

Evolución y desarrollo de complejos metálicos con aplicación potencial como agentes antitumorales

Santiago Gómez-Ruiz

Resumen: El presente artículo trata de hacer un breve repaso sobre la evolución, desarrollo de la estructura y acción celular de algunos derivados metálicos con actividad anticancerosa. Se hará un resumen de los estudios realizados sobre complejos metálicos basados en galio, estaño, titanio y rutenio, que se han llevado a cabo desde el descubrimiento de la actividad anticancerosa del cisplatino. Asimismo, se intentarán exponer brevemente las tendencias actuales en la investigación de este tipo de complejos.

Palabras clave: Cisplatino, galio, estaño, titanio, rutenio, antitumoral, agentes anticancerosos.

Abstract: This article pretends to review briefly the development and evolution of the structure and cellular action of some different metal derivatives with anticancer activity. A brief description of the studies carried out for metal complexes of gallium, tin, titanium and ruthenium, after the discovery of the anticancer activity of cisplatin, will be summarized. In addition, the current tendencies on the research on this topic will be also described.

Keywords: Cisplatin, gallium, tin, titanium, ruthenium, antitumor, anticancer drugs.

Introducción

La lucha contra el cáncer es uno de los campos de la investigación actual que se encuentra en continuo desarrollo en los últimos años, debido al creciente aumento de la extensión de esta enfermedad dentro de la población.^[1] Actualmente sigue aumentando el número de casos en el mundo, pero las tasas de mortalidad disminuyen. Esto es debido a que los diagnósticos son más precoces y a que los tratamientos son más eficaces.

En la actualidad, el tratamiento del cáncer es multidisciplinar, dependiendo del tipo y del estado del paciente. Así, además de la cirugía y la radioterapia, se suelen usar tratamientos sistémicos, como la quimioterapia y la hormonoterapia.

La hormonoterapia está indicada normalmente en tumores de próstata y mama, y consiste en la administración de fármacos que modifican el comportamiento de las hormonas, alterando la producción o impidiendo la acción de los estrógenos o de la testosterona sobre los órganos afectados.

Sin embargo, la quimioterapia es un tratamiento a base de agentes químicos antineoplásicos cuyo objetivo final es la muerte celular, para controlar o, en muchos casos, erradicar por completo esta enfermedad.^[2]

La mayoría de agentes metálicos utilizados en quimioterapia, están basados en complejos de platino (cisplatino por ejemplo), aunque debido a sus efectos secundarios, se tiende a la sustitución de los mismos por otros complejos que presenten su misma efectividad antiproliferativa y menores efectos nocivos contra la salud del paciente.^[3]

Es por ello que muchos de los trabajos actuales dentro de la Química Bioinorgánica están enfocados hacia la síntesis de

nuevos agentes anticancerosos basados en titanio, galio, estaño, rutenio, paladio, cobre y otros metales, con el fin de evaluar su actividad anticancerosa, su mecanismo de acción y los efectos secundarios sobre el paciente.^[3,4]

Sin embargo, el estudio del mecanismo de acción de estos complejos a nivel molecular sobre las células cancerosas es un campo que avanza mucho más lento, debido a las dificultades en los procesos de detección, caracterización e interpretación de las interacciones de estos complejos con el ADN, péptidos, proteínas o enzimas tanto de las células cancerosas como de las células inmunocompetentes.^[4b-d]

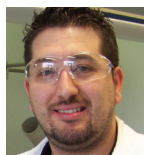
El presente artículo pretende resumir la evolución de los complejos metálicos que han sido usados, o que se están actualmente investigando en terapias anticancerosas, para su aplicación en ensayos clínicos sobre pacientes con cáncer.

Complejos de platino

La historia reciente de los complejos metálicos con actividad anticancerosa comenzó con la observación de las propiedades antineoplásicas del complejo cis-diamino dicloroplatino(II) (cisplatino), a finales de la década de 1960.^[5] Así, las terapias anticancerosas cambiaron radicalmente desde el descubrimiento de este complejo, ya que su uso desde hace más de 30 años se ha extendido a más del 70% de todos los pacientes con cáncer.

La alta actividad del cisplatino contra tumores urogenitales, carcinomas cervicales y otros tipos de tumores como melanoma, osteosarcoma y neuroblastomas^[6] impulsó el estudio y el desarrollo de fármacos de nueva generación basados en platino como han sido el carbaplatino, nedaplatino y el oxaliplatino (Figura 1) durante las décadas de 1970 y 1980.^[7] Los ensayos clínicos realizados con estos complejos de segunda generación estuvieron caracterizados por la observación de una mayor mielotoxicidad y una reducida neurotoxicidad, lo cual los hizo muy efectivos en tratamientos antineoplásicos, mejorando las propiedades del cisplatino.^[7]

Además, la continua búsqueda de mejoras en las propiedades citotóxicas de derivados de platino análogos al cisplatino ha llevado a estudiar una amplia variedad de nuevos complejos con interesantes propiedades clínicas como el satraplatino (que se puede administrar mediante vía oral)^[8] (Figura 1). Esto ha llevado a la investigación en ensayos clí-



S. Gómez-Ruiz

Departamento de Química Inorgánica y Analítica, E.S.C.E.T.,
Universidad Rey Juan Carlos
Calle Tulipán sn, 28933, Móstoles (Madrid), Spain
C-e: santiago.gomez@urjc.es
Recibido: 02/09/2009. Aceptado: 16/11/2009.

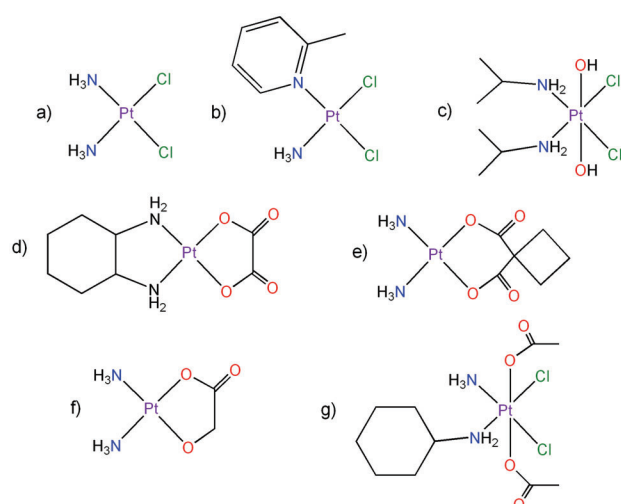


Figura 1. Algunos complejos del tipo cisplatino que han sido empleados en ensayos clínicos en pacientes con cáncer; a) cisplatino, b) ZD0437, c) iproplatinato, d) oxaliplatino, e) carboplatino, f) nedaplatino y g) satraplatino.

cos de fase III de más de cuarenta complejos de platino de diferente naturaleza.

