

# **METALES DE TRANSICIÓN EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**GRADO EN FARMACIA**

**Curso académico: 20 - 21**

Autor: Mónica Nanwani Nanwani

Tutor: Pablo A. Lorenzo Luis

Área de conocimiento: Química inorgánica

Facultad: Ciencias de la salud – Sección de Farmacia

MONICA NANWANI



## ÍNDICE

<b>Resumen .....</b>	<b>4</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>4</b>
<b>Objetivos, Materiales y Métodos.....</b>	<b>5</b>
<b>Listado de abreviaturas .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Introducción .....</b>	<b>6</b>
<b>2. El Zinc .....</b>	<b>9</b>
<b>3. El Cobalto.....</b>	<b>12</b>
<b>4. Conclusión.....</b>	<b>16</b>
<b>5. Bibliografía.....</b>	<b>17</b>

MONICA NANWANI



## Resumen

La lucha contra determinadas enfermedades y la mejora en la calidad de vida de las personas que las sufren, son dos retos de nuestra sociedad actual. El cáncer, es una de las enfermedades más graves y que limita la calidad de vida de las personas que lo sufren y de las que le rodean. Su complejidad radica en que se corresponde con más de 200 enfermedades diferentes. De hecho, y según la definición de la Real Academia de la Lengua (RAE), el cáncer es una *“enfermedad de carácter neoplásico con transformación de células que proliferan de manera anormal e incontrolada”*.

En este trabajo hemos realizado una revisión bibliográfica sobre la actividad antitumoral del zinc y cobalto, teniendo en cuenta, el tipo de compuesto, y sus solubilidades que determina su toxico cinética, y por tanto sus posibilidades de alcanzar sus órganos dianas.

## Abstract

The fight against certain diseases and the improvement in the quality of life of the people who suffer them are two challenges of our current society. Cancer is one of the most serious diseases and one that limits the quality of life of the people who suffer from it and those around them. Its complexity lies in the fact that it actually corresponds to more than 200 different types. In fact, and according to the Real Academy of the language (REA), Cancer is a neoplastic disease with transformation of cells that proliferate in an abnormal and uncontrolled way. In this project we have carried out a bibliographic review on the antitumor activity of zinc and cobalt.

## Objetivos, Materiales y Métodos:

El objetivo de este trabajo ha sido realizar una revisión bibliográfica sobre algunos metales de la primera serie de transición en el tratamiento del cáncer. Por su trascendencia histórica el *cis*-platino, es el referente para contrastar el grado de actividad antitumoral de un nuevo complejo metálico, pese a sus graves efectos secundarios. La investigación reciente, va hacia la búsqueda de nuevos complejos metálicos con los menores efectos secundarios.

Con este objetivo y centrándonos en metales de la primera serie de transición, hemos seleccionado aquellos artículos publicados recientemente en revistas internacionales haciendo uso de los recursos ofertados desde el punto Q de la Biblioteca de la ULL. Dada su extensión, lo hemos limitado al cobalto y al zinc.

## Listado de abreviaturas

MT = Metalotioneina

ROS = Especies reactivas de oxígeno

NPs = Nanopartículas

DNA = Ácido desoxirribonucleico

TCA = Ácido tricarboxílico

CORM = Moléculas liberadoras de monóxido de carbono

Zn = zinc

Co = cobalto

## 1. Introducción

El nacimiento de la Química Bioinorgánica guarda relación con la evolución general de la ciencia. La Bioquímica ha evolucionado hasta el punto de poder dar una explicación sobre los procesos biológicos en base a los fenómenos electrónicos y moleculares. Paralelamente, la Química Inorgánica ha elaborado conceptos y técnicas, suficientemente generales y sofisticadas, para ser aplicadas a fenómenos tan complejos como los procesos biológicos. Conocer la interacción de los metales con el ADN como polímero de nucleótidos, así como con las proteínas y las moléculas de ARN constituyen uno de los campos de investigación que se encuentra en continuo desarrollo, a lo largo de estas últimas décadas.

