

El cisplatino y otros compuestos inorgánicos antitumorales de platino y rutenio. Mecanismos generales de actuación y resistencia

Descubrimiento casual por el biofísico Barnett Rosenberg (1926-2009) en 1965 cuando investigaba sobre los efectos que una corriente eléctrica podría causar en un cultivo de *Escherichia Coli*



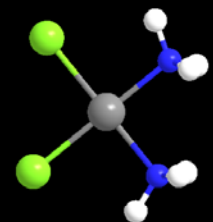
El análisis minucioso de los resultados y la investigación interdisciplinar condujeron al descubrimiento del primer antitumoral inorgánico

1967



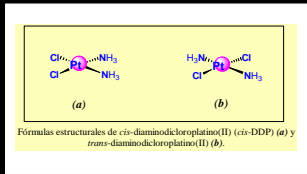
1969

Platinum Compounds: a New Class of Potent Antitumor Agents



Este complejo de platino fue ya sintetizado a mitad del siglo XIX, y se conocía como sal de Peyrone, aunque su estructura fue propuesta por Werner en el umbral del siglo XX.

Werner identificó estructuralmente los dos isómeros que respondían a la misma composición $\text{Cl}_2 \text{H}_6 \text{N}_2 \text{Pt}$, pero con diferente comportamiento en su reactividad química



El isómero *cis* es activo frente a una serie de tumores:

- Ovarios, cabeza, cuello, testículos, linfoma, osteoblastoma, entre otros

- Presenta efectos secundarios: Ototoxicidad, nefrotoxicidad, neurotoxicidad, emetogénesis

- En algunos casos desarrolla resistencia después de las primeras dosis

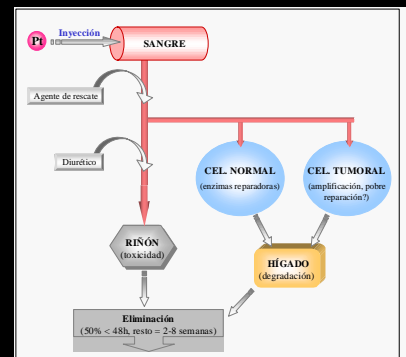
El isómero *trans* no muestra actividad antitumoral

Estado actual de la investigación

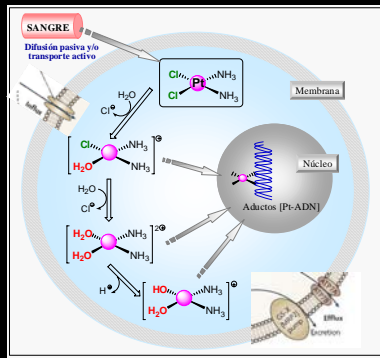
El conocimiento de los mecanismos químicos de actuación del cisplatino ha avanzado considerablemente en los últimos años

La distorsión del DNA cuando el cisplatino se une a él, origina también cambios en su interacción con las proteínas. Este hecho es la clave de su toxicidad selectiva en células tumorales

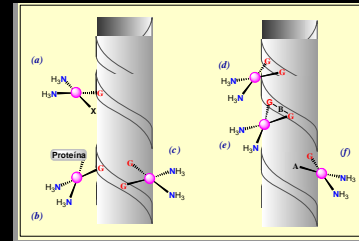
Evolución fisiológica del cisplatino



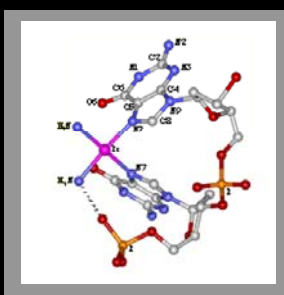
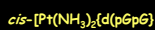
Llegada del cisplatino a la célula



Unión del cisplatino al DNA

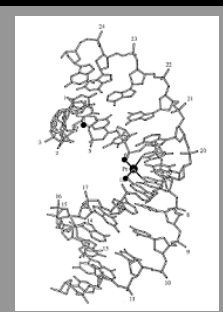


- a: 40% a tiempos bajos de incubación (15 min.). Indetectables a tiempos más elevados.
- d: d(GpG) → 65%
- f: d(ApG) → 20%
- e: d(GpNpG) → 9%
- c: 1% del total de productos de platinación