A pesar de los enormes esfuerzos que se han realizado durante los últimos años, aún no se conocen con exactitud los detalles sobre el mecanismo de acción antineoplásico de este tipo de complejos de platino, si bien la comunidad científica acepta generalmente que el ADN es el objetivo biológico de este tipo de fármacos, ya que en biopsias realizadas sobre tumores de pacientes tratados con complejos de platino, se ha observado ADN "platinado", es decir, con altas concentraciones de este metal.^[9]

Muchos experimentos recientes han arrojado nuevas pistas sobre el mecanismo de acción de los compuestos de platino, indicando gran especificidad de los mismos para enlazarse con el N7 de las guaninas del ADN, torsionando la doble hélice e impidiendo la replicación del mismo. Además de su afinidad por el N7 de la guanina, los complejos de platino pueden enlazarse a proteínas como la albúmina, la transferrina u otros transportadores orgánicos de cationes, llevando estos fármacos hasta el interior de la célula, con lo que su viaje al interior de la misma parece ser una mezcla de transportes pasivos, activos y facilitados por proteínas.^[9] Una vez dentro de la célula la especie activa es la resultante de la hidrólisis de alguno de los enlaces Pt-Cl de los complejos (por ejemplo el derivado $[cis-Pt(NH_3)_2Cl(H_2O)]^+$ para cisplatino), promovida por la menor concentración de iones Cl^- que en el medio extracelular, que reaccionan con moléculas con grupos tioles como glutatión, metalotioneínas y ADN mediante rutas de interacción bastante complicadas.^[9d]

Aunque a grandes rasgos éste parece ser el mecanismo de acción que siguen los compuestos del tipo cisplatino, durante las últimas cuatro décadas se han hecho numerosos esfuerzos para la síntesis de complejos de platino de nueva generación que puedan llevar a la obtención de avances más concretos en la dilucidación del mecanismo de acción celular de los mismos.^[9d,10]

Con todas las investigaciones realizadas con el paso de los años se ha observado que los complejos de platino son bastante efectivos contra el cáncer, aunque el gran problema asociado a su uso es el alto número de efectos secundarios que presentan

y su inactividad contra determinados tipos de tumores.^[10] Además, estos fármacos tienden a generar resistencia en las células cancerosas, el cuál es uno de los fenómenos responsables de la mortalidad en pacientes con cáncer.

Sin embargo, se ha observado que algunos compuestos del tipo *trans*-platino (Figura 2) constituyen alternativas muy interesantes a los compuestos del tipo cisplatino, ya que muestran una elevada actividad sobre células cancerosas resistentes.^[12] Los más estudiados han sido aquellos compuestos mono- y polinucleares que contienen ligandos con heterociclos, aminas alifáticas, iminoéteres, oximas e incluso fosfinas observando que todos ellos parecen no presentar ninguna barrera estructural que limite su posible aplicación terapéutica, ya que rompen las reglas estructura-actividad establecidas comúnmente para el diseño de metalofármacos.

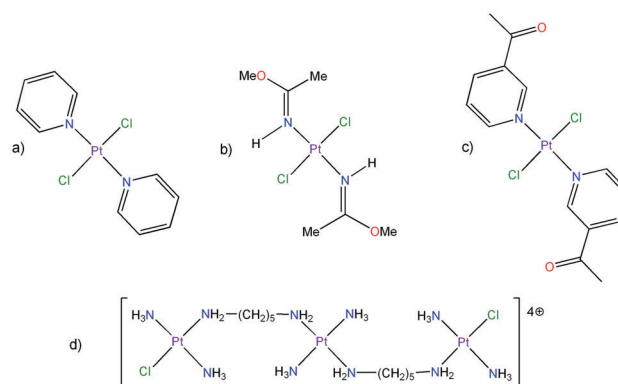


Figura 2. Algunos complejos del tipo *trans*-platino con interesantes propiedades antineoplásicas; a) *trans*-dipiridina dicloroplatino(II), b) derivado diiminoéter de platino(II), c) *trans*-bis(3-acetilpiridina) dicloroplatino(II) y d) BBR3464.

Debido a todos los estudios llevados a cabo con complejos de platino se han escrito numerosos artículos de revisión bibliográfica,^[9d,10,12a-d] artículos en libros^[13] e incluso volúmenes especiales en revistas de alto nivel científico^[14] con el fin de recoger los últimos avances en la síntesis y ensayos preclínicos y clínicos de este tipo de complejos.

Actualmente, dos son las principales rutas dentro de la investigación en este campo: la síntesis de complejos de platino con ligandos que puedan aumentar la selectividad hacia los distintos tumores tratados,^[4b,15] y el desarrollo de las propiedades anticancerosas de complejos de platino no clásicos.^[16]

Complejos de metales de los grupos principales

Dentro de los metales de los grupos principales han sido utilizados muchísimos compuestos para tratar distintas enfermedades como la sífilis (tratada por la arsfenamina)^[17] o la leishmaniasis (tratada por compuestos de antimonio). Sin embargo, los metales de los grupos principales más efectivos en tratamientos contra el cáncer han sido el galio y el estaño.

Complejos de galio(III)

Los complejos de Ga(III) son unos candidatos muy prometedores para terapias contra el cáncer debido a la analogía que presenta el ión Ga(III) con el ión Fe(III), tanto en electronegatividad, afinidad electrónica, radio iónico, geometría de coordinación^[18] y afinidad por distintas bases de Lewis,^[19] lo

Evolution and development of metal complexes with potential application as antitumor agents.

que sugiere que el ión Ga(III) sigue los mismos pasos bioquímicos que los propuestos para el metabolismo del hierro dentro del organismo. Sin embargo, ya que el estado de oxidación +2 es energéticamente desfavorable para galio y el estado de oxidación +1 es imposible de alcanzar en condiciones fisiológicas, la química redox para los iones Ga(III) es imposible en medios biológicos. Todas estas características, hacen que complejos de Ga(III) puedan ser utilizados como posibles agentes terapéuticos antineoplásicos.

Esta actividad terapéutica de los complejos de Ga(III) se confirma por el hecho de que simples sales como nitrato de galio(III) presentan propiedades antitumorales e interfieren con el metabolismo celular del ión Fe(III).^[18,20]

Muchos estudios sobre el mecanismo de acción de los complejos de galio en ensayos contra el cáncer han concluido que el ión galio(III) afecta a la adquisición celular del hierro mediante una unión competitiva sobre la transferrina (la proteína encargada de llevar hierro(III) al interior de la célula), que lleva a un alto contenido de galio dentro del citoplasma celular^[21] y a la acidificación de los endosomas, lo cual es esencial para la expuls n intracelular del hierro de la transferrina.^[22] También se han llevado a cabo de forma exhaustiva estudios adicionales sobre las interacciones con los receptores de la transferrina y sobre el mecanismo de permeación dentro de la célula,^[23] puesto que este es uno de los pasos más confusos de la acción anticancerosa de estos compuestos de galio(III). Sin embargo, lo que parece claro de su mecanismo de acción es que la enzima ribonucleótido reductasa es su objetivo principal, pues, la inhibición de esta enzima hace que sea imposible la replicación del ADN, llevando a la muerte celular.^[24] Además, se ha observado que las altas concentraciones de ión galio(III) dentro de la célula activan los factores proapoptóticos Bax y caspasa-3 los cuales llevan a una inducción de apoptosis celular.^[25] Por último, también se ha propuesto la inhibición de proteasomas como un posible mecanismo de acción anticancerosa de los complejos de galio(III).^[26]

La tendencia de las sales de galio a la hidrólisis y la formación de óxidos de galio insolubles es uno de los mayores problemas en la absorpci n y permeación de la membrana del ión galio(III), por lo que, más allá de la búsqueda de mecanismos de acción celular de estos complejos que parecen más o menos claros, muchos de los esfuerzos dentro de la investigación actual están centrados en la preparación de nuevos derivados con una amplia gama de ligandos quelato del tipo N,N-; N,O-; O,O- así como ligandos alcoxo, amino, imino, tiolato y carboxilato (Figura 3).^[27] Este tipo de ligandos estabilizan los compuestos de galio contra las reacciones de hidrólisis con lo que su actividad anticancerosa se ve incrementada sustancialmente.

Algunos compuestos de galio(III) han presentado ya muy interesantes propiedades en ensayos clínicos de fase I, ya que, en muchos casos, no se han encontrado problemas en los límites de las dosis, reflejando gran tolerabilidad de estos compuestos por los pacientes.^[27,28] Un nuevo complejo de galio(III) que actualmente se encuentra bajo investigación en ensayos clínicos de fase I (KP46, Figura 3) ha mostrado una acción cooperativa muy interesante con otros complejos de platino, consiguiendo una buena actividad contra tumores renales tras tratamiento con los mismos,^[29] lo cual está haciendo que la investigación en este campo siga avanzando continuamente.

