

Compuestos de coordinación: agentes anticancerígenos Coordination compounds: anticancer agents

B. Martín-Hernández^a, G. Sánchez-Cabrera^{a,*}, F. J. Zuno-Cruz^{a,*}, V. Salazar Pereda^{a,*}

^a Área Académica de Química, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, 42184, Mineral de la Reforma, Hidalgo, México

Resumen

El término “Cáncer” se usa para referirse a un conjunto de enfermedades que se pueden originar en casi cualquier órgano o tejido del cuerpo cuando se generan células anormales que crecen de forma descontrolada, sobrepasando sus límites habituales e invadiendo partes adyacentes del cuerpo o se propagan a otros órganos. Actualmente, la investigación sobre el cáncer es multidisciplinaria debido a que involucra a la genética, a la biología molecular, a la inmunología y a la química, entre otras disciplinas relacionadas. En el caso de los fármacos, se buscan compuestos químicos que tengan una mayor efectividad y selectividad contra células malignas y menor toxicidad hacia células sanas. A pesar de los avances en las investigaciones sobre fármacos que contienen metales, solo los basados en platino han sido aprobados clínicamente. Esto ha impulsado el estudio de otros compuestos de coordinación con metales de transición como rutenio, oro, plata, cobre y hierro, menos tóxicos y efectivos contra cánceres resistentes al compuesto denominado “cis-platino”. En este trabajo se presenta un panorama general sobre la aplicación como agentes anticancerígenos de compuestos de coordinación.

Palabras Clave: Cáncer, Compuestos de coordinación, Cis-platino, anticancerígeno.

Abstract

The term "cancer" refers to a group of diseases that can originate in almost any organ or tissue in the body when abnormal cells are created and grow uncontrollably, exceeding their normal boundaries, and invading nearby parts, or spreading to other organs. Currently, cancer research is a multidisciplinary field that involves genetics, molecular biology, immunology, chemistry, and other related disciplines. In terms of drugs, chemical compounds are sought that have greater effectiveness and selectivity against malignant cells, while being less toxic to healthy cells. Despite advances in research on drug containing metals, only those based on platinum have been clinically approved. This has led to the study of other transition metal compounds, such as ruthenium, gold, silver, copper, and iron, that are effective against cancers resistant to the compound known as "cis-platinum." This paper provides an overview of the application of coordination compounds as anticancer agents.

Keywords: Cancer, Coordination compounds, Cis-platinum, Anticancer.

1. Introducción

Desde hace mucho tiempo, la aparición de tumores se ha asociado a diversas enfermedades como un factor en común y hace relativamente pocos años se les ha generalizado como “cáncer”; de acuerdo con las características que presenta cada enfermedad, se les ha definido como diferentes “tipos de cáncer” (American Cancer Society, 2025a). Existe evidencia científica que permite proponer que el cáncer es una enfermedad que ha acompañado a los seres vivos desde la era de los dinosaurios, y que incluso civilizaciones antiguas ya se habían percatado que ciertos padecimientos podrían estar relacionados a lesiones tumorales, aunque no existe una

relación directa con el concepto moderno de células cancerosas (American Cancer Society, 2025b). En el siglo XVII, con el desarrollo de los microscopios, se comenzó a relacionar la enfermedad con procesos que ocurren dentro del cuerpo, como crecimientos anómalos. Sin embargo, no fue hasta el siglo XIX que se empezó a comprender mejor por las aportaciones de Rudolf Virchow, quien propone que las células provienen de otras células, seguidas de las demostraciones de Müller, Robert Remak y otros investigadores, en las que se demuestra que el origen de los órganos se encuentra en las células (Stanger *et al.*, 2024). Por ello, se logró argumentar que el cáncer tiene origen en las células y que la aparición de tumores es

*Autor para la correspondencia: fjzuno@uaeh.edu.mx

Correo electrónico: ma406509@uaeh.edu.mx (Benjamín Martín-Hernández), gloriosa@uaeh.edu.mx (Gloria Sánchez Cabrera), fjzuno@uaeh.edu.mx (Francisco Javier Zuno Cruz), salazar@uaeh.edu.mx (Verónica Salazar Pereda)

consecuencia de células transformadas que se dividen sin control y que provocan este crecimiento.

Importantes estudios se han llevado a cabo en células de mamíferos (sanas o enfermas), para tener una mejor comprensión y proponer tratamientos especializados que luchen contra las enfermedades que se originan en ellas (Brummelkamp *et al.*, 2003), (Seluanov *et al.*, 2018). En la actualidad, las formas más comunes de tratamiento de células cancerosas son la quimioterapia (terapia dirigida con fármacos anticancerígenos), terapia radioactiva, cirugía y terapia hormonal, los cuales han derivado de la propuesta del diseño racional de medicamentos y metodologías (Saini *et al.*, 2020).

2. Cáncer

Actualmente, se ha propuesto una amplia variedad de definiciones que intentan describir de la mejor manera a esta enfermedad; sin embargo, en algunas ocasiones estas son muy especializadas, ambiguas o incompletas, por lo que la sociedad no suele tener una idea clara de en qué consiste, o de por qué su tratamiento es complicado y por qué es prácticamente imposible hablar de una cura universal.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) propone que el término “Cáncer” se usa para aludir a un conjunto de enfermedades que se pueden originar en casi cualquier órgano o tejido del cuerpo cuando células anormales crecen de forma descontrolada, sobrepasando sus límites habituales e invadiendo partes adyacentes del cuerpo o se propagan a otros órganos (World Health Organization, 2025).

Brown (Brown *et al.*, 2023) considera que el “Cáncer es una enfermedad de proliferación incontrolada de células transformadas que están sujetas a la evolución por selección natural”. Para entender mejor lo que implica la enfermedad, es necesario describir de manera sintetizada lo que estos términos significan.