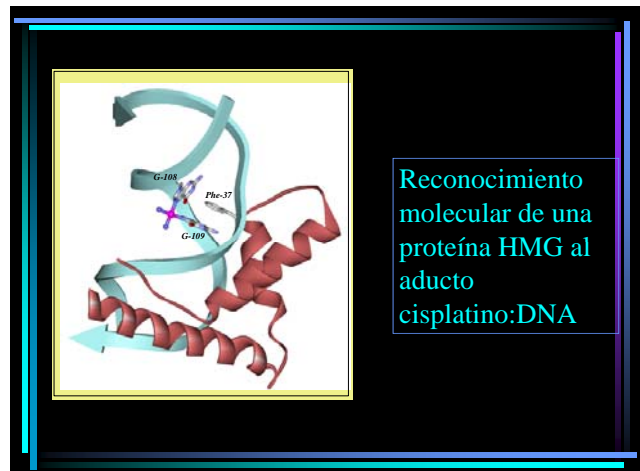
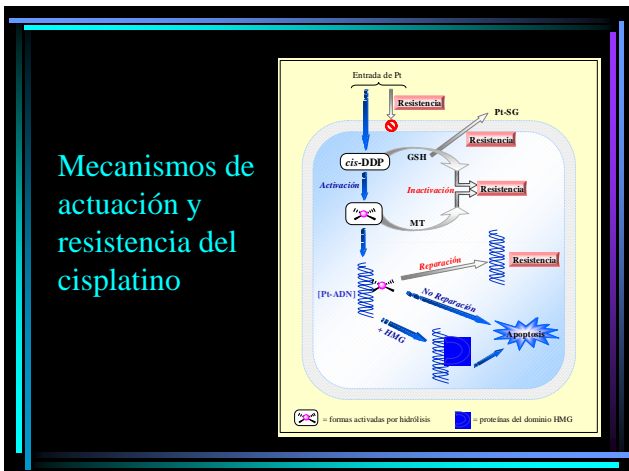
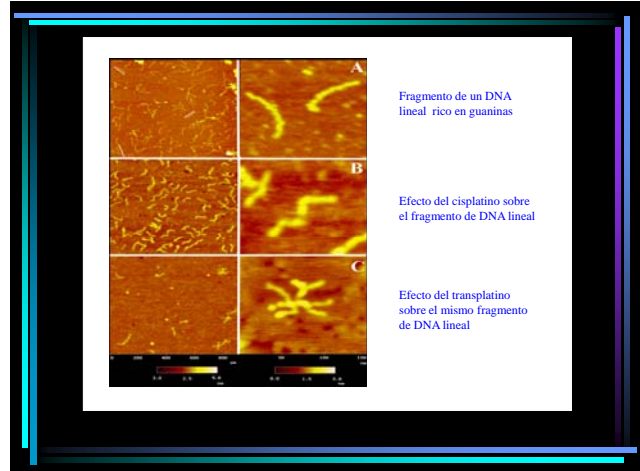
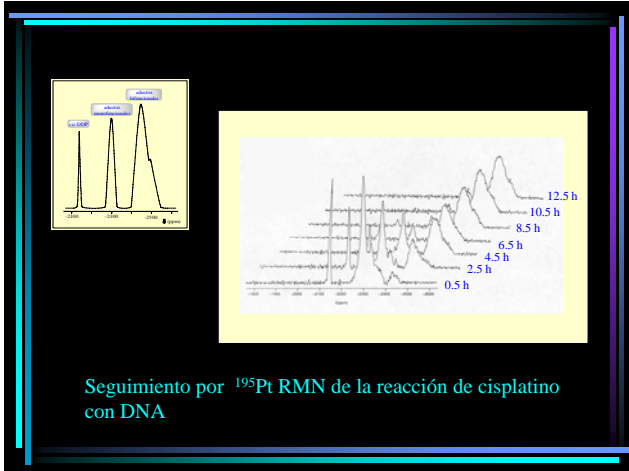
(Lippard y col. 1985)