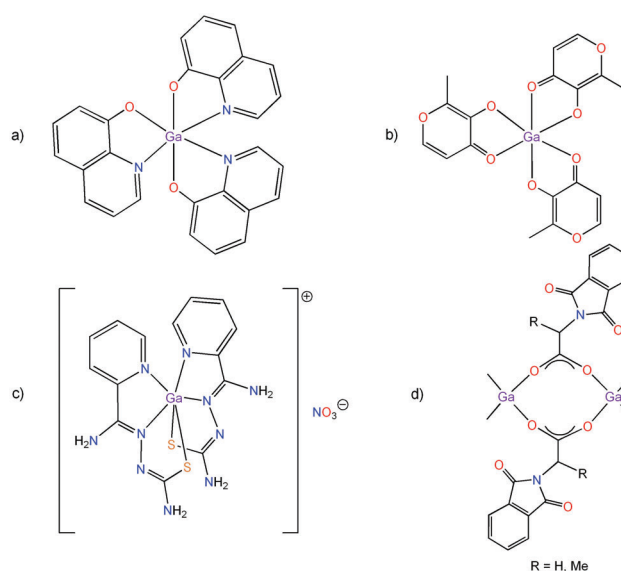


Figura 3. Algunos complejos de galio que han sido estudiados *in vitro* o en ensayos clínicos en pacientes con cáncer; a) KP46, b) maltoato de galio(III), c) complejo tiosemicarbazona, d) complejo dinuclear carboxilato de galio(III).

Complejos de estaño(IV)

Las potenciales propiedades terapéuticas de los complejos de estaño se establecieron ya en 1929,^[30] si bien no fue hasta la década de 1980 cuando se empezaron a estudiar en detalle las propiedades antiproliferativas de estos compuestos.^[31] Desde entonces, muchos grupos de investigación se han interesado en la preparación de complejos de estaño(IV) con el fin de estudiar sus propiedades citotóxicas.^[4c] Dentro de los complejos estudiados siempre han destacado los derivados di- y triorganoesta o(IV), aunque únicamente se encuentran en investigaciones preclínicas.^[4c,32]

Como para muchos otros complejos metálicos el debate siempre se ha suscitado sobre el mecanismo de acción de estos compuestos en los ensayos *in vitro* e *in vivo* realizados con los mismos, ya que hay que tener en cuenta la intrínseca toxicidad que presenta el ión Sn(IV).^[33]

Se ha observado que la actividad que presentan los compuestos de estaño(IV) en los tratamientos contra el cáncer es debida a su capacidad para inducir apoptosis en las células cancerosas.^[34] Pero además, se ha observado que en los complejos estudiados el fragmento organoestaño(IV) se enlaza a los grupos fosfatos del ADN,^[35] al contrario de lo que ocurre con los complejos de platino que se un n al N7 de las guaninas. Esta unión de los restos de estaño a los grupos fosfato altera el metabolismo intracelular de los fosfolípidos del retículo endoplásmico.^[36] Aún no se ha llegado a una conclusión clara sobre el mecanismo de acción de estos compuestos, pero s  que se ha determinado que la actividad biológica de los mismos depende del número, labilidad y tipo de ligandos salientes enlazados al átomo de estaño, así como del número y tipo de ligandos alquilo o arilo que tienen enlazados.^[4c,33,37]

Los complejos organoestaño(IV) muestran también otras propiedades muy atractivas en comparación con los complejos de platino ya que presentan menor toxicidad general,^[38] lo que implica un menor número de efectos secundarios como la ausencia de vómitos. Pero lo más importante es que los com-

plejos de estaño no desarrollan la letal resistencia de las células malignas, como sí ocurre en tratamientos con compuestos de platino.

Todas estas ventajas en comparación con el platino han impulsado el desarrollo de nuevos derivados organoestaño(IV) con una amplia gama de ligandos como tiolatos, carboxilato, amidas y otros, con el fin de estudiar las posibles relaciones estructura/propiedades citotóxicas así como estructura/actividad.^[4c,39] Del éxito de estas investigaciones dependerá la posibilidad de utilizar estos compuestos en ensayos clínicos en un futuro cercano.

Complejos de metales de transición distintos al platino

Desde el descubrimiento de las propiedades anticancerosas de los complejos metálicos, la gran mayoría de compuestos están basados en metales de los grupos de transición. Se podría decir que prácticamente todos los complejos metálicos de casi todos los metales de transición pueden tener propiedades antitumorales. Es por ello que actualmente son muchos los estudios que se llevan a cabo con una amplia gama de los mismos, como con paladio, cobre, hierro, molibdeno, oro, rodio e incluso circonio.^[3,4a,4d,40,41a] Sin embargo, de entre todos ellos, los metales que más se han estudiado, y que se encuentran en fases avanzadas de sus ensayos clínicos son los complejos de titanio y de rutenio.

Complejos de titanio(IV)

Desde los trabajos pioneros de Köpf y Köpf-Maier quienes descubrieron las posibilidades como agentes antitumorales de compuestos organometálicos como los complejos metaloceno dicloruro,^[41] y tras los ensayos clínicos de fase I llevados a cabo para el Cp_2TiCl_2 a partir de 1993 ($\text{Cp} = \eta^5\text{-C}_5\text{H}_5$),^[42] la bioquímica de complejos titanoceno ha sido explorada muy extensivamente.^[43]

Cuando se usan derivados titanoceno en tratamientos quimioterapéuticos siempre se encuentra la limitación en su alta neurotoxicidad. Sin embargo, la ausencia de los efectos negativos sobre la médula ósea (el cuál es el mayor efecto secundario cuando se utilizan agentes orgánicos) fue un resultado muy prometedor que hizo pensar en la posibilidad de utilizar los compuestos titanoceno en terapias combinadas. No obstante, ensayos clínicos sobre pacientes con cáncer de riñón^[44] o cáncer de mama^[45] no condujeron a los resultados deseados debido a su falta de actividad final aunque sí que se observó una alta actividad de los mismos contra otros tumores sólidos.

Experimentos biológicos basados en Cp_2TiCl_2 llegaron a la conclusión de que el titanio del compuesto se acumula en el ADN de las células tumorales^[46] e inhibe la réplica del mismo.^[41,46] Estudios publicados por Sadler^[47] han llevado a la postulación de un mecanismo probable de transporte de Ti(IV) a los núcleos celulares asistido por la transferrina (Figura 4). Además, existen otros estudios muy interesantes que muestran posibles interacciones de complejos titanoceno con proteínas como la albúmina, así como con enzimas implicadas en los mecanismos de muerte celular.^[48]

Por ello, los esfuerzos actuales dentro de la química de complejos titanoceno se enfocan hacia el diseño de nuevos compuestos que presenten grupos funcionales en su estruc-

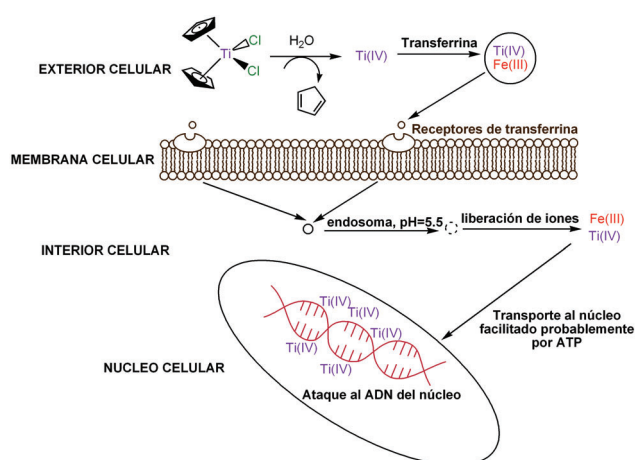


Figura 4. Esquema propuesto para el mecanismo de acción de derivados titanoceno contra células cancerosas.

tura, que puedan llevar al aumento de la citotoxicidad de los mismos debido al incremento de la afinidad con sus objetivos biológicos como el ADN o las proteínas.^[43,49] Dentro de estas nuevas investigaciones se han de destacar los trabajos que ha llevado a cabo el grupo de investigación de Tacke y sus colaboradores, los cuales han publicado un amplio número de artículos en este campo además de conseguir la preparación de algunos complejos titanoceno (entre los que destaca el titanoceno Y (Figura 5c) y sus derivados) que tienen una extremada actividad antineoplásica.^[43a]

Este grupo ha publicado nuevos métodos de síntesis basados en la reacción de fulvenos que han llevado a la obtención de complejos *ansa*-titanoceno con puentes etileno sustituidos.^[43a] Métodos similares, condujeron a la síntesis de muchos otros compuestos titanoceno con interesantes propiedades citotóxicas.^[43a] La mayoría de los complejos titanoceno analizados presentan sustituyentes polares en los anillos Cp, como grupos alcóxido, grupos amino u otros electrodonadores, los cuales han demostrado inducir una alta actividad en tests antitumorales.

