

Artículo de Divulgación

Metalofármacos en la terapia contra el cáncer

Metallopharmaceuticals in cancer therapy

Elizabeth Márquez-López¹, Esmeralda Sánchez-Pavón¹, Rodolfo Peña-Rodríguez¹,
Delia Hernández-Romero¹, José M. Rivera-Villanueva¹, Raúl Colorado-Peralta^{1*}
y David Morales-Morales^{2*}

¹ Universidad Veracruzana, Facultad de Ciencias Químicas, Orizaba, Veracruz, México

² Universidad Nacional Autónoma de México, Instituto de Química, Ciudad de México, México.

*Correspondencia: racolorado@uv.mx (Raúl Colorado-Peralta), damor@unam.mx (David Morales-Morales)

DOI: <https://doi.org/10.54167/tch.v16i3.1010>

Recibido: 08 de julio de 2022; Aceptado: 06 de septiembre de 2022

Publicado por la Universidad Autónoma de Chihuahua, a través de la Dirección de Investigación y Posgrado.

Resumen

Los metales con fines curativos se han utilizado desde las civilizaciones antiguas (china, egipcia, griega y romana). El cobre se usaba para esterilizar heridas, el oro para tratar la piel de las personas con viruela y la plata para curar heridas e infecciones. Actualmente, diversos compuestos inorgánicos se utilizan en el tratamiento de distintas enfermedades. Por ejemplo, algunas sales de aluminio, bismuto, calcio, magnesio y sodio se utilizan para los padecimientos estomacales. En cuanto al cáncer, el cisplatino fue el primer fármaco metálico utilizado en los tratamientos de quimioterapia. Además, se sabe que el trióxido de arsénico es un metalofármaco utilizado para tratar pacientes con leucemia. Incluso, otros metalofármacos a base de paladio y rutenio son excelentes agentes anticancerígenos activados por la luz que han sido aprobados en fases avanzadas de ensayos clínicos. Por lo tanto, el uso de metalofármacos en la terapia del cáncer se ha estudiado desde la década de 1960 hasta la actualidad. Durante este período, los científicos han buscado nuevos metalofármacos más eficaces, más selectivos y con menos efectos secundarios. Los esfuerzos han llevado a la consideración de una amplia variedad de metales en la tabla periódica, los cuales se discutirán en este artículo.

Palabras clave: cáncer, metalofármacos, cisplatino, relación estructura actividad, metales de transición.

Abstract

Metals for healing purposes have been used since ancient civilizations (Chinese, Egyptian, Greek and Roman). Copper was used to sterilising wounds, gold to treat the skin of people with smallpox, and silver to heal wounds and infections. Currently, various inorganic compounds are used in the treatment of various diseases. For example, some aluminium, bismuth, calcium, magnesium, and sodium salts are used for stomach ailments. Regarding cancer, cisplatin was the first metal drug used

in chemotherapy treatments. Furthermore, arsenic trioxide is known to be a metallodrug used to treat leukaemia patients. Still, other palladium- and ruthenium-based metallodrugs are excellent light-activated anticancer agents that have been approved in advanced phases of clinical trials. Therefore, the use of metallodrugs in cancer therapy has been studied from the 1960s to the present day. During this period, scientists have searched for new, more effective, more selective metallodrugs with fewer side effects. Efforts have led to the consideration of a wide variety of metals in the periodic table, which will be discussed in this article.

Keywords: cancer, metallodrugs, cisplatin, structure-activity relationship, transition metals.

1. Introducción

En los últimos meses, las principales páginas informativas de México han destacado algunos hechos relacionados con el desabasto de los medicamentos contra el cáncer. Esto motivó nuestro interés por conocer más acerca de estos fármacos, ¿Cuál es su origen?, ¿De qué están hechos? ¿cómo actúan?, etc. Por otro lado, cuando escuchamos la palabra cáncer, generalmente la asociamos a un padecimiento irreversible, lo cual no está lejos de las estadísticas, ya que de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) solo en 2020, una de cada seis muertes se debía al cáncer, lo que representaba 10 millones de muertes por año, con un estimado para 2030, de más de 20 millones de muertes por año (Hanusova *et al.*, 2015; Yadav *et al.*, 2016).

El cáncer es un padecimiento comúnmente mortal, causado por un crecimiento anormal y descontrolado de las células, las cuales invaden rápidamente todo nuestro organismo. Para comprenderlo mejor, es necesario saber que cuando la unidad básica de construcción de todo ser vivo, llamada célula, sufre un daño que no se puede reparar, muy a menudo se autodestruye, evitando que el daño se herede. Sin embargo, algunas veces las células pierden el control durante la división celular, heredando el daño a las células nuevas, lo que lleva al cáncer. Aunque no están bien establecidas sus causas, algunos autores opinan que el cáncer se origina por alteraciones en las unidades de información hereditaria en personas con defensas naturales débiles, lo cual es provocado por el consumo desmedido de tabaco y/o alcohol, por la exposición a radiaciones, por la baja ingesta de frutas y verduras, por el contacto con sustancias cancerígenas, por la obesidad y falta de actividad física, entre otras (Bose *et al.*, 2020; Lee *et al.*, 2020; Martínez-Jiménez *et al.*, 2020).

A pesar de los innumerables avances de la investigación en tratamiento y prevención, el cáncer sigue siendo una de las principales causas de muerte en todo el mundo. Hay varios tipos de cáncer, ya que afectan a varios órganos, tejidos o células (por ejemplo, colorrectal, gástrico, hígado, hueso, mama, piel, próstata, pulmón, sangre, etc.) en forma de carcinomas, linfomas, sarcomas o leucemia, cada uno de los cuales requiere un tratamiento específico (Sharma *et al.*, 2016; Wang *et al.*, 2017; Tarasov *et al.*, 2019). Además de la cirugía médica, de la terapia con radiación, de la terapia con hormonas y del estímulo a nuestras defensas naturales; la terapia química o quimioterapia es uno de los métodos más efectivos para el tratamiento del cáncer. No obstante, estos agentes químicos comerciales, tienen una eficacia limitada y producen efectos secundarios graves, que van desde la muerte de células sanas hasta el daño al corazón, al tracto gastrointestinal o al sistema nervioso central o periférico, así como a una disminución en nuestras defensas naturales ante otras enfermedades (Shrivastava *et al.*, 2017; Kanwal *et al.*, 2018; Son *et al.*, 2020).

Metalofármacos basados en platino

El uso de los metales en el campo médico se remonta al siglo XVI con algunos reportes aislados sobre la importancia terapéutica de los metales y sus compuestos en el tratamiento de diversas enfermedades, entre ellas el cáncer. Hoy en día, el número de compuestos que contienen metales es muy amplio e incluyen a antimonio (antiprotozoario), bismuto (antiulceroso), hierro (antipalúdico), oro (antiartrítico), plata (antimicrobiano), platino (anticanceroso) y vanadio (antidiabético), entre otros (Pizarro & Sadler, 2009; Wheate *et al.*, 2010; Hernández-Romero, *et al.*, 2021).

