

METALOFÁRMACOS MEXICANOS: LAS CASIOPEINAS COMO AGENTES QUIMIOTERAPEUTICOS

MEXICAN METALLODRUGS: CASIOPEINAS AS CHEMOTHERAPEUTIC AGENTS

Sergio Vázquez Rodríguez.

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.
Instituto de Ciencias BUAP.
Química Inorgánica: Laboratorio de Bioinorgánica aplicada.

sergio.vazquezr@alumno.buap.mx

ABSTRACT

Cancer is one of the diseases that is difficult to combat today due to its heterogeneity and unique characteristics such as resistance to chemotherapy. However, the search for friendlier agents for this disease is constant worldwide. Mexico in that sense is not far behind in the development and research of chemotherapeutic agents to treat cancer, Mexican researchers have developed chemotherapeutic agents, named as Cassiopeins. They are coordination compounds based on copper metal ions. Taking into account that copper is one of the important elements present in living organisms, it is part of various proteins such as tyrosinase and ceruloplasmin that need this element as a cofactor, it intervenes in essential processes in life such as cellular respiration. An alternative to treat cancer is to use those same elements that organisms have gained through evolution to generate agents that combat one of the diseases that is not exclusive to human beings, but that leaves many victims worldwide. In addition, an increase in incidence is being seen, not only in the adult population, but now in the general population.

Keywords: Metallodrugs; Cassiopeinas; Chemotherapy; Copper; Vanadium; Mexico.

Resumen

El cáncer es una de las enfermedades que hoy en día es difícil combatir por su heterogeneidad y características únicas como la resistencia a la quimioterapia. Sin embargo, la búsqueda de agentes más amigables para esta enfermedad es constante a nivel mundial. México en ese sentido no se queda atrás en el desarrollo e investigación de agentes quimioterapéuticos destinados a tratar el cáncer, investigadores mexicanos han desarrollado agentes quimioterapéuticos, nombrados como Casiopeinas. Son compuestos de coordinación a base de iones metálicos de cobre. Tomando en cuenta que el cobre es uno de los elementos importantes presentes en los organismos vivos, forma parte de diversas proteínas como la tirosinasa y ceruloplasmina necesitan este elemento como cofactor, interviene en procesos esenciales en la vida como lo es la respiración celular. Una alternativa para tratar el cáncer es ocupar esos mismos elementos que los organismos han ganado evolutivamente para generar agentes que combatan una de las enfermedades que no es exclusiva de los seres humanos, pero que deja muchas víctimas a nivel mundial. Además, se está viendo un aumento en la incidencia no solo en la población adulta, si no ahora en la población en general.

Palabras clave: Metalofármacos; Casiopeinas; Quimioterapia; Cobre; Vanadio México.

Introducción

El cáncer representa una de las principales enfermedades presentes a nivel mundial. En el 2008 la Organización Mundial de la Salud (OMS), reportó que para ese año los casos diagnosticados de cáncer fueron 12,7 millones, de los cuales 7,6 millones fallecieron a causa de este padecimiento, para el año 2012 las muertes ascendieron cerca de un millón, mientras que en el año 2020 se estimaron 18.1 millones de casos nuevos y 10 millones de defunciones, excluyendo a los afectados por el virus SARS-COV-2 que padecían de algún tipo de cáncer como patología de trasfondo. El incremento en la incidencia y la mortalidad por cáncer está aumentando rápidamente en todo el mundo a pesar de la pandemia que se vive actualmente. Además, el cáncer empieza a describirse como una causa de muerte prematura, que se refleja en la calidad de vida de sociedad, y pone de manifiesto los cambios en la prevalencia y la distribución del desarrollo económico como uno de los principales factores de riesgo que se refleja en el crecimiento de la población. En México el panorama no luce tan agradable y el cáncer es la tercera causa de muerte figura 1, después de las enfermedades cardiovasculares y la diabetes (Bray et al., 2018; Rascón et al., 2019; Reynoso-Noverón & Torres-Domínguez, 2017; Siegel et al., 2022). Sin embargo, científicos mexicanos en el campo de la química médica y Bioinorgánica han hecho avances, contribuciones importantes en el desarrollo de medicamentos quimioterapéuticos conocidos como “Metalofármacos”. Pero, ¿Que es el cáncer?

