



**Universidad
de La Laguna**



**Facultad de Farmacia
UNIVERSIDAD LA LAGUNA**

Trabajo de Fin de Grado

COMPUESTOS ANTITUMORALES BASADOS EN PLATINO

Alumno: **Javier Camilo Juliá Pajuelo**

Tutora: **Dra. Rita Hernández Molina**

La Laguna, Julio 2020

ÍNDICE

RESUMEN	II
OBJETIVOS, MATERIALES Y MÉTODOS	IV
1. INTRODUCCIÓN	1
2. CISPLATINO	2
2.1. Historia del descubrimiento del cisplatino	2
2.2. Farmacocinética	3
2.3. Mecanismo de acción	3
2.3.1. Complejación con ADN	4
2.3.2. Complejación con otras estructuras	5
2.4. Indicación terapéutica	6
2.5. Resistencia celular	6
2.6. Reacciones adversas	7
2.6.1. Agentes de rescate	7
3. COMPLEJOS POSTERIORES AL CISPLATINO	9
3.1. Complejos de nueva generación	9
3.1.1. Carboplatino	9
3.1.2. Oxaliplatino	10
3.2. Complejos no clásicos	11
3.2.1. Nedaplatino	12
3.2.2. Lobaplatino	12
3.2.3. Heptaplatino	13
3.2.4. Satraplatino	13
3.2.5. Picoplatino	14
3.3. Otras estrategias en desarrollo	14
3.3.1. Geometría <i>trans</i>	14
3.3.2. Inserción en liposomas	15
3.3.3. Activación en tejido tumoral	15
4. CONCLUSIONES	16
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	17

RESUMEN

El presente trabajo de fin de grado pretende realizar una revisión bibliográfica de los complejos de platino con actividad antineoplásica. El primero de estos compuestos fue el cisplatino, descubierto en los sesenta por Rosenberg y colaboradores de forma accidental, siendo aprobado en 1978 por la FDA. Esto dio comienzo a una nueva línea de investigación en busca tanto de otros complejos de platino como de otros metalofármacos con actividad antitumoral.

Se explican los mecanismos de acción citotóxica de este grupo de fármacos, que consisten principalmente en la formación de aductos con el ADN y a través de la interacción con diversas organelas y estructuras celulares, como proteínas de diversa índole, la membrana plasmática o el retículo endoplasmático entre otros. Todos estos mecanismos interfieren en la replicación del ADN, la síntesis de proteínas y otros procesos, desembocando en la apoptosis de las células neoplásicas.

También se realiza un repaso de los efectos adversos que tanto el cisplatino como otros compuestos posteriores pueden tener, siendo relevantes la ototoxicidad, neurotoxicidad y la nefrotoxicidad, resultando ser esta última la limitante en la dosis a administrar a los pacientes. Las células cancerígenas, además, desarrollan ciertas resistencias a este tipo de fármacos, ya sea disminuyendo la entrada o aumentando la eliminación del interior celular, así como la capacidad de eliminar los aductos de platino del ADN.

Ante estos problemas, se han investigado nuevos complejos de platino, con intención de minimizar los efectos adversos y potenciar el efecto antitumoral, los cuales se resaltan en este trabajo. El carboplatino y el oxaliplatino, fármacos de nueva generación, supusieron un enorme avance ante esta problemática respecto al cisplatino, aunque presentando igualmente ciertas limitaciones, efectividad en un diferente rango de tumores o la existencia de efectos adversos de diferentes características a los que el cisplatino posee. Posteriormente, se han desarrollado un gran número de complejos, denominados no clásicos, de los cuales hay que resaltar el nedaplatino, heptaplatino y lobaplatino, aprobados para su uso en diversas regiones de Asia, y el picoplatino y el satraplatino, complejos con características prometedoras. Además de mencionarse alguna estrategia actual en el desarrollo de nuevos fármacos, como la inclusión en liposomas.

ABSTRACT

The aim of the present work is to carry out a bibliographic review of antitumoral platinum complexes with antineoplastic activity. The first of these compounds incorporating platinum in its structure was cisplatin which was accidentally discovered in the sixties by Rosenberg et al., being approved in 1978 by the FDA. This led to the start of a new research line to search both other platinum complexes and other metallodrugs with antitumoral activity.

The mechanisms of cytotoxic action of this group of drugs are explained, mainly through the formation of adducts with DNA and through interaction with various organelles and cellular structures, such as proteins of various kinds, the plasma membrane or the endoplasmic reticulum, among others. All these mechanisms interfere with DNA replication, protein synthesis, and other processes, leading to the apoptosis of neoplastic cells.

A review of the adverse effects that both cisplatin and other subsequent compounds may have is also carried out, such as ototoxicity, neurotoxicity and nephrotoxicity, the latter being the dose-limiting variable in the administration to patients. In addition, cancer cells, develop certain resistance to this type of drug, either by reducing its entry or by increasing the rate of its elimination once inside the cell, as well as the ability to eliminate the platinum adducts in DNA through the own repair system of the DNA.

Given these problems, new platinum complexes have been investigated, with the intention of minimizing the adverse effects and enhancing the antitumor effect, which are also highlighted in this work. New generation drugs such as carboplatin and oxaliplatin represented an enormous advance in this problem compared to cisplatin, but they were not exempt from its peculiarities, *e.g.* their use in treating different cancers or the existence of different adverse effects from those of cisplatin. Another large number of complexes have been developed that are defined as non-classical, of which we must highlight nedaplatin, heptaplatin and lobaplatin, which have been approved for use in various regions of Asia, and picoplatin and satraplatin, both presenting promising characteristics. In addition current development in strategies of new drugs such as their inclusion in liposomes is mentioned.

OBJETIVOS, MATERIALES Y MÉTODOS

El objetivo de este trabajo es en primer lugar presentar el desarrollo histórico de fármacos antineoplásicos basados en platino, desde el descubrimiento del cisplatino hasta las investigaciones más actuales. De igual manera, resaltar el mecanismo de acción, los efectos adversos y la resistencia celular asociada al uso de este tipo de metalofármacos. Para finalizar, destacar las diferencias de los fármacos de nueva generación y complejos no clásicos respecto al cisplatino.

Para esto se hará uso de la bibliografía disponible en la biblioteca y el portal de búsqueda de información PuntoQ de la Universidad de La Laguna, además de artículos presentes en repositorios como PubMed, discerniendo y comparando los distintos libros, ensayos, estudios y artículos a disposición.

