



Universidad
de La Laguna



Facultad de Farmacia
UNIVERSIDAD LA LAGUNA

COMPUESTOS

ANTITUMORALES

BASADOS EN PLATINO

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Alumna: Paola Caridad González Mesa

Tutora: Dra. Rita Hernández Molina

La Laguna, Julio 2022

ÍNDICE

Resumen	3
Objetivos, materiales y métodos	5
1. Introducción	5
2. Cisplatino	6
2.1 Historia del descubrimiento del cisplatino	6
2.2 Mecanismo de acción	7
2.3 Limitaciones del cisplatino	10
2.4 Reacciones adversas y agentes de rescate	11
3. Complejos posteriores al cisplatino	13
3.1 Complejos de nueva generación	13
3.1.1 Carboplatino	13
3.1.2 Oxaliplatino	14
3.2 Complejos no clásicos	15
3.2.1 Nedaplatino	16
3.2.2 Lobaplatino	16
3.2.3 Heptaplatino	17
3.2.4 Satraplatino	17
3.2.5 Picoplatino	18
4. Conclusiones	20
5. Referencias bibliográficas	21

Resumen

El hallazgo del cisplatino por Barnett en los años 60, supone un gran avance en la utilización de compuestos metálicos como tratamiento contra el cáncer. La actividad en concreto del isómero cis del platino, se debe principalmente a la unión del fármaco con el ADN, lo que provoca el desenrollamiento de ambas hebras al producirse una reacción de sustitución de los ligandos Cl^- para la posterior unión del platino, mediante enlaces 1,2-intracadena, a dos bases purínicas, GG o AG. Pese a que la diana más importante es el ADN, existen otras dianas moleculares como son las proteínas. Aunque el cisplatino presenta efectividad frente a diferentes tipos de cáncer como la leucemia, la realidad es que tiene limitaciones debido a su elevada nefrotoxicidad entre otros efectos adversos.

El carboplatino especialmente útil frente al cáncer de pulmón y el oxaliplatino frente al cáncer colorrectal, presentan una menor toxicidad con respecto al cisplatino, sin embargo, en el caso del carboplatino puede producir mielosupresión, además es menos reactivo que el cisplatino al requerir la apertura del anillo de quelato para producir su actividad antitumoral. Posteriormente, se han conocido otros fármacos denominados no clásicos como el nedaplatino, lobaplatino y heptaplatino que tienen gran similitud con el carboplatino en relación a su reactividad, sin embargo, destaca el lobaplatino por su menor toxicidad. Dentro de este grupo de fármacos encontramos también compuestos en ensayo clínico tales como el satraplatino y el picoplatino, los cuales destacan por ser fármacos antitumorales con buena disponibilidad oral y menores efectos adversos.

ABSTRACT

The discovery of cisplatin by Barnett in the 1960s was a major breakthrough in the use of metallic compounds as a treatment for cancer. The activity of the cis-isomer of platinum, in particular, is mainly due to the binding of the drug to DNA, which causes the unwinding of both strands by producing a substitution reaction of the Cl^- ligands for the subsequent binding of platinum, by means of 1,2-intrachain bonds, to two purine bases, GG or AG. Although the most important target is DNA, there are other molecular targets such as proteins. Although cisplatin is effective against different types of cancer such as leukemia, the reality is that it has limitations due to its high nephrotoxicity among other adverse effects.

Carboplatin, especially useful against lung cancer, and oxaliplatin against colorectal cancer, are less toxic than cisplatin; however, in the case of carboplatin it can produce myelosuppression, and it is also less reactive than cisplatin since it requires the opening of the chelate ring to produce its antitumor activity. Subsequently, other non-classical drugs have been known, such as nedaplatin, lobaplatin and heptaplatin, which are very similar to carboplatin in terms of their reactivity; however, lobaplatin stands out for its lower toxicity. Within this group of drugs we also find compounds in clinical trials such as satraplatin and picoplatin, which stand out for being antitumor drugs with good oral availability and fewer adverse effects, therefore, it would be an advantage for the patient since it is a less invasive administration technique.

Objetivos, Material y métodos

El objetivo de esta memoria es obtener el conocimiento sobre los primeros fármacos antitumorales basado en platino, comenzando con el desarrollo histórico del cisplatino, así como mostrar sus propiedades, efectos secundarios y mecanismos de acción del cisplatino, y también el estudio de sus limitaciones. También se describirán los complejos de nueva generación basados en platino y los complejos no clásicos.

Este trabajo ha sido realizado mediante una búsqueda bibliográfica, seleccionando la información más relevante acorde con el objetivo para su posterior redacción en diferentes plataformas tales como artículos, opiniones de expertos, libros y revistas dirigidas al tema principal, compuestos antitumorales basados en platino.

1. Introducción:

El cáncer pese a no ser un tema reciente sigue siendo un tema de actualidad el cuál se encuentra en continua investigación. Según la OMS, en 2020 hubo alrededor de 10 millones de fallecimientos por cáncer, lo que confirma que es una de las causas principales de muertes en el mundo y cuya incidencia aumenta con la edad debido a que los factores de riesgos van en aumento, pues estos juegan un papel fundamental en su desarrollo. Entre los más comunes encontramos: cáncer de mama, pulmonar, colorrectal, de piel y gástrico.

El tratamiento consiste en radioterapia, quimioterapia y/o cirugía dependiendo del diagnóstico del paciente y cuyo objetivo es curar o prolongar la vida del paciente. En concreto, la quimioterapia consiste en la administración de fármacos con el fin de destruir las células cancerígenas, reduciendo o eliminando completamente la enfermedad. Para ello se recurre a la utilización de diversos compuestos metálicos, la mayoría basados en complejos de platino, entre los que destaca el cisplatino como principal antineoplásico y a su vez el más efectivo.