El cáncer es una enfermedad en las células cancerosas crecen, se propagan, utilizan recursos del cuerpo, producen metabolitos, alteran o corrompen tejidos y perturban las funciones normales del cuerpo, lo que causa dolor, fallas en los órganos y síndromes. Además, se presenta una proliferación incontrolada, debido a que las células cancerosas llevan a cabo los procesos de división y muerte celular, sin restricciones (como sí las tiene una célula sana) para poder aumentar en número, de manera que, en las condiciones ideales, la cantidad de células transformadas que nacen será mucho mayor que la de las que mueren. Por otro lado, las células transformadas se refieren a que el cáncer surge de células normales que son sujetas a una transformación cuando estas sufren alteraciones genéticas o epigenéticas (que es la alteración del ADN heredable), lo que podría volverlas malignas. Y son malignas porque llevan a cabo funciones distintas a las de una célula “sana” y darán origen a los síntomas que presenta una persona enferma de cáncer. Ahora, el que una célula cancerosa se encuentre sujeta a la evolución se refiere a que estas pueden cambiar y presentar características diferentes con el paso del tiempo, es decir, cambios originados por mutaciones, deriva genética, flujo genético o selección natural que resultan en la evolución. Es natural que todo organismo esté sujeto a estos cambios; sin embargo, la acumulación de mutaciones

genéticas y cambios hereditarios es lo que puede llevar a un proceso de iniciación de cáncer. Entonces, cuando una célula muta y se vuelve maligna, por medio de selección natural, puede continuar cambiando y adaptándose a su entorno, por lo que el cáncer puede generar resistencia y por lo tanto ser difícil de tratar.

3. Tratamiento

Por la naturaleza de la enfermedad, es de gran importancia encontrar tratamientos que hagan frente a todo lo que implica. El tratamiento de una enfermedad que puede adaptarse y generar resistencia no es sencillo, por ello, los fármacos que se buscan son compuestos químicos que presenten una alta efectividad para eliminar células transformadas malignas, además de que estos deben ser selectivos y de baja toxicidad, (habilidad de una sustancia para causar efectos desfavorables en un organismo vivo), de manera que no se dañen a las células sanas. Fármacos de este tipo ya son diseñados, sintetizados y utilizados en tratamientos modernos (Shumi *et al.*, 2022). Algunos de ellos son clasificados como compuestos de coordinación, los cuales comenzaron a llamar la atención desde el siglo pasado a raíz del descubrimiento de las propiedades anticancerígenas del compuesto denominado “cis-platino” en los años 1960 (Alderen *et al.*, 2006). Una de las características principales por las cuales los compuestos de coordinación son alternativas viables para el tratamiento del cáncer es que su composición puede ser variada y modulada ampliamente, de manera que es posible obtener fármacos con distinta efectividad, toxicidad y selectividad.

4. Compuestos de coordinación

Los compuestos de coordinación son muy prometedores para el tratamiento contra el cáncer debido a la amplia variedad de propiedades que pueden presentar dependiendo de su composición química y estructura. Este tipo de compuestos se caracterizan por contar con un átomo central, el cual puede ser un catión metálico de transición o de grupo principal que se comporta como ácido de Lewis (acepta pares de electrones) rodeados de moléculas o iones, llamados ligantes que se comportan como bases de Lewis (donan pares de electrones), uniéndose al centro metálico por medio de enlaces de coordinación. Los compuestos de coordinación son ampliamente conocidos y, por mencionar algunos en la figura 1, se muestran las estructuras de a) el salicilato de bismuto (componente del Peptobismol®), b) la cianocobalamina (vitamina B12) y c) la hemoglobina (componente que transporta el oxígeno en la sangre).

Los metales de transición son los más utilizados para el desarrollo de fármacos debido a que pueden formar enlaces de coordinación y presentar interacciones con proteínas, enzimas, ADN, ARN, entre otras moléculas presentes en los seres vivos, por lo que pueden interferir en las funciones esenciales de cualquier tipo de célula, lo que da pauta a su uso como agentes con actividad biológica y de manera más específica en el desarrollo de fármacos anticancerígenos (Shumi *et al.*, 2022).

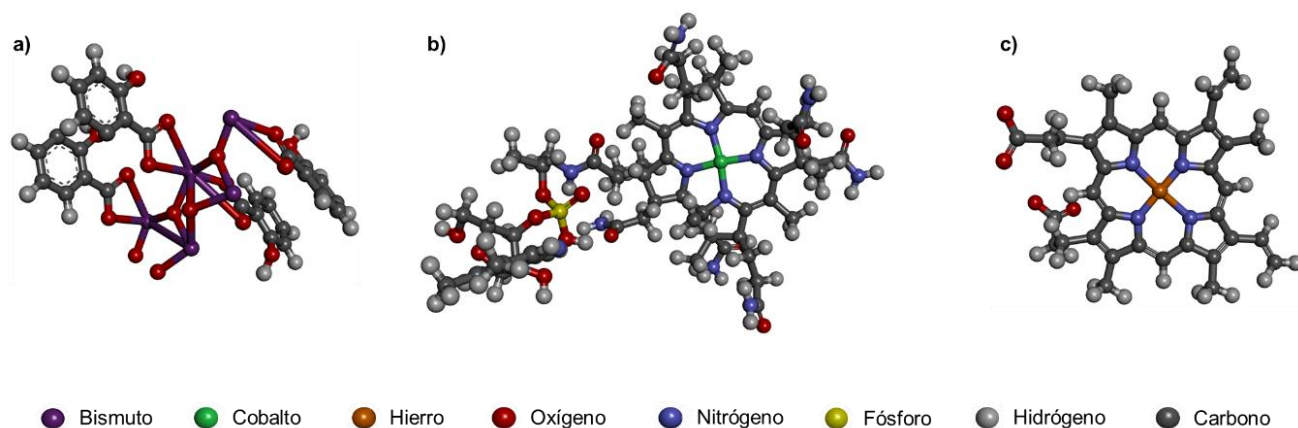


Figura 1. Estructura de a) salicilato de bismuto, b) cianocobalamina y c) hemoglobina.

La diversidad de metales de transición y ligantes que pueden ser utilizados para formar compuestos de coordinación con actividad biológica permite obtener un sinnúmero de combinaciones, por lo que pueden ser aplicados en distintos tipos de cáncer (Czarnomysy *et al.*, 2021).

Algunos de los metales de transición más utilizados para la obtención de compuestos anticancerígenos son platino (Pt), rutenio (Ru), oro (Au), cobre (Cu), hierro (Fe) y plata (Ag), en donde estos son capaces de presentar o promover la actividad citotóxica (capacidad de una sustancia para dañar o destruir células vivas) del posible fármaco (Czarnomysy *et al.*, 2021).