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer engloba un conjunto de enfermedades caracterizadas por la división, desarrollo y diseminación de células anómalas, perdiendo el control de su crecimiento y capacidad para morir [1]. Debido al continuo aumento de esta enfermedad en la población [2], la investigación en la lucha contra el cáncer se encuentra en constante desarrollo, desde sus inicios con la cirugía radical, pasando por la radioterapia, hasta la aparición de la quimioterapia, adaptando los tratamientos a los distintos tipos de cáncer y sus consecuencias.

La quimioterapia es el uso de sustancias con capacidad de destruir células y tejidos cancerosos, frenando su crecimiento y diseminación. Es más efectivo en células neoplásicas que sanas, ya que estas poseen un metabolismo alterado y más rápido. Esto por otro lado, no elimina la existencia de efectos indeseados derivados del daño a células sanas por parte de estas sustancias [3]. En un principio, la quimioterapia se basaba únicamente en compuestos orgánicos, pero una serie de sucesos llevó al descubrimiento de las propiedades antineoplásicas de distintos complejos metálicos, siendo los primeros los del platino [4].

El uso de los metales en medicina posee ya una larga trayectoria histórica y hoy en día, conocemos numerosas utilidades de distintos metales en este campo (Figura 1). El presente trabajo se centra en el uso de los compuestos de platino antes mencionados, su actividad antitumoral, sus efectos secundarios y la evolución en la investigación en busca de mejorar la efectividad y minimizar los efectos adversos de estos fármacos.

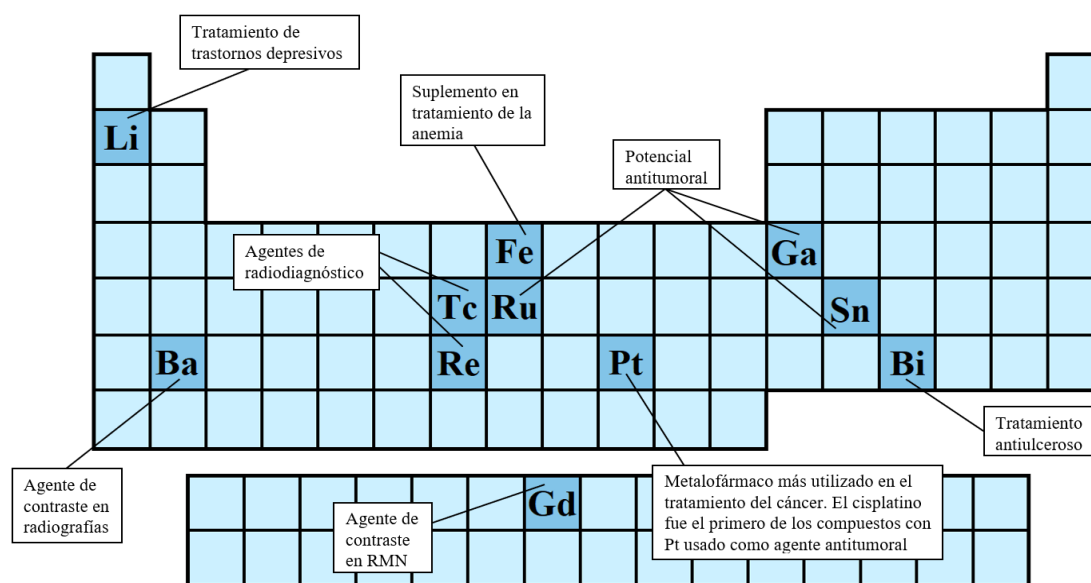


Figura 1. Tabla periódica de metales en la medicina.

2. CISPLATINO

2.1. Historia del descubrimiento del cisplatino

El hallazgo del cisplatino y sus propiedades antitumorales ocurrió por serendipia durante un experimento realizado por Barnett Rosenberg y colaboradores en la década de los sesenta [4, 5], que analizaba la afectación ante campos eléctricos oscilatorios, en el crecimiento de colonias de *Escherichia coli*, suspendidas en una solución de NH_4Cl entre dos electrodos de platino.

Se comprobó que se estaba frenando la división, pero no el crecimiento celular, que resultó no ser debida directamente a los cambios en la corriente eléctrica, si no a la presencia de concentraciones traza de $(\text{NH}_4)[\text{PtCl}_6]$ por disolución del platino del electrodo en el medio amoniacal.

Esto condujo a una serie de experimentos en busca del mecanismo de acción, llegando a la conclusión de que la fotorreacción de Pt^{2+} y Pt^{4+} con el amonio y el cloruro, formaban respectivamente un complejo cuadrado *cis*-planar *cis*- $[\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2]$ y un complejo octaédrico *cis*- $[\text{PtCl}_4(\text{NH}_3)_2]$, siendo estos los responsables de dicha inhibición.

Los investigadores se plantearon la posibilidad de que estos compuestos pudieran ser efectivos como tratamiento del cáncer, dando comienzo a estudios en ratones con tumores inducidos, demostrando que el *cis*- $[\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2]$ (Figura 2) presentaba un marcado efecto antineoplásico, siendo renombrado como cisplatino y aprobado para su uso como fármaco en 1978 [6].

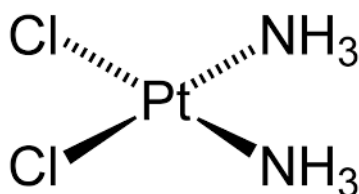


Figura 2. *Cis*-diaminodichloroplatino(II), *cis*- $[\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2]$ o cisplatino; primer complejo metálico utilizado en el tratamiento del cáncer.

2.2. Farmacocinética

La administración del cisplatino se realiza mediante perfusión sanguínea, así como por dosis única, variando las dosis en función de factores como el tipo de cáncer, su evolución y las características del paciente. Se formula en forma de solución acuosa conteniendo NaCl y un pH ajustado a 4,0 mediante pequeñas cantidades de NaOH y HCl [7].

Una vez en el torrente sanguíneo, el cisplatino se encuentra en su mayoría ligado a proteínas plasmáticas [8]. Finalmente, la mayor parte del platino es excretado por vía renal. El cisplatino, además, sufre complejación con glutatión, inactivando y frenando su capacidad de formar aductos, además de aumentando su solubilidad para facilitar su excreción urinaria. Aun así, es posible detectar niveles de platino hasta 4 semanas después de la administración en ciertos tejidos, como en hígado, riñones, intestino y cerebro [9]. Una vez terminada la perfusión, cerca del 40% del fármaco es excretado en las primeras 24 horas y el platino libre es excretado excediendo la tasa de filtración glomerular, indicando esto que las moléculas que contienen platino son secretadas por los riñones de forma activa.