Así pues, compuestos titanoceno con grupos hidrocarbónicos insaturados (como alqueniros o arilos) no habían sido estudiados en estos ensayos contra el cáncer debido a su supuesta baja citotoxicidad^[41b] asociada a la ausencia de grupos polares en su estructura que hace que el carácter ácido de Lewis de los centros de Ti(IV) sea mucho menor, debilitando la interacción con las bases de Lewis del ADN. Sin embargo, nuestro grupo de investigación ha publicado recientemente estudios preclínicos basados en ataques sobre diversas células cancerosas como adenocarcinoma HeLa, leucemia K562 y melanoma Fem-x utilizando compuestos titanoceno con grupos alqueniros (Figura 5d), que han mostrado que estos compuestos presentan unas excelentes propiedades antineoplásicas,^[50] comparables a aquellas encontradas para derivados que habían sido considerados por expertos en el tema como los compuestos más prometedores.

Otro de los campos que se encuentra en un amplio desarrollo dentro de la química de complejos de titanio con propiedades antineoplásicas es el estudio de derivados no metaloceno de titanio(IV) (Figura 5e). Se han preparado complejos alcóxido o carboxilato con ligandos multidentados que presentan excelentes propiedades citotóxicas capaces de alte-

Evolución y desarrollo de complejos metálicos con aplicación potencial como agentes antitumorales.

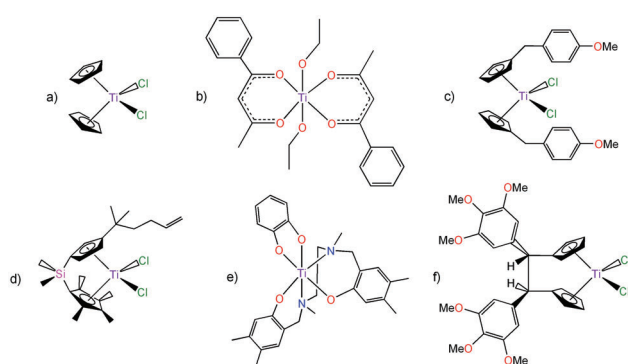


Figura 5. Complejos de titanio utilizados en los últimos años como agentes anticancerosos; a) titanoceno, b) budotitanio; c) titanoceno Y, d) complejo *ansa*-titanoceno con sustituyentes alquenoilo, e) derivado alcoxido de titanio de nueva generación, f) derivado *ansa*-titanoceno con puente etileno sustituido con grupos arilo.

rarse muy positivamente dependiendo de los procesos de hidrólisis y de cambio de pH.^[51]

Por último, muy recientemente se ha abierto una puerta al posible uso de complejos titanoceno en el tratamiento preventivo de la reproducción de tumores óseos, mediante el soporte de los mismos en materiales biocompatibles basados en sílices mesoporosas, que pueden servir de componentes para rellenos de hueso con acción quimioterapéutica *in situ*.^[52]

Si bien aún queda mucho por hacer en el campo de los complejos de titanio(IV), el avanzado estado de sus investigaciones clínicas y el amplio número de nuevos derivados con interesantes propiedades que se están probando día a día, hace que el aumento de la producción científica en este campo de investigación esté más que justificado para los próximos años.

Complejos de rutenio(II/III)

Debido a las estructuras octaédricas de los complejos de rutenio(II) y rutenio(III) en comparación con la geometría plana de los compuestos de Pt(II), se puede pensar que existe una diferencia en el mecanismo de acción anticanceroso de los mismos.^[53] Sin embargo, en el exterior celular y teniendo en cuenta que el rutenio se parece mucho al hierro en su acción biológica, los complejos de rutenio son capaces de unirse a proteínas como la albúmina y la transferrina.^[54] Esa propiedad de interaccionar con estas proteínas, la tienen también los complejos de platino(II). Así pues, la entrada de los iones rutenio(III) dentro de la célula mediante endocitosis propiciada por la transferrina, podría ser el mecanismo de permeación en la célula de los iones rutenio(III).

En los últimos años han sido numerosos los estudios llevados a cabo mediante distintos métodos analíticos para la caracterización de sistemas complejos rutenio-proteínas, con el fin de observar sus afinidades, constantes de enlace, estequiometría de las reacciones y sitios de coordinación. Estas investigaciones han conseguido arrojar muchas más pistas sobre las propiedades y rutas de acción de alguno de los complejos de rutenio que se encuentran ya en la fase de ensayos clínicos.^[55]

Parece claro que dentro de la célula los compuestos de rutenio(III) sirven de precursores de complejos de rutenio(II) mediante reducción dentro de los medios biológicos. Estos derivados de rutenio(II) se coordinan con más facilidad a bio-

moléculas debido a las condiciones de hipoxia que existen en el medio intracelular.^[56] Además, la generación de un exceso de ácido láctico dentro de las células tumorales^[57] hace que exista un descenso en el pH del medio y provoca que el potencial electroquímico relativo dentro de la célula tumoral sea menor, favoreciendo las especies de rutenio(II) sobre las de rutenio(III).^[58] Sin embargo, evidencias experimentales hacen que existan otras proposiciones mecanísticas que eliminarían el paso de entrada a la célula por parte de los compuestos de rutenio(III), ya que uno de los complejos de rutenio(III) que se encuentra en la fase final de sus ensayos clínicos (derivado NAMI-A, Figura 6c) muestra muy buena acción antimetastática y sin embargo muy baja toxicidad.^[59] Además, numerosos estudios realizados sobre complejos areno de rutenio(II) (Figura 6d) han demostrado también una muy interesante baja toxicidad y una extremada actividad antimetastática. Esto implica que si el rutenio de estos complejos está en estado de oxidación +2 y no puede ser transportado al interior de la célula utilizando mecanismos similares a aquellos de rutenio(III), su específica actividad citotóxica hacia las células malignas podría ser debida a la alteración de las cinéticas de intercambio de ligando inducidas por los cambios fisiológicos que se generan en el medio, debidos a la rápida proliferación celular sin un nutriente adecuado para la célula.^[40a] Este fenómeno hace que la célula consuma todo el oxígeno de las zonas de alrededor de la misma acumulándose productos de desecho celulares que pueden provocar bajadas de pH y cambios en la estructura de los compuestos de rutenio(II), como protonaciones de los ligandos unidos al rutenio (como en los complejos del tipo RAPTA^[40a]) que promueven la hidrólisis produciendo especies activas que pueden inhibir enzimas requeridas para la replicación del ADN como la topoisomerasa II.^[40a] De la misma manera, en el exterior celular los complejos de rutenio(III) pueden verse reducidos a complejos de rutenio(II) debido a los cambios extracelulares siguiendo el mismo mecanismo.

