



Universidad de Sevilla

Facultad de Farmacia

TRABAJO FIN DE GRADO

**COMPLEJOS METÁLICOS CON CARBENOS
N-HETEROCÍCLICOS COMO AGENTES
ANTICANCERÍGENOS**

Elisa Victoria Girón Rodríguez



Universidad de Sevilla

Facultad de Farmacia

Grado en Farmacia



TRABAJO FIN DE GRADO

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

**COMPLEJOS METÁLICOS CON CARBENOS
N-HETEROCÍCLICOS COMO AGENTES
ANTICANCERÍGENOS**

Elisa Victoria Girón Rodríguez

Tutoras: Nuria Rendón Márquez y Patricia Lara Muñoz

Departamento de Química Inorgánica

Sevilla, junio de 2018

RESUMEN

El cáncer es una enfermedad cada vez más prevalente en España y, a su vez, cada vez más investigada. En este contexto, un compuesto químico que ha sido muy empleado por su acción anticancerígena y que a día de hoy sigue presente en muchas terapias contra el cáncer es el llamado cisplatino. A pesar del evidente potencial de este fármaco como agente anticancerígeno, son varios los efectos adversos que han sido detectados y que derivan de su actividad. Por ello, numerosos grupos de investigación han llevado a cabo, a lo largo de los años, múltiples ensayos encaminados a sintetizar y caracterizar moléculas parecidas estructuralmente al cisplatino, pero que, a diferencia de éste, no produzcan los efectos adversos a los que nos hemos referido anteriormente. El cisplatino contiene un átomo de platino en su estructura química, por lo que los ensayos iniciales se basaron en la búsqueda de moléculas que también contuvieran metales de transición como el oro, la plata, el cobre y el paladio, entre otros.

A raíz del interés por la búsqueda de nuevas sustancias que presenten un mejor perfil terapéutico, se ha comenzado a explorar el uso de los ligandos de tipo carbeno N-heterocíclico (NHC), con el fin de preparar compuestos más estables que presenten acción anticancerígena. Para ello se ha seguido una estrategia que consiste en incorporar a la estructura de la molécula ligandos que actúen como fuertes donadores para que, gracias a esta característica química, se generen enlaces fuertes entre el metal y los ligandos que forman parte del compuesto.

El primero fármaco que se preparó y que superó la resistencia de cisplatino frente a un tipo de carcinoma fue el oxaliplatino. A raíz de ello, se han sintetizado numerosos complejos metálicos con NHC que han demostrado ser capaces de actuar como potentes agentes anticancerígenos.

Palabras clave: agente anticancerígeno, citotoxicidad, complejo metal-NHC, metal de transición.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	Pág. 5
2. OBJETIVOS DE LA REVISIÓN	Pág. 10
3. METODOLOGÍA	Pág. 10
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	Pág. 11
4.1 COMPLEJOS PLATINO-NHC (Pt-NHC)	Pág. 11
4.2 COMPLEJOS PALADIO-NHC (Pd-NHC)	Pág. 15
4.3 COMPLEJOS ORO-NHC (Au-NHC)	Pág. 17
4.4 COMPLEJOS PLATA-NHC (Ag-NHC)	Pág. 23
4.5 COMPLEJOS COBRE-NHC (Cu-NHC)	Pág. 29
4.6 OTROS COMPLEJOS	Pág. 31
5. CONCLUSIONES.....	Pág. 35
6. BIBLIOGRAFÍA.....	Pág. 37

1. INTRODUCCIÓN

La investigación en el tratamiento y la cura del cáncer resulta de gran interés en la actualidad ya que nos encontramos ante una enfermedad que ha afectado a un total de 228.482 personas en España en el pasado año 2017 y, según la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), se espera que para el año 2035 existan 315.413 nuevos casos (SEOM, 2018).

Los tumores más diagnosticados en nuestro país son: colorrectal, pulmón, próstata, mama, vejiga y estómago (SEOM, 2018). En muchos de éstos se dan lesiones genéticas específicas, en las que las terapias dirigidas que se han ido desarrollando con el paso de los años han conducido a una mejora significativa en los resultados. Sin embargo, existen muchas limitaciones y resistencias en diferentes tratamientos anticancerígenos, lo que resulta un aliciente para la búsqueda de nuevas estrategias que permitan sintetizar agentes que ofrezcan una alta selectividad por las células cancerígenas sobre las que no lo son (Allison et al., 2017).

El cisplatino, cuya fórmula molecular es $[\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2]$, es un compuesto inorgánico que contiene al Pt en estado de oxidación +2, y que contiene dos ligandos cloruro (Cl) y dos ligandos amoniaco (NH_3) en disposición *cis* (Figura 1). Es una sustancia muy utilizada por su acción anticancerígena. El primer documento que recoge información sobre este compuesto químico data de 1969 (Rosenberg et al., 1969). Sin embargo, fue en 1965 cuando Barnett Rosenberg, un químico estadounidense, observó que en una electrolisis en la que utilizó un electrodo de platino sumergido en una solución de cloruro de amonio, se produjo cisplatino, un compuesto químico que demostró tener un efecto nocivo sobre *Escherichia coli*. Aunque se desconocía el motivo, se observó que este compuesto inducía un aumento en el tamaño de la bacteria, que podía llegar a multiplicar por 300 su volumen inicial y, además, impedía que ésta pudiera dividirse (Manzano).

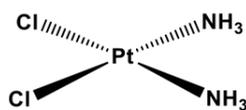


Figura 1. Estructura del complejo cis-[PtCl₂(NH₃)₂].

El mayor problema de las células cancerígenas es su crecimiento descontrolado por lo que, teniendo en cuenta el efecto que produjo el cisplatino sobre esta bacteria, Rosenberg decidió averiguar si éste tendría un efecto similar sobre dichas células. El resultado de esta investigación evidenció la gran efectividad del cisplatino en el

tratamiento del cáncer en humanos (Manzano). Desde entonces, y aún a día de hoy, se ha convertido en el fármaco anticancerígeno más vendido en el mundo y, por tanto, uno de los agentes anticancerígenos más utilizados en terapéutica (Dahm et al., 2015).

El complejo cisplatino actúa provocando la unión de todas las bases de la cadena de ADN, con preferencia por la posición N-7 de guanina y adenosina, de tal manera que induce la formación de enlaces cruzados dentro y entre las cadenas del ADN, lo que hace que se inhiba la síntesis del mismo. Aunque en menor grado, también actúa y afecta a la síntesis de ARN y de proteínas. Además, el cisplatino es capaz de aumentar la inmunogenicidad tumoral y tiene propiedades inmunosupresoras, radiosensibilizantes y antibacterianas (AEMPS, 2016).

Sin embargo, no todos los efectos de esta sustancia son positivos y beneficiosos, sino que existen otros no tan deseables: puede dar lugar a trastornos del sistema linfático y sanguíneo (leucopenia, anemia, trombocitopenia), trastornos del metabolismo y la nutrición (hiponatremia), trastornos del sistema nervioso (neurotoxicidad) y trastornos cardíacos (arritmias, bradicardia, taquicardia), entre otros (AEMPS, 2016). Muchas de las desventajas que presenta este fármaco que, a día de hoy, sigue jugando un papel fundamental en la quimioterapia del cáncer, son consecuencia de su toxicidad general. Además, el cisplatino también suscita algunos fenómenos de resistencia que limitan su uso en clínica (Proetto et al., 2012).

Tanto el éxito clínico del cisplatino como los efectos negativos que derivan de su actividad, son factores responsables de que surja un gran interés, dentro del área de la química bioinorgánica (área que engloba la química orgánica, la química inorgánica y la química terapéutica), en la búsqueda de sustancias similares al cisplatino, que presenten en su estructura metales de transición como platino, paladio, oro, plata, etc., que ofrezcan una mejor actividad anticancerígena y que carezcan de estos efectos no deseados para que puedan ser utilizados en el diagnóstico, prevención y tratamiento del cáncer de un modo mucho más efectivo (López, 2015) (Patil et al., 2015) (Zou et al., 2018).

Existe una estrategia bastante eficaz que consigue mejorar la estabilidad del compuesto a sintetizar y que consiste en incorporar, a su estructura, ligandos que actúen como fuertes donadores. De esta manera, se generan enlaces estables entre el metal y dicho ligando consiguiendo que el complejo resultante sea resistente a los compuestos reductores y nucleofílicos fisiológicos, como pueden ser: $-SH_2$ y $-NH_2$ (Zou et al., 2018).

El oxaliplatino (Figura 2) fue el primer fármaco capaz de superar la resistencia que mostraba el cisplatino en el carcinoma de colon (Liu y Gust, 2016). Éste es un agente alquilante que suele utilizarse en el tratamiento del cáncer de colon o cáncer rectal metastatizado y, habitualmente, se administra en combinación con otros fármacos anticancerígenos como: fluoracil y leucovorina (Chemocare).

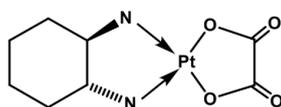


Figura 2. Estructura del oxaliplatino.

Del interés por la búsqueda de nuevas sustancias que presenten un mejor perfil terapéutico, aparecen los complejos que contienen ligandos de tipo carbeno N-heterocíclico (NHC).

Los carbenos son compuestos neutros divalentes en los que el átomo de carbono posee tan solo seis electrones en su capa de valencia y por ello durante mucho tiempo fueron considerados como especies transitorias muy reactivas, hasta que finalmente consiguieron aislarse y caracterizarse como compuestos estables. Los carbenos presentan gran variedad de geometrías y estados de espín. Los carbenos se pueden estabilizar no solo por los sustituyentes sino también mediante la formación de complejos de metales de transición (el metal posee orbitales ocupados y vacantes con simetría idónea para interaccionar con los orbitales frontera de los carbenos). Tradicionalmente, se han dividido los carbenos metálicos en dos grandes grupos: de tipo Fischer o de tipo Schrock (Elschenbroich y Salzer, 1992).

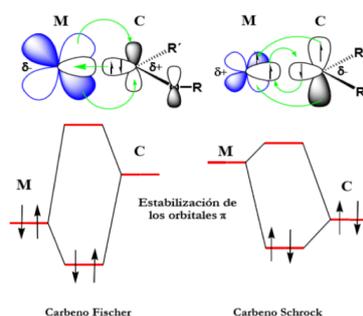


Figura 3. Estabilización de los orbitales π en carbenos tipo Fischer y carbenos tipo Schrock (Elschenbroich y Salzer, 1992).

- Los carbenos tipo Fischer o electrófilos suelen estar formados por un metal en bajo estado de oxidación y un ligando carbénico del tipo CR_2 , donde al menos uno de los sustituyentes R contiene un heteroátomo O, N, S. Estos compuestos presentan un enlace

cooperativo, σ dador y π acceptor que se ve estabilizado con la conjugación de un orbital p_z del heteroátomo (Figura 3).

- Los carbenos tipo Schrock, son carbenos con carácter nucleófilo, formados por metales en elevado estado de oxidación y un ligando carbénico dador del tipo CR_2 , donde los dos sustituyentes R suelen ser alquílicos o átomos de hidrógeno. Ambos forman un enlace covalente, donde ambas subunidades se encuentran en estado triplete (Figura 3).

Una tercera familia de carbeno la constituyen los carbenos N-heterocíclicos (NHC, del inglés N-heterocyclic carbene). Están estabilizados por un heteroátomo y aunque formalmente son parecidos a los de tipo Fischer, químicamente se comportan como carbenos nucleófilos o de Schrock. Aunque el uso de carbenos N-heterocíclicos como ligandos para complejos de metales de transición fue descrito por Öfele y Wanzlick en 1968 (Öfele, 1968) (Wanzlick y Schönherr, 1968), no fue hasta 1991, con el aislamiento por Arduengo y colaboradores de un carbeno N-heterocíclico de tipo imidazol estable (Figura 4) (Arduengo et al., 1991), cuando el desarrollo y aplicaciones de este tipo de moléculas empezó a crecer de manera exponencial.

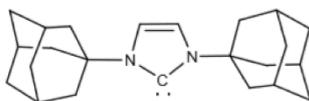


Figura 4. Estructura del 1,3-di(1-adamantil)-2,3-dihidro-1H-imidazol-2-ilideno (Arduengo et al., 1991).

