

Compuestos Organometálicos y su potencial terapéutico en el tratamiento del cáncer. Una breve revisión

Therapeutic potential of organometallic compounds in the cancer treatment. A short review

Ricardo R. Contreras^{1*}, Jesús Urbina-Gutiérrez², José Nelson Aranguren³
¹Laboratorio de Organometálicos, Departamento de Química, Facultad de Ciencias, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela, 5101
²Laboratorios VALMOR, C.A. (VALMORCA), Mérida, Venezuela, 5111
³Departamento de Análisis y Control, Facultad de Farmacia y Bioanálisis, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela, 5101;

* Correspondencia: ricardo@ula.ve

Recibido 22 mayo 2018; Aceptado 09 junio 2018; Publicado 12 junio 2018

Resumen: Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el cáncer es la segunda causa de muerte a nivel global, y casi una de cada seis defunciones en el mundo se debe a esta enfermedad. Desde la química se hacen esfuerzos por investigar mejores agentes terapéuticos contra el cáncer y los compuestos organometálicos ofrecen una interesante oportunidad, en base al efecto sinérgico entre las propiedades medicinales de los ligantes y las características químicas de los metales de transición. En este artículo se presenta una breve revisión de algunos avances en compuestos organometálicos utilizados en el tratamiento del cáncer. La revisión pone de manifiesto que, pequeños cambios estructurales, se traducen en grandes cambios de la actividad anticancerígena, lo cual genera nuevas posibilidades para quimioterapias más específicas, con menores efectos secundarios y económicamente más asequibles.

Palabras clave: Agentes terapéuticos, cáncer, compuestos organometálicos, ligantes, metales de transición.

Abstract: *According to the World Health Organization (WHO), cancer is the second cause of death in the world, almost one out of every six deaths globally is due to this disease. In chemistry area, efforts are being made to better investigate anticancer compounds, and organometallic reagents offer an interesting opportunity, for a synergistic effect between the medicinal properties of the ligands and the chemical characteristics of the transition metals. In this article, we present a short review of some advances in anticancer organometallic compounds. The review indicates that small structural changes implicate large changes in anticancer activity, which generates new possibilities more specific chemotherapies, with less side-effects and economically more affordable.*

Keywords: *Therapeutics agents, cancer, organometallic compounds, ligands, transition metals.*

1 Introducción

El crecimiento de la población en las últimas décadas del siglo XX y las primeras del nuevo milenio, por una parte, y el deterioro del medioambiente por otra, han planteado la necesidad de desarrollar nuevas estrategias para tratar los problemas de salud y, en general, las enfermedades que aquejan a la población.

Entre los “Objetivos del Desarrollo del Milenio” (ODM, agenda 2000-2015) del año 2000 (Naciones Unidas, 2000), se planteó como objetivo número seis: “Combatir el VIH /SIDA, el paludismo y otras enfermedades”, mientras que en los nuevos “Objetivos de Desarrollo Sostenible” (ODS, agenda 2015-2030) (Naciones Unidas, 2016), se estableció como objetivo número tres: “Garantizar una vida sana y promover el bienestar para todos en todas las edades”.

Entre las enfermedades que más afectan a la población mundial, y sobre las cuales se piden acciones concretas a la comunidad internacional, se encuentra el cáncer. De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (WHO, por sus siglas en inglés), el cáncer es la segunda causa de muerte en el ámbito mundial, con 8.8 millones de defunciones en el año 2015. De hecho, una de cada seis defunciones en el mundo se debe a esta enfermedad (WHO, 2018).

Desde el ámbito de la química, y especialmente desde la química inorgánica, se han aprovechado todas las nuevas herramientas tecnológicas para desarrollar la síntesis de nuevos compuestos con aplicaciones terapéuticas específicas, comenzando por los agentes anticancerígenos.

Dentro de la química inorgánica, la química de coordinación (Lawrance, 2010) ocupa un papel preponderante, en virtud de que estudia los compuestos complejos o de coordinación, en los cuales los metales de transición ofrecen muchas ventajas ya comprobadas en áreas como la catálisis (Bochmann, 2015), la química industrial (Buchel *et al.*, 2003), la química medicinal (Patrick, 2017), química de alimentos (Contreras, 2012), entre otras.

Así mismo, dentro de la química de coordinación, merecen especial atención los compuestos organometálicos (Crabtree, 2014), que se caracterizan por poseer en su estructura un enlace carbono-metal, y que ofrecen muchas ventajas por su notable reactividad química. En tal sentido, el campo de la bioorganometálica (Jaouen, 2015) se ha concentrado en el estudio de las aplicaciones medicinales de los compuestos organometálicos.

También se deben señalar los avances que la química inorgánica y organometálica están teniendo en el campo de la nanotecnología, y especialmente en el área de la nanoquímica (Contreras, 2015), lo cual configura todo un nuevo espacio para el planteamiento de proyectos de investigación y desarrollo.

Tanto los compuestos de coordinación como los organometálicos, pueden ser vistos sobre la base de un efecto sinérgico entre el ligando y el metal de transición, luego, un ligando de comprobada acción terapéutica puede ser combinado con un metal de transición y formar un nuevo compuesto complejo que puede mejorar la acción farmacológica frente a una enfermedad en concreto. En tal sentido, el potencial a futuro que ofrecen los compuestos de coordinación y los organometálicos es muy prometedor.

En el presente artículo, se expone una breve revisión sobre los compuestos de coordinación y especialmente los compuestos organometálicos sintetizados en el último lustro, y su potencial terapéutico en el tratamiento del cáncer.

2 Metodología

Este artículo desarrolla una investigación cualitativa-documental sobre la actividad terapéutica reportada en el último lustro, referente a complejos compuestos de metales de transición y compuestos organometálicos, frente a una enfermedad de interés general como es el caso del cáncer.

