



Trabajo de Fin de Grado

**COMPUESTOS ANTITUMORALES  
BASADOS EN METALES DIFERENTES DEL  
PLATINO**

Alumno: Carlos Ernesto Montañez Giménez

Tutora: Dra. Rita Hernández Molina

La Laguna. Marzo 2021.

## Lista de abreviaturas:

ADN: Ácido Desoxirribonucleico

ATP7A: ATPasa alfa transportadora de cobre

ATP7B: ATPasa beta transportadora de cobre

MRP2: Proteína asociada a resistencia a múltiples fármacos 2

5-FU: 5 – Fluorouracilo

PP: Proteínas plasmáticas

GpP: Glucoproteína P

RAPTA – T: Ruteno – areno – 1, 3, 5 – triaza – 7 – fosfatriciclo –  
[3.3.1.1] decanofosfina

RNR: Ribonucleótido Reductasa

BUN: Nitrógeno ureico en sangre

IV: Intravenosa

FDA: Food and Drug Agency

NCI: National Cancer Institute

THP: Tris(hydroxymetyl)phosphane

# Índice

	Página
RESUMEN .....	1
1. INTRODUCCIÓN .....	2
2. OBJETIVOS, MATERIALES Y MÉTODOS .....	5
3. COMPUESTOS ANTITUMORALES BASADOS EN RUTENIO .....	6
3.1. NAMI - A .....	7
3.2. KP1019.....	7
3.3. RAPTA - T .....	8
3.4. RM - 175 .....	8
4. COMPUESTOS ANTITUMORALES BASADOS EN TITANIO .....	9
4.1. Dihaluro de titanoceno .....	9
4.2. Budotitanio .....	10
5. COMPUESTOS ANTITUMORALES DE GALIO .....	10
5.1. Nitrato de Galio .....	11
5.2. Maltolato de Galio .....	11
5.3. KP46.....	12
6. COMPUESTOS ANTITUMORALES BASADOS EN OTROS METALES .	12
6.1. Antitumorales basados en el oro .....	12
6.2. Antitumorales basados en el cobre .....	12
7. CONCLUSIONES.....	12
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	13

# RESUMEN

El presente trabajo muestra una revisión bibliográfica de varios compuestos antitumorales basados en metales diferentes del platino. En primer lugar, se da una breve definición del cáncer y de cómo se origina. A continuación se hace un repaso del uso de compuestos inorgánicos en medicina para diferentes enfermedades así como del descubrimiento y desarrollo de la actividad anticancerosa del cisplatino y derivados. Posteriormente, se hará un análisis detallado de los compuestos basados en rutenio, titanio y galio, así como una pequeña descripción de la auranofina y el compuesto de cobre  $[\text{Cu}(\text{thp})_4](\text{PF}_6)$ .

## ABSTRACT

The present work exhibits a bibliographic review of several antitumor compounds based on metals different from platinum. Firstly, a brief definition of cancer is given and how it is originated. Then a review on the use of inorganic compounds in medicine for different diseases, as well as the discovery and development of anticarcinogenic activity of cisplatin and derivatives is done. Afterwards, a detailed analysis of compounds based on ruthenium, titanium and gallium will be done, besides a short description of auranofin and the copper based compound  $[\text{Cu}(\text{thp})_4](\text{PF}_6)$ .

# 1.INTRODUCCIÓN

La palabra cáncer es un término muy amplio que abarca más de 200 tipos enfermedades pero todas ellas tienen una característica en común: las células normales se transforman en cancerígenas, que se multiplican y diseminan sin control. Normalmente al producirse un daño celular irreparable la célula se autodestruye para evitar que este daño sea heredado. Sin embargo, la división descontrolada producirá un tumor. Si estas células invaden otros tejidos o los vasos sanguíneos/linfáticos se habla de cáncer.

La utilización de compuestos inorgánicos en medicina se remonta a la antigüedad, aunque el uso de estos compuestos con bases científicas comienza en 1890 cuando Robert Koch demostró que el complejo dicloroaurato de potasio era letal *in vitro* para el bacilo de la tuberculosis, y pocos años después, demostró ser efectivo en el tratamiento de la artritis reumatoide [1]. Por otro lado, se sabe que muchos elementos de la tabla periódica tienen propiedades terapéuticas (Figura 1); la plata tiene función antimicrobiana, fármacos de antimonio son utilizados frente a la Leishmaniosis, complejos de wolframio contra el VIH, sales de bismuto contra las úlceras, litio para trastornos neurológicos, y de muchos otros metales que tienen importancia medicinal [2].

H																	He																												
Li	Be											B	C	N	O	F	Ne																												
Na	Mg											Al	Si	P	S	Cl	Ar																												
K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr																												
Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I	Xe																												
Cs	Ba	La	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn																												
Fr	Ra	Ac	Rf	Db	Sg	Bh	Hs	Mt																																					
<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tbody> <tr> <td>Ce</td><td>Pr</td><td>Nd</td><td>Pm</td><td>Sm</td><td>Eu</td><td>Gd</td><td>Tb</td><td>Dy</td><td>Ho</td><td>Er</td><td>Tm</td><td>Yb</td><td>Lu</td> </tr> <tr> <td>Th</td><td>Pa</td><td>U</td><td>Np</td><td>Pu</td><td>Am</td><td>Cm</td><td>Bk</td><td>Cf</td><td>Es</td><td>Fm</td><td>Md</td><td>No</td><td>Lr</td> </tr> </tbody> </table>																		Ce	Pr	Nd	Pm	Sm	Eu	Gd	Tb	Dy	Ho	Er	Tm	Yb	Lu	Th	Pa	U	Np	Pu	Am	Cm	Bk	Cf	Es	Fm	Md	No	Lr
Ce	Pr	Nd	Pm	Sm	Eu	Gd	Tb	Dy	Ho	Er	Tm	Yb	Lu																																
Th	Pa	U	Np	Pu	Am	Cm	Bk	Cf	Es	Fm	Md	No	Lr																																

Figura 1. Tabla periódica en la que se destacan los elementos tratados en el presente trabajo.