El cisplatino es capaz de penetrar en células mediante difusión pasiva en forma dicloro y en forma de complejo monohidratado. Por otro lado, los transportadores de cationes orgánicos podrían servir de vía de entrada para el cisplatino [10], cómo sería el caso de la proteína transmembrana transportadora de cobre CTR1; ya que, en órganos donde el platino tiende a acumularse con más facilidad, existe una mayor presencia de estos transportadores de membrana [9].

2.3. Mecanismo de acción

Una vez el cisplatino se introduce dentro de la célula, al encontrarse en un medio con menos concentración de cloruro, pasa a ser una especie más reactiva, permitiendo que uno u ambos ligandos sean reemplazados por nucleófilos [11] (Figura 3) como H₂O, u otras moléculas con grupos como NH₂, S₂, o por los ligandos que aportarían diversas estructuras celulares, como las bases nitrogenadas del ADN (Figura 4). Cabe destacar que inicialmente se pensó que los complejos de geometría *trans* carecían de actividad, pero estudios posteriores lo desmintieron [12].

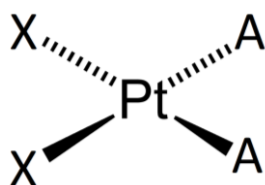


Figura 3. Complejo de platino con cuatro sustituyentes en posición *cis*, siendo “A” los grupos no salientes, pudiendo ser monodentado o bidentado, y los “X”, denominados aniónicos, deben actuar como grupo saliente en los tiempos terapéutico-fisiológicos concretos: Siendo “X” muy lábiles, resulta en un complejo muy tóxico, mientras que, actuando poco como grupo saliente, resulta en complejos farmacológicamente inactivos.

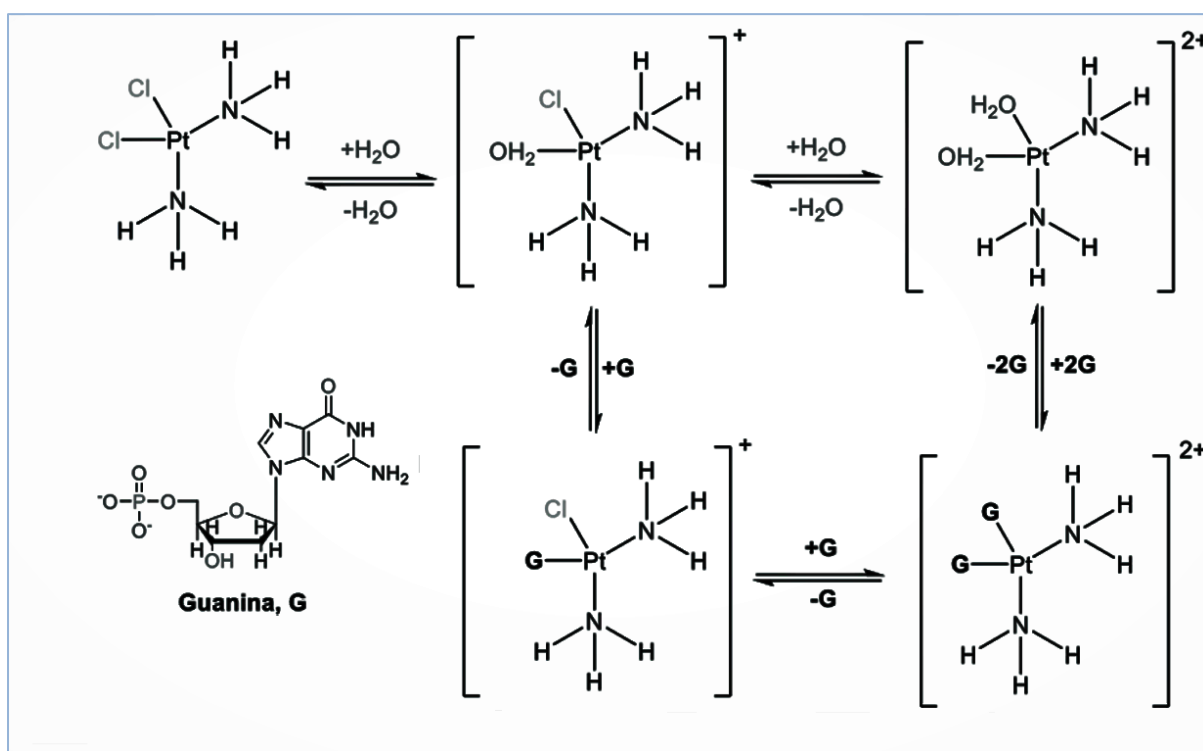


Figura 4. Ejemplo de mecanismo de acción de la reacción de formación del aducto entre el cisplatino y guaninas del ADN.

2.3.1. Complejación con ADN

El ADN es considerado el principal objetivo del cisplatino, así como del resto de complejos platinados, pese a que sólo una pequeña parte del cisplatino que penetra en la célula se fija al mismo, posicionándose en el surco mayor de la doble hebra y reaccionando con el N7 de las bases púricas (Figura 4) [11, 13], dando lugar a aductos bifuncionales que torsionan la doble hélice impidiendo la replicación, provocando así la apoptosis celular.

Los aductos formados son diferentes según las bases implicadas, siendo mucho más habituales los formados con Guanina que con Adenina. Además, su posición en la secuencia de ADN y su hebra de origen influyen en las características del enlace formado (Tabla 1). Los enlaces 1,2-intra-hebras “GG” son los formados en mayor cantidad y los inter-hebras son los más estables, al ser los más difíciles de eliminar por los mecanismos de reparación del ADN

2.3.2. Complejación con otras estructuras

La complejación con ADN no es el único mecanismo por el cual este grupo de fármacos son capaces de destruir células [10, 11]. Ejemplos de otras estructuras o moléculas que son atacadas por el cisplatino, al formar aductos con aminoácidos Metionina, Cisteína e Histidina de diversas estructuras de la célula [10, 14, 15, 16], son los representados en la Tabla 2, afectando gran cantidad de funciones celulares.