Se utilizaron bases de datos reconocidas en el área de la química tales como: *Chemical Abstracts (SciFinder)*, *SCOPUS*, *Science Direct*, *Web of Science (ISI web)*, utilizando como entrada las siguientes palabras clave: *organometallic*, *organometallic compounds*, *cancer*, *therapeutic compounds*, *ruthenium*, *platinum*, *osmium*, *iridium*, entre otras, y combinaciones de ellas. El lapso escogido es el lustro 2013-2018.

3 Resultados y Discusión

3.2 Compuestos Organometálicos con actividad terapéutica

A finales del siglo XIX, el Salvarsán (Lloyd *et al.*, 2005), una arsfenamina descubierta por Paul Ehrlich (1854-1915), fue uno de los primeros compuestos organometálicos en ser utilizado para el tratamiento de una enfermedad, en este caso de la sífilis. En la primera mitad del siglo XX, se puede decir que se exploró más bien poco la acción terapéutica de los compuestos organometálicos.

Obviamente, uno de los pocos ejemplos emblemáticos fueron los compuestos a base de ferroceno, que fueron administrados como un suplemento de hierro en pacientes anémicos (van Staveren, 2004). No obstante, en las primeras décadas del siglo XXI, el interés por investigar los compuestos organometálicos en lo que respecta a su acción terapéutica se ha visto renovado frente a enfermedades de interés estratégico como el cáncer, la malaria, el mal de Chagas o el VIH, entre otras, y se han desarrollado novedosas aproximaciones metodológicas, a fin de obtener estructuras nuevas y aprovechar toda la reactividad química de los compuestos organometálicos (Hillard *et al.*, 2011).

Tradicionalmente, la investigación de los organometálicos y su acción terapéutica enfrenta un obstáculo en lo que se refiere a la reactividad de estos compuestos frente al agua, el aire y, en general, los compuestos oxigenados. A esto se suma los problemas de biodisponibilidad asociados con la poca solubilidad de los mismos. Sin embargo, estos problemas se han venido solucionando utilizando interesantes estrategias que se basan en el uso de ligandos hidrosolubles (Donzello *et al.*, 2011) o la encapsulación en ciclodextrina (Valero *et al.*, 2016). En tal sentido, una nueva generación de fármacos se ha desarrollado (Contreras *et al.*, 2012), y las perspectivas que se abren son muy promisorias.

3.3 Compuestos Organometálicos contra el cáncer

Históricamente, el *cisplatino* (Fontal, 2005) y sus derivados son los agentes antineoplásicos por excelencia, y más del 50 % de las terapias contra el cáncer se basan en estos compuestos. Ahora bien, el alto costo del platino (II) y de sus compuestos de coordinación, genera una dificultad de acceso a este tratamiento, de allí el interés por estudiar nuevos compuestos que, utilizando metales de transición más asequibles y ligandos más económicos, puedan presentar una actividad comparable o superior frente a la enfermedad.

Otra de las limitantes de los compuestos tipo *cisplatino* se encuentra en su propia estructura, los compuestos de platino(II), d^8 , son plano cuadrado u octaédricos, lo cual no ofrece mayores posibilidades para racionalizar y diseñar nuevos fármacos. Por el contrario, los compuestos organometálicos ofrecen gran versatilidad, tanto como el número de coordinación y las diversas geometrías permitidas para los metales de transición, generalmente, dos (lineal), tres (triangular) cuatro (plano cuadrado, tetraédrico), cinco (bipirámide trigonal, pirámide de base cuadrada) y seis (octaédrica). Luego, los compuestos organometálicos ofrecen muchas

posibilidades de investigación para el desarrollo de nuevos agentes antineoplásicos.

Por otro lado, se pueden aplicar diversas estrategias en el diseño de los ligandos, lo que vendría a ser diseño inteligente, racionalizando efectos estéricos, electrónicos, que permitan controlar su biodisponibilidad y la farmacocinética, lo cual es fundamental para mejorar la selectividad sobre las células dianas (*target cells*) y los efectos secundarios. Un aspecto a resaltar es que las grandes familias de compuestos organometálicos (Contreras, 2014), los carbonilos (Calderazzo, 1990) y carbenos (de Frémont *et al.*, 2009), los metalocenos (Chirik, 2010) y los arenos (Muetterties *et al.*, 1982), que se han utilizado extensivamente en la catálisis homogénea (Cornils & Herrmann, 2017) y bifásica (Cornils & Herrmann, 2004), tienen aplicaciones terapéuticas (22) (figura 1), especialmente contra el cáncer (Aranguren & Contreras, 2010).

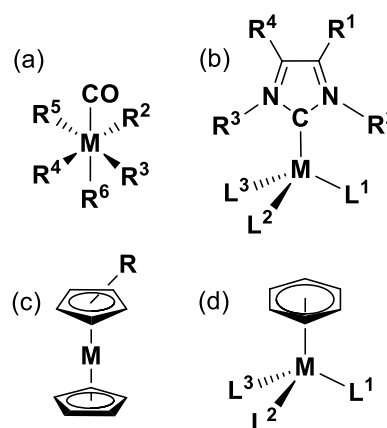


Figura 1: Compuestos organometálicos de importancia terapéutica. (a) Carbonilos metálicos con $R^n = CO$ u otro ligando. (b) Carbenos *N*-heterocíclicos (NHC). (c) Metalocenos. (d) Arenos.