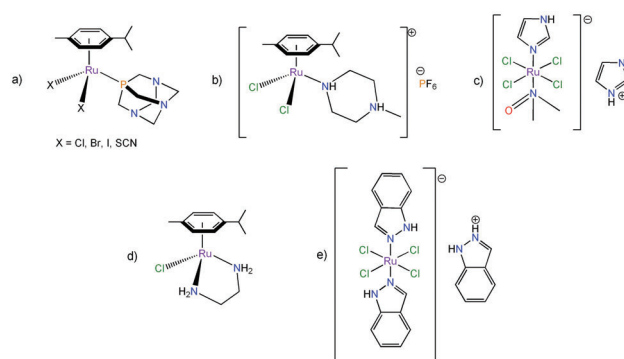


Figura 6. Algunos complejos de rutenio(II/III) utilizados en ensayos preclínicos o clínicos contra el cáncer, a) RAPTA-C, b) complejo areno de rutenio iónico, c) NAMI-A, d) complejo areno neutro de rutenio, e) KP1019.

Todas estas incertidumbres en el mecanismo de acción contra células cancerosas unidas a las excelentes propiedades citotóxicas mostradas por la gran mayoría de complejos de rutenio(II/III) estudiados hasta la actualidad han llevado a un rápido desarrollo de la preparación, caracterización y estudio de sus propiedades antineoplásicas.^[60]

Además, muy recientemente se han estudiado nuevas e interesantes aplicaciones de complejos areno de rutenio hexanucleares. Estas macromoléculas presentan la caracterstica de, además de tener unas extraordinarias propiedades citotóxicas intr secas, actuar como encapsuladores o "caballo de Troya" para pequeños complejos metálicos activos contra células cancerosas (Figura 7), lo cual mejora muy notablemente su actividad y selectividad citotóxica.^[61]

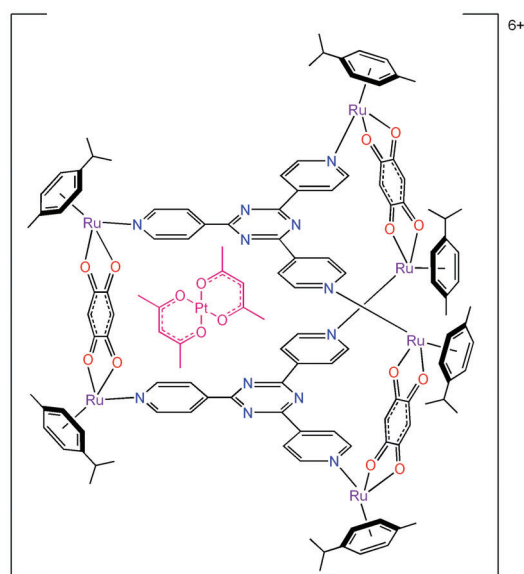


Figura 7. Parte catiónica del complejo hexanuclear de rutenio que actúa como "caballo de Troya" para la protección de derivados metálicos encapsulados en su interior. Estos derivados atacan posteriormente a su objetivo biológico dentro de la célula cancerosa.

Conclusiones

En este artículo se ha querido hacer un breve repaso sobre el estado actual de los estudios de complejos metálicos con propiedades antineoplásicas. El número de investigaciones llevadas a cabo desde el descubrimiento de las propiedades antitumorales del cisplatino es enorme, por ello, este artículo sólo se ha centrado en una pequeña parte de las mismas, intentando dar al lector únicamente una idea general de los complejos y mecanismos más relevantes. Se han elegido los complejos metálicos de platino, galio, estaño, titanio y rutenio porque son los que se encuentran en mayor desarrollo y han proporcionado mejores resultados en este tipo de investigaciones, aunque, los trabajos actuales se centran no sólo en estos metales, sino también en muchos otros que están presentando propiedades citotóxicas muy prometedoras con efectos secundarios asumibles.

Así, la investigación futura en este campo tiene un importante camino por andar que pasa por la obtención de nuevos complejos metálicos distintos al cisplatino y sus complejos análogos, para intentar rediseñar la vieja estrategia de acción contra el cáncer basada en la quimioterapia. Esto llevará tiempo, esfuerzo y tesón, pero con la experiencia de la comunidad científica de haber trabajado ya más de cuarenta años en el desarrollo y mejora de este tipo de tratamientos con el estudio de todas las propiedades químicas de los complejos metálicos, así como de sus interacciones con sistemas biológicos, las investigaciones futuras en este campo darán resultados muy positivos relativamente pronto.

Agradecimientos

Me gustaría agradecer a todos los colegas de diferentes universidades con los que llevo colaborando en este campo en los últimos años, muy especialmente al Dr. Goran N. Kaluderovic de la Universidad de Halle-Wittenberg (Alemania) y a los doctores Damián Pérez Quintanilla, Isabel Sierra, Isabel del Hierro, Sanjiv Prashar y Mariano Fajardo de la Universidad Rey Juan Carlos.

Bibliografía

- [1] a) B. S. Bell, R. E. Hoskins, L. W. Pickle, D. Wartenberg, *Int. J. Health Geogr.* **2006**, *5*, 49–62; b) C. Bosetti, M. Malvezzi, L. Chatenoud, E. Negri, F. Levi, C. La Vecchia, *Annals of Oncology* **2005**, *16*, 489–511.
- [2] J. Hirsch, *J. Am. Med. Assoc.* **2006**, *296*, 1518–1520.
- [3] Mirar por ejemplo: I. Ott, R. Gust, *Archiv der Pharmazie* **2007**, *340*, 117–126.
- [4] a) G. F. V. Ismael, D. D. Rosa, M. S. Mano, A. Awada, *Cancer Treat. Rev.* **2008**, *34*, 81–91; b) M. A. Jakupec, M. Galanski, V. B. Arion, C. G. Hartinger, B. K. Keppler, *Dalton Trans.* **2008**, 183–194; c) S. K. Hadjikakou, N. Hadjiliadis, *Coord. Chem. Rev.* **2009**, *253*, 235–249; d) P. M. Abeyasinghe, M. M. Harding, *Dalton Trans.* **2007**, 3474–3482.
- [5] a) B. Rosenberg, L. Van Camp, T. Krigas, *Nature* **1965**, *205*, 698–699; b) B. Rosenberg, L. Van Camp, J. E. Trosko, V. H. Mansour, *Nature* **1969**, *222*, 385–386.
- [6] a) J. Reedijk, *Chem. Commun.* **1996**, 801–806; b) E. Wong C. M. Giandomenico, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2451–2466.
- [7] Mirar por ejemplo: a) A. H. Calvert, K. R. Harrap, E. Wiltshaw, I. E. Smith, *Dev. Oncol.* **1984**, *17*, 240–252; b) G. R. Weiss, D. L. Kisner, J. G. Kihn, T. J. Melink, J. W. Myers, D. D. Von Hoff, en: H. M. Pinedo, B. A. Chabner, Eds., *Cancer Chemotherapy Annual 6* Elsevier: New York, **1984**.
- [8] a) L. R. Kelland, G. Abel, M. J. McKeage, M. Jones, P. M. Goddard, M. Valenti, B. A. Murrer, K. R. Harrap, *Cancer Res.* **1993**, *53*, 2581–2586; b) H. Choy, C. Park, M. Yao, *Clin. Cancer Res.* **2008**, *14*, 1633–1638.
- [9] a) P. M. Takahara, C. A. Frederick, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12309–12321; b) M.-K. Choi, I.-S. Song, *Drug Metab. Pharmacokinet.* **2008**, *23*, 243–253; c) G. Ciarimboli, *Xenobiotica* **2008**, *38*, 936–971; d) A. V. Klein, T. W. Hambley, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4911–4920.
- [10] Mirar por ejemplo: a) M. A. Jakupec, M. Galanski, B. K. Keppler, *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* **2003**, *146*, 1–54; b) M. Galanski, V. B. Arion, M. A. Jakupec, B. K. Keppler, *Curr. Pharm. Des.* **2003**, *9*, 2078–2089; c) M. Galanski, M. A. Jakupec, B. K. Keppler, *Curr. Med. Chem.* **2005**, *12*, 2075–2094; d) M. Galanski, *Recent Patents Anti-Cancer Drug Discov.* **2006**, *1*, 285–295.
- [11] G. Sava, E. Alessio, A. Bergamo, G. Mestroni en: M. J. Clarke, P. J. Sadler (Eds): *Metallo-pharmaceuticals I, DNA Interactions*. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, **1999**.
- [12] Mirar por ejemplo: a) S. M. Aris N. P. Farrell, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, 1293–1302; b) U. Kalinowska-Lis, J. Ochocki K. Matlawska-Wasowska *Coord. Chem. Rev.* **2008**, *252*, 1328–1345; c) R. Dalbi s-Tran, M. Leng, M.