Dentro de este estudio y conocimiento de la interacción de las biomoléculas con los metales de transición se desarrolla la lucha contra el cáncer, por ser uno de los principales problemas que aquejan a nuestra sociedad. Su impacto social y económico es tal, que hoy en día sigue siendo en muchos casos, un tema “tabú”. La Sociedad Americana del Cáncer ha constatado que, aunque a lo largo de estas últimas décadas, ha habido un notable progreso en el diagnóstico y terapia del cáncer, sigue siendo la segunda causa de muerte más común.<sup>1</sup>

En la actualidad, el tratamiento del cáncer es multidisciplinar, dependiendo del tipo y del estado del paciente. Además de la cirugía y la radioterapia, se suelen usar tratamientos sistémicos, como la quimioterapia y la hormonoterapia.<sup>2</sup>

La mayoría de agentes metálicos utilizados en quimioterapia, están basados en complejos *cis*-platino, aunque debido a sus efectos secundarios, se tiende a sustituirlo por otros complejos que presenten su misma efectividad, pero menores efectos nocivos contra la salud del paciente.

Desde el descubrimiento de su actividad antiproliferativa por B. Rosenberg (1965),<sup>3</sup> y su posterior aprobación por la FDA,<sup>4</sup> como un agente quimioterapéutico en 1978, el *cis*-platino utilizado solo o en combinación con otros fármacos, ha demostrado alta eficacia contra diversos tipos de cánceres, tales como: ovario, cabeza y cuello de útero, vejiga, testículo y pulmón, siendo usado aún en un porcentaje que oscila entre el 50-70 % de todos los pacientes con cáncer.

Durante la década de los 80 del pasado siglo, hubo un fuerte impulso al desarrollo de fármacos de *segunda generación*, y que han mostrado una mayor mielotoxicidad y una reducida neurotoxicidad que el *cis*-platino siendo, por tanto, muy efectivos en tratamientos antineoplásicos. Este inmenso esfuerzo investigador, ha permitido que en la actualidad más de cuarenta compuestos de platino de diferente naturaleza estén en la fase III de ensayo clínico. No obstante, presentan dos graves inconvenientes: el primero, *su alta toxicidad* que conduce a efectos secundarios indeseables, muchos de los cuales, aunque no todos, se han reducido al mínimo gracias a los protocolos de administración y a su combinación con otros fármacos (Figura 1).

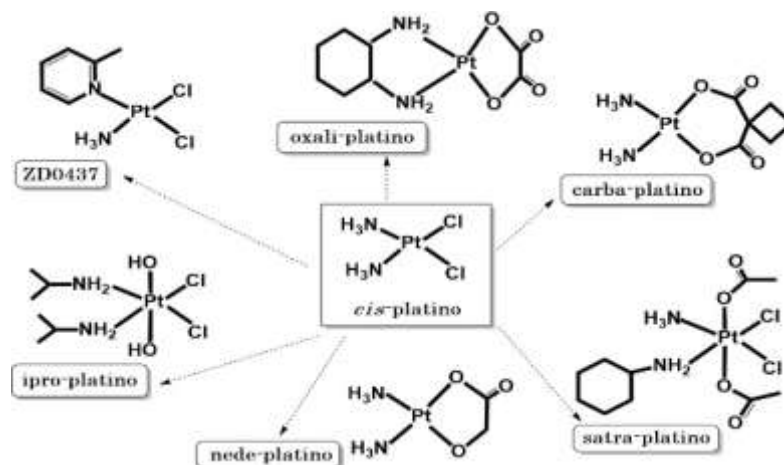


Figura 1. Algunos complejos usados en ensayos clínicos en pacientes con cáncer



El segundo, *su inactividad* ante muchas líneas tumorales primarias y en los denominados *cánceres metastáticos*. Sin embargo, se ha observado que algunos compuestos del tipo *trans*-platino constituyen alternativas muy interesantes a los compuestos del tipo *cis*-platino, ya que muestran una elevada actividad sobre células cancerosas resistentes.