Posteriormente, en 1969 se descubrió la actividad antitumoral del complejo *cis*-diclorodiaminoplatino (II) y con este hallazgo se abrió un

amplio campo de investigación de compuestos antitumorales basados en metales [1-4].

Rosenberg y colaboradores suspendieron un cultivo de *E. coli* en una disolución de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  entre dos electrodos de platino y observaron que había crecimiento pero sin división celular. Posteriormente se comprobó que el campo eléctrico no era responsable de este crecimiento filamentoso, sino los compuestos de platino generados por reacción entre los electrodos de platino y la disolución tampón de  $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{NH}_3$ . Entre otros compuestos se había formado  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$ . La especie fue identificada como el *cis*-diclorodiaminoplatino (II). El fármaco de nombre genérico cisplatino y comercializado como Platinol recibió la aprobación de la FDA para su uso en 1979 y actualmente es uno de los fármacos anticancerígenos más utilizados [2-4].

Los efectos adversos son náuseas y vómitos, reacciones de hipersensibilidad, azoospermia, neurotoxicidad, alteración de la función renal y neurotoxicidad periférica [2, 4]. Afecta también al oído interno con pérdida de percepción de las frecuencias altas, especialmente en niños. Con una adecuada terapia de hidratación, la nefrotoxicidad no es tan severa y los únicos efectos tóxicos limitantes son normalmente la anorexia y la neuropatía periférica [2].

El cisplatino es muy efectivo en el tratamiento del cáncer testicular y produce la curación en un 70% de los casos. Otros cánceres sensibles a estos fármacos son los de ovario, bazo, cérvix, de mama y algunos tipos de cáncer de pulmón [4].

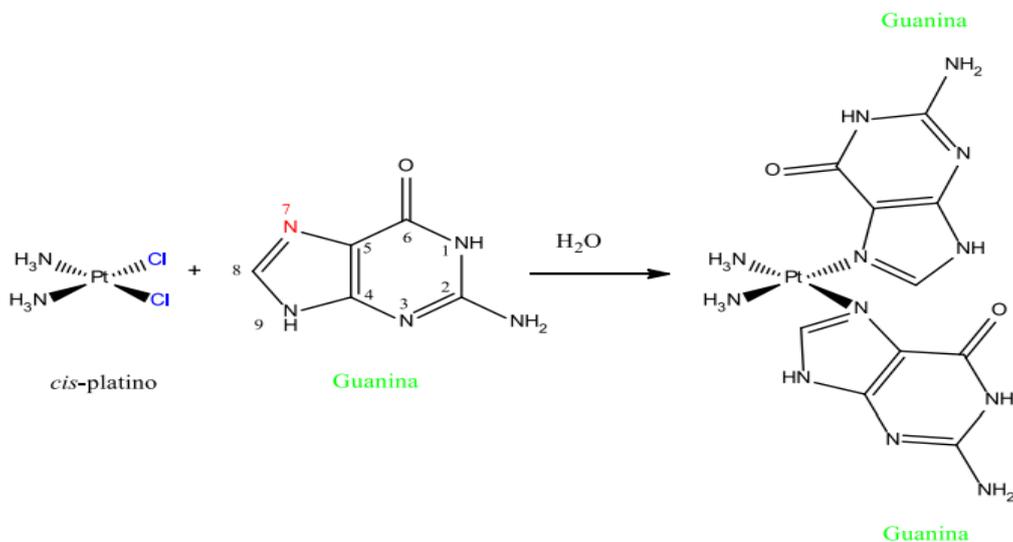


Figura 2. Unión del cisplatino al N7 de dos moléculas de Guanina.

Una vez que el cisplatino ha alcanzado el citosol por difusión pasiva comienzan a tener lugar las siguientes reacciones de hidrólisis.

Después de la disociación de uno o 2 átomos de cloruro, las especies catiónicas resultantes se aproximan al ADN por interacción electrostática y se coordinan a átomos de nitrógeno de las nucleobases. Se ha observado in vivo el enlace del platino a los nitrógenos N1 y N7 de la adenina, N7 de guanina y N3 de la citosina [2]. El enlace con el N7 de la guanina es el de mayor afinidad (Figura 2), que torsiona la doble hélice e impide su replicación [1, 4, 5].

La coordinación del ADN con el fragmento Pt (NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> podría incluir la formación de (Figura 3):

- a) Aductos monofuncionales.
- b) Puentes ADN-proteína.
- c) Puentes interhebra.
- d) Puentes intrahebra [2,4].

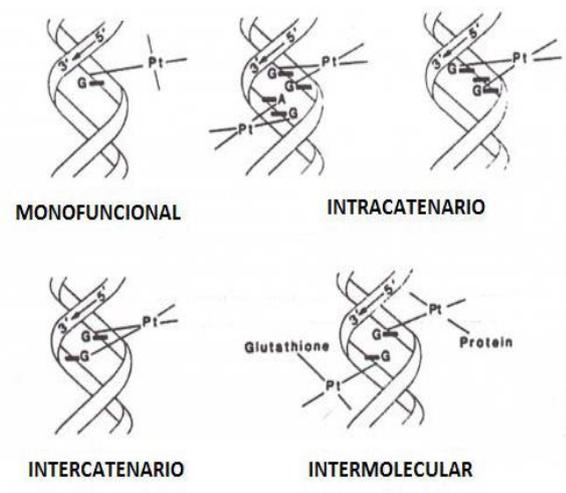


Figura 3. Tipos de unión del cisplatino con el ADN.