Por otro lado, los ligantes que acompañan al metal pueden tener diferentes roles. Uno de estos es brindar estabilidad al compuesto de manera que este no se descomponga antes de llegar al sitio en el que llevará a cabo su función. También pueden promover la capacidad del compuesto para acceder a la célula e interactuar en una región específica dentro de ella. Así mismo, pueden promover que el compuesto se deposite en ciertos sitios u órganos del cuerpo (incluyendo tumores) de manera que se propicie selectividad, mejorando así su efectividad. De igual manera, pueden tener un efecto biológico combinado por una acción conjunta con el metal, incluso compuestos que por su cuenta se conoce que presentan actividad anticancerígena pueden ser utilizados como ligantes (Shumi *et al.*, 2022).

4.1. Platino

El compuesto conocido como “cis-platino” fue el primer compuesto de coordinación utilizado para tratar diferentes tipos de cáncer por su buena efectividad. En 1971, el Instituto Nacional del Cáncer inició los ensayos con este compuesto y en solo 7 años, en 1978, fue aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés) para tratar el cáncer testicular y de ovario (Ghosh, 2019).

El cis-platino se utiliza principalmente como tratamiento quimioterapéutico de primera línea para diversos tipos de cáncer; aunque no se recomienda debido a sus efectos secundarios en las etapas iniciales de la enfermedad, ni como prevención en personas que pudieran desarrollar cáncer. Entre los principales tipos de cáncer contra los que es efectivo se encuentran: cáncer de vejiga, cervicouterino, de ovario y testicular en etapas avanzadas, además de cáncer de pulmón y de cabeza y cuello (Ranasinghe *et al.*, 2022).

Asimismo, la terapia combinada de cis-platino con otros fármacos ha sido el tratamiento estándar para muchos tipos de cáncer, como el cáncer ginecológico, de vejiga, de pulmón, de cabeza y cuello, incluso con metástasis (Ranasinghe *et al.*, 2022). El cáncer de cabeza y cuello (CCC) se refiere a tumores malignos que se originan en la parte superior del tracto aerodigestivo, que incluye labios, boca, lengua, nariz, garganta, cuerdas vocales y parte del esófago y la tráquea. El CCC ocupa el octavo lugar entre los tipos de cáncer más frecuentes a nivel mundial, con una tasa de incidencia de más de 500,000 casos anuales. Según las estadísticas recientes, más del 90 % de los tumores de cabeza y cuello se clasifican como carcinoma de células escamosas (lo que se refiere al crecimiento descontrolado de células malignas que se originan en la epidermis) (Brown *et al.*, 2019). El cis-platino es un fármaco eficaz como agente único en el tratamiento en etapas IIIB a IV de carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello (Ranasinghe *et al.*, 2022).

Por otro lado, el cáncer testicular (CT) fue el primero en responder eficazmente al tratamiento con cis-platino, a pesar del alto riesgo de mortalidad prematura asociado al CT tratado con terapias oncológicas a base de platino en los primeros años de su uso. Actualmente, las estadísticas indican que hay una supervivencia superior al 90% en el CT tratado con cis-platino, lo que incide más en la población masculina joven, al dar una esperanza de vida casi normal (Ranasinghe *et al.*, 2022).

En 1893, Alfred Werner (Premio Nobel de Química en 1913 por la teoría de la coordinación) explicó la estructura del cis-platino (Ghosh, 2019); este tiene una geometría cuadrada y consta de un átomo metálico de platino, dos aniones cloruro (Cl^-) y dos ligantes amino (NH_3), que son moléculas de amoníaco, colocados a 90° entre ellos. Existe también el isómero (compuestos que tienen igual composición química pero distinta distribución espacial) “trans-platino” cuyo ángulo entre ligantes iguales es de 180° , figura 2.



Figura 2. Estructura de los compuestos “cis-platino” y “trans-platino”.

El mecanismo de acción propuesto del *cis*-platino se describe a continuación para tener una idea de cómo algunos fármacos desempeñan su actividad citotóxica. El *cis*-platino actúa interfiriendo con el crecimiento y la replicación de las células cancerosas. Este compuesto ingresa a las células mediante un proceso de difusión pasiva a través de la membrana plasmática o a través del transporte activo mediado por proteínas específicas (Song *et al.*, 2004), (Ishida *et al.*, 2002), (Burger *et al.*, 2010).

Una vez en el citoplasma, el *cis*-platino experimenta una hidrólisis secuencial: inicialmente, un ligante cloruro es reemplazado por una molécula de agua, generando la especie reactiva $[\text{PtCl}(\text{H}_2\text{O})(\text{NH}_3)_2]^+$ (figura 3A).

La especie $[\text{PtCl}(\text{H}_2\text{O})(\text{NH}_3)_2]^+$ facilita la unión del ion platino a las bases nitrogenadas del ADN de la célula tumoral,

formando aductos, que son entidades químicas formadas por la unión entre un metal y una molécula a través de un enlace químico. Estos aductos son monofuncionales del tipo $[\text{PtCl}(\text{ADN})(\text{NH}_3)_2]^+$ (figura 3B) y se generan principalmente en las posiciones N7 de guanina (figura 3C) y N7 de adenina, así como en la N3 de citosina. Posteriormente, este mecanismo se repite para formar aductos bifuncionales (figura 3D), los cuales provocan distorsiones estructurales en el ADN. Estas alteraciones conformacionales desencadenan finalmente los efectos citotóxicos y antitumorales característicos del compuesto de platino, en donde se puede presentar el proceso de muerte celular (interrupción de las funciones vitales de una célula) o de reparación del ADN (figura 3E) (Alderén *et al.*, 2006).