Evoluci3n y desarrollo de complejos metlicos con aplicaci3n potencial como agentes antitumorales.

- Boudvillain, *Met. Based Drugs* **2001**, *8*, 39–45; d) J. M. Pérez, M. A. Fuertes, C. Alonso, C. Navarro-Ranninger, *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **2000**, *35*, 109–120; e) A. M. Pizarro, V. P. Munk, C. Navarro-Ranninger, P. J. Sadler, *Angew. Chem., Int. Ed. Eng.* **2003**, *42*, 5339–5342; f) F. J. Ramos-Lima, O. Vrana, A. G. Quiroga, C. Navarro-Ranninger, A. Halamikov, H. Rybnickov, L. Hejmaloov, V. Brabec, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 2640–2651; g) F. J. Ramos-Lima, A. G. Quiroga, B. Garca-Serrelde, F. Blanco, A. Carnero, C. Navarro-Ranninger; *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 2194–2199; h) A. G. Quiroga, L. Cubo, E. Blas, P. Aller, C. Navarro-Ranninger, *J. Inorg. Biochem.* **2007**, *101*, 104–110; i) G. M. Rakic, S. Grguric-Sipka, G. N. Kaluderovic, S. G3mez-Ruiz, S. K. Bjelogric, S. S. Radulovic, Z. L. Tesic, *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 1921–1925.
- [13] Mirar por ejemplo: a) B. Lippert (Ed), *Cisplatin: Chemistry and Biochemistry of a Leading Anticancer Drug*, Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich and Wiley-VCH, Weinheim, **1999**; b) A. Sigel, H. Sigel (Eds), *Metal Ions in Biological Systems*, vol. 42 (Metal Complexes in Tumour Diagnosis and as Anticancer Agents) Marcel Dekker, New York, **2004**; c) J. M. Pérez, M. A. Fuertes and C. Alonso (Eds), *Metal Compounds in Cancer Chemotherapy*, Research Signpost, Kerala, **2005**.
- [14] Volumen especial: Anticancer Platinum Complexes-State of the Art and Future Prospects, M. Galanski (Ed), *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* **2007**, 1–138.
- [15] Mirar por ejemplo: a) G. P. Stathopoulos, T. Boulikas, M. Vougiouka, G. Deliconstantinos, S. Rigatos, E. Darli, V. Viliotou and J. G. Stathopoulos, *Oncol. Rep.* **2005**, *13*, 589–595; b) T. Boulikas, G. P. Stathopoulos, N. Volakakis and M. Vougiouka, *Anticancer Res.* **2005**, *25*, 3031–3039; c) G. P. Stathopoulos, T. Boulikas, A. Kourvetaris and J. Stathopoulos, *Anticancer Res.* **2006**, *26*, 1489–1493.
- [16] a) P. Heringova, J. Woods, F. S. Mackay, J. Kasparkova, P. J. Sadler, V. Brabec, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 7792–7798; b) A. Boccarelli, F. P. Intini, R. Sasanelli, M. F. Sivo, M. Coluccia, G. Natile, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 829–837; c) S. Zorbas-Seifried, M. A. Jakupec, N. V. Kukushkin, M. Groessl, C. G. Hartinger, O. Semenova, H. Zorbas, V. Y. Kukushkin, B. K. Keppler, *Mol. Pharmacol.* **2007**, *71*, 357–365; d) S. Komeda, T. Moulai, K. K. Woods, M. Chikuma, N. P. Farrell, L. D. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16092–16103; e) R. Guddneppanavar, U. Bierbach, *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* **2007**, *7*, 125–138; f) M. E. Kelly, A. Dietrich, S. G3mez-Ruiz, B. Kalinowski, G. N. Kaluderovic, Th. Muller, R. Paschke, J. Schmidt, D. Steinborn, Ch. Wagner, H. Schmidt, *Organometallics* **2008**, *27*, 4917–4927.
- [17] A. Albert en: *Selective Toxicity*, 7th Ed. Chapman and Hall, New York, **1985**.
- [18] L. R. Bernstein, *Pharmacol. Rev.* **1998**, *50*, 665–682.
- [19] M. A. Green, M. J. Welch, *Int. J. Radiat. Appl. Instrum. B* **1989**, *16*, 435–448.
- [20] a) V. B. Arion, M. A. Jakupec, M. Galanski, P. Unfried, B. K. Keppler, *J. Inorg. Biochem.* **2002**, *91*, 298–305; b) L. R. Bernstein, en: M. Gielen y E. R. T. Tiekink (Eds), *Metallotherapeutic Drugs and Metal-Based Diagnostic Agents*, John Wiley & Sons, Chichester, **2005**; c) M. A. Jakupec, B. K. Keppler, *Curr. Top. Med. Chem.* **2004**, *4*, 1575–1583.
- [21] C. R. Chitambar, Z. Zivkovic, *Cancer Res.* **1987**, *47*, 3929–3934.
- [22] C. R. Chitambar, P. A. Seligman, *J. Clin. Invest.*, **1986**, *78*, 1538–1546.
- [23] a) S. Kinuya, X.-F. Li, K. Yokoyama, H. Mori, K. Shiba, N. Watanabe, N. Shuke, H. Bunko, T. Michigishi, N. Tonami, *Nucl. Med. Commun.* **2004**, *25*, 49–54; b) N. P. Davies, Y. S. Rahmanto, C. R. Chitambar, D. R. Richardson, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2006**, *317*, 153–162.
- [24] J. Narasimhan, W. E. Antholine, C. R. Chitambar, *Biochem. Pharmacol.* **1992**, *44*, 2403–2408.
- [25] C. R. Chitambar, J. P. Wereley, S. Matsuyama, *Mol. Cancer Ther.* **2006**, *5*, 2834–2843.
- [26] D. Chen, M. Frezza, R. Shakya, Q. C. Cui, V. Milacic, C. N. Verani, Q. P. Dou, *Cancer Res.* **2007**, *67*, 9258–9265.
- [27] Mirar por ejemplo: a) M.-S. Chua, L. R. Bernstein, S. K. S. So, *Anticancer Res.* **2006**, *26*, 1739–1743; b) R.-D. Hofheinz, C. Dittrich, M. A. Jakupec, A. Drescher, U. Jaehde, M. Gneist, N. G. Keyserlingk, *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* **2005**, *43*, 590–591; c) C. R. Kowol, R. Berger, R. Eichinger, A. Roller, M. A. Jakupec, P. P. Schmidt, V. B. Arion, B. K. Keppler, *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 1254–1265; d) S. E. Harpstrite, J. L. Prior, N. P. Rath, V. Sharma, *J. Inorg. Biochem.* **2007**, *101*, 1347–1353; e) I. C. Mendes, M. A. Soares, R. G. dos Santos, C. Pinheiro, H. Beraldo, *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 1870–1877; f) S. S. G3mez-Ruiz, B. Gallego, M. Kaluderovic, H. Kommera, E. Hey-Hawkins, R. Paschke, G. N. Kaluderovic, *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 2191–2197; g) M. Kaluderovic, S. G3mez-Ruiz, B. Gallego, E. Hey-Hawkins, R. Paschke, G. N. Kaluderovic, *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 519–525.
- [28] B. L. Lum, S. Srivasan, J. T. Beck, D. Vesole, M. Largey, F. H. Valone and P. H. Sayre, *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* **2003**, *22*, 943.
- [29] M. Galanski, V. B. Arion, M. A. Jakupec, B. K. Keppler, *Curr. Pharm. Des.* **2003**, *9*, 2078–2089.
- [30] W. A. Collier, *Z. Hyg. Infektionskr.* **1929**, *110*, 169–174.
- [31] A. J. Crowe, P. J. Smith, G. Atassi, *Chem.-Bid. Interact.* **1980**, *32*, 171–178.
- [32] Mirar por ejemplo: M. Gielen, *Appl. Organomet. Chem.* **2002**, *16*, 481–494, y referencias citadas en el.
- [33] M. Nath, *Appl. Organometal. Chem.* **2008**, *22*, 598–612.
- [34] a) S. Tabassum, C. Pettinari, *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 1761–1766; b) C. Pellerito, P. D'Agati, T. Fiore, C. Mansueto, V. Mansueto, G. Stocco, L. Nagy, L. Pellerito, *J. Inorg. Biochem.* **2005**, *99*, 1294–1305; c) F. Cima, L. Ballarin, *Appl. Organomet. Chem.* **1999**, *13*, 697–703.
- [35] a) Q. Li, R.-L. Liu, J.-J. Huang, P. Yang, *Gaodeng Xuexiao Huaxue Xuebao* **2000**, *21*, 513–516; b) Q. Li, N. Jin, P. Yang, J. Wan, W. Wu, J. Wan, *Synt. React. Inorg. Met.-Org. Chem.* **1997**, *27*, 811–823; c) Q. Li, P. Yang, E. Hua, C. Tian, *J. Coord. Chem.* **1996**, *40*, 227–236; d) J. S. Casas, E. E. Castellano, M. D. Couce, J. Ellena, A. Sanchez, J. L. Sanchez, J. Sordo, C. Taboada, *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 1957–1963; e) Q. Li, P. Yang, H. Wang, M. Guo, *J. Inorg. Biochem.* **1996**, *64*, 181–195.
- [36] Y. Arakawa, *Biomed. Res. Trace Elem.* **2000**, *11*, 259–286
- [37] M. Nath, S. Pokharia, R. Yadav, *Coord. Chem. Rev.* **2001**, *215*, 99–149.
- [38] a) J.-F. Lascourreges, P. Caumette, O. F. X. Donard, *Appl. Organomet. Chem.* **2000**, *14*, 98–107; b) H. Ishiwata, T.

