



REVIEW

La nueva generación de medicamentos a base de complejos de platino para combatir el cáncer.

D. Cruz Pérez, I. J. Moctezuma García, A. Torres Santiago

Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Coyoacán, 04510 Ciudad de México, México.

México, CDMX., a 22 de enero de 2021

Resumen

El cisplatino ha demostrado ser uno de los mejores tratamientos para combatir algunos tipos de cáncer, desde tumores hasta cánceres en etapas III y IV, sin embargo en los últimos años se han desarrollado análogos de nueva generación para ampliar el acceso a mejores tratamientos con un mayor espectro de actividad y efectividad, además de menores efectos secundarios así como una menor resistencia generada por las células. Este es el caso del satraplatino, un medicamento innovador que en los últimos años ha llamado la atención de la comunidad científica y médica alrededor del mundo por lo que compararemos estos dos compuestos y veremos si en un futuro es posible que el satraplatino se vuelva el medicamento contra el cáncer por excelencia.

Abstract

The cisplatin has demonstrated to be one of the most successful treatments against some kinds of cancer, from

tumours to stage III and stage IV cancer, however, in the last few years new generation cisplatin analogues has been developed to enhance the access to better treatments with a higher activity and effectiveness spectrums, besides less side effects and a lower resistance against the drugs. This is the case of satraplatin, an innovative drug that has caught the attention of the scientific and medical community around the world so we will compare these two platinum compounds to see if it's possible that the satraplatin becomes the "next" drug against cancer.

Introducción

Con el paso de los años y con el gran avance tecnológico que se ha desarrollado en las últimas décadas, se ha buscado la forma de tratar uno de los mayores males que la humanidad enfrenta, el cáncer.

El cáncer es actualmente una de las principales causas de muerte en todo el mundo. Aproximadamente 14 millones de nuevos casos de cáncer se registran anualmente, y la tasa de muerte por ellos

es de aproximadamente 8.2 millones de personas. El cáncer es el resultado de la transformación de células normales en células tumorales en un proceso de múltiples etapas como resultado de interacciones entre factores genéticos y ambientales, incluidos carcinógenos físicos, químicos y biológicos. El elevado número de enfermedades registradas, su diferenciación, así como las dificultades de curación han llevado a que se gasten millones de dólares en el desarrollo de medicamentos contra el cáncer.

Este problema ha llevado a muchos científicos y médicos a realizar experimentos para descubrir nuevos tratamientos y como resultado se ha encontrado que los compuestos con platino son altamente efectivos para tratar esta enfermedad.

El cisplatino es uno de estos compuestos de platino descubiertos en los últimos 60 años y el cual ha probado ser muy eficaz inhibiendo la división y propagación de las células cancerígenas, sin embargo, este tipo de tratamiento tarda en ser desechado por el cuerpo y como todos los metales, es tóxico en ciertas cantidades, además puede generar resistencia al medicamento por lo que aunque ha resultado ser un buen tratamiento, los científicos y médicos han seguido llevado a cabo experimentos para encontrar un mejor tratamiento y en los últimos años se han desarrollado otros complejos de platino, análogos del cisplatino, siendo el oxaliplatino y el carboplatino los de segunda generación, los cuales han demostrado ser una buena opción para el tratamiento de diversos tumores y junto con el cisplatino son los

únicos medicamentos basados en metales que actualmente se utilizan para tratar algunos tipos de cáncer como cáncer de ovario y cáncer de pulmón, entre otros. Su alta eficacia, así como una baja nefrotoxicidad los ha posicionado como grandes alternativas para el cisplatino aunque al igual que este último tienen sus efectos secundarios.

Sin embargo, se siguen realizando estudios y actualmente se están desarrollando los medicamentos análogos del cisplatino de tercera generación, como el satraplatino, el cual promete ser una mejor alternativa para estos tratamientos ya que en algunos casos los efectos secundarios suelen ser menores aunque aún se encuentra en fase de desarrollo.

