



UNIVERSIDAD DE JAÉN
Facultad de Ciencias Experimentales

Avances recientes en el diseño de complejos de platino con actividad antitumoral

Alumno: Silvia Moral Parras



UNIVERSIDAD DE JAÉN
Facultad de Ciencias Experimentales

Avances recientes en el diseño de complejos de platino con actividad antitumoral

Alumno: Silvia Moral Parras

ÍNDICE

RESUMEN.....	4
ABSTRACT.....	5
1. ANTECEDENTES.....	7
1.1. DESCUBRIMIENTO DEL PLATINO.....	7
1.2. QUÍMICA DE LA COORDINACIÓN DEL Pt (II) Y Pt (IV).....	8
1.2.1. Geometría plano-cuadrada.....	9
1.2.2. Geometría octaédrica.....	12
1.3. DESCUBRIMIENTO, ESTUDIOS Y APLICACIONES FARMACOLÓGICAS DEL CIS-PLATINO.....	16
1.4. EL CIS-PLATINO COMO FÁRMACO ANTICANCERÍGENO.....	19
1.4.1. Mecanismo de acción del <i>cis</i> -platino.....	19
1.4.1.1. Comparación con el <i>trans</i> -platino.....	23
1.4.2. Aspectos a mejorar del <i>cis</i> -platino.....	24
1.4.3. Relación estructura-actividad (SAR).....	24
2. OBJETIVOS.....	25
3. EXPOSICIÓN DE LOS DATOS BIBLIOGRÁFICOS Y DISCUSIÓN.....	26
3.1. NUEVAS GENERACIONES DE FÁRMACOS ANTICANCERÍGENOS DE PLATINO.....	26
3.1.1. Complejos de platino (II).....	26
3.1.2. Complejos de platino (IV).....	30
3.2. AVANCES EN EL DISEÑO DE NUEVOS COMPLEJOS DE PLATINO ANTITUMORALES.....	33
3.2.1. Complejos de platino (II) con modos de unión al ADN no convencionales.....	33
3.2.2. Complejos de platino (II) conjugados con ligandos “diana” ...	39
3.2.3. Profármacos de platino (IV).....	42

4. CONCLUSIONES.....	45
5. BIBLIOGRAFÍA.....	46

RESUMEN

En este Trabajo de Fin de Grado se presenta una revisión de los aspectos más relevantes del platino, haciendo especial énfasis en los relacionados con su química de la coordinación.

Posteriormente se describen las aplicaciones que tienen en medicina algunos complejos de platino que presentan actividad antitumoral, entre los que destaca el *cis*-platino, primer fármaco de platino empleado a nivel clínico como agente anticancerígeno. Tras explicar cómo fue descubierto el *cis*-platino, se comenta la buena actividad que presenta, su mecanismo de acción, así como sus principales desventajas: la toxicidad y las resistencias al fármaco.

A continuación, se enuncian las principales reglas estructura-actividad establecidas por Cleare y Hoeschele, sobre las que se inició la búsqueda de nuevos fármacos antitumorales de platino. Se describe cómo a lo largo de las últimas décadas se han ido desarrollando nuevas generaciones de fármacos anticancerígenos de platino. Actualmente, de estas nuevas generaciones de fármacos de platino, se ha aprobado el uso clínico del carboplatino, oxaliplatino, nedaplatino, heptaplatino y lobaplatino, aunque a nivel mundial tan sólo se han aprobado el uso clínico de los dos primeros.

Finalmente, se presentan los últimos avances en el diseño de fármacos de platino con actividad antitumoral que se han llevado a cabo siguiendo las siguientes líneas de trabajo: i) diseño de complejos de platino que presenten nuevos modos de unión al ADN, ii) diseño de complejos de platino dirigidos específicamente a moléculas “diana” presentes en células cancerígenas, iii) diseño de complejos de platino (IV) que actúen como profármacos.

ABSTRACT

In this Final Degree Project, a review of the most relevant aspects of platinum is presented, with special emphasis on those related to its coordination chemistry.

Subsequently, the applications that have in medicine some platinum complexes that exhibit antitumor activity are described, among which *cis*-platinum, the first platinum drug used clinically as an anticancer agent, stands out. After explaining how *cis*-platinum was discovered, the good activity it presents, its mechanism of action, as well as its main disadvantages are discussed: toxicity and resistance to the drug.

The main structure-activity rules established by Cleare and Hoeschele are listed below, on which the search for new platinum antitumor drugs began. It is described how new generations of platinum anticancer drugs have been developed over the last decades. Currently, of these new generations of platinum drugs, the clinical use of carboplatin, oxaliplatin, nedaplatin, heptaplatin and lobaplatin has been approved, although worldwide only the clinical use of the first two have been approved.

Finally, we present the latest advances in the design of platinum drugs with antitumor activity that have been carried out following the following lines of work: i) design of platinum complexes that present new modes of DNA binding, ii) design of platinum complexes specifically targeted to "target" molecules present in cancer cells, iii) design of platinum (IV) complexes that act as prodrugs.

1. ANTECEDENTES

1.1. DESCUBRIMIENTO DEL PLATINO

En 1734 se envió la primera expedición científica de España a América con la finalidad de buscar oro. Fue a Antonio de Ulloa (1716-1795) a quien se le atribuye el “descubrimiento” del platino como se describe en el informe:

“(…), y tal vez hallan minerales, donde la platina (piedra de tanta resistencia, que no es fácil romperla, ni desmenuzarla con la fuerza del golpe sobre el yunque de acero) es causa de que se abandonen, porque ni la calcinación la vence, ni arbitrio para extraer el metal que encierra, sino a expensas de mucho trabajo y costo” (Ramos, L, 1985).

Al estar la “platina” (figura 1) unida al oro, no fue un mineral de gran interés en su momento ya que el oro era el valioso. Ulloa lo caracterizó como un nuevo elemento químico y pasó así de ser un problema político-económico a ser un conflicto de investigación científica, ya que era interesante por sus propiedades físicas y químicas, independientemente de su aleación con el oro (Aragón de la Cruz, 1994).



Figura 1: Platino o platina (plata pequeña).

Las investigaciones sobre el platino se conocieron por primera vez en la *Royal Society of London* en 1850. Poco después, el platino fue apareciendo también en publicaciones de Charles Wood, Hensink Theophil y William Lewis. Estos científicos aportaron a la investigación las propiedades fisicoquímicas de este elemento. (Foronda, V., 1793)

Fue Chavaneau (1754-1842) quien aisló el platino, lo cual hizo a España líder en purificación y comercialización del platino de 1786 a 1805, periodo de mayor auge y beneficio económico (Capitán-Valley, L.F., 1994). La técnica seguida para su

aislamiento se desarrolló de acuerdo a las siguientes etapas (McDonald, D. *et al.* 1982):

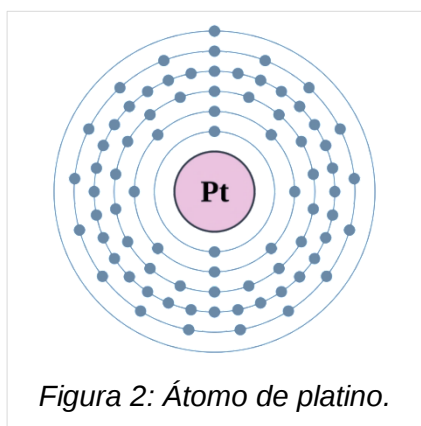
- Disolución de “la platina” en agua regia (mezcla de ácidos nítrico y clorhídrico)
- Precipitación del platino en forma de cloroplatinato (II) amónico
- Liberación del platino por descomposición térmica de la sal
- Obtención de barras de platino con sus propiedades características mediante tratamiento metalúrgico adecuado

Entre la primera y la segunda década del siglo XIX, el platino despertó un gran interés en los ámbitos comerciales y económicos lo cual hizo que se acentuara los estudios de manipulación de este material. Entre las aplicaciones más notables estaba la elaboración de armas, la producción de objetos decorativos y la fabricación de calderas para hervir ácido sulfúrico. Además, tenía una alta demanda en los laboratorios por su gran resistencia a ataques de sustancias. (Ulloa, A. *et al.* 1978)

1.2. QUÍMICA DE LA COORDINACIÓN DEL Pt (II) y Pt (IV)

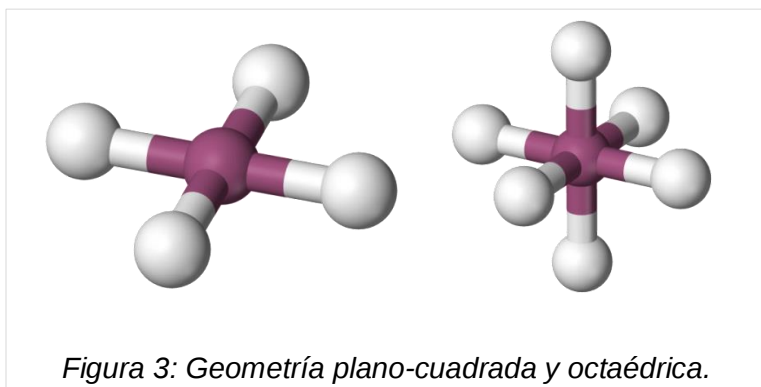
El *platino* es el elemento químico de número atómico 78, situado en el grupo 10 de la tabla periódica, con configuración electrónica $[\text{Xe}] 4f^{14} 5d^9 6s^1$ (Brown, T.L. *et al.* 2009).

En cuanto a sus propiedades físicas, el platino se encuentra en estado sólido a temperatura ambiente, su densidad es de $21,45 \text{ g/cm}^3$ y tiene puntos de fusión y de ebullición superiores a 2000K.



El platino tiene dos estados de oxidación de importancia biológica, el platino (II) y el platino (IV), cuyas configuraciones electrónicas respectivamente son $[\text{Xe}] 4f^{14} 5d^8$ y $[\text{Xe}] 4f^{14} 5d^6$.

El platino (II) tiene tendencia a formar complejos de geometría *plano-cuadrada*, mientras que el platino (IV), tiende a formar complejos de geometría *octaédrica*.

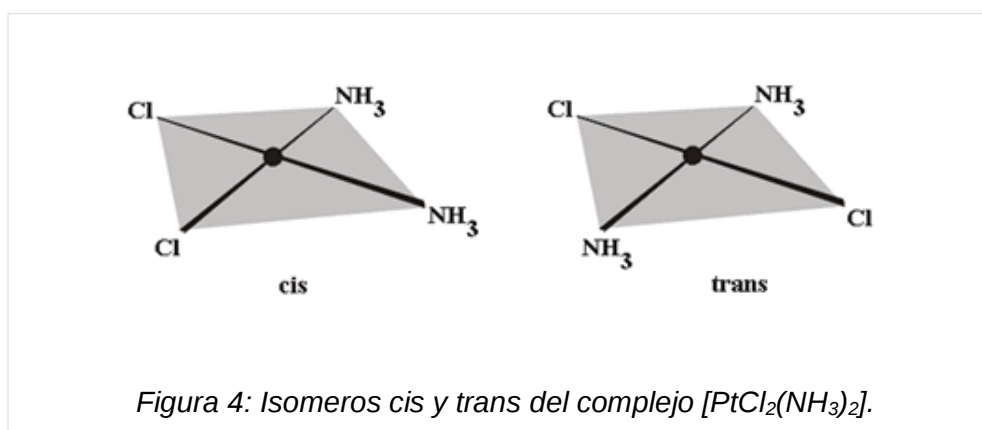


En relación a la reactividad de los complejos de platino, los de Pt (II) son atractivos para el estudio de velocidades de reacción al ser especialmente inertes, estables, fáciles de sintetizar y experimentar reacciones con velocidades suficientemente lentas en el intercambio de ligandos, lo que permite estudiarlas con facilidad.

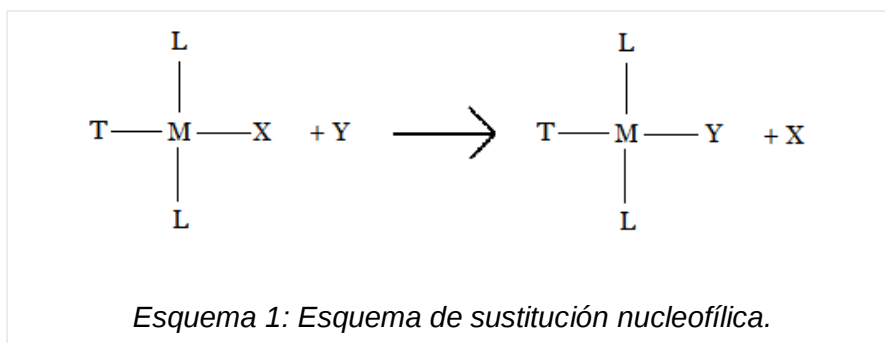
1.2.1. Geometría plano-cuadrada

Los complejos de geometría plano-cuadrada se caracterizan por tener el ion metálico central coordinado a cuatro ligandos que se disponen en el mismo plano, colocados en los vértices de un cuadrado.

Para complejos de fórmula MX_2L_2 , y cuya estructura sea plano-cuadrada, podemos encontrar dos isómeros: *cis* y *trans* (figura 4).



La velocidad de sustitución de un ligando dado (ligando X en el esquema 1) en un complejo plano-cuadrado de Pt (II) depende, entre otras variables, de la naturaleza del ligando sustituido en posición *trans* respecto a dicho ligando.



Siendo:

Y: ligando nucleofílico que entra

X: ligando que sale

T: ligando que se encuentra en posición trans con respecto a X

Y efectuando la reacción en condiciones de pseudo-primer orden ($[Y] = \text{constante}$), se obtiene la siguiente ley de velocidad:

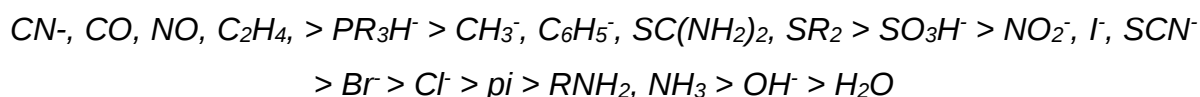
$$\text{velocidad} = (k_1 + k_2[Y])[ML_2TX] = k_{obs}[ML_2TX] \quad (1.1)$$

$$k_{obs} = k_1 + k_2[Y] \quad (1.2)$$

Para clasificar las cinéticas de las reacciones, *Henry Taube* sugirió los vocablos *lábil* e *inerte*. Si un complejo reacciona en el intervalo de 1 minuto a 25°C se considera *lábil*; por el contrario, si el tiempo es superior, se considera *inerte*.

Ningún efecto se ha estudiado más en cuanto a cinética de reacciones de sustitución de complejos plano-cuadrados que el efecto *trans*. Este efecto se caracteriza por labilizar a ligandos *trans*.

A partir de datos empíricos, se han ordenado una serie de ligandos según su capacidad de ejercer efecto *trans*, lo que ha dado lugar a la denominada serie de orientadores *trans* que se indica a continuación:



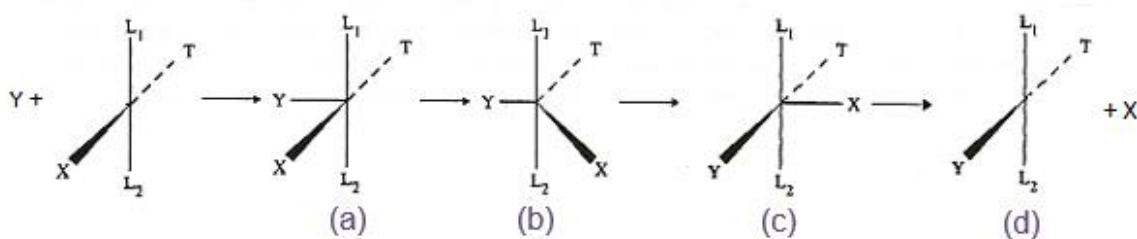
Este orden nos indica que los orientadores *trans* poderosos son el cianuro, el monóxido de carbono y el óxido nítrico. Sin embargo, el agua y el hidróxido son débiles. Esta serie resulta útil cuando se pretende preparar un isómero dado de un complejo plano-cuadrado.

Hay dos modos posibles por el cual el ligando *T* puede aumentar la velocidad de la reacción: desestabilizando el enlace metal-ligando en la posición *trans* respecto a sí mismo y/o estabilizando el estado de transición.

En relación a las reacciones de sustitución de ligandos en complejos plano-cuadrados (esquema 2), la vía preferente para reemplazar un ligando por otro es la sustitución nucleofílica, cuyo mecanismo de reacción normalmente es de tipo asociativo (A).

La reacción se inicia con el ataque al complejo de un nucleófilo *Y*, desde cualquier lado del plano, que es atraído al centro metálico y repelido por los orbitales metálicos *d* llenos, de modo que el metal *M* y el ligando *Y* se coordinan a través del orbital *p_z* vacío, formando así una especie intermedia de geometría piramidal cuadrada.

Una vez formada la especie intermedia piramidal cuadrada (a), ésta transformará su estructura a una geometría bipirámidal trigonal (b) teniendo tres ligandos (*Y*, *T* y *X*) en su plano ecuatorial. Dos de los grupos que se encontraban en posición *trans* uno con respecto al otro en el complejo original, ahora ocuparán posiciones axiales. Conforme *X* vaya saliendo del plano trigonal, el ángulo *T-M-Y* se irá abriendo y la geometría pasará por la de pirámide cuadrada (c) hasta llegar al producto con una geometría final plano-cuadrada (d).