Este tipo de ligandos se comportan como ligandos σ -dadores típicos (ejemplificado para el imidazol-2-ilideno en la Figura 5), aunque recientemente se han estudiado su capacidad para actuar como π -aceptores e incluso como π -dadores. En general, los ligandos NHC son más básicos y más voluminosos que los ligandos de tipo fosfina, lo que, unido a la facilidad en su síntesis y diversidad de sustituyentes, hace que se hayan utilizado como sustitutos de éstas, tanto en química estequiométrica como catalítica (Rosello, 2013) (Hu et al., 2014) (Patil et al., 2015) (Castarlenas, 2011) (Fernández, 2014). Este tipo de ligandos ha revolucionado la catálisis organometálica, su gran capacidad electrodonadora favorece la estabilización de intermedios de reacción. La posibilidad de modulación de sus sustituyentes permite el diseño de una amplia variedad de complejos con diferentes aplicaciones catalíticas.

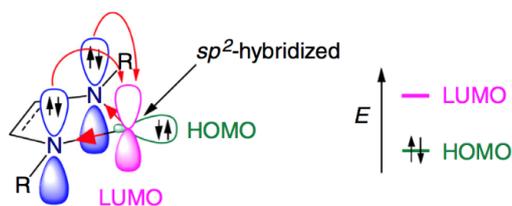


Figura 5. Propiedades electrónicas del imidazol-2-ilideno (Zou et al., 2018).

Los ligandos NHC no son solo importantes por sus propiedades electrónicas, sino que la influencia estérica que ejercen es fundamental sobre todo para controlar la selectividad de las transformaciones (Elschenbroich y Salzer, 1992). Se han descrito complejos con ligandos NHC muy variados (Figura 6).



Figura 6. Ejemplos de carbenos N-heterocíclicos (Patil et al., 2015).

Estos ligandos NHC son capaces de modificar la reactividad, la lipofilia, la hidrosolubilidad, el reconocimiento celular y otras propiedades que pueden verse afectadas en el ion metálico, por lo que resultan de gran interés (Chardon et al., 2017). Además, estos ligandos, al ser donadores que se unen fuertemente a los metales de transición, consiguen ofrecer una alta estabilidad evitando su posible descomposición en los medios fisiológicos (Dahm et al., 2015).

En 2004, Berners-Price, junto a su equipo de trabajo, elaboró el primer informe donde se recogían las propiedades anticancerígenas de complejos Au(I)-NHC (Barnard et al., 2004) y, desde entonces, ha ido crecido notablemente la investigación de complejos metálicos con ligandos NHC con metales como: Ag, Pt, Pd, Cu, Ru, como agentes anticancerígenos (Zou et al., 2018). El potencial de estos complejos, como agentes biológicos, hace que su investigación sea muy activa dentro del área de la química bioorganometálica. De hecho, en un periodo de tres años, se reportaron más de 100 informes y más de 350 nuevos complejos metálicos con NHC como posibles agentes antitumorales (Liu y Gust, 2016).

Algo importante es que los NHC tienen carga cero, por lo que no alteran la carga catiónica de los iones metálicos que se incorporen a su estructura. Esto es un dato de vital importancia a la hora de que se produzca una captación celular efectiva y una correcta unión con biomoléculas fisiológicas (Zou et al., 2018). Asimismo, la introducción de

diferentes grupos funcionales en su estructura (habitualmente en las posiciones N1 y N3) permite una mayor selectividad por la diana fisiológica. Es por esto que muchos investigadores dedican sus estudios al diseño de moléculas capaces de actuar de forma específica sobre un objetivo fisiológico con el fin de conseguir una actividad específica sobre las células cancerígenas (Zou et al., 2018).

2. OBJETIVOS DE LA REVISIÓN

En este trabajo de revisión se pretende hacer una recopilación de la información y de los ensayos más relevantes que se han llevado a cabo y en los que estudia la actividad anticancerígena de diferentes compuestos metálicos que contienen ligandos de tipo carbono N-heterocíclico, con el fin de evaluar su potencial como agentes anticancerígenos.

3. METODOLOGÍA

En la búsqueda de información para este Trabajo de Fin de Grado se ha empleado principalmente, el catálogo Fama+, al que se ha accedido a través de la página web de la biblioteca de la Universidad de Sevilla. En este catálogo se han utilizado las siguientes palabras claves: “carbene”, “N-heterocycle”, “metal” y “anticancer”. La selección de los diferentes artículos se ha realizado en base al título y al resumen de los mismos.

Otra estrategia de búsqueda ha sido la consulta en la base de datos “Web of Science” en la que, utilizando la palabra clave “N-heterocyclic carbene” se obtuvieron un total de 10.066 resultados. Refinando con la palabra “metal” se obtuvieron 4.062 resultados y, de nuevo, refinando con la palabra “anticancer” se obtuvieron 162 resultados. A continuación, se procedió a hacer una búsqueda del número de publicaciones por año en los últimos 10 años y se obtuvieron los resultados que se muestran en la Figura 7.

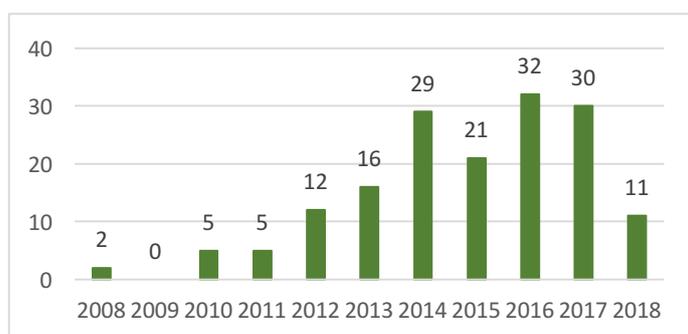


Figura 7. Número de publicaciones por año desde 2008 a 2018 en Web of Science.

Otra base de datos a la que también se ha recurrido es “Science Direct”. En ésta, se obtuvieron 7.897 resultados utilizando como palabra clave “N-heterocyclic carbene”. Refinando con la palabra “metal” se obtuvieron 5.471 resultados y refinando con la palabra “anticancer” se obtuvieron 766 resultados. Finalmente se hizo un refinado a los últimos 10 años y se obtuvieron un total de 582 resultados. La distribución del número de publicaciones por año, dentro de estos últimos 10 años, se observa en la Figura 8.

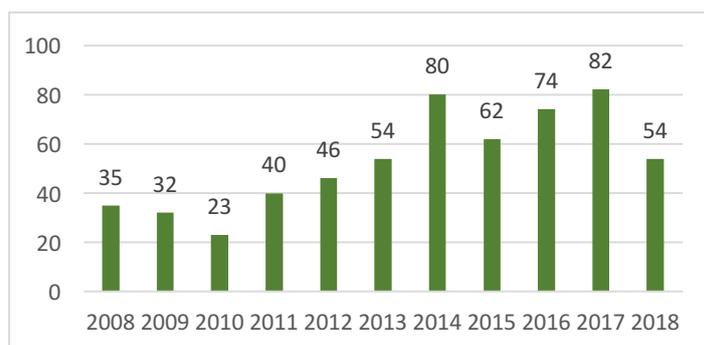


Figura 8. Número de publicaciones por año desde 2008 a 2018 en Science Direct.

También se han recurrido a otras fuentes de información como libros de texto especializados, así como páginas de web. El libro consultado ha sido: *Organometallics: A Concise Introduction* (Elschenbroich y Salzer, 1992), el cual ha sido utilizado para definir y clasificar los distintos tipos de carbenos que existen. Las páginas web a las que se han recurrido han resultado de apoyo para completar la información obtenida en los diferentes artículos científicos. Se pueden citar, por ejemplo, la Agencia Española del Medicamento y Producto Sanitario, Vademecum y Sociedad Española de Oncología Médica.

En cuanto a los resultados que se muestran en esta revisión bibliográfica, los diferentes apartados han sido ordenados según el volumen de información de los distintos metales que se ha encontrado y en base a los resultados más relevantes. Además, dentro de cada apartado, los distintos complejos se han estructurado según el estado de oxidación del metal en cuestión.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 COMPLEJOS PLATINO-NHC (Pt-NHC)

Las propiedades físicas y químicas del platino (Pt) han hecho de este metal un elemento muy valioso tanto en la industria como en la medicina. En la industria del automóvil lo podemos encontrar como catalizador, ya que favorece la transformación de

sustancias contaminantes, como el monóxido de carbono, en otras menos perjudiciales para el medio ambiente, como el dióxido de carbono. Son múltiples, también, sus usos en el área de la medicina ya que se emplea, por ejemplo, en empastes y prótesis dentales (Manzano). También se utiliza en la fabricación de instrumental de laboratorio, relojes y piezas electrónicas (Pérez y Gardey, 2013). El estado de oxidación más común en el que se encuentra el Pt cuando forma parte de los complejos Pt-NHC es Pt(II).

El cisplatino es un fármaco que se sigue utilizando a día de hoy en algunos tipos de cáncer. Aunque son evidentes los efectos nocivos que se han ido observando en este fármaco y que derivan de su mecanismo de acción, son múltiples los ensayos que han demostrado su gran potencial como agente anticancerígeno y es por ello, que la investigación en el desarrollo de nuevas moléculas que tengan una estructura similar no ha cesado y son muchos los grupos de trabajo que centran sus estudios en esto (Dahm et al., 2015).

Marinetti y Mailler estudiaron la citotoxicidad que una serie de complejos Pt(II)-NHC (Figura 9) exhibían en dos líneas celulares cancerígenas: células leucémicas (CCRF-CEM) y células de cáncer de pulmón (NCI-H460). Éstas habían demostrado previamente ser sensibles al cisplatino. Para evaluar dicha citotoxicidad, determinaron los valores de concentración mínima inhibitoria (IC_{50}), que se define como la concentración mínima necesaria para inhibir un proceso biológico. La mayoría de los complejos utilizados presentaron unos valores de IC_{50} menores a los de cisplatino, por lo que mostraron una mejor actividad citotóxica (Hu et al., 2014).

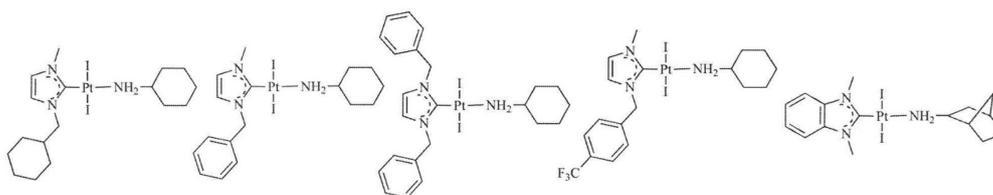


Figura 9. Estructura de los complejos Pt(II)-NHC (Hu et al., 2014).

Estos mismos complejos se volvieron a probar en otra serie de células tumorales que habían demostrado una previa resistencia al cisplatino y que correspondían a dos tipos de cáncer de ovario (A2780/DDP y Sk-OV-3). Los resultados mostraron (Tabla 1) que, en la primera línea celular, los valores de IC_{50} de cada uno de los complejos fueron menores que el de cisplatino y que, en la segunda de ellas, todos los complejos, excepto dos, también se comportaron de igual modo (Hu et al., 2014).

Complejos	cisplatino	1	2	3	4	5
IC ₅₀ (μM) en A2780/DDP	>10	1,2	1,8	1,2	1,1	1,8
IC ₅₀ (μM) en Sk-OV-3	6,1	5,3	6,5	2,8	2,6	7,0

Tabla 1. Valores de IC₅₀ (μM) de los complejos Pt(II)-NHC y de cisplatino en células A2780/DDP y Sk-OV-3.