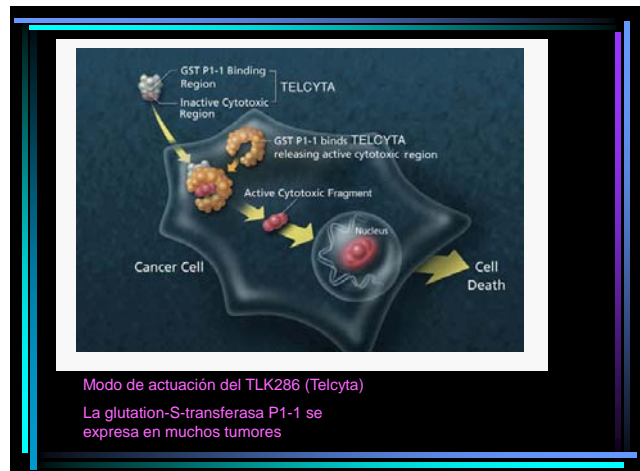
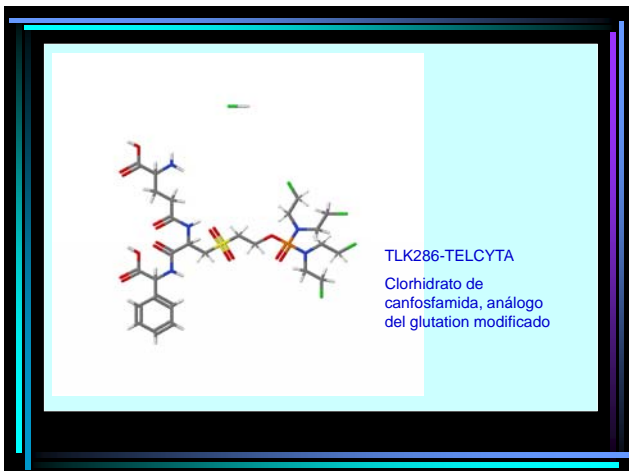
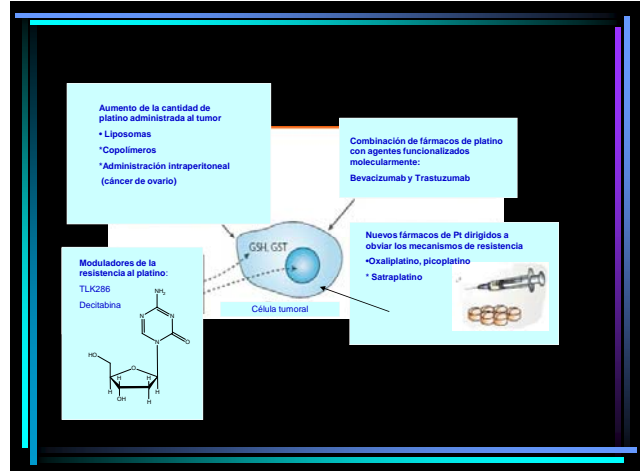
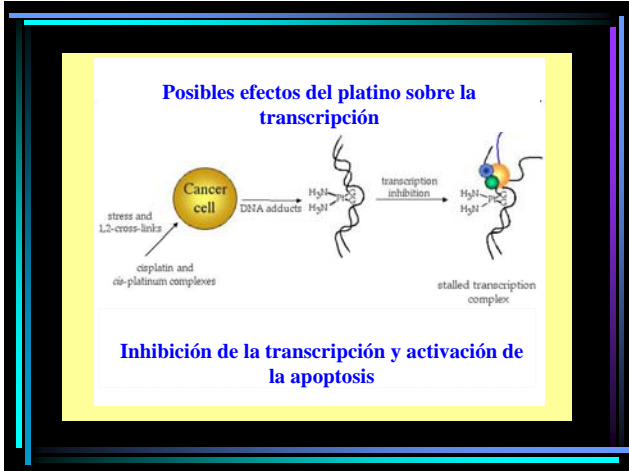
- Quelato de 17 miembros
- Ruptura interacciones stacking
- Ángulo entre bases de 80°
- Puente de hidrógeno entre NH₃ y los fosfatos



(Lippard y col. 1995)