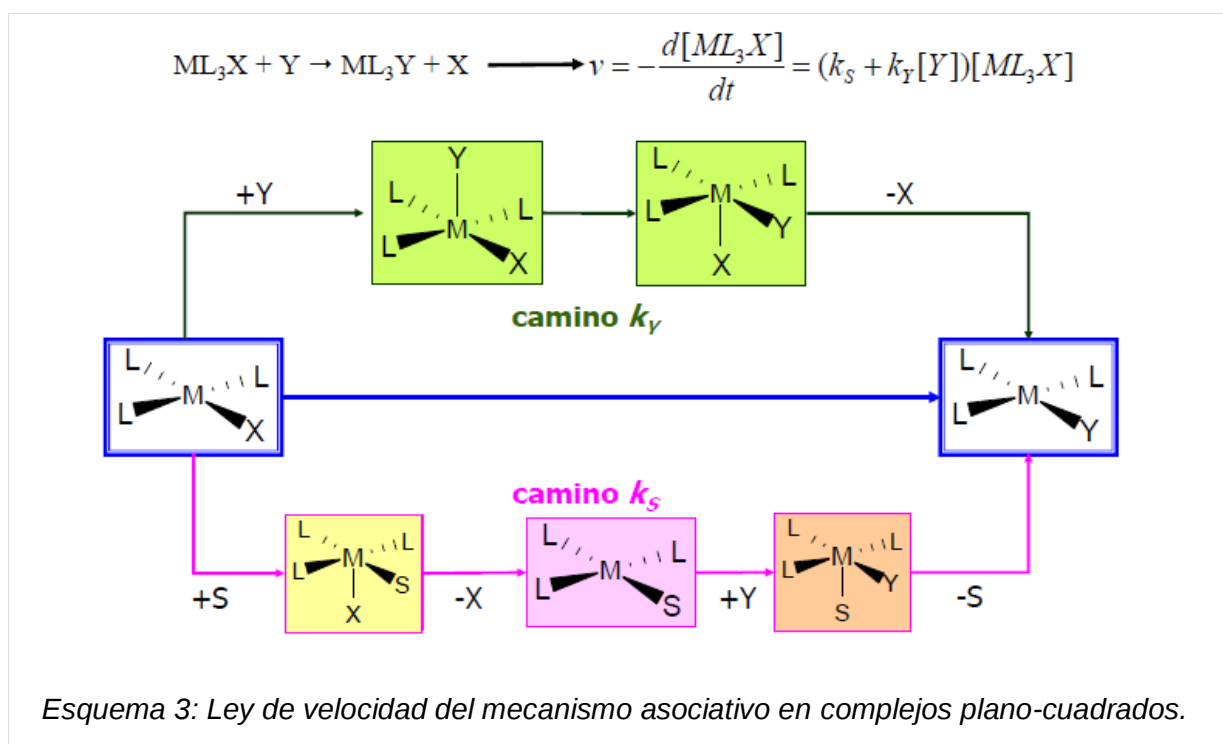


Esquema 2: Mecanismo para sustitución nucleofílica en complejos plano cuadrados ML_1L_2XT .

La ley de velocidad en un mecanismo asociativo en un complejo plano-cuadrado (esquema 3) está determinada por la reacción de formación del nuevo enlace, es decir, depende de la concentración del grupo entrante.

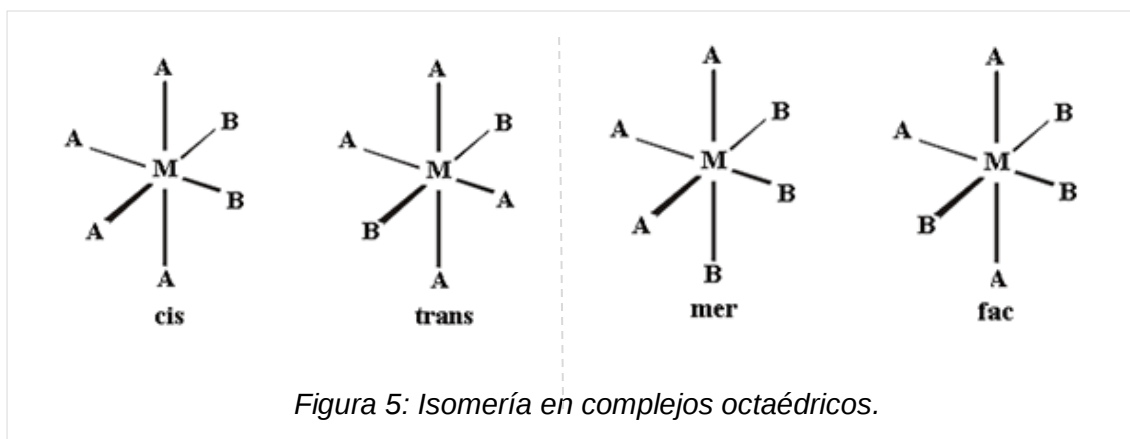
Esta ley de velocidad admite dos caminos paralelos que implican ambos un mecanismo asociativo:

1. Camino k_Y : el nucleófilo Y ataca al complejo metálico produciendo así un producto intermedio pentacoordinado.
2. Camino k_S : el grupo entrante es el solvente (S).



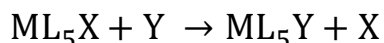
1.2.2. Geometría octaédrica

Los complejos de Pt (IV) tienen geometría octaédrica y, tal y como se representa en la figura 5, podrán presentar isomería geométrica. Así, para complejos octaédricos que posean dos grupos diferentes de ligandos, siendo uno de cuatro ligandos y otro de dos (MA_4B_2), se distinguirán los isómeros *cis* y *trans*, y para los que tengan dos grupos de tres ligandos iguales (MA_3B_3), los isómeros *mer* y *fac*.



Por otro lado, para el caso de complejos octaédricos de Pt (IV) los mecanismos a través de los cuales transcurren las reacciones de sustitución (esquema 4) pueden dividirse en cinco tipos (Rodgers, Glen E. 1995):

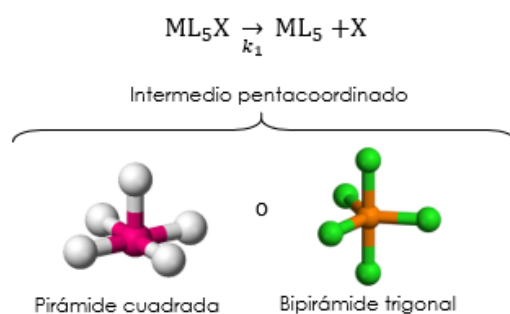
- i. Mecanismo disociativo (D)
- ii. Mecanismo asociativo (A)
- iii. Mecanismo de intercambio (I)
- iv. Mecanismo de intercambio-disociativo (I_d)
- v. Mecanismo de intercambio-asociativo (I_a)



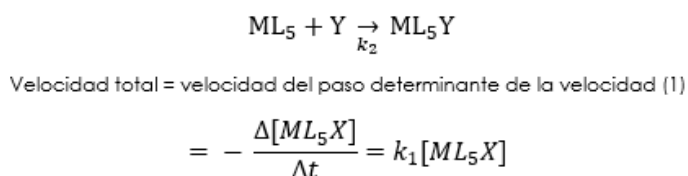
Esquema 4: Reacción de sustitución de un compuesto de coordinación octaédrico unido a cinco ligandos inertes (L) y un ligando lábil (X).

- i. El mecanismo disociativo (D) transcurre tal y como se recoge en el esquema 5, con la formación de un intermedio pentacoordinado con una geometría pirámide cuadrada o bipyramide. La etapa determinante de la velocidad es el primer paso, es decir, la disociación del ligando. En otras palabras, la velocidad depende de la concentración de $[ML_5X]$ y es independiente de la concentración de $[Y]$.

(1)



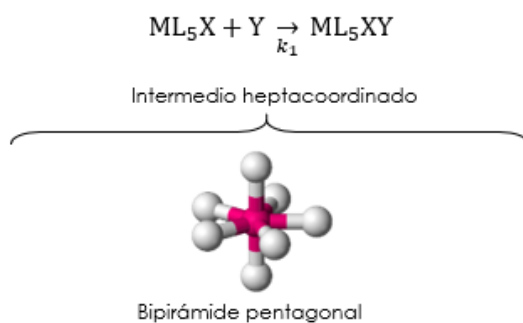
(2)



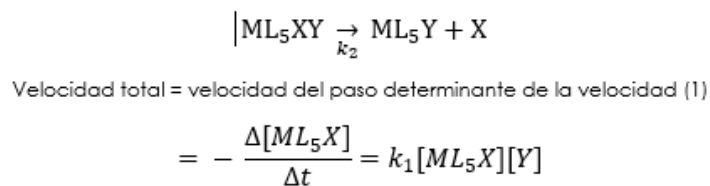
Esquema 5: Mecanismo disociativo para la sustitución de un ligando por otro en un complejo octaédrico ML_5X con dos pasos.

- ii. En el mecanismo asociativo (A) (esquema 6), el paso determinante de la velocidad es la colisión del complejo ML_5X y el ligando entrante Y , es decir, depende tanto de la concentración de $[ML_5X]$ como de la concentración de $[Y]$.

(1)



(2)



Esquema 6: Mecanismo asociativo para la sustitución de un ligando por otro en un complejo octaédrico ML_5X con dos pasos.

- iii. En el mecanismo de intercambio (I), el ligando X y el ligando Y intercambian gradualmente sus posiciones en la esfera de coordinación del metal y no se forma intermedio. En esta situación, el ligando Y se encuentra fuera de la esfera de coordinación del complejo ML_5X y, a la vez que se rompe el enlace M-X y X empieza a salir de la esfera de coordinación, el enlace M-Y empieza a formarse e Y empieza a entrar en la esfera de coordinación.
- iv. El mecanismo de intercambio-disociativo (I_d) es un derivado del mecanismo de intercambio, pero en él se encuentra favorecida la rotura del enlace M-X, frente a la formación del enlace M-Y.
- v. El mecanismo de intercambio-asociativo (I_a) también es un derivado del mecanismo de intercambio, pero, en este caso, se ve favorecida la formación del enlace M-Y.

Los mecanismos preferidos para las reacciones de sustitución en complejos de coordinación octaédricos son los *mecanismos disociativos*. En este caso, los factores que influyen a la velocidad son:

- *El tamaño y la carga del catión metálico, que influyen en la fuerza del enlace M-L*: los metales con densidad de carga o relación carga-radio elevadas presentan enlaces M-L más fuertes por lo tanto las velocidades de las reacciones de sustitución serán lentas.
- *Impedimento estérico sobre el metal*: los complejos con carencia de impedimento estérico tendrán enlaces M-L fuertes y velocidades de sustitución más lentas.

Basándonos en estos criterios de cinética en complejos octaédricos y en los conceptos de *labilidad* e *inercia*, se llega a las siguientes conclusiones:

- Los compuestos de coordinación que forman los elementos de la primera serie de transición de la tabla periódica son, generalmente, *lábil* (a excepción de los formados por el cobalto y el cromo cuando estos se encuentran en estado de oxidación +3).

- Los compuestos de coordinación que forman los elementos de la segunda y tercera serie de transición de la tabla periódica son, generalmente, *inertes*. (Aquí se encuentra el platino).

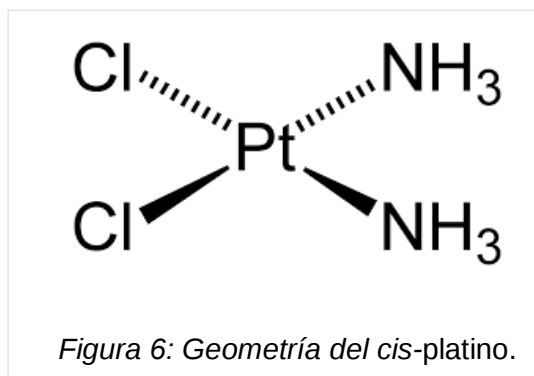
Esto es debido a que los metales de la segunda y tercera serie son más voluminosos, con menor impedimento estérico entre los ligandos situados alrededor y presentan estos (en general) mayor carga que los de la primera serie. Por estos motivos, sus velocidades de reacción de sustitución son lentas.

1.3. DESCUBRIMIENTO, ESTUDIOS Y APLICACIONES FARMACOLÓGICAS DEL CIS-PLATINO

El platino ha sido un metal de interés comercial y económico desde su descubrimiento por sus aplicaciones, tal y como se ha descrito anteriormente. Pero, además, hay que destacar que es un elemento de interés desde el punto de vista de sus aplicaciones farmacológicas.

El *cis*-[PtCl₂(NH₃)₂] (*cis*-platino o *cis*-DDP) fue el compuesto de coordinación con el que inicio la química inorgánica medicinal. Este compuesto fue descrito en 1845, aunque no fue hasta 1964 cuando se describieron sus propiedades biológicas, que fueron descubiertas de forma fortuita por Barnett Rosenberg cuando investigaba el efecto de un campo eléctrico, generado por electrodos de platino, en la división celular de la bacteria *E. coli* que se encontraba en medio de un cultivo que contenía una disolución de NH₄Cl.

Durante el transcurso del experimento, Rosenberg observó que dejaron de dividirse las bacterias perdiendo así la habilidad de replicar su ADN, pero, sin embargo, la síntesis de ARN y de las proteínas seguía activa, es decir, se observaba un crecimiento, pero sin división celular. Al investigar las causas de este comportamiento, Rosenberg descartó al campo eléctrico como culpable, concluyendo que se debía a los compuestos formados en el experimento: *cis*-[PtCl₂(NH₃)₂] y *cis*-[PtCl₄(NH₃)₂], siendo el primer compuesto (figura 6), el inductor del crecimiento anómalo, sin necesidad de campo eléctrico, pero sí de presencia de luz (Casas, F. 2002).



Estos resultados alentaron a los investigadores a estudiar las propiedades antitumorales del *cis*-platino, y se decidió investigar el efecto de este compuesto en la cavidad abdominal de ratones en los que previamente se había inoculado un tumor sólido cancerígeno. Se obtuvieron magníficos resultados reduciendo notablemente el tamaño del tumor e incluso la eventual desaparición del mismo. Además, los ratones curados, disfrutaban de vidas normales. Estos hallazgos condujeron a que, a partir de 1970, el *cis*-platino fuera investigado como agente anticancerígeno.

A principios de la década de los setenta del siglo XX, en la primera fase de pruebas clínicas del *cis*-platino, se observó una elevada toxicidad gastrointestinal y renal que hizo que decayera el interés por el compuesto, pero, afortunadamente, esta situación la solucionó E. Cvitkovic gracias a la introducción de la *terapia de hidratación*. Esta terapia consiste en la adicción de grandes cantidades de agua acompañadas de un agente diurético (como el D-manitol) para aliviar la toxicidad renal del *cis*-platino, ya que eso favorecía la eliminación de remanentes del metal. Gracias a esta terapia se triplicó la dosis de *cis*-platino máxima.

En 1971 fue la primera vez que se usó en un paciente como fármaco bajo el nombre genérico de *cis*-platino. En 1979 recibió la aprobación de la FDA (Food and Drug Administration) y fue comercializado bajo el nombre de *Platinol*. Actualmente es uno de los fármacos anticancerígenos más utilizados. Se suministra de forma intravenosa como disolución salina en un periodo de tres o cuatro semanas. Las dosis pueden variar desde los 50 hasta los 120 mg/m^2 de área de cuerpo. Se suele combinar con otros agentes anticancerígenos como doxorubicina (figura 7). Durante el tratamiento, el 90% del platino es evacuado por vía renal (Lebwohl, D. *et al.* 1998).

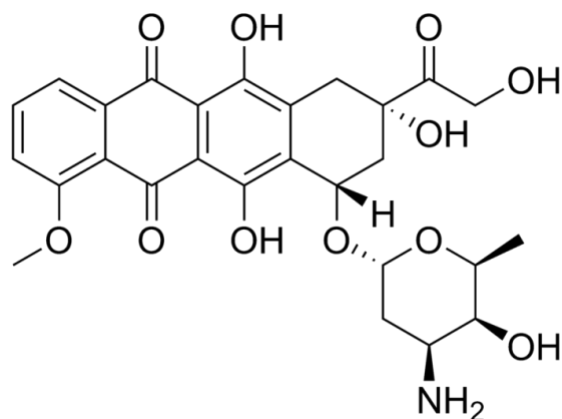


Figura 7: Estructura molecular de la doxorubicina.

Aunque el problema de la toxicidad gastrointestinal y renal se solucionó, aún existen efectos colaterales del tratamiento con *cis*-platino a tener en cuenta. Algunos de estos efectos colaterales son: náuseas, vómitos, reacciones de hipersensibilidad, pérdida de percepción de las frecuencias altas en el oído interno (especialmente en niños), etc. Aparte de estos efectos, existen otros dos efectos tóxicos por los cuales se paraliza la continuidad del tratamiento. Estos son la anorexia y la neuropatía periférica.

También se ha estudiado la distribución y retención del *cis*-platino en los tejidos siendo el orden el siguiente:

Riñones > páncreas > pulmones > músculos > testículos > cerebro.

Los enfermos de cáncer testicular, antes del *cis*-platino, no tenían apenas perspectivas de curación si el cáncer estaba en estado avanzado. Sin embargo, con la terapia del *cis*-platino, el 70% de los casos obtienen la curación.

Además del testicular, otros cánceres sensibles al *cis*-platino son los de ovario, bazo, cérvix, pulmón e incluso de mama, aunque este último está limitado por la aparición de tumores recurrentes causados por mecanismos resistentes al fármaco.