En cuanto al cáncer, el primer caso se registró en Egipto alrededor del año 1600 a.C., pero no fue hasta 1917 durante la Primera Guerra Mundial con el desarrollo del gas mostaza que la quimioterapia tomó relevancia; a pesar de ello, sus propiedades fueron reconocidas hasta 1946 para luego utilizarse en pacientes. El cisplatino se comercializa como Platinol® y recibió la aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) en 1978, se utiliza en más del 70 % de todos los pacientes con cáncer y es muy eficaz contra el cáncer de testículo, aunque también se emplea contra el cáncer de ovario, bazo, cuello uterino, mama y pulmón (Vonhoff *et al.*, 1979; Brown *et al.*, 2019).

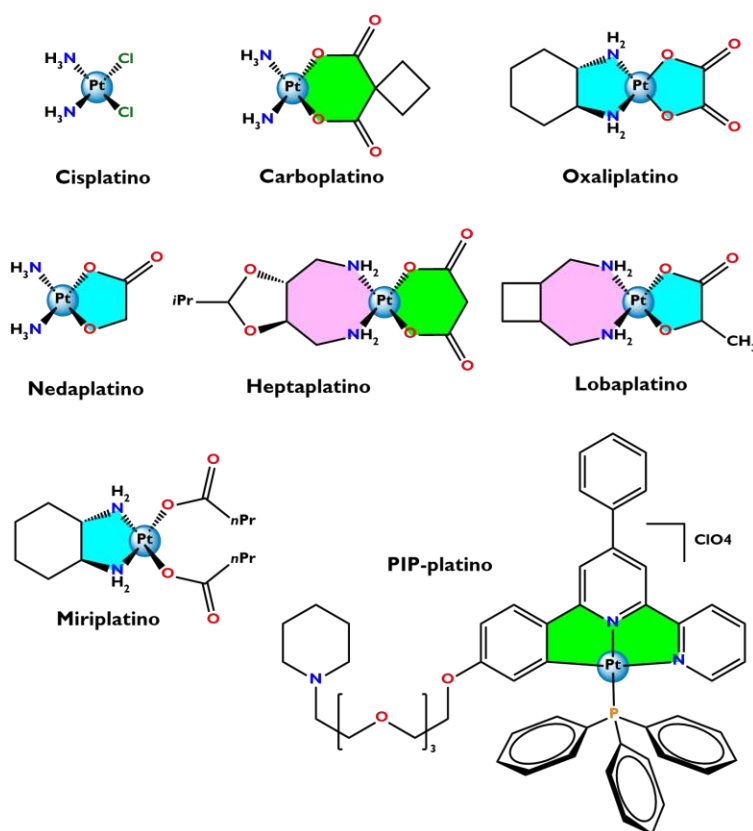


Figura 1. Estructuras moleculares de los compuestos de coordinación de platino(II) utilizados como agentes quimioterapéuticos contra el cáncer.

Figure 1. Molecular structures of platinum(II) coordination compounds used as cancer chemotherapeutic agents

Debido al daño renal y a la resistencia provocado por el cisplatino, se han sintetizado otros compuestos con este metal (Paker *et al.*, 1991; Kartalou & Essigmann, 2001), dos de ellos aprobados para su uso a nivel mundial, carboplatino (Paraplatin®) y oxaliplatino (Eloxatin®), ambos presentan menor daño renal que el cisplatino y fueron aprobados por la FDA en 1989 y 2002, respectivamente. Además, se han utilizado otros derivados del platino para el tratamiento del cáncer; tales como, nedaplatino (1995) y miriplatino (2009) en Japón, heptaplatino (1999) en Corea, lobaplatino (2003) y PIP-platino (2017) en China (McKeage, 2001; Lee *et al.*, 2009; Shimada *et al.*, 2013; Li *et al.*, 2017) (Fig. 1).

Actualmente de todos los fármacos antes descritos solo se ha reconocido el mecanismo de acción del cisplatino $[\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2]$ estableciendo que, tras la administración del medicamento, este ingresa a la célula por difusión a través de la membrana, una vez dentro se produce el desplazamiento de un átomo de cloro por una molécula de agua, las especie resultante $[\text{PtCl}(\text{H}_2\text{O})(\text{NH}_3)_2]^+$ tiene carga positiva, lo que favorece su acoplamiento al ADN con carga negativa. Posteriormente, la molécula de agua sale, concediendo la unión cruzada de platino con dos bases nitrogenadas del ADN – guanina (G) y/o adenina (A) – y el desplazamiento del segundo átomo de cloro. Esta unión en la posición N7 de las bases nitrogenadas provoca un giro en la cadena, bloqueando la replicación y división celular, lo que conduce a la muerte celular (Wang & Lippard, 2005; Dilruba & Kalayda, 2016; Johnstone *et al.*, 2016) (Fig. 2).

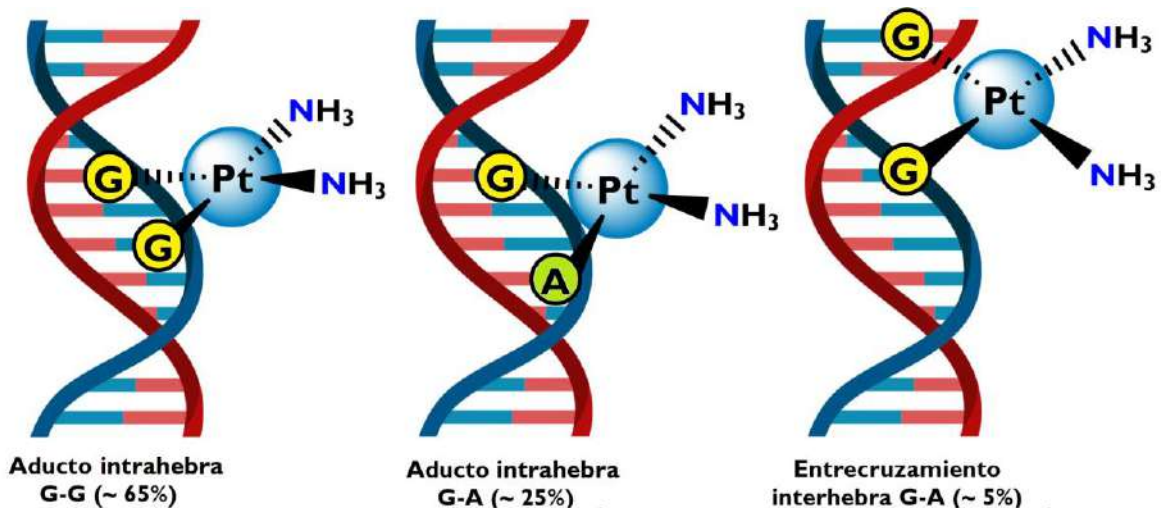


Figura 2. Mecanismo de acción del cisplatino coordinado con las bases nitrogenadas del ADN.
Figure 2. Mechanism of action of cisplatin coordinated with the nitrogenous bases of DNA.