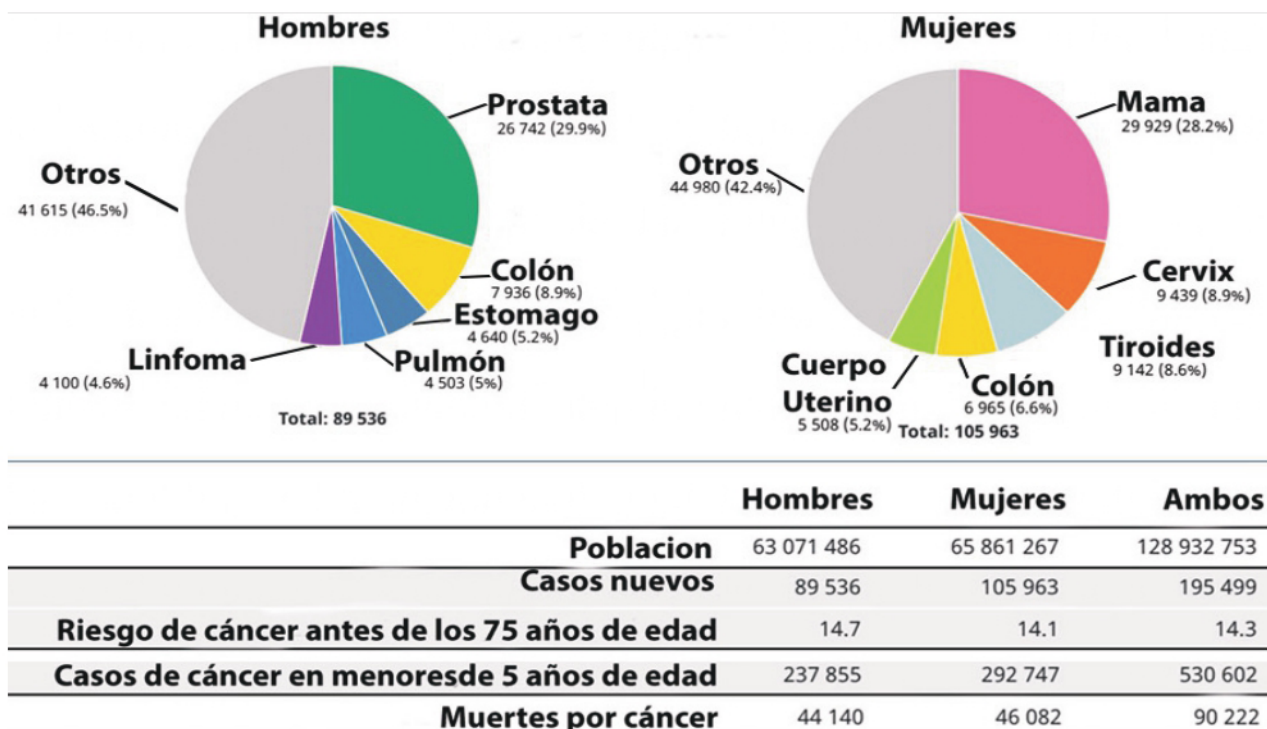


Figura 1. Estadísticas sobre la incidencia, mortandad y los tipos de cáncer más comunes en la población mexicana. Tomado de (Bray et al., 2018; Siegel et al., 2022)

Cáncer

Sin duda alguna todos hemos oído de esta enfermedad “Cáncer”, oír esa palabra se nos cripa la piel y la mente se nos nubla, ¿pero que es?, ¿cómo se origina? o ¿cuáles son las terapias y tratamientos que se utilizan para tratar esta enfermedad?