El hito de los 60's: el descubrimiento del cisplatino

En la década de 1960, durante un experimento, Barnett Rosenberg, de la Universidad Estatal de Michigan (MSU), descubrió el cisplatino cuando colocó electrodos de platino en una solución que contenía a la bacteria *E. coli* e hizo pasar la corriente, lo que provocó inmediatamente que las células dejarán de dividirse a pesar de que aún seguían creciendo y cuando se cortó la corriente de los electrodos comenzaron a dividirse de nuevo [1]. Se encontró que el complejo $\text{cis-}[\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2]$ era el responsable de esta inhibición de la división celular de las colonias de *E. coli*, por lo que se comenzaron pruebas en ratones con tumores inducidos. El compuesto denominado cisplatino presentaba un

efecto antineoplásico, el cual interfiere con la división celular causando la muerte de esta o una falla para replicarse. Este descubrimiento “accidental” como lo describió el mismo Rosenberg dio inicio a una nueva etapa para el tratamiento de distintos tipos de cáncer cuando fue aprobado en 1978, resultando más efectivo en el cáncer testicular [2].

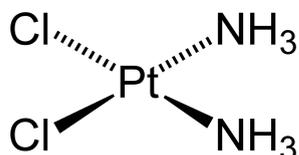


Imagen 1:

Compuesto de coordinación $\text{cis-}[\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2]$

El cisplatino penetra en las células mediante difusión pasiva en forma de dicloro y en forma de complejo monohidratado. Una vez dentro, al encontrarse en un medio con una menor concentración de cloruro, se vuelve una especie más reactiva, por lo que ambos ligandos pueden ser sustituidos por nucleófilos como H_2O , el cual es un buen grupo saliente. Posterior a esto, el H_2O puede ser sustituido por alguna de las bases del ADN, como la guanina.

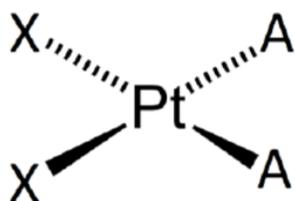


Imagen 2:

Complejo de platino con 4 sustituyentes. Los grupos “A” son no salientes, mientras que los “X” son salientes.

A continuación, se presenta un ejemplo del mecanismo de reacción del cisplatino para formar un complejo con la guanina.

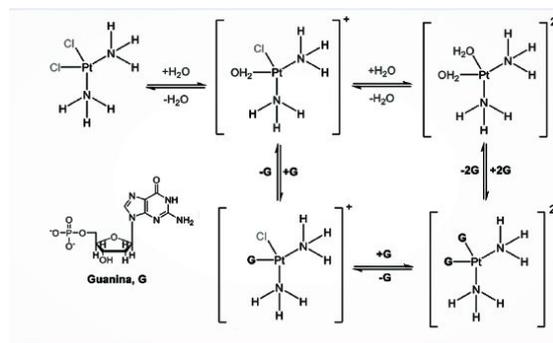


Imagen 3:

Mecanismo de reacción del cisplatino con guanina.

El ADN es el objetivo principal del cisplatino. Sólo una pequeña parte del complejo penetra en la célula, posicionándose en el surco mayor de la doble hélice y reaccionando con el nitrógeno de las bases, formando así complejos que tuercen la doble hélice impidiendo la replicación y, finalmente, provocando la apoptosis celular.

El estudio de los compuestos con platino es una de las principales prioridades en la lucha contra el cáncer. Por tanto, es necesario comprender qué hace que el platino sea tan único entre tantos elementos y por qué sus compuestos se consideran la base de la quimioterapia contra el cáncer, a pesar de los efectos secundarios (vómitos, toxicidad renal, discapacidad auditiva), que limitan su uso en dosis elevadas.

La estructura del cisplatino es la base para la síntesis de nuevos compuestos de platino y otros metales, porque todos los fármacos de la naturaleza del platino tienen un mecanismo de acción similar, que incluye la interacción con la cadena de ADN y la formación de enlaces con ella. Aunque

hoy en día ya se conocen compuestos que estructuralmente se apartaron de este modelo.

El cisplatino es usado para tratar una amplia variedad de cánceres, tales como: cáncer de ovario, cáncer testicular, cáncer pulmonar, cáncer de mama, cáncer de cérvix, cáncer de próstata, entre otros.