El impacto de la Química Inorgánica en la medicina es realmente notorio, sus continuos avances dejan a descubierto que multitud de elementos metálicos son esenciales para procesos metabólicos y fisiológicos de nuestro organismo. La utilización de compuestos metálicos se

remonta a la antigüedad, en 1890 Robert Koch, aisló un bacilo de tuberculosis, in vitro, donde evidencia la letalidad de un compuesto basado en oro para dicho microorganismo.

Sin embargo, entre los continuos progresos y hallazgos sobre el empleo de múltiples compuestos metálicos como fármacos para el tratamiento de diversas enfermedades cabe destacar el descubrimiento de la actividad antitumoral del complejo cis-diclorodiamino-platino (II) por Barnett Rosenberg en 1969. Este descubrimiento supuso la búsqueda de nuevas drogas antitumorales basadas en platino y otros complejos metálicos.

2. Cisplatino

2.1 Historia del descubrimiento del cisplatino

El cis- diamminedicloroplatino (II), cisplatino, es uno de los agentes quimioterapéuticos con amplio espectro de acción antitumoral, cuya actividad fue descubierta por Barnett a principios de los años 60 [1,2,3,4], mientras aplicaba corrientes de diferente frecuencia a los electrodos, utilizando bacterias E. coli, para determinar si está afectaba en la capacidad de división de las células. Tras observar que al aplicar corriente las células crecían pero no se dividían y tras otros experimentos donde se observó que ese efecto se producía debido a una reacción química en el medio de cultivo en el que se necesitaba oxígeno, ion amonio e ion cloruro, en el cual la corriente provocaba la disolución de una pequeña cantidad de metal de platino en la superficie del electrodo.

Se estudiaron los isómeros cis y trans en ratones portadores de tumores donde se demostró que el isómero trans no mostraba actividad antitumoral, mientras que el isómero cis-[PtCl₂(NH₃)₂] era eficaz para detener la leucemia L1210 y el sarcoma 180, tanto la forma cis que contiene Pt⁺⁴ y Pt⁺² son eficaces en la elongación de las células bacterianas, por ello, se conoció posteriormente como cisplatino.

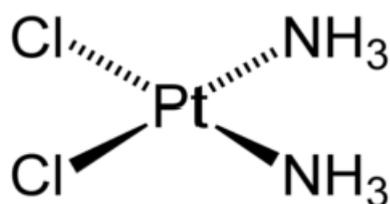


Figura 1. Estructura de la molécula de cisplatino, Cis-diaminodichloroplatino(II)

No fue fácil patentar este compuesto debido a que en ese momento un metal pesado como es el caso del platino se consideraba una toxina que no se le podía aplicar al humano ya que hasta ese entonces los productos naturales o agentes sintéticos eran los que se aprobaban como fármacos anticancerosos, todos ellos compuestos orgánicos. Finalmente debido a la gran eficacia que poseía fue aprobado para su uso como medicamento en 1978, lo que permitió posteriormente conocer otros compuestos antitumorales basados en platino con gran utilidad en clínica.

2.2 Mecanismo de acción

El cisplatino es introducido en sangre mediante infusión y su internalización en las células se realiza mediante mecanismos de transporte activo a través de transportadores, como la proteína transportadora de cobre (CTR1) y difusión pasiva[5,6]. Está última basada en la diferencia de concentración del fármaco fuera y dentro de la célula, siendo las especies de platino en forma dicloro y forma monohidroxi las que se transportan a través de la membrana. Ambas especies son neutras, debido a sus elevadas concentraciones en plasma, lo que las convierte en formas con mayor lipofilia que las cargadas, una vez en el interior de la célula el cisplatino reacciona con H_2O , debido a la baja concentración de iones Cl^- . Cabe destacar el ADN como principal diana celular del fármaco.

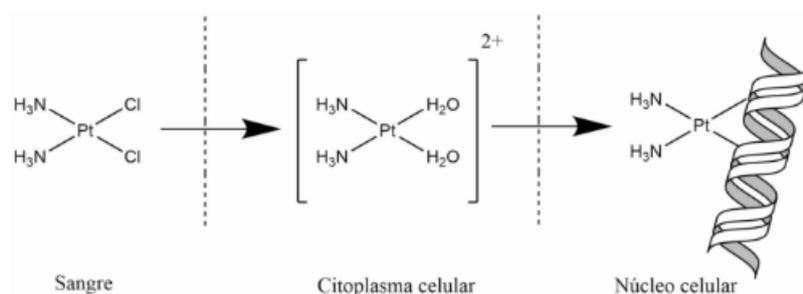


Figura 2. Mecanismo de acción del cisplatino

Tras estudiar el efecto del cisplatino y transplatino frente al ADN circular[7], se comprueba que ambos compuestos producen desenrollamiento del ADN, el cisplatino en mayor grado que el

transplatino formando enlaces cruzados 1,2 intracadena y 1,3 intra e intercadena respectivamente. El transplatino mostró inactividad o muy baja actividad antitumoral debido a su mayor velocidad de hidrolización y las sustancias presentes en la sangre[2,8,9], por ello se recurrió a ensayos de compuestos trans donde concluyeron que tenían cierta actividad frente a células resistentes al cisplatino[10,11]. Por el contrario, el cisplatino, mostró grandes efectos anticancerígenos al poseer ligandos cis de cloruro que se pierden en una reacción de sustitución.

Al profundizar en el mecanismo se obtuvo que el cisplatino se une en la misma hebra de ADN a dos bases de purina, formando una cadena interna, donde la unión Pt-GG- es la principal, seguido de la unión Pt-AG que se encuentra en menor cantidad.[16,17]. Además se pueden producir otros tipos de enlaces cisplatino-ADN como se observa a continuación.