Metalofármacos basados en otros metales

Los principales tratamientos de quimioterapia a menudo experimentan grandes obstáculos, siendo la resistencia a múltiples fármacos (MDR, por sus siglas en inglés) el mayor de ellos. Es por ello, que las células tumorales se han asociado con la resistencia a los fármacos actuales y con la evasión a sus efectos citotóxicos. Además, su limitada especificidad y selectividad, obliga a buscar nuevos compuestos basados en metales que presenten actividad antitumoral (Sharma *et al.*, 2016; Wang *et al.*, 2017; Tarasov *et al.*, 2019).

Se han dedicado grandes esfuerzos al descubrimiento de nuevos fármacos anticancerígenos, los cuales deben ser más eficaces contra las células cancerosas y tener menor citotoxicidad contra las células sanas; garantizando así, la reducción de los efectos secundarios y superando los problemas relacionados con la resistencia a los fármacos. Adicionalmente, el diseño de nuevos fármacos basados en distintos metales se ha extendido a toda la tabla periódica, centrándose principalmente en metales de transición (bloque *d*), los cuales se coordinan con ligandos heterocíclicos con potencial actividad biológica, tales como los derivados de penicilina, sulfonamida, imidazol, etc. (Shrivastava *et al.*, 2017; Kanwal *et al.*, 2018; Son *et al.*, 2020).

En este sentido, los heterociclos tienen una gran relevancia en química médica, debido a las diversas funciones farmacológicas y terapéuticas que poseen, las cuales están intrínsecamente relacionadas con su similitud estructural con muchas moléculas naturales. Esta conexión estructural les permite interactuar fácilmente con biomoléculas en los sistemas vivos (Alfonso-Herrera *et al.*, 2022). Por otro lado, los iones metálicos muestran un amplio rango de números de coordinación que les permiten unirse a numerosos ligandos heterocíclicos, interactuando con el estado redox de la célula y modificando así la viabilidad celular. En los últimos años, el desarrollo de metalofármacos basados en compuestos de coordinación se ha expandido rápidamente más allá de las moléculas diseñadas a partir de platino, abarcando una amplia variedad de metales de transición y ligandos con una estructura específica como requisito previo para un objetivo biológico o un receptor específico (Galanski *et al.*, 2003). Algunos de los ejemplos más sobresalientes se describen a continuación.

Muchos derivados de rutenio(II) y rutenio(III) ofrecen excelentes resultados en la terapia contra el cáncer (Fig. 3). Sin embargo, solo unos cuantos han escalado en las diferentes fases de ensayos clínicos (NAMI-A, KP-1019/FFC14A, KP-1339/BOLD-100, RAPTA-T, RM-175), ya que exhiben una buena actividad antitumoral, la cual está relacionada con la capacidad del rutenio para imitar al hierro, por lo que puede unirse fácilmente a la albúmina y a la transferrina, facilitando su entrada en las células tumorales *vía* endocitosis (Antonarakis & Emadi, 2010). Se cree que la forma en que estos compuestos interactúan con el ADN es muy similar al mecanismo del platino(II) (Groessler *et al.*, 2010). NAMI-A se utiliza para disminuir la metástasis de cánceres de mama, pulmón y melanoma (Palermo *et al.*, 2016), y no muestra actividad en tumores sólidos (Rademaker-Lakhai *et al.*, 2004).

KP-1019 o FFC14A se ha probado en el tratamiento del cáncer de colon con muy buenos resultados (Trondl *et al.*, 2014). KP-1339/BOLD-100 se ha probado en pacientes con cánceres gastrointestinales avanzados en combinación con otros fármacos quimioterapéuticos (Alessio y Messori, 2019; Wang *et al.*, 2020).

RAPTA-T se ha probado contra el carcinoma de mama, y disminuye la metástasis en el cáncer de pulmón (Bergamo *et al.*, 2008; Lee *et al.*, 2017). En el caso de RM-175 es eficaz contra el cáncer de mama (Bergamo *et al.*, 2010) y se cree que puede intercalarse en la doble cadena del ADN causando mayor daño que el cisplatino (Chen, *et al.*, 2003), lo cual también hace que los mecanismos de reparación sean menos eficientes y; en consecuencia, no se presente la resistencia a los medicamentos (Aird *et al.*, 2002). Es importante mencionar que por el momento ninguno de los metalofármacos de rutenio antes mencionados se comercializa ya que la mayoría aún se encuentra en ensayos clínicos.