Se ha descubierto que el cisplatino también utiliza transportadores de membrana, que jugarían un papel importante en los mecanismos de resistencia. Las proteínas ATP7A y ATP7B, la proteína MRP2 y el glutatión están involucrados en la expulsión del cisplatino de la célula cancerosa [4].

Además, los mecanismos de reparación del ADN pueden eliminar el ADN platinado y reemplazarlo con ADN nuevo. La reparación por escisión de nucleótidos es el más importante [4].

Una mención aparte merecen los compuestos de platino de nueva generación: el carboplatino y el oxaliplatino (Figura 4). Ambos presentan una menor nefro- y ototoxicidad que el cisplatino. Por un lado, el carboplatino solo o en combinación con otros fármacos es ampliamente utilizado frente a diversos tumores como el ovárico, testicular, de vejiga, mamario o cerebral. Sin embargo, es mielosupresor, lo que lleva a una reducción del nivel de leucocitos en sangre exponiendo así al paciente a posibles infecciones [4]. Por otro lado, el oxaliplatino es especialmente eficaz en combinación con 5-FU contra el cáncer colorrectal metastásico. También es utilizado frente a los tumores resistentes al cisplatino y su

efecto mielosupresor es menor que el del carboplatino. Una limitación del oxaliplatino es la afectación a los nervios periféricos. Se cree que es debida a una interacción entre el ligando oxalato liberado del fármaco y los iones  $\text{Ca}^{2+}$ , necesarios para la transmisión de señales del sistema neuronal. En tratamiento crónico podría causar daños irreversibles [4].

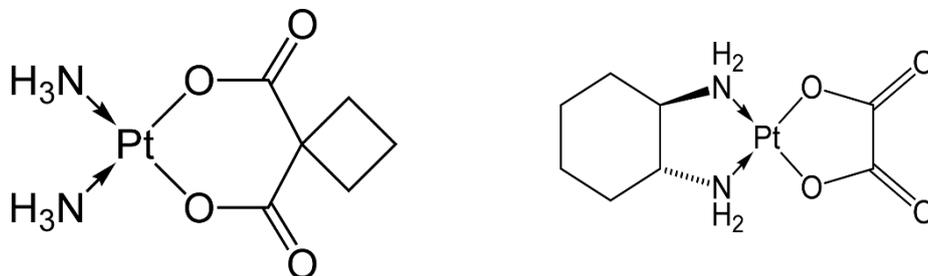


Figura 4. Carboplatino (izquierda) y Oxaliplatino (derecha).

La búsqueda de nuevos fármacos antitumorales basados en metales diferentes del platino estará orientada hacia los siguientes aspectos generales con utilidad clínica [1]:

- Reducción de los efectos tóxicos colaterales
- Aumentar la solubilidad acuosa y su biodisponibilidad
- Mejorar la efectividad mediante distintos mecanismos de acción y ampliar el espectro de acción.

## 2.OBJETIVOS, MATERIALES Y MÉTODOS

El objetivo general del presente trabajo es realizar una revisión bibliográfica de varios compuestos antitumorales basados en metales diferentes del platino que, o bien ya están siendo utilizados hoy en día en la práctica clínica o bien se hallan en fase de investigación y desarrollo. Entre dichos compuestos se encuentran aquellos basados en el rutenio, titanio, galio, oro y cobre, haciendo hincapié en sus mecanismos de acción, aplicaciones, efectos secundarios y resistencias.

Se hará uso de la bibliografía disponible en la biblioteca y en el portal de búsqueda de información punto Q de la universidad de La Laguna, además de artículos presentes en repositorios como PubMed. Se comparan los distintos libros, ensayos, estudios y artículos a disposición.

# 3.COMPUUESTOS ANTITUMORALES BASADOS EN RUTENIO

El rutenio es uno de los metales más prometedores para el desarrollo tiene algunas propiedades químicas muy interesantes para su aplicación en la farmacología:

**Activación por reducción.** Los complejos de Ru(III) alcanzan la célula tumoral, donde el exceso de ácido láctico disminuye el pH y favorece la reducción a Ru(II), la especie activa [6]. Son por tanto profármacos.

**Cinética lenta de intercambio de ligandos.** El Ru(II) y Ru(III) tienen cinéticas a escala de tiempos del proceso de división celular [6], de forma que si el rutenio se une a algún componente celular este quedará unido durante toda la vida de la célula. Además la estructura octaédrica de los complejos de rutenio permite la unión a dos ligandos más que el platino.

**Capacidad para imitar al hierro.** El rutenio es capaz de unirse a la albúmina y la transferrina gracias a sus semejanzas con el hierro que facilitaría su transporte hasta la célula tumoral. La entrada de Ru (III) sería entonces mediante endocitosis [5,7].

**Unión al ADN.** Los complejos de rutenio parecen interactuar con el ADN por un mecanismo similar al del platino. Se cree que se unen al N7 de la guanina que se complementa por uniones de intercalación del areno (Figura 5), así como puentes de hidrógeno entre el ligando quelato y el C6O de la guanina [8, 9].