Síntesis del cisplatino

La síntesis de cisplatino es ya un clásico en la química inorgánica. Consiste en la adición de dos ligandos NH₃ sobre el tetracloroplatinato de potasio (II) K₂[Pt(Cl)₄], como se muestra en la imagen 2. La primera adición se puede dar en cualquier posición, pero debido al efecto trans del átomo de cloro frente al grupo amino, la segunda adición se produce por sustitución en posición trans respecto al cloro, y por lo tanto cis respecto al primer amino. Los halógeno siguen el siguiente el orden I(-) > Br(-) > Cl(-) en cuanto al efecto trans, es por ello que para asegurar la estereoselectividad de la reacción, la síntesis se lleva a cabo a través de [Pt(I)₄](2-).

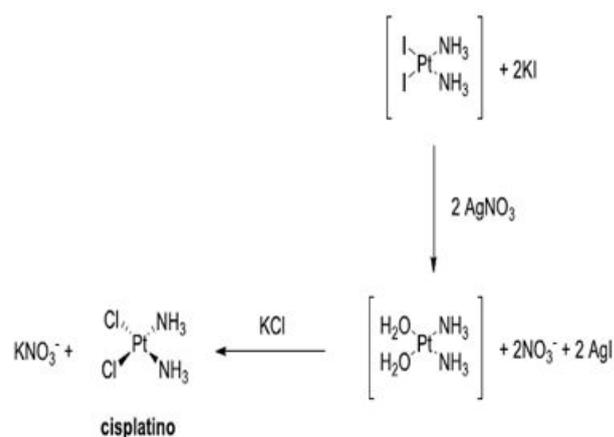
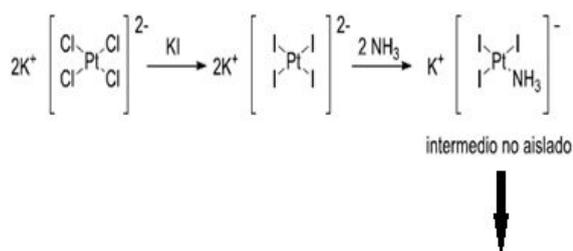


Imagen 2:

Síntesis de cisplatino a partir de K₂[Pt(Cl)₄].

Satraplatino, un futuro prometedor.

El satraplatino fue diseñado para proveer una mayor biodisponibilidad oral debido a su mayor estabilidad y lipofilicidad conferida por dos grupos acetatos axiales [3]. Se hicieron experimentos con ratones portadores de cáncer de ovario injertado en donde el satraplatino mostró una mejor actividad antitumoral al ser administrado oralmente, a diferencia del cisplatino y el carboplatino siendo administrados vía intravenosa [4]. El satraplatino también retuvo la actividad de las células humanas cancerígenas que habían adquirido resistencia debido al cisplatino [5].

La forma en la que el satraplatino reacciona con las células cancerígenas es similar a la del cisplatino pues un metabolito, JM118 (*cis*-amina diclorociclohexilaminaplatino (II)) es el que se encarga de enlazar al compuesto con el DNA de la célula formando entrelazamientos intra- e intercatenarios, los cuales distorsionan el modelo del DNA de las células e inhiben la replicación de

esta, llevando la célula cancerígena a la muerte [6].

Resultados y efectos secundarios.

El cisplatino se usa principalmente para tratar el cáncer de pulmón, el cáncer de ovario y el cáncer testicular en donde muestra una alta efectividad pues el 85% de los pacientes con seminomas avanzados se curaron después de terapias de cisplatino de 4 ciclos [7], además de recuperar al 90 % de los pacientes con teratomas. También el cisplatino es efectivo para tratar otros tipos de cáncer, con los pacientes de cáncer de mama ha demostrado ser un tratamiento muy eficiente para alargar su esperanza de vida

Sin embargo, una dosis de cisplatino puede provocar neurotoxicidad así como nefrotoxicidad (afectación renal por tóxicos) y hepatotoxicidad (lesiones en el hígado causada por un medicamento). Según una revisión reciente sobre el impacto farmacológico del cisplatino, la neuropatía se citó como la principal toxicidad actual del cisplatino que limita la dosis. Las partes más afectadas del sistema neuronal son los nervios sensoriales periféricos. La neuropatía periférica entre los pacientes que se someten a un tratamiento de quimioterapia con cisplatino se manifiesta por neuropatía automática, pérdida de dolor, convulsiones, signo de Lhermitte y encefalopatía. [8]