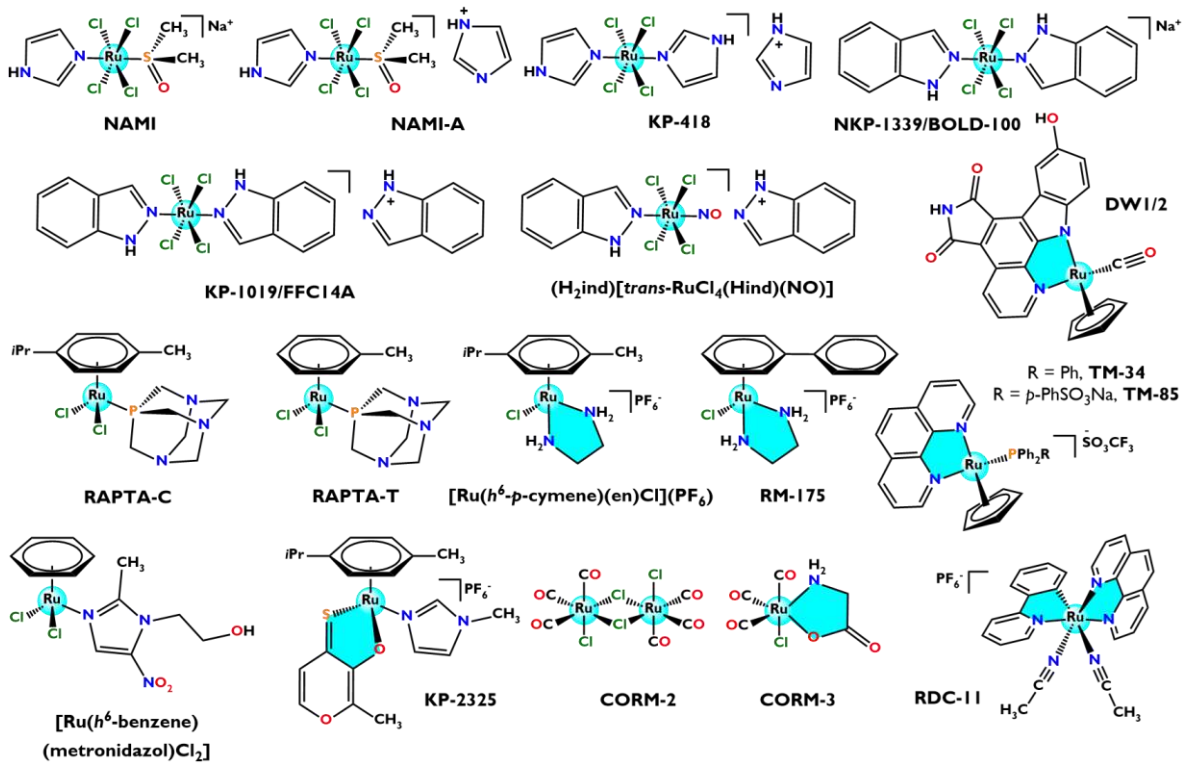


Figura 3. Estructuras moleculares de los compuestos de coordinación de rutenio(II/III) utilizados como agentes quimioterapéuticos contra el cáncer.

Figure 3. Molecular structures of ruthenium(II/III) coordination compounds used as cancer chemotherapeutic agents.

Los dihaluros de titanoceno (dicloruro de titanoceno y titanoceno “Y”) son derivados de titanio(IV), que presentan menor toxicidad que los derivados de platino(II) y cuando se hidrolizan forman hidróxido de titanio que es inerte (Ganot *et al.*, 2018). El dicloruro de titanoceno no provoca lesiones renales, razón por la cual se ha utilizado en el cáncer de riñón y de mama (Meléndez, 2002). No obstante, el dicloruro de titanoceno es muy inestable y ha mostrado poca eficacia, por lo que ya no se usa.

Si bien se ha demostrado que el titanoceno “Y” induce la apoptosis en tumores sólidos como en la leucemia y los linfomas, se ha probado que junto con la vincristina han demostrado un efecto sinérgico, siendo capaces de prevenir la resistencia de las células cancerígenas (Erleben *et al.*, 2010). El Budotitano ha demostrado ser activo contra tumores sólidos que tienen resistencia al cisplatino, sin embargo, su uso está limitado por las lesiones que provoca en el hígado (Schillin *et al.*, 1996) (Fig. 4).

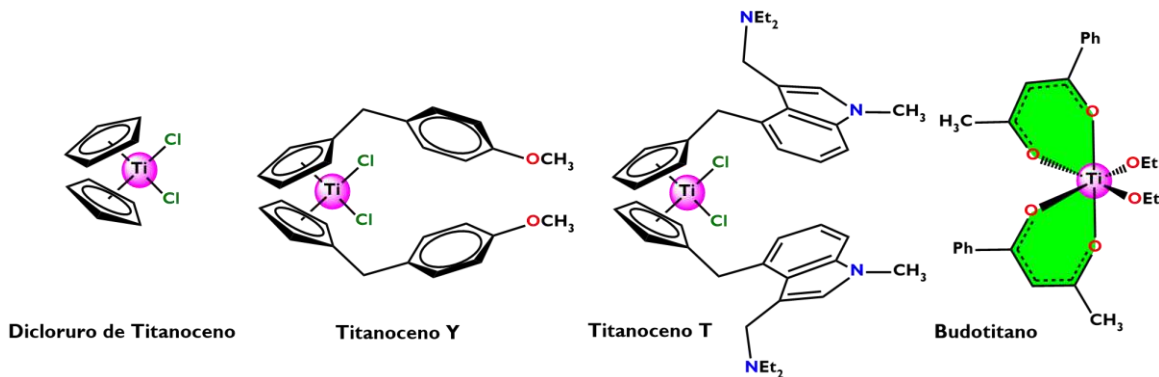


Figura 4. Estructuras moleculares de los compuestos de coordinación de titanio(IV) utilizados como agentes quimioterapéuticos contra el cáncer.

Figure 4. Molecular structures of titanium(IV) coordination compounds used as cancer chemotherapeutic agents.

Por otro lado, se ha reportado que galio(III) tiene propiedades antitumorales, este elemento no puede cambiar fácilmente su estado de oxidación, provocando que cuando se une a una proteína, pierda su función y con ello provoque la muerte celular (Dabrowiak, 2017). Empero, uno de los principales inconvenientes es que el ion galio(III) reacciona con el agua dando lugar a compuestos que precipitan (Gómez-Ruiz, 2010). El nitrato de galio(III) también ha demostrado eficacia contra linfomas (Warrell, *et al.*, 1983), carcinoma de vejiga (Crawford *et al.*, 1991) y ciertos carcinomas resistentes al cisplatino (Malfetano *et al.*, 1991). No obstante, en ensayos preclínicos provocó lesiones en el riñón, como efecto secundario cuando se administra *vía* intravenosa (Newman *et al.*, 1979). En el maltolato de galio(III), el centro metálico tiene un radio molecular cercano al hierro y puede unirse a la enzima ribonucleótido reductasa, inhibiendo la actividad mitocondrial y; en consecuencia, retrasando el crecimiento del glioblastoma (Chitambar *et al.*, 2018). KP-46 se ha probado contra melanomas (Valiahdi *et al.*, 2009) y se ha visto que actúa sobre enzimas dependientes del calcio(II), llamadas calpaínas que intervienen en el ciclo celular, reemplazando al ión calcio(II) en su sitio activo e induciendo la apoptosis (Jungwirth *et al.*, 2014) (Fig. 5).

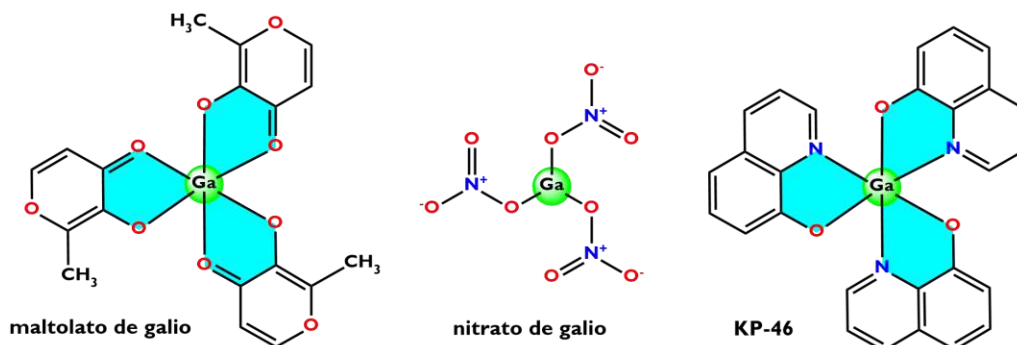


Figura 5. Estructuras moleculares de los compuestos de coordinación de titanio(IV) utilizados como agentes quimioterapéuticos contra el cáncer.