Aún no se conocen con exactitud los detalles sobre el mecanismo de acción antineoplásico de este tipo de complejos, si bien la comunidad científica acepta que el ADN es el objetivo biológico de este tipo de fármacos, ya que, en biopsias realizadas sobre tumores de pacientes, se ha observado "ADN-platinado" (Figura 2).<sup>5</sup> Existe una gran especificidad de los mismos para enlazarse con el N7 de las guaninas del ADN, torsionando la doble hélice e impidiendo la replicación del mismo. Además de su afinidad por el N7 de la guanina, los complejos de platino pueden enlazarse a proteínas como la albúmina, la transferrina u otros transportadores orgánicos de cationes, llevando estos fármacos hasta el interior de la célula, con lo que su "viaje al interior", parece ser una mezcla de transportes pasivos, activos y facilitados por proteínas.

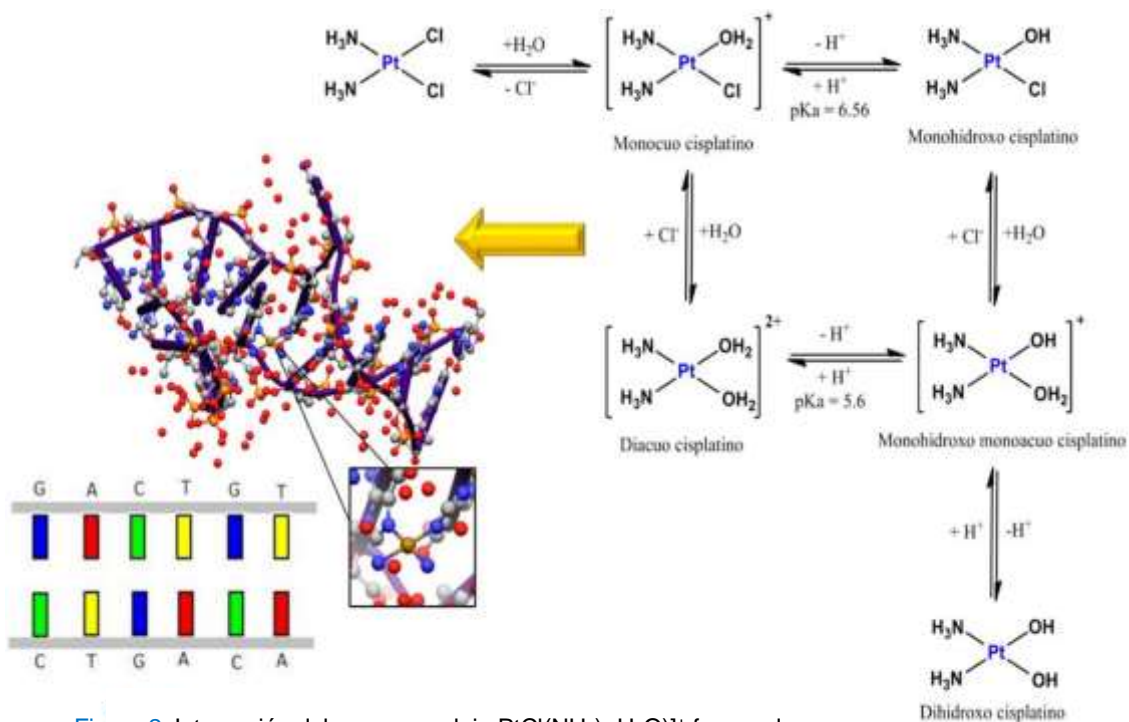


Figura 2. Interacción del acuo-complejo  $[\text{PtCl}(\text{NH}_3)_2(\text{H}_2\text{O})]^+$  formando un aducto con el ADN.