1.4. EL CIS-PLATINO COMO FÁRMACO ANTICANCERÍGENO

1.4.1. Mecanismo de acción del *cis*-platino

El *cis*-platino se administra por vía intravenosa debido a la escasa solubilidad que tiene en medio acuoso. Una vez se encuentra en sangre, pueden darse dos procesos diferentes. Uno de ellos es la excreción por vía renal del mismo (entre el 30 y el 70%) al enlazarse a la albúmina (proteína transportadora) provocando *neurotoxicidad*, un efecto secundario desfavorable. En el segundo proceso posible, el resto de *cis*-platino es transportado por el torrente sanguíneo entrando en las células o bien por difusión pasiva o por transporte activo a través del transportador de cobre CTR1/CTR2 o del transportador de cationes OCT2 (figura 8) (Reedijk, J. 2003).

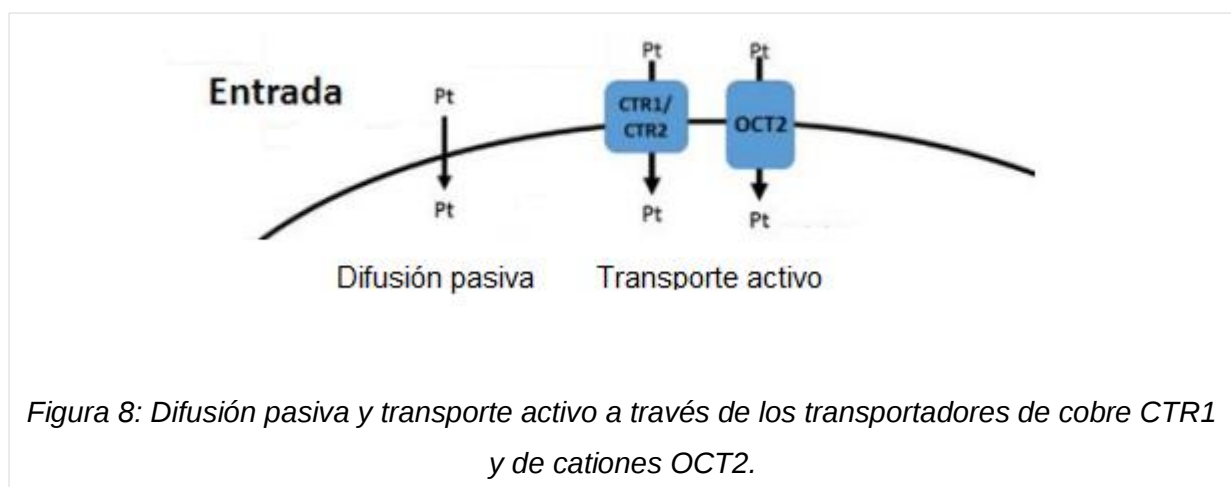
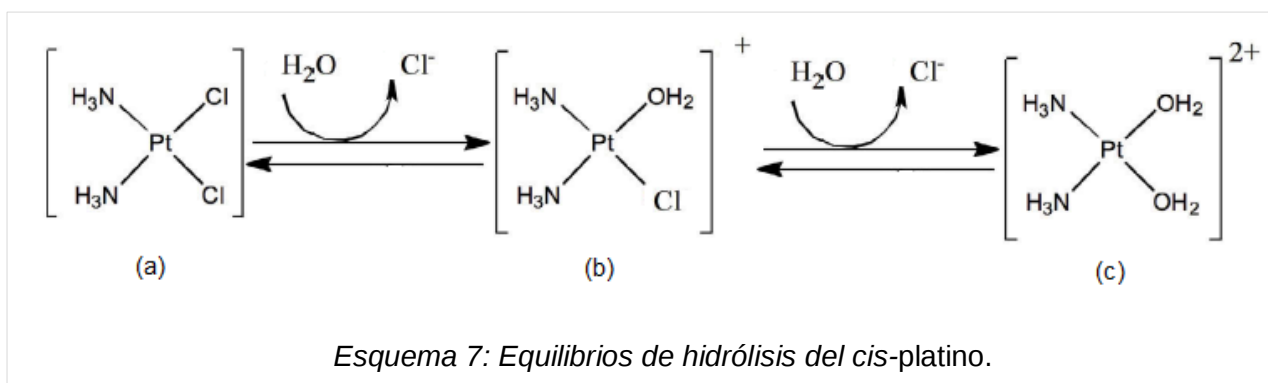


Figura 8: Difusión pasiva y transporte activo a través de los transportadores de cobre CTR1 y de cationes OCT2.

En el medio extracelular, debido a las elevadas concentraciones del anión cloruro, las reacciones de hidrólisis del *cis*-platino no ocurren, pero, una vez dentro de las células, la concentración de cloruro del medio se ve reducida y la labilidad de los dos ligandos cloruro del *cis*-platino dan lugar a la hidrólisis fácilmente (esquema 7).



Esquema 7: Equilibrios de hidrólisis del *cis*-platino.

En el interior de la célula, el objetivo es el ADN. Por ello, el 40% del platino se encuentra como $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})]^+$ (esquema 7, figura b) ya que esta especie es más afín al ADN que el *cis*-platino por dos motivos:

- La carga positiva que posee el complejo puede facilitar la aproximación a las cargas negativas de los grupos fosfatos del ADN por interacción electrostática.
- La especie $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})]^+$ es más reactiva que el *cis*-platino debido a que el agua es un mejor grupo saliente que el Cl^- con respecto al platino.

A pesar de que el sitio preferente de enlace del complejo *cis*-platino sea el ADN, antes de llegar hasta éste puede interaccionar con otras biomoléculas, como algunos nucleófilos blandos presentes en el citosol (por ejemplo, el glutatión o la metalotioneína, figura 9) que podrían actuar compitiendo como ligandos coordinándose al platino, disminuyendo así la eficacia del fármaco.

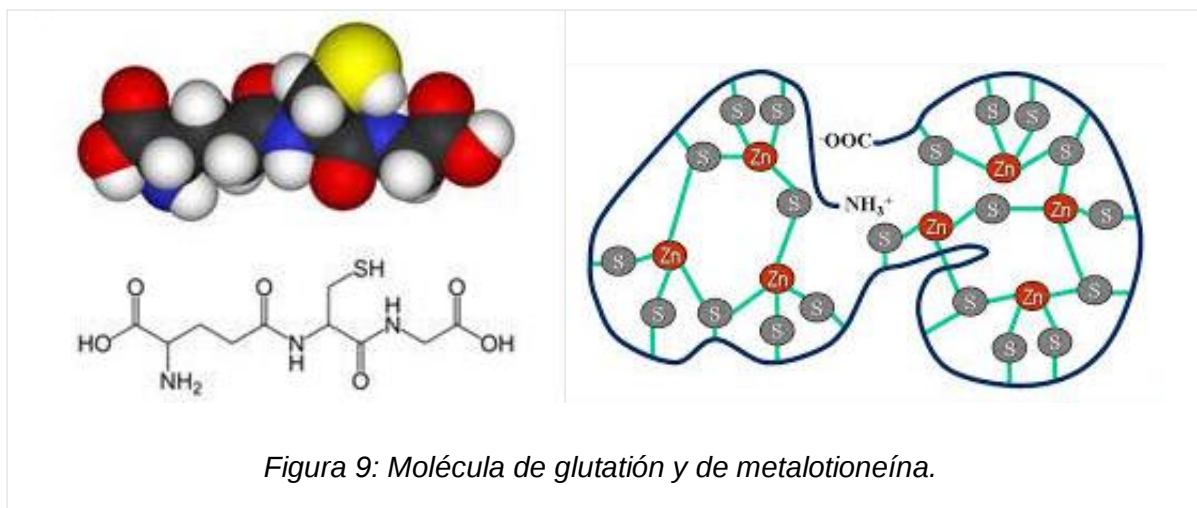
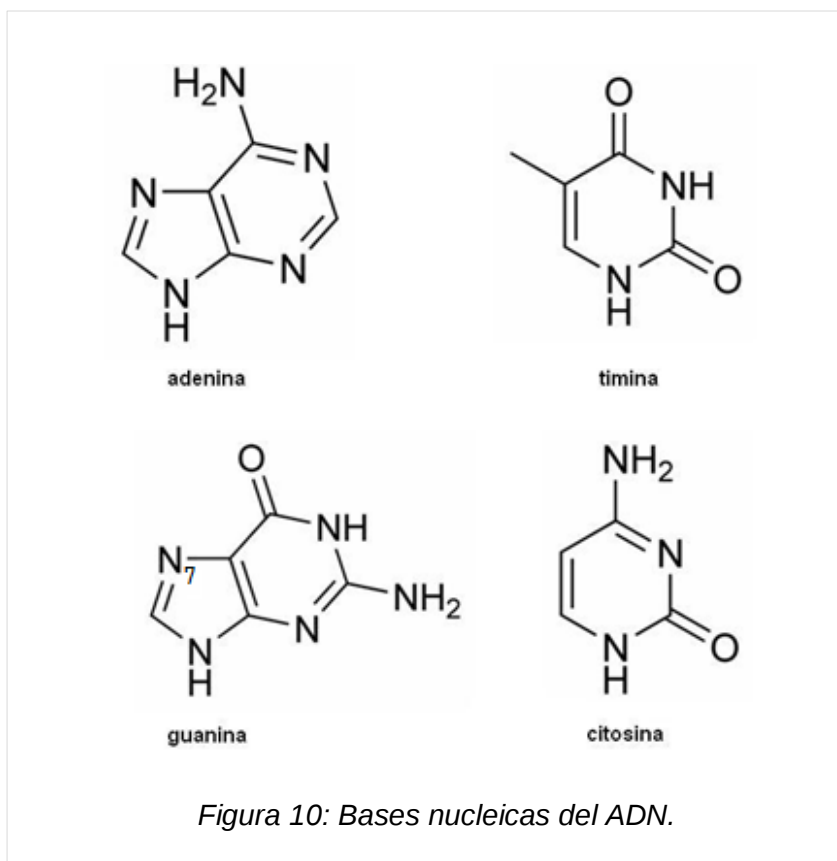


Figura 9: Molécula de glutatión y de metalotioneína.

El platino (II), al ser un ácido blando de Lewis, interaccionará con los átomos de nitrógeno de la nucleobases del ADN. Puede reaccionar con los nitrógenos N1 y N7 de la adenina, N7 de la guanina y N3 de la citosina, pero la mayor afinidad la tiene el platino con el nitrógeno N7 de la guanina (figura 10) (Kaim, W. *et al.* 1995).



La coordinación del fragmento $Pt(NH_3)_2^{2+}$ al ADN podría incluir la formación de (figura 11):

- Puentes interhebra
- Puentes intrahebra
- Aductos monofuncionales
- Puentes ADN-proteína en los que la unidad $Pt(NH_3)_2^{2+}$ se uniría a una proteína intracelular y a una nucleobase del ADN.

Los aductos principales se forman por puentes intrahebra (figura 12) del tipo $1,2-d(GpG)$ y $1,2-d(ApG)$ (d = desoxirribosa; G = guanina; p = fosfato; A = adenina; 1,2 = las bases ocupan posiciones contiguas en la cadena) los cuales constituyen un 90% del total de lesiones Pt-ADN. En estas lesiones el platino se une con prioridad a los nitrógenos N7 de la guanina y adenina.

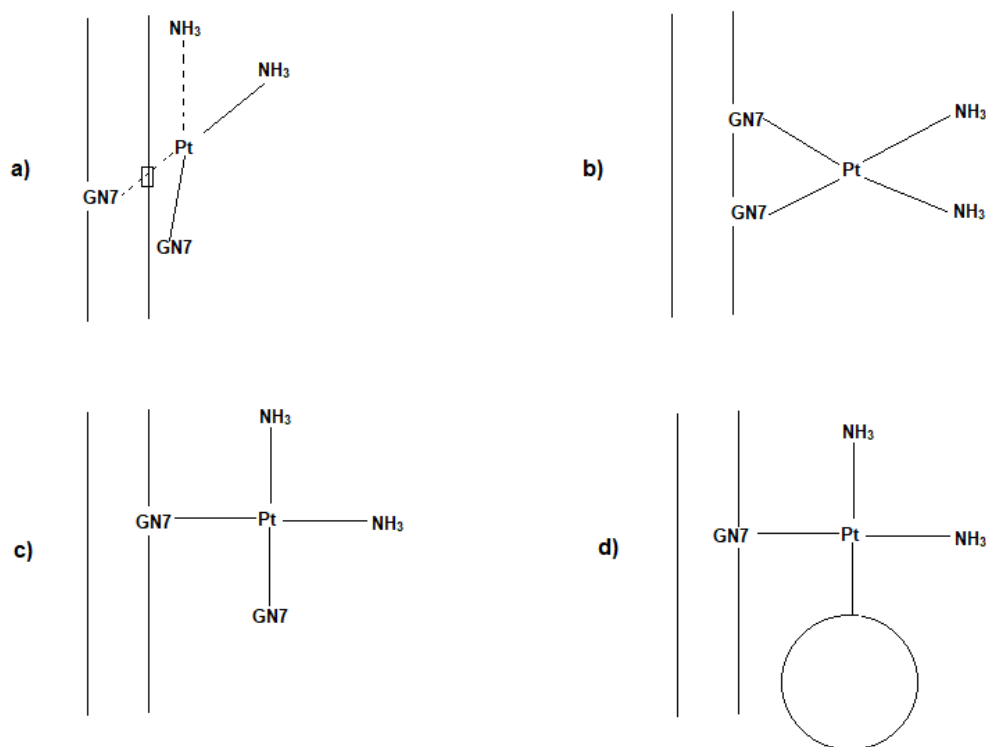


Figura 11: Modos de coordinación del cis-platino con el ADN: a) puente interhebra; b) puente intrahebra; c) aducto monofuncional; d) puentes ADN-proteína.

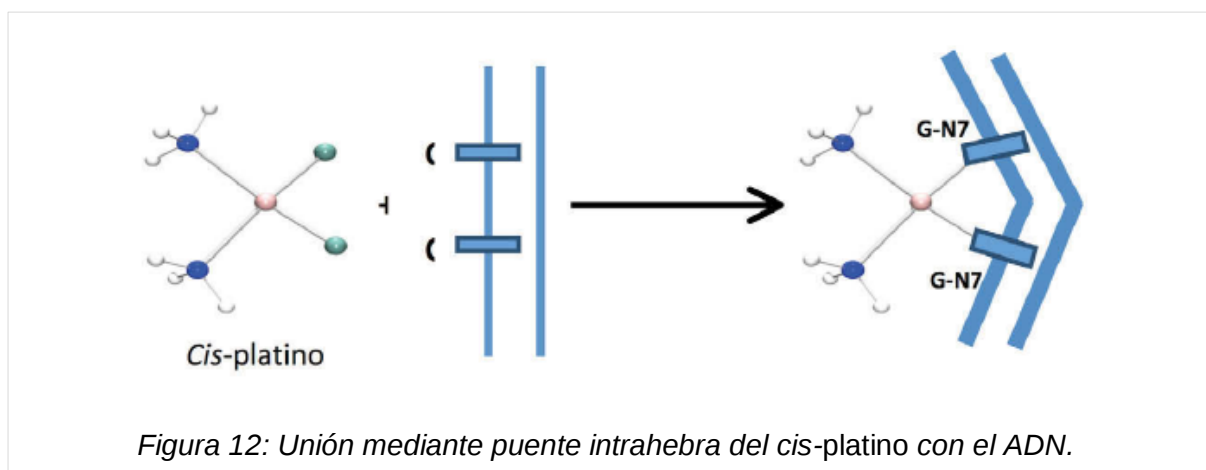
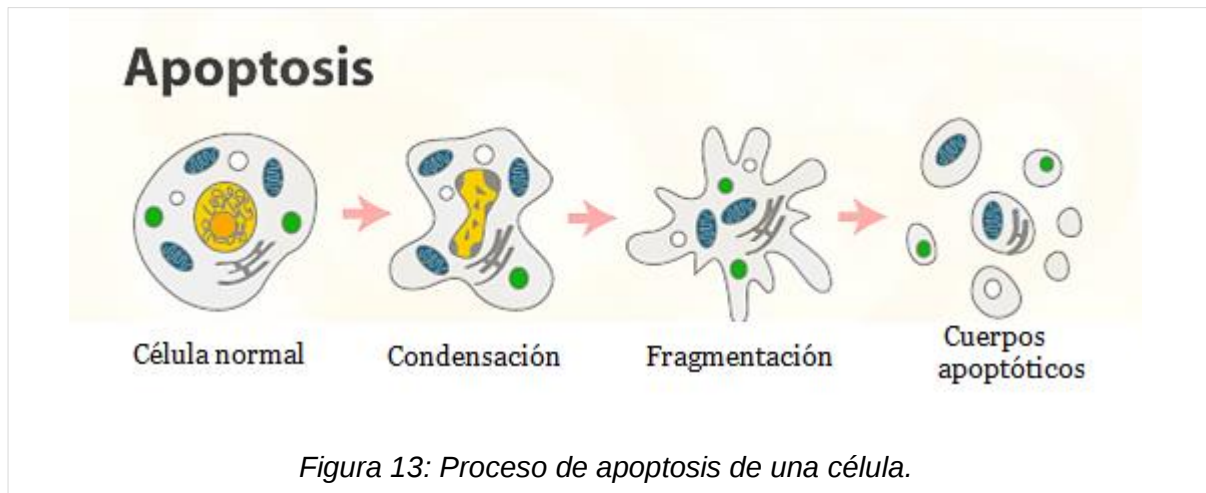


Figura 12: Unión mediante puente intrahebra del cis-platino con el ADN.

La finalidad de estas lesiones es la de doblar y desplegar las hebras de ADN causando así un desapilamiento parcial de los pares de bases. Por cada fragmento de $\text{cis-Pt}(\text{NH}_3)_2^{2+}$ unido al ADN, este se acorta en 170 pm.