Se ha observado también, una mayor unión al ARN que a ADN, principalmente al ribosómico y de transferencia [17], dificultando aún más la expresión de proteínas y la división celular.

Enlace 1,2-intra-hebras
Dímero “GG”
Dímero “AG”
Enlace 1,3-intra-hebras
Trinucleótido “GXG”
Enlace inter-hebras
Entre “G” cercanas de cada hebra
Enlace proteína-ADN
Proveniente de monoadducto con una proteína y enlazando con el ADN
Proveniente de monoadducto con ADN y enlazando con una proteína cercana
Aducto monofuncional
Suele evolucionar rápidamente a uno de los bifuncionales anteriores, en orden de más frecuente a más infrecuente.

Tabla 1. Tipos de enlace formados entre el cisplatino y el ADN en orden de más frecuentes a más infrecuentes (de arriba a abajo)

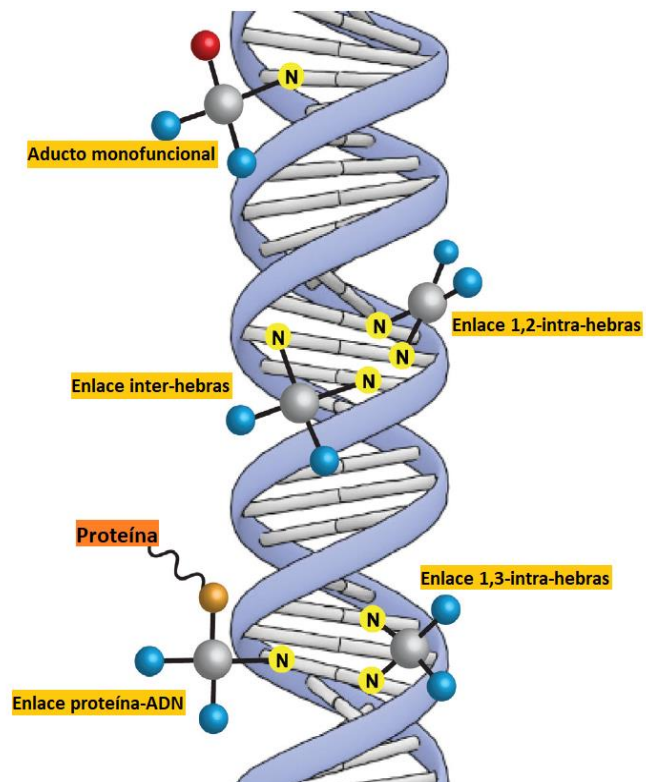


Figura 4. Representación de los aductos formados en la molécula de ADN. (Adaptada de [11])

ESTRUCTURA DAÑADA	CONSECUENCIA
Proteínas de membrana	Alteración de fluidez de la misma
Proteínas con dedos de Zinc	Relacionadas con expresión de genes, se impide su correcto funcionamiento
Tubulina	Alteración de estructuras formadas en la fase de mitosis
Tiorredoxina reductasa	Daño y destrucción de células ciliadas cocleares
Mitocondria	Formación de especies reactivas de oxígeno
Lisosomas	Proteasas liberadas al medio intracelular
Retículo Endoplasmático	Proteínas mal plegadas

Tabla 2. Ejemplos de estructuras atacadas por el cisplatino y otros compuestos antitumorales de platino.

2.4. Indicación terapéutica

El cisplatino es usado para una variedad de cánceres [7, 18, 19], tales como: cáncer ovárico, testicular, pulmonar de células pequeñas y no pequeñas, de mama, de cabeza y cuello, de estómago, de esófago, de cervix, de próstata, linfomas de Hodgkin y no Hodgkin, melanomas, sarcomas, neuroblastomas, mieloma múltiple y mesotelioma, entre otros.

2.5. Resistencia celular

Las células desarrollan en el tiempo mecanismos de resistencia a tóxicos o fármacos, siendo este fenómeno denominado “Multidrug Resistance” (MDR) [20].

En el caso del cisplatino, estos mecanismos de resistencia están principalmente asociados a la alta afinidad que poseen los complejos del platino por moléculas con grupos tiol, como el glutatión o la metalotioneína. Además, una vez han sido formados los aductos con el ADN, existen otros mecanismos que se ponen en juego relacionados con la reparación del ADN regulada en gran medida por el gen P53, con capacidad supresora de tumores al provocar la apoptosis de las células anómalas, y por cascadas de señalización de las vías de las proteínquinas activada por mitógenos (MAPK).

Por tanto, los mecanismos de resistencia más importantes y conocidos serían:

- a) Disminución de la entrada de fármaco a través de la membrana celular.
- b) La unión del fármaco al glutatión, inactivando y favoreciendo la excreción renal [10].
- c) Proteínas transportadoras de cobre capaces de eliminar agentes del interior celular [21].
- d) Reparación del ADN mediante escisión de nucleótidos, eliminando los aductos de ADN platinado y reemplazándolo con nuevos nucleótidos [22].
- e) Modificación en la expresión de genes.
- f) Evasión de las rutas de apoptosis inducida por fármacos al verse alterados los componentes implicados.

2.6. Reacciones adversas

En el proceso de su acción antitumoral, el cisplatino produce daños colaterales al organismo del paciente, debido a la acción citotóxica sobre células sanas, generando un conjunto de efectos secundarios indeseados [7, 16, 18, 23, 24]. Es importante recalcar, que la gravedad de los mismos depende de la dosis administrada, y que no existe relación entre la gravedad de estos efectos y la efectividad antineoplásica. Además, no siempre se experimentan todos los efectos secundarios y estos suelen ser en gran medida reversibles.

De mayor a menor incidencia, los efectos adversos más relevantes, pero no todos los existentes, están recogidos en la Tabla 3

2.6.1. Agentes de rescate

Con intención de evitar todo lo posible estos efectos adversos mencionados, se administran junto al tratamiento unos compuestos denominados "agentes de rescate" [25]. El funcionamiento de estos se basa en aprovechar la naturaleza de ácido débil de los complejos de platino. Mediante la existencia de sulfuro en la estructura de estos agentes, actúan como base débil, permitiendo formar enlaces de alta estabilidad con el platino circulante.

Esto facilita la eliminación de los complejos de platino que no han efectuado su acción en las células cancerígenas, mediante un aumento en su excreción renal. Como consecuencia, disminuye considerablemente los efectos derivados de la toxicidad de los complejos de platino.