Para comenzar a hablar que los compuestos organometálicos utilizados en el campo terapéutico, debemos iniciar refiriéndonos a los metalocenos y, específicamente, al ferroceno. Los metalocenos constituyen una familia de compuestos con dos ligandos donadores- π ciclopentadienilo (Cp, $C_5H_5^-$) enlazados al centro metálico (figura 1c). El desarrollo de estos compuestos comenzó en 1952 con el descubrimiento del bis-ciclopentadienilo hierro(II) (Kauffman, 1983), denominado simplemente como ferroceno (Cp_2Fe). La elucidación estructural, que le valdría el premio Nobel en 1973 a Geoffrey Wilkinson y Ernst Otto Fischer, determinó la presencia de dos anillos ciclopentadienilo equivalentes. El ferroceno, sus análogos rutenoceno y cobaltoceno, y muchos derivados estructurales (Kowalski, 2016), presentan propiedades terapéuticas muy importantes (Harry *et al.*, 2014), y se ha reportado su actividad contra el cáncer (Liang,

2017). La familia de metallocenos tipo Cp_2MX_2 , titanoceno con $M = Ti$, circonoceno con $M = Zr$; vanadoceno con $M = V$; niobioceno con $M = Nb$ y molibdoceno con $M = Mo$, y donde X es un halógeno, poseen comprobada actividad terapéutica (Zhang & Sadler, 2017) (figura 2a). En este sentido, el desarrollo de complejos ciclopentadienilo de titanio(IV) con ligandos quirales y hidrosolubles tipo amino-oximato (figura 2c), se perfilan como una excelente propuesta para generar agentes terapéuticos anticancerígena, pues poseen actividad contra el cáncer renal cuando se compara con una línea celular renal humana (HEK-293T) (de la Cueva-Alique *et al.*, 2016).

La versatilidad del ferroceno como base estructural para la síntesis de nuevos fármacos (Braga & Silva, 2013) ha venido abriendo todo un nuevo campo de posibilidades, pues se puede aprovechar la reactividad del anillo ciclopentadienilo para hacer sustituciones y generar una gran familia de derivados. En este orden de ideas, una de las propuestas más significativas es incorporar sobre dicho anillo moléculas que posean comprobada actividad terapéutica. En 1996, Jaouen y colaboradores reportaron el primer ferroceno acoplado con el metabolito activo de tamoxifeno, el hidroxitamoxifeno (HOTAM) (Top *et al.*, 1996), estos compuestos combinan el efecto anti-estrogénico del tamoxifeno y las propiedades citotóxicas del ferroceno. Estos ferrocenos funcionalizados, conocidos como “ferrocifenos (de Jaouen)”, constituyen una nueva generación de fármacos con actividad antiproliferativa (Meléndez, 2012) (figura 2b).

Varios compuestos de coordinación a base de rutenio han sido evaluados en aplicaciones terapéuticas contra el cáncer, presentando un intercambio de ligantes similar al observado en $Pt(II)$ (Harry 2017), lo cual constituye un factor determinante en la actividad antitumoral. Estos compuestos presentan baja toxicidad, y se cree que la posibilidad de que el rutenio(II) pueda enlazarse a la albúmina o la transferrina sérica, tal y como lo hace el hierro, puede ser el responsable del efecto. Este tipo de unión es fundamental para el mecanismo de acción contra las células cancerosas, debido a que éstas requieren más abundancia de hierro para proliferar, en consecuencia, al sustituir el hierro por el rutenio, la velocidad de proliferación debería disminuir (Southam *et al.*, 2017).

Los complejos de rutenio(III) pueden utilizarse también, pues ellos se reducen a rutenio(II) en el tejido canceroso. En el mecanismo de acción antitumoral también influye la afinidad del rutenio por las bases del ADN (Morris, 2001); sin embargo,

la biodisponibilidad se ve afectada por los problemas de solubilidad que presentan estos compuestos. Esto se resolvió incorporando en la esfera de coordinación ligandos hidrosolubles, una primera alternativa serían las fosfinas sulfonas, pero ha resultado muy interesante el efecto de la fosfina cíclica conocida como PTA (1,3,4-triaza-7-fosfatriciclo-(3.3.1.1) decano) (Gasser *et al.*, 2011). Otros compuestos organometálicos han sido investigados, y se ha encontrado que los arenos de rutenio(II) presentan resultados comparables al *cisplatino* en líneas celulares de, por ejemplo, cáncer de ovario A2780 (Palmucci *et al.*, 2016; Auzias *et al.*, 2008) (figura 3).

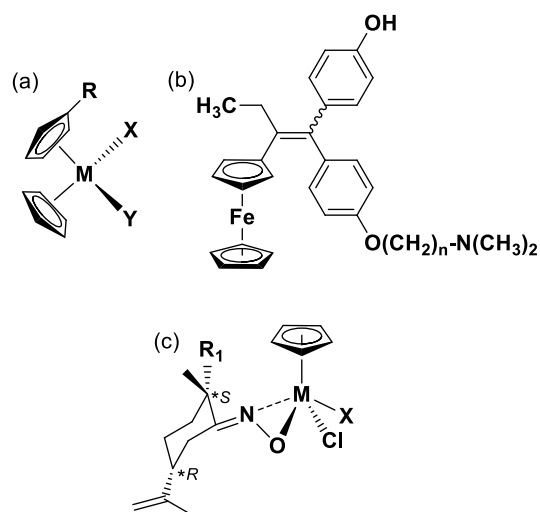


Figura 2: (a) Metalocenos tipo Cp_2MX_2 , titanoceno con $M = Ti$, circonoceno con $M = Zr$; vanadoceno con $M = V$; niobioceno con $M = Nb$ y molibdoceno con $M = Mo$; $Cp = \eta^5-C_5H_5$, $-R$ puede ser un profármaco y $-X$ un halógeno. (b) Hidroxiferrocifeno $n = 2, 3, 4, 5, 8$. (c) Ciclopentadienilo amino-oximato titanio(IV), $(S,R)-((\eta^5-C_5H_5)Ti\{\kappa^2NO,(R_1)Cl\})_2$ con $X = \eta^5-C_5H_5$ y $R_1 = NH(C_6H_5)$.