En general, el mecanismo de los complejos de rutenio es todavía poco conocido. En algunos casos se ha descrito una importante habilidad para unirse al ADN [8]. Además, si dichos complejos presentan ligandos débiles como el  $\text{Cl}^-$  y ligandos hidrofóbicos, se pueden esperar dos formas de unión. Por un lado, la hidrólisis del ligando lábil ( $\text{Cl}^-$ ), genera los correspondientes acuo-complejos que le permitirán unirse por enlace covalente al N7 de la guanina, de forma similar al cisplatino. Por otro lado, los ligandos hidrofóbicos pueden tener tendencia a

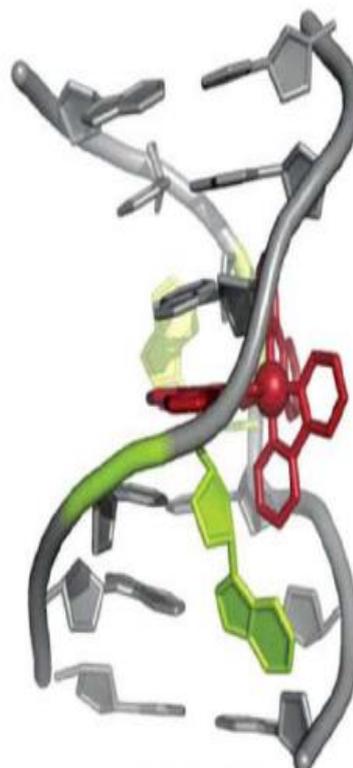


Figura 5. Intercalación de un compuesto de rutenio entre las hebras de ADN.

interaccionar con la parte hidrofóbica del ADN, intercalándose entre sus hebras [10], como se muestra en la figura 5.

### 3.1. NAMI-A

El complejo denominado NAMI-A (Figura 6) tiene como principal efecto evitar la metástasis y en varios modelos in vivo ha mostrado ser particularmente efectivo contra el carcinoma pulmonar de Lewis, MCA carcinoma mamario y melanoma B16 [11, 12]. No obstante, en los ensayos clínicos no ha mostrado eliminar tumores sólidos [13]. Si bien NAMI-A no destruye el tumor primario, tiene el beneficio de dar más tiempo para eliminar quirúrgicamente el tumor o diseñar otras estrategias terapéuticas [11].

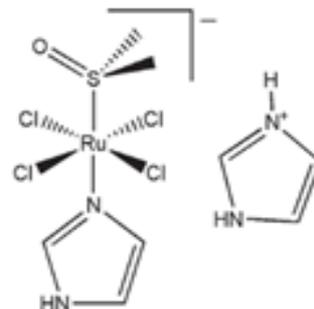


Figura 6. NAMI-A.

Es además relativamente seguro con dosis de hasta 500 mg/m<sup>2</sup>/día. A dosis mayores aparecen ampollas en manos y pies. Este rango terapéutico es mucho mayor que para el cisplatino con un rango de 20 a 140 mg/m<sup>2</sup> [10, 13]. Otros efectos adversos son la anemia, linfopenia, edemas, alopecia, náuseas y diarreas [7].

Algunos investigadores han apuntado que una vez que el complejo NAMI-A es introducido en la sangre es reducido en cuestión de segundos por el ácido ascórbico, y el complejo formado se une a la albúmina y es transportado por el torrente sanguíneo hacia el tumor [11]. No obstante, algunos investigadores han apuntado que como el compuesto NAMI-A es inestable a pH 7.4, este puede sufrir hidrólisis, formando especies acuosas de Ru<sup>3+</sup> capaces también de ligarse a la albúmina [5, 11].

### 3.2. KP1019

El compuesto denominado KP1019 (Figura 7) representa un posible tratamiento contra el cáncer de colon [11].

El compuesto induce apoptosis al bloquear la función mitocondrial. La mayoría del rutenio administrado se une a p.p., con una larga vida media. No obstante, las líneas celulares con mayores cantidades de GpP, acumularon menos rutenio y son más resistentes a KP1019 que las células con cantidades normales de GpP. Aun así el incremento

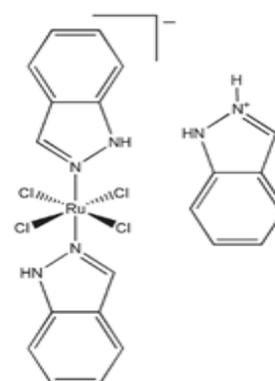


Figura 7. KP1019

de resistencia es bastante modesto comparado con tratamientos similares con cisplatino [11, 12].

### 3.3. RAPTA - T

Entre los complejos tipo RAPTA, el RAPTA-T es el más estudiado (Figura 8). Presenta forma de taburete de piano, con 2 ligandos Cl<sup>-</sup> lábiles y un ligando fosfano que, con sus 3 átomos de nitrógeno formando puentes de hidrógeno, lo hace más soluble en agua.

Actualmente el diseño de nuevos complejos de rutenio se basa en el papel del grupo areno y ligandos auxiliares como determinantes de las propiedades químicas y, por lo tanto de la actividad biológica de estos compuestos. Así, estudios recientes sobre la actividad antitumoral de estos compuestos areno de rutenio muestran una relación directamente proporcional entre la lipofilia y su citotoxicidad [14].

Algunos estudios [15, 16] sugieren que dicho compuesto ha sido efectivo frente al adenocarcinoma mamario resultando además en una reducción de la metástasis pulmonar. Otro estudio [17] busca determinar su eficacia frente al cáncer de ovario.