Entrando en materia el cáncer es definido como: “Un conjunto de enfermedades multifactorial de los organismos multicelulares que se caracteriza principalmente por el rápido crecimiento y/o proliferación celular descontrolada puede generar la formación de tumores, además con el tiempo adquiere la capacidad y cualidad de invadir otros tejidos, en donde encuentran un nicho adecuado donde seguir proliferando, proceso denominado metástasis” (Athena Aktipis et al., 2015; Jolly & Van Loo, 2018; Pérez-Cabeza De Vaca et al., 2017; Trigos et al., 2018). En otras palabras, el cáncer es una enfermedad que afecta a los organismos multicelulares, en donde mecanismos que regulan el ciclo celular y la homeostasis de las células se ve afectado por una serie de factores tanto internos (herencia) y externos (Epigenéticos y ambientales). En general el cáncer presenta varias características que lo diferencia de otra patología, la mayoría de estas características pueden presentarse en los distintos cánceres que afectan a la población humana figura 2.



Figura 2. Principales características que adquieren las células cancerígenas y el efecto que tienen en el metabolismo celular. Inhibición de la proliferación, distribución de los recursos energéticos de las células, división de

labores, control de la muerte celular y ambiente extracelular, son los cinco pilares de la multicelularidad, rasgos inherentes a los organismos multicelulares y gregarios. Tomado y modificado de (Athena Aktipis et al., 2015)

Origen del Cáncer y factores de riesgo

Sin lugar a duda muchas veces cuando escuchamos sobre esta enfermedad, nos preguntamos cómo es que se origina o surge. Hay varios modelos/teorías sobre cómo se produce, pero dos son los más aceptados actualmente. El primero es el modelo de evolución clonal del cáncer, que sugiere que este trastorno puede generarse a partir de una única célula individual que sufre al azar alguna alteración genética o mutación. El segundo modelo dice que el cáncer inicia cuando las mutaciones y alteraciones genéticas al azar se dan en un tipo específico de célula con cualidades totipotenciales de diferenciación, denominadas células madre conociéndose como modelo de las células madre de cáncer (stem-cells) figura 3, (Fais & Overholtzer, 2018; Jolly & Van Loo, 2018; Reynaldo, 2020; Rosenzweig et al., 2018; Tu et al., 2021)