La eficacia del *cis*-platino como *antineoplásico* radica aquí ya que, al suponer un impedimento estérico para las ADN-polimerasas, se impide que continúen los

procesos de replicación y transcripción del material genético de la célula. A partir de este momento, en la célula empieza a existir una carencia de proteínas codificadas en la zona afectada lo cual lleva a la activación de unas proteínas denominadas *caspasas* las cuales inducen el proceso de *apoptosis* (figura 13), una muerte celular programada.



1.4.1.1. Comparación con el *trans*-platino.

El *trans*-platino es el isómero geométrico del *cis*-platino y forma el doble de puentes interhebra que el *cis*-platino, sin embargo, no muestra actividad antitumoral. Eso es debido a que el isómero *trans* permanece menos tiempo enlazado al ADN y es eliminado más rápidamente. Después de un día de la administración, se encuentra que la cantidad del *trans*-platino unida al ADN es apenas apreciable. También se debe a que el *trans*-platino no forma aductos con las bases adyacentes del ADN. Por lo tanto, se interpreta que los cambios producidos por el *trans*-platino en la estructura del ADN son diferentes a los que produce el *cis*-platino en la reparación del ADN (figura 14) (González, M. 1989).

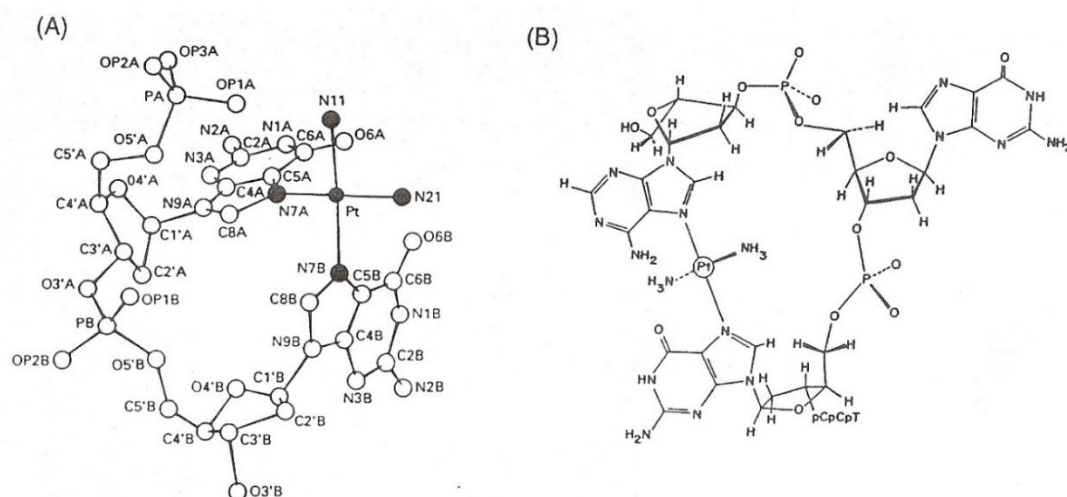


Figura 14: (A) *Cis*-platino formando un aducto unido a dos bases de guanina. (B) *Trans*-platino no forma aducto con las bases vecinas.

1.4.2. Aspectos a mejorar del *cis*-platino.

El *cis*-platino no es un complejo selectivo, si no que actúa sobre todas las células del organismo produciendo varios efectos secundarios. Además, también presenta una elevada toxicidad. Todo ello sumado a la resistencia del compuesto han hecho que se inicie la búsqueda de nuevos complejos que eviten los efectos indeseados.

Los aspectos que se deben mejorar respecto al *cis*-platino son los siguientes:

- Reducir la toxicidad.
- Aumentar la efectividad frente a tumores resistentes al tratamiento con *cis*-platino.
- Obtener un mayor espectro de actividad frente a diferentes tipos de tumores.
- Conseguir que la administración del fármaco sea oral.

1.4.3. Relación estructura-actividad (SAR)

La síntesis de nuevos fármacos antitumorales de platino se ha venido realizando de acuerdo con las normas de *Cleare y Hoeschele*, establecidas en 1977, las cuales se basan en la información conocida sobre la relación estructura-actividad del complejo de *cis*-platino (Cleare, M. J. et al. 1973).

Estas normas establecen que para que un complejo anticancerígeno basado en platino presente actividad es necesario:

- Presentar dos ligandos amina (-NH_2) en posición *cis*, puesto que los complejos con isomería *trans* son inactivos. Es importante que las aminas sean primarias (R-NH_2) o secundarias (R-NH-R') ya que una amina terciaria (R'-NR-R'') inactivaría al complejo.
- Presentar dos grupos salientes. La facilidad con la que los dos grupos salientes se sustituyen está directamente relacionada con la actividad y la toxicidad del complejo.
- El complejo debe de ser neutro para poder atravesar la membrana plasmática fácilmente.
- Pueden estar formados por complejos de Pt (II) o Pt (IV).

De esta manera, la estructura general establecida por Cleare y Hoeschele para los complejos que siguen las normas SARs sería la siguiente (figura 15):

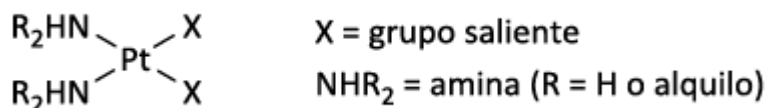


Figura 15: Estructura establecida por Cleare y Hoeschele establecida por la SAR.

En relación a estas reglas estructura-actividad hay que decir que, el desarrollo en los últimos años de nuevos complejos de platino con actividad antitumoral que no las cumplen (Deo, K. M. *et al.*, 2018), pone de manifiesto la necesidad de reconsiderarlas.

2. OBJETIVOS

De acuerdo con los antecedentes expuestos, el presente Trabajo Fin de Grado tiene como objetivo principal realizar una revisión bibliográfica sobre los avances realizados en el diseño de nuevos fármacos antitumorales de platino. Para comprender los fundamentos en los que se basan los diferentes caminos seguidos en este diseño, en este TFG se ha planteado también la consecución de los siguientes objetivos parciales:

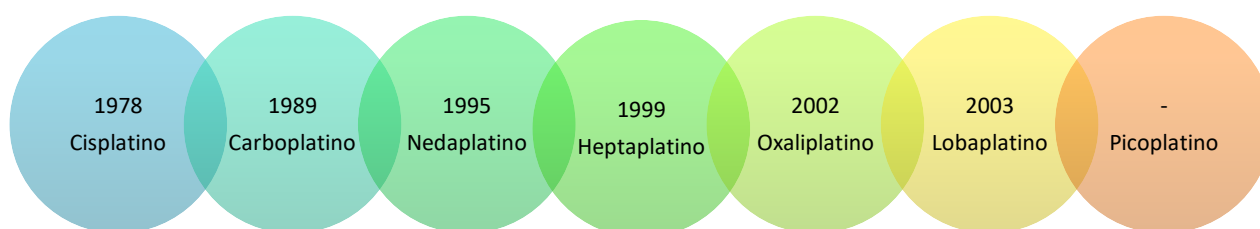
- Revisar los aspectos más relevantes de la química del platino, centrándose en aquellos aspectos relacionados con su química de la coordinación.
- Revisar los antecedentes relativos al descubrimiento y características del primer fármaco antitumoral de platino (cis-platino), así como de otros complejos derivados de éste.

3. EXPOSICIÓN DE LOS DATOS BIBLIOGRÁFICOS Y DISCUSIÓN

3.1. NUEVAS GENERACIONES DE FÁRMACOS ANTICANCERÍGENOS DE PLATINO

A raíz del descubrimiento del *cis*-platino, se han desarrollado otros fármacos de platino con actividad antitumoral que difieren con respecto al *cis*-platino en sus características estructurales, lo cual ha supuesto introducir diferencias en cuanto a la basicidad, propiedades electrónicas y efectos estéricos del *cis*-platino (Pasini, A. *et al.* 1987). Estos derivados se incluyen dentro del grupo de nuevas generaciones de fármacos anticancerígenos de platino y pueden clasificarse atendiendo al número de oxidación del platino en complejos de platino (II) y complejos de platino (IV).

3.1.1. Complejos de platino (II)



Todos estos fármacos tienen en común:

- Ser complejos de platino con geometría plano-cuadrada.
- Índice de coordinación 4 del platino.
- Mayor reactividad que los complejos de platino (IV).

— Carboplatino (*cis*-diamino(1,1- ciclobutanodicarboxilato)platino(II)).

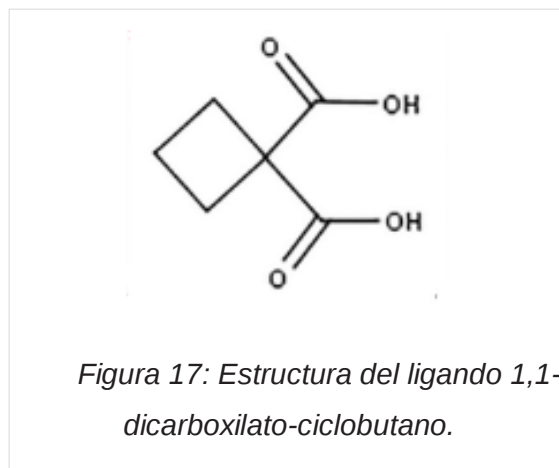
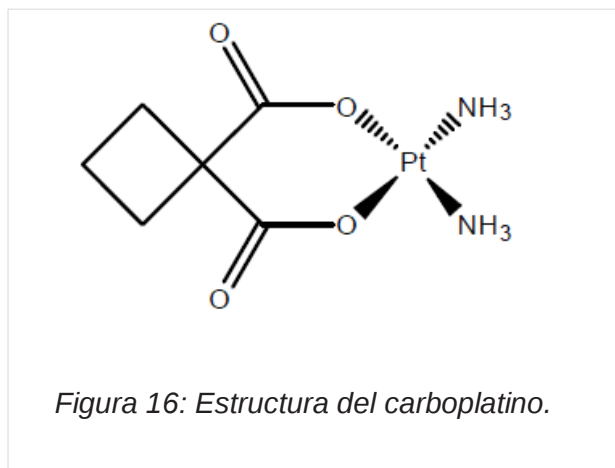
Es un fármaco aprobado para su uso clínico a nivel mundial y, se conoce comercialmente como “paraplatino” (figura 16). Es utilizado principalmente para cáncer de ovario.

Los ligandos aniónicos de cloruro del *cis*-platino son sustituidos por los átomos de oxígeno de la molécula de 1,1-dicarboxilato-ciclobutano (cbdca) (figura 17). El éxito del carboplatino se basa en la hipótesis de que un grupo saliente más estable al proceso de hidrólisis que el ion cloruro puede conllevar una menor toxicidad sin afectar a la actividad antitumoral (Alberts, D. *et al.* 1998).

Presenta una nefrotoxicidad (toxicidad ejercida sobre los riñones) menor que el *cis*-platino pero su principal inconveniente es la aparición de la mielosupresión (efectos sobre la médula ósea disminuyendo los niveles de glóbulos blancos, rojos y plaquetas).

Su mecanismo de acción es similar al del *cis*-platino con la diferencia de una menor formación de aductos entre el carboplatino y las bases nitrogenadas del ADN produciendo así una menor reactividad. Por este motivo, además de que su concentración de administración intravenosa puede ser superior a la del *cis*-platino, se limita la creación de complejos proteicos de carboplatino, los cuales deben ser eliminados por el organismo.

El carboplatino posee una tasa de excreción menor, por lo que el cuerpo retiene una cantidad mayor y sus efectos son más duraderos (una vida media de retención de 30 horas para el carboplatino, comparada con las 1,5-3,6 horas en el caso del cisplatino).

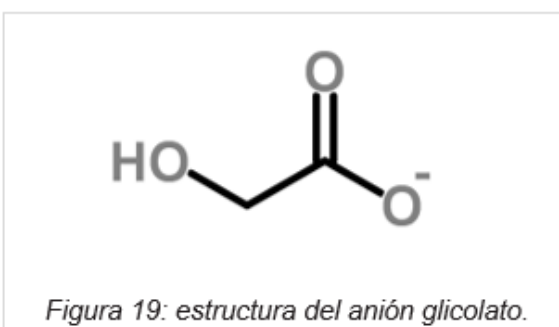
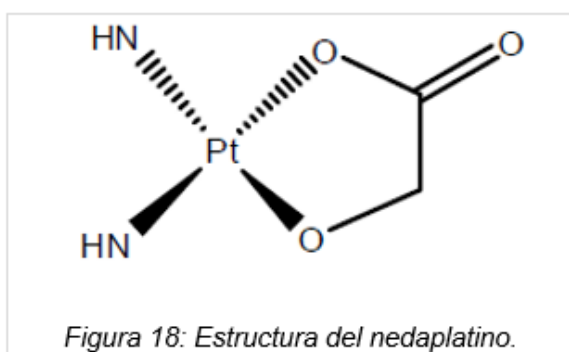


— **Nedaplatino** (*cis-diaminoglicolato*platino (II)).

Aprobado para su uso clínico en Japón (figura 18). Se emplea en el tratamiento de cánceres de vejiga, ovario, cabeza y cuello.

El ligando que sustituye a los aniones cloro del *cis*-platino es el glicolato (figura 19), lo que le otorga una mayor solubilidad en agua al nedaplatino.

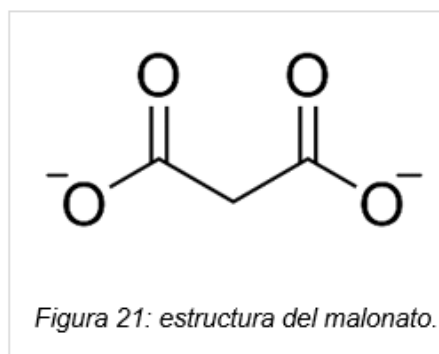
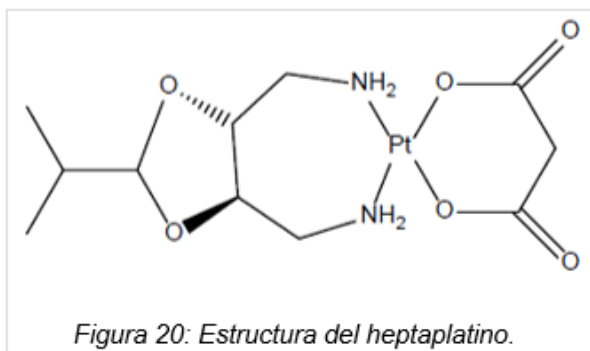
Su actividad es mayor a la que presenta el carboplatino y equivalente a la del *cis*-platino. En cuanto a efectos secundarios, al igual que el carboplatino, reduce la nefrotoxicidad, pero aparece la mielosupresión.



— **Heptaplatino** (*cis-malonato-4,5-bis(aminometil)-2- isopropil-1,3-dioxolano*]platino (II)

Compuesto aprobado para su uso clínico en Corea del Sur en tratamientos de cáncer gástrico.

El heptaplatino (figura 20) tiene como ligando saliente el malonato (figura 21) y como ligando quelante 2-(1-metiletil)-1,3-dioxolano-4,5-dimetanamina. El ligando no saliente forma un anillo de siete miembros, facilitando al fármaco su nombre representativo (Johnstone, C. *et al.* 2014).



— **Oxaliplatino** (*trans-L-1,2-diaminociclohexanoxalatoplatino (II)*).

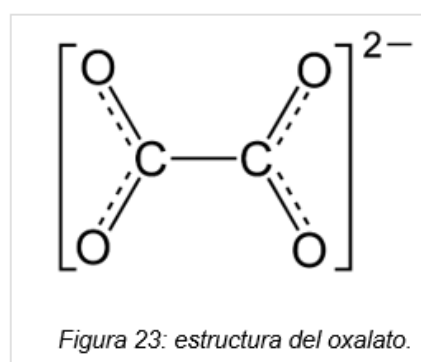
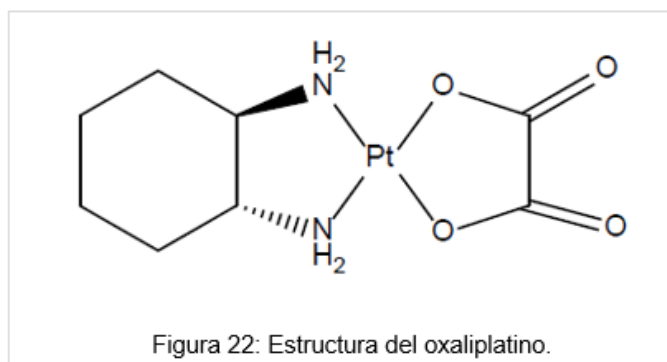
Fármaco de uso clínico a nivel mundial, aprobado en 2002 por la FDA (Food and Drug Administration).

En su estructura encontramos dos ligandos diferentes (figura 22); uno de ellos es el 1,2-diaminociclohexano, que aumenta el tiempo de hidrólisis disminuyendo las reacciones secundarias que puedan darse antes de la unión al ADN y, el otro ligando, un grupo oxalato que le confiere el nombre al fármaco (figura 23).

Presenta un espectro más amplio de actividad y es menos nefrotóxico que el *cis*-platino y el carboplatino, pero puede provocar neuropatía sensorial o supresión hematológica en tratamientos prolongados.

En comparación con el *cis*-platino, el cual daña al ADN, el oxaliplatino induce estrés por biogénesis como mecanismo para causar muerte celular.