La afinidad del rutenio por los ligandos nitrogenados no puede ser omitida, y se han estudiado la actividad antitumoral de los emblemáticos complejos de rutenio(II) con los conocidos ligandos bidentados 2,2'-bipiridilo (*bipy*) y 1,10-fenantrolina (*o-phen*). Los complejos tipo $Ru(bipy)_3$ y $Ru(o-phen)_3$ tienen muchas aplicaciones en el campo de la ciencia de materiales, debido a que poseen excelentes propiedades electrónicas (p.e. fotoluminiscencia: Noble & Peacock, 1996) y una alta reversibilidad electroquímica (Geiger, 2007). Estos compuestos eran considerados muy estables como para entrar en un equilibrio que pudiera facilitar una interacción biológica, no obstante, se probaron frente a células cancerosas, encontrando citotoxicidad y un mecanismo selectivo de acumulación por el sistema de transporte de hierro (Klajnner *et al.*, 2014).

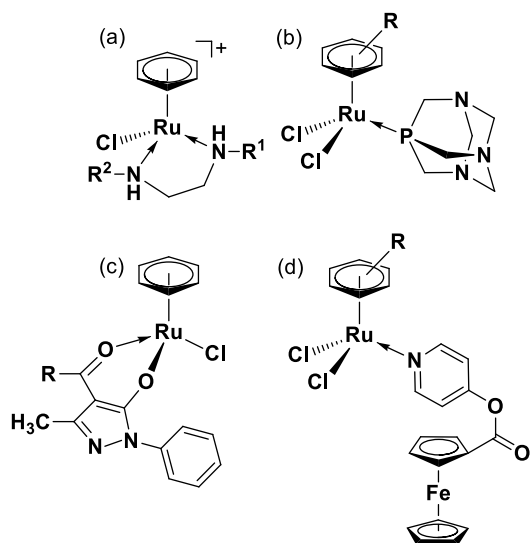


Figura 3: (a) Areno(etilendiamino)rutenio(II). (b) Areno(PTA)rutenio(II) (denominado RAPTA) con PTA = 1,3,4-triaza-7-fosfatriciclo-(3.3.1.1) decano. (c) Areno (acil-pirazolona) rutenio(II). (d) Areno (piridin-monoacetylferroceno) rutenio(II).

Adicionalmente, complejos arenos de rutenio(II) y osmio(II) con ligandos nitrógeno-sulfurados (figura 4a), presentaron buena actividad antiploriferativa *in vivo* frente a líneas celulares de cáncer de ovario, colon y pulmón (Meier *et al.*, 2013). Complejos arenos de rutenio(II), osmio(II) y rodio(III) con el ligando bidentado-*O,O'* y bioactivo conocido como lapachol (2-hidroxi-3-(3-metilbut-2-en-1-il)naftaleno-1,4-diona), presentaron actividad antiproliferativa; especialmente el complejo de rutenio(II) indujo mayor apoptosis en comparación al lapachol libre y respecto a los análogos de rodio y osmio, lo cual indica un efecto sinérgico del centro de rutenio(II) y del ligando bioactivo (Kandioller *et al.*, 2013). En el área de la investigación de compuestos antitumorales de rutenio destacan dos compuestos de coordinación con ligandos nitrogenados, el NAMI-A (figura 4b) (Sava *et al.*, 1999) y el KP1019 (figura 4c) (Galanski *et al.*, 2003), que ya superaron con éxito la fase 1 de los ensayos clínicos y se perfilan como prometedores agentes terapéuticos (Lazarevic *et al.*, 2017).

Por su parte, complejos organoiridio(III) con 2-fenilpiridina, metil-tiosemicarbazida, fenil-tiosemicarbazida y naftil-semicarbazida, presentaron actividad cinco veces mayor que el *cisplatin* frente a la línea celular T47D (cáncer de mama) (Ruiz *et al.*, 2013).

Complejos planos cuadrados de paladio(II) con fenilpiridina y 4-hidroxiacridina como ligandos (figura 5a), también han demostrado actividad antiproliferativa frente a líneas celulares de cáncer de ovario (A2780, OVACR 5 y OVACR 8) resistentes

al *cisplatin* (Pucci *et al.*, 2006). Varios ciclometalatos a base de platino(II) también mostraron una buena actividad frente a células tumorales de leucemia promielocítica; algunos compuestos con ligandos como la acridina presentan una actividad hasta treinta veces mayor que el *cisplatin* (Cutillas *et al.*, 2013). Metalatos de paladio(II) utilizando como base una *N*-bencildenanilina y como ligando soluble el 1,3,4-triaza-7-fosfatriciclo-(3.3.1.1) decano (PTA) (figura 5b) presentaron actividad contra líneas celulares de cáncer de mama (MCF7 y MDA-MB 231) y melanoma (ME1402) (Blanckenberg *et al.*, 2017).

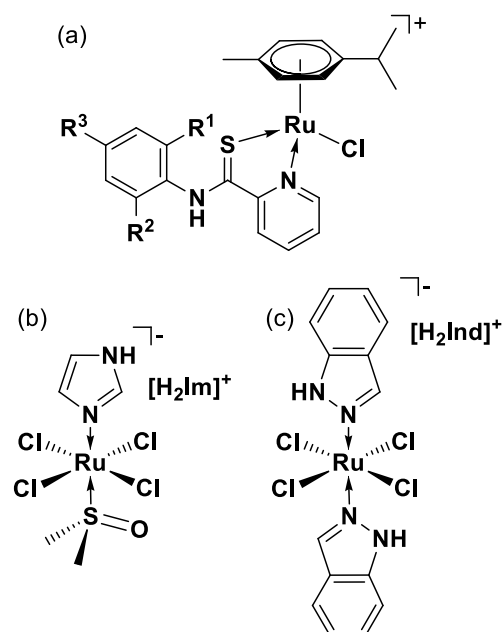


Figura 4: (a) Areno(piridino-carbotioamida)rutenio(II). (b) NAMI-A: (H₂im)(*trans*-RuCl₄(Him)(dmsO)) (Him=imidazol, dmsO=dimetilsulfóxido). (c) KP1019: (H₂Ind)(*trans*-(tetraclorobis(HInd)rutenato(III)) (HInd=1*H*-indazol).