El grupo investigador de Marinetti desarrolló una serie de complejos bimetálicos, [(NHC)PtX₂]₂, que presentaban características estructurales poco comunes, ya que combinaban dos átomos de platino bifuncionales en disposición *trans* y estudió su actividad junto con otro complejo monometálico Pt(II)-NHC. Todos ellos presentaron una muy buena actividad antiproliferativa, mayor que la mostrada por cisplatino, en diferentes líneas celulares tumorales: células de carcinoma ovárico (A2780, SK-OV3 y OVCAR-8), células de carcinoma de epidermis nasofaríngea (KB3-1) y células de linfoblastos (MV-4-11). Fue en esta última línea celular donde se consiguió una mayor actividad. Además, los complejos bimetálicos mostraron un mayor efecto antiproliferativo que el monometálico en la línea celular A2780. A diferencia del cisplatino, que actúa inhibiendo el ciclo celular, todos los complejos utilizados en el estudio indujeron la muerte celular en la línea A2780 por medio de la translocación de un factor de inducción de la apoptosis. Además, uno de los complejos bimetálicos, fue capaz de inducir necrosis promoviendo así la muerte celular (Liu y Gust, 2016).

Bellemin-Lapponnaz y colaboradores sintetizaron una serie de complejos Pt(II)-NHC que presentaban en su estructura, como segundos ligandos, diferentes moléculas como aminoácidos, aminas o péptidos. Las actividades antiproliferativas de estos complejos fueron probadas en diferentes líneas celulares tumorales humanas: células de cáncer de mama (MCF-7), células de carcinoma ovárico (SK-OV3), células de cáncer de colon (HCT116) y células de adenocarcinoma de próstata (PC3). También en una línea celular no tumoral de pulmón (MRC5). Todos los complejos mostraron unos valores de IC₅₀ menores que los de cisplatino en todas las líneas celulares utilizadas y, fueron los complejos con ligandos de aminoácidos, los que provocaron la actividad citotóxica más alta con unos valores de IC₅₀ de entre 0,11 y 0,34 μM, incluso en la línea celular SK-OV3, que mostró ser resistente a cisplatino. Sin embargo, estos mismos complejos no exhibieron demasiada selectividad por las células tumorales y los valores de IC₅₀ que se obtuvieron para las células no tumorales fueron muy similares, con valores que rondaban los 0,13 μM (Liu y Gust, 2016).

Este mismo grupo de investigación desarrolló una serie de complejos Pt(II)-NHC, esta vez con ligandos de tipo éster, alcohol y nitrilo. Éstos se analizaron en las mismas líneas celulares que se utilizaron en el estudio anterior. Dos de los complejos (Figura 10), que contenían en su estructura restos de ésteres, fueron los que mostraron una mayor actividad citotóxica sobre las células cancerosas, con unos valores de IC_{50} de entre 0,01-1,52 μ M. Sin embargo, también mostraron unos valores de IC_{50} muy similares en la línea celular no tumoral, de entre 0,04-1,2 μ M, por lo que no mostraron especial selectividad por las células tumorales (Liu y Gust, 2016).

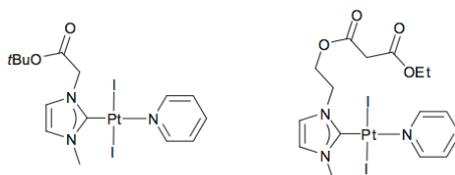


Figura 10. Estructura de los complejos Pt(II)-NHC con ligandos tipo éster (Liu y Gust, 2016).

Schobert y colaboradores llevaron a cabo un estudio en el que utilizaron cinco complejos Pt(II)-NHC con el fin de conocer su actividad citotóxica frente a varias líneas celulares de melanoma. Todos los complejos mostraron un buen efecto citotóxico, incluso en las líneas celulares que habían mostrado ser resistentes a cisplatino. También fueron capaces de inducir la inhibición del crecimiento celular, en su fase G1, de forma dependiente a la concentración de complejo utilizada. El complejo más activo registró unos valores de IC_{50} de 0,5-2,1 μ M, que fueron menores que los que mostró cisplatino, cuyos valores de IC_{50} fueron mayores de 4,8 μ M en todas las líneas celulares (Liu y Gust, 2016).

En otro estudio se midió la capacidad antiproliferativa de seis complejos Pt(II)-NHC, que presentaban sustituyentes de diferente naturaleza: alcohol, amina y éster, en varias líneas celulares tumorales: carcinoma de mama (MCF-7), cáncer de colon (HCT116), adenocarcinoma de próstata (PC3) y cáncer de ovario (SK-OV3). También se utilizaron dos líneas celulares no tumorales: células pulmonares de feto humano (MRC5) y células progenitoras endoteliales (EPC). Se calculó la IC_{50} de cada complejo, y también de cisplatino como control, y los resultados mostraron que la naturaleza de los sustituyentes contribuía a la actividad citotóxica del complejo en cuestión. Como podemos observar en la Tabla 2, los complejos 4 y 5, con funciones de éster, fueron los que mostraron mayor actividad citotóxica, ya que presentan los valores más bajos de IC_{50} . Los complejos 2 y 3, con funciones de alcohol y amina, expusieron una menor citotoxicidad con respecto a

los anteriores, pudiendo ser ésta comparable a la del cisplatino. Por último, los complejos 6 y 7, que son complejos hidrosolubles, procedentes de la hidrólisis de restos de ésteres, fueron los que exhibieron los peores valores de IC₅₀ y, por tanto, los que mostraron una menor actividad citotóxica. Concretamente, el complejo 6 no mostró casi ninguna actividad, pudiendo ser causa de la poca capacidad de los compuestos organometálicos con carga negativa para atravesar la membrana celular (Dahm et al., 2015).

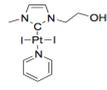
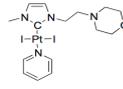
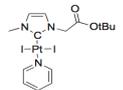
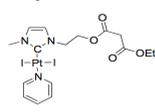
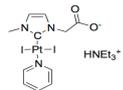
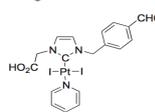
Entry	Compound	MCF7 ^a	HCT116 ^b	PC3 ^c	SK-OV3 ^d	MRC5 ^e	EPC ^f
1	Cisplatin	19.8 ± 0.6	6.4 ± 0.2	10 ± 1	18 ± 2	12.5 ± 0.1	76 ± 10
2		5 ± 1	11 ± 2	9.0 ± 0.3	7.6 ± 0.6	6.4 ± 0.4	11.2 ± 0.1
3		13.3 ± 0.4	1.5 ± 0.1	17 ± 6	9 ± 2	2.1 ± 0.3	10 ± 1
4		0.22 ± 0.01	0.01 ± 0.1	1.52 ± 0.02	0.12 ± 0.01	0.04 ± 0.01	0.10 ± 0.02
5		0.32 ± 0.05	0.46 ± 0.09	n.d.	n.d.	n.d.	1.2 ± 0.1
6		>100	57 ± 6	>100	>100	88 ± 10	>100
7		62 ± 3	19.9 ± 0.2	38.2 ± 0.5	83 ± 4	51 ± 11	72 ± 28

Tabla 2. Valores de IC₅₀ (μM) de los seis complejos Pt(II)-NHC y de cisplatino en células MCF-7, HCT116, PC3, SK-OV3, MRC5 y EPC (Dahm et al., 2015).

A pesar de que el uso del platino esté muy extendido en quimioterapia gracias a los beneficios que ha demostrado tener en terapéutica, algunos estudios han descrito varios efectos secundarios que derivan de su baja estabilidad y solubilidad en medio biológico y de su ineffectividad en algunos tipos de tumores. La introducción de nuevos grupos funcionales podría ser favorable para garantizar una mayor especificidad en los complejos (Dahm et al., 2015). De hecho, algunos estudios han afirmado que el uso de sustituyentes apropiados en los anillos aromáticos podría aumentar la citotoxicidad de estos complejos (Proetto et al., 2012).

4.2 COMPLEJOS PALADIO-NHC (Pd-NHC)

El paladio (Pd) es un metal muy parecido químicamente al platino. Fue descubierto en 1803 por William Hyde Wollaston, un químico inglés, por un método que a día de hoy

sigue siendo el modo de obtención de dicho metal. En primer lugar, Wollaston disolvió mineral de platino en agua regia (mezcla de ácido nítrico concentrado y ácido clorhídrico concentrado en proporción 1:3) y neutralizó con hidróxido de sodio. Tras la precipitación del platino con cloruro de amonio, añadió cianuro de mercurio y se formó cianuro de paladio. Al calentar este compuesto, se obtuvo paladio en estado metálico (Varela, 2015). Éste es utilizado a nivel industrial como catalizador en diferentes reacciones de acoplamiento químico entre C-C y C-N, como la reacción de Heck, y también actúa como catalizador ácido de Lewis en determinadas reacciones orgánicas (Albert, 2015). El estado de oxidación más común en el que se encuentra el Pd cuando forma parte de los complejos Pd-NHC es Pd(II).

Panda y colaboradores llevaron a cabo un estudio en el que utilizaron varias líneas celulares cancerígenas: células de cáncer cervical (HeLa), adenocarcinoma de colon (HCT116) y cáncer de mama (MCF-7). Éstas fueron tratadas con dos complejos de Pd(II)-NHC (Figura 11) y ambos manifestaron actividad anticancerígena. Concretamente, el segundo complejo fue capaz de impedir el desarrollo de las células tumorales frenando el ciclo celular en su etapa G2 y, por consiguiente, causó la muerte celular (Patil et al., 2015) (Albert, 2015).

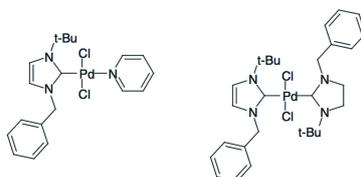


Figura 11. Estructura de los complejos Pd(II)-NHC (Patil et al., 2015).

Wang, Lee y colaboradores sintetizaron y caracterizaron una serie de complejos Pd(II)-NHC, cuyos ligandos NHC incluían restos donadores de amidato y piridina, con el fin de estudiar su actividad anticancerígena. Se probaron en diferentes líneas celulares tumorales: células de cáncer de ovario (TOV21G), células de adenocarcinoma de colon (SW620) y células de carcinoma de pulmón (NCI-H1688). Todos los complejos mostraron una buena citotoxicidad, pero uno de ellos, que portaba en su estructura un grupo N-3-metoxibencílico, fue el más activo y el que exhibió los valores de IC_{50} más bajos. Además, este mismo complejo mostró una alta selectividad hacia la línea celular TOV21G (Liu y Gust, 2016).

Otro grupo investigador, liderado por Li, sintetizó un complejo Pd(II)-NHC (Figura 12) cuya actividad fue comparada con la del cisplatino y con la de otros complejos Au-NHC y Ag-NHC. En este estudio se utilizaron dos líneas celulares de cáncer de mama

(MCF-7 y MDA-MB 231) y, en ambas, el complejo de paladio mostró una mayor actividad citotóxica que los otros dos (Patil et al., 2015).

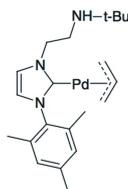


Figura 12. Estructura del complejo Pd(II)-NHC (Patil et al., 2015).

4.3 COMPLEJOS ORO-NHC (Au-NHC)

Fue Koch quien, en 1890, habló por primera vez sobre la propiedad bacteriostática que presentaba un compuesto químico que contenía oro (Au) en su estructura, el $K[Au(CN)_2]$, demostrando su eficacia contra el bacilo de la tuberculosis (Hu et al., 2014). Gracias a este hallazgo, este médico y científico, fue galardonado con el Premio Nobel de Medicina en 1905 (Putruele, 2005) (Global Intergold, 2017).

Antiguamente, muchos médicos emplearon este metal en tratamientos para paliar el dolor de garganta o eliminar el dolor en los dientes. A día de hoy se sigue utilizando ya que ha resultado ser útil en varias áreas dentro de la medicina moderna: en cosmética, odontología, cirugía plástica y en tratamientos oncológicos (Global Intergold, 2017). También es utilizado en el tratamiento de la artritis y el asma (Hu et al., 2014).

Debido a la variedad de aplicaciones terapéuticas que presenta el oro y al interés por el desarrollo de complejos metálicos con NHC, se abrió una puerta a la investigación de los complejos Au-NHC como posibles agentes anticancerígenos (Hu et al., 2014). El estado de oxidación más común en el que se encuentra el Au cuando forma parte de los complejos Au-NHC es Au(I).