EFEECTO ADVERSO	OBSERVACIONES
Náuseas y vómitos	Se recetan antieméticos con el tratamiento
Nefrotoxicidad	Efecto limitante de la dosis Presenta orina oscura.
Leucopenia y anemia	Debilidad y más probabilidad de infección del paciente
Neuropatía periférica	Disminución de la sensación y parestesia. En tratamientos prolongados con dosis elevadas, puede llegar a ser irreversible
Ototoxicidad	Precedido por la destrucción de células ciliadas externas cocleares Puede desembocar en sordera de alta frecuencia y zumbido en los oídos
Alteraciones del gusto	Acompañado de sabor metálico
Alteración en valores hepáticos	Reversibles al frenar tratamiento

Tabla 3. Efectos adversos más relevantes según incidencia.

3. COMPLEJOS POSTERIORES AL CISPLATINO

En búsqueda de una menor toxicidad que la presente en el cisplatino y una acción farmacológica en distintos órganos diana, se desarrollaron fármacos de nueva generación con intención de paliar las limitaciones del cisplatino y mejorar la utilidad, preparándose compuestos que llegaban incluso a exhibir actividad ante cánceres cisplatino-resistentes. En la Figura 5 se muestra la evolución temporal en el desarrollo y aprobación de distintos fármacos.

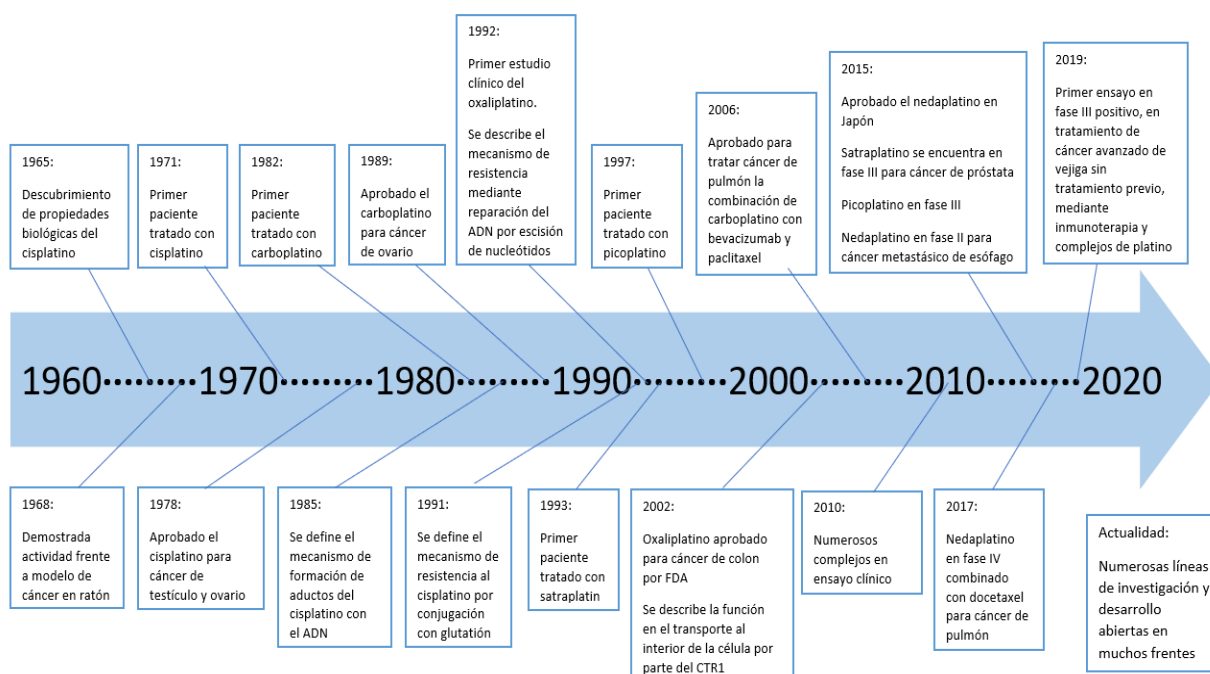


Figura 5. Avances en el campo de los complejos de platino cronológicamente ordenados, desde el descubrimiento del cisplatino hasta la actualidad.

3.1. Complejos de nueva generación

3.1.1. Carboplatino

El fármaco de segunda generación llamado carboplatino, posee una estructura que lo diferencia del cisplatino, al poseer un ligando bidentado ciclobutano-1,1-dicarboxilato, que junto con la existencia de impedimento estérico provocado por el anillo ciclobutano, da como resultado una reactividad química reducida respecto a la del cisplatino [26].

El carboplatino es utilizado [27] para tratar cáncer ovárico, de cabeza y cuello, de mama, testicular, de células pequeñas pulmonares, de cerebro, vesical y cervical entre otros.

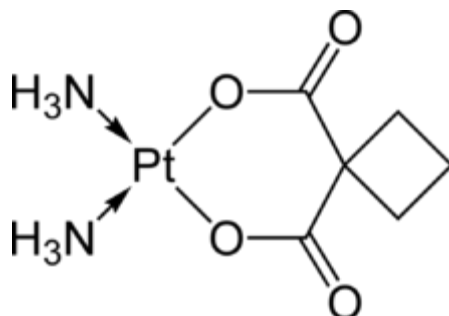


Figura 6. *Cis*-diamino(ciclobutano-1,1-dicarboxilato-*O,O'*)platino(II) o Carboplatino

A diferencia del cisplatino, se ha observado que el carboplatino no penetra en la célula a través de transportadores de cationes, siendo sólo mediante difusión. Una vez se liga con el ADN, el carboplatino forma el mismo complejo *cis*-[Pt(NH₃)₂]-ADN que se forma con el cisplatino, sin embargo, aunque es capaz de formar aducto con proteínas, parece que sólo ocurren de forma monofuncional manteniendo su anillo abierto y sin modificar el plegamiento proteico, por tanto, permaneciendo la función de las proteínas en gran medida intacto [5, 11, 28].

Posee una menor ototoxicidad y nefrotoxicidad que su predecesor, el cisplatino. También es menos neurotóxico, aunque las reacciones adversas relacionadas con esta neurotoxicidad se incrementan enormemente con la edad, motivo por el cual es empleado para tratar neuroblastomas pediátricos. Tampoco se aprecia la pérdida de oído típica del tratamiento con cisplatino. Por otro lado, el principal efecto adverso que limita la dosis máxima a administrar es la trombocitopenia, que ha demostrado ser muy variable entre pacientes, por las características individuales de los mismos [23, 24].