### 3.4. RM-175

El compuesto RM-175 (Figura 9) exhibe un mecanismo diferente al de activación por reducción, ya que en este caso el átomo de Ru del complejo se encuentra ya en su forma activa en estado de oxidación 2+. Presentando también forma de taburete de piano, se cree que estos compuestos se pueden intercalar entre las dos hebras de ADN por interacción hidrofóbica, generando un mayor daño [18]. Los aductos que forman los complejos areno de Ru(II) se eliminan del ADN por mecanismo diferentes al de reparación por escisión de nucleótidos, que junto con los nuevos modos de unión, explica la ausencia de resistencia cruzada al cisplatino [19].

Un estudio reciente [20] ha puesto de manifiesto su eficacia frente al tumor por carcinoma mamario primario además de reducir su metastatización.

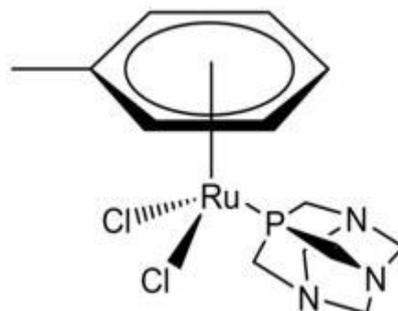


Figura 8. RAPTA-T.

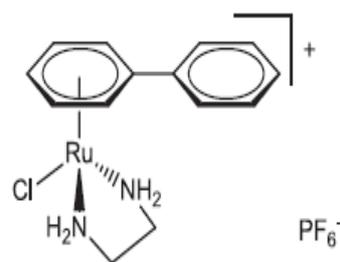


Figura 9. RM-175.

## 4.COMPUUESTOS BASADOS EN TITANIO

## ANTITUMORALES

El titanio tiene varios estados de oxidación, aunque solo los compuestos tetravalentes ( $Ti^{4+}$ ) poseen cierto interés como antitumorales. Los complejos de titanio representan alternativas atractivas a los compuestos de platino. La ventaja del titanio reside en su baja toxicidad, ya que al sufrir hidrólisis forma dióxido de titanio, totalmente inerte. No obstante, esta rápida hidrólisis conlleva la formación de múltiples agregados, lo que supone una dificultad para aislar e identificar especies activas y su objetivo celular específico [21,22].

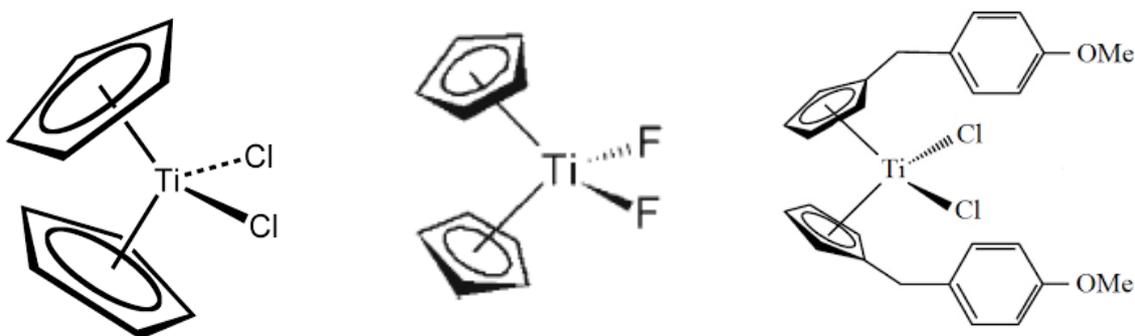


Figura 10. Dicloruro de titanoceno (izquierda), Difluoruro de titanoceno (centro) y Titanoceno Y (derecha).

### 4.1. Dihaluro de titanoceno

El gran éxito del cisplatino como antitumoral estimuló la investigación con otros complejos metálicos. Kopf y Kopf – Maier reportaron los efectos antitumorales del dicloruro de titanoceno. El motivo para ensayar este compuesto contra tumores fue que, al igual que el cisplatino, posee carga neutra conteniendo 2 ligandos cloruro en posición *cis*. Posteriormente, investigaron las propiedades antitumorales de otros metalocenos (Figura 10) con la misma fórmula  $CpMX_2$  ( $M = Mo, V, Nb, F$ ) [11, 23]. Concretamente el dicloruro de titanoceno carece de nefro- o mielo- toxicidad, motivo por el cual entró en ensayos clínicos en pacientes con carcinoma renal avanzado y carcinoma metastásico de mama. Sin embargo, su inestabilidad y su falta de eficacia en comparación a otros tratamientos resultaron en el abandono de estos ensayos [11, 24].

El titanoceno Y, otro dihaluro de titanoceno, (Figura 10) induce apoptosis en tumores sólidos así como en leucemia y linfoma y, si bien los estudios sobre su mecanismo de acción son limitados, se cree que podría

unirse a los grupos fosfato del ADN. El compuesto presenta muy buenos efectos sinérgicos con la vincristina, y además puede evitar resistencias, lo que lo hace un buen candidato frente a tumores difíciles de tratar [11, 25].

#### 4.2. Budotitanio

Un aspecto importante de este compuesto es su sistema aromático planar (Figura 11). Posee alta reactividad y se han realizado numerosos ensayos. Los más recientes indican que el compuesto se une al ADN por intercalación, y que además la cantidad de estas uniones está relacionada con el potencial inhibitorio tumoral [11, 26]. Es además activo frente a tumores sólidos resistentes al cisplatino, ya que implica un mecanismo de acción diferente.

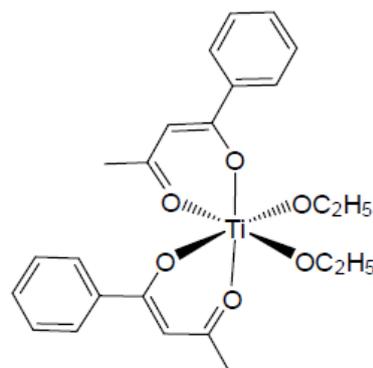


Figura 11. Budotitanio.