- Desenrollamiento de 20-25°
- Torsión hacia el surco principal de 35-40°
- Ángulo entre bases de 26°
- Desplazamiento del átomo de Pt de 1 Å respecto al plano de las guaninas
- Conformación del DNA entre A y B





Del cisplatino,
carboplatino y
oxaliplatino
a los diseños *trans*,
los complejos
polimetálicos y los
complejos de rutenio

cisplatin
carboplatin
oxaliplatin

Otros complejos de platino

cis-diamino[1,1-ciclobutandicarboxilato]platino(II)
Carboplatino
Mismo tipo de tumores
Menor toxicidad
Se administra en dosis mayores

carboplatin
oxaliplatin

[SP-4-2-(1*R*-*trans*)]-(1,2-Ciclohexanodiamina-N,N')[etanedioato(2--)-O,O']platino
Oxaliplatino
Activo frente al cáncer de colon
Probablemente mecanismo algo diferente

Oxaliplatino, nuevo antitumoral

DiAminoCicloHexano
DACH
ligando portador
trans-1-dach (1*R*, 2*R*-dach) oxalatoplatino

Platino(II)
oxalato

- Oxaliplatino,
- complejo de platino
- soluble en agua
- con ligandos oxalato
- y diaminociclohexano

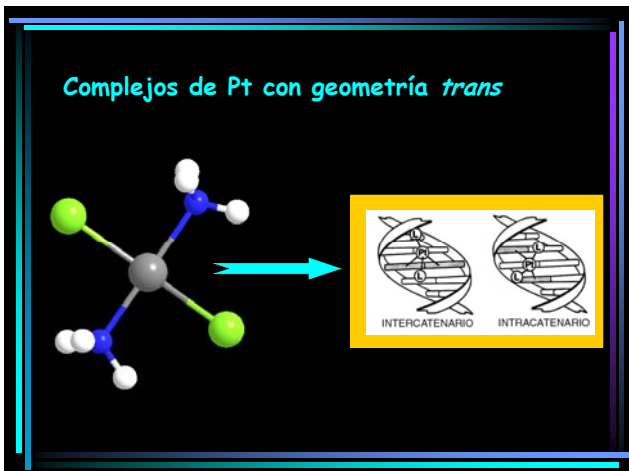
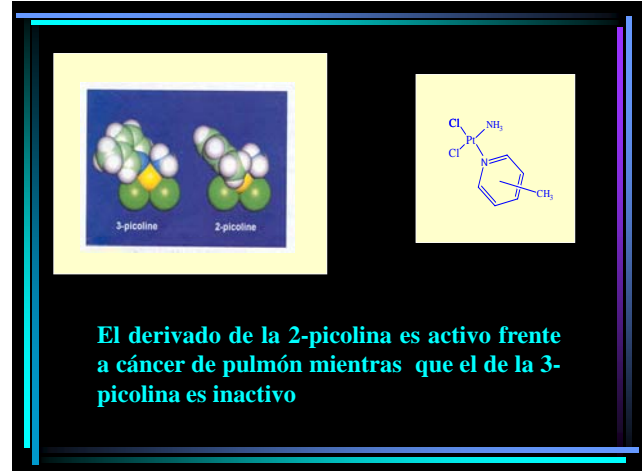
Mecanismo de citotoxicidad del oxaliplatino

- Como en el cisplatino, la formación de los aductos intracatenarios, conduce a la inhibición de la síntesis del DNA

Oxaliplatino

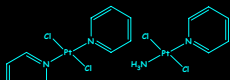
aductos intracatenarios
G-G aductos: 55%
G-A aductos: 31%

Los aductos del complejo con el ligando DACH (diaminociclohexano) son voluminosos y se cree que son más efectivos en la inhibición de la síntesis del DNA que los aductos del cisplatino

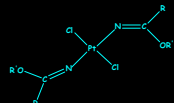


- Sus aductos monofuncionales con el DNA presentan un tiempo de vida mayor que el isómero cis lo que facilita la interacción con tioles intracelulares como el glutatión, impidiéndose así la formación de las lesiones tóxicas bifuncionales.
- El impacto de las lesiones bifuncionales que pueden formarse no es tan pronunciado como el provocado por el isómero cis, lo que las hace más fácilmente reparables
- Las proteínas de dominio HMG no son capaces de reconocer las lesiones provocadas por el isómero trans
- El trans-DDP es mucho más reactivo, los ligandos Cl⁻ son aún más lábiles, cosa que facilita numerosas reacciones secundarias en su camino hacia el DNA, que acaban por desactivar el complejo