Complejos de oro(I) con trifenilfosfina y trietilfosfina y ligandos derivados de 5-(fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-tiona han demostrado mayor actividad *in vitro* que el *cisplatin* frente a líneas celulares de cáncer de colon (CT26.WT) y melanoma cutáneo metastásico (B16F10) (Tunes *et al.*, 2017).

Por otro lado, complejos de oro(III) con carbenos *N*-heterocíclicos (NHC) *N*-sustituidos por diferentes tipos de grupos alquilo, han suprimido el crecimiento de tumores *in vivo* con bajos efectos secundarios. Los complejos análogos de platino(II) y paladio(II) mostraron un comportamiento similar, lo cual indica que la geometría plana cuadrada y la presencia de los ligandos NHC son factores que contribuyen a la actividad observada (Zou *et al.*, 2018)

Los complejos organometálicos de oro(III) con ligantes nitrogenados tetrahydroquinolina y una estructura plano cuadrada similar a la del *cisplatino*, presentaron menor toxicidad y una mejor actividad anticancerígena en tumores A549 (Huang *et al.*, 2018). La capacidad del oro(III) para oxidarse a oro(I) es tan grande que reacciona con biomoléculas como la metionina y la glicina, provocando su reducción y afectando su estabilidad en condiciones fisiológicas. Utilizando las herramientas de la nanoquímica, se sintetizaron nanopartículas de oro con porfirinas solubles (sulfonadas, TPPS-AuNPs), las cuales arrojaron buenos resultados contra células de cáncer de cerebro (Bera *et al.*, 2018).

Un complejo bimetálico de titanio(IV) y oro(I) con ciclopentadienilo y fosfinas ofrece un interesante efecto anticancerígeno *in vitro* contra líneas celulares de cáncer renal (A498, UO31, Caki-1) y de próstata (PC3, DU145) (Fernández-Gallardo *et al.*, 2014) (figura 5c).

Carbenos *N*-heterocíclicos de oro(III), platino(II) y paladio(II), fueron sintetizados y evaluados *in vitro* e *in vivo* con prometedores resultados como agentes terapéuticos contra el cáncer (Zou *et al.*, 2018), lo que abre prometedoras perspectivas.

Complejos metallocenos de iridio(III) con ligantes nitrogenados como la piridina y la 1,10-fenantrolina, han presentado actividad anticancerígena en varios tipos de cáncer (por ejemplo, línea A2780 de cáncer de ovarios; A549 de cáncer de pulmón y MCF-7 de cáncer de mama) (Liu *et al.* 2014) (figura 5d). Los resultados frente a la línea celular A2780 fueron cinco veces mayor que la de *cisplatino*.

Muchos complejos de osmio tienen una importante actividad antiproliferativa frente a células cancerosas humanas y con una actividad varias veces superior al *cisplatino* (Hanif *et al.*, 2014). Recientemente, se ha reportado la actividad antiproliferativa (línea A2780 de cáncer de ovario) de nitruro complejos de osmio(VI) tipo OsN(N^N)Cl₃, donde (N^N = 2,2'-bipiridilo 1,10-fenantrolina, 3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolina, u 4,7-difenil-1,10-fenantrolina (Suntharalingam *et al.*, 2013). Los experimentos *in vivo* contra glioblastoma (Berger *et al.*, 2018) mostraron un aumento significativo en la supervivencia después de una inyección quimioterapéutica intracraneal, lo cual justifican el desarrollo de mayores estudios con esta clase de compuestos.

Complejos carbonilos de renio(I) con ligantes ricos en electrones tipo piridina, 2,2'-bipiridilo o porfirinas, también se presentan como buenos candidatos en terapias contra el cáncer (Leonidova & Gasser, 2014) y se probaron frente a varias líneas celulares HT 29 (cáncer colorectal), MCF-7 (cáncer

de mama), A549S (adenocarcinoma de pulmón), y HeLa (carcinoma uterino).

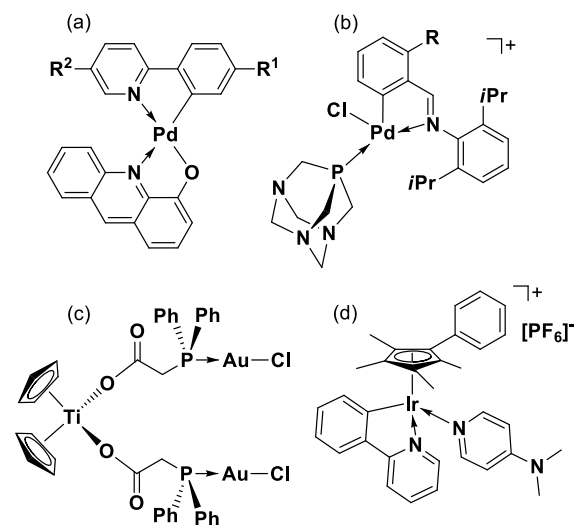


Figura 5: (a) 4-hidroxi-acridina{5-hexil-2-(4'-metoxi-fenil)pirimidina}paladio(II) ($R^1 = \text{fenil}; R^2 = \text{metoxi}$). (b) *N*-bencildenanilina(1,3,4-triaza-7-fosfaticiclo-(3.3.1.1)decano)cloropaladio(II) ($R = \text{H, Cl, Br, F, CH}_3$). (c) $(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)_2\{\text{Ti(IV)}\{\text{OC(O)RPPh}_2\text{AuCl}\}_2$, ($R = \text{-CH}_2\text{-}$). (d) $(\eta^5\text{-Cp}^{\text{xph}})\text{Ir}(\text{phpy})(4\text{-NMe}_2\text{-py})\text{PF}_6^-$, donde $\eta^5\text{-Cp}^{\text{xph}} = \text{tetrametil-(fenil)ciclopentadienil}$, phpy = 2-fenilpiridina y 4-NMe₂-py = *N,N*-dimetilpiridin-4-amina.