No se ha observado leucocitopenia ni trombocitopenia, y la dosis máxima tolerada es de 230 mg/m<sup>2</sup>. A dosis superiores se producen arritmias [11, 26]. Está limitado por su hepatotoxicidad.

## 5. COMPUESTOS ANTITUMORALES DE GALIO

Las propiedades terapéuticas del galio fueron reconocidas en la década de los 30, cuando se descubrió que el tartrato de galio era útil frente a la sífilis. Posteriormente, se desarrollaron compuestos eficaces frente a otras patologías como infecciones, trastornos autoinmunes, resorción ósea y el cáncer [11].

El galio es un elemento semimetálico que exhibe unas propiedades anticancerosas muy interesantes. Su estado de oxidación Ga<sup>3+</sup> le confiere propiedades similares a las del hierro: electronegatividad, radio iónico, geometría de coordinación y afinidad de Lewis. No es sorprendente pues, que el Ga<sup>3+</sup> siga las mismas rutas bioquímicas del Fe<sup>3+</sup> [11]. No obstante la diferencia fundamental que le da al galio sus propiedades antitumorales es que este no puede cambiar tan fácilmente su estado de oxidación. Esta inercia química (redox) conduce a la pérdida de la función de la proteína a la que se ha ligado y ocasiona así la muerte celular. De hecho, un hipotético mecanismo se basa en la unión del Ga<sup>3+</sup> a la enzima RNR. Otro posible mecanismo de acción podría deberse a la unión del Ga<sup>3+</sup> a la transferrina,

saturándola e impidiendo así el transporte del  $\text{Fe}^{3+}$  a la RNR, necesario para su función [11].

Por otro lado, uno de los mayores inconvenientes de las sales simples de galio en solución acuosa es que el ion  $\text{Ga}^{3+}$  reacciona con el agua para dar especies polinucleares que precipitan [5].

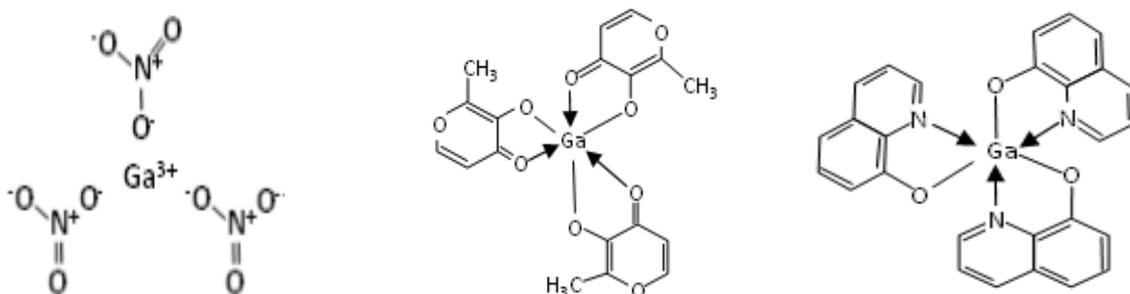


Figura 12. Tres antitumorales basados en el Galio: Nitrato de Galio (izquierda), Maltolato de Galio (centro) y Tris (8-quinolinato) de Galio (III) o KP46 (derecha).

### 5.1. Nitrato de Galio

El nitrato de Galio (Figura 12), que demostró propiedades antitumorales en 1971 frente a carcinosarcoma en un ensayo en ratas [27], tiene en humanos efectos antihipercalcémicos debido a la inhibición de la resorción ósea [28]. En clínica, ha demostrado eficacia frente a linfoma [28], carcinoma de vejiga [29], carcinoma de ovario resistente a cisplatino [30], entre otros. Entre sus efectos adversos tenemos neuropatía óptica y nefrotoxicidad, que se manifiesta con proteinuria, una elevación del BUN y creatinina sérica y una disminución del aclaramiento de creatinina, al ser administrado por vía IV [31].

### 5.2. Maltolato de Galio

El maltolato de galio (Figura 12) presenta las ventajas de que puede ser administrado por vía oral y es bien tolerado. Algunos ensayos clínicos en fase II utilizaron este compuesto frente al cáncer de vejiga, linfoma y mieloma múltiple, pero dichos ensayos se dieron por finalizados en 2006 sin publicar sus resultados [5]. Sin embargo, un reciente estudio en el que se busca su aplicación en el tratamiento del glioblastoma sugiere que el maltolato de galio inhibe la función mitocondrial generando especies de oxígeno reactivas [32].

### 5.3. KP46

El compuesto KP46 posee en su estructura un agente quelante bien conocido como es la 8-hidroxiquinoleína (Figura 12), que ya tiene propiedades antitumorales por sí sola [11]. Puede ser administrado por vía oral, y tiene un potencial prometedor frente al melanoma [33]. Es un gran anti-hipercalcémico con un alto potencial citotóxico, y algunos estudios sugieren que el KP46 actúa sobre las enzimas dependientes de calcio (calpaínas) y que están implicadas en el ciclo celular, sustituyendo al  $\text{Ca}^{2+}$  en su sitio activo e induciendo así la apoptosis [11, 34].

## 6.COMPUUESTOS ANTITUMORALES BASADOS EN OTROS METALES

### 6.1. Antitumorales basados en el oro

El primer compuesto que se ensayó fue la auranofina (Figura 13), que reveló su efectividad frente al melanoma, leucemia [11] y en células HeLa [35].