3.1.2. Oxaliplatino

La principal característica estructural (Figura 7) del oxaliplatino, se encuentra en que este existe en tres formas isoméricas respecto sus grupos no salientes, siendo dos de ellos isómeros ópticos el uno del otro [29].

Es usado principalmente en el tratamiento de cáncer colorrectal incluso si este ha llegado a metastatizar [30].

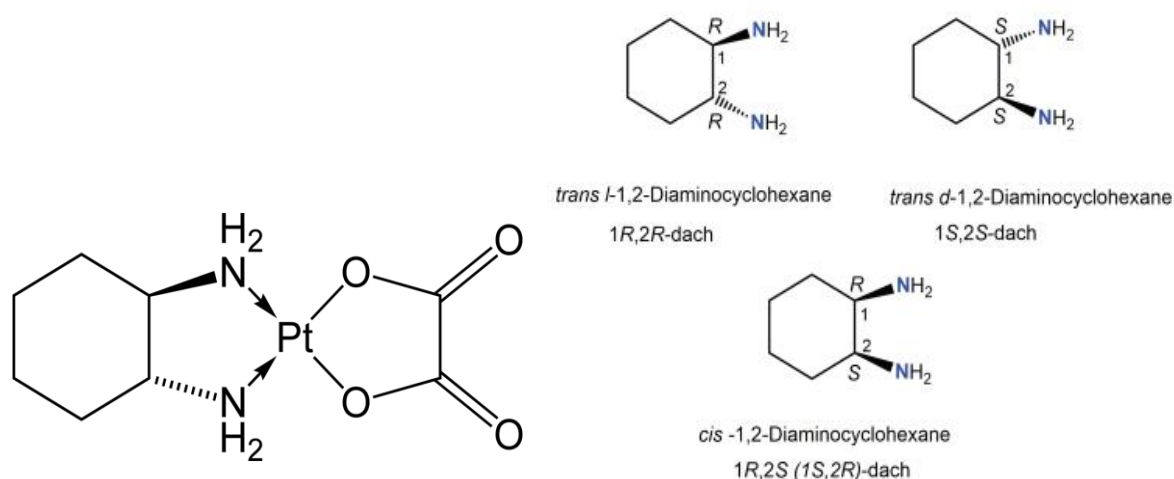


Figura 7. [Pt(oxalato-O,O')((1R,2R)-1,2-diaminociclohexano-N,N')] u oxaliplatino, con la representación de sus tres isómeros

Al igual que los anteriormente citados, tiene como principal objetivo el ADN, pero sus aductos generan una menor torsión de la doble hélice [5, 11, 31] debido a la presencia de sus cadenas laterales no salientes, que afectan a la capacidad de reparación del ADN, con el resultado de una escisión de nucleótidos mucho más fácil que en el caso del cisplatino, al torsionar las hebras en un ángulo menor. De esta manera, se explicaría su menor citotoxicidad y su efectividad en un menor rango de tumores respecto al cisplatino.

El oxaliplatino presenta una menor nefrotoxicidad y ototoxicidad que el cisplatino y menor trombocitopenia que el carboplatino. Su mayor limitación sería que provoca neuropatía periférica con afectación del tacto. A esto le acompaña la presencia de entumecimiento y la aparición de hormigueo al exponerse el paciente al frío. Finalmente recalcar que los efectos gastrointestinales comunes en este grupo de fármacos, así como la falta de apetito, son más habituales en el tratamiento de oxaliplatino [23, 24, 32].

3.2. Complejos no clásicos

Los siguientes compuestos tienen aprobación para uso clínico en ciertas regiones del continente asiático y están pendientes de aprobación en Estados Unidos [5, 11, 33].

3.2.1. Nedaplatino

El nedaplatino (Figura 8) se encuentra actualmente aprobado para su uso clínico en Japón, como tratamiento de cáncer de vejiga, de cabeza y cuello, ovárico y pulmonar entre otros.

Debido a su estructura bidentada, muestra diversas similitudes con el carboplatino, complejo con el que comparte su efecto adverso limitante en la dosis, siendo también la trombocitopenia, y, además, parece sólo penetrar la célula mediante difusión y no emplear transportadores activos de cationes [5, 11, 33].

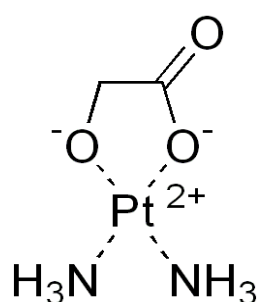


Figura 8. cis-diamino(glicolato-O,O')platino(II) o nedaplatino

3.2.2. Lobaplatino

El lobaplatino presenta estructura diastereoisomérica, siendo empleada la mezcla de ambos estereoisómeros en China, única región donde se encuentra aprobado para tratar cáncer como la leucemia mieloide y el de mama metastásico en el que la cirugía está contraindicado.

Pese a también poseer una menor toxicidad que el cisplatino, la trombocitopenia también resulta su efecto limitante en la dosis, como ocurre con el carboplatino y el nedaplatino [5, 11, 33].

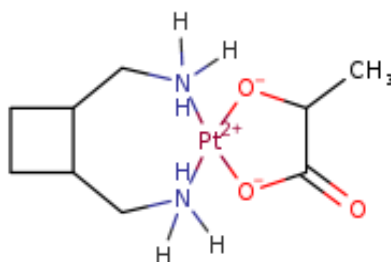


Figura 9. (R,R/S,S)-(1,2-ciclobutanodimetanamina)[(2S)-2-hidroxiopropanoato,O,O']platino(II) o lobaplatino

3.2.3. Heptaplatino

El heptaplatino (Figura 10) es un compuesto de reactividad similar al carboplatino, siendo efectivo contra cánceres resistentes al tratamiento con cisplatino por poseer elevados niveles intracelulares de metalotionina ricas en cisteína.

Está aprobado para su uso en Corea del Sur, región en la que se usa para el tratamiento de algunos cánceres de cabeza y cuello, además del cáncer gástrico. Al igual que ocurre con el cisplatino, el factor limitante de la dosis en el caso del heptaplatino también es la nefrotoxicidad [5, 11, 33].