El grupo de investigación de Barrios estudió una serie de complejos Au(I)-NHC como posibles agentes inhibidores de las conocidas como PTP. Las PTP son un grupo de enzimas, como la tirosina fosfatasa dependiente de cisteína, que intervienen en diversos procesos fisiológicos como, por ejemplo, la regulación de la mitosis celular (Patil et al., 2015). También se probó el efecto de la auranofina, que es un fármaco que contiene oro, que a día de hoy no se comercializa y que ha sido utilizado en el tratamiento de la artritis reumatoide gracias a su acción antiinflamatoria y antirreumática (Vademecum, 2015). Tanto los complejos como la auranofina provocaron una inhibición enzimática que

justificó la gran afinidad del oro por el azufre de las mismas, habiendo resultado más eficaz la actividad de los complejos que la de la auranofina (Patil et al., 2015).

Muchos de los complejos de Au(I) que tienen ligandos de tipo NHC proceden de productos naturales bioactivos, como la cafeína, que también presenta importantes efectos biológicos, o como el $[\text{Au} (9\text{-metilcafeín-8-ilideno})_2]^+$, que ha demostrado ser altamente citotóxico frente a varias líneas celulares tumorales (Zou et al., 2018).

En general, los complejos Au(I)-NHC suelen ser estables en condiciones tanto ambientales como fisiológicas. Además, su estructura química hace posible su interacción con distintas biomoléculas (Zou et al., 2018).

Por otro lado, existen diferentes estudios que han demostrado la aplicación de los complejos Au-NHC como excelentes inductores de la conocida como transición de permeabilidad de las mitocondrias (MPT). La MPT es un proceso que tiene lugar en estos orgánulos celulares y que resulta de gran interés por su relación con la inducción de la apoptosis que tiene lugar en las células (Hu et al., 2014). Dentro de las mitocondrias se encuentra un poro de permeabilidad transitoria mitocondrial (PPTM), que es un complejo multiproteico situado justo en las zonas en las que las membranas internas y externas de la mitocondria se unen. Cuando la célula recibe un estímulo apoptótico, los compuestos proteicos que componen el PPTM desencadenan la formación de un poro en la membrana mitocondrial que permite el paso de moléculas de hasta 1,5 kDa. Este fenómeno es el responsable de la permeabilización de las membranas de la mitocondria y provoca, entre otros efectos, el hinchamiento de la misma debido a la entrada de agua. Esto, finalmente, conduce a la muerte de la célula (Lopategui y Herrera, 2010) (Tornero et al., 2002).

En un estudio llevado a cabo por Berners-Price, Baker y colaboradores, se sintetizaron siete complejos Au(I)-NHC que provocaron este fenómeno de MPT. Seis de ellos fueron utilizados a una concentración de 10 μM y uno de ellos a una concentración de 0,5 μM . Posteriormente, este mismo equipo de trabajo demostró que el grado de lipofilia de cada complejo estaba íntimamente relacionado con la aparición del efecto de MPT, de modo que, a mayor grado de lipofilia, mayor fue el índice de hinchamiento mitocondrial (Hu et al., 2014).

Existe una proteína llamada tiorredoxina reductasa (TrxR), que tiene un papel muy importante en la supervivencia celular. Su principal función es participar en la regulación de las reacciones redox intracelulares y suele aparecer sobreexpresada y de forma muy frecuente en determinados tipos de cáncer. Se ha comprobado que la TrxR interviene en

un proceso celular que suele darse en algunos tumores y que consiste en la aparición de ciclos de hipoxia/reoxigenación que tienen lugar por la inestabilidad en el aporte de oxígeno que se da en la zona tumoral. De este modo, la TrxR participaría en este proceso contribuyendo a la progresión del cáncer, por lo que la inhibición de la enzima alteraría la homeostasis redox de la célula, así como su metabolismo, lo que conduciría a la muerte celular (Karlenius y Tonissen, 2010) (Zou et al., 2018). La auranofina es un ejemplo de fármaco capaz de inhibir fuertemente la TrxR (AEMPS, 2016).

Aunque es cierto que son muchos los complejos Au(I)-NHC que son capaces de inhibir la TrxR gracias a su efecto antiproliferativo, no son tantos los que demuestran esta actividad inhibitoria sobre células tumorales vivas (Zou et al., 2018).

El grupo de investigación de Filipovska probó un complejo Au(I)-NHC sobre dos líneas celulares hepáticas: células hepáticas cancerígenas (PIL2) y células hepáticas no cancerígenas (PIL4). Se comprobó que dicho complejo se acumulaba en las mitocondrias de las células PIL2 y no en las mitocondrias de las PIL4. Además, este mismo complejo fue utilizado en otro estudio en el que se probó sobre una línea celular tumoral de cáncer de mama y en el que demostró que a una concentración de 5 μ M fue capaz de inhibir un 50% la actividad de la TrxR. A raíz de esto, muchos grupos investigadores enfocaron sus estudios en el diseño de un agente antitumoral, de estructura similar al complejo anterior, que fuera capaz de inhibir la TrxR al llegar hasta la mitocondria celular y que, por tanto, pudiera frenar la progresión celular maligna (Hu et al., 2014).

Otro grupo investigador, liderado por Ott, probó una serie de complejos Au(I)-NHC (Figura 13) en diferentes líneas celulares tumorales. Los complejos inhibieron la actividad de la TrxR, por lo que mostraron un gran efecto antiproliferativo. Se dedujo que la inhibición de la enzima fue consecuencia de la unión directa del Au(I) al sitio activo de la TrxR. De hecho, estudios posteriores indicaron que uno de los complejos utilizados en esta serie anterior, interaccionó fuertemente con el enzima, inhibiendo de forma significativa su actividad (Liu y Gust, 2016).

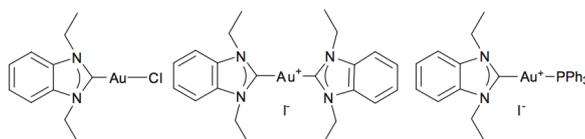


Figura 13. Estructura de los complejos Au(I)-NHC (Liu y Gust, 2016).

Existen otros grupos de investigación que han examinado diferentes complejos Au-NHC como posibles agentes anticancerígenos. Wölfl analizó la actividad de un complejo

Au(I)-NHC sobre tres líneas celulares cancerígenas: células de cáncer colorrectal (HT-29), células de cáncer de mama (MCF-7) y células de cáncer pancreático (Panc1). Dicho complejo mostró actividades citotóxicas significativas en las diferentes líneas celulares y, además, fue capaz de inhibir la TrxR. Esto afectó a la homeostasis redox celular y a la respiración mitocondrial causando evidentes daños en la célula (Liu y Gust, 2016).

Ruzicka y colaboradores estudiaron la actividad citotóxica de tres complejos Au(I)-NHC (Figura 14) que presentan un ligando NHC basado en el triazol ($C_2H_3N_3$) y varios ligandos halógenos: I, Br y Cl. Éstos fueron probados en diferentes líneas celulares tumorales humanas de cáncer de hígado (HepG2), cáncer de cuello uterino (HeLa S3) y células leucémicas (CCRF-CEM). También se analizó la citotoxicidad de cisplatino y de auranofina en las mismas. Los resultados mostraron que las actividades de dos de los tres complejos utilizados fueron superiores a las mostradas tanto por el cisplatino como por la auranofina (Liu y Gust, 2016).

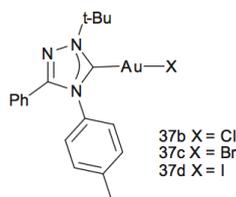


Figura 14. Estructura de los complejos Au(I)-NHC (Liu y Gust, 2016).

En otro estudio se puso a prueba la actividad antiproliferativa de dos complejos de Au(I)-NHC sintetizados a partir de cafeína. El primero de ellos fue casi dos veces más potente que el cisplatino frente a una línea celular de cáncer de ovario (A2780R) y apenas mostró toxicidad en una línea celular no cancerígena. Por el contrario, el otro complejo fue menos activo que cisplatino frente a diferentes líneas celulares: células de cáncer de ovario (A2780 y SKOV3) y células de cáncer de pulmón (A549) (Liu y Gust, 2016).

Casini, Gendre y colaboradores prepararon y caracterizaron cinco complejos Au(I)-NHC y probaron su citotoxicidad en dos líneas celulares: células de cáncer de ovario (A2780) y células no cancerígenas de riñón embrionario humano (HEK-293T). El complejo más eficaz (Figura 15) evidenció propiedades anticancerígenas muy prometedoras frente al primer grupo de células y mostró algo de selectividad por el segundo. Posteriormente, estos mismos autores sintetizaron otros complejos de Au(I)-NHC que mostraron una moderada actividad anticancerígena contra las líneas celulares tumorales de cáncer de ovario (A2780 y SKOV3) y cáncer de pulmón (A549). Algunos de estos complejos, además, consiguieron inhibir la TrxR (Liu y Gust, 2016).

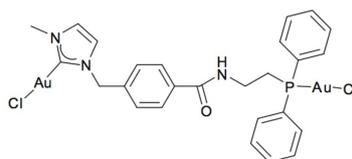


Figura 15. Estructura del complejo Au(I)-NHC (Liu y Gust, 2016).

Otro grupo investigador, liderado por Gornitzka, sintetizó cuatro complejos Au(I)-NHC con el fin de determinar su actividad antiproliferativa en una línea celular de cáncer de próstata (PC-3). Los resultados evidenciaron la relación entre el efecto antitumoral de los complejos y las propiedades lipofílicas de los mismos, siendo los de mayor lipofilia los que presentaron mejores propiedades citotóxicas. Además, uno de los cuatro complejos se utilizó en otro ensayo en el que se determinó, *in vitro*, su citotoxicidad sobre cinco líneas celulares tumorales humanas y una línea celular no tumoral de células epiteliales de la vena umbilical humana. Éste exhibió un buen efecto citotóxico frente a las células cancerosas y, por el contrario, no mostró sensibilidad alguna sobre las células endoteliales (Liu y Gust, 2016).

Gabbiani, Messori y colaboradores caracterizaron y evaluaron dos complejos Au(I)-NHC para determinar su actividad citotóxica en una línea celular tumoral de cáncer de ovario (A2780) resistente al cisplatino. Ambos complejos expusieron una muy parecida y pronunciada citotoxicidad superando la resistencia generada por el fármaco anterior y demostraron ser altamente estables a pH fisiológico (Liu y Gust, 2016).

Otros tres complejos Au(I)-NHC fueron sintetizados y caracterizados por Srivastava y colaboradores con el fin de determinar sus respectivas capacidades de unión al ADN. Para ello se utilizó una línea celular tumoral de glioblastoma (U373-GB). Se observó que, tras la exposición de los complejos en las células cancerígenas, el ADN genómico aislado de éstas estaba fraccionado y, en algunos casos, degradado. A medida que aumentaba la concentración del complejo en cuestión, la degradación era mayor. Por tanto, los resultados mostraron que la destrucción del ADN estaba de alguna manera dirigida por los complejos de Au(I) (Liu y Gust, 2016).

Li, Sun y colaboradores informaron de un complejo Au(I)-NHC que fue probado en una línea celular tumoral de carcinoma ovárico (A2780). Éste mostró una potente actividad citotóxica con un valor de IC_{50} de 0,83 μ M, frente al IC_{50} de 34 μ M que mostró cisplatino. Por tanto, la actividad anticancerígena del complejo fue, aproximadamente, 40 veces mayor que la de cisplatino (Liu y Gust, 2016).

Dinda, Saha y colaboradores desarrollaron un complejo Au(I)-NHC y otro Au(III)-NHC y compararon sus actividades citotóxicas con la de cisplatino en varias líneas celulares tumorales: células de carcinoma de colon (HCT-116), células de cáncer de hígado (HepG2), células de cáncer de mama (MCF-7), células de melanoma (B16F10) y células de cáncer de pulmón (A539). Los valores de IC₅₀ de ambos complejos fueron inferiores a los de cisplatino, por lo que mostraron ser más activos frente a las distintas líneas celulares. Además, se comprobó que el complejo Au(I)-NHC indujo la apoptosis en las células HepG2 inhibiendo el ciclo celular en la fase G2/M. Parece que pudo provocar esta muerte celular mediando en la actuación de una serie de proteínas apoptóticas que participan en la vía de muerte mitocondrial (Liu y Gust, 2016).