Finalmente, complejos de cobre(II) vienen siendo objeto de estudios como agentes quimioterapéuticos contra el cáncer. Aquí encontramos el uso de una gran variedad de ligantes nitrogenados, oxigenados y sulfurados, tipo base de Schiff, tipo Salen, quinolinas, entre otros (Santini *et al.*, 2014), y, más recientemente, el uso de nanopartículas (CuNPs) (Zhou *et al.*, 2016), como un campo de estudio de alto interés, tomando en cuenta una disminución de costos por el uso de cobre(II).

4 Conclusiones y perspectivas

En esta revisión, se han resumido algunos avances en el diseño de compuestos organometálicos con potencial actividad terapéutica contra el cáncer. Destaca el número de metales de transición que vienen siendo utilizados, el tipo de estado de oxidación y la naturaleza del entorno metálico en dichos complejos. La mayoría de los ligantes observados tienen como átomos donadores al nitrógeno, que es el más recurrente, el oxígeno, el azufre, el fósforo, y los halógenos. Obviamente los ligantes organometálicos propiamente dichos son característicos, especialmente el ciclopentadienilo ($\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5$), los arenos ($\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6$) y los carbenos *N*-heterocíclicos. Los mecanismos de acción contra las células cancerosas van desde el ataque al ADN, a

proteínas y enzimas, pasando por la perturbación de los equilibrios energéticos o de óxido-reducción. En tal sentido, es crucial el establecimiento de la relación estructura/reactividad, especialmente para determinar la acción específica de muchos compuestos organometálicos. Se pone de manifiesto que pequeños cambios en la estructura de los compuestos puede traducirse en grandes cambios de la actividad anticancerígena. Las posibilidades de proyectos de investigación y desarrollo en esta área son muy grandes, en beneficio de quimioterapias más específicas, con menores efectos secundarios y económicamente más asequibles.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún tipo de conflicto de interés con respecto al trabajo presentado.

Referencias

- Aranguren, J.N. & Contreras, R.R. (2010). Química Bioorganometálica en perspectiva. *Revista de la Facultad de Farmacia*, 52(2), 22-33.
- Bera, K., Samarpan, M., Maity, M., Mandal, Ch. & Maiti, N.C. (2018). Porphyrin-Gold Nanomaterial for Efficient Drug Delivery to Cancerous Cells. *ACS Omega*, 3, 4602-4619.
- Berger, G., Grauwet, K., Zhang, H., Hussey, A.M., Nowicki, M.O., Wang, D.I., Chiocca, E.A., Lawler, S.E. & Lippard, S.J. (2018). Anticancer activity of osmium(VI) nitrido complexes in patient-derived glioblastoma initiating cells and in vivo mouse models. *Cancer Letters*, 416, 138-148.
- Blanckenberg, A., Aliwaini, S., Kimani, S.W., van Niekerk, A., Neumann, A., Prince, S. & Mapolie, S.F. (2017). Preparation, characterization and evaluation of novel 1,3,5-triaza-7-phosphaadamantane (PTA)-based palladacycles as anti-cancer agents. *Journal of Organometallic Chemistry*, 851, 68-78.
- Bochmann, M. (2015). *Organometallics and Catalysis*. Oxford: Oxford University Press.
- Braga, S.S. & Silva, A.M.S., (2013). A New Age for Iron: Antitumoral Ferrocenes. *Organometallics*, 32(20), 5626-5639.
- Buchel, K.H., Moretto, H-H. & Woditsch, P. (2003). *Industrial Inorganic Chemistry*. Weinheim: Wiley-VCH.
- Calderazzo, F. (1990). Organometallic derivatives of palladium, platinum, and gold. *Journal of Organometallic Chemistry*, 400(1-2), 303-320.
- Chirik, P.J. (2010). Group 4 Transition Metal Sandwich Complexes: Still Fresh after Almost 60 Years. *Organometallics*, 29 (7), 1500-1517.
- Contreras, R.R. & Cardozo, E. (2015). Conceptos de nanoquímica. Capítulo 1, p. 1-28. En: Lárez-Velásquez, C., Koteich-Khatib, S., López-González, F. (Editores). *Nanotecnología: Fundamentos y Aplicaciones. Avances en Química*. Mérida: Departamento de Química – ULA.
- Contreras, R.R. (2014). *Materiales híbridos: una aproximación a la química de los compuestos organometálicos*. Mérida: Ediciones del CDCHA-ULA.
- Contreras, R.R., Aranguren, J.N., Bellandi, F. & Gutiérrez, A. (2012). Una nueva generación de fármacos a base de compuestos organometálicos. *CIENCIA*, 20 (Número especial), 15-24.
- Contreras, RR. (2012). *Conozca más los alimentos*. Mérida. Ediciones ULA, Vicerrectorado Académico.
- Cornils, B. & Herrmann, W.A. (2017). *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*. Weinheim: Wiley-VCH.
- Crabtree, R.H. (2014). *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals (6th Edition)*. New Jersey: Wiley.
- Cornils, B. & Herrmann, W.A. (2004). *Aqueous-Phase Organometallic Catalysis: Concepts and Applications*. Weinheim. Wiley-VCH.
- Cutillas, N., Yellol, G.S., de Haro, C., Vicente, C., Rodríguez, V. & Ruiz, J. (2013). Anticancer cyclometalated complexes of platinum group metals and gold. *Coordination Chemistry Reviews*, 257(19-20), 2784-2797.
- de Frémont, P., Marion, N. & Nolan, S.P. (2009). Carbenes: Synthesis, properties, and organometallic chemistry. *Coordination Chemistry Reviews*, 253, 862-892.
- de la Cueva-Alique, A., Muñoz-Moreno, L., Benabdelouahab, Y., Elie, BE., El Amrani, MA., Mosquera, MEG., Contel, M., Bajo, AM., Cuenca, T. & Royo, E. (2016). Novel enantiopure cyclopentadienyl Ti(IV) oximate compounds as potential anticancer agents. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 156, 22-34.
- Donzello, M.P., Vittori, D., Viola, E., Manet, I., Mannina, L., Cellai, L., Monti, S. & Ercolani, C. (2011). Tetra-2,3-pyrazinoporphyrazines with Externally Appended Pyridine Rings. 9. Novel Heterobimetallic Macrocycles and Related Hydrosoluble Hexacations as Potentially Active Photo/Chemotherapeutic Anticancer Agents. *Inorganic Chemistry*. 50(16), 7391-7402.
- Fernández-Gallardo, J., Elie, B.T., Sulzmaier, F.J., Sanaú, M., Ramos, J.W. & Contel, M. (2014). Organometallic Titanocene-Gold Compounds as Potential Chemotherapeutics in Renal Cancer. Study of their Protein Kinase Inhibitory Properties. *Organometallics*, 33, 6669-6681.