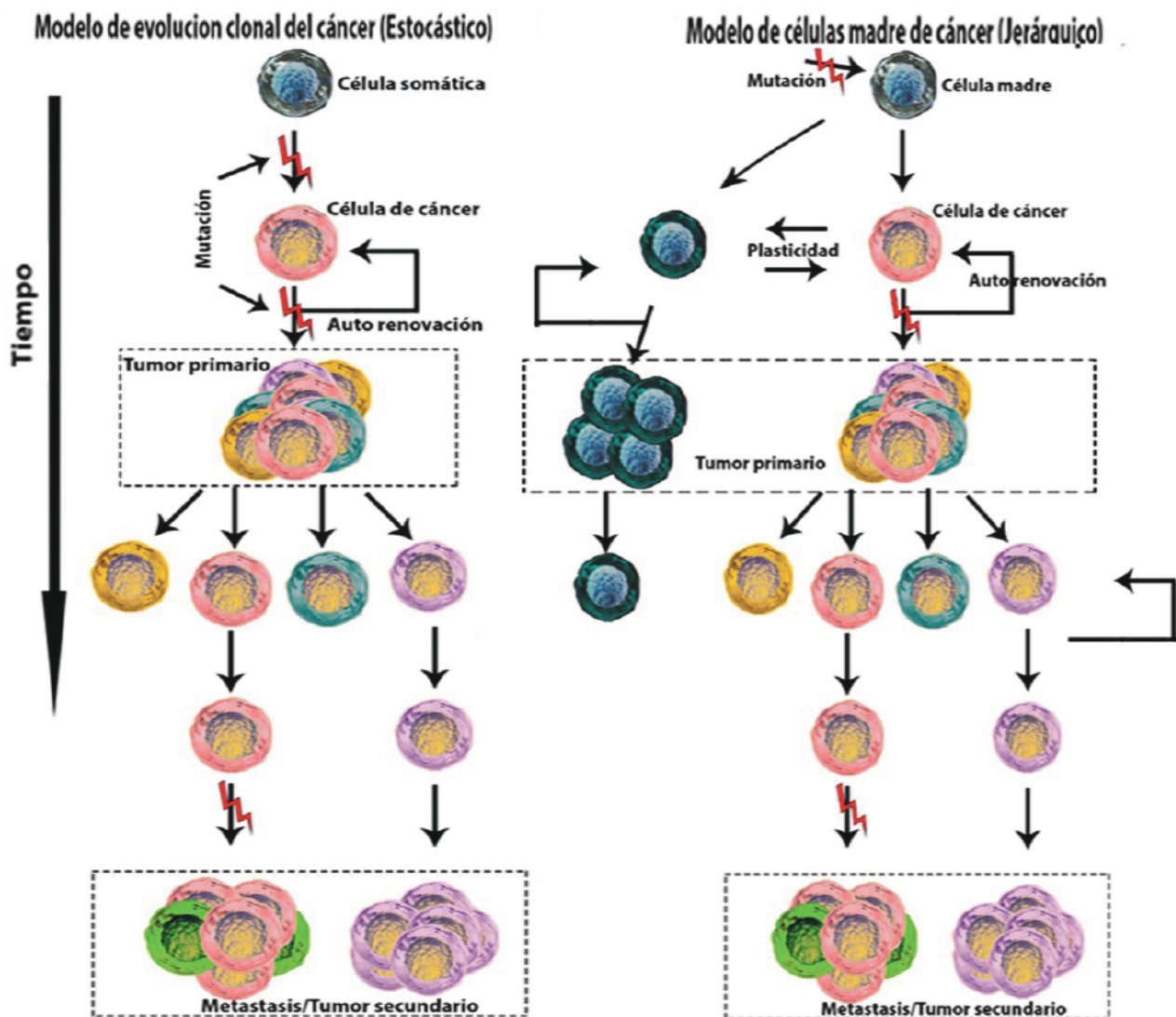


Figura 3. Esquemas de los modelos de origen del cáncer. Ambos modelos indican que las mutaciones se dan por azar en los genes y/o mecanismos que median las señales que controlan la división celular y por ende su proliferación, de igual forma estas alteraciones pueden darse en los mecanismos de senectud celular y muerte celular programada (apoptosis) un comportamiento irregular en el ciclo celular puede favorecer y aumentar la probabilidad de sobrevivencia y tasa de división celular. Las células cancerígenas presentan alteraciones en los genes que controlan su ciclo

celular y requieren condiciones energéticas distintas a las normales por lo que deben modificar su homeostasis, ocasionando una descompensación en las vías energéticas/metabólicas, que tiene un impacto tal que modifica su microhábitat celular, su comunicación/señalización celular, con el tiempo estas células adquieren sus rasgos característicos, adquiriendo las células cancerígenas ventaja sobre las células sanas al adaptarse y modificar su entorno favoreciendo su proliferación y sobrevivencia. Modificado de (Unruhe et al., 2016)

Son varios los factores que intervienen para desarrollar y aumentar las probabilidades de padecer cáncer, entre ellos se encuentran los componentes hereditarios, la exposición a sustancias químicas, la radiación ionizante, ya que pueden interactuar con el ADN dañándolo y modificando la expresión de oncogenes o alterando los factores epigenéticos que controlan el desdoblamiento del ADN para su lectura y transcripción figura 4. Otro factor es la edad de las personas, la acumulación de las mutaciones aumenta el riesgo de contraer cáncer, adicionalmente algunos patógenos como virus y bacterias pueden alterar el ciclo biológico al secuestrar e impedir la síntesis o ruta metabólica de las proteínas y genes de nuestras células. Por otro lado, los hábitos alimenticios y las condiciones socioeconómicas son factores externos que influyen para la progresión del cáncer (Berdasco & Esteller, 2010; Jolly & Van Loo, 2018; Nomiri et al., 2019)