Otro grupo de investigación, liderado por Che, llevó a cabo un ensayo in vitro en el que probaron una serie de complejos Au(III)-NHC contra una línea celular tumoral de cáncer cervical (HeLa). El complejo que provocó la citotoxicidad más potente de todos ellos se eligió para llevar a cabo otros estudios in vivo en un grupo de ratones que portaban xenoinjertos de HeLa. Éste mostró un valor de IC₅₀ de 1,4 μM, comparable con el del auranofin, que presentó un IC₅₀ de 1,8 μM. Además, el complejo de Au(III) fue capaz de reducir de forma significativa el tamaño del tumor sin provocar pérdida de peso por parte de los ratones y sin causar la muerte a los mismos (Liu y Gust, 2016).

Son muchos los estudios que se han llevado a cabo con complejos Au-NHC y que han revelado la eficacia de los mismos en su papel como agentes anticancerígenos. Algunos han demostrado poseer una potente citotoxicidad y selectividad por una línea concreta de células leucémicas, y ello gracias a la conjugación de estos complejos con un aptámero de ADN específico para esta leucemia. Otros han sido capaces de inhibir la enzima topoisomerasa I suprimiendo, de forma significativa, el crecimiento tumoral en un grupo de ratones, afectados por un tumor hepático, sin ocasionar visiblemente ningún efecto secundario y otros complejos han conseguido inhibir notablemente el crecimiento celular tumoral en una serie de ratones que portaban xenoinjertos (Zou et al., 2018).

A pesar de la efectividad de estos complejos Au-NHC, el mecanismo de acción de muchos de ellos sigue sin poder ser bien definido debido a la variedad estructural de sus ligandos. Se estima que los mecanismos de muerte celular que desencadenan están dirigidos a varios sistemas celulares como: interacción con el ADN, interacción con las mitocondrias, modificación del equilibrio redox, interacción sobre el control del ciclo celular, etc. Dentro de las hipótesis que se barajan sobre los distintos mecanismos de

acción, la inhibición de la enzima TrxR parece que juega un papel bastante importante en la farmacología de los complejos Au-NHC (Liu y Gust, 2016).

4.4 COMPLEJOS PLATA-NHC (Ag-NHC)

La plata (Ag) es un metal de transición que, en la naturaleza, suele aparecer asociada a otros elementos químicos como el azufre. Desde el siglo XVII se ha utilizado, en forma de sal (nitrato de plata), como agente antimicrobiano (Hu et al., 2014), antes de que perdiera trascendencia por la llegada de la penicilina y otros nuevos antibióticos (Patil et al., 2015).

La plata presenta un inconveniente y es que algunos medicamentos que contienen este metal pierden velozmente su actividad por la facilidad y la rapidez con que se liberan los iones Ag^+ . A pesar de ello, y aunque la plata no sea un metal endógeno en el cuerpo humano (Liu y Gust, 2016), tiene dos grandes ventajas que son: la toxicidad relativamente baja que presenta en los seres humanos (Allison et al., 2017) y la fuerte unión que forma con los NHC (Liu y Gust, 2016). Esto es lo que hace que los complejos Ag-NHC tengan potencial como posibles fármacos anticancerígenos (Allison et al., 2017). El estado de oxidación más común en el que se encuentra la Ag cuando forma parte de los complejos Ag-NHC es Ag(I).

En 1988, el grupo de investigación de Sadler aportó los primeros datos sobre la actividad antitumoral que presentaban los complejos Ag(I)-fosfina. De aquí surgió el interés por poner a prueba la capacidad anticancerígena de los complejos Ag(I)-NHC (Hu et al., 2014).

El grupo de investigación de Young estudió el efecto de tres complejos Ag(I)-NHC (Figura 16) sobre tres líneas celulares cancerígenas: células de cáncer de ovario (OVCAR-3), células de cáncer de mama (MB157) y células de cáncer cervical (HeLa). También se utilizó una muestra de cisplatino como control positivo. Los resultados mostraron que, frente a las líneas celulares OVCAR-3 y MB157, los tres complejos habían ejercido una buena actividad citotóxica, pero, por el contrario, sobre la línea celular HeLa, habían tenido poco efecto (Hu et al., 2014). Un poco más tarde, probaron otros dos complejos Ag-NHC sobre células de cáncer de pulmón (H460) y ambos mostraron una buena actividad antitumoral, sin embargo, la citotoxicidad que produjeron fue menor que la producida por el cisplatino (Patil et al., 2015).

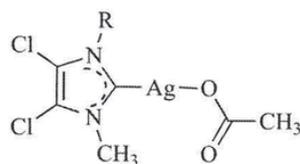


Figura 16. Estructura general de los tres complejos Ag(I)-NHC (Hu et al., 2014).

Gautier y colaboradores quisieron poner a prueba varios complejos Ag(I)-NHC, que presentaban dos ligandos de tipo benceno sustituido y un ligando de Cl, sobre líneas celulares tumorales de carcinoma oral (KB), leucemia promielocítica (HL60), leucemia promielocítica resistente (HL60R) y varios tipos de cáncer de mama (MCF-7, MCF-7R y T47D). La citotoxicidad de los complejos aumentó con respecto a la de cisplatino y, viendo su innegable efectividad, se hicieron algunas modificaciones estructurales sobre ellos, variando algunos sustituyentes en el anillo con el fin de comprobar si los resultados seguirían siendo igual de eficaces. En algunos se introdujeron incluso grandes grupos sustituyentes. Los nuevos complejos también mostraron una mayor citotoxicidad que cisplatino y ésta fue incluso mayor con respecto a los complejos anteriores (Tabla 3), pudiendo ser la causa de este resultado el aporte de una mayor estabilidad del complejo a causa de la presencia de grupos voluminosos que proporcionan un mayor impedimento estérico alrededor del metal (Hu et al., 2014).

Complejos	1	2	3	4	cisplatino
IC ₅₀ (μM)	0,25	0,08	0,06	0,42	10,4

Tabla 3. Valores de IC₅₀ (μM) de los diferentes complejos y de cisplatino en células MCF-7.

En otro estudio se analizó la actividad de un complejo Ag(I)-NHC, al que llamaron compuesto Ag8 (Figura 17), y se comparó con la de cisplatino. Para ello, utilizaron varias líneas celulares afectadas por cáncer de ovario (A2780/CP70, A2780 y OVCAR-3) y se vio que, in vitro, dicho complejo presentaba una selectividad mayor o equivalente al cisplatino por los distintos grupos de células. Además, también fue bien tolerado in vivo, por lo que demostró tener un mejor perfil toxicológico que otros complejos con NHC que manifestaron toxicidad en otros modelos in vivo utilizados a dosis similares (Allison et al., 2017).

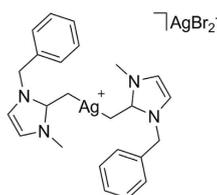


Figura 17. Estructura de Ag8 (Allison et al., 2017).

Como se ha mencionado con anterioridad, la TrxR es un objetivo clave en cuanto al descubrimiento de nuevos fármacos anticancerígenos se refiere. La inhibición de esta enzima afecta a numerosos procesos: aumenta el número de especies reactivas de oxígeno (ERO), aumenta la acumulación de la forma oxidada de la tiorredoxina e induce la apoptosis celular. Como se puede ver en los resultados reflejados en la Figura 18, la actividad de la TrxR va disminuyendo a medida que aumenta la concentración utilizada de complejo Ag8. También se observa la disminución del porcentaje de células que sobreviven cuando se utiliza este complejo a concentraciones de 0,3 μM sobre las líneas celulares tumorales A2780/CP70 y A2780 (Allison et al., 2017).

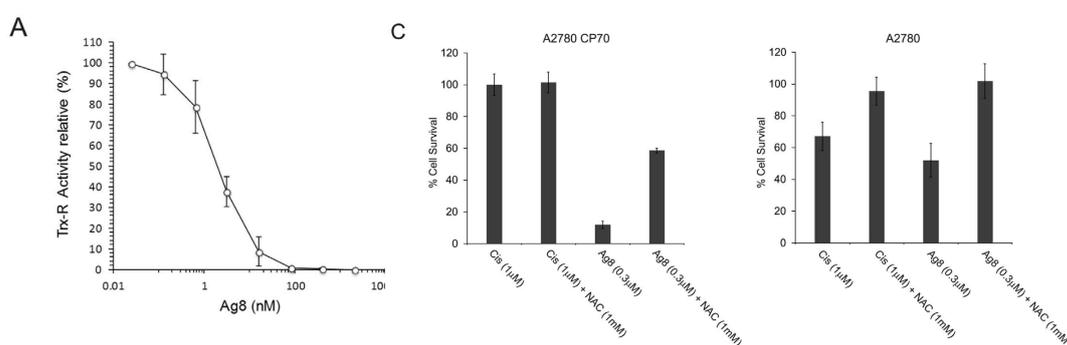


Figura 18. (A) Efecto de Ag8 sobre la actividad de TrxR. (C) % de células vivas en A2780/CP70 y A2780 (Allison et al., 2017).

Tacke y colaboradores describieron un complejo Ag(I)-NHC, al que llamaron SBC1 (Figura 19), que probaron en dos líneas celulares cancerígenas: células de cáncer de próstata independiente de hormonas y células afectadas por neuroblastoma. El complejo mostró un IC_{50} de 1,2 μM , valor que se comparó con el de cisplatino, de 3,3 μM . Los resultados evidenciaron una mejor actividad citotóxica por parte de SBC1, que fue casi tres veces mayor. Además, éste fue capaz de superar la resistencia que mostraba cisplatino sobre la segunda línea celular utilizada. Posteriormente, este mismo grupo investigador, desarrolló una serie de nuevos complejos Ag-NHC, a partir del SBC1 ya conocido, y probaron sus respectivas actividades sobre dos líneas celulares tumorales: células de cáncer de mama (MCF-7) y células de cáncer renal (Caki-1). En general, todos los complejos exhibieron una buena citotoxicidad, pero, concretamente uno de ellos, mostró un IC_{50} de 0,51 μM , valor que resultó ser, aproximadamente, siete veces menor que el que había presentado cisplatino y dos veces menor que el de SBC1 (Liu y Gust, 2016).

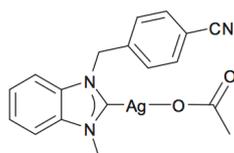


Figura 19. Estructura de SBC1 (Liu y Gust, 2016).

Gracias al potencial biológico del fármaco SBC1, Haque y colaboradores estudiaron las propiedades anticancerígenas de varios complejos Ag(I)-NHC. Éstos fueron sintetizados y caracterizados por el grupo investigador, quienes probaron su citotoxicidad en dos líneas celulares cancerígenas: células de cáncer de mama (MCF-7) y células de cáncer colorrectal (HCT116). Todos los complejos mostraron una actividad citotóxica totalmente dependiente de la concentración de complejo utilizada en ambas líneas celulares. Además, la fotografía microscópica realizada de las células que fueron tratadas con uno de los complejos en concreto mostró, en éstas, varios depósitos de plata negra en su citoplasma. Esto evidenció la efectividad citotóxica de los mismos a causa de la deposición de plata en las células (Liu y Gust, 2016).

El benzimidazol (Figura 20) es un compuesto que juega un papel muy importante en terapéutica. Es un antiulceroso y antihelmíntico y, además, sus derivados poseen diversas actividades farmacológicas: antimicrobianos, antivirales, antiinflamatorios, analgésicos, anticancerígenos, etc. (Salahuddin et al., 2017). Como consecuencia de la importancia medicinal de este compuesto, el grupo de investigación de Haque se interesó por él y por sus derivados y, basándose en ellos, sintetizó una serie de complejos Ag(I)-NHC. Éstos fueron probados contra la línea celular tumoral HCT116, anteriormente mencionada, y los resultados de IC_{50} de todos ellos evidenciaron su gran efectividad. Además, los complejos más potentes, con un IC_{50} de 0,01 y 0,03 μM , fueron considerablemente más activos que el 5-fluoracilo, que mostró un IC_{50} de más de 5 μM . El mecanismo de acción de estos complejos no está del todo claro, pero se predice que puede ser consecuencia del transporte de Ag^+ a la célula, lo que afectaría a la respiración celular y al metabolismo de las biomoléculas (Liu y Gust, 2016).