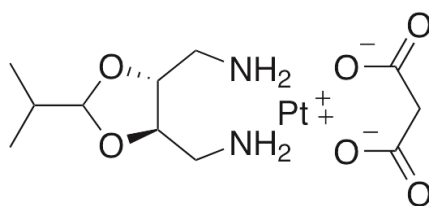


Figura 10. cis-malonato[(4R,5R)-4,5-bis(aminometil)-2-isopropil-1,3-dioxolano]platino(II) o heptaplatino

3.2.4. Satraplatino

El satraplatino (Figura 12) es un profármaco anticancerígeno de complejo de platino que permite su administración por vía oral mediante una forma farmacéutica sólida. El compuesto una vez ingerido no se ve afectado por las enzimas ni el medio ácido digestivo, permitiendo al paciente la ventaja de seguir el tratamiento quimioterapéutico desde su hogar, sin necesidad de ser administrado por perfusión intravenosa. [5, 11, 33, 34].

Una vez dentro del organismo, el satraplatino es rápidamente reducido de Pt(IV) a Pt(II), con la eliminación de los dos ligandos acetato, y dando como resultado un compuesto cuadrado *cis* planar farmacológicamente activo, con dos cloruros y dos aminas, similar a los anteriormente mencionados.

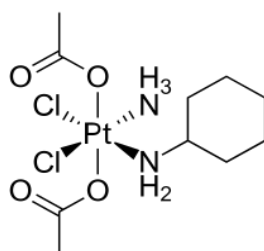


Figura 12. Estructura del satraplatino

3.2.5. Picoplatino

El picoplatino (Figura 11) es un candidato a fármaco para el tratamiento de cáncer colorrectal, prostático y diversos linfomas. Presenta como característica a resaltar, impedimento estérico provocado por la existencia de un anillo aromático en uno de los ligandos no salientes, bloquea los ataques nucleofílicos, confiriendo al compuesto una vida media de reacción considerablemente elevada.

Debido a el impedimento estérico mencionado, también resulta efectivo en cánceres que son resistentes al cisplatino por mecanismos de reparación del ADN mediante escisión de nucleótidos [5, 11, 33, 34].

Al igual que el resto de los complejos no clásicos, presenta una menor nefrotoxicidad y neurotoxicidad que el cisplatino.

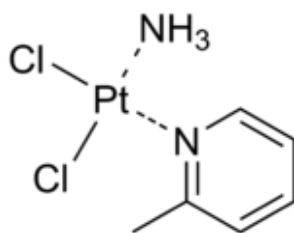


Figura 11. Estructura del picoplatino

3.3. Otras estrategias en desarrollo

A continuación, se muestra un resumen de otras estrategias que se están teniendo en cuenta actualmente en el desarrollo de nuevos compuestos para el tratamiento quimioterapéutico. [11, 35]

3.3.1. Geometría *trans*

En un principio se consideró que los isómeros *trans* de los distintos complejos, como el transplatino (isómero *trans* del cisplatino) eran ineficaces en el tratamiento quimioterapéutico, pero se demostró posteriormente que esto no era así [11, 12]. Por ejemplo, el complejo *trans*-[PtCl₂(NH₃)(py)], llamado ampyplatino posee una mayor actividad antiproliferativa que su análogo *cis* [36].

Esto es debido a que la reactividad de los complejos *trans* de platino parece estar relacionada con la estructura de los ligandos no salientes que estos puedan tener. Estos podrían dificultar la formación de aductos intra-hebra, provocando que se formen en una mayor proporción los enlaces inter-hebras, siendo estos últimos aductos mucho más difíciles de eliminar por los mecanismos de reparación del ADN por escisión de nucleótidos.

3.3.2. Inserción en liposomas

Es posible incluir a un complejo de los nombrados anteriormente, como por ejemplo el cisplatino en el interior de un liposoma (nanoesfera de bicapa lipídica), denominando a la estructura final como lipoplatino [37]. Esto parece provocar una disminución de la toxicidad respecto al cisplatino a nivel renal, neurológico y ótico, además de otorgar al compuesto una serie de ventajas que conllevan un mayor efecto antitumoral.

Esta mayor efectividad es el resultado de una mayor capacidad de penetración celular gracias a la integración directa de ambas bicapas de fosfolípidos o la penetración del liposoma con posterior degradación liberando el contenido en el interior celular. En adición a esto, mediante la unión de polietilenglicol al liposoma (pegilación), se favorece la evasión de los fagocitos y se alarga la vida media del fármaco en el organismo.

3.3.3. Activación en tejido tumoral

Otra interesante estrategia para tener en cuenta sería la de utilizar de forma ventajosa el medio tumoral para desarrollar un mecanismo de activación del complejo de platino [35]. Habitualmente el tejido tumoral posee un medio ácido, debido a la presencia del metabolismo anaerobio que presentan las propias células cancerígenas.

Teniendo esto en cuenta, los complejos de platino podrían estar diseñados de forma que se mantuviesen estables a pH fisiológico, e ir aumentando progresivamente su reactividad a medida que se aproximen a territorio tumoral y disminuye el pH del medio en consecuencia, permitiendo esto una focalización de la actividad citotóxica del fármaco en ese tejido.

4. CONCLUSIONES

Desde su descubrimiento hasta la actualidad, los complejos de platino han resultado ser una terapia muy efectiva y relevante para el tratamiento del cáncer; por lo que la investigación y el desarrollo dentro de este grupo de fármacos se ha mantenido constante, logrando importantes avances en el mayor problema que presentan, sus efectos secundarios.

Estos efectos adversos son sin duda la mayor limitación a la hora de diseñar nuevas terapias antitumorales y son el punto de mira de los investigadores de cara a la búsqueda de nuevos fármacos quimioterapéuticos, como los referentes a los complejos de platino.