En la última década se ha incrementado el interés de muchos grupos de investigación por compuestos de coordinación que contengan otros metales de transición con fines terapéuticos y/o de diagnóstico, aunque sin excluir al platino. La posibilidad de emplear compuestos de coordinación de la 1ª serie de transición, menos costosos y más abundantes [M(II) = Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn].<sup>6</sup> está poco investigada, a pesar de que estos complejos con un adecuado diseño de los ligandos garantizarían una estabilidad suficiente para conservar su integridad estructural en condiciones fisiológicas.<sup>7</sup>

## 2. El Zinc<sup>8</sup>

El zinc desempeña un papel importante en muchas funciones de nuestro organismo. De hecho, se ha podido comprobar que cerca de 3000 proteínas de modo directo o indirecto se unen a este metal. Estadísticamente, entre un 4 y un 10% de las proteínas codificadas en el genoma de los organismos procariontas y eucariotas, el catión  $Zn^{2+}$  actúa como cofactor. Esta propiedad le hace esencial para la función de cerca de 200 enzimas, desempeñando actividad reguladora, estructural y catalítica de las proteínas. Bajo un punto de vista estructural adopta geometrías flexibles, con números de coordinación que varían entre cuatro y seis. La estabilidad cinética de sus complejos permite que los grupos proteicos cambien de conformación para realizar diferentes funciones biológicas, aunque requiere un cambio en la geometría de coordinación.

Se ha podido comprobar que el catión  $Zn^{2+}$  se coordina principalmente con las cadenas laterales de cuatro aminoácidos diferentes: el ácido aspártico y el ácido glutámico (a través de los grupos carboxilato), la cisteína (en el átomo de azufre) y la histidina (en el átomo de nitrógeno del anillo de imidazol), como se muestra en la [Figura 3](#). La coordinación de la histidina es la más común, seguida de la cisteína.

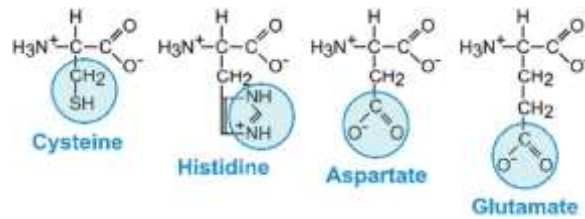


Figura 3. Coordinación del ion Zn<sup>2+</sup> en grupos proteicos.

Haciendo un análisis comparativo en los sistemas biológicos con otros iones metálicos de la primera serie de transición (e.g. Fe o Cu); el Zn<sup>2+</sup> es inerte a estímulos redox. Sin embargo, juega un papel esencial en el proceso redox de aquellas proteínas a las cuales coordina. Pensemos que estas metalo-proteínas contienen entre 60 y 68 aminoácidos, de los cuales 20 o 21 son cisteínas (Figura 3). La oxidación de las unidades de tiol a grupos disulfuro producen la liberación de catión Zn<sup>2+</sup> y viceversa (la reducción de las unidades disulfuro conlleva a la restauración de la capacidad de unión del zinc).

Una particularidad del catión Zn<sup>2+</sup>, es la de jugar un papel primordial en la regularización de la actividad mitocondrial en condiciones fisiológicas normales y como parte de la respuesta al estrés celular. Se ha demostrado que los iones Zn<sup>2+</sup> son inhibidores muy potentes de la respiración celular y de la oxidación terminal. Estas interrelaciones entre las mitocondrias y los iones Zn<sup>2+</sup> se han analizado especialmente en las células neurales y endoteliales, donde se han encontrado elevados niveles de este ion, en una variedad de condiciones patológicas, como la lesión por reperfusión isquémica y la enfermedad de Alzheimer. Se ha observado, asimismo, que este alto nivel catiónico disminuye el consumo de oxígeno, reduce el potencial de la membrana mitocondrial y aumenta la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS). Se ha descubierto, en los últimos años que hay una clara relación entre Zn<sup>2+</sup>-mitocondria-ROS-muerte celular.

El grado de disfunción mitocondrial se ha observado con frecuencia en presencia de nanopartículas de Zn (ZnO NPs). De hecho, estudios de investigación, demuestran que las nanopartículas (NPs) de ZnO pueden afectar a la respiración celular de las células cancerosas. En respuesta al estrés oxidativo, las células endoteliales presentan un aumento de los niveles de ion  $Zn^{2+}$ , una pérdida concomitante de la función mitocondrial y la inducción de la muerte celular. Cuando se agota la capacidad celular de mantener la homeostasis del zinc, parece que se desencadena un círculo vicioso de daño celular que finalmente conduce a la muerte celular.