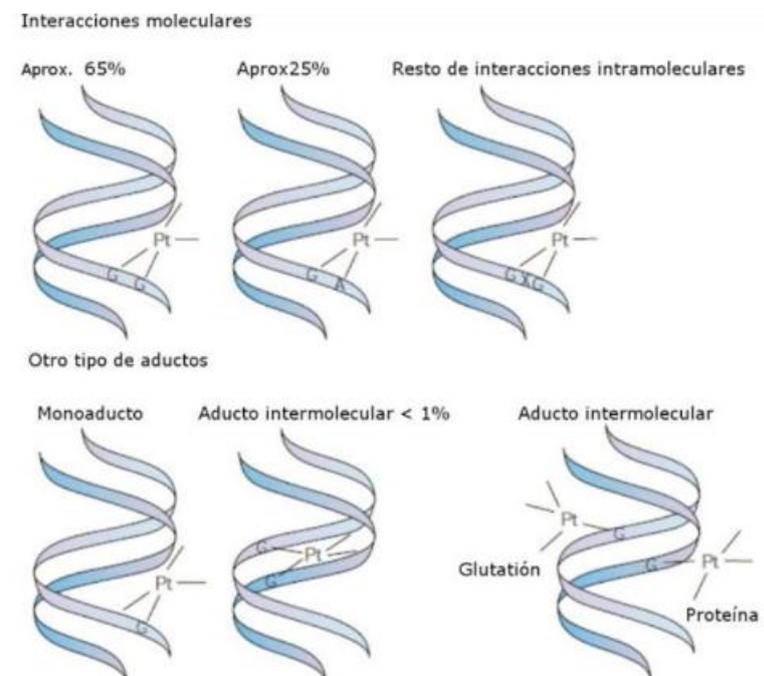


Figura 3. Tipos de aductos formados por el ADN-Pt.

La formación de los enlaces de cadena interna se deben a que el ion Pt^{+2} es atacado por la guanina con la consiguiente pérdida del ion Cl ligado. Cabe destacar que en cualquiera de los casos el N-7 de la guanina o adenina es el átomo donante del ADN en su unión con el Pt^{+2} . De esta forma se produce la torsión de la doble cadena de ADN, provocando la apoptosis de las células debido a que la unión del platino impide su replicación.

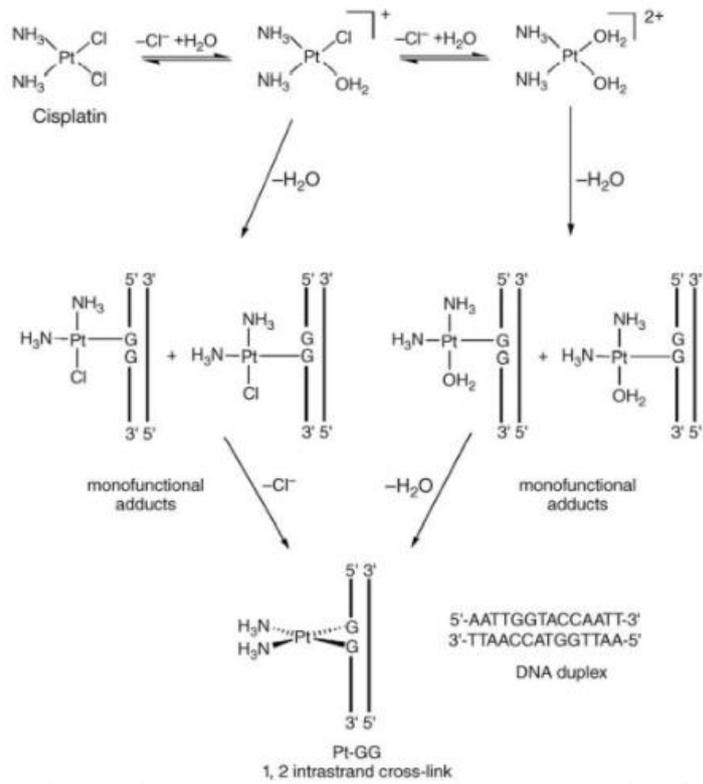


Figura 3. Mecanismo de reacción del cisplatino con el ADN para formar un entrecruzamiento de 1,2 intracadena.

Pese a la gran importancia que tiene la modificación del ADN, que aporta letalidad a las células, debido a la unión de platino, no es el único mecanismo anticancerígeno.(Tabla 1)

.....OTRAS DIANAS CELULARES DEL CISPLATINO.....
FOSFATINAS → Induce factores de transcripción implicados en apoptosis (Unión del platino al azufre)
PROTEÍNA INTERCAMBIADORA DE NA⁺/H⁺ → Induce apoptosis al inhibir la proteína (Lento respecto a la platinación de ADN)
PROTEÍNAS ZINC FINGER (ZFP) → Inhibición de la expresión génica de la célula
GTP → Inhibición de la formación de microtúbulos al unirse al N-7 de GTP (Fuente de energía necesaria para el ensamblaje de la tubulina)
ÁTOMOS DONANTES O, N y S → Destaca el grupo <u>tioéter</u> de la metionina

Tabla 1. Unión del cisplatino a otras dianas celulares

Aunque se trata el ADN como objetivo principal, la platinación de las proteínas podría ser de gran importancia en el mecanismo de muerte de células cancerosas mediante cisplatino, debido a la naturaleza altamente nucleófila del azufre.[12,13,15,15].

2.3 Limitaciones del cisplatino

Entre las limitaciones del cisplatino encontramos las reacciones adversas que empeoran con el uso continuado del fármaco, sin embargo, si hay una limitación a destacar es la resistencia al cisplatino por una exposición repetida, que lleva a la interrupción de la quimioterapia.

El cisplatino es un fármaco de estrecho intervalo terapéutico, lo que limita el aumento de dosis en caso de resistencia al fármaco. El proceso de resistencia se debe a la devolución a través de la membrana del cisplatino mediante bloqueo de la entrada del mismo en la célula o en el caso de llegar al ADN como diana, es eliminado en el proceso de reparación del ADN.