- Fontal, B. (traductor). (2005). *Enfrentando los Elementos*. Mérida: Ediciones del Vicerrectorado Académico de la Universidad de Los Andes.
- Galanski, M., Arion, V.B., Jakupec, M.A. & Keppler, B. K. (2003). Recent Developments in the Field of Tumor-Inhibiting Metal Complexes. *Current Pharmaceutical Design*, 9, 2078-2089.
- Gasser, G., Ott, I. & Metzler-Nolte, N., (2011) Organometallic Anticancer Compounds. *Journal of Medicinal Chemistry*, 54, 3-25.
- Geiger, W.R. (2007). Organometallic Electrochemistry: Origins, Development, and Future. *Organometallics*, 24, 5738-5765.
- Hanif, M., Babak, M.B. & Hartinger, Ch.G. (2014). Development of anticancer agents: wizardry with osmium. *Drug Discovery Today*, 19(10), 1640-1648.
- Harry, A.G., Butler, W.E., Manton, J.C., Pryce, M.T., O'Donovan, N., Crown, J., Rai, D.K. & Kenny, P.T.M. (2014). The synthesis, structural characterization and in vitro anticancer activity of novel 1-alkyl-10-N-para-(ferrocenyl) benzoyl dipeptide esters. *Journal of Organometallic Chemistry*, 757, 28-35.
- Harry, A.G., Murphy, J.P., O'Donovan, N., Crown, J., Rai, D.K. & Kenny, P.T.M. (2017). The synthesis, structural characterization and biological evaluation of novel N-{para-(ferrocenyl) ethynyl benzoyl} amino acid and dipeptide methyl and ethyl esters as anticancer agents. *Journal of Organometallic Chemistry*, 846, 379-388.
- Hillard, E.A. & Jaouen, G. (2011). Bioorganometallics: Future Trends in Drug Discovery, Analytical Chemistry, and Catalysis. *Organometallics*, 30(1), 20-27.
- Huang, K-B., Wang, F-Y., Tang, X-M., Feng, H-W., Chen, Z-F., Liu, Y-Ch., Liu, Y-N. & Liang, H. (2018). Organometallic Gold(III) Complexes Similar to Tetrahydroisoquinoline Induce ER-Stress-Mediated Apoptosis and Pro-Death Autophagy in A549 Cancer Cells. *Journal of Medicinal Chemistry*, 61, 3478-3490.
- Jaouen, G. & Salmain, M., (2015). *Bioorganometallic Chemistry: Applications in Drug Discovery, Biocatalysis, and Imaging*. Weinheim: Wiley-VCH.
- Klajnner, M., Licona, C., Fetzler, L., Hebraud, P., Mellitzer, G., Pfeffer, M., Harlepp, S. & Gaidon, C. (2014). Subcellular Localization and Transport Kinetics of Ruthenium Organometallic Anticancer Compounds in Living Cells: A Dose-Dependent Role for Amino Acid and Iron Transporters. *Inorganic Chemistry*, 53, 5150-5158.
- Kauffman, G.B. (1983). The Discovery of Ferrocene, the First Sandwich Compound. *Journal of Chemical Education*, 60, 185-186.
- Kowalski, K. (2016). Ferrocenyl-nucleobase complexes: Synthesis, chemistry and applications. *Coordination Chemistry Reviews*, 317:132-156.
- Lawrance, G.A. (2010). *Introduction to coordination chemistry*. Wiltshire: Wiley.
- Lazarevic, T., Rilak, A. & Bugarcic, Z.D. (2017). Platinum, palladium, gold and ruthenium complexes as anticancer agents: Current clinical uses, cytotoxicity studies and future perspectives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 142, 8-31.
- Ruiz, J., Vicente, C., de Haro, C. & Bautista, D. (2013). Novel Bis-C, N-Cyclometalated Iridium(III) Thiosemicarbazide Antitumor Complexes: Interactions with Human Serum Albumin and DNA, and Inhibition of Cathepsin B. *Inorganic Chemistry*, 52(2), 974-982.
- Leonidova, A. & Gasser, G. (2014). Underestimated Potential of Organometallic Rhenium Complexes as Anticancer Agents. *ACS Chemical Biology*, 9(10), 2180-2193.
- Lianga, J-H., Zhonga, H-J., Yanga, G., Vellaisamy, K., Ma, D-L. & Leung Ch-H. (2017). Recent development of transition metal complexes with in vivo antitumor activity. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 177, 276-286.
- Liu, Z., Romero-Canelón, I., Habtemariam, A., Clarkson, G.J. & Sadler, P.J. (2014). Potent Half-Sandwich Iridium(III) Anticancer Complexes Containing CAN-Chelated and Pyridine Ligands. *Organometallics*, 33(19), 5324-5333.
- Lloyd, N.C., Morgan, H.W., Nicholson, B.K. & Ronimus, R.S., (2005). The composition of Ehrlich's salvarsan: resolution of a century-old debate. *Angewandte Chemie*, 44(6), 941-944.
- Meléndez, E. (2012). Metallocenes as target specific drugs for cancer treatment. *Inorganica Chimica Acta*, 393, 36-52.
- Meier, S.M., Hanif, M., Adhiresan, Z., Pichler, V., Novak, M., Jirkovsky, E., Jakupec, M.A., Arion, V.B., Davey, C.A., Kepplera, B.K. & Hartinger, Ch.G. (2013). Novel metal(II) arene 2-pyridinecarbothioamides: a rationale to orally active organometallic anticancer agents. *Chemical Science*, 4, 1837-1846.
- Morris, R.E., Aird, R.E., Murdoch, P.S., Chen, H., Cummings, J., Hughes, N.D., Parsons, S., Parkin, A., Boyd, G., Jodrell, D.I. & Sadler, P.J. (2001). Inhibition of Cancer Cell Growth by Ruthenium(II) Arene Complexes. *Journal of Medicinal Chemistry*, 44, 3616-3621.
- Muetterties, E.L., Bleeke, J.L., Wucherer, E.J. & Albright, T.A. (1982). Structural, Stereochemical, and Electronic Features of Arene-Metal Complexes. *Chemical Review*, 82, 499-525.
- Naciones Unidas. (2000). *Declaración del Milenio*. Nueva York: ONU.