En 1993 se propuso por primera vez, que los iones  $Zn^{2+}$  pueden formar un complejo iónico de ADN-metal y conocido como ADN-M. En el ADN-M los iones  $Zn^{2+}$  están situados entre el par base (Figura 4). Inicialmente se pensó que la intercalación catiónica con el ADN, era un efecto propio del ensayo *in vitro*; pero sucesivos estudios demostraron finalmente, que son las propias condiciones fisiológicas las que influyen en su formación.

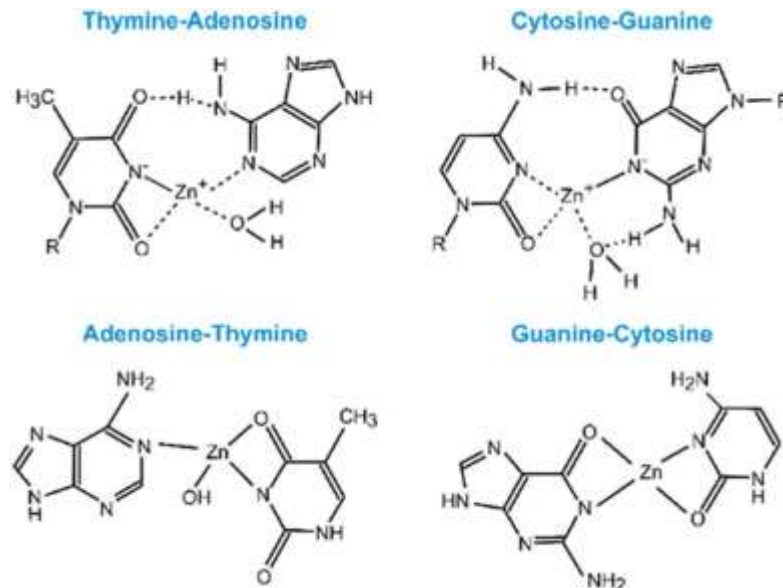
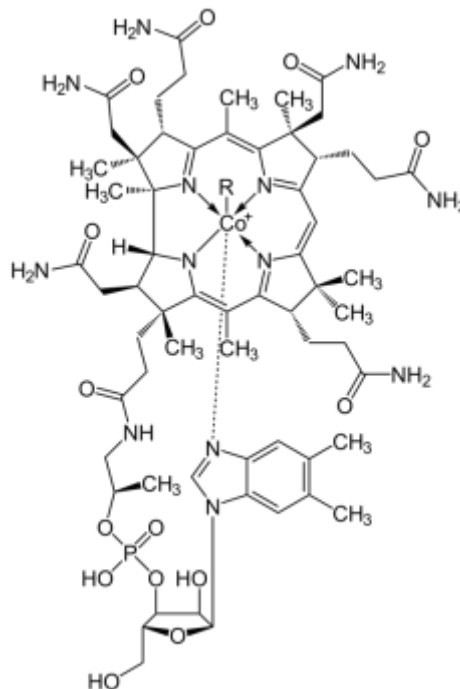


Figura 4. Coordinación del  $Zn^{2+}$ : formación del M-DNA.

### 3. El Cobalto<sup>9</sup>

El cobalto es un oligoelemento esencial que se encuentra en todos los animales. Juega un papel crucial en varios procesos biológicamente importantes, relacionados principalmente por su participación en la vitamina B12 (cobalamina, [Figura 5](#))<sup>10</sup>: interviene en la síntesis de ADN, ARN y proteínas; actúa en la formación de glóbulos rojos; participa en el mantenimiento de la vaina de mielina de las células nerviosas y en la síntesis de neurotransmisores; es necesaria para la movilización (oxidación) de las grasas y para mantener la reserva energética de los músculos. Si bien su estado de oxidación es +1 en una geometría octaédrica, puede sufrir sucesivas oxidaciones (+1 → +2 → +3)



**Figura 5.** Coordinación del Co<sup>+</sup>: ecuatorialmente a 4 átomos de N de un anillo corrin y axialmente a un grupo 5,6-dimetilbencimidazol.