- Inoue, K. Yoshihira, *Bull Environ. Contam. Toxicol.* **1986**, *37*, 638–642; c) U. Schaeppi, I. A. Heyman, R. W. Fleischman, H. Rosenkrantz, V. Ilievski, R. Phelan, D. A. Cooney, R. D. Davis, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **1973**, *25*, 230–241.
- [39] Mirar por ejemplo: a) S. Gómez-Ruiz, G. N. Kaluderovic, S. Prashar, E. Hey-Hawkins, A. Eric, Z. Zizak, Z. D. Juranic, *J. Inorg. Biochem.* **2008**, *102*, 2087–2096; b) B. Gleeson, J. Claffey, D. Ertler, M. Hogan, H. Müller-Bunz, F. Paradisi, D. Wallis, M. Tacke, *Polyhedron* **2008**, *27*, 3619–3624; c) E. R. T. Tiekink, *Appl. Organometal. Chem.* **2008**, *22*, 533–550.
- [40] Mirar por ejemplo: a) C. S. Allardyce, *P. J. Dyson Top Organomet Chem.* **2006**, *17*, 177–210; b) G. Jaouen (Ed), *Bioorganometallics*, Wiley, **2005**; c) E. R. T. Tiekink, *Inflammopharmacology* **2008**, *16*, 138–142; d) S. G mez-Ruiz, G. N. Kaluderovic, D. Polo-Cer n, V. Tayurskaya, S. Prashar M. Fajardo, R. Paschke, *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 3032–3038.
- [41] a) P. K pf-Maier, H. K pf, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 477–478; b) P. K pf-Maier, H. K pf, *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 1137–1152; c) P. K pf-Maier, *Eur. J. Clin. Pharm.* **1994**, *47*, 1–16.
- [42] a) K. Mross, P. Robben-Bathe, L. Edler, J. Baumgart, W. E. Berdel, H. Fiebig, C. Unger, *Onkologie*, **2000**, *33*, 576–579; b) A. Korfel, M. E. Scheulen, H. J. Schmoll, O. Gr ndel, A. Harstrick, M. Knoche, L. M. Fels, M. Skorzec, F. Bach, J. Baumgart, G. Sass, S. Seeber, E. Thiel, W. E. Berdel, *Clin. Cancer Res.* **1998**, *4*, 2701–2708; c) C. V. Christodoulou, D. R. Ferry, D. W. Fyfe, A. Young, J. Doran, T. M. T. Sheehan, A. Eliopoulos, K. Hale, J. Baumgart, G. Sass, D. J. Kerr, *J. Clin. Oncol.* **1998**, *16*, 2761–2769; d) T. Schilling, B. K. Keppler, M. E. Heim, G. Niebch, H. Dietzfelbinger, J. Rastetter, A.-R. Hanauske, *Invest. New Drugs* **1996**, *13*, 327–332; e) B. Desoize, *Anticancer Res.* **2004**, *24*, 1529–1544.
- [43] a) K. Strohfeltd, M. Tacke, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1174–1187; b) C. G. Hartinger, P. J. Dyson, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 391–401; c) F. Caruso, M. Rossi, *Met. Ions Biol. Syst.* **2004**, *42*, 353–384; d) M. M. Harding, G. Mokdsi, *Curr. Med. Chem.* **2000**, *7*, 1289–1303; d) J. H. Bannon, I. Fichtner, A. O'Neill, C. Pampillon, N. J. Sweeney, K. Strohfeltd, R. W. Watson, M. Tacke, M. M. Mc Gee, *Brit. J. Cancer* **2007**, *97*, 1234–1241.
- [44] G. Lummen, H. Sperling, H. Luboldt, T. Otto, H. Rubben, *Cancer Chemother. Pharmacol.* **1998**, *42*, 415–417.
- [45] N. Kr ger, U. R. Kleeberg, K. B. Mross, L. Edler, G. Sass, D. K. Hossfeld, *Onkologie* **2000**, *23*, 60–62.
- [46] a) P. Köpf-Maier, D. Krahl, *Chem.-Biol. Interact.* **1983**, *44*, 317–328; b) P. Köpf-Maier, D. Krahl, *Naturwissenschaften* **1981**, *68*, 273–274; c) P. Köpf-Maier, *J. Struct. Biol.* **1990**, *105*, 35–45.
- [47] a) H. Sun, H. Li, R.A. Weir, P. J. Sadler, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 1577–1579; b) M. Guo, P. J. Sadler, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2000**, 7–9; c) M. Guo, H. Sun, S. Bihari, J. A. Parkinson, R. O. Gould, S. Parsons, P. J. Sadler, *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 206–215; d) M. Guo, H. Sun, H. J. McArdle, L. Gambling, P. J. Sadler, *Biochemistry* **2000**, *39*, 10023–10033.
- [48] a) A. D. Tinoco, C. D. Incarvito, A. M. Valentine, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3444–3454; b) A. D. Tinoco, E. V. Eames, A. M. Valentine, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *130*, 2262–2270; c) M. Pavlaki, K. Debeli, I. E. Triantaphyllidou, N. Klouras, E. Giannopoulou, A. J. Aletras, *J. Biol. Inorg. Chem.* **2009**, *14*, 947–957.
- [49] a) O. R. Allen, L. Croll, A. L. Gott, R. J. Knox, P. C. McGowan, *Organometallics* **2004**, *23*, 288–292; b) J. R. Boyles, M. C. Baird, B. G. Campling, N. Jain, *J. Inorg. Biochem.* **2001**, *84*, 159–162; c) P. W. Causey, M. C. Baird, *Organometallics* **2004**, *23*, 4486–; d) R. Meyer, S. Brink, C. E. J. van Rensburg, G. K. Joone, H. G rls, S. Lotz, *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 117–125.
- [50] a) S. Gómez-Ruiz, G. N. Kaluderovic, D. Polo-Cer n, S. Prashar, M. Fajardo, Z. Zizak, Z. D. Juranic, T. J. Sabo, *Inorg. Chem. Commun.* **2007**, *10*, 748–752; b) S. Gómez-Ruiz, G. N. Kaluderovic, S. Prashar, D. Polo-Cer n, M. Fajardo, Z. Zizak, T. J. Sabo, Z. D. Juranic, *J. Inorg. Biochem.* **2008**, *102*, 1558–1570; c) S. Gómez-Ruiz, G. N. Kaluderovic, Z. Zizak, I. Besu, Z. D. Juranic, S. Prashar, M. Fajardo, *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 1981–1987.
- [51] Mirar por ejemplo: a) D. Peri, S. Meker, M. Shavit, E. Y. Tshuva, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 2403–2415; b) T. Schilling, B. K. Keppler, M. E. Heim, G. Niebch, H. Dietzfelbinger, J. Rastetter, A.-R. Hanauske, *Invest. New Drugs* **1996**, *13*, 327–332; c) F. Caruso, M. Rossi, J. Tanski, R. Sartori, R. Sariego, S. Moya, S. Diez, E. Navarrete, A. Cingolani, F. Marchetti, C. Pettinari, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3665–3670; d) F. Caruso, C. Pettinari, F. Marchetti, P. Nantanti, C. Phillips, J. Tanski, M. Rossi, *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 7553–7560; e) M. Shavit, E. Y. Tshuva, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 1467–1474; e) E. Y. Tshuva, D. Peri, *Coord. Chem. Rev.* **2009**, *253*, 2098–2115.
- [52] a) D. Pérez-Quintanilla, S. Gómez-Ruiz, Z. Zizak, I. Sierra, S. Prashar, I. del Hierro, M. Fajardo, Z. D. Juranic, G. N. Kaluderovic, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 5588–5597; b) G. N. Kaluderovic, D. Pérez-Quintanilla, I. Sierra, S. Prashar, I. del Hierro, Z. Zizak, Z. D. Juranic, M. Fajardo, S. Gómez-Ruiz, *J. Mat. Chem.* **2010**, *20*, 806–814; c) G. N. Kaluderovic, D. Pérez-Quintanilla, Z. Zizak, Z. D. Juranic, S. Gómez-Ruiz, *Dalton Trans.* **2010**, en prensa, doi:10.1039/b920051g.
- [53] a) M. J. Clarke, F. Zhu, D. Frasca, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2511–2533; b) A. D. Kelman, M. J. Clarke, S. D. Edmonds, H. J. Peresie, *J. Clin. Hematol. Oncol.* **1977**, *7*, 274–288; c) M. J. Clarke, en: B. K. Keppler (Ed.), *Metal Complexes in Cancer Chemotherapy*, VCH, Weinheim, **1993**.
- [54] M. Pongratz, P. Schluga, M. A. Jakupec, V. B. Arion, C. G. Hartinger, G. Allmaier, B. K. Keppler, *J. Anal. At. Spectrom.* **2004**, *19*, 46–.
- [55] A. R. Timerbaev, C. G. Hartinger, S. S. Aleksenko, B. K. Keppler, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2224–2248.
- [56] a) B. D. Palmer, W. R. Wilson, S. M. Pullen, *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 112–121; b) G. K. Snyder, *J. Appl. Physiol.* **1988**, *65*, 2332–2336; c) R. G. Steen, *Am. J. Roentgenol.* **1991**, *157*, 243–248; d) P. Okunieff, E. P. Dunphy, M. Hoeckel, D. J. Terris, P. Vaupel, *Adv. Exp. Med. Biol.* **1994**, *345*, 485–492; e) J. E. Biskupiak, K. A. Krohn, *J. Nucl. Med.* **1993**, 411–413.
- [57] J. L. Wike-Hooley, J. Haveman, H. S. Reinhold, *Radiother. Oncol.* **1984**, *2*, 343–366.
- [58] D. Miklavcic, G. Sersa, S. Novakovic, *J. Bioelect.* **1990**, *9*, 133.
- [59] a) G. Sava, A. Bergamo, *Int. J. Oncol.* **2000**, *17*, 353–365; b) M. J. Clarke, R. D. Galang, V. M. Rodriguez, R. Ku-