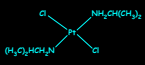
Complejos de Pt con geometría *trans* activos como antitumorales



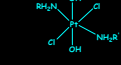
Complejos *trans*-Pt(II)Cl₂ con moléculas heterocíclicas planas



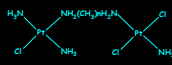
Complejos *trans*-Pt(II)Cl₂ con ligandos iminoéter



Complejos *trans*-Pt(II)Cl₂ con aminas alifáticas asimétricas

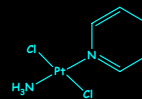
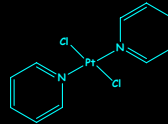


Complejos *trans*-Pt(IV)



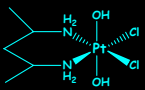
Complejos polinucleares

Complejos *trans*-Pt(II)Cl₂ con moléculas heterocíclicas planas



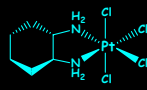
- Mayor acumulación celular
- El ligando heterocíclico genera impedimento estérico
- Posibilidad de interacciones intercatenarias e intracatenarias
- Formación de aductos "pseudobifuncionales"
- Reconocimiento de estos aductos por las proteínas de dominio HMG

Complejos de Pt (IV)



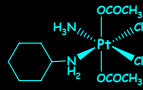
Iproplatin

cis, trans, cis-
[PtCl₂(OH)₂(isopropilamina)₂]



Tetraplatin

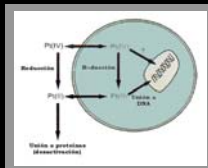
[PtCl₂(D,L-ciclohexano-1,2-diamina)₂]



JM216

cis, trans-
[PtCl₂(OAc)₂(NH₂)₂ciclohexilamina]

Son compuestos muy activos en ensayos *in vitro* pero no han conseguido superar al cisplatino cuando se han administrado *in vivo* o bien se han mostrado más tóxicos.



Ventajas de los complejos de Pt(IV)

• El Pt(IV) presenta una mayor inercia a la sustitución y por ello sus complejos sufren menos reacciones secundarias

• Los complejos de Pt(IV) son más hidrofóbicos y eso les permite obtener gran acumulación celular

• En ocasiones son más solubles

Inconvenientes de los complejos de Pt(IV)

Los estudiados hasta ahora se reducen en el plasma sanguíneo

Otros complejos de Pt

Complejos polinucleares

(BBR3464)

Complejos solubles en agua

Complejos impedidos estéricamente

(ZD0473)

Complejos con ligandos biológicamente activos

Complejos *trans* con 2-, 3- y 4-hidroximetilpiridina

Diferentes ángulos en el empaquetamiento cristalino

Inactivación por especies sulfuradas
Diferente habilidad por atravesar la membrana