El cobalto, al ser menos tóxico para los seres humanos que los metales no esenciales como el platino, ha llevado a diferentes grupos de investigación, a sintetizar diferentes compuestos como alternativa a los antitumorales de platino.

El primer estudio biológico realizado con complejos de cobalto fue realizado por Dwyer *et al.* en 1952, disolviendo los derivados de cobalto en una disolución alcohólica y luego en otra salina e inyectada por vía intraperitoneal en ratones.<sup>11</sup>

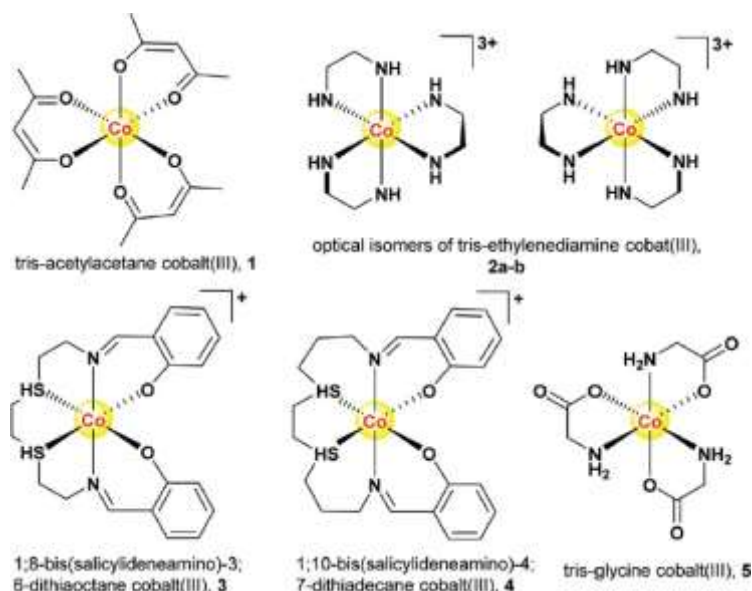


Figura 6. Coordinación del  $\text{Co}^{3+}$

Los complejos de  $\text{Co}^{3+}$  octaédricos son ideales para transportar pequeñas moléculas citotóxicas a los entornos hipóxicos de los tumores. Mientras que los complejos de  $\text{Co}^{3+}$  son inertes al intercambio, los de  $\text{Co}^{2+}$  son lábiles al intercambio, lo que permite que los ligandos unidos sean fácilmente desplazados por otros nucleófilos en el entorno biológico. Dado que ninguno de los dos estados de oxidación del cobalto es especialmente tóxico para las células, un complejo de  $\text{Co}^{3+}$  con una citotoxina unida sirve eficazmente como una chaperona farmacológica que puede ser modificada de manera más simple para liberar su molécula bioactiva en el entorno reductor del tumor.

Los pro-fármacos son agentes inertes que pueden ser activados por estímulos como la luz, las radiaciones ionizantes o los entornos reductores. Dado que las células cancerosas hipóxicas son resistentes a los radioterapia y quimioterapia, los pro-fármacos activados por hipoxia son muy buscados.

Aprovechando la diferencia en la reactividad de los estados de oxidación del cobalto (+2 y +3) ha permitido desarrollar algunos con cobalto (III) que pueden actuar dentro de tumores sólidos. Esta técnica, conocida como *activación bio-reductora* es un proceso mediante el cual un agente inerte sufre reducción al entrar en la celda, liberando uno o más agentes bioactivos.