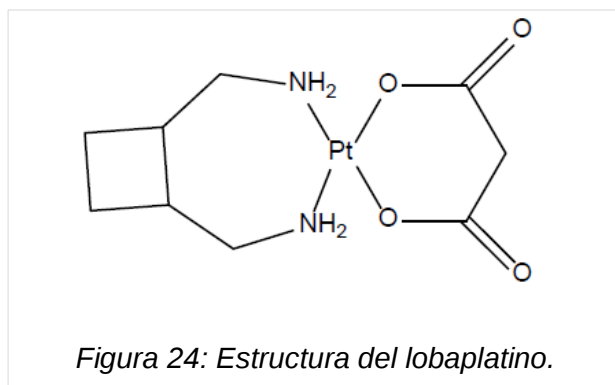
Desde 1999 es combinado con 5-fluoruracilo para el tratamiento de cáncer de colon (Kline, C. L. B. *et al.* 2013).



— **Lobaplatino** (*cis-1,2-diaminociclobutanoglicolatoplatino (II)*).

Fármaco aprobado para su uso clínico en China (figura 24). Se puede tratar como un derivado del heptaplatino donde un anillo de ciclobutano está fusionado al anillo de siete elementos. Se emplea para el tratamiento de leucemia crónica mielógena y cáncer de pulmón de células pequeñas.

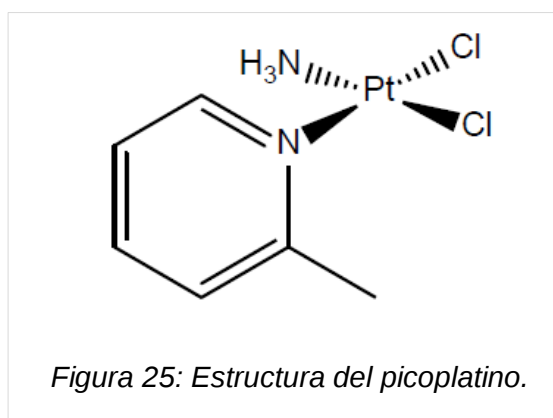
La sustitución de los ligandos cloruros y amino disminuye la toxicidad y la reactividad, al ser más resistente al proceso de hidrólisis. Su principal desventaja es la aparición de trombocitopenia (disminución de la concentración de plaquetas).



— **Picoplatino** (*cis*-aminodicloruro(2-metilpiridina) platino (II)).

Fármaco en estado de ensayos clínicos necesarios para que salga al mercado (figura 25).

Se encuentra en la fase III y se espera que su futuro uso sea para cánceres resistentes al *cis*-platino. Diferentes estudios han demostrado que el picoplatino presenta una menor nefrotoxicidad que el *cis*-platino.



3.1.2. Complejos de platino (IV)

Las propiedades fisicoquímicas de los complejos de platino (IV) son muy diferentes a las de los complejos de platino (II). Estos complejos de platino (IV) se caracterizan por:

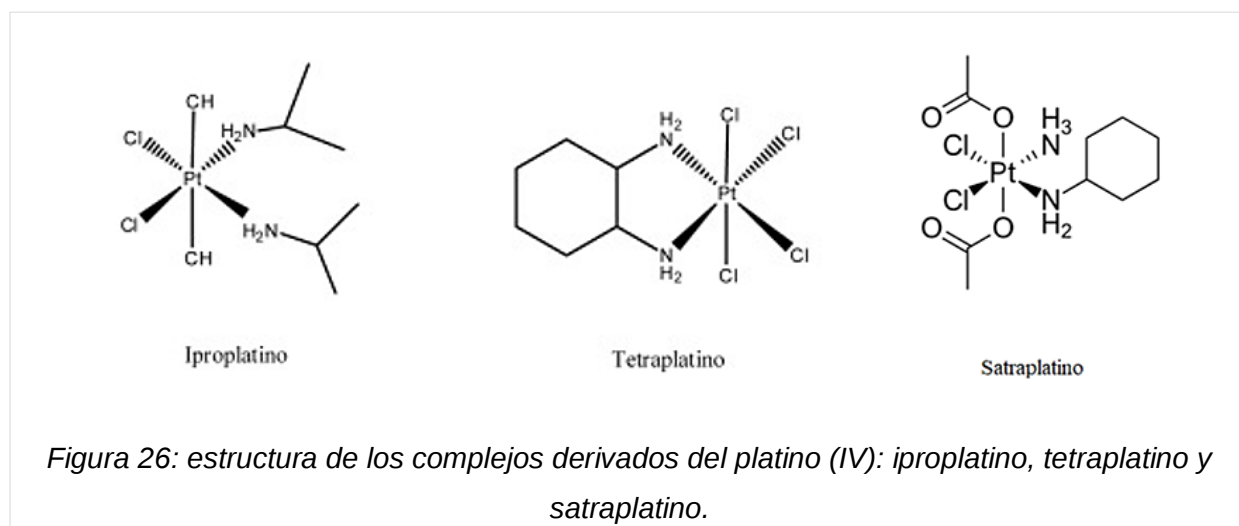
- Presentar una geometría octaédrica. La esfera de coordinación del platino (IV) es más inflexible a la sustitución de ligandos, reduciendo las reacciones secundarias que podrían tener lugar al unirse al ADN y siendo así fármacos con una menor toxicidad.
- Poseer el platino un índice de coordinación 6.

- Reducir la actividad, pero aumentar la estabilidad.
- Permitir la administración oral; una vez dentro de la célula, el platino se reduce pasando a Pt (II) y actuando como los otros complejos.

Dentro de los derivados de platino (IV) destacan (figura 26):

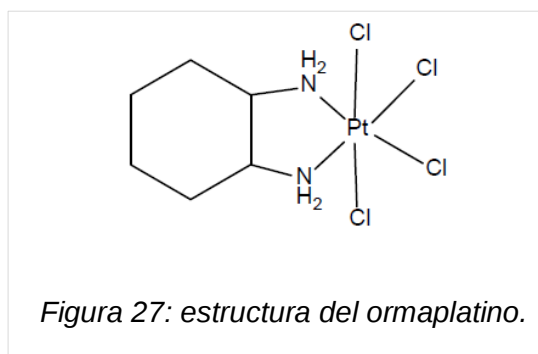
- Iproplatino, el cual demostró una actividad menor en comparación con el *cis*-platino.
- Tetraplatino, este complejo mostró una mayor incidencia de neurotoxicidad.
- Satraplatino, se puede administrar por vía oral pero no fue aprobado porque sus resultados no mejoraron significativamente con respecto al *cis*-platino.

Ninguno de estos análogos del platino (IV) ha sido aprobado para su uso clínico.



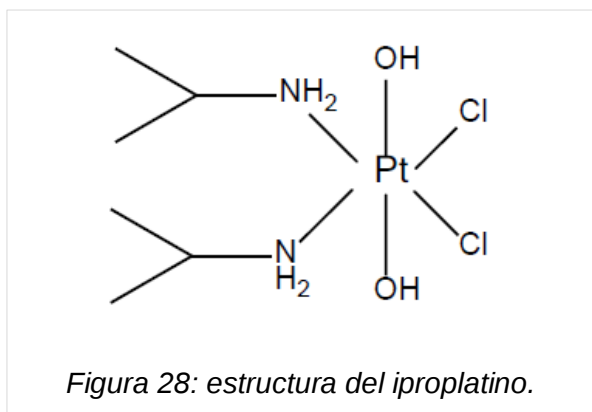
— **Ormaplatino** (tetracloro(*trans*-1,2-diaminociclohexano) platino (IV)).

El fármaco ormaplatino presenta dos ligandos amino en posición *trans* y un ligando ciclohexano (figura 27).



— **Iproplatino** (*cis,trans,cis*-diclorohidroxobis (isopropilamina)platino(IV)).

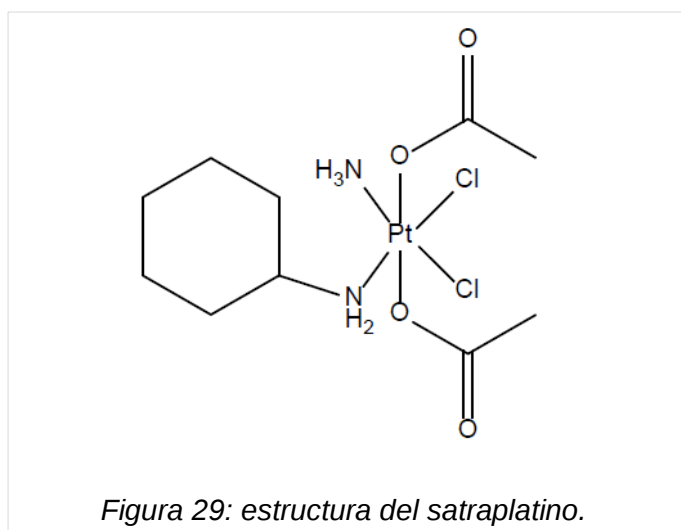
Es estructuralmente parecido al ormaplatino en cuanto a que posee dos cloros que se encuentran en posición *cis* uno con respecto del otro (figura 28).



— **Satraplatino** (*trans,cis,cis*-amino(ciclohexilamina)dicloroacetatoplatino (IV)).

Fármaco en estudios de fase III (figura 29). Fue el primero cuyo tratamiento se realizó de forma oral debido a su modificación estructural lo cual otorga al fármaco de estabilidad y lipofilia (capacidad de una sustancia de solubilizarse en una fase oleosa).

Una vez dentro del torrente sanguíneo, el satraplatino se reducirá dando lugar a seis especies distintas de Pt (II). Es activo frente a tratamientos resistentes al *cis*-platino. Esto puede ser a causa de su estructura que no es reconocida por las proteínas de reparación del ADN (Todd, R. C. *et al.* 2009).



3.2. AVANCES EN EL DISEÑO DE NUEVOS COMPLEJOS DE PLATINO ANTITUMORALES.

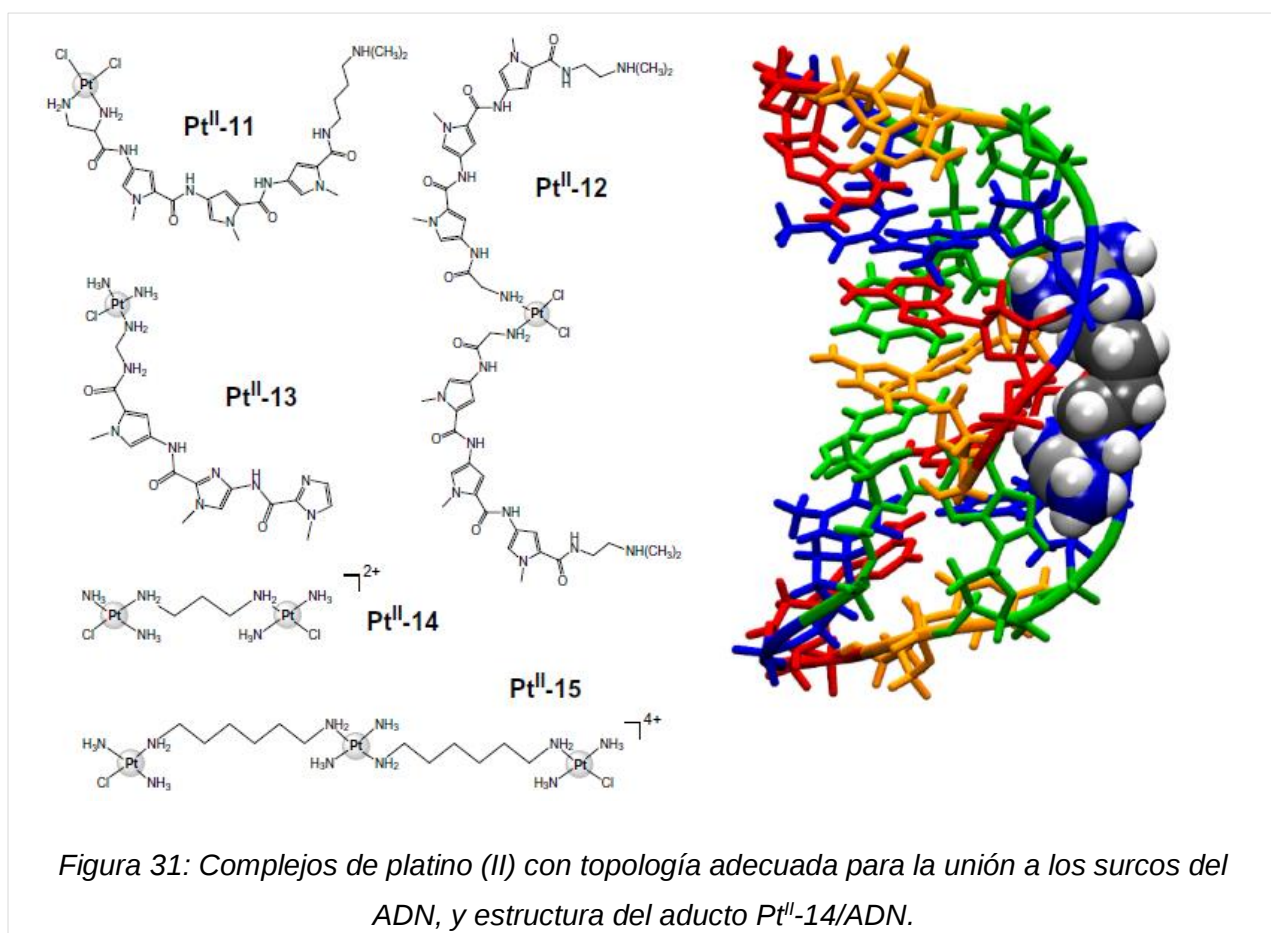
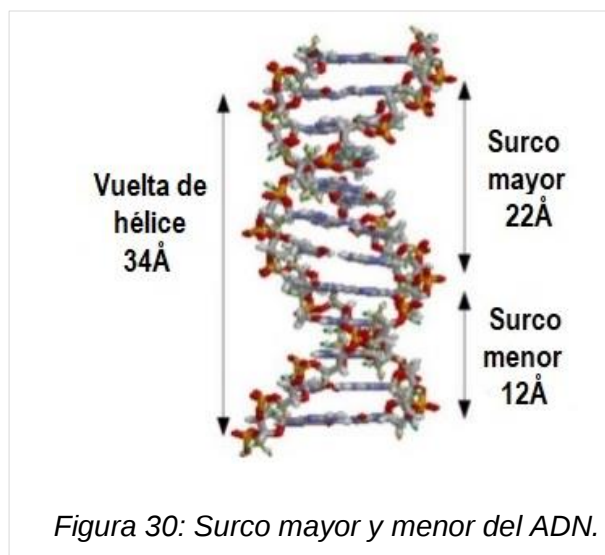
Actualmente se están llevando a cabo muchos estudios dirigidos a la preparación de nuevos complejos de platino con actividad antitumoral. Dichos estudios se centran fundamentalmente en diseñar compuestos que presenten diferencias en cuanto al mecanismo de acción de los fármacos que se están empleando a nivel clínico, que permitan mejorar la biodisponibilidad de éstos, así como disminuir sus efectos secundarios (Wang, D. *et al.* 2005). De este modo, el diseño de nuevos fármacos se está dirigiendo fundamentalmente a la búsqueda de:

1. Complejos de platino (II) con modos de unión al ADN no convencionales.
2. Complejos de platino (II) conjugados con ligandos “diana” que los dirigen específicamente a las células cancerígenas.
3. Profármacos de platino (IV).

3.2.1. Complejos de platino (II) con modos de unión al ADN no convencionales.

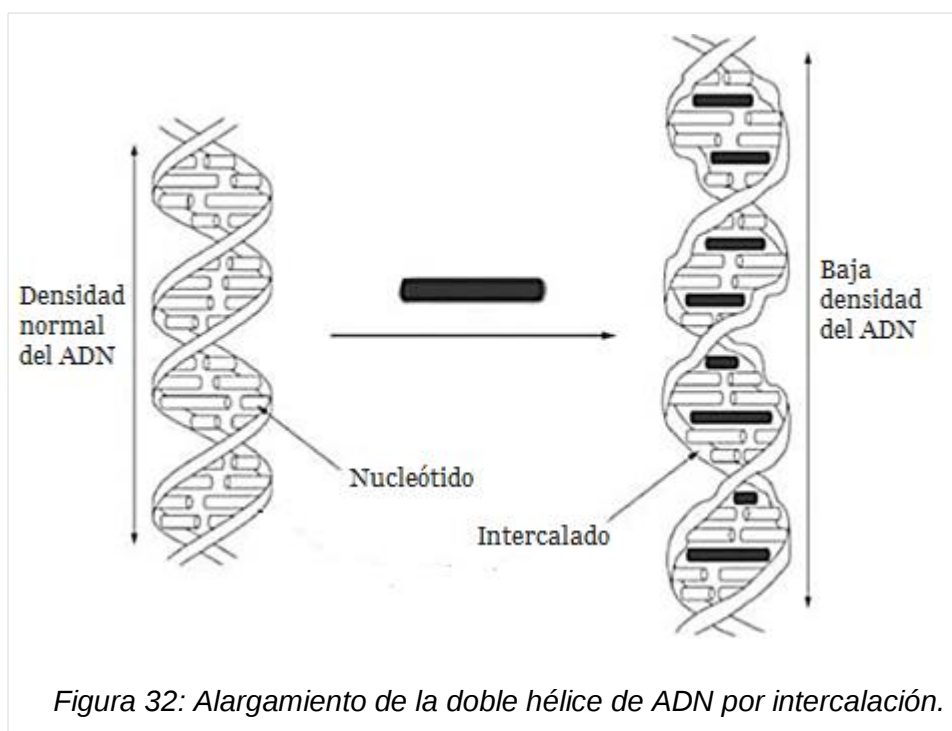
Convencionalmente, los fármacos de platino se unen a las bases de guanina del ADN, pero se están haciendo estudios para diseñar nuevos candidatos a fármacos que presenten otros modos de unión (Johnstone, T. C. *et al.* 2016).