Figure 5. Molecular structures of titanium(IV) coordination compounds used as cancer chemotherapeutic agents.

La auranofina que contiene oro(I), se ha probado contra el cáncer de ovario, de mama y de pulmón (Liu *et al.*, 2013), así como contra la leucemia linfocítica crónica (Liu *et al.*, 2011). El modo de acción de la auranofina implica la inhibición de las catepsinas (Gunatilleke & Barrios, 2008) y enzimas que contienen azufre, como la tiorredoxina reductasa. Esta enzima es importante para mantener el estado redox dentro de la célula, en el cáncer, al inhibir la tiorredoxina reductasa; permitiendo un aumento del estrés oxidativo celular provocando apoptosis (Onodera *et al.*, 2019). Además, se han informado otros compuestos de oro con propiedades antitumorales, tales como los fosfanos de oro(I) y los compuestos heterometálicos de oro y titanio, cuyo modo de acción es la disfunción mitocondrial o autofagia (Fernández-Gallardo *et al.*, 2015; Humphreys *et al.*, 2007). AuL7 es un compuesto con actividad antimetastásica potencial, ya que inhibe la polimerización de tubulina y la topoisomerasa II, aumentando el estrés oxidativo y las caspasas, lo que provoca la detención celular y la apoptosis (Rackham *et al.*, 2007; Tial *et al.*, 2011; Iacopetta *et al.*, 2020) (Fig. 6).

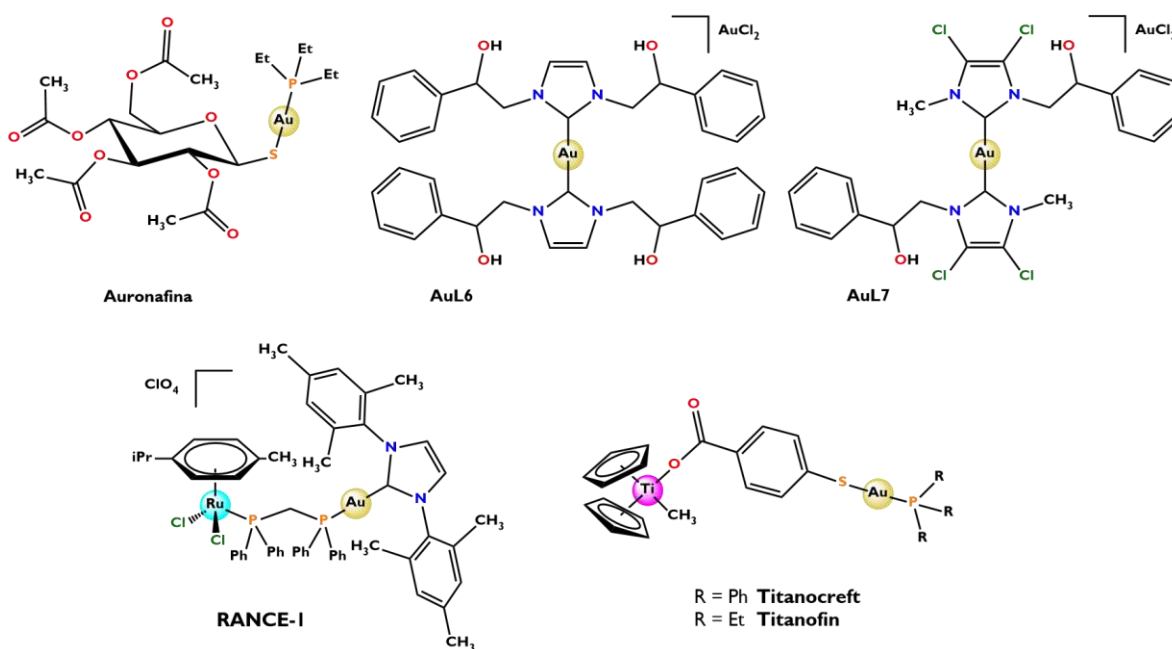


Figura 6. Estructuras moleculares de los compuestos de coordinación de oro(I) utilizados como agentes quimioterapéuticos contra el cáncer.

Figure 6. Molecular structures of gold(I) coordination compounds used as cancer chemotherapeutic agents.

Finalmente, los compuestos de coordinación de cobre(II) han mostrado actividad contra el cáncer de colon a través de la inducción de estrés oxidativo en el retículo endoplásmico. Los derivados de cobre (II) pueden unirse al ADN sin la formación de aductos covalentes, ya sea a través de enlaces intercalados o electrostáticos que generan especies reactivas de oxígeno que dañan el citoplasma, las mitocondrias y el ADN. Algunos complejos de cobre inhiben las topoisomerasas I y II, lo que provoca daños graves en el ADN, detención del ciclo celular y muerte celular.

Conclusiones y perspectivas

Sin duda, el cáncer sigue siendo uno de los principales retos a vencer en los siguientes años. Como hemos señalado a lo largo de este documento, los tratamientos de quimioterapia siguen siendo una de nuestras principales armas para combatir el cáncer. Por lo tanto, es necesario encontrar otros compuestos con actividad más específica, capaces de distinguir entre diferentes tipos de cáncer, pero también más selectivos, capaces de distinguir entre células cancerígenas y células sanas. Lo anterior, sumado a la gran cantidad de efectos secundarios conferidos a los derivados del platino, hacen suponer que tarde o temprano otros metales, principalmente del bloque d, podrán ofrecer mejores alternativas. Hasta ahora, solo unos pocos derivados de rutenio, titanio, galio, oro, cobre y zinc, han llegado a los ensayos clínicos, pero ninguno aun ha logrado superar esta barrera. En este sentido, el uso de ligandos orgánicos versátiles, capaces de formar compuestos de coordinación estables, ofrece una alternativa real, que se está estudiando por diversos grupos de investigación. Además, los metales de la primera fila de transición son los más estudiados, principalmente el cobre, ya que la mayoría de sus sales comerciales son baratas y las condiciones de síntesis son fáciles, ya que no requieren ausencia de humedad, ni atmósfera inerte. Lo anterior nos hace suponer, que en un futuro cercano tendremos metalofármacos al alcance de nuestro presupuesto.