Este proceso, se “facilita” con adecuados complejos de cobalto (III) que adoptan geometrías octaédricas relativamente inertes, debido a la alta estabilización de energía del campo cristalino de Co (III) ( $d^6$ , bajo spin). Sin embargo, los complejos de Co (II) ( $d^7$ , alto spin) son más lábiles y susceptible a la sustitución de ligandos (Figura 7). La reducción intra-celular del pro-fármaco de Co(III), es mediada por reductasas intra-celulares endógenas del tipo: NADPH o el citocromo P450.

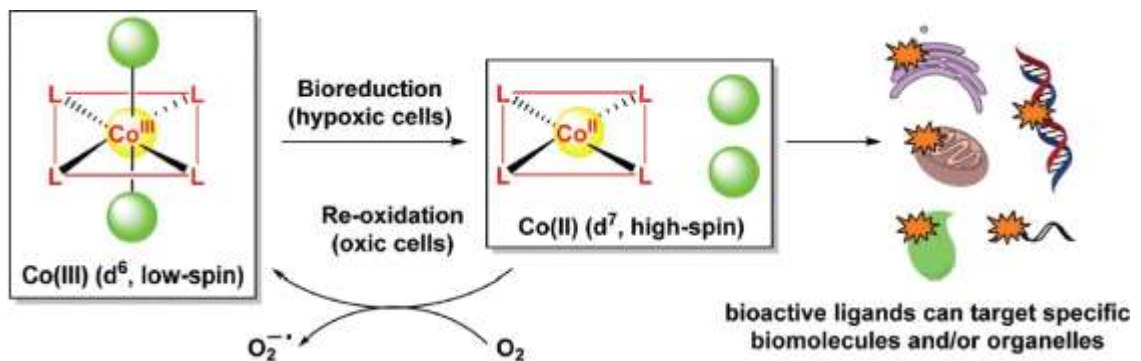


Figura 7. Mecanismo propuesto del Co(III) como pro-fármaco.

Actualmente, se están obteniendo datos muy alentadores en humanos sobre la nitrosilcobalamina y la prevención de determinadas lesiones, por ejemplo, del tipo isquemia-reperfusión observada en cardiomiocitos cultivados; por la combinación de la cobalamina con moléculas liberadoras de monóxido de carbono (CORM) en el medio intracelular (Figura 8).<sup>12</sup> Se cree que esta nueva línea podría aplicarse con el tiempo a la terapia del cáncer.

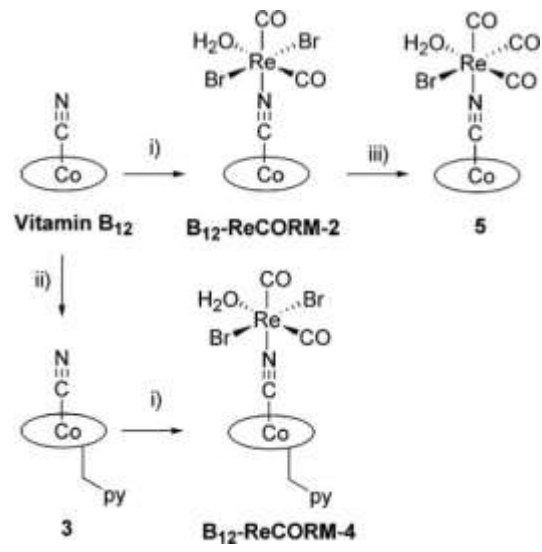


Figura 8. Aduetos B<sub>12</sub> – Metal-Carbonilos



## 4. Conclusión

1. Esta propuesta de investigación se refiere a una revisión bibliográfica sobre bioelementos de la primera serie de transición, concretamente el cobalto y el zinc y su aplicabilidad en la terapia del cáncer.
2. Al tratarse de bioelementos y por tanto su bioactividad en los seres humanos, presentan mucha menos toxicidad que el *cis*-platino. Siendo este último, el referente sobre el cual se mide la mayor o menor toxicidad de cualquier nuevo fármaco, principalmente en las primeras fases de investigación.
3. Hemos observado que, en el caso del zinc, son prometedoras las nanopartículas de zinc (ZnO NPs). Concretamente en lo relacionado con los procesos que involucran los procesos de respiración celular de las células cancerosas. Asimismo, hemos observado su afinidad con el ADN, formando unidades de coordinación estables  $Zn^{2+}$ -ADN.
4. Hemos observado que, en el caso del cobalto, son prometedores todos los estudios referentes a sus posibles cambios de estados de oxidación y que parten en su origen, de los estados de oxidación en los que, de forma natural, este elemento se encuentra en la cobalamina (+1→+2).  
Son prometedores los estudios llevados a cabo por la combinación de la cobalamina con moléculas liberadoras de monóxido de carbono (CORM) en el medio intracelular. Se cree que esta nueva línea podría aplicarse con el tiempo a la terapia del cáncer.