En la estructura de doble hélice de ADN existe un surco mayor y un surco menor (figura 30). En las últimas décadas se han diseñado complejos de platino (II) que presentan una topología adecuada para unirse a los surcos del ADN, tanto al mayor como al menor, dando lugar a asociaciones intermoleculares reversibles (figura 31). Estos fármacos pueden diseñarse para dirigirse a secuencias específicas del ADN, aunque sólo inducen pequeños cambios en su estructura general (Loskotová, H. *et al.* 2001).



Uno de los complejos con este modo de unión al ADN que más ha atraído la atención de los investigadores es el *BBR3564* (Pt^{II} – 15, figura 31), ya que ha mostrado gran potencial tanto en pruebas *in vitro* como *in vivo* formando aductos con el ADN que las proteínas reparadoras no son capaces de reconocer (Kim, S. K. *et al.* 2003).

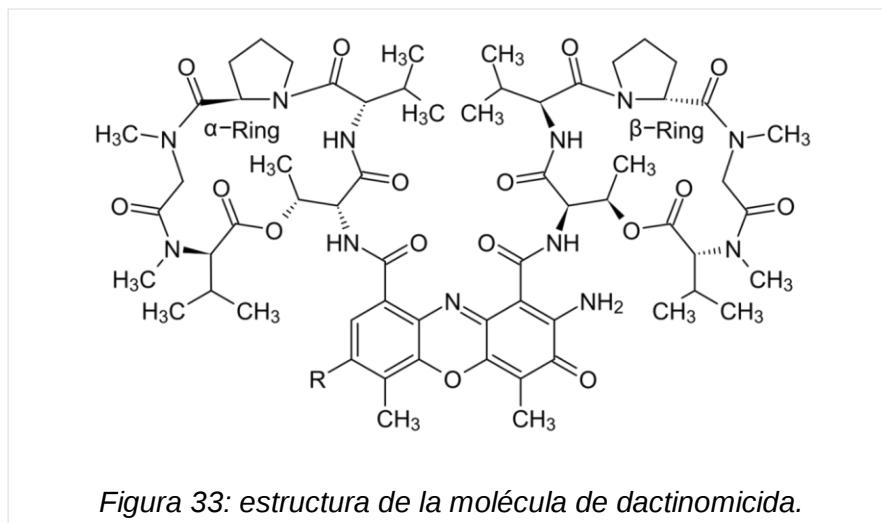
Por otra parte, se están diseñando complejos que puedan unirse al ADN mediante procesos de intercalación, basados en la asociación intermolecular reversible del complejo y el ácido nucleico mediante interacciones π - π . Estos procesos consisten en un apilamiento, total o parcial, de un complejo de platino con ligandos aromáticos planos deficientes en electrones entre dos pares de bases nitrogenadas de ADN adyacentes. Estas interacciones π - π distorsionan la estructura del ADN de modo que se interrumpe su replicación. La intercalación supone la separación de los pares de bases nitrogenadas contiguas, lo que produce un alargamiento de la hélice en su eje longitudinal (figura 32) que se traduce en un desenrollamiento del ADN. La magnitud del cambio está relacionada con la profundidad de la intersección (Gago, F. 1998).



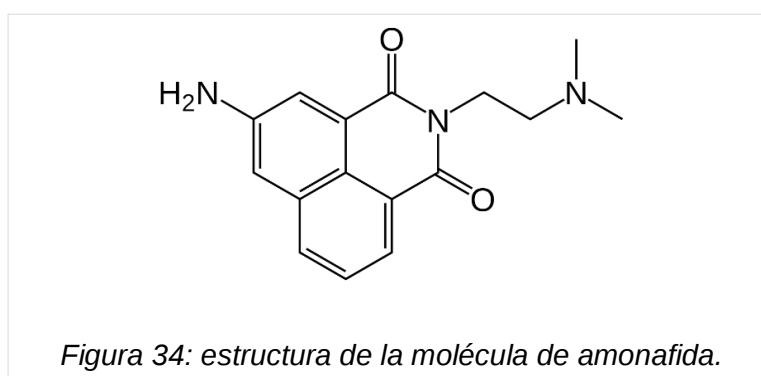
En un complejo de platino (II) que incorpore un ligando aromático planar puede presentarse la combinación de la intercalación de ADN seguido de un enlace covalente entre el centro metálico de platino y el N7 de la guanina (Wheate, NJ. *et al.* 2007).

Los intercaladores orgánicos están diseñados para aumentar la flexibilidad del complejo, facilitando así la formación de enlaces con el ADN los cuales evadan los mecanismos normales de reparación del ADN. Estos cambios en la estructura y diseño de los complejos les otorgan a estos fármacos una toxicidad menor que la propia del *cis*-platino (Pickard, A. J. *et al.* 2014).

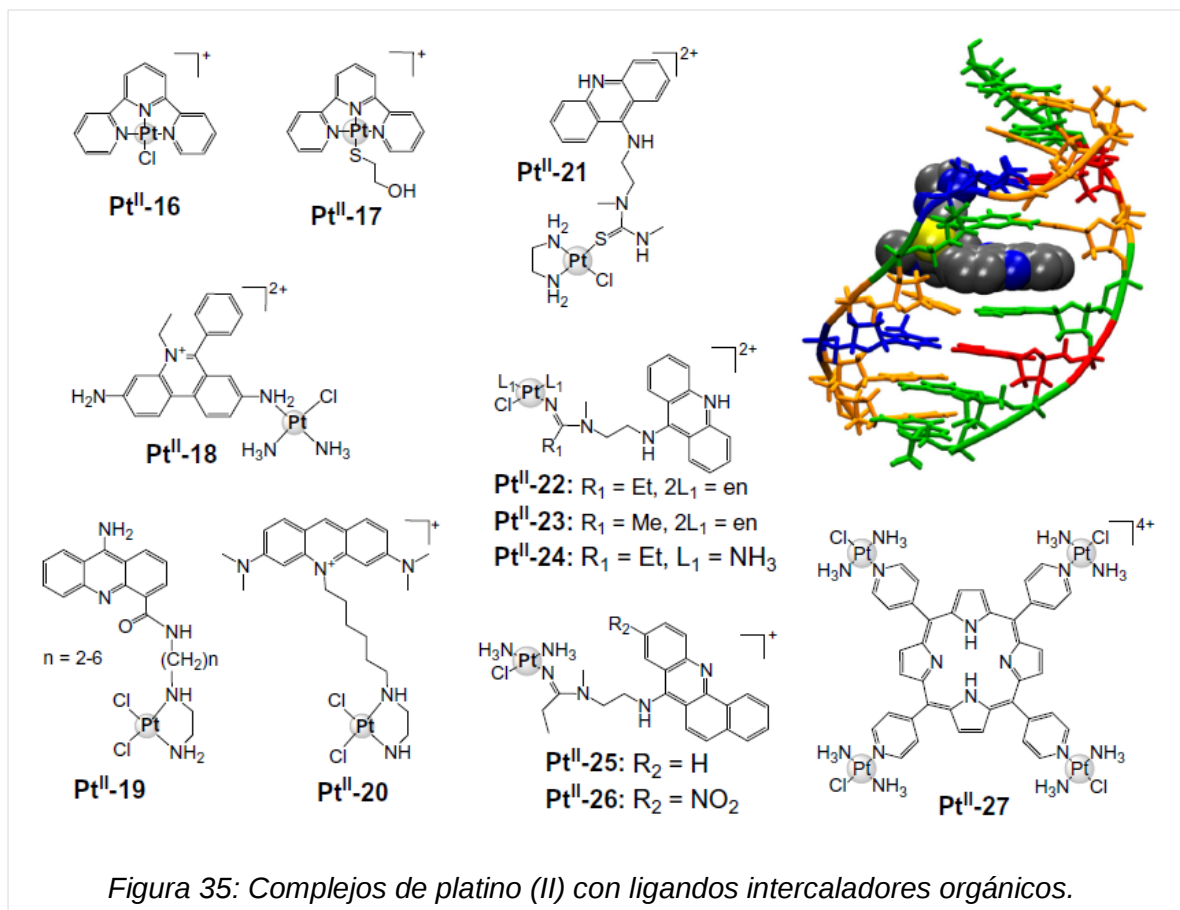
Con este mecanismo de unión se estudia, por ejemplo, la actividad del intercalador orgánico de la *dactinomicida* ($C_{62}H_{86}N_{12}O_{16}$, figura 33), que es activa contra cáncer infantil. Tiene una estructura compleja, pero posee un sistema plano que se intercala con el ADN. (Holst, M. *et al.* 2011)



La molécula de *amonafida* (figura 34) también tiene un gran potencial como intercalador orgánico antitumoral ya que es capaz de estabilizar la doble hélice de ADN una vez se ha desnaturalizado. Se unen al ADN por intercalación, inhibiendo la actividad de replicación del ADN de la enzima Topoisomerasa II (Braña, M. F. *et al.* 2001).



A la vista de la buena actividad antitumoral que presentan diversos intercaladores orgánicos como los descritos anteriormente, se han diseñado diferentes complejos de platino (II) con ligandos de este tipo. Entre ellos destacan los que se muestran en la figura 35.

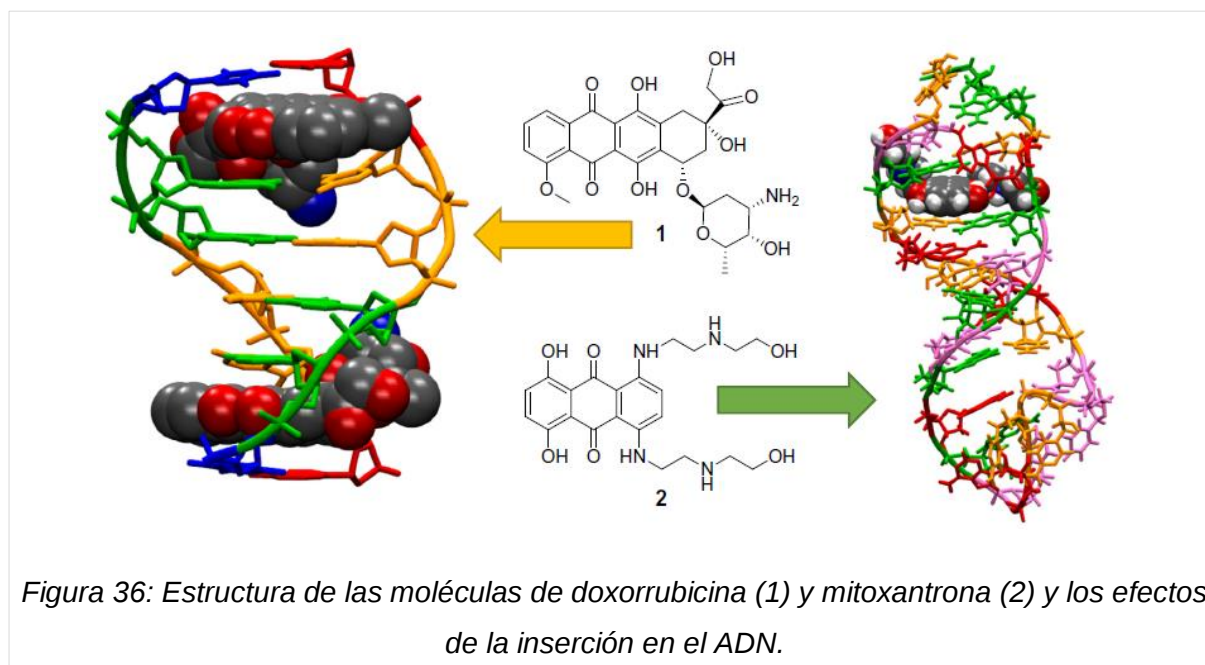


Un ejemplo de complejo de platino (II) provisto de un ligando que puede actuar como intercalador orgánico sería el Pt^{II}-27 (figura 35), el cual se emplea en terapia fotodinámica (PDT).* Las *porfirinas tetraplatinadas* son capaces de excitarse con luz por eso son usadas en PDT y, estudios han demostrado que la aparición de la citotoxicidad es influida por su irradiación (Moreno, G. A. *et al.* 2007).

Por otra parte, se está trabajando en el diseño de nuevos fármacos anticancerígenos de platino, provistos de intercaladores orgánicos pero que no interaccionen covalentemente con el ADN.

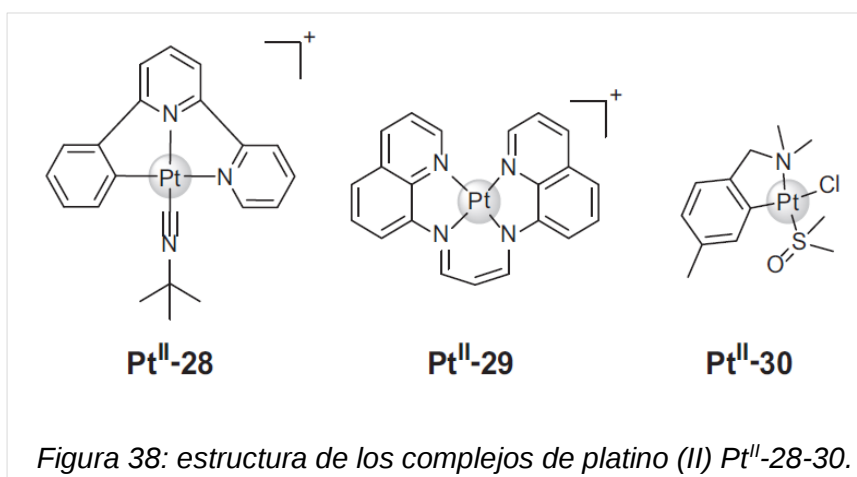
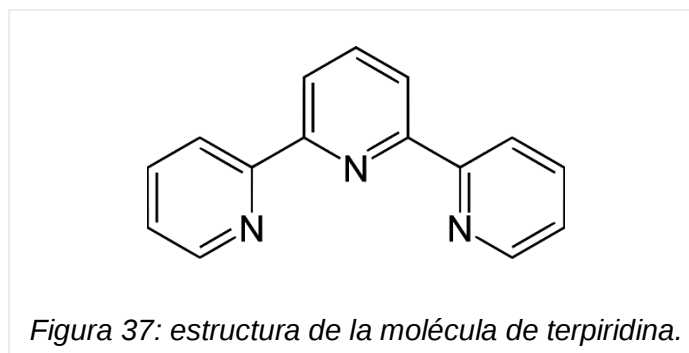
* La terapia fotodinámica (PDT) es un mecanismo en el cual un agente fotosensibilizante absorbe la luz para pasar de un estado basal a un estado excitado. La interacción de este compuesto excitado con moléculas adyacentes produce una reacción de transferencia de energía que genera oxígeno singlete (oxígeno molecular excitado) y retorna al agente fotosensibilizante al estado basal. El oxígeno singlete produce una desregulación del ciclo celular induciendo así la apoptosis (Chouela, E. *et al.* 2004).

Los *intercaladores orgánicos no-covalentes* son moléculas aprobadas por la FDA (Food and Drug Administration) para el tratamiento de cánceres humanos. Estas moléculas realizan interacciones reversibles con pares de bases del ADN consiguiendo así la inhibición de la Topoisomerasa y, por consiguiente, alterando la síntesis y reparación del ADN (Palumbo, M. *et al.* 2002). Como ejemplo tenemos las moléculas de doxorubicina y mitoxantrona (figura 36).



Además de inhibir los procesos de ADN, la interacción no-covalente se considera un proceso menos citotóxico que la unión covalente. Por lo tanto, es de interés emular este modo de acción no-covalente al ADN en los complejos de platino (II) (Hu, D. *et al.* 2019).

Se han preparado varios complejos de platino que incorporan ligando poliaromáticos heterocíclicos como por ejemplo la terpiridina (figura 37) (Jennette, K. W. *et al.* 1976). Las estructuras de rayos X de esos complejos han revelado que el fragmento poliaromático se inserta en los pares de bases del ADN (Bond, P. J. *et al.* 1975). Tenemos como ejemplo el Pt^{II}-28 (figura 38), el cual estabiliza el complejo Topoisomerasa-I-ADN que contribuye con el mecanismo de acción. Pruebas *in vivo* posteriores en ratones desnudos a los que se les implantó cáncer de pulmón mostraron una inhibición tumoral del 60% sin efectos secundarios (Krause-Heuer, A. M. *et al.* 2009).



3.2.2. Complejos de platino (II) conjugados con ligandos “diana”.

Actualmente se están preparando nuevos complejos de platino (II) candidatos a ser fármacos anticancerígenos, mediante una técnica que se basa en combinar complejos de platino (II) con actividad anticancerígena con moléculas que dirigen la citotoxicidad selectivamente a las células cancerígenas (Strebhardt, K. *et al.* 2008).

Un vector de direccionamiento apropiado es uno que dirija al fármaco a la superficie de células cancerígenas o a orgánulos específicos en el nivel subcelular. A continuación, se describen algunos de los estudios que se están realizando en este sentido:

Por una parte, teniendo en cuenta que la sobreexpresión de los transportadores de glucosa es un proceso típico de las células cancerígenas ya que estas requieren una mayor energía para la división celular, se han sintetizado complejos de platino (II) y glucosa para aprovechar la sobreexpresión en los que los ligando amino son reemplazados por amino-azúcares (figura 39) (Ma, J. *et al.* 2017). Es importante que la unión entre el complejo de platino (II) y la D-glucosa se haga por la posición 6 (figura

40) para obtener el complejo [Pt (R, R-dach) (malonato-X-6-azúcar)] o (Pt^{II}-33) el cual es capaz de dirigirse selectivamente a las células cancerígenas (figura 41) (Patra, M. *et al.* 2016).