Los investigadores descubrieron, que tras una exposición continuada al cisplatino, las células resistentes tenían concentraciones más bajas del transportador de cobre CTR1 y acumulaban cantidades reducidas de platino, lo que contribuyó a demostrar que una mayor resistencia celular al cisplatino tenía correlación con cantidades reducidas de la proteína CTR1[20,21]. Además cuando se desarrolla resistencia al cisplatino aumentan las concentraciones normales de glutatión (GSH) y metalotioneína (MT).[6]. Dado que ambas proteínas forman aductos muy estables con Pt^{+2} , suponen una limitación para que el ion platino reaccione con otras moléculas en la célula y ,por tanto, conforman un mecanismo de resistencia molecular.(Figura 4).

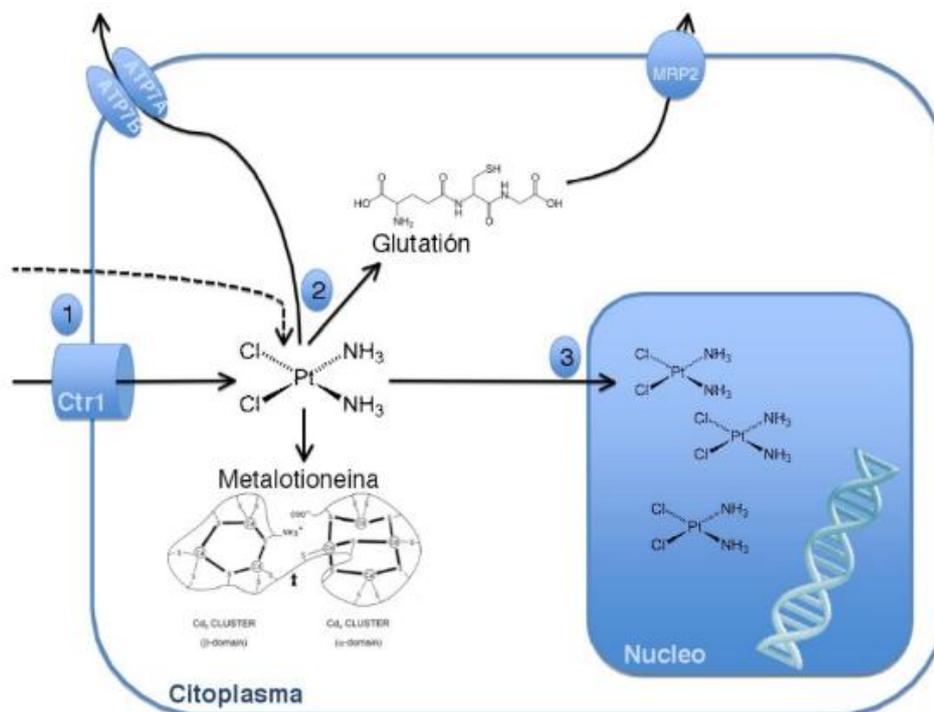


Figura 4. Representación de mecanismo de resistencia molecular al cisplatino.

2.4 Reacciones adversas y agentes de rescate

A pesar de los avances, el uso del cisplatino como compuesto antitumoral utilizado en quimioterapia, puede dar lugar a reacciones adversas tales como la nefrotoxicidad, en este caso por el uso continuado del cisplatino.[18,19]. Tras la acumulación del fármaco se metaboliza en otras especies tóxicas de platino produciendo daño renal. Además pueden dar lugar a otras reacciones adversas que se observan en la tabla 2.

.....OTRAS POSIBLES REACCIONES ADVERSAS.....		
OTOTOXICIDAD		
MIELOSUPRESIÓN		
REACCIONES ANAFILÁCTICAS		
TRASTORNOS GASTROINTESTINALES (Compensar pérdida de líquidos)	Diarreas	
	Náuseas y vómitos → Administrar antiemético	
REACCIONES HEMATOLÓGICAS	Leucopenia	<u>Aumenta</u> <u>probabilidad de</u> <u>infecciones</u>
	Trombocitopenia	
	Anemia	
ALTERACIÓN FUNCIÓN HEPÁTICA → Reversible tras detener tratamiento		
EXTRAVASACIÓN → - Finalizar perfusión - No mover aguja - Aclarar con solución: NaCl 0.9%		

Tabla 2. Otras reacciones adversas del cisplatino

Los complejos antitumorales se administran junto con los agentes de rescate. Estos poseen en su estructura al menos un sulfuro, por lo que se comportan como bases blandas, capaces de formar complejos muy estables con el platino (ácido débil) que aún no ha llegado a las células cancerígenas, disminuyendo así la toxicidad y pudiendo ser excretadas por la orina.

3. Complejos posteriores al cisplatino

3.1 Complejos de nueva generación

El cisplatino supuso un gran avance en la medicina oncológica, siendo un patrón clave en el descubrimiento de otros fármacos antitumorales, dando lugar a compuestos de nueva generación que presentaban una menor toxicidad con respecto al cisplatino.

3.1.1 Carboplatino

El carboplatino, conocido también como $[\text{Pt}(\text{cbdca}-\text{O},\text{O}')(\text{NH}_3)_2]$, es un fármaco antitumoral de platino de segunda generación, administrado por inyección intravenosa cuya formulación suele contener una elevada concentración de fármaco en agua con manitol o dextrosa o agua sola.[23]. Cabe destacar que más de un 80% del fármaco sin reaccionar se elimina en orina, el resto se une a proteínas. Se trata de un fármaco utilizado en cáncer de pulmón, cabeza y cuello, cérvix, ovarios y testículos.