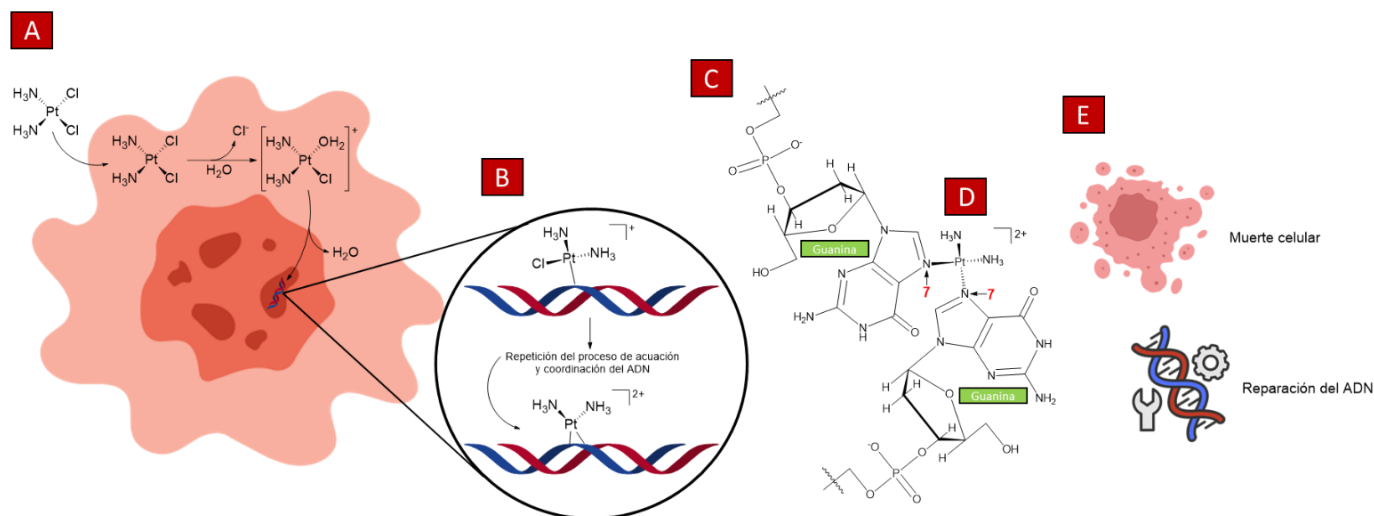


Figura 3. Mecanismo de acción del “*cis*-platino” Fuente: Adaptado de (Alderén, Hall, & Hambley, 2006).

Debido al éxito del *cis*-platino en terapia clínica, se han sintetizado nuevos complejos de *cis*-Pt(II) sustituyendo a los ligantes cloro o amino (NH_3) (Saha *et al.*, 2012). La selección de ligantes como aminas planas, carboxilatos o iminoéteres, puede modular la solubilidad en el cuerpo, así como su estabilidad y eficacia contra células resistentes. Estos son los llamados fármacos de segunda generación derivados del *cis*-platino, que contienen ligantes quelato (ligantes que se une a un mismo centro metálico a través de dos átomos) y que modifican sus efectos estéricos, electrónicos y de basicidad.

De los cientos de compuestos de platino descritos en la literatura, muy pocos son los que han logrado avanzar a la fase de ensayos clínicos en humanos. El carboplatino, el oxaliplatino y el nedaplatino, cuyas estructuras químicas se muestran en la figura 4, son algunos de los fármacos más empleados en terapias de platino de segunda generación, en el tratamiento contra el cáncer (Trudu *et al.*, 2015) (Adhikari *et al.*, 2024).

El carboplatino fue el primero de estos fármacos, aprobado clínicamente en 1989, se encontró que tenía un perfil de toxicidad mejor, que se puede emplear en dosis mayores y tiene efectos adversos menores que el *cis*-platino (Adhikari *et al.*, 2024), además es efectivo contra cáncer de pulmón y de ovarios (Ranasinghe *et al.*, 2022).

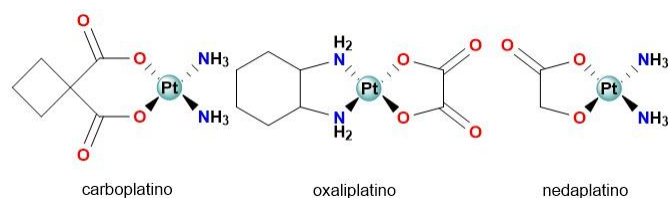


Figura 4. Estructura de los compuestos carboplatino, oxaliplatino y nedaplatino.

El oxaliplatino fue aprobado para uso médico en 1996 y fue el primero en usarse contra cáncer resistente al *cis*-platino, tiene efectos colaterales menos severos que éste (Adhikari *et al.*, 2024) y se usa en terapias contra cáncer de intestino, estómago y páncreas (Ranasinghe *et al.*, 2022).

El nedaplatino se aprobó para su uso clínico en 1995 fue diseñado para minimizar la toxicidad y otros efectos secundarios inducidos por el *cis*-platino, es más eficaz que el carboplatino (Adhikari *et al.*, 2024) y es efectivo contra cáncer en glándulas salivales, cáncer cervicouterino, de próstata, de mama y de piel (Ranasinghe *et al.*, 2022).

Recientemente, se han desarrollado compuestos de *cis*-Pt(II) conjugados con ligantes biológicamente activos para mejorar la actividad y solubilidad, o con moléculas como estrógenos para aumentar la selectividad en ciertos tumores (Descôteaux *et al.*, 2003).

Por otro lado, el “*trans*-platino” ha demostrado tener mucho menor actividad citotóxica que su isómero *cis*, debido a que no puede formar el aducto bifuncional con el ADN, además de que los aductos bifuncionales que forma con el ADN pueden ser reparados más rápidamente, por lo que eso ocasiona que disminuya su potencial para promover la muerte celular (Bernal-Méndez *et al.*, 1997).

Aunque la sustitución de NH_3 por diversas aminas en el complejo *trans*- $[\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2]$ produce compuestos con una citotoxicidad significativamente amplificada con respecto al *trans*-platino original y, en muchos casos, es equivalente a la del *cis*-platino, (Aris *et al.*, 2009).

Compuestos como los *trans*- $[\text{Pt}(\text{NH}_2\text{R})_2(\text{amidina})_2]\text{Cl}_2$ figura 5, muestran menor citotoxicidad que el *cis*-platino, ya que forman aductos monofuncionales únicamente con el ADN con una potente actividad antitumoral en estudios preclínicos contra cáncer de pulmón demostraron ser al menos 1.5 veces menos citotóxicos para las células no tumorales que el *cis*-platino, lo que indica una posible selectividad de estos compuestos hacia las células cancerosas (Marzano *et al.*, 2010).

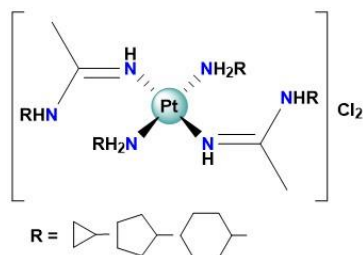


Figura 5. Estructura de los compuestos *trans*- $[\text{Pt}(\text{NH}_2\text{R})_2(\text{amidina})_2]\text{Cl}_2$. (Marzano, y otros, 2010).