Esta vía de acción es menos tóxica que la que efectúa el *cis*-platino ya que al tener el complejo ligandos de glucosa y, estos ser captados por los receptores de glucosa característicos de las células cancerígenas, se evita que el complejo de platino (II) actúe en células no cancerígenas (Hartinger, C. G. *et al.* 2008).

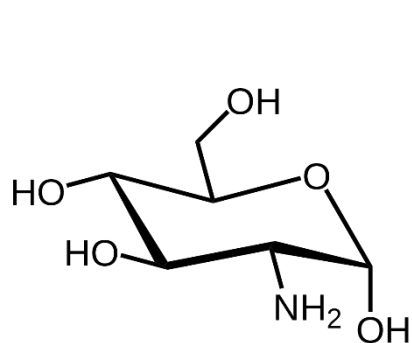


Figura 39: estructura del amino azúcar.

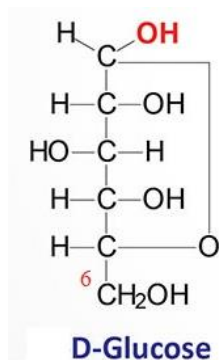


Figura 40: estructura de la molécula D-Glucosa.

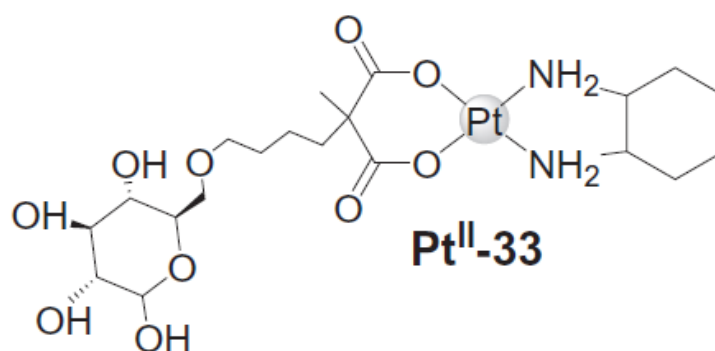
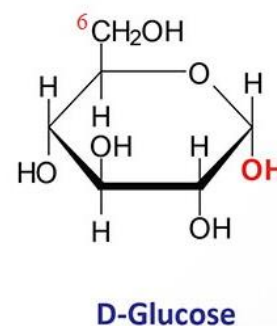
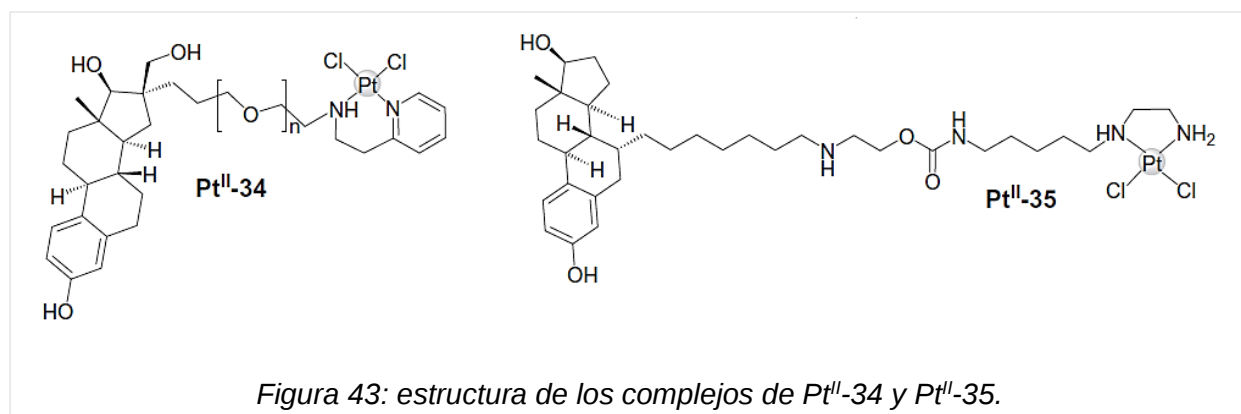
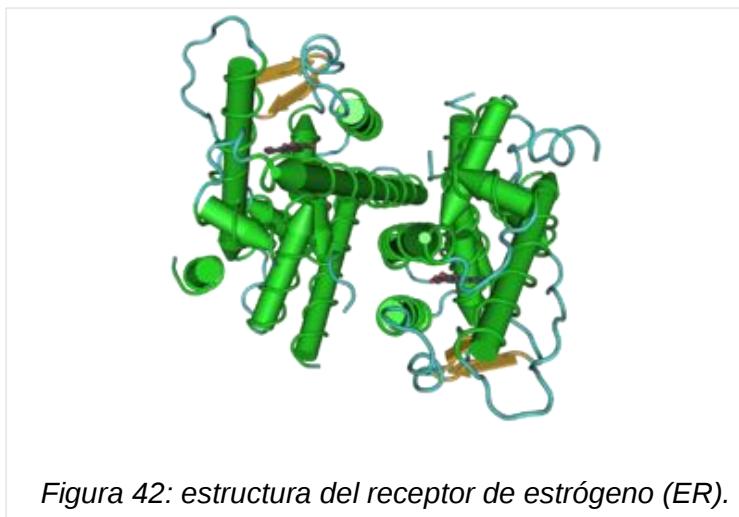


Figura 41: estructura del complejo de [Pt (R, R-dach) (malonato-X-6-azúcar)] o (Pt^{II}-33)

Por otra parte, el receptor de estrógeno (ER) (figura 42), ha llamado la atención como molécula de direccionamiento en complejos de platino (II) ya que, la molécula de estrógeno se une al ER de la célula cancerígena y, por lo tanto, se sobreexpresa en la superficie de estas, en particular en el cáncer de mama (Kim, E. *et al.* 2009).

Se han preparado varios complejos de platino (II) dirigidos al ER donde el ligando de estrógeno se encuentra a cierta distancia del platino con la intención de no impedir

la interacción con el ER de la célula cancerígena (Hartinger, C. G. *et al.* 2008). Algunos ejemplos de estos complejos de platino (II) son el Pt^{II}-34 y el Pt^{II}-35 (figura 43).



También, es conocido que el ácido fólico forma parte de rutas bioquímicas, incluidas aquellas relacionadas con la síntesis de ADN (Weitman, S. D. *et al.* 1992). Para que tenga lugar un crecimiento celular rápido, las células cancerígenas incrementan la absorción de folato, por lo que él puede ser un efectivo ligando diana (Yang, M. *et al.* 2019).

Sin embargo, se han desarrollado una serie de derivados de *cis*-platino y carboplatino que incorporan una unidad de folato en su estructura (como por ejemplo el Pt^{II}-37, figura 44) y se ha demostrado que la solubilidad en agua de estos derivados es menor y, además, también descende la formación de aductos con el ADN en comparación con el carboplatino (K. S. Vitols, Y. *et al.* 1987).

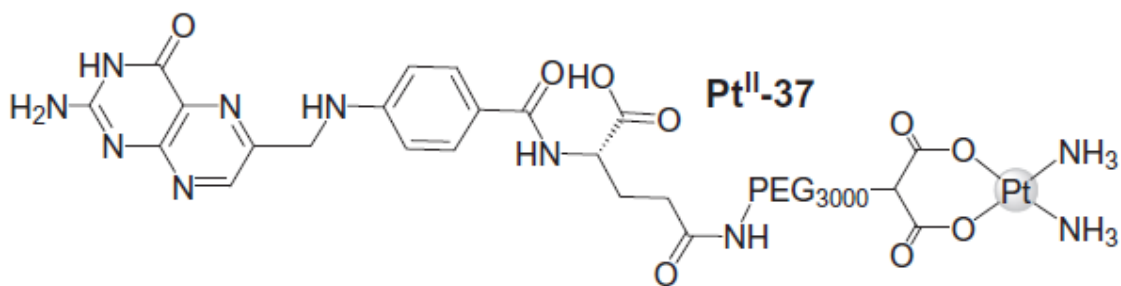


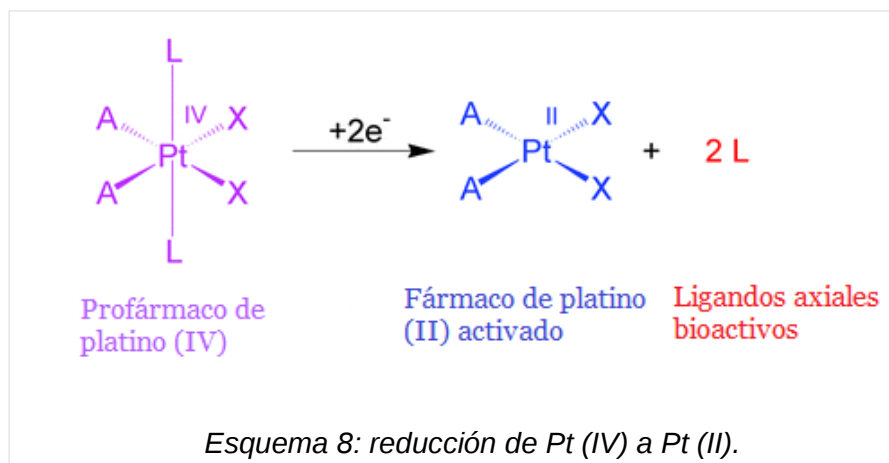
Figura 44: estructura del complejo de Pt^{II} -37.

6.2.3. Profármacos de platino (IV).

Otra de las vías de diseño de nuevos fármacos anticancerígenos de platino se basa en el desarrollo de profármacos de platino (IV), que presentan ventajas con respecto a los complejos de platino (II) ya que, tras la oxidación de Pt (II) a Pt (IV) los complejos cambian de geometría plano-cuadrada a geometría octaédrica, lo que le proporciona al complejo dos ligandos axiales adicionales. Además, los complejos de platino (IV) son cinéticamente más inertes, lo que les da la posibilidad de una administración oral (Wexselbaltt, E. *et al.* 2012).

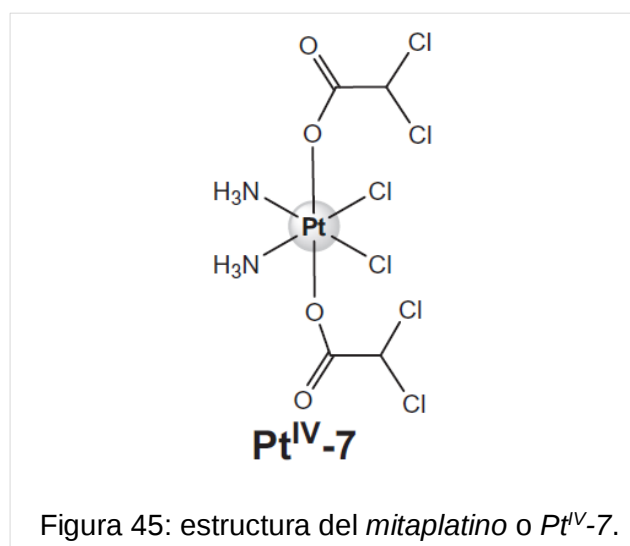
Una vez en dentro de las células cancerígenas, el complejo de platino (IV) se activará mediante un proceso de reducción (esquema 8) que produce la liberación del fármaco de platino (II) y de los dos ligandos axiales (Gibson, D. 2019).

Los ligandos axiales, tales como el hidróxido, cloro o acetato, son capaces de modificar las propiedades farmacológicas implicando una lipofilicidad mejorada, un aumento de la solubilidad, la incorporación de vectores de direccionamiento, capaces de conducir al fármaco a células cancerígenas, y moléculas bioactivas adicionales, cuyas interacciones selectivas inhiben el crecimiento y proliferación de las células cancerígenas (Gabano, E. *et al.* 2014). Por todo ello, es de esperar que los complejos de platino (IV) actúen como fármacos anticancerígenos de acción múltiple.

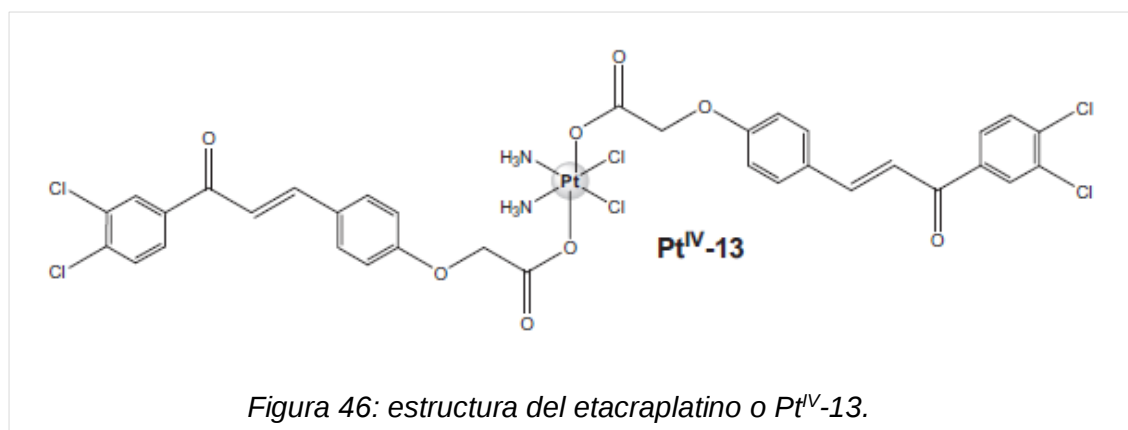


Los derivados de platino (IV) de acción múltiple pueden considerarse una forma de terapia de combinación, donde los dos ligandos axiales antiproliferativos (que impiden la reproducción de células cancerígenas), tras el proceso de reducción, se liberan en el interior de la célula cancerígena, aumentando así la probabilidad de superar la resistencia al *cis*-platino (Basu, U. *et al.* 2016).

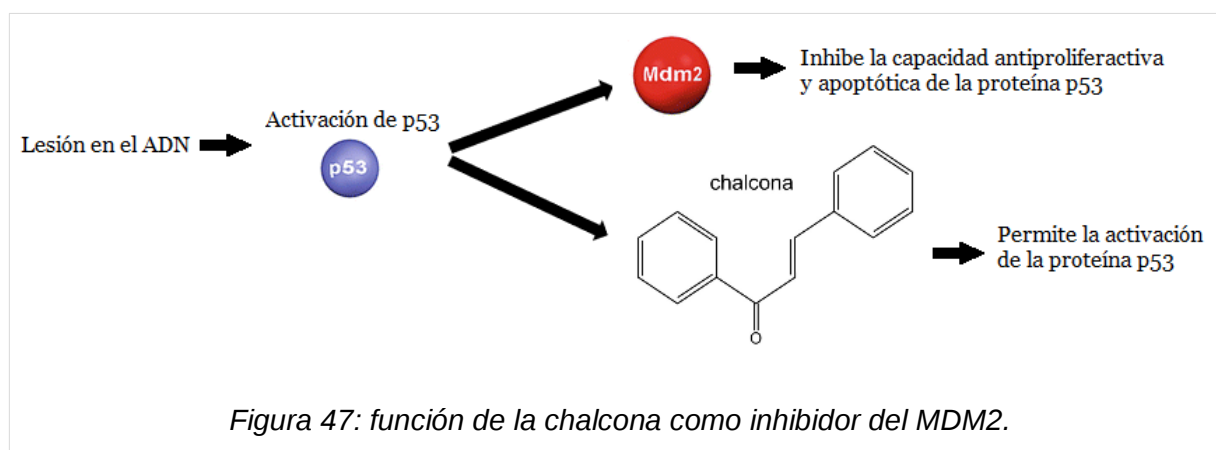
Un ejemplo sería el *mitaplatino* ($\text{Pt}^{\text{IV}}\text{-7}$, figura 45) que combina *cis*-platino con dicloroacetato (DCA), el cual puede alterar selectivamente las propiedades de las mitocondrias en las células cancerígenas. Las mitocondrias en las células cancerígenas no metabolizan la glucosa de la misma manera que las células normales, por lo tanto, el DCA, al dirigirse exclusivamente a las mitocondrias modificadas, dejando a las células normales intactas, es un ligando “diana” idóneo. El *mitaplatino*, al ingresar en la célula, puede atacar al ADN nuclear con *cis*-platino y a las mitocondrias con DCA, el cual fomenta la muerte celular de las mitocondrias, mejorando la capacidad de destruir las células cancerígenas (Dhar, S. *et al.* 2009).



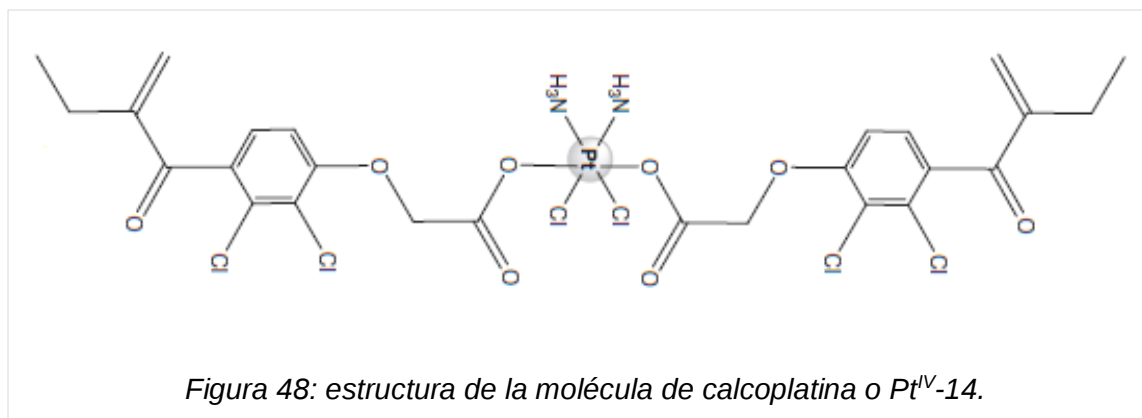
Por otro lado, destaca el *etacraplatino* (Pt^{IV} -13, figura 46), que contiene *cis*-platino y dos ligandos de ácido etacrínico coordinados axialmente, los cuales inhiben la enzima glutatión S-transferasa (GST), que es la encargada de catalizar la desintoxicación del *cis*-platino (Lee, K. G. Z. *et al.* 2018). Una vez en la célula, el *cis*-platino interactúa con el ADN formando aductos mientras, el ácido etacrínico inhibe la GST, revirtiendo la resistencia al *cis*-platino (Gibson, D. 2016).