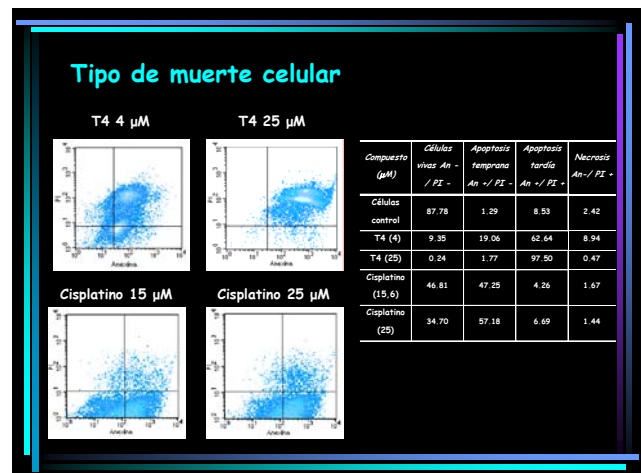
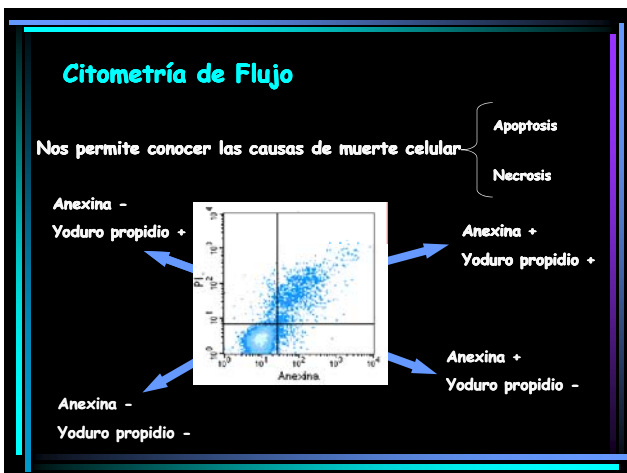
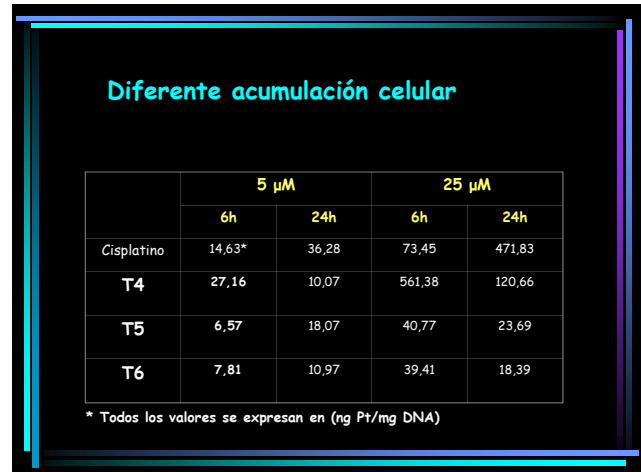
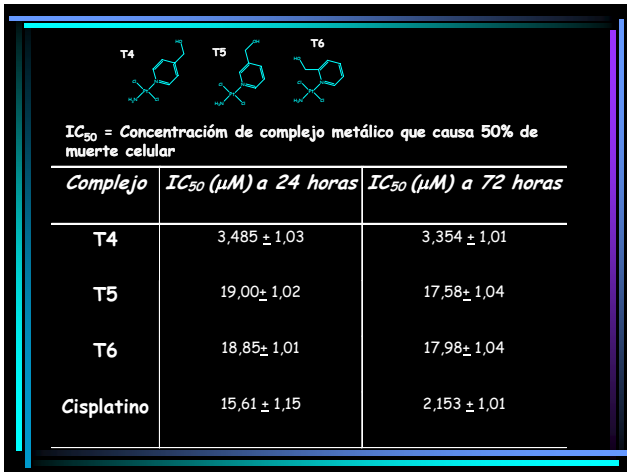
Ángulo diedro = 41° Ángulo diedro = 62° Ángulo diedro = 85°

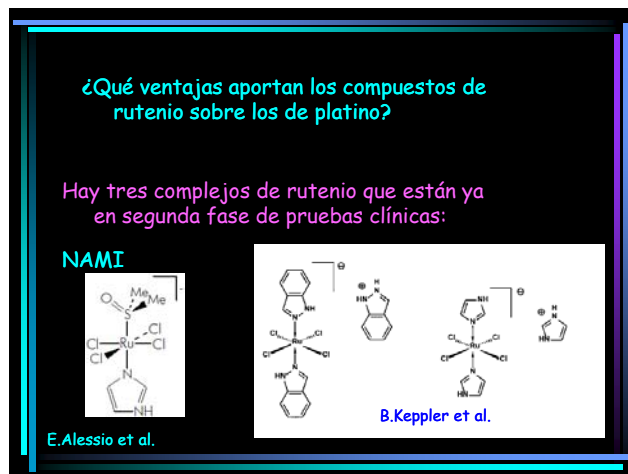
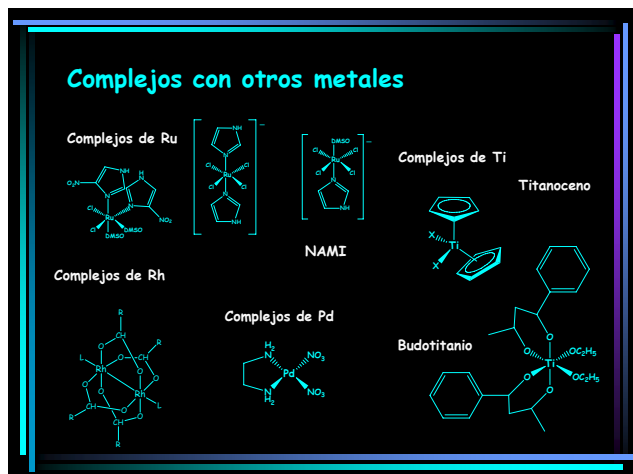
Ensayos de proliferación celular