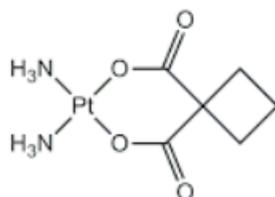


Figura 5. Estructura del carboplatino

Se trata de un profármaco que necesita ser activado por alguna sustancia del medio biológico produciendo una entidad reactiva que reacciona con el ADN o proteínas diana. Este mecanismo de acción se produce mediante la apertura del anillo quelato, responsable de menor reactividad con respecto al cisplatino.

Tras estudiar la interacción del carboplatino con el ADN se demostró, que al igual que el cisplatino, se formaba un aducto principal Pt-GG mediante enlace 1,2 intracelular y en menor cantidad la unión de Pt-AG.[24]. El azufre volvía a desempeñar un papel importante como nucleófilo, permitiendo la activación del carboplatino y como consecuencia la reacción con el ADN, por tanto, la presencia de compuesto como la metionina, GSH o tiourea, que contienen azufre provocan una mayor unión del platino al ADN.[25]

El carboplatino se encuentra limitado al producir la reducción del número de glóbulos blancos, es decir, mielosupresión lo que provoca al paciente una mayor susceptibilidad a las infecciones. Además pueden producir toxicidad hematológica como trombocitopenia, leucopenia y trombocitopenia, los cuales son dosis dependientes y por tanto, se debe parar el tratamiento hasta recuperar la normalidad. Al igual que el cisplatino pueden producir náuseas y vómitos, sin embargo, a diferencia del cisplatino, el carboplatino es menos nefrotóxico y ototóxico.

3.1.2 Oxaliplatino

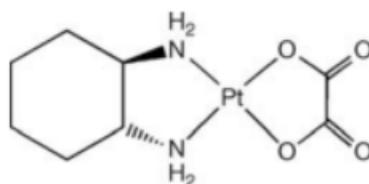


Figura 6. Estructura del oxaliplatino

El Oxaliplatino, $[Pt(oxalato-O,O')((1R,2R)\text{-}1,2\text{-diaminociclohexano-N,N'})]$, es un fármaco antitumoral que presenta tres formas del ligando 1,2-diaminociclohexano, conocido como dach, una forma del isómero cis y dos forma del isómero trans, cuyos dos átomos de carbono asimétricos (1R,2R y 1S,2S), forman una imagen especular no superponibles, es decir, un par enantiómero. Cabe destacar que el isómero trans-1R,2R-dach es el seleccionado por su mayor potencial como fármaco antitumoral. El Oxaliplatino es especialmente efectivo frente al cáncer de pulmón.

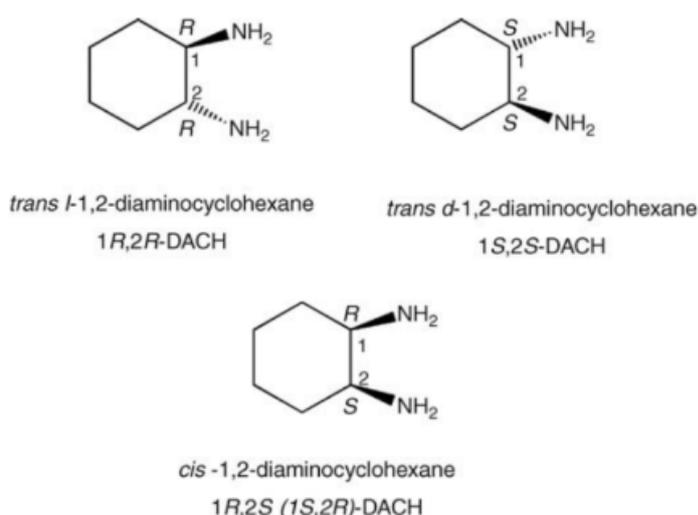


Figura 7. Estructura de los tres isómeros del Oxaliplatino

Al igual que el cisplatino, el oxaliplatino utiliza transportadores catiónicos orgánicos para entrar en la célula. Y en similitud con otros fármacos, la principal diana del platino es el ADN, donde el aducto formado por Pt-GG provoca una menor torsión de la estructura del ADN pudiendo afectar al reconocimiento de daños y reparación de desajustes del mismo. Existen también otras dianas biológicas para este fármaco como la proteína tioredoxina reductasa, cuya unión altera su función.[26,27]. La unión del oxaliplatino a el GSH y la metalotioneína es similar al cisplatino al producir el ataque nucleofílico directo en el Pt^{+2} .

Una característica a destacar del oxaliplatino es su utilización en combinación con el 5-fluorouracilo (5-FU) para una mayor eficacia en el cáncer colorrectal metastásico. Además se utiliza como tratamiento antitumoral frente a tumores resistentes al cisplatino debido a su menor mielosupresión que el carboplatino. Pese a que el Oxaliplatino es menos oto y nefrotóxico, es un fármaco que induce daño nervioso, es decir, neuropatía periférica que afecta a la sensación de frío y el tacto de manera reversible.[28,29].

3.2 Complejos no clásicos

Los complejos no clásicos se tratan de un grupo de fármacos posteriores al cisplatino que han sido aprobados en diferentes regiones y otros se encuentran aún en ensayo. En el caso del Nedaplatino ha sido aprobado para su uso clínico en Japón, el Lobaplatino en China, el Heptaplatino en Corea del Sur, mientras que el Satraplatino y el Picoplatino se encuentran en fase de ensayo.

3.2.1 Nedaplatino

El Nedaplatino es un fármaco antitumoral que posee similitud estructural con el cisplatino debido a los dos amoniacos en forma cis, y a su vez, similitud con el carboplatino debido al anillo de quelato de la molécula. Se trata de un fármaco utilizado en el tratamiento para cáncer de cuello uterino, ovario, esófago, vejiga así como tumores de cabeza y cuello.

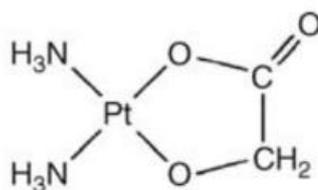


Figura 8. Estructura del nedaplatino, cis-diammineglicolatoplatino(II).