A pesar de los avances en las investigaciones, solo los fármacos basados en platino han sido aprobados clínicamente. Esto ha impulsado el estudio de otros metales para desarrollar compuestos de coordinación menos tóxicos y más efectivos contra cánceres resistentes al *cis*-platino. Se propone que metales como rutenio, oro, plata o paladio podrían actuar sobre blancos celulares distintos (Trudu *et al.*, 2015).

4.2. Rutenio

Los compuestos de Ru(III) se comportan como profármacos, ya que se reducen a Ru(II) en tejidos tumorales y tienen menor toxicidad que los de platino (Spreckelmeyer *et al.*, 2014). Además de que pueden ser captados por proteínas transportadoras de hierro, como la transferrina o la albúmina, lo que permite su acumulación selectiva en células cancerosas mediante mecanismos de transporte de hierro, reduciendo así su concentración libre en sangre y minimizando efectos adversos (Allardyce *et al.*, 2005). Los compuestos de Ru(II) con ligantes aromáticos destacan como los anticancerígenos más investigados, debido a su anfifilicidad (cuentan con una parte hidrofílica metálica y una hidrofóbica orgánica) y propiedades modulables, que, aunque son menos potentes que el *cis*-platino, tienen una actividad anticancerígena comparable al carboplatino, por ejemplo, en líneas celulares de cáncer de ovario (Süss-Fink *et al.*, 2010).

Referente a los compuestos de Ru(II) con acetilacetato como ligante, figura 6a, tienen una mejor capacidad para

formar enlaces con el ADN debido a que pueden sufrir hidrólisis (Fernández *et al.*, 2004). La hidrólisis del compuesto es una etapa determinante para la activación del fármaco, ya que el H_2O como ligante en el complejo metálico puede formar enlaces con los aminoácidos adenina y guanina de la cadena de ADN (Fernández *et al.*, 2004). Por otro lado, uno de los compuestos más estudiados de Ru(III) es el $[\text{Ru}(\text{C}_7\text{N}_2\text{H}_6)_2\text{Cl}_4]^-$, figura 6b, el cual induce la apoptosis mitocondrial (proceso por el cual las células mueren de forma controlada a través de las mitocondrias) debido a que se acumula en el núcleo de las células, lo que genera lesiones en el ADN distintas a las ocasionadas por el *cis*-platino, además presenta actividad biológica ante tumores que cuentan con proteínas asociadas a la resistencia de fármacos (Hartinger *et al.*, 2006), (Pongratz *et al.*, 2004)).

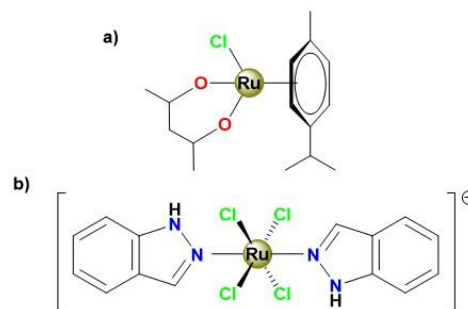


Figura 6. Estructura de compuestos de rutenio con actividad anticancerígena.

4.3. Oro y plata

Desde finales del siglo pasado el interés por los compuestos de coordinación de oro como posibles agentes antitumorales se ha incrementado. Esto surgió cuando pacientes tratados con el compuesto auranofin (que contiene oro) figura 7, usado para tratar la artritis reumatoide mostró tener una ligera incidencia sobre el cáncer (Fries *et al.*, 1985). Este fármaco inhibe la enzima tioredoxinareductasa (TR) en tumores, esta enzima está relacionada con la proliferación celular (Holmgren, 1989).

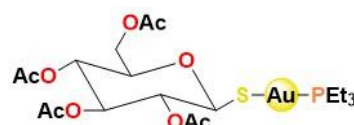


Figura 7. Estructura del compuesto Auranofin.

Asimismo, los compuestos de Au(III) han sido ampliamente estudiados debido a su similitud química con Pt(II) (Wang *et al.*, 2005). Sin embargo, el oro con estado de oxidación III no es muy estable en medios fisiológicos, por lo que fácilmente es reducido a Au(I) . Por ello, para que la especie activa de Au(III) presente actividad citotóxica, es necesario utilizar ligantes que sean capaces de hacerlo resistente a la hidrólisis (Marcon *et al.*, 2002). Los ligantes quelato como la etilendiamina (en) y la bipyridina (bipy), que se coordinan o unen por dos átomos a un mismo centro metálico y que forman un ciclo se han estudiado en compuestos de Au(III) , figura 8. Estos compuestos han mostrado ser estables ya que actúan mediante una alteración del ADN o daño mitocondrial, mostrando actividad incluso en líneas resistentes al *cis*-platino (Wang *et al.*, 2008), (Gabbiani *et al.*, 2012), (Tiekink, 2002).

De igual modo, los complejos de Ag(I), conocidos por su uso antibacteriano, han mostrado una potencial actividad antitumoral, figura 9, y en algunos casos mayor actividad *in-vitro* que el *cis*-platino (Liang *et al.*, 2018). Estos compuestos, que incluyen ligantes carboxilato, aminoácidos o ligantes donadores de nitrógeno o fósforo, destacan por su selectividad contra el cáncer de mama, con una menor toxicidad comparada con fármacos de platino (Banti *et al.*, 2013).

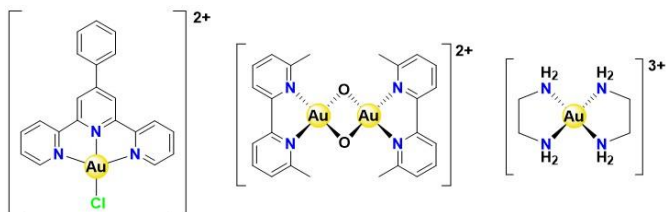


Figura 8. Complejos de oro con ligantes quelato y actividad anticancerígena.

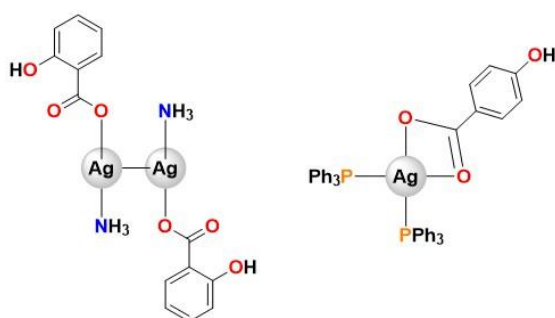


Figura 9. Complejos de plata con actividad anticancerígena.