Agradecimientos

Los autores de este trabajo agradecemos el apoyo académico de la Universidad Veracruzana (UV) y la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), así como el apoyo del Programa para el Desarrollo Profesional Docente (PRODEP) que permite el fortalecimiento del Cuerpo Académico "Química Básica y Aplicada" (UV-CA-160). David Morales-Morales en especial agradece al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) y al Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT) de la Dirección General de Asuntos del Personal Académico (DGAPA).

Conflicto de interés

Los autores confirman que no tienen ningún tipo de ventaja económica o relación privada que pueda interferir o impedir la publicación de este trabajo.

Referencias

- Alessio E., Messori L. (2019) NAMI-A and KP1019/1339, two iconic ruthenium anticancer drug candidates face-to-face: A case story in medicinal inorganic chemistry, *Molecules* 24(10), 1995. <https://doi.org/10.3390/molecules24101995>
- Aird, R. E., Cummings, J., Ritchie, A. A., Muir, M., Morris, R. E., Chen, H., Sadler, P. J. Jodrell, D.I. (2002) *In vitro* and *in vivo* activity and cross resistance profiles of novel ruthenium(II)

- organometallic arene complexes in human ovarian cancer, *Brit. J. Cancer* 86(10), 1652–1657. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600290>
- Antonarakis, E. S., Emadi, A. (2010) Ruthenium-based chemotherapeutics: Are they ready for prime time? *Cancer Chemoth. Pharm.* 66(1), 1–9. <https://doi.org/10.1007/s00280-010-1293-1>
- Bergamo, A., Masi, A., Dyson, P. J., Sava, G. (2008) Modulation of the metastatic progression of breast cancer with an organometallic ruthenium compound, *Int. J. Oncol.* 33(6), 1281–1289. <https://doi.org/10.3892/ijo.00000119>
- Bergamo, A., Masi, A., Peacock, A. F. A., Habtemariam, A., Sadler, P. J., Sava, G. (2010) *In vivo* tumour and metastasis reduction and *in vitro* effects on invasion assays of the ruthenium RM175 and osmium AFAP51 organometallics in the mammary cancer model, *J. Inorg. Biochem.* 104(1) 79–86. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2009.10.005>
- Bose, S., Allen, A. E., Locasale, J. W. (2020) The molecular link from diet to cancer cell metabolism, *Mol. Cell* 78(6), 1034–1044. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2020.05.018>
- Brown, A., Kumar, S., Tchounwou, P. B. (2019) Cisplatin-based chemotherapy of human cancers, *J. Cancer Sci. Ther.* 11(4), 97. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7059781/pdf/nihms-1032734.pdf>
- Chen, H., Parkinson, J. A., Morris, R. E., Sadler, P. J. (2003) Highly selective binding of organometallic ruthenium ethylenediamine complexes to nucleic acids: novel recognition mechanisms, *J. Am. Chem. Soc.* 125(1), 173–186. <https://doi.org/10.1021/ja027719m>
- Chitambar, C. R., Al-Gizawiy, M. M., Alhajala, H. S., Pechman, K. R., Wereley, J. P., Wujek, R., Clark, P. A. Kuo, J. S., Antholine, W. E., Schmainda, K. M. (2018) Gallium maltolate disrupts tumor iron metabolism and retards the growth of glioblastoma by inhibiting mitochondrial function and ribonucleotide reductase, *Mol. Cancer Ther.* 17(6), 1240–1250. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-17-1009>
- Crawford, E. D., Saiers, J. H., Baker, L. H., Costanzi, J. H., Bukowski, R. M. Gallium nitrate in advances bladder carcinoma: Southwest oncology group study, *Urology* 38(4) (1991) 355–357. [https://doi.org/10.1016/0090-4295\(91\)80152-w](https://doi.org/10.1016/0090-4295(91)80152-w)
- Dabrowiak, J. C. Platinum drugs for treating cancer. In: *Metals in medicine*, second ed., (Eds. Dabrowiak, J.C. Atwood, D. A., Meyer, G., Crabtree, R. H., Woollins, J. D.) Wiley-Blackwell, 2017, pp 91–156. <https://doi.org/10.1002/9781119191377.ch3>
- Dilruba, S. Kalayda, G. V. (2016) Platinum-based drugs: Past, present and future, *Cancer Chemoth. Pharm.* 77(6), 1103–1124. <https://doi.org/10.1007/s00280-016-2976-z>
- Erleben, A., Claffey, J., Tacke, M. (2010) Binding and hydrolysis studies of antitumoural titanocene dichloride and Titanocene Y with phosphate diesters, *J. Inorg. Biochem.* 104(4), 390–396. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2009.11.010>
- Fernández-Gallardo J., Elie B. T., Sadhukha T., Prabha S., Sanaú M., Rotenberg S. A., Ramos J. W. Contel M. (2015) Heterometallic titanium–gold complexes inhibit renal cancer cells *in vitro* and *in vivo*, *Chem. Sci.*; 6(9), 5269–5283. <https://doi.org/10.1039/C5SC01753J>
- Galanski, M., Arion, V. B., Jakupec, M. A.; Keppler, B. K. (2003) Recent developments in the field of tumor-inhibiting metal complexes, *Curr. Pharm. Des.* 9(25), 2078–2089. <https://doi.org/10.2174/1381612033454180>
- Ganot, N., Briatbard, O., Gammal, A., Tam, J., Hochman, J., Tshuva, E. Y. (2018) *In vivo* anticancer activity of a nontoxic inert phenolato titanium complex: high efficacy on solid tumors alone and