También se están diseñando profármacos de platino (IV) con chalconas como ligandos axiales, ya que las *chalconas* (o *calconas*) muestran actividad anticancerígena. Esta actividad se debe a que las chalconas se unen a la p53 (proteína supresora de tumores) y al hacerlo pueden actuar como antagonistas del MDM2 (supresor del p53) permitiendo así que la p53 siga activo y prevenga la proliferación no controlada de células cancerígenas (figura 47) (Kenny, R. G. *et al.* 2016).



La *calcoplatina* (Pt^{IV}-14, figura 48) está compuesta por un núcleo de platino (IV) con dos chalconas coordinadas axialmente. Este complejo presenta una citotoxicidad optimizada en comparación al *cis*-platino y/o a la chalcona administrados individualmente, por lo que, la comprobación experimental plantea la dependencia de la citotoxicidad con a la proteína p53 (Wang, Y. *et al.* 2016).



4. CONCLUSIONES

Se han diseñado numerosos complejos de platino potencialmente activos para el tratamiento de diversos tipos de cáncer. Para ello, se han seguido varias estrategias de diseño; desde las más clásicas que imitan la estructura y el mecanismo de acción del *cis*-platino, hasta las menos convencionales que se desvían tanto en la estructura de éste como en el mecanismo.

Como se ha podido observar, el *cis*-platino tiene dos grandes desventajas: la toxicidad y la resistencia al fármaco. Sin embargo, sigue teniendo un papel muy importante en quimioterapia debido a su elevado éxito como antineoplásico.

La mayoría de los derivados de *cis*-platino son capaces de reducir la nefrotoxicidad, sin embargo, presentan otros efectos secundarios nocivos para la salud. Por tanto, no se puede decir que exista un fármaco ideal sin ningún efecto secundario y que presente una respuesta absoluta en el tratamiento.

Las líneas de investigación más interesantes para desarrollar nuevos complejos de platino son aquellas en las que el fármaco presente una eficaz citotoxicidad a través de un mecanismo de acción diferente al convencional del *cis*-platino.

Seleccionar como metal principal del complejo al platino (IV) ha proporcionado una mayor flexibilidad en el diseño del fármaco ya que se añaden dos ligandos axiales, los cuales, al liberarse tras la reducción, pueden incorporar pautas de direccionamiento.

Los resultados obtenidos en ensayos son motivadores para el futuro desarrollo de fármacos de platino contra el cáncer.

5. BIBLIOGRAFÍA

ALBERT, D.; DORR, RT. (1998) *New Perspectives on an Old Friend: Optimizing Carboplatin for the Treatment of Solid Tumors*. *Oncologist*, 3(1): 15-34.

ARAGÓN DE LA CRUZ, F. (1994) *América y España en el descubrimiento y la metalurgia del platino (siglo XVIII)*. Sevilla: Muñoz Moya Montraveta Editores.

BASU, U.; BANIK, B.; WEN, R.; PATHAK, R. K.; DHAR, S. (2016) "The Platin-X series: activation, targeting, and delivery" en *Dalton Trans.*, 45(33): 12992-13004. doi: 10.1039/C6DT01738J.

BOND, P, J.; LANDRIDGE, R.; JENNETTE, K. W.; LIPPARD, S. J. (1975) "X-ray fiber diffraction evidence for neighbor exclusion binding of a platinum metallointercalation reagent to DNA" en *PNAS*, 72(12): 4825-4829. doi: 10.1073/pnas.72.12.4825.

BRAÑA, M. F.; RAMOS, A. (2001) "Naphthalimides as anti-cancer agents: synthesis and biological activity" en *Curr Med Chem Anticancer Agents*, 1(3): 237-255.

BROWN T.L.; LEMAY E. JR; BURSTEN B.E. (2009) *Chemistry: The Central Science (11th Edition)*. Upper, Saddle, River, Nj: Pearson Prentice-Hall.

CAPITAN-VALLEY, L.F. (1994) "The Spanish Monopoly of Platina: Stages in the development and implementation of a policy." en *Platinum Metal Review*, 38.

CASAS, F. (2002) *Química Bioinorgánica, Síntesis, 1º edición*. Madrid: Editorial Síntesis.

CERVANTES, A., PINEDO, HM. (1987) *Resistencia múltiples a fármacos: implicaciones clínicas de un fenómeno biológico*.

CHANG R., COLLEGE W. (2002) *Química - séptima edición*. México, D. F.: McGraw-Hill.

CHOUELA, E.; CONSALVO, L.; LAPADULA, M. M. (2004) "Terapia fotodinámica" en *Arch. Argent. Dermatol*, 54: 137-140.

CLEARE, M. J.; HOESCHELE, J. D. (1973) *Studies on the antitumor activity of group VIII transition metal complexes. Part I. Platinum (II) complexes. Bioinorganic. Chem. Michigan (USA)*.

DHAR, S.; LIPPARD, S. J. (2009) "Mitaplatin, a potent fusion of cisplatin and the orphan drug dichloroacetate" en *PNAS*, 106(25): 22199-22204. doi: 10.1073/pnas.0912276106.

DEO, K. M.; ANG, D. L.; MCGHIE, B.; RAJAMANICKAM, A.; DHIMAN, A.; KHOURY, A.; HOLLAND, J.; BJELOSEVIC, A.; PAGES, B.; GORDON, C.; ALDRICH-WRIGHT, J. R. (2018) "Platinum coordination compounds with potent anticancer activity" en *Coordination Chemistry Reviews*, 375: 148-163. doi: 10.1016/j.ccr.2017.11.014.

FORONDA, V. (1793) *Disertación sobre la platina*. Madrid: Don Benito Cano.

GABANO, E.; RAVERA, M.; OSELLA, D. (2014) "Pros and cons of bifunctional platinum (IV) antitumor prodrugs: two are (not always) better than one" en *Dalton Transaction*, 43: 9813-9820. doi: 10.1039/C4DT00911H.

GAGO, F. (1998) "Stacking Interactions and Intercalative DNA Binding" en *Methods*, 14: 227-292.

GIBSON, D. (2016) "Platinum (IV) anticancer prodrugs – hypotheses and facts" en *Dalton Transactions*, 45(33): 12983-12991. doi: 10.1039/C6DT01414C.

GIBSON, D. (2019) "Multi-action Pt (IV) anticancer agents; do we understand how they work?" en *Journal of Inorganic Biochemistry*, 191: 77-84. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2018.11.008.

GONZÁLEZ M.; LOPERA-WILLIAM., D.; ARANGO-VILLA A. (1989) *Manual de Terapéutica, Corporación para Investigaciones Biológicas, 4ª edición*, Medellín (Colombia).

HARTINGER, C. G.; NAZAROV, A. A.; ASHRAF, S. M.; DYSON, P. J.; KEPPLER, B. K. (2008) "Carbohydrate-Metal Complexes and their Potential as Anticancer Agents" en *Current Medicinal Chemistry*, 15(25): 2574-2591. doi: 10.2174/092986708785908978.

HOLST, M.; GRANT, M. P.; ALDRICH-WRIGHT, J. (2011) *Metallointercalators: Target Biological Structures: The Cell, Organelles, DNA and RNA*. Viena: SpringerWienNewYork Editorial.

HU, D.; YANG, C.; LOK, C.; XING, F.; LEE, P.; et al. (2019) "Anti-Tumor Bis(N-heterocyclic carbene)Platinum(II) Complex Engages Asparagine Synthetase as an Anti-cancer Target" en *Angewandte Chemie*, doi:10.1002/anie.201904131.

JENNETTE, K. W.; GILL, J. T.; SADOWNICK, J. A.; LIPPARD, S.J. (1976) "Metallointercalation reagents. Synthesis, characterization, and structural properties of thiolato(2,2',2''-terpyridine) platinum (II) complexes" en *Journal of the American Chemical Society*, 98(20): 6159-6168. doi: 10.1021/ja00436a016.

JOHNSTONE, T. C.; ALEXANDER, S. M.; WILSON, J. J.; LIPPARD, S. J. (2014) "Oxidative Halogenation of Cisplatin and Carboplatin: Synthesis, Spectroscopy, and Crystal and Molecular Structures of Pt (IV) Prodrugs" en *Dalton Trans*, 44(1): 119–129. doi: 10.1039/c4dt02627f.

JOHNSTONE, T. C.; SUNTHARALINGAM, K.; LIPPARD, S. J. (2016) "The Next Generation of Platinum Drugs: Targeted Pt (II) Agents, Nanoparticle Delivery, and Pt (IV) Prodrugs" en *Chem. Rev*, 116(5): 3436-3486. doi: 10.1021/acs.chemrev.5b00597.

KAIM, W.; SCHWEDERSKI, B. (1995) *Bioinorganic Chemistry: Inorganic Elements in the Chemistry of Life, An Introduction and Guide*. Chichester (England): J. Wiley Y Sons Editorial.

KENNY, R. G.; CHUAH, S. W.; CRAWFORD, A.; MARMION, C. J. (2017) "Platinum (IV) Prodrugs – A Step Closer to Ehrlich's Vision?" en *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2017(12): 1596-1612. doi: 10.1002/ejic.201601278.

KIM, E.; RYE, P. T.; ESSIGMANN, J. M.; CROY, R. G. (2009) "A bifunctional platinum (II) antitumor agent that forms DNA adducts with affinity for the estrogen receptor" en *Journal of Inorganic Biochemistry*, 103(2): 256-261. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2008.10.013.

KIM, S. K.; UM, B. (2003) "An improved subgradient method for constrained nondifferentiable optimization" en *Operations Research Letters*, 14(1): 61-64. doi: 10.1016/0167-6377(93)90020-H.

KLINE, C. L. B.; EL-DEIRY, S. (2013) "Personalizing Colon Cancer Therapeutics: Targeting Old and New Mechanisms of Action" en *Pharmaceuticals*, 6(8): 988-1038. doi: 10.3390/ph6080988.

KRAUSE-HEUER, A. M.; GRÜNERT, R.; KÜHNE, S.; BUCZKOWSKA, M.; WHEATE, N. J.; et al. (2009) "Studies of the Mechanism of Action of Platinum (II) Complexes with Potent Cytotoxicity in Human Cancer Cells" en *Journal of Medicinal Chemistry*, 52(17): 5474-5484. doi: 10.1021/jm9007104.

K. S. VITOLS, Y.; MONTEJANO, T.; DUFFY, L.; POPE, G.; GRUNDLER, F. M. (1987) "Platinum-folate compounds: synthesis, properties and biological activity" en *Advances in Enzyme Regulation*, 26: 17-27. doi: 10.1016/0065-2571(87)90004-5.

LEBWOHL, D.; CANETTA, R. (1998) "Clinical development of platinum complexes in cancer therapy: an historical perspective and an update" en *European Journal of Cancer*, 34(10): 1522-1534.

LEE, K. G. Z.; BABAK, M. V.; WEISS, A.; DYSON, P. J.; NOWAK-SLIWINSKA, P. et al. (2018). "Development of an Efficient Dual-Action GST-Inhibiting Anticancer Platinum (IV) Prodrug" en *Chem. Med. Chem.*, 13(12): 1210-1217. doi: 10.1002/cmdc.201800105.

LOSKOTOVÁ, H.; BRABEC, V. (2001). "DNA interactions of cisplatin tethered to the DNA minor groove binder distamycin" en *European Journal of Biochemistry*, 266(2): 392-402. doi: 10.1046/j.1432-1327.1999.00866.x.

MA, J.; WANG, Q.; HUANG, Z.; YANG, X.; NIE, Q. et al. (2017). "Glycosylated platinum (IV) complexes as substrates for glucose transporters (GLUTs) and organic cation transporters (OCTs) exhibited cancer targeting and human serum albumin binding properties for drug delivery" en *J. Med. Chem*, 60(13): 5736-5748. doi: 10.1021/acs.jmedchem.7b00433.

MASUDA, H.; OZOLS, R.; LAI, G.; et al. (1988) *Increased DNA repair as a mechanism of acquired resistance to cis-diaminedichloroplatinum (II) in human ovarian cancer cell lines*. Bethesda (Maryland): Cancer Research.

MCDONALD, D.; HUNT, L. B. (1982) *A history of platinum*. Londres: Johnson Matthey y Co. Limited.

NIVALDO J. TRO.; WHITTEN, KENNETH J. (2011) *Temas Selectos de Química*. México, D. F.: Cengage Learning Editores, S.A.

PALUMBO, M.; GATTO, BARBARA.; MORO, S.; SISSI, CLAUDIA.; ZAGOTTO, G. (2002) "Sequence-specific interactions of drugs interfering with the topoisomerase–DNA cleavage complex" en *Biochimica et Biophysica Acta*, 1587(2-3): 145-154. doi: 10.1016/S0925-4439(02)00077-7.

PASINI, A.; ZUNINO, F. (1987) "New Cisplatin Analogues—On the Way to Better Antitumor Agents" en *Angewandte Chemie*, 26 (7), 615-624. doi: 10.1002/anie.198706151.

PATRA, M.; JOHNSTONE, T. C.; SUNTHARALLINGAM, K.; LIPPARD, S. J. (2016) "A Potent Glucose–Platinum Conjugate Exploits Glucose Transporters and Preferentially Accumulates in Cancer Cells" en *Angew. Chem. Int. Ed.*, 55(7): 2550-2554. doi: 10.1002/anie.201510551.

PETRUCCI, R. H.; HARWOOD, W. S.; HERRING, F. G. (2003) *Química General*, 8ª Ed., Madrid: Pearson Prentice Hall.

PICKARD, A. J.; LIU, F.; BARTENSTEIN, T. F.; HAINES, L. G. LEVINE, K. E.; KUCERA, G. L.; BIERBACH, U. (2014) "Redesigning the DNA-Targeted Chromophore in Platinum–Acridine Anticancer Agents: A Structure–Activity Relationship Study" en *Chemistry A European Journal*, 20(49): 16174-16187. doi: 10.1002/chem.201404845.

RAMOS, L. (1985) *Las noticias secretas de América de Jorge Juan y Antonio de Ulloa (1735-1745) Tomo I*. España: C.S.J.C.

REBECA, A. ALDERDEN; MATTHEW, D. HALL; TREVOR, W. HAMBLEY (2006) *The discovery and development of cisplatin*. Sydney (Australia): NSW Editorial.

REEDIJK, J. (2003) "New clues for platinum antitumor chemistry: kinetically controlled metal binding to DNA". Estados Unidos: National Academy of Sciences.

RODGERS, GLEN E. (1995) *Química Inorgánica: Introducción a la Química de coordinación, del estado sólido y descriptiva*, 1ra edición. Madrid: McGraw – Hill.

STREBHARDT, K.; ULLRICH, A. (2008) "Paul Ehrlich's magic bullet concept: 100 years of progress" en *Nature Reviews Cancer*, 8: 473-480.

TODD, R. C.; LIPPARD, S. J. (2009) "Inhibition of transcription by platinum antitumor compounds" en *Metallomics*, 1(4): 280–291. doi:10.1039/b907567d.

ULLOA, A.; JUAN, J. (1978) *La relación histórica del viaje a la América Meridional*, vol. 1. Madrid: Fundación Universitaria Española.

WANG, D.; LIPPARD, S. J. (2005) "Cellular processing of platinum anticancer drugs" en *Nature Reviews Drug Discovery*, 4: 307-320.

WANG, Y.; HEDBOM, A.; KOERNER, S. K.; LI, M.; JERNIGAN, F. E.; WEGIEL, B.; SUN, L. (2016) "Novel synthetic chalcones induce apoptosis in the A549 non-small cell lung cancer cells harboring a KRAS mutation" en *Bioinorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 26(23): 5703-5706. doi: 10.1016/j.bmcl.2016.10.063

WAXMAN, DJ. (1990) *Glutathione S-transferases: Role in alkylating agent resistance and possible target for modulation chemotherapy — A review*. Boston (Massachusetts): Cancer Research.

WEITMAN, S. D.; LARK, R. H.; CONEY, L. R.; FORT, D. W.; FRASCA, V.; ZURAWSKI, V. R.; KAMEN, B. A. (1992) "Distribution of the folate receptor GP38 in normal and malignant cell lines and tissues" en *Cancer Res.*, 52(12): 3396-3401.

WEXSELBALTT, E.; GIBSON, D. (2012) "What do we know about the reduction of Pt (IV) pro-drugs?" en *Journal of Inorganic Biochemistry*, 117: 220–229. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2012.06.013.

WHEATE, NJ.; BRODIE, CR.; COLLINS, JG.; KEMP, S.; ALDRICH-WRIGHT, JR. (2007) "DNA intercalators in cancer therapy: organic and inorganic drugs and their spectroscopic tools of analysis" en *Mini Rev Med Chem*, 7(6): 627-648.

YANG, M.; DENG, J.; GUO, D.; ZHANG, J.; YANG, L. et al. (2019) "A folate-conjugated platinum porphyrin complex as a new cancer-targeting photosensitizer for photodynamic therapy" en *Organic & Biomolecular Chemistry*, 21(17): 5367-5374. doi: 10.1039/C9OB00698B.