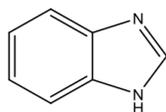


Figura 20. Estructura del benzimidazol.

Gandin, Santini y colaboradores prepararon un complejo Ag(I)-NHC (Figura 21), basado en el anillo de triazol, que fue capaz de inhibir la TrxR en células de cáncer de

cuello uterino humano (A431) de forma dependiente a su concentración. Además, fue probado en otras líneas celulares tumorales: células de cáncer de colon (HCT-15), células de cáncer de páncreas (BxPC3) y células de cáncer de pulmón (A549) y, en todas ellas, demostró ser más citotóxico que el cisplatino, presentando unos valores de IC₅₀ que fueron hasta 1,5 veces más bajos que los de este último (Liu y Gust, 2016).

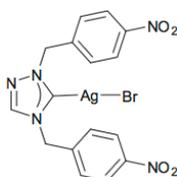


Figura 21. Estructura del complejo Ag(I)-NHC (Liu y Gust, 2016).

Otro grupo investigador, dirigido por Mao, puso a prueba la actividad anticancerígena de dos complejos Ag(I)-NHC contra tres líneas celulares tumorales: células de cáncer de mama (MDA-MB), células de cáncer de pulmón (A459) y células de cáncer cervical (HeLa). También se utilizó otra línea celular cancerígena (A549R) que había mostrado cierta resistencia a cisplatino en ensayos anteriores. Los valores de IC₅₀ que expusieron ambos complejos, en cada una de las líneas celulares utilizadas, fueron siempre menores que los mostrados por cisplatino. Posteriormente, se llevó a cabo un estudio sobre el modo de acción de estos complejos en estas mismas líneas celulares. Los resultados evidenciaron la presencia de los complejos en las mitocondrias, lo que llevó a los expertos a asumir que éstos actúan induciendo la muerte celular por medio de una ruta mitocondrial sin ser, por tanto, el ADN nuclear, el objetivo biológico de los mismos. Además, se pudo comprobar que tampoco tuvieron ningún tipo de efecto sobre el ciclo celular (Liu y Gust, 2016).

Algunos investigadores han profundizado un poco más, diseñando ensayos en los que se han puesto a prueba, de forma sinérgica, complejos de plata y complejos de oro.

Qui y Tang llevaron a cabo un estudio en el que utilizaron dos complejos mixtos de Au y Ag con NHC y un complejo Ag(I)-NHC (Figura 22). Éstos fueron probados en tres líneas celulares de cáncer de hígado (HuH7), cáncer de glioma (C6) y melanoma maligno humano (A375). Los resultados mostraron que el complejo más citotóxico fue el que tenían mayor contenido de plata en su estructura (A) y, por el contrario, los menos activos fueron los de mayor contenido en oro (B y C) (Hu et al., 2014).

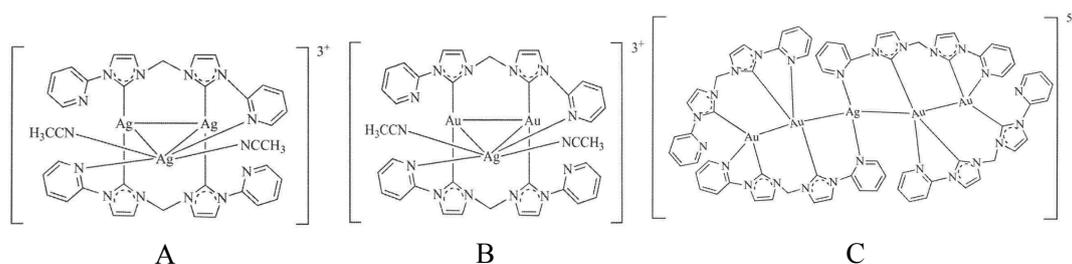


Figura 22. Estructura de los complejos Ag(I)-NHC (A) y Ag/Au-NHC (B) y (C) (Hu et al., 2014).

Tamm, Neda y colaboradores caracterizaron y evaluaron el efecto citotóxico de once complejos Au(I)-NHC y un complejo Ag-NHC de forma simultánea. Éstos fueron probados en hasta doce líneas celulares tumorales en las que se llevó a cabo un ensayo de supervivencia y proliferación celular. Seis de los complejos mostraron una notable citotoxicidad con valores de IC₅₀ por debajo de 100 nM y bastante selectividad por las células tumorales. De éstos, el más activo mostró un IC₅₀ de 12 nM (Liu y Gust, 2016).

Otro grupo investigador llevó a cabo un ensayo, que se conoce con el nombre de SRB (sulforodamina B), que permite distinguir entre un efecto citostático, que ocurre cuando se produce una reducción en la proliferación celular, y un efecto citotóxico, que ocurre cuando se da una disminución en el número de células vivas. En éste se utilizaron tres complejos con el fin de determinar su potencial como agentes anticancerígenos. El primer complejo, al que llamaron L1, fue sintetizado a partir de dos compuestos: 1,2-dibromoetano y N-metilimidazol. El segundo complejo, al que llamaron compuesto1, era un complejo Ag(II)-NHC y, por último, el tercer complejo, al que se refirieron como compuesto2, era un complejo Au(II)-NHC. Todos ellos fueron probados en cinco líneas celulares tumorales humanas: carcinoma de mama (MCF-7), carcinoma de próstata (PC-3), carcinoma de pulmón (A459), carcinoma de cuello uterino (HeLa) y carcinoma de colon (HT-29), y en una línea celular tumoral murina (4T1), la cual se suele utilizar en pruebas in vivo de medicamentos anticancerígenos. Los resultados obtenidos (Tabla 4) indican que los tres complejos fueron capaces de inhibir el crecimiento celular en todas las líneas celulares utilizadas, siendo el compuesto L1 el de menor actividad. Cabe destacar que la inhibición que provocó el compuesto1 (Figura 23) fue producida a concentraciones que no superan los 14 µM y su efecto citotóxico se produjo a concentraciones inferiores a 30 µM en todas las líneas celulares menos en HeLa. El compuesto2 actuó de forma similar a este último en cuanto a su actividad citostática, pero, por el contrario, no demostró ser citotóxico a las concentraciones utilizadas en el ensayo (Sanchez et al., 2015).

Compounds	MCF7			PC3			A549		
	GI ₅₀	TGI	LC ₅₀	GI ₅₀	TGI	LC ₅₀	GI ₅₀	TGI	LC ₅₀
L ₁	23.9 ± 2.61	>30	>30	12.2 ± 1.03	16.4 ± 1.38	>30	20.4 ± 2.83	>30	>30
1	4.9 ± 0.86	7.3 ± 1.01	9.3 ± 1.59	3.0 ± 0.23	5.9 ± 0.67	18.9 ± 2.26	1.8 ± 0.09	13.3 ± 1.2	27.8 ± 2.94
2	0.6 ± 0.06	1.3 ± 0.2	>30	1.3 ± 0.08	2.5 ± 0.19	>30	>30	>30	>30
Cisplatin	0.2 ± 0.01	>30	>30	0.7 ± 0.04	20.9 ± 2.01	>30	2.4 ± 0.68	6.5 ± 0.54	20.5 ± 1.31
Transplatin	>30	>30	>30	0.2 ± 0.01	>30	>30	>30	>30	>30
Compounds	HeLa			HT29			4T1		
	GI ₅₀	TGI	LC ₅₀	GI ₅₀	TGI	LC ₅₀	GI ₅₀	TGI	LC ₅₀
L ₁	29.5 ± 2.23	>30	>30	21.7 ± 2.01	>30	>30	>30	>30	>30
1	7.0 ± 0.6	8.7 ± 1.36	>30	5.1 ± 0.32	9.2 ± 1.01	26.7 ± 1.59	7.7 ± 0.17	9.2 ± 1.03	16.8 ± 2.61
2	6.4 ± 0.45	18.7 ± 1.18	>30	2.3 ± 0.16	>30	>30	26.8 ± 1.25	>30	>30
Cisplatin	2.4 ± 0.27	7.6 ± 1.11	20 ± 2.05	3.8 ± 0.71	8.7 ± 0.86	19.2 ± 2.63	2 ± 0.28	6.3 ± 0.54	9.8 ± 1.04
Transplatin	>30	>30	>30	>30	>30	>30	>30	>30	>30

Tabla 4. Efecto citostático y citotóxico de los complejos sobre seis líneas celulares cancerígenas (GI₅₀: inhibición del 50% del crecimiento celular; TGI: inhibición del crecimiento celular total; LC₅₀: producción del 50% de citotoxicidad) (Sanchez et al., 2015).

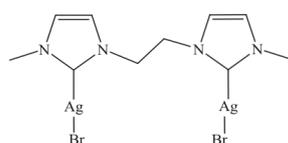


Figura 23. Estructura del compuesto 1 (Sanchez et al., 2015).

4.5 COMPLEJOS COBRE-NHC (Cu-NHC)

El cobre (Cu) es un metal de gran importancia para la actividad enzimática de las reacciones redox que tienen lugar en el organismo humano. Las enzimas de cobre participan de forma activa en la regulación de muchas funciones fisiológicas como: producción de energía, formación de tejido conjuntivo, formación de melanina, regulación de la expresión de genes, participación en el metabolismo del hierro, etc. También intervienen en una serie de reacciones, que se dan a nivel del sistema nervioso central, con el fin de regular el buen funcionamiento del cerebro. Las enzimas que participan en estas reacciones reciben el nombre de “cuproenzimas” (Higdon, 2003).

El cobre también es un elemento esencial para la mayoría de los organismos aerobios (Liu y Gust, 2016), ya que, junto con el hierro, es considerado un nutriente esencial para estos seres vivos (Perea, 2013).

Gracias a las diversas funciones que presenta este metal, a los distintos procesos fisiológicos en los que participa de forma activa y a la alta estabilidad que ha manifestado en la gran variedad de medios en los que puede utilizarse como catalizador, nació el interés por averiguar si los complejos Cu-NHC podrían ser capaces de alcanzar un objetivo biológico dentro de la célula y, de este modo, ver si podrían desarrollar una

actividad antitumoral (Patil et al., 2015). El estado de oxidación más común en el que se encuentra el Cu cuando forma parte de los complejos Cu-NHC es Cu(I).

Gautier y su grupo de investigación compararon la actividad citotóxica de un complejo Cu(I)-NHC (Figura 24) con la de cisplatino en cinco líneas celulares cancerígenas: células de carcinoma oral (KB), células leucémicas promielocíticas (HL60), células de cáncer de mama (MCF-7 y MCF-7R) y células de cáncer de próstata (LNCaP). Los resultados revelaron una mayor acción citotóxica por parte del complejo de cobre y, además, se observó que dicho complejo, utilizado a una concentración inferior a la de cisplatino, fue capaz de detener el avance del ciclo celular en su fase G1, induciendo así, la apoptosis celular (Patil et al., 2015).

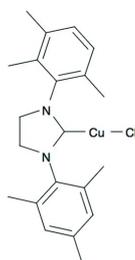


Figura 24. Estructura del complejo Cu(I)-NHC (Patil et al., 2015).

Tacke y colaboradores sintetizaron un total de 10 complejos Cu(I)-NHC cuyas actividades citotóxicas fueron probadas en dos series de células tumorales: células de cáncer de mama (MCF-7) y células de cáncer de riñón (Caki-1). Los valores de IC_{50} obtenidos, de cada uno de los complejos, no fueron muy altos en ninguna de las líneas celulares. El complejo que presentó los valores de IC_{50} más bajos ($0,60 \mu\text{M}$ en MCF-7 y $0,65 \mu\text{M}$ en Caki-1) y, por tanto, el que mostró mayor citotoxicidad, fue seleccionado para participar en una serie de estudios en los que se probó su actividad frente a un grupo de células tumorales (NCI 60) donde se incluyen hasta 60 tipos de cánceres diferentes. En general, el complejo mostró un buen efecto citotóxico y, especialmente, exhibió los mejores resultados en una línea celular de cáncer renal (Liu y Gust, 2016).