- combined with platinum drugs, *ChemMedChem* 13(21), 2290–2296. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201800551>
- Gómez-Ruiz, S. (2010) Evolución y desarrollo de complejos metálicos con aplicación potencial como agentes antitumorales, *Ann. R. Soc. Esp. Quím.* 106(1), 13–21. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3184655>
- Groessler, M., Tsybin, Y. O., Hartinger, C. G., Keppler, B. K., Dyson, P. J. (2010) Ruthenium *versus* platinum: Interactions of anticancer metallodrugs with duplex oligonucleotides characterised by electrospray ionisation mass spectrometry. *J. Biol. Inorg. Chem.* 15(5), 677–688. <https://doi.org/10.1007/s00775-010-0635-0>
- Gunatilleke, S. S., Barrios, A. M. (2008) Tuning the Au(I)-mediated inhibition of cathepsin B through ligand substitutions, *J. Inorg. Biochem.* 102(3), 555–563. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2007.10.019>
- Hanusova, V., Skalova, L., Kralova, V., Matouskova, P. (2015) Potential anti-cancer drugs commonly used for other indications, *Curr. Cancer Drug Tar.* 15(1), 35–52. <https://doi.org/10.2174/1568009615666141229152812>
- Hernández-Romero, D., Rosete-Luna, S., López-Monteon, A., Chavez-Piña, A., Pérez-Hernández, N., Marroquín-Flores, J., Cruz-Navarro, J. A., Pesado-Gómez, G., Morales-Morales, D., Colorado-Peralta, R. (2021) First-row transition metal compounds containing benzimidazole ligands: An overview of their anticancer and antitumor activity, *Coordin. Chem. Rev.* 439, 213930. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2021.213930>
- Humphreys A. S., Filipovska A., Berners-Price S. J., Koutsantonis G. A., Skelton B. W., White A. H. (2007) Gold(I) chloride adducts of 1,3-bis(di-2-pyridylphosphino)propane: synthesis, structural studies and antitumour activity, *Dalton T.* 4943–4950. <https://doi.org/10.1039/B705008A>
- 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, *Chem. Rev.* 116(5), 3436–3486. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00597>
- Jungwirth, U., Gojo, J., Tuder, T., Walko, G., Holcman, M., Schöfl, T. Nowikovskiy, K., Wilfinger, N., Schoonhoven, S., Kowol, C. R., Lemmens-Gruber, R., Heffeter, P., Keppler, B. K., Berger, W. (2014) Calpain-mediated integrin deregulation as a novel mode of action for the anticancer gallium compound KP46, *Mol. Cancer Ther.* 13(10), 2436–2449. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-14-0087>
- Kanwal, A., Saddique, F. A., Aslam, S., Ahmad, M., Zahoor, A. F., Mohsin, N.-A. (2018) Benzimidazole ring system as a privileged template for anticancer agents, *Pharm. Chem. J* + 51(12), 1068-1077. <https://doi.org/10.1007/s11094-018-1742-4>
- Kartalou, M., Essigmann, J. M. (2001) Mechanisms of resistance to cisplatin, *Mutat Res-Fund. Mol. M.* 478(1–2), 23–43. [https://doi.org/10.1016/s0027-5107\(01\)00141-5](https://doi.org/10.1016/s0027-5107(01)00141-5)
- Iacopetta D., Rosano C., Sirignano M., Mariconda A., Ceramella J., Ponassi M., Saturnino C., Sinicropi M. S., Longo P. (2020) Is the way to fight cancer paved with gold? Metal-based carbene complexes with multiple and fascinating biological features, *Pharmaceuticals* 13(5), 91. <https://doi.org/10.3390/ph13050091>
- Lee, K. H., Hyun, M. S., Kim, H.-K., Jin, H. M., Yang, J., Song, H. S., Do, Y. R., Ryoo, H. M., Chung, J. S., Zang, D. Y., Do, Y. R., Ryoo, H. M., Chung, J. S., Zang, D. Y., Lim, H.-Y., Jin, J. Y., Yim, C. Y., Park, H. S., Kim, J. S., Sohn, C. H., Lee, S. N. (2009) Randomized, multicenter, phase III trial of

- heptaplatin 1-hour infusion and 5-fluorouracil combination chemotherapy comparing with cisplatin and 5-fluorouracil combination chemotherapy in patients with advanced gastric cancer, *Cancer Res. Treat.* 41(1), 12–18. <https://doi.org/10.4143/crt.2009.41.1.12>
- Lee, N., Spears, M. E., Carlisle, A. E., Kim, D. (2020) Endogenous toxic metabolites and implications in cancer therapy, *Oncogene* 39, 5709–5720. <https://doi.org/10.1038/s41388-020-01395-9>
- Lee, R. F. S., Escrig, S., Maclachlan, C., Knott, G. W., Meibom, A., Sava, G., Dyson, P. J. (2017) The differential distribution of RAPTA-T in non-invasive and invasive breast cancer cells correlates with its anti-invasive and anti-metastatic effects, *Int. J. Mol. Sci.* 18(9), 1869. <https://doi.org/10.3390/ijms18091869>
- Li J., He X., Zou Y., Chen D., Yang L., Rao J., Chen H., Chan M. C. W., Li L., Guo Z., Zhang L. W., Chen, C. (2017) Mitochondria-targeted platinum(ii) complexes: dual inhibitory activities on tumor cell proliferation and migration/invasion via intracellular trafficking of β -catenin. *Metallomics* 9(6), 726–733. <https://doi.org/10.1039/C6MT00188B>
- Liu, C., Liu, Z., Li, M., Li, X., Wong, Y.-S., Ngai, S.-M., Zheng, W., Zhang, Y., Chen, T. (2013) Enhancement of auranofin-induced apoptosis in MCF-7 human breast cells by selenocystine, a synergistic inhibitor of thioredoxin reductase, *Plos One* 8(1), e53945. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053945>
- Liu, J. J., Liu, Q., Wei, H. L., Yi, J., Zhao, H. S., Gao, L. P. (2011) Inhibition of thioredoxin reductase by auranofin induces apoptosis in adriamycin-resistant human K562 chronic myeloid leukemia cells, *Pharmazie* 66(6), 440–444. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21699084/>
- Malfetano, J. H., Blessing, J. A., Adelson, M. D. (1991) A phase II trial of gallium nitrate (NSC #15200) in previously treated ovarian carcinoma. A gynecologic oncology group study, *Am. J. Clin. Oncol. Canc.* 14(4), 349–351. <https://doi.org/10.1097/00000421-199108000-00015>
- Martínez-Jiménez, F., Muiños, F., Sentís, I., Deu-Pons, J., Reyes-Salazar, I., Arnedo-Pac, C., Mularoni, L., Pinch, O., Bonet, J., Kranas, H., González-Pérez, A., López-Bigas, N. (2020) A compendium of mutational cancer driver genes. *Nat. Rev. Cancer* 20, 555–572. <https://doi.org/10.1038/s41568-020-0290-x>
- McKeage, M. J. (2001) Lobaplatin: A new antitumour platinum drug, *Expert Opin. Inv. Drug.* 10(1), 119–128. <https://doi.org/10.1517/13543784.10.1.119>
- Meléndez, E. (2002) Titanium complexes in cancer treatment, *Crit. Rev. Oncol. Hemat.* 42(3), 309–315. [https://doi.org/10.1016/s1040-8428\(01\)00224-4](https://doi.org/10.1016/s1040-8428(01)00224-4)
- Newman, R. A., Brody, A. R., Krakoff, I. H. (1979) Gallium nitrate (NSC-15200) induced toxicity in the rat. A pharmacologic, histopathologic and microanalytical investigation, *Cancer* 44(5), 1728–1740. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197911\)44:5<1728::aid-cnrcr2820440529>3.0.co;2-s](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197911)44:5<1728::aid-cnrcr2820440529>3.0.co;2-s)
- Onodera, T., Momose, I., Kawada, M. (2019) Potential anticancer activity of auranofin, *Chem. Pharm. Bull.* 67(3), 186–191. <https://doi.org/10.1248/cpb.c18-00767>
- Paker, R. J., Eastman, A., Bostick-Bruton, F., Reed, E. (1991) Acquired cisplatin resistance in human ovarian cancer cells is associated with enhanced repair of cisplatin-DNA lesions and reduced drug accumulation, *J. Clin. Invest.* 87(3), 772–777. <https://doi.org/10.1172/JCI115080>
- Palermo, G., Magistrato, A., Riedel, T., von Erlach, T., Davey, C. A., Dyson, P. J., Rothlisberger, U. (2016) Fighting cancer with transition metal complexes: From naked DNA to protein and chromatin targeting strategies, *ChemMedChem* 11(12), 1199–1210. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201500478>