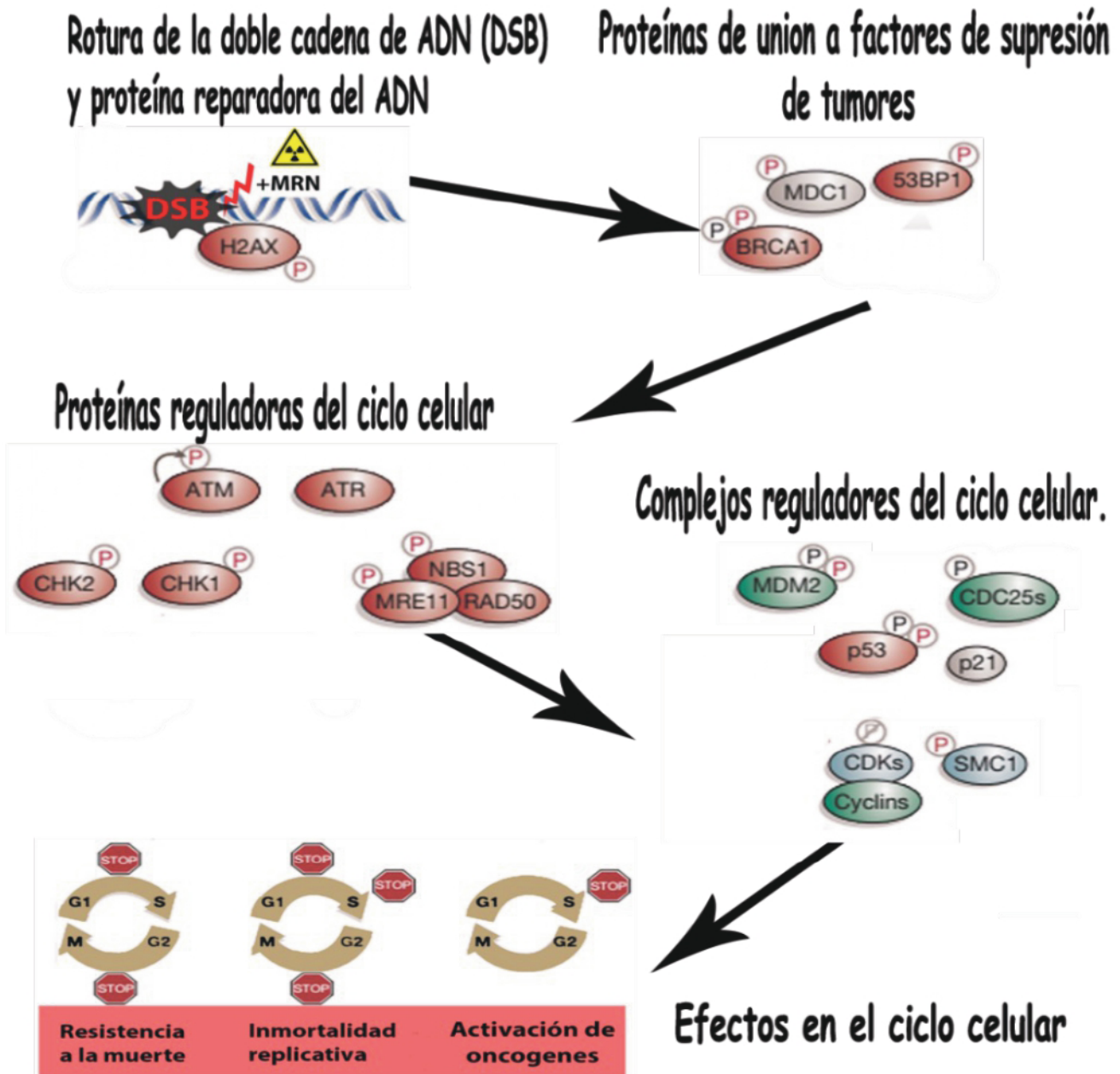


Figura 4. Ejemplo de alteración en el ADN por rotura de la doble cadena (DSB). La rotura del ADN activa procesos de reparación, que pueden alterar los procesos de replicación o activar oncogenes que normalmente

se encuentran silenciados, dando lugar a la resistencia a la muerte celular o inmortalidad replicativa, características distintivas de las células cancerígenas. Modificado de (Hejmadi, 2010).