En referencia al mecanismo de acción, al igual que el carboplatino, el nedaplatino no es introducido en la célula a través de transportadores catiónicos, sino que lo hace mediante difusión[30]. Además, ambos compuestos también coinciden en su actividad mielosupresora lo que limita la dosis que se debe administrar.[31].

3.2.2 Lobaplatino

El lobaplatino se trata de un fármaco basado en dos compuestos estereoisómeros que no son imágenes especulares exactas. [31,32]. En su estructura posee un anillo quelato de siete miembros que es estable termodinámicamente hablando, ya que en medio biológico se mantiene unida la diamina al ión metálico. Se trata de un antitumoral utilizado en algunos tipos de leucemia, cáncer de mamá y cáncer de pulmón no microcítico.

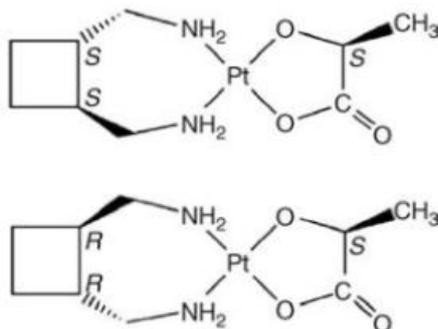


Figura 9. Estructura del lobaplatino,(R,R/S,S)-(1,2-ciclobutanedimetanamina)[(2S)-2-hidroxipropanoato, O.O' platino(II)

El lobaplatino se encuentra casi intacto en el organismo y posteriormente es eliminado a través del riñón mediante filtración glomerular. Una ventaja de este antitumoral es la baja neuro, nefro y ototoxicidad así como la menor cantidad de efectos secundarios frente al cisplatino. Sin embargo, presenta leve trombocitopenia a nivel gastrointestinal lo que supone un límite frente a la dosis.

3.2.3 Heptaplatino

El Heptaplatino es un fármaco antitumoral con reactividad química parecida al carboplatino [33]. Es un compuesto utilizado en cáncer escamoso de cuello y cabeza combinado con el paclitaxel, alcaloide vegetal utilizado para inhibir la división celular. Además es utilizada en cáncer de estómago así como en cánceres resistentes al cisplatino.

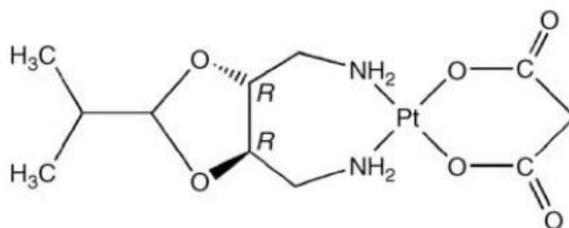


Figura 10. Estructura del Heptaplatino, cis-malonato[(4R,5R)-4,5-bis(aminometil)-2-isopropil-1,3-dioxolano]platino- (II)

Este fármaco tiene limitaciones debido a que presenta nefrotoxicidad, y en menor medida mielosupresión y hepatotoxicidad.

3.2.4 Satraplatino

El Satraplatino, a diferencia del resto de fármacos nombrados, se encuentra en fase de ensayo clínico solo y en combinación con otros agentes. Se trata de un complejo de Pt^{+4} en el tratamiento de cáncer de próstata refractario, cáncer de ovario, de pulmón no microcítico y de diversas neoplasias sólidas [31,34,35].

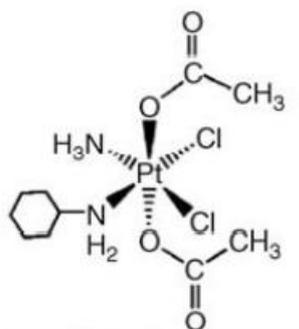


Figura 11. Estructura del satraplatino, bis(acetato)amminedicloro(ciclohexilamina)platino(IV)

Pese a que, de manera general, los complejos metálicos que sufren reacciones de sustitución no sobreviven al paso por el estómago, el satraplatino pasa por el estómago casi intacto, entra en sangre y se distribuye por el resto del cuerpo, por ello es un fármaco de administración oral que supone un gran avance en la terapia oncológica.

Una vez en sangre, el satraplatino es reducido por componentes del organismo como la hemoglobina, los microsomas hepáticos y el citocromo c, mediante NADH, siendo otro posible bioreductor la cisteína, dando lugar a Pt^{+2} con amoníaco, ciclohexilamina y dos ligando cloruro [36]. Teniendo en cuenta el mecanismo de acción, debido a la lenta unión del Pt^{+4} al ADN no parece ser la principal diana, cobrando gran importancia la reducción a Pt^{+2} para que se produzca la actividad antitumoral.

3.2.5 Picoplatino

El picoplatino es otro compuesto antitumoral que se encuentra en ensayo clínico solo o en combinación con otros agentes. Se trata de un fármaco con actividad frente a tumores resistentes al cisplatino [38], utilizado además en el tratamiento de cáncer colorrectal y próstata, así como en linfomas y tumores sólidos. Es un fármaco administrado por inyección intravenosa aunque presenta buena biodisponibilidad administrado por vía oral.

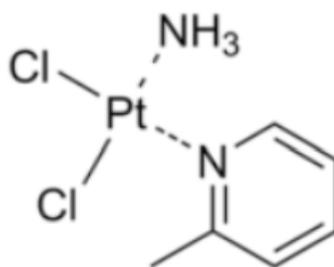


Figura 12. Estructura del Picoplatino

En el mecanismo de acción del picoplatino se producen las reacciones de sustitución de manera más lenta con respecto a otros fármacos debido a los efectos estéricos del grupo metilo.[37]. El compuesto presenta ciertas ventajas tales como que presentan escasa o nula neuro o nefrotoxicidad, aunque si presenta otros efectos secundarios como anorexia, náuseas, vómitos y un sabor metálico temporal.