Los efectos secundarios del Cisplatino son múltiples y aparecen en diferentes partes del cuerpo. por ejemplo, náuseas y

vómitos, pérdida del apetito, diarrea, inflamación de las membranas mucosas e inflamación del intestino. Así mismo, puede causar daños al oído interno y nervios periféricos, trastornos visuales y del gusto, inflamación del nervio óptico, arritmias cardiacas, insuficiencia cardiaca, entre otros. [9]

En cuanto al satraplatino, según los resultados de las pruebas realizadas por el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) en Estados Unidos, el satraplatino mostró una buena respuesta inhibiendo el crecimiento de las células cancerígenas de distintos tipos de cáncer como la leucemia, el cáncer de colon, pulmón, renal, de ovarios, así como algunos tumores en el sistema nervioso central y melanomas. De igual manera, la terapia con satraplatino se asocia principalmente con efectos secundarios gastrointestinales, dejando de lado la nefrotoxicidad . Las toxicidades que limitan las dosis son reversibles.[10]

Conclusión

El Satraplatino podría sustituir al cisplatino para combatir al cáncer, puesto que se ha demostrado que tiene menos efectos secundarios y tiene una mayor eficiencia, además de que ataca una mayor cantidad de tumores malignos, sin embargo aún se encuentra en fase de desarrollo, con un largo camino por recorrer mientras que el cisplatino, así como los análogos de segunda generación se han ganado una gran reputación al ser los mejores tratamientos para esta enfermedad. Por lo que a pesar de ser un

tratamiento de ya 40 años, el cisplatino sigue siendo la mejor opción.

Bibliografía

[1] National Cancer Institute. (30 de mayo de 2014) The "Accidental" Cure—Platinum-based Treatment for Cancer: The Discovery of Cisplatin. National Institutes of health. <https://www.cancer.gov/research/progress/discovery/cisplatin>

[2] Applied Chemistry 1987, vol. 59, Nº 2, pp. 181–192.6. S. Ishida, J. Lee, DJ. Thiele, I. Herskowitz. Uptake of the anticancer drug cisplatin mediated by the copper transporter Ctr1 in yeast and mammals/ S. Ishida, J. Lee, DJ. Thiele, I. Herskowitz // Proc Natl Acad Sci U S A 99(22):14298–302 2002 Oct 29; 99(22): 14298–14302

[3] Kelland, L.R. An update on satraplatin: the first orally available platinum anticancer drug. *Expert Opin. Investig. Drugs*, **2000**, 9(12), 1373–1382.

[4] Wosikowski, K.; Lamphere, L.; Unteregger, G.; Jung, V.; Kaplan, F.; Xu, J.P.; Rattel, B.; Caligiuri, M. Preclinical antitumor activity of the oral platinum analog satraplatin. *Cancer Chemother. Phar-macol.*, **2007**, 60(4), 589–600.

[5] O'Neill, C.F.; Koberle, B.; Masters, J.R.; Kelland, L.R. Gene- specific repair of

Pt/DNA lesions and induction of apoptosis by the oral platinum drug JM216 in three human ovarian carcinoma cell lines sensitive and resistant to cisplatin. *Br. J. Cancer*, **1999**, 81(8), 1294–1303.

[6] Hartwig, J.F.; Lippard, S.J. DNA binding properties of cis-[Pt(NH₃)(C₆H₁₁NH₂)Cl₂], a metabolite of an orally active platinum anticancer drug. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 5646–5654.

[7] R.J. Motzer, Optimal treatment for advanced seminoma? *Cancer* 72 (1993) 3–4.

[8] Revisión de Aldossary SA sobre farmacología del cisplatino: uso clínico, toxicidad y mecanismo de resistencia del cisplatino. *Biomed Pharmacol J* 2019; 12

[9] Hintermayer, Felix. (18 de enero de 2017). *Cisplatin*. NetDoktor. <https://www.netdoktor.de/medikamente/cisplatin/#:~:text=Verdauungstrakt%3A%20starke%20%C3%9Cbelkeit%20und%20Erbrechen,Schwindel%2C%20selten%20Sch%C3%A4digung%20des%20Gehirns>

[10] H. Schmoll, A. Harstrick, C. Bokemeyer, K. Dieckmann, C. Clemm, W.E. Berdel, R. Souchon, C. Schöber, H. Wilke, H. Poliwoda, Single-agent carboplatinum for advanced seminoma a phase II study, *Cancer* 72 (1993) 237–243