La ciencia juega un papel importante para la solución de problemas relacionados con las enfermedades que ponen en riesgo nuestra salud, por lo que se hace un esfuerzo por parte de muchos grupos de investigación a nivel mundial para desarrollar tratamientos para contrarrestar este padecimiento. Independientemente de cómo se origine el cáncer. Hoy en día existen varias opciones terapéuticas y es común combinar dependiendo la etapa o lo avanzado que este la enfermedad figura 5.



Figura 5. Tratamientos disponibles a nivel mundial antineoplásicos. La cirugía o ablación son las primeras opciones para tratar la enfermedad, usando la radiación como método de ayuda. En la actualidad la terapia dirigida y la inmunoterapia surgen como una alternativa, pero son costosas. La quimioterapia desde su descubrimiento es la principal arma que se tiene contra el cáncer, siendo los metalofármacos los agentes mas comunes en la quimioterapia. Recurso de internet <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/terapia-dirigida>

Metalofármacos

La facilidad de síntesis y asequibilidad para producirlos a puesto a los metalofármacos como los medicamentos más extendidos y usados contra el cáncer a nivel mundial. Sin embargo, se desconoce mucho de su modo de acción, además de que muchos de los compuestos que actualmente se usan en la clínica tienen no solo una eficacia contra las células cancerígenas si no también tienen un impacto en los tejidos sanos; razón por la cual se ha hecho énfasis en el estudio de elementos químicos que la misma naturaleza ha usado figura 6.



Figura 6. Cronograma de hitos en el estudio y avances contra el cáncer. Tomado de (Rottenberg et al., 2021)

Los metalofármacos son compuestos o complejos químicos de coordinación, iónicos o neutros, constituidos por un átomo central (generalmente un metal) unido a una serie de ligantes (moléculas que sujetan al átomo central) principalmente aminoácidos unidos mediante enlaces de tipo covalente coordinado donde el ligando es el que aporta uno o más pares de electrones para la formación de enlace y el metal aporta orbitales vacíos de baja energía para alojar los pares de electrones de los ligantes y formar el compuesto de coordinación, podemos definir los metalofármacos como compuestos químicos de coordinación capaces de generar una respuesta biológica. Los ligantes tienen altas probabilidades de interactuar con sustratos biológicos como proteínas y enzimas y generar una respuesta o citotoxicidad. Los iones metálicos que se ocupan y estudian para la síntesis de estos medicamentos presentan reacción con sustratos biológicos, además de que algunos de ellos tienen un papel intrínseco con el funcionamiento del metabolismo celular.

El estudio de elementos metálicos con actividad antineoplásica se debe a los hallazgos de la actividad biológica del cisplatino por el Dr. Barnett Rosenberg, quien en 1965 estudiaba los efectos de la corriente eléctrica sobre la división celular en un cultivo de bacterias, y por serendipia encontró que la población de bacterias había disminuido y las bacterias muertas aglomeradas alrededor de los electrodos presentaban una morfología diferente y estaban rodeadas de una sustancia distinta al medio de cultivo, investigaciones posteriores le condujeron a determinar que el platino de los electrodos reaccionaba con la corriente eléctrica formando compuestos de platino (dichlorodiaminoplatino II), seguido el efecto inhibitorio del crecimiento de las bacterias. Este descubrimiento ha hecho posible el desarrollo de la quimioterapia, además de que fue un punto a favor para la química de coordinación demostrando la importancia biológica de los metales en los organismos. Abriendo las puertas a un nuevo campo de investigación, el uso del cisplatino y sus derivados lo posiciona como el primer agente antineoplásico inorgánico en todo el mundo figura 7. Sin embargo, los efectos del cisplatino van más allá de la eliminación de las

células cancerígenas, ya que uso continuo puede ocasionar toxicidad en los tejidos sanos e inducir resistencia a la quimioterapia por parte de las células de cáncer (Alderden et al., 2006; Ghosh, 2019; Rottenberg et al., 2021). En ese sentido los investigadores han puesto la mirada a otros metales con actividad biológica y que pueden disminuir los efectos tóxicos del cisplatino, tal es el caso del Cobre. La rica química de coordinación y el flexible comportamiento redox que presenta el cobre ha abierto la posibilidad de diseñar agentes terapéuticos antineoplásicos menos tóxicos.