COMPUESTO DE PLATINO Y UTILIDAD EN LOS DISTINTOS TIPOS DE CÁNCER	
CISPLATINO → Leucemia, sarcoma, cuello, cabeza, cérvix, pulmón, testículos y ovarios.	
COMPLEJOS DE NUEVA GENERACIÓN	CARBOPLATINO → cáncer de <u>pulmón</u> , cabeza y cuello, cérvix, ovarios y testículos.
	OXALIPLATINO → <u>Cáncer colorrectal metastásico</u> , pulmón
COMPLEJOS NO CLÁSICOS	NEDAPLATINO → cáncer de cuello uterino, ovario, esófago, vejiga, cabeza y cuello
	LOBAPLATINO → leucemia, cáncer de mamá metastásico, de pulmón no microcítico, de esófago.
	HEPTAPLATINO → cáncer cuello y cabeza, gástrico y pulmón.
	SATRAPLATINO → cáncer de próstata refractario, cáncer de ovario, de pulmón no microcítico y de diversas neoplasias sólidas
	PICOPLATINO → Cáncer colorrectal y próstata
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block; margin-left: 100px;"> USO NO APROBADO → ESTÁN EN ENSAYO CLÍNICO </div>	

Tabla 3. Tratamientos según el tipo de cáncer

4. Conclusiones

El descubrimiento del cisplatino supone un gran avance en el tratamiento del cáncer, así como un gran impulso de la química inorgánica para el desarrollo de fármacos de gran utilidad en medicina. A su vez ha sido el precursor para el desarrollo de fármacos antitumorales con menor toxicidad como el carboplatino y oxaliplatino. Los nuevos análogos sintetizados son un claro ejemplo de las mejorías obtenidas respecto al cisplatino. Además de las respectivas mejoras en relación a la eficacia y toxicidad, fármacos como el satraplatino y el picoplatino, aún en ensayo clínico, presentan una gran ventaja frente al resto de antitumorales de este grupo, debido a su biodisponibilidad vía oral, lo que supondría, por tanto, una mayor comodidad para el paciente debido a la posibilidad de poder ser administrado en casa y por ser una técnica menos invasiva. Cabe destacar que cada uno de los compuestos antitumorales descritos van dirigidos a hacer frente a diferentes tipos de tumores, y pese a que suelen ser más eficaces, dependiendo del antitumoral, respectos a algunos en concreto, como es el caso del carboplatino frente al cáncer de pulmón, supone un gran progreso para los pacientes ya que aumenta las posibilidades de supervivencia, en su mayoría, si son detectados en las primeras fases, es decir, si aún no existe metástasis. Una excepción a lo anteriormente expuesto es el oxaliplatino que presenta gran efectividad frente al cáncer de colorrectal metastásico.

Sin embargo, pese a los grandes avances, aún queda mucho por descubrir, y es probable que se desarrollen nuevos medicamentos cuya finalidad sea seguir mejorando la eficacia y efectos adversos, teniendo en cuenta la información ya conocida como los mecanismos de acción siendo el ADN la unión más importante al antitumoral frente a la unión a proteínas. Sin duda alguna la química inorgánica abarca un panorama cada vez más amplio en la industria clínica para el desarrollo de medicamentos de gran importancia en medicina, no obstante, siguen existiendo muchas preguntas que probablemente se resuelvan a medida que se obtengan nuevos conocimiento tras el desarrollo de otros fármacos.

5. Referencias bibliográficas

1. Rosenberg, B. (1978) *Nucleic Acid-Metal Ion Interactions*, vol. 1 (ed. T.G. Spiro), John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, pp. 1-29.
2. Alderden, R.A., Hall, M.D., y Hambley, T.W. (2006) The discovery and development of cisplatin. *Journal of Chemical Education*, 83, 728-734.
3. Kotz, J.C. y Treichel, P.M. (1994) *Chemistry & Chemical Reactivity*, 2nd edn, Thomson Brooks, Cole, Ca.
4. Rosenberg, B., VanCamp, L., Trosko, J.E., y Mansour, V.H. (1969) Mansour, platinum compounds: A new class of potent antitumor agents. *Nature*, 222, 385-386.
5. Gateley, D.P. y Howell, S.B. (1993) Cellular accumulation of the anticancer agent cisplatin: A review. *British Journal of Cancer*, 67, 1171-1176.
6. Hall, M.D., Okabe, M., Shen, D.-W. et al. (2008) The role of cellular accumulation in determining sensitivity to platinum-based chemotherapy. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 48, 495-535.
7. Scovell, W.M. y Collart, F. (1985) Unwinding of supercoiled DNA by cis- and trans diamminedichloroplatinum-(II): Influence of the torsional strain on DNA unwinding. *Nucleic Acids Research*, 13, 2881-2895.
8. Hambley, T.W. (1997) The influence of structure on the activity and toxicity of Pt anti-cancer drugs. *Coordination Chemistry Reviews*, 99, 2451-2466.
9. Wong, E. y Giandomenico, C.M. (1999) Current status of platinum-based antitumor drugs. *Chemical Reviews*, 99, 2451-2466.
10. Radulovic, S., Tesic, Z., y Manic, S. (2002) Trans-platinum complexes as anticancer drugs: Recent development and future prospects. *Current Medicinal Chemistry*, 9, 1611-1618.
11. Zorbas-Seifried, S., Jakupec, M., Kukushkin, N. et al. (2007) Reversion of structure-activity relationships of antitumor platinum complexes by acetoxime but not hydroxylamine ligands. *Molecular Pharmacology*, 71, 357-365.
12. Rebillard, A. et al. (2007) Cisplatin induced apoptosis involves membrane fluidation via inhibition of NHE1 in human colon cancer cells. *Cancer Research*, 67, 7865-7874.