24 horas

72 horas

T4: 5 µM → ~10% supervivencia
Cisplatino: 5 µM → ~95% supervivencia

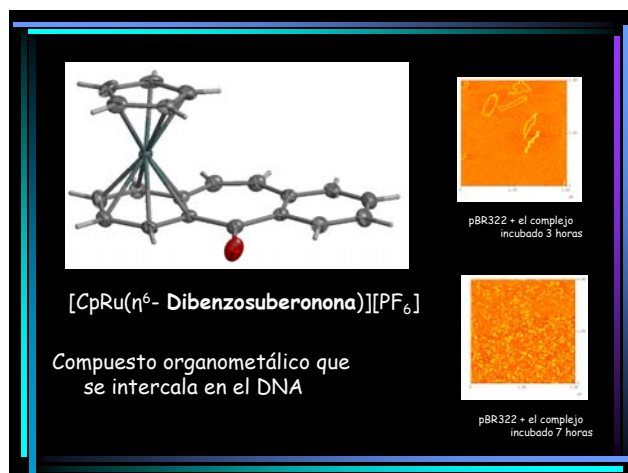


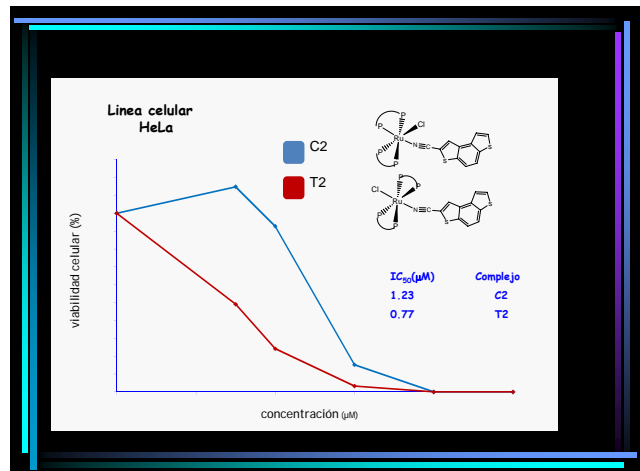
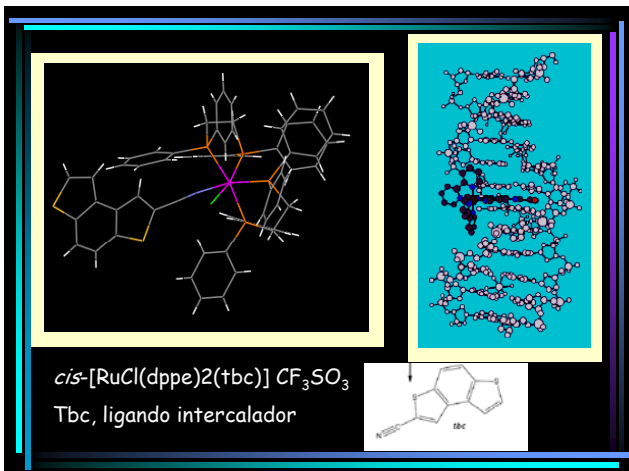
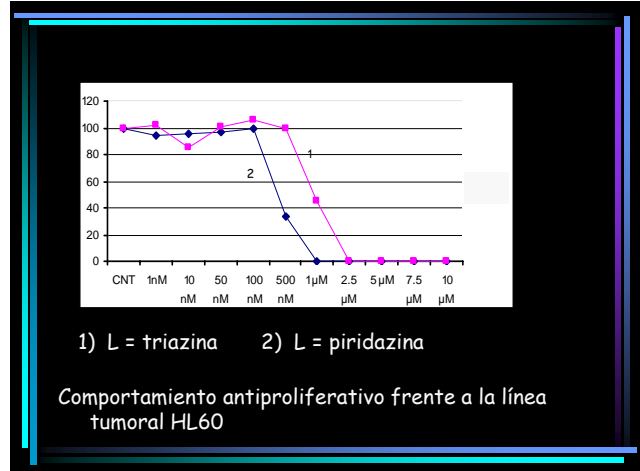
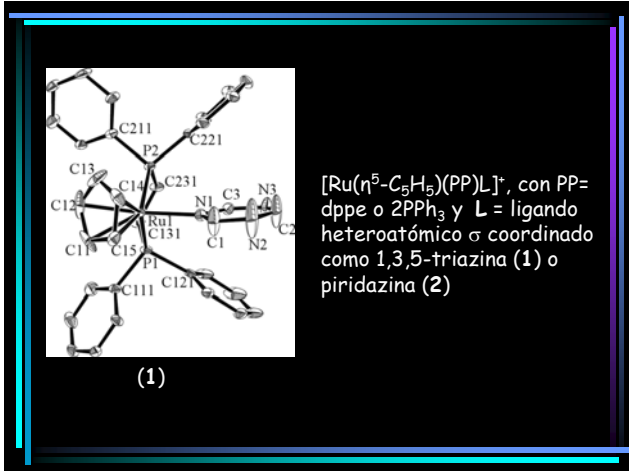