4.4. Cobre y hierro

Otro metal utilizado en estudios sobre actividad anticancerígena es el cobre, que como ion es vital para nuestro organismo ya que regula la función de una gran cantidad de enzimas y proteínas involucradas en el metabolismo energético, respiración y síntesis de ADN (Ruiz-Azuara *et al.*, 2010). Las moléculas biológicamente activas que contienen cobre suelen funcionar mediante reacciones de oxidación y reducción directamente con oxígeno para formar radicales libres (Ruiz-Azuara *et al.*, 2010).

Compuestos de Cu(II) con ligantes que poseen heteroátomos como nitrógeno, azufre y oxígeno, se investigan como alternativas al *cis*-platino, la biocompatibilidad del cobre pretende minimizar efectos adversos manteniendo la actividad antitumoral (Trudu *et al.*, 2015), figura 10.

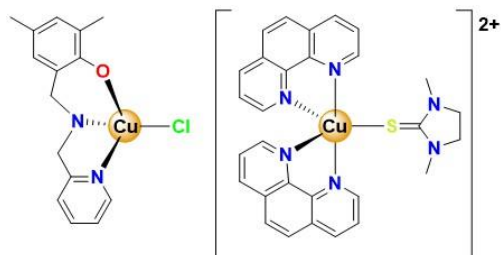


Figura 10. Complejos de cobre con actividad anticancerígena.

Los compuestos de coordinación de cobre pueden actuar como transportadores de iones metálicos Cu(I) o Cu(II) a través de la membrana celular, donde la lipofiliidad (solubilidad en grasas o lípidos) se regula con ligantes fenilos y bipyridinas (Hindo *et al.*, 2009). Además, se sabe que la

forma en que pueden actuar contra células cancerosas es por medio de la ruptura del ADN, produciendo especies reactivas de oxígeno (ROS por sus siglas en inglés) o por inhibición enzimática (proceso en donde la actividad de una enzima se reduce o se detiene) (Trudu *et al.*, 2015).

Por último, otro metal con gran potencial en este campo es el hierro. El hierro desempeña funciones clave en el transporte de oxígeno, síntesis de ADN, progresión del ciclo celular y procesos vinculados a la carcinogénesis (proceso mediante el cual las células normales se transforman en células cancerosas) (Torti *et al.*, 2013). Su potencial citotóxico en complejos antitumorales se asocia a reacciones redox entre Fe(II) y Fe(III) por la generación de ROS que producen daños oxidativos en el ADN (Jia *et al.*, 2017), como los compuestos mostrados en la figura 11.

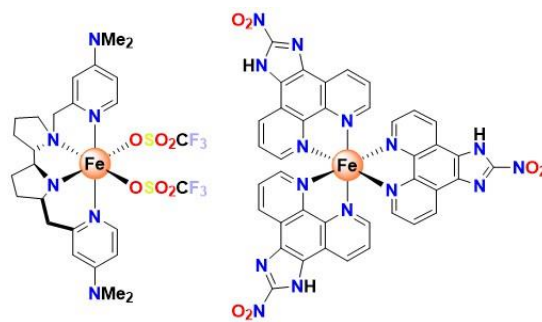


Figura 11. Complejos de hierro con actividad anticancerígena (Xie, Luo, Zhao, & Chen, 2017).

Un ejemplo característico es el compuesto de hierro-bleomicina (fármaco usado en la quimioterapia), empleado en cáncer testicular y que induce muerte celular mediante producción de ROS (Chen *et al.*, 2005). También algunos derivados de ferroceno (el ferroceno es un compuesto organometálico de fórmula $[\text{Fe}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)_2]$), como el mostrado en la figura 12, muestran actividad selectiva contra cáncer de mama al unirse al receptor de estrógeno (Sijongesonke *et al.*, 2019).

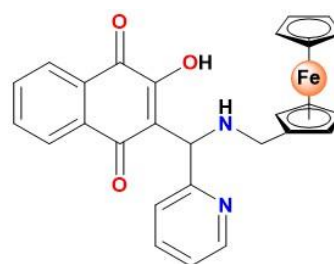


Figura 12. Derivado de ferroceno con actividad anticancerígena contra cáncer de mama.

5. Conclusiones

En la actualidad, la investigación en el diseño molecular de complejos metálicos para terapia contra el cáncer sigue en desarrollo. Aunque el *cis*-platino es un potente fármaco quimioterapéutico que ha demostrado eficacia en el tratamiento de numerosas neoplasias malignas (crecimiento anormal de tejido), como el cáncer de cabeza y cuello, de ovario, sarcomas, linfomas, cáncer de próstata, etc; desde el punto de vista científico, se busca optimizar la eficacia y selectividad mediante la síntesis de ligantes claves que

interactúan con proteínas en sitios específicos que están involucradas en la proliferación celular, como enzimas reguladoras o receptores hormonales. Es así como los compuestos de coordinación como agentes anticancerígenos, presentan diversos mecanismos de acción, desde la generación de estrés oxidativo y daño al ADN hasta la modulación de vías de señalización celular. Sin embargo, persisten desafíos en torno a los efectos secundarios, como toxicidad sistémica o resistencia farmacológica, lo que impulsa a realizar estudios más profundos para equilibrar la actividad antitumoral y la biocompatibilidad. Por ello, el avance en este campo promete alternativas terapéuticas más precisas y con menores impactos adversos para la salud de los pacientes.

Agradecimientos

Este trabajo fue apoyado por los proyectos: Desarrollo de nuevos complejos organometálicos de metales de transición derivados de ligantes N-heterocíclicos con potencial actividad biológica. UAEH-DIDI-DI-ICBI-2024-QUIM-268. Estudio de compuestos metálicos macromoleculares y su potencial aplicación catalítica. UAEH-DIDI-DI-ICBI-2024-QUIM-269. Red Temática de Colaboración Académica (PRODEP-2015): “Química Organometálica y Catálisis”. Proyecto PAO-2022-1389. UAEH. Adicionalmente, BMH agradece a la SECIHTI por la beca otorgada para sus estudios de Maestría, con número de apoyo 4025075.