13. Rebillard, A., Lagadic-Gossmann, D., y Dimanche-Boitrel, M.T. (2008) Cisplatin cytotoxicity: DNA and plasma membrane targets. *Current Medicinal Chemistry*, 15, 2656-2663.
14. Kelly, T.J., Moghaddas, S., Bose, R.N., y Basu, S. (1993) Inhibition of immunopurified DNA polymerase-alpha from PA-3 prostate tumor cells by platinum (II) antitumor drugs. *Cancer Biochemistry Biophysics*, 13, 135-146.
15. Duman, R.K., Heath, R.T., y Bose, R.N. (1999) Inhibition of *Escherichia coli* DNA Polymerase-I by the anti-cancer drug cis-Diamminedichloroplatinum (II): What roles do polymerases play in cis-platin-induced cytotoxicity? *FEBS Letters*, 455, 49-54.
16. Fichtinger-Schepman, A.M., van der Veer, J.L., den Hartog, J.H. et al. (1985) Adducts of the antitumor drug cis-Diamminedichloroplatinum(II) with DNA: Formation, identification, and quantitation. *Biochemistry*, 24, 707-713.
17. Blommaert, F.A., van Dijk-Knijnenburg, H.C.M., Dijt, F.J. et al. (1995) Formation of DNA adducts by the anticancer drug carboplatin: Different nucleotide sequence preferences *in vitro* and in cells. *Biochemistry*, 34, 8474-8480.
18. <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=44915>, accessed 5/09.
19. Yao, X., Panichpisal, K., Kurtzman, N., and Nugent, K. (2007) Cisplatin nephrotoxicity: A review. *The American Journal of the Medical Sciences*, 334, 115–124.
20. Zisowsky, J., Koegel, S., Leyers, S. et al. (2007) Relevance of drug uptake and efflux for cisplatin sensitivity of tumor cells. *Biochemical Pharmacology*, 73, 298–307.
21. Safaei, R. and Howell, S.B. (2005) Copper transporters regulate the cellular pharmacology and sensitivity to Pt drugs. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 53, 13–23.
22. James C. Dabrowiak. Metals in medicine. 1th. Ed. Department of Chemistry, Syracuse University, New York, USA: *John Wiley & Sons, Ltd*; 2009
23. Schnurr, B., Heinrich, H., and Gust, R. (2002) Investigations on the decomposition of carboplatin in infusion solutions II. Effect of 1,1-Cyclobutanedicarboxylic acid admixture. *Microchimica Acta*, 140, 141–148.

24. Blommaert, F.A., van Dijk-Knijnenburg, H.C.M., Dijt, F.J. et al. (1995) Formation of DNA adducts by the anticancer drug carboplatin: different nucleotide sequence preferences in vitro and in cells. *Biochemistry*, 34, 8474–8480.
25. Natarajan, G., Malathi, R., and Holler, E. (1999) Increased DNA-Binding Activity of cis-1,1-Cyclobutanedicarboxy latodiammineplatinum(II) (Carboplatin) in the presence of nucleophiles and human breast cancer MCM-7 cell cytoplasmic extracts: activation theory revisited. *Biochemical Pharmacology*, 58, 1625–1629.
26. Urig, S. and Becker, K. (2006) On the potential of thioredoxin reductase inhibitors for cancer therapy. *Seminars in Cancer Biology*, 16, 452–465.
27. Becker, K., Gromer, S., Schirmer, R.H., and Muller, S. (2000) Thioredoxin reductase as a pathophysiological factor and drug target. *European Journal of Biochemistry*, 267, 6118–6125.
28. Argyriou, A.A., Polychronopoulos, P., Iconomou, G. et al. (2008) A review on oxaliplatin-induced peripheral nerve damage. *Cancer Treatment Reviews*, 34, 368–377.
29. Cersosimo, R.J. (2005) Oxaliplatin-associated neuropathy: a review. *Annals of Pharmacotherapy*, 39, 128–135.
30. Yonezawa, A., Masuda, S., Yokoo, S. et al. (2006) Cisplatin and oxaliplatin, but not carboplatin and nedaplatin, are substrates for human organic cation transporters (SLC22A1-3 and multidrug and toxin extrusion family). *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 319, 879–886.
31. Galanski, M., Jakupec, M.A., and Keppler, B.K. (2005) Update of the preclinical situation of anticancer platinum complexes: novel design strategies and innovative analytical approaches. *Current Medicinal Chemistry*, 12, 2075–2094.
32. McKeage, M.J. (2001) Lobaplatin: A new antitumor platinum drug. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 10, 119–128.

33. Bruck, M.A., Bau, R., Noji, M. et al. (1984) The crystal structures and absolute configurations of the anti-tumor complexes Pt(oxalato)(1R,2R-cyclohexanediamine) and Pt(malonato)(1R,2R-cyclohexanediamine). *Inorganica Chimica Acta*, 92, 279–284.
34. Wong, E. and Giandomenico, C.M. (1999) Current status of platinum-based antitumor drugs. *Chemical Reviews*, 99, 2451–2466.
35. Giandomenico, C.M., Abrams, M.J., Murrer, B.A. et al. (1995) Carboxylation of kinetically inert platinum (IV) hydroxy complexes. An entree into orally active platinum (IV) antitumor agents. *Inorganic Chemistry*, 34, 1015–1021.
36. Carr, J.L., Tingle, M.D., and McKeage, M.J. (2006) Satraplatin activation by hemoglobin, cytochrome C and liver microsomes in vivo. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 57, 483–490.
37. Chen, Y., Guo, Z., Parsons, S., and Sadler, P.J. (1998) Stereospecific and kinetic control over the hydrolysis of a sterically hindered platinum picoline anticancer complex. *Chemistry—A European Journal*, 4, 672–676.
38. Kelland, L. (2007) Broadening the clinical use of platinum drug-based chemotherapy with new analogues: satraplatin and picoplatin. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 16, 1009–1021.