Evoluci3n y desarrollo de complejos metálicos con aplicaci3n potencial como agentes antitumorales.

mar, S. Pell, D. M. Bryan en: M. Nicolini (Ed), *Platinum and Other Metal Coordination Compounds in Cancer Chemotherapy*. Martinus Nijhoff, Boston, **1988**.

- [60] Mirar por ejemplo: a) C. S. Allardyce, P. J. Dyson, D. J. Ellis, S. L. Heath, *Chem. Commun.* **2001**, 1396–1397; b) C. S. Allardyce, P. J. Dyson, D. J. Ellis, P. A. Salter, R. Scopelliti, *J. Organomet. Chem.* **2003**, 668, 35–42; c) Y. N. V. Gopal, D. Jayaraju, A. K. Kondapi, *Biochemistry* **1999**, 38, 4382–4388; d) Y. N. V. Gopal, N. Konuru, A. K. Kondapi, *Arch. Biochem. Biophys.* **2002**, 401, 53–62; e) R. E. Morris, R. E. Aird, P. D. S. Murdoch, H. Chen, J. Cummings, N. D. Hughes, S. Parsons, A. Parkin, G. Boyd,

D. I. Jodrell, P. J. Sadler, *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 3616–3621; f) D. N. Akbayeva, L. Gonsalvi, W. Oberhauser, M. Peruzzini, F. Vizza, P. Brueggeller, A. Romerosa, G. Sava, A. Bergamo, *Chem. Commun.* **2003**, 264–265; g) L. A. Huxham, E. L. S. Cheu, B. O. Patrick, B. R. James, *Inorg. Chim. Acta* **2003**, 352, 238–246; h) S. Grguric-Sipka, M. Al Arbi M. Alshtewi, D. Jeremic, G. N. Kaluderovic, S. G3mez-Ruiz, Z. Zizak, Z. Juranic, T. J. Sabo, *J. Serb. Chem. Soc.* **2008**, 73, 627–638.

- [61] Mirar por ejemplo: B. Therrien, G. S uss-Fink, P. Govindaswamy, A. K. Renfrew, P. J. Dyson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3773–3776.



3rd EuChemS Chemistry Congress

Chemistry – the Creative Force

29.08. – 02.09.2010 · NÜRNBERG · GERMANY

Topics

- Innovative Materials
- Resources and Environment
- Supramolecular Systems
- Catalysis
- Molecular Life Sciences
- Analysis, Manipulation and Simulation
- Advances in Organic and Inorganic Chemistry

Chairmen

François Diederich
Swiss Federal Institute of Technology Zurich/CH

Andreas Hirsch
University Erlangen-Nuremberg/D

www.euchems-congress2010.org

Contact: Gesellschaft Deutscher Chemiker e.V.
Congress Team
P.O. Box 90 04 40
60444 Frankfurt am Main · Germany
Phone: +49 69 7917-358/-366
E-mail: euchems-congress2010@gdch.de

CALL FOR PAPERS
SUBMIT YOUR ABSTRACT NOW
www.euchems-congress2010.org/abstracts.htm