El grupo investigador liderado por Gandin y Santini desarrolló un complejo Cu(I)-NHC con el fin de evaluar sus propiedades citotóxicas en tres líneas celulares tumorales humanas: células de cáncer de pulmón (A431 y A549) y células de cáncer de páncreas (BxPC3). El complejo mostró una actividad citotóxica que fue de tres a siete veces más potente que la mostrada por cisplatino. Además, algunos ensayos posteriores que se llevaron a cabo con este mismo complejo indicaron que éste podría ser capaz de entrar y almacenarse en las células tumorales induciendo su muerte (Liu y Gust, 2016).

En otro estudio se sintetizaron una serie de complejos Cu(I)-NHC y se examinaron sus respectivas actividades sobre una línea celular tumoral de cáncer de mama (MCF-7). Se calcularon las IC₅₀ de cada uno de ellos y, también, de cisplatino como referencia. Como se puede observar en la Tabla 5, todos los complejos mostraron una mayor citotoxicidad que cisplatino y, además. La IC₅₀ del complejo 1 resultó ser un valor bastante pequeño, lo que incentivó el llevar a cabo algunos estudios adicionales sobre el mismo. En el resultado de éstos, se vio que dicho complejo indujo la apoptosis celular por un mecanismo diferente al de los demás (Hu et al., 2014).

Complejos	1	2	3	4	5	cisplatino
IC ₅₀ (μM)	0,075	0,13	0,075	4,4	0,25	10,4

Tabla 5. Valores de IC₅₀ (μM) de los complejos Cu(I)-NHC y de cisplatino en células MCF-7.

4.6 OTROS COMPLEJOS

Además de todos los complejos descritos anteriormente, existen otros diferentes que también contienen metales de transición y que, a pesar de que sean menos los ensayos que ponen a prueba su actividad, también han demostrado su potencial como agentes anticancerígenos. Algunos de éstos son los complejos con mercurio, rutenio, rodio e iridio.

El mercurio (Hg) es un elemento químico que suele hallarse en forma líquida y, cuando se calienta, pasa a forma gaseosa. Lo podemos encontrar, en combinación con otros elementos, formando parte de polvo o cristales. Es un metal muy utilizado en termómetros de vidrio, pilas de botón o en empastes dentales. Las sales de mercurio están presentes en algunas cremas y pomadas para la piel (MedlinePlus, 2017) y, además, algunos complejos de mercurio los podemos encontrar formando parte de medicamentos de venta libre como, por ejemplo, antisépticos tópicos (Liu y Gust, 2016).

A pesar de la variedad de aplicaciones que presenta el mercurio, son muchos los estudios que han demostrado la interacción de este metal con algunas biomoléculas y la toxicidad que induce en ellas. Sin embargo, algunos investigadores han descubierto que, en combinación con ligandos de tipo NHC, el mercurio puede jugar un papel importante como agente anticancerígeno (Liu y Gust, 2016). El estado de oxidación más común en el que se encuentra el Hg cuando forma parte de los complejos Hg-NHC es Hg(II).

Verma y colaboradores sintetizaron un complejo Hg(II)-NHC (Figura 25) que mostró una citotoxicidad comparable a la de un complejo de plata que había sido probado anteriormente y que había demostrado su capacidad citotóxica sobre una línea celular tumoral de cáncer de pulmón (A549) y otra línea celular tumoral de cáncer de mama (MCF-7). A raíz de esto, se llevaron a cabo otros estudios sobre este mismo complejo de mercurio y se observó que fue capaz de modificar la morfología celular inhibiendo la polimerización tubular por medio de diferentes interacciones no covalentes que inducía en el sitio de unión de la tubulina (Liu y Gust, 2016).

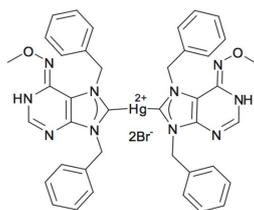


Figura 25. Estructura complejo Hg(II)-NHC (Liu y Gust, 2016).

En segundo lugar, se encuentran los complejos de rutenio (Ru) con ligandos NHC. El rutenio es un elemento químico de elevada dureza que solemos encontrar en forma sólida. También es un buen conductor de la electricidad y el calor (Elementos).

Algunos informes recogen información sobre la importancia de este metal como agente anticancerígeno ya que, en varios ensayos, ha demostrado su potencial como tal (Patil et al., 2015). Es por ello por lo que diferentes grupos investigadores encontraron en los complejos de rutenio unos posibles sustitutos de algunos medicamentos ya existentes, basados en el platino, con el fin de aplicarlos en terapias anticancerígenas. Los avances en el área de estos complejos de rutenio hicieron que la capacidad de éstos para superar la resistencia celular, provocada por algunos fármacos de platino, fuera más que evidente (Liu y Gust, 2016).

El estado de oxidación más común en el que se encuentra el Ru cuando forma parte de los complejos Ru-NHC es Ru(II).

Un complejo Ru(II)-NHC (Figura 26), que presentaba el siguiente ligando: dibromuro de 1-[2,6-piridinilbis(metileno)] bis [3-metilbenzimidazolío], fue probado en tres líneas celulares cancerígenas de cáncer de mama (MCF-7), cáncer de colon (HCT116) y cáncer de pulmón (A549). También se puso a prueba, sobre estos mismos grupos de células, la actividad de cisplatino. Se calcularon los valores de IC₅₀ para cada línea celular y se

compararon con los valores de IC₅₀ que se obtuvieron de cisplatino. Éstos evidenciaron una mayor actividad citotóxica por parte del complejo de rutenio (Patil et al., 2015).

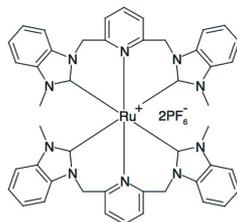


Figura 26. Estructura complejo Ru(II)-NHC (Patil et al., 2015).

Lin, Qui y colaboradores sintetizaron y caracterizaron cuatro complejos Ru(II)-NHC que fueron probados en cuatro líneas celulares tumorales: células de cáncer de ovario (SKOV-3), células de cáncer de mama (MDA-MB), células de cáncer de próstata (PC-3) y células de cáncer de esófago (EC109). Los resultados evidenciaron que la citotoxicidad que mostraban los complejos estaba relacionada con su lipofilia de tal manera que, a mayor lipofilia, mayor era efecto citotóxico. El complejo más activo fue capaz de detener el ciclo celular en su fase G2/M de forma dependiente a su concentración y, además, fue el que se unió más fácilmente al ADN celular (Liu y Gust, 2016).

Otro grupo de investigación, liderado por Ott, diseñó un complejo Ru(II)-NHC y estudió su comportamiento en una serie de ensayos químicos y biológicos. Éste mostró una buena actividad citotóxica sobre dos líneas celulares cancerígenas de cáncer de mama (MCF-7) y cáncer colorrectal (HT-29). Los resultados también mostraron la capacidad del mismo para inhibir la TrxR y para alterar algunos procesos metabólicos como la respiración celular (Liu y Gust, 2016).

Mandal y colaboradores diseñaron y sintetizaron dos complejos Ru(II)-NHC con el fin de estudiar sus propiedades proapoptóticas y antimicrobianas. El primero de los complejos mostró un gran efecto citotóxico sobre dos líneas celulares tumorales de cáncer de colon (HCT15) y cáncer de laringe (Hep2) y también fue capaz de inducir apoptosis celular en la línea HCT15. Además, fue más activo frente a distintos patógenos humanos, como *Staphylococcus epidermis* o *Candida albicans*, que el segundo complejo. La buena actividad mostrada por dicho complejo podría deberse a su tamaño nanométrico, que le facilitaría su entrada en las células. El segundo complejo, por el contrario, era casi dos veces más grande que el primero (Liu y Gust, 2016).

Gracias al desarrollo de los complejos Ru-NHC como agentes anticancerígenos, nació el interés por estudiar otros metales de transición como rodio (Rh) e iridio (Ir) que, al

igual que el rutenio, pertenecieran al grupo 9 de la tabla periódica (Liu y Gust, 2016).

El rodio es un metal que suele encontrarse en su forma sólida, es de aspecto plateado metálico y presenta propiedades como: elevada dureza, elevado punto de ebullición y fusión y, también, es un buen conductor de la electricidad y el calor (Elementos). El estado de oxidación más común en el que se encuentra el Rh cuando forma parte de los complejos Rh-NHC es Rh(I).

Ott y colaboradores desarrollaron una serie de complejos Rh(I)-NHC que pusieron a prueba en dos líneas celulares tumorales de cáncer de mama (MCF-7) y cáncer colorrectal (HT-29). El complejo más activo mostró unos valores de IC_{50} por debajo de $1 \mu M$ en ambos grupos de células. Además, todos los complejos fueron capaces de inhibir la actividad de la TrxR e interaccionaron con importantes biomoléculas como el ADN y la albúmina. Ésta última es una proteína que se encuentra en el plasma sanguíneo. Algunos estudios posteriores evidenciaron que la presencia de albúmina tuvo una influencia negativa sobre el proceso de captación del complejo más activo en las células HT-29. Además, éste también fue probado en una línea celular afectada por leucemia (Nalm-6), en la que consiguió fragmentar el ADN de las mismas, induciendo así, la muerte celular (Liu y Gust, 2016).

A partir complejo citado anteriormente, este mismo grupo de investigación, desarrolló otro grupo de complejos Rh(I)-NHC que probaron en otra línea celular tumoral de cáncer de mama (MDA-MB 231) y, de nuevo, en HT-29. Todos los complejos mostraron valores de IC_{50} de entre $1,5$ y $12,1 \mu M$, que fueron comparables a los que exhibieron cisplatino y 5-fluoracilo ($1-10 \mu M$) y expusieron una mayor selectividad por las células MDA-MB 231 con respecto a las otras (Liu y Gust, 2016).

Por último, se va a hacer referencia a los complejos que contienen iridio. Éste es un metal de transición de elevada dureza, elevado punto de ebullición y fusión y buen conductor de la electricidad y el calor. En su forma natural se presenta como sólido y con aspecto blanco plateado (Elementos).

Existen diversos ensayos en los que se han utilizado complejos Ir-NHC con el fin de poner a prueba sus propiedades anticancerígenas.

Metzler-Nolte, junto a su grupo colaborador, prepararon y caracterizaron un complejo Ir(I)-NHC (Figura 27) que fue probado en dos líneas celulares de cáncer de mama (MCF-7) y cáncer colorrectal (HT-29) y a un grupo de células no cancerígenas de riñón embrionario humano (HEK-293T). El complejo exhibió un buen efecto citotóxico sobre

ambos grupos celulares cancerígenos con valores de IC_{50} de 14,6 y 19,3 μM . Sin embargo, éste también mostró un efecto citotóxico sobre las células HEK-293T con un valor de IC_{50} de 16,1 μM . Además, se comprobó que a una concentración de 30 μM fue capaz de inhibir por completo el crecimiento celular en esta última línea (Liu y Gust, 2016).

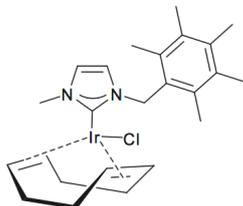


Figura 27. Estructura del complejo Ir(I)-NHC (Liu y Gust, 2016).

El grupo de investigación de Mao desarrolló tres complejos Ir(III)-NHC que probaron en varios grupos de células cancerígenas entre las que se encuentra una línea celular afectada por cáncer de pulmón (A549) que había demostrado, previamente, ser resistente a cisplatino. Todos los complejos expusieron cierto grado de selectividad por las diferentes células cancerígenas y, concretamente, sobre las A549, mostraron unos valores de IC_{50} de entre 1 y 10,4 μM . Éstos fueron menores que los mostrados por cisplatino (IC_{50} : 10,9-91,2 μM) en la misma línea celular, por lo que los complejos resultaron ser más citotóxicos que éste. Posteriormente, el complejo que resultó ser más activo frente a A549 fue probado en otro grupo de células, esta vez, afectadas por un cáncer de cuello uterino (HeLa). Del estudio de su mecanismo de acción se dedujo que el efecto anticancerígeno, que produjo sobre éstas, fue consecuencia de una disfunción mitocondrial que originó la muerte celular (Liu y Gust, 2016).