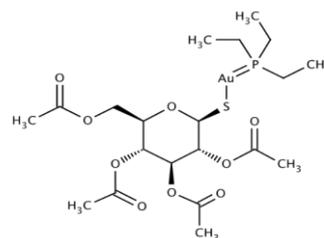


Figura 13. Auranofina.

### 6.2. Antitumorales basados en el cobre

Entre este tipo de compuestos cabe destacar el complejo de cobre  $[\text{Cu}(\text{thp})_4]\text{PF}_6$  (Figura 14), el cual ha demostrado tener una efectividad mayor que el cisplatino y sus derivados frente al cáncer de colon. Origina un de estrés para el retículo endoplásmico que induce la muerte celular [36].

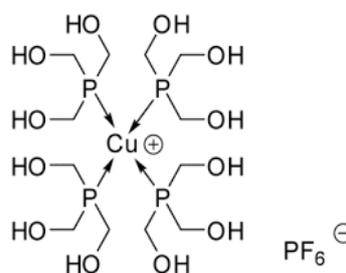


Figura 14. El compuesto de cobre  $[\text{Cu}(\text{thp})_4]\text{PF}_6$ .

## 7.CONCLUSIONES

La terapia antitumoral ha progresado mucho desde que se revelaron las propiedades farmacológicas del cisplatino en 1969 de la mano de Barnett Rosenberg. El descubrimiento del cisplatino supuso un gran logro pues, además de proporcionar una alternativa terapéutica más, significó el inicio de una línea de investigación en la terapia antitumoral en un tiempo en el que la comunidad científica y concretamente la FDA y el NCI eran reticentes a creer que un metal pesado pudiera tener algún comportamiento beneficioso para los animales. No es extraño entonces que una vez consensuado el potencial clínico del cisplatino, los investigadores se hayan lanzado a la búsqueda de otros posibles metalofármacos antitumorales que sean más efectivos que éste además de eludir sus limitantes efectos adversos. Por esto es de esperar que con el descubrimiento de los mecanismos de acción y resistencias de los compuestos antitumorales basados en metales diferentes del platino en los próximos años, veamos una progresiva mejoría en la terapia contra el cáncer y con ello, mejorar la calidad y esperanza de vida de los pacientes.

## 8.REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Baran EJ. Metalofármacos: Una nueva perspectiva para la farmacología y la medicina. Academia Nacional de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales, tomo 66. 2014:5-21.
- [2] Vallet M, Faus J, García-España E et al. Iones metálicos en medicina. En: Nombela Cano C. Introducción a la química bioinorgánica. 1a Ed. Madrid: Editorial Síntesis; 2003. p. 551 – 591.
- [3] Rosenberg B. Some biological effects of platinum compounds. New agents for the control of tumors. *Platinum Met. Rev.* 1971; 15:42-51.
- [4] Dabrowiak JC. Platinum drugs for treating cancer. En: Wiley, editor *Metals in Medicine*. 2nd Ed. Wiley – Blackwell; 2017. p 91-156.
- [5] Gómez - Ruiz S. Evolución y desarrollo de complejos metálicos con aplicación potencial como agentes antitumorales. *An. Quím.* 2010; 106(1):13-21.
- [6] Reedijk J. New clues for platinum antitumor chemistry: Kinetically controlled metal binding to DNA. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003; 100:3611-3616.
- [7] Antonarakis ES, Emadi A., Ruthenium-based chemotherapeutics: are they ready for prime time?. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2010; 66:1-9.

- [8] Groessl M, Tsybin YO, Hartinger CG, Keppler B, Dyson PJ. Ruthenium versus platinum: interactions of anticancer metallodrugs with duplex oligonucleotides characterised by electrospray ionisation mass spectrometry. *J Biol Inorg Chem*. 2010; 15:677-688.
- [9] Liu S, Liang A, Wu K, Zeng W, Luo Q, Wang F. Binding of Organometallic Ruthenium Anticancer Complexes to DNA: Thermodynamic Base and Sequence Selectivity. *Int. J. Mol. Sci*. 2018; 19(7):2137.
- [10] Van Rijt SH, Sadler PJ. Current applications and future potential for bioinorganic chemistry in the development of anticancer drugs. *Drug Disc. Today*. December. 2009; 14(23-24):1089-1097
- [11] Dabrowiak J C. Anticancer agent beyond cisplatin. En: Wiley, editor. *Metals in Medicine*. 2nd Ed. Wiley – Blackwell; 2017. p 157-216.
- [12] Palermo G, Magistrato A, Riedel T, von Erlach T, Davey CA, Dyson PJ et al. Fighting Cancer with Transition Metal Complexes: From Naked DNA to Protein and Chromatin Targeting Strategies. *hemMedChem*. 2016; 11(12):1199-1210.
- [13] Rademaker-Lakhai JM, van den Bongard D, Pluim D, Beijnen JH, Schellens JHM. A Phase I and Pharmacological Study with Imidazolium-trans-DMSO-imidazole-tetrachlororuthenate, a Novel Ruthenium Anticancer Agent. *Clin Cancer Res*. 2004 June 1; 10(11):3717-3727.
- [14] Hanif M, Meier S, Nazarov A, Risse J, Legin A, Casini A et al. Influence of the  $\pi$ -coordinated arene on the anticancer activity of ruthenium(II) carbohydrate organometallic complexes. *Frontiers in Chemistry*. 2013; 1(27):1-7.
- [15] Lee R, Escrig S, Maclachlan C, Knott GW, Meibom A, Sava G et al. The Differential Distribution of RAPTA-T in Non-Invasive and Invasive Breast Cancer Cells Correlates with Its Anti-Invasive and Anti-Metastatic Effects. *International journal of molecular sciences*. 2017; 18(9):1869.
- [16] Bergamo A, Masi A, Dyson PJ, Sava G. Modulation of the metastatic progression of breast cancer with an organometallic ruthenium compound. *International journal of oncology*. 2008; 33(6):1281-1289.
- [17] Lee R, Escrig S, Croisier M, Clerc – Rosset M, Knott GW, Meibon A et al. NanoSIMS analysis of an isotopically labelled organometallic ruthenium(II) drug to probe its distribution and state in vitro. *ChemComm*. 2015; 51(92):16486-16489.