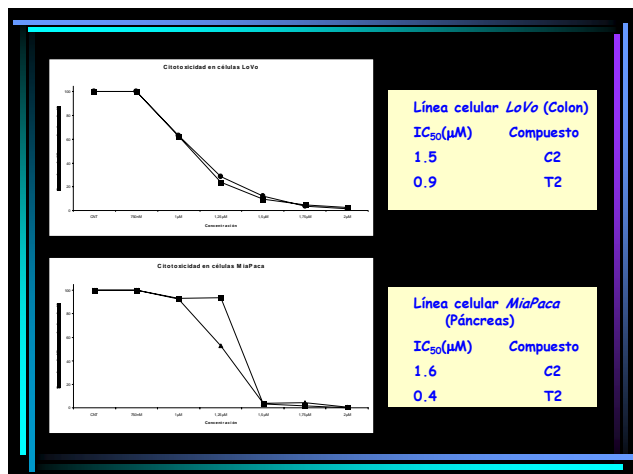
Los compuestos de rutenio son menos tóxicos que los de platino: pueden administrarse dosis mayores

Los compuestos de rutenio son anti-metastáticos: actúan no sólo uniéndose al DNA de las células cancerígenas sino que frenan el proceso metastático

El rutenio puede unirse a las transferrinas: se ha comprobado la unión a la lactoferrina humana, lo cual facilita el transporte en el organismo y los procesos de eliminación







Conclusiones:

El cisplatino y su análogo el carboplatino vienen siendo utilizados en clínica desde hace años en la quimioterapia de algunos tipos de cáncer. Recientemente se han incorporado al uso en hospitales otros compuestos de platino que son activos frente a tumores resistentes al cisplatino. Otros compuestos también de platino y de otros metales de transición, como rutenio y titanio, se encuentran en fase clínica. Los compuestos de rutenio, menos tóxicos y antimetastáticos son un nuevo reto en quimioterapia inorgánica.

Aunque se han ido introduciendo nuevos complejos de platino funcionalizados hacia receptores en las membranas celulares y por tanto con actividad selectiva, no existe una clara relación actividad-estructura.

La investigación actual centra su interés en los procesos bioquímicos que desencadena la unión covalente del platino al DNA y en los mecanismos de actuación de los complejos de rutenio que han dado resultados excelentes.

Se investiga también la posible actuación de los complejos de platino y rutenio como inhibidores de las telomerasas que protegen especialmente a las células tumorales del envejecimiento al reparar el DNA telómero