5. CONCLUSIONES

- La mayoría de los complejos metálicos que contienen ligandos de tipo NHC recogidos en esta revisión bibliográfica presentan una estructura química que deriva del anillo de imidazol, donde el ligando NHC contiene un anillo de 5 miembros.
- Una vez revisados los principales complejos metálicos con NHC, los que están presentes en más ensayos y estudios científicos son los que contienen Au, Ag y Pt en su estructura.
- Los radicales que contienen en su estructura la mayoría de los complejos metálicos con NHC incluidos en esta revisión, son de tipo aromático.
- Multitud de complejos metálicos con NHC han demostrado ser efectivos frente a un gran número de líneas celulares afectadas por diferentes tipos de cánceres que,

previamente, habían resultado ser resistentes a la acción de cisplatino. Los mecanismos de acción de dichos complejos son muy distintos al de cisplatino, por lo que esto podría ser la causa de su éxito como agentes anticancerígenos.

- Los complejos Pt(II)-NHC que tienen como segundos ligandos aminoácidos, han demostrado ser más activos sobre algunas líneas celulares cancerígenas que aquellos que presentaban azúcares o péptidos. Otros complejos Pt(II)-NHC que contenían restos de ésteres, evidenciaron una mayor citotoxicidad sobre células cancerígenas que otros que presentaban segundos ligandos de tipo alcohol o amina.

- En general, los complejos Au-NHC han demostrado, gracias a su estructura química, ser capaces de interactuar con biomoléculas de diferente naturaleza. Esto permite que puedan participar en diversos procesos que tienen lugar en el organismo y que están directamente relacionados con la muerte celular, por lo que tienen un gran potencial como agentes anticancerígenos.

- Varios complejos Ag(I)-NHC se han visto almacenados en las mitocondrias, por lo que se deduce que estos orgánulos celulares podrían ser el objetivo biológico de los mismos.

- En algunos ensayos en los que se han puesto a prueba complejos Au(I)-NHC y Ag(I)-NHC de forma sinérgica, han sido estos últimos los que han mostrado un mayor efecto anticancerígeno sobre las células tumorales sobre las que fueron probadas.

- Son muchos los complejos metálicos con ligandos NHC que han demostrado tener un mejor efecto antiproliferativo en diferentes grupos de células cancerígenas que otros compuestos y fármacos que habían sido probados con anterioridad sobre estos mismos grupos celulares. A pesar de ello, existen estudios en los que éstos no han resultado ser del todo efectivos sobre algunos grupos de células tumorales. Debido a ello, la investigación sobre esta área de la química bioinorgánica prosigue en la actualidad. La introducción de nuevos grupos funcionales en la estructura química de estos complejos podría ser un camino en el que seguir incidiendo.

6. BIBLIOGRAFÍA

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [en línea]. [Consultado en febrero 2018]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/62107/FT_62107.html

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [en línea]. [Consultado en febrero 2018]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/publico/lista.html>

Albert J. Nuevos compuestos de paladio (II) anticancerígenos. Departamento de Química Inorgánica, Universitat de Barcelona. Barcelona: 2015 [en línea]. [Consultado en marzo 2018]. Disponible en: <http://enzymm.com/nuevos-compuestos-de-paladioiii-anticancerigenos/>

Allison S, Sadiq M, Baronou E, Cooper P, Dunnill C, Georgopoulos N et al. Preclinical anti-cancer activity and multiple mechanisms of action of a cationic silver complex bearing N-heterocyclic carbene ligands. *Cancer Letters*. 2017; 403: 98-107.

Arduengo III AJ, Harlow RL, Kline M. A stable crystalline carbene. *J Am Chem Soc*. 1991; 113: 361-363.

Barnard PJ, Baker MV, Berners-Price SJ, Day DA. Mitochondrial permeability transition induced by dinuclear gold(I)-carbene complexes: potential new antimitochondrial antitumour agents. *J Inorg Biochem*. 2004; 98: 1642-1647.

Castarlenas R. Carbenos y Metales de Transición: el Tándem Ideal para el Diseño de Catalizadores Eficaces. *Rev. Real Academia de Ciencias*. 2011; 66: 7-29.

Chardon E, Dahm G, Guichard G, Bellemin-Lapponnaz S. Synthesis and structural characterization of alkyne-functionalized N-heterocyclic carbene complexes of ruthenium, palladium and rhodium. *Inorganica Chimica Acta*. 2017; 467: 33-38.

Chemocare. Cisplatino. [en línea]. [Consultado en febrero 2018]. Disponible en: <http://chemocare.com/es/chemotherapy/drug-info/cisplatino.aspx>

Chemocare. Oxaliplatino. [en línea]. [Consultado en marzo 2018]. Disponible en: <http://chemocare.com/es/chemotherapy/drug-info/oxaliplatino.aspx>

Dahm G, Bailly C, Karmazin L, Bellemin-Lapponnaz. Synthesis, structural characterization and in vitro anti-cancer activity of functionalized N-heterocyclic carbene platinum and palladium complexes. *Journal of Organometallic Chemistry*. 2015; 794: 115-124.

Elementos de la tabla periódica y sus propiedades. Iridio. [en línea]. [Consultado en marzo 2018]. Disponible en: <https://elementos.org/es/iridio>

Elementos de la tabla periódica y sus propiedades. Rodio. [en línea]. [Consultado en marzo 2018]. Disponible en: <https://elementos.org/es/rodio>

Elementos de la tabla periódica y sus propiedades. Rutenio. [en línea]. [Consultado en marzo 2018]. Disponible en: <https://elementos.org/es/rutenio>

Elschenbroich C, Salzer A. Organometallics: A Concise Introduction. 2^a ed. New York: VCH Publishers, Inc; 1992. p.210.

Fernández Castro W. Uso de complejos metal carbenos N-heterocíclicos (NHC) en síntesis asimétrica. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia: 2014 [en línea]. [Consultado en febrero 2018]. Disponible en: <http://www.bdigital.unal.edu.co/50613/1/usodecomplejosmetalcarbenosn-heterociclicos%28nhc%29ensintesisasimetrica.pdf>

García Rodríguez A. Síntesis y Aplicaciones de N-Carbenos Heterocíclicos Quirales Soportados. Universidad de Valladolid. Facultad de Ciencias. Valladolid: 2016 [en línea]. [Consultado en febrero 2018]. Disponible en: <http://uvadoc.uva.es/handle/10324/19373>

Global Intergold. El oro como cura: una revolución en la medicina. 2017 [en línea]. [Consultado en febrero 2018]. Disponible en: <https://www.globalintergold.info/es/el-oro-como-cura-una-revolucion-en-la-medicina-zo22/>

Higdon J. Cobre. Oregon State University: Linus Pauling Science Center. Oregon: 2003 [en línea]. [Consultado en marzo 2018]. Disponible en: <http://ipi.oregonstate.edu/es/mic/minerales/cobre>

Hu C, Li X, Wang W, Zhang R, Deng L. Metal-N-Heterocyclic Carbene Complexes as Anti-Tumor Agents. *Current Medicinal Chemistry*. 2014; 21(10): 1220-1230.

Karlenius T, Tonissen K. Thioredoxin and Cancer: A Role for Thioredoxin in all States of Tumor Oxygenation. *Cancers*. 2010; 2(2): 209-232.

Liu W, Gust R. Update on metal N-heterocyclic carbene complexes as potential anti-tumor metallodrugs. *Coordination Chemistry Reviews*. 2016; 329: 191-213.

Lopategui Cabezas I. Papel crucial de la mitocondria en la muerte celular programada. Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas «Victoria de Girón». Ciudad de la Habana, Cuba: 2010 [en línea]. [Consultado en febrero 2018]. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/ibi/vol29_2_10/ibi12210.htm

López C. Nuevos tratamientos de quimioterapia mediante derivados biológicos del cisplatino. Departamento de Química Inorgánica, Universitat de Barcelona. Barcelona: 2015 [en línea]. [Consultado en febrero 2018]. Disponible en: <http://enzymm.com/nuevos-tratamientos-de-quimioterapia-mediante-derivados-biologicos-del-cisplatino/>

Manzano Manrique B. Complejos de platino contra el cáncer. Ciencias [en línea]. [Consultado en marzo 2018]. Disponible en: <http://ciencias.com/entrevistas/2013/06/25/platino-contra-el-cancer/>

MedlinePlus. Mercurio [en línea]. [Consultado en marzo 2018]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/mercury.html>

Öfele K. 1,3-Dimethyl-4-imidazolinylden-(2)-pentacarbonylchrom ein neuer übergangsmetall-carben-komplex. J Organomet Chem. 1968; 12: 42-43.

Patil S, Patil S, Patil R, Keri R, Budagumpi S, Balakrishna G et al. N-heterocyclic carbene metal complexes as bio-organometallic antimicrobial and anticancer drugs. Future Medicinal Chemistry. 2015; 7(10): 1305-1333.

Perea García A. Regulación espacio-temporal de la homeostasis del cobre en Arabidopsis thaliana. Departament de Bioquímica i Biologia Molecular. Universitat de València. Valencia: 2013 [en línea]. [Consultado en febrero 2018]. Disponible en: <http://roderic.uv.es/handle/10550/31462>

Pérez Porto J, Gardey A. Definición de Platino. 2013 [en línea]. [Consultado en marzo 2018]. Disponible en: <https://definicion.de/platino/>

Pino F. Características del paladio. [en línea]. [Consultado en marzo 2018]. Disponible en: <https://www.vix.com/es/btg/curiosidades/4686/caracteristicas-del-paladio>

Proetto M, Liu W, Hagenbach A, Abram U, Gust R. Synthesis, characterization and in vitro antitumour activity of a series of novel platinum (II) complexes bearing Schiff base ligands. European Journal of Medicinal Chemistry. 2012; 53: 168-175.

Putruele A. Premio Nobel de medicina 1905: Robert Koch, descubridor del bacilo de la tuberculosis. Buenos aires: Repositorio Digital Institucional de la Universidad de Buenos Aires; 2005. Número de informe: 34.

Rosello Merino M. Complejos de metales de transición conteniendo ligandos de tipo carbeno N-heterocíclico de 5 y 6 miembros. Síntesis y estudios de reactividad. Tesis doctoral. Sevilla: Depósito de Investigación Universidad de Sevilla; 2013.

Rosenberg B, VanCamp L, Trosko JE, Mansour VH. Platinum compounds: a new class of potent antitumour agents. *Nature*. 1969; 222: 385-386.

Salahuddin, Shaharyar M, Mazumder A. Benzimidazoles: A biologically active compounds. *Arabian Journal of Chemistry*. 2017; 10: S157-S173.

Sanchez O, González S, Fernández M, Higuera-Padilla A, Leon Y, Coll D et al. Novel silver(I)- and gold(I)-N-heterocyclic carbene complexes. Synthesis, characterization and evaluation of biological activity against tumor cells. *Inorganica Chimica Acta*. 2015; 437: 143-151.

Sociedad Española de Oncología Médica. Las Cifras del Cáncer en España 2018. Madrid: 2018 [en línea]. [Consultado en marzo 2018]. Disponible en: <https://www.seom.org/es/prensa/el-cancer-en-espanyacom/106537-las-cifras-del-cancer-en-espana-2018>

Tornero D, Ceña V, González-García C, Jordán J. Papel del poro de permeabilidad transitoria mitocondrial en los procesos neurodegenerativos. *Revista de Neurología*. 2002; 35(4): 354-361.

Vademécum. [en línea]. [Consultado en febrero 2018]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-auranofina-m01cb03>

Varela J. El descubridor del paladio, el rodio y el inventor de una pila singular; Wollaston. 2015 [en línea]. [Consultado en marzo 2018]. Disponible en: <https://ahombrosdegigantescienciaytecnologia.wordpress.com/2015/08/06/el-descubridor-del-paladio-el-rodio-y-el-inventor-de-una-pila-singular-wollaston/>

Wanzlick HW, Schönerr HJ. Direct synthesis of a mercury salt-carbene complex. *Angew Chem Int Ed*. 1968; 7: 141-142.

Zou T, Lok C, Wan P, Zhang Z, Fung S, Che C. Anticancer metal-N-heterocyclic carbene complexes of gold, platinum and palladium. *Current Opinion in Chemical Biology*. 2018; 43: 30-36.