- [18] Chen H, Parkinson JA, Morris RE, Sadler PJ. Highly Selective Binding of Organometallic Ruthenium Ethylenediamine Complexes to Nucleic Acids: Novel Recognition Mechanisms. *Journal of the American Chemical Society*. 2003 Jan 8; 125(1):173-186.
- [19] Aird R, Cummings J, Ritchie A, Muir M, Morris RE, Chen H et al. In vitro and in vivo activity and cross resistance profiles of novel ruthenium (II) organometallic arene complexes in human ovarian cancer. *Br J Cancer*. 2002; 86:1652-1657.
- [20] Bergamo A, Masi A, Peacock AF, Habtemariam A, Sadler, PJ, Sava G. In vivo tumour and metastasis reduction and in vitro effects on invasion assays of the ruthenium RM175 and osmium AFAP51 organometallics in the mammary cancer model. *Journal of inorganic biochemistry*. 2010; 104(1):79-86.
- [21] Tshuva EY, Miller M. Coordination complexes of Titanium(IV) for anticancer therapy. *Met Ions Life Sci*. 2018 Feb 5; 18:387-435.
- [22] Ganot N, Briatbard O, Gammal A, Tam J, Hochman J, Tshuva EY. In vivo anticancer activity of a nontoxic inert phenolato titanium complex: high efficacy on solid tumors alone and combined with platinum drugs. *ChemMedChem*. 2018; 13:2290-2296.
- [23] Meléndez E. Titanium complexes in cancer treatment. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2002; 42(3):309-315
- [24] Abeysinghe PM, Harding MM. Antitumour bis(cyclopentadienyl) metal complexes: titanocene and molybdocene dichloride and derivatives. *Dalton Trans*. 2007 Aug 28; (32):3474-3482.
- [25] Erxleben A, Claffey J, Tacke M. Binding and hydrolysis studies of antitumoural titanocene dichloride and Titanocene Y with phosphate diesters. *J Biol Inorg Chem*. 2010 April; 104(4):390-396.
- [26] Schilling T, Keppler KB, Heim ME, Niebch G, Dietzfelbinger H, Rastetter J et al. Clinical phase I and pharmacokinetic trial of the new titanium complex budotitane. *Invest New Drugs*. 1996; 13(4):327-332.
- [27] Adamson RH, Canellos GP, Sieber SM. Studies on the antitumor activity of gallium nitrate (NSC-15200) and other group IIIa metal salts. *Cancer Chemother Rep*. 1975 May-Jun; 59(3):599-610.
- [28] Warrell RP Jr, Coonley CJ, Straus DJ, Young CW. Treatment of patients with advanced malignant lymphoma using gallium nitrate administered as a seven – day continuous infusion. *Cancer*. 1983 Jun; 51(11):1982-1987.

- [29] Crawford ED, Saiers JH, Baker LH, Costanzi JH, Bukowski RM. Gallium nitrate in advanced bladder carcinoma: Southwest oncology group study. *Urology*. 1991 Oct 1; 38(4):355-357.
- [30] Malfetano JH, Blessing JA, Adelson MD. A Phase II Trial of Gallium Nitrate (NSC #15200) in Previously Treated Ovarian Carcinoma A Gynecologic Oncology Group Study. *Am. J. Clin. Oncol.* 1991 Aug; 14(4):349-351.
- [31] Newman RA, Brody AR, Krakoff IH. Gallium nitrate (NSC-15200) induced toxicity in the rat. A pharmacologic, histopathologic and microanalytical investigation. *Cancer*. 1979; 44:1728-1740.
- [32] Chitambar CR, Al-Gizawi MM, Alhajala HS, Pechman KR, Wereley JP, Wujek R et al. Gallium Maltolate Disrupts Tumor Iron Metabolism and Retards the Growth of Glioblastoma by Inhibiting Mitochondrial Function and Ribonucleotide Reductase. *Molecular cancer therapeutics*. 2018; 17(6):1240-1250.
- [33] Valiahdi SM, Heffeter P, Jakupec MA, Marculescu R, Berger W, Rappersberger K et al. The gallium complex KP46 exerts strong activity against primary explanted melanoma cells and induces apoptosis in melanoma cell lines. *Melanoma research*. 2009; 19(5):283-293.
- [34] Jungwirth U, Gojo J, Tuder T, Walko G, Holcmann M, Schöfl T et al. Calpain-Mediated Integrin Deregulation as a Novel Mode of Action for the Anticancer Gallium Compound KP46. *Mol Cancer Ther*. 2014 Oct 1; 13(10):2436-2449.
- [35] Simon TM, Kunishima DH, Vibert GJ, Lorber A. Inhibitory effects of a new oral gold compound on HeLa cells. *Cancer*. 1979 Dec; 44(6):1965-1975.
- [36] Gandin V, Pellei M, Tisato F, Porchia M, Santini C, Marzano C. A novel copper induces paraptosis in colon cancer cells via the activation of ER stress signalling. *J. Cell. Mol. Med.* 2012; 16(1):142-151.