Referencias

- Adhikari, S., Nath, P., Das, A., Datta, A., Baildya, N., Duttaroy, A. K., & Pathak, S. (2024). A review on metal complexes and its anti-cancer activities: Recent updates from in vivo studies. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 171, 116211. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.116211>
- Alderén, R. A., Hall, M. D., & Hambley, T. W. (2006). The discovery and development of cisplatin. *Journal of Chemical Education*, 83(5), 728. doi: <https://doi.org/10.1021/ed083p728>
- Allardyce, C. S., Dorcier, A., Scolaro, C., & Dyson, P. J. (2005). Development of organometallic (organo-transition metal) pharmaceuticals. *Applied Organometallic Chemistry*, 19(1), 1-10. doi: <https://doi.org/10.1002/aoc.725>
- American Cancer Society. (2025a). *The Cancer Atlas*. Retrieved from <https://canceratlas.cancer.org/>
- American Cancer Society. (2025b). *History of cancer: 20th century*. Retrieved from The Cancer Atlas: <https://canceratlas.cancer.org/resources/history-of-cancer/>
- Aris, S. M., & Farrell, N. P. (2009). Towards Antitumor Active trans-Platinum Compounds. *European Journal of Inorganic Chemistry*, 2009(10), 1293-1302. doi: <https://doi.org/10.1002/ejic.200801118>
- Banti, C. N., & Hadjikakou, S. K. (2013). Anti-proliferative and anti-tumor activity of silver (I) compounds. *Metallomics*, 5(6), 569-596. doi: <https://doi.org/10.1039/c3mt00046j>
- Bernal-Méndez, E., Boudvillain, M., González-Vílchez, F., & Leng, M. (1997). Chemical versatility of transplatin monofunctional adducts within multiple site-specifically platinated DNA. *Biochemistry*, 36(24), 7281-7287. doi: <https://doi.org/10.1021/bi9703148>
- Brown, A., Kumar, S., & Tchounwou, P. B. (2019). Cisplatin-Based Chemotherapy of Human Cancers. *Journal of Cancer Science & Therapy*, 11(4), 97-103. doi: [doi:10.4172/1948-5956.1000592](https://doi.org/10.4172/1948-5956.1000592)
- Brown, J. S., Amend, S. R., Austin, R. H., Gatenby, R. A., Hammarlund, E. U., & Pienta, K. J. (2023). Updating the definition of cancer. *Molecular Cancer Research*, 21(11), 1142-1147. doi: <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-23-0411>
- Brummelkamp, T. R., & Bernards, R. (2003). New tools for functional mammalian cancer genetics. *Nature Reviews Cancer*, 3(10), 781-789. doi: <https://doi.org/10.1038/nrc1191>
- Burger, H., Zoumaro-Djayoon, A., Boersma, A. W., Helleman, J., Berns, E. M., Mathijssen, R. H., & Wiemer, E. A. (2010). Differential transport of platinum compounds by the human organic cation transporter hOCT2 (hSLC22A2). *British Journal of Pharmacology*, 159(4), 898-908. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2009.00569.x>
- Chen, J., & Stubbe, J. (2005). Bleomycins: towards better therapeutics. *Nature Reviews Cancer*, 5(2), 102-112. doi: <https://doi.org/10.1038/nrc1547>
- Czarnomysy, R., Radomska, D., Szewczyk, O. K., Roszczenko, P., & Bielawski, K. (2021). Platinum and palladium complexes as promising sources for antitumor treatments. *International Journal of Molecular Science*, 22(15), 8271. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22158271>
- Descôteaux, C., Provencher-Mandeville, J., Mathieu, I., Perron, V., Mandal, S. K., Asselin, E., & Gervais, B. (2003). Synthesis of 17 β -estradiol platinum (II) complexes: biological evaluation on breast cancer cell lines. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 13(22), 3927-3931. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2003.09.011>
- Fernández, R., Melchart, M., Habtemariam, A., Parsons, S., & Sadler, P. J. (2004). Use of Chelating Ligands to Tune the Reactive Site of Half-Sandwich Ruthenium (II)-Arene Anticancer Complexes. *Chemistry-A European Journal*, 10(20), 5173-5179. doi: <https://doi.org/10.1002/chem.200400640>
- Fries, J. F., Bloch, D., Spitz, P., & Mitchell, D. M. (1985). Cancer in rheumatoid arthritis: a prospective long-term study of mortality. *The American Journal of Medicine*, 78(1), 56-59. doi: [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(85\)90247-5](https://doi.org/10.1016/0002-9343(85)90247-5)
- Gabbiani, C., Cinellu, M. A., Maiore, L., Massai, L., Scaletti, F., & Messori, L. (2012). Chemistry and biology of three representative gold (III) compounds as prospective anticancer agents. *Inorganica Chimica Acta*, 393, 115-124. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ica.2012.07.016>
- Ghosh, S. (2019). Cisplatin: The first metal based anticancer drug. *Bioorganic Chemistry*, 88, 102925. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.102925>