Por último, la perspectiva de futuro de estos fármacos resulta prometedora; según avanzan las nuevas técnicas en el diseño de fármacos, con nuevas estrategias y mecanismos para lograr medicamentos más efectivos y con un menor perjuicio para el paciente, este grupo de compuestos se postula para ser una opción interesante en los futuros tratamientos anticancerosos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es>; Último acceso, Mayo 2020.
- [2] <https://www.epdata.es/datos/cancer-espana-datos-estadisticas/289>; Último acceso, Mayo 2020.
- [3] <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/quimioterapia>; Último acceso, Mayo 2020.
- [4] Rosenberg, B. Some biological effects of platinum compounds. New agents for the control of tumors. *Platinum Met. Rev.* 1971;15:42–51.
- [5] Monneret C. Platinum anticancer drugs. From serendipity to rational design. *Ann Pharm Fr.* 2011;69(6):286-295.
- [6] <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=reportsSearch.process&rptName=2&reportSelectMonth=12&reportSelectYear=1978&nav>; Último acceso, Mayo 2020
- [7] https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/018057s079lbl.pdf; Último acceso, Mayo 2020.
- [8] Ferraro G, Massai L, Messori L, Merlino A. Cisplatin binding to human serum albumin: a structural study. *Chem Commun (Camb).* 2015;51(46):9436-9439.
- [9] Uozumi J, Ueda T, Yasumasu T, et al. Platinum accumulation in the kidney and liver following chemotherapy with cisplatin in humans. *Int Urol Nephrol.* 1993;25(3):215-220.
- [10] Sancho-Martínez SM, Prieto-García L, Prieto M, López-Novoa JM, López-Hernández FJ. Subcellular targets of cisplatin cytotoxicity: an integrated view. *Pharmacol Ther.* 2012;136(1):35-55.

- [11] Dabrowiak, James C. *Metals in Medicine*. John Wiley & Sons, Inc; 2017.
- [12] Lippert B. Trans-diammineplatinum(II): what makes it different from cis-DDP? Coordination chemistry of a neglected relative of cisplatin and its interaction with nucleic acids. *Met Ions Biol Syst*. 1996;33:105-141.
- [13] Ahmad S. Platinum-DNA interactions and subsequent cellular processes controlling sensitivity to anticancer platinum complexes. *Chem Biodivers*. 2010;7(3):543-566.
- [14] Pinato O, Musetti C, Sissi C. Pt-based drugs: the spotlight will be on proteins. *Metallomics*. 2014;6(3):380-395.
- [15] Abbehausen C. Zinc finger domains as therapeutic targets for metal-based compounds - an update. *Metallomics*. 2019;11(1):15-28.
- [16] Dammeyer P, Hellberg V, Wallin I, et al. Cisplatin and oxaliplatin are toxic to cochlear outer hair cells and both target thioredoxin reductase in organ of Corti cultures. *Acta Otolaryngol*. 2014;134(5):448-454.
- [17] Osborn MF, White JD, Haley MM, DeRose VJ. Platinum-RNA modifications following drug treatment in *S. cerevisiae* identified by click chemistry and enzymatic mapping. *ACS Chem Biol*. 2014;9(10):2404-2411.
- [18] <http://chemocare.com/es/chemotherapy/drug-info/cisplatino.aspx>; Último acceso, Mayo 2020
- [19] Brown A, Kumar S, Tchounwou PB. Cisplatin-Based Chemotherapy of Human Cancers. *J Cancer Sci Ther*. 2019;11(4):97.
- [20] Siddik ZH. Cisplatin: mode of cytotoxic action and molecular basis of resistance. *Oncogene*. 2003;22(47):7265-7279.
- [21] Calandrini V, Arnesano F, Galliani A, et al. Platination of the copper transporter ATP7A involved in anticancer drug resistance. *Dalton Trans*. 2014;43(31):12085-12094.

- [22] Lin X, Howell SB. DNA mismatch repair and p53 function are major determinants of the rate of development of cisplatin resistance. *Mol Cancer Ther.* 2006;5(5):1239-1247.
- [23] Hartmann JT, Lipp HP. Toxicity of platinum compounds. *Expert Opin Pharmacother.* 2003;4(6):889-901.
- [24] McWhinney SR, Goldberg RM, McLeod HL. Platinum neurotoxicity pharmacogenetics. *Mol Cancer Ther.* 2009;8(1):10-16.
- [25] Aguilar O, Rodrigo R, Sánchez J, López H., Barba-Behrens N. Química Inorgánica Medicinal: vanadio, platino, oro. *Educación química.* 2012;23(1):33-40.
- [26] Neidle, S., Ismail, I.M., and Sadler, P.J. (1980) The structure of the antitumor complex cis-(diammino)(1,1-cyclobutanedicarboxylato)-Pt(II): X-ray and NMR studies. *J. Inorg. Biochem.*, 1980;13(1):205–212.
- [27] <http://chemocare.com/es/chemotherapy/drug-info/carboplatina.aspx>; Último acceso, Mayo 2020
- [28] Barnham KJ, Djuran MI, Murdoch PS, Ranford JD, Sadler PJ. Ring-Opened Adducts of the Anticancer Drug Carboplatin with Sulfur Amino Acids. *Inorg Chem.* 1996;35(4):1065-1072.
- [29] Bruck MA, Bau R, Noji M, et al. The crystal structures and absolute configurations of the anti-tumor complexes Pt(oxalato)(1R,2R-cyclohexanediamine) and Pt(malonato)(1R,2-Rcyclohexanediamine). *Inorg Chim Acta*, 1984;92(1):279–284.
- [30] <http://chemocare.com/es/chemotherapy/drug-info/oxaliplatino.aspx>; Último acceso, Mayo 2020
- [31] Chaney SG, Campbell SL, Bassett E, Wu Y. Recognition and processing of cisplatin- and oxaliplatin-DNA adducts. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2005;53(1):3-11.

- [32] Argyriou AA, Polychronopoulos P, Iconomou G, Chroni E, Kalofonos HP. A review on oxaliplatin-induced peripheral nerve damage. *Cancer Treat Rev.* 2008;34(4):368-377.
- [33] Dilruba S, Kalayda GV. Platinum-based drugs: past, present and future. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2016;77(6):1103-1124.
- [34] Kelland L. Broadening the clinical use of platinum drug-based chemotherapy with new analogues. Satraplatin and picoplatin. *Expert Opin Investig Drugs.* 2007;16(7):1009-1021.
- [35] Galanski M, Jakupec MA, Keppler BK. Update of the preclinical situation of anticancer platinum complexes: novel design strategies and innovative analytical approaches. *Curr Med Chem.* 2005;12(18):2075-2094.
- [36] Coluccia M, Natile G. Trans-platinum complexes in cancer therapy. *Anticancer Agents Med Chem.* 2007;7(1):111-123.
- [37] Stathopoulos GP, Boulikas T. Lipoplatin formulation review article. *J Drug Deliv.* 2012;2012:581363.