- Naciones Unidas. (2016). *Objetivos de Desarrollo Sostenible, Informe 2016*. Nueva York: ONU.
- Noble, B. & Peacock, R.D. (1996). Absorption, Circular Dichroism, and Luminescence Spectroscopy of Electrogenerated Δ -(Ru(bipy)₃)^{+0/-} and Δ -(Os(bipy)₃)^{+0/-} (bipy = 2,2'-Bipyridine). *Inorganic Chemistry*, 35(6), 1616-1620
- Patrick, G. (2017). *An Introduction to Medicinal Chemistry*. Oxford: Oxford University Press.
- Pucci, D., Albertini, V., Bloise, R., Bellusci, A., Cataldi, A., Catapano, C.V., Ghedini, M. & Crispini, A. (2006). Synthesis and anticancer activity of cyclopalladated complexes containing 4-hydroxy-acridine. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 100, 1575-1578.
- Santini, S., Pellei, M., Gandin, V., Porchia, M., Tisato, F. & Marzano, C. (2014). Advances in Copper Complexes as Anticancer Agents. *Chemical Reviews*, 114(1), 815-862.
- Sava G., Alessio E., Bergamo A. & Mestroni G. (1999) Sulfoxide Ruthenium Complexes: Non-Toxic Tools for the Selective Treatment of Solid Tumour Metastases. En: Clarke M.J., Sadler P.J. (eds.) *Metallopharmaceuticals I. Topics in Biological Inorganic Chemistry*, vol 1. Springer, Berlin, Heidelberg.
- Southam, H.M., Butler, J.A., Chapman, J.A. & Poole, R.K. (2017). The Microbiology of Ruthenium Complexes. *Advances in Microbial Physiology*, 71, 1-96.
- Suntharalingam, K., Johnstone, T.C., Bruno, P.M., Lin, W., Hemann, M.T. & Lippard, S.J. (2014). Bidentate Ligands on Osmium(VI) Nitrido Complexes Control Intracellular Targeting and Cell Death Pathways. *Journal of the American Chemical Society*, 135(38), 14060-14063.
- Top, S., Tang, J., Vessières, A., Carrez, D., Provot, Ch. & Jaouen, G. (1996). Ferrocenyl hydroxytamoxifen: a prototype for a new range of oestradiol receptor site-directed cytotoxics. *Chemical Communications*, 8, 955-956.
- Tunes, L.G., de J. Franco, Ch.H., Francisco, T.M., Correa, Ch.C., Murta, S.M.F., Monte-Neto, R.L., Silva, H., Fontes, A.P.S. & de Almeida, M.V. (2017). Novel gold(I) complexes with 5-phenyl-1,3,4-oxadiazole-2-thione and phosphine as potential anticancer and antileishmanial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 127, 727-739.
- Valero, M., Castiglione, F., Mele, A., da Silva, M.A., Grillo, I., González-Gaitano, G. & Dreiss, C.A. (2016). Competitive and Synergistic Interactions between Polymer Micelles, Drugs, and Cyclodextrins: The Importance of Drug Solubilization Locus. *Langmuir*, 32(49), 13174-13186.
- van Staveren, D.R. & Metzler-Nolte, N. (2004). Bioorganometallic Chemistry of Ferrocene. *Chemical Review*, 104(12), 5931-5986.
- World Health Organization. (2018). *Cancer Report*. Geneva: WHO Press.
- Zhang, P. & Sadler, P.J. (2017). Advances in the design of organometallic anticancer complexes. *Journal of Organometallic Chemistry*, 839, 5-14.
- Zhou, M., Tian, M. & Li, Ch. (2016). Copper-Based Nanomaterials for Cancer Imaging and Therapy. *Bioconjugate Chemistry*, 27(5), 1188-1199.
- Zou, T., Lok, Ch-N., Wan, P-K., Zhang, Z-F., Fung, S-K. & Che Ch-M. (2018). Anticancer metal-N-heterocyclic carbene complexes of gold, platinum and palladium. *Current Opinion in Chemical Biology*, 43, 30-36.