- Hartinger, C. G., Zorbas-Seifried, S., Jakupec, M. A., Kynast, B., Zorbas, H., & Keppler, B. K. (2006). From bench to bedside – preclinical and early clinical development of the anticancer agent indazolium trans-[tetrachlorobis (1H-indazole) ruthenate (III)](KP1019 or FFC14A). *Journal of Inorganic Biochemistry*, 100(5-6), 891-904. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2006.02.013>
- Hindo, S. S., Frezza, M., Tomco, D., Heeg, M. J., Hryhoczuk, L., McGarvey, B. R., ... Verani, C. N. (2009). Metals in anticancer therapy: Copper (II) complexes as inhibitors of the 20S proteasome. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44(11), 4353-4361. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.05.019>
- Holmgren, A. (1989). Thioredoxin and Glutaredoxin Systems. *Journal of Biological Chemistry*, 264(24), 13963-13966. doi: [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)71625-6](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)71625-6)
- Ishida, S., Lee, J., & Thiele, D. J. (2002). Uptake of the anticancer drug cisplatin mediated by copper transporter Ctr1 in yeast and mammals. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(22), 14298-14302. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.162491399>
- Jia, P., Ouyang, R., Cao, P., Tong, X., Zhou, X., Lei, T., ... Zhou, S. (2017). Review: recent advances and future development of metal complexes as anticancer agents. *Journal of Coordination Chemistry*, 70(13), 2175-2201. doi: <https://doi.org/10.1080/00958972.2017.1349313>
- Liang, X., Luan, S., Yin, Z., He, M., Changliang, H., Yin, L., ... Zhang, W. (2018). Recent advances in the medical use of silver complex. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 157, 62-80. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.07.057>
- Marcon, G., Carotti, S., Coronello, M., Messori, L., Mini, E., Orioli, P., ... Manghetti, G. (2002). Gold (III) complexes with Bipyridyl ligands: Solution Chemistry, cytotoxicity, and DNA Binding Properties. *Journal of Medicinal Chemistry*, 45(8), 1672-1677. doi: <https://doi.org/10.1021/jm010997w>
- Marzano, C., Sbovata, S. M., Gandin, V., Colavito, D., Del Giudice, E., Michelin, R. A., ... Bertani, R. (2010). A New Class of Antitumor trans-Amine-Amidine-Pt (II) Cationic Complexes: Influence of Chemical Structure and Solvent on in Vitro and in Vivo Tumor Cell Proliferation. *Journal of Medicinal Chemistry*, 53(16), 6210-6227. doi: <https://doi.org/10.1021/jm1006534>
- Pongratz, M., Schluga, P., Jakupec, M. A., Arion, V. B., Hartinger, C. G., Allmaier, G., & Keppler, B. K. (2004). Transferrin binding and transferrin-mediated cellular uptake of the ruthenium coordination compound KP1019, studied by means of AAS, ESI-MS and CD spectroscopy. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, 19(1), 46-51. doi: <https://doi.org/10.1039/B309160K>
- Ranasinghe, R., Mathai, M. L., & Zulli, A. (2022). Cisplatin for cancer therapy and overcoming chemoresistance. *Heliyon*, 8(9). doi: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e10608>
- Ruiz-Azuara, L., & Bravo-Gómez, M. (2010). Copper compounds in cancer chemotherapy. *Current medicinal chemistry*, 17(31), 3606-3615. doi: <https://doi.org/10.2174/092986710793213751>
- Saha, P., Descôteaux, C., Brasseur, K., Fortin, S., Leblanc, V., Parent, S., & Bérubé, G. (2012). Synthesis, antiproliferative activity and estrogen receptor α affinity of novel estradiol-linked platinum (II) complex analogs to carboplatin and oxaliplatin. Potential vector complexes to target estrogen-dependant tissues. *European journal of medicinal chemistry*, 48, 385-390. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.12.017>
- Saini, A., Kumar, M., Bhatt, S., Saini, V., & Malik, A. (2020). Cancer Causes and treatments. *Int J Pharm Sci Res*, 11(7), 3121-3134. doi: [https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.11\(7\).3121-34](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.11(7).3121-34)
- Seluanov, A., Gladyshev, V. N., Vijg, J., & Gorbunova, V. (2018). Mechanisms of cancer resistance in long-lived mammals. *Nature Reviews Cancer*, 18, 433-441. doi: <https://doi.org/10.1038/s41568-018-0004-9>
- Shumi, G., Desalegn, T., Demissie, T. B., Ramachandran, V. P., & Eswaramoorthy, R. (2022). Metal Complexes in Target-Specific Anticancer Therapy: Recent Trends and Challenges. *Journal of Chemistry*, 2022(1), 9261683. doi: <https://doi.org/10.1155/2022/9261683>
- Sijongesonke, P., & Blessing, A. (2019). Ferrocene-Based Compounds with Antimalaria/Anticancer Activity. *Molecules*, 24(19), 3604. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules24193604>
- Song, I.-S., Savaraj, N., Siddik, Z. H., Liu, P., Wei, Y., Wu, C. J., & Kuo, M. T. (2004). Role of human copper transporter Ctr1 in the transport of platinum-based antitumor agents in cisplatin-sensitive and cisplatin-resistant cells. *Molecular Cancer Therapeutics*, 3(12), 1543-1549. doi: <https://doi.org/10.1158/1535-7163.1543.3.12>
- Spreckelmeyer, S., Orvig, C., & Casini, A. (2014). Cellular Transport Mechanisms of Cytotoxic Metallodrugs: An Overview beyond Cisplatin. *Molecules*, 19(10), 15584-15610. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules191015584>
- Stanger, B. Z., & Wahl, G. M. (2024). Cancer as a Disease of Development Gone Awry. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 19(1), 397-421. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-031621-025610>
- Süss-Fink, G., & Süss-Fink, G. (2010). Arene ruthenium complexes as anticancer agents. *Dalton Transactions*, 39(7), 1673-1688. doi: <https://doi.org/10.1039/B916860P>
- Tiekink, E. R. (2002). Gold derivatives for the treatment of cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 42(3), 225-248. doi: [https://doi.org/10.1016/S1040-8428\(01\)00216-5](https://doi.org/10.1016/S1040-8428(01)00216-5)
- Torti, S. V., & Torti, F. M. (2013). Iron and cancer: more ore to be mined. *Nature Reviews Cancer*, 13(5), 342-355. doi: <https://doi.org/10.1038/nrc3495>
- Trudu, F., Amato, F., Vañhara, P., Pivetta, T., Peña-Méndez, E. M., & Havel, J. (2015). Coordination compounds in cancer: Past, present and perspectives. *Journal of Applied Biomedicine*, 13(2), 79-103. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jab.2015.03.003>

- Wang, X., & Guo, Z. (2008). Towards the rational design of platinum (II) and gold (III) complexes as antitumour agents. *Dalton Transactions*, 12, 1521-1532. doi: <https://doi.org/10.1039/B715903J>
- Wang, Y., He, Q. Y., Sun, R. W., Che, C. M., & Chiu, J. F. (2005). Gold (III) Porphyrin 1a Induced Apoptosis by Mitochondrial Death Pathways Related to Reactive Oxygen Species. *Cancer Research*, 65(24), 11553-11564. doi: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-2867>
- World Health Organization. (2025). *Cancer*. Retrieved from https://www.who.int/es/health-topics/cancer#tab=tab_1
- Xie, L., Luo, Z., Zhao, Z., & Chen, T. (2017). Anticancer and antiangiogenic iron (II) complexes that target thioredoxin reductase to trigger cancer cell apoptosis. *Journal of Medicinal Chemistry*, 60(1), 202-214. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b00917>