## 5. Bibliografía

---

- [1] A.L. Laine, C. Passirani, *Current Opinion in Pharmacology*, **2012**, 12, 420.
- [2] S. Gómez-Ruiz, *An. Quím.*, **2010**, 106(1), 13.
- [3] a) B. Rosenberg, L. Van Camp, T. Krigas, *Nature* **1965**, 205, 698; b) B. Rosenberg, L. Van Camp, J. E. Trosko, V. H. Mansour, *Nature*, **1969**, 222, 385
- [4] FDA: Agencia de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de Norte América.
- [5] E. Zenaida Mendoza-Nozeman; *Tesis Doctoral-ULL*, 2019.
- [6] (a) A.D. Richards, A. Rodger, *Chemical Society Reviews*, 2007, 36, 471-483. (b) A. Terenzi, M. Fanelli, G. Ambrosi, S. Amatori, V. Fusi, L. Giorgi, V. Turco, G. Barone. *Dalton Trans.*, 2012, 41, 4389-4395. (c) K.L. Haas, K.J. Franz. *Chem. Rev.*, 2009, 109, 4921-4960. (d) P.C.A. Bruijninx, P.J. Sadler, *Current Opinion in Chemical Biology*, 2008, 12. (e) M. Soler, L. Feliu, M. Planas, X. Ribas, M. Costas, *Dalton Trans.*, 2016, 45, 12970-12982.
- [7] R.S. Correa, K.M. de Oliveira, F.G. Delolo, A. Alvarez, R. Mocelo, A.M. Plutin, M.R. Cominetti, E.E. Castellano, A. A. Batista. *J. of Inorg. Biochem.*, 2015, 150, 63-71.
- [8] (a) A. Fukunaka and Y. Fujitani, *Role of Zinc Homeostasis in the Pathogenesis of Diabetes and Obesity*, *Int. J. Mol. Sci.*, 2018, 19, 1–14. (b) W. Maret, *The redox biology of redox-inert zinc ions*, *Free Radical Biol. Med.*, 2019, 134, 311–326. (c) A. M. Brown, B. S. Kristal, M. S. Efron, A. I. Shestopalov, P. A. Ullucci, K.-F. R. Sheu, J. P. Blass and A. J. L. Cooper, *Zn<sup>2+</sup> Inhibits a-Ketoglutarate-stimulated Mitochondrial Respiration and the Isolated a-Ketoglutarate Dehydrogenase Complex*, *J. Biol. Chem.*, 2000, 275, 13441–13447 (d) L. M. Malaiyandi, O. Vergun, K. E. Dineley and I. J. Reynolds, *Direct visualization of mitochondrial zinc accumulation reveals uniporter-dependent and –independent transport mechanisms*, *J. Neurochem.*, 2005, 93, 1242–1250. *J. Mater. Chem. B*, 2020,8, 4973 – 4989

---

[9] Catherine R. Munteanu, Kogularaman Suntharalingam. Dalton Trans., 2015, 44, 13796.

[10] <https://es.wikipedia.org/wiki/Cobalamina>

[11] F. P. Dwyer, E. C. Gyarfas, W. P. Rogers and J. H. Koch, Nature, 1952, 170, 190–191.

[12] Fabio Zobi, Olivier Blacque, Robert A. Jacobs, Marcus C. Schaub and Anna Yu. Bogdanova. Dalton Trans., 2012, 41, 370 – 378