- Pizarro, A. M., Sadler, P. J. (2009) Unusual binding modes for metal anticancer complexes, *Biochimie* 91(10), 1198–1211. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2009.03.017>
- Rackham O., Nichols S. J., Leedman P. J. , Berners-Price S. J. , Filipovska A. A. (2007) Gold(I) phosphine complex selectively induces apoptosis in breast cancer cells: implications for anticancer therapeutics targeted to mitochondria, *Biochem. Pharmacol.* 74(7), 992–1002. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2007.07.022>
- Rademaker-Lakhai, J. M., van den Bongard, D., Pluim, D., Beijnen, J.H., Schellens, J.H.M. (2004) A phase I and pharmacological study with imidazolium-*trans*-DMSO-imidazole-tetrachlororuthenate, a novel ruthenium anticancer agent, *Clin. Cancer Res.* 10(11) 3717–3727. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-03-0746>
- Schilling, T., Keppler, K. B., Heim, M. E., Niebch, G., Dietzfelbinger, H., Rastetter, J., Hanauske, A.-R. (1996) Clinical phase I and pharmacokinetic trial of the new titanium complex budotitane, *Invest. New Drug.* 13(4), 327–332. <https://doi.org/10.1007/BF00873139>
- Sharma, R. A., Plummer, R., Stock, J. (2016) (on behalf of the NCRI CTRad academia-pharma joint working group). Clinical development of new drug–radiotherapy combinations. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 13, 627–642. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2016.79>
- Shimada, M., Itamochi, H., Kigawa, J., (2013) Nedaplatin: A cisplatin derivative in cancer chemotherapy, *Cancer Manag. Res.* 5, 67–76. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S35785>
- Shrivastava, N., Naim, M. J., Alam, M. J., Nawaz, F., Ahmed, S. Alam, O. (2017) Benzimidazole scaffold as anticancer agent: Synthetic approaches and structure-activity relationship, *Arch. Pharm.* 350(6), e1700040 1–80. <https://doi.org/10.1002/ardp.201700040>
- Son, D.-S., Lee, E.-S. Adunyah, S. E. (2020) The antitumor potentials of benzimidazole anthelmintics as repurposing drugs, *Immune Netw.* 20(4), e29, 1–20. <https://doi.org/10.4110/in.2020.20.e29>
- Tarasov, V. V., Chubarev, V. N., Ashraf, G. M., Dostdar, S. A., Sokolov, A. V., Melnikova, T. I., Sologova, S. S., Grigorevskich, E. M., Makhmutova, A., Kinzirsky, A. S., Klochkov, S. G., Aliev, G. (2019) How cancer cells resist chemotherapy: Design and development of drugs targeting protein-protein interactions, *Curr. Top. Med. Chem.* 19(6), 394–412. <https://doi.org/10.2174/1568026619666190305130141>
- Tian S., Siu F.-M., Kui S. C. F., Lok C.-N., Che C.-M. (2011) Anticancer gold(I)–phosphine complexes as potent autophagy-inducing agents, *Chem. Commun.* 47(33), 9318–9320. <https://doi.org/10.1039/C1CC11820J>
- Trondl, R., Heffeter, P., Kowol, C. R., Jakupec, M. A., Berger, W., Keppler, B. K. NKP-1339, the first ruthenium-based anticancer drug on the edge to clinical application, *Chem. Sci.* 5(8), (2014) 2925–2932. <https://doi.org/10.1039/C3SC53243G>
- Valiahdi, S. M., Heffeter, P., Jakupec, M. A., Marculescu, R., Berger, W., Rappersberger, K., Keppler, B.K. (2009) The gallium complex KP46 exerts strong activity against primary explanted melanoma cells and induces apoptosis in melanoma cell lines, *Melanoma Res.* 19(5), 283–293. <https://doi.org/10.1097/CMR.0b013e32832b272d>
- Vonhoff, D. D., Schilsky, R., Reichert, C. M., Reddick, R. L., Rozencweig, M., Young, R. C., Muggia, F. M. (1979) Toxic effects of *cis*-dichlorodiammineplatinum(II) in man, *Cancer Treat. Rep.* 63(9–10), 1527–1531. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/387223/>
- Wang, D., Lippard, S. J. (2005) Cellular processing of platinum anticancer drugs, *Nat. Rev. Drug. Discov.* 4(4), 307–320. <https://doi.org/10.1038/nrd1691>

- Wang, J., Seebacher, N., Shi, H., Kan, Q., Duan, Z. (2017) Novel strategies to prevent the development of multidrug resistance (MDR) in cancer, *Oncotarget* 8(48), 84559–84571. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.19187>
- Wang Y., Jin J., Shu L., Li T., Lu S., Subarkhan M.K.M., Chen C., Wang H. (2020) New organometallic ruthenium(II) compounds synergistically show cytotoxic, antimetastatic and antiangiogenic activities for the treatment of metastatic cancer. *Chemistry*, 26(66), 15170–15182. <https://doi.org/10.1002/chem.202002970>
- Warrell Jr, R. P., Coonley, C. J., Straus, D. J., Young, C. W. (1983) Treatment of patients with advanced malignant lymphoma using gallium nitrate administered as a seven-day continuous infusion, *Cancer* 51(11), 1982–1987. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19830601\)51:11<1982::aid-cncr2820511104>3.0.co;2-1](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19830601)51:11<1982::aid-cncr2820511104>3.0.co;2-1)
- Wheate, N. J., Walker, S., Craig, G. E., Oun, R. (2010) The status of platinum anticancer drugs in the clinic and in clinical trials, *Dalton T.* 39(35), 8113–8127. <https://doi.org/10.1039/c0dt00292e>
- Yadav, S., Narasimhan, B., kaur, H. (2016) Perspectives of benzimidazole derivatives as anticancer agents in the new era, *Anti-Cancer Agent. Med. Chem.* 16(11), 1403–1425. <https://doi.org/10.2174/1871520616666151103113412>

2022 TECNOCENCIA CHIHUAHUA.

Esta obra está bajo la Licencia Creative Commons Atribución No Comercial 4.0 Internacional.



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>