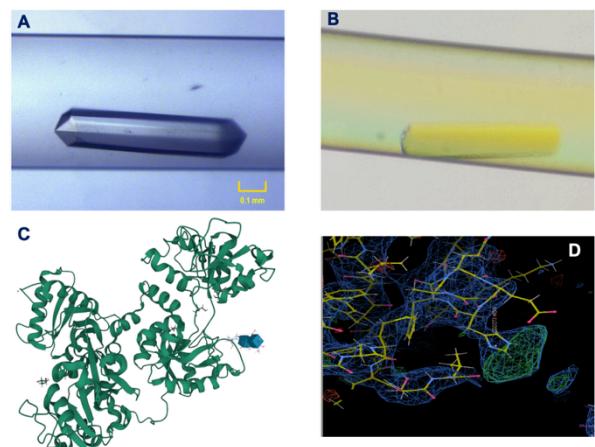


Figura 2. A) Cristales de transferrina sin ligando; B) con ligando en amarillo; C) la estructura de rayos-X (código PDB: 2HAV) y D) la densidad electrónica del ligando potencialmente localizado en la estructura (color verde).

La cristalografía de proteínas, una ciencia transversal para elucidar estructuras 3D

Por otro lado, la cristalografía de rayos X es una técnica de resolución estructural más conocida que nos permitiría encontrar detalles químico-estructurales de esta interacción. La cristalografía de biomoléculas consiste en hacer incidir un haz de rayos X sobre un cristal de la molécula (biológica o inorgánica) en estudio, con la finalidad de obtener un patrón de difracción que brinde información para generar un mapa de densidad electrónica, con lo cual se pueda construir un modelo tridimensional de la estructura de la macromolécula. Esta técnica también permite visualizar ligandos de interés biomédico dentro del sitio activo de la proteína, donde las diferencias de densidad entre la proteína sola y el complejo proteína-ligando revelan las interacciones específicas (enlaces, distancias y orientación). [6-8] El análisis cristalográfico de complejos proteína-ligando requiere fuentes intensas de radiación de rayos X, como las disponibles en instalaciones del tipo sincrotrón.

Conclusión

Todo esto configura la Medicina del Futuro, término acuñado recientemente, donde convergen la química, la biología, la genética y las ciencias de la salud, para lograr proezas médicas que, con las tecnologías actuales que tenemos, no hubiese sido posible llevar a cabo investigaciones tan impresionantes en el pasado y hoy se hacen realidad.

Agradecimientos

Este trabajo se realizó gracias al apoyo financiero otorgado a Mayra Cuéllar Cruz por el Proyecto No. CBF-2025-I-174 de la SECIHTI. Abel Moreno agradece al proyecto PAPIIT de la DGAPA-UNAM No. IN206125 por el apoyo para este proyecto. Monserrat Yesenia Garrido Santos agradece a la SECIHTI por la beca otorgada para realizar los estudios de doctorado (CVU 1162018) y al Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México.

Referencias

- [1] Chang YD, Ed. (2019). Brain Iron Metabolism and CNS diseases. vol 1173. Advances in experimental medicine and biology. Singapore: Springer. doi: 10.1007/978-981-13-9589-5.
- [2] Campos-Escamilla C, Siliqi D, Gonzalez-Ramirez LA, Lopez-Sanchez C, Gavira JA, Moreno A. X-ray Characterization of Conformational Changes of Human Apo- and Holo-Transferrin. *Int J Mol Sci.* 2021 Dec 13;22(24):13392. doi: 10.3390/ijms222413392.
- [3] Fernandes, MA *et al.* (2020). A Review of properties, delivery systems and Analytical Methods for the characterization of monomeric glycoprotein transferrin. *Crit.Rev. Anal. Chem.* pp 1-12. doi: 10.1080/10408347.2020.1743639.
- [4] Stjernholm R, et al. *Bioinorganic Chemistry.* 9, 277-280 (1978).
- [5] Kratz, F., Hartmann, M., Keppler, B. K., & Messori, L. (1994). *The binding properties of two antitumour ruthenium(III) complexes to apotransferrin. Journal of Biological Chemistry,* 269(4), 2581-2588. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(17\)41984-3](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(17)41984-3).
- [6] Guinier, A. (1939) La diffraction des rayons X aux très petits angles: Application à l'étude de phénomènes ultramicroscopiques. *Ann. Phys.* 11,161-237.
- [7] McPherson, A., & Gavira, J. A. (2014). Introduction to protein crystallization. *Acta Crystallographica Section F: Structural Biology Communications,* 70(1), 2–20. <https://doi.org/10.1107/S2053230X13033141>
- [8] Svergun, DL. (1999). Restoring low resolution structure of biological macromolecules from solution scattering using simulating annealing. *Biophys.J.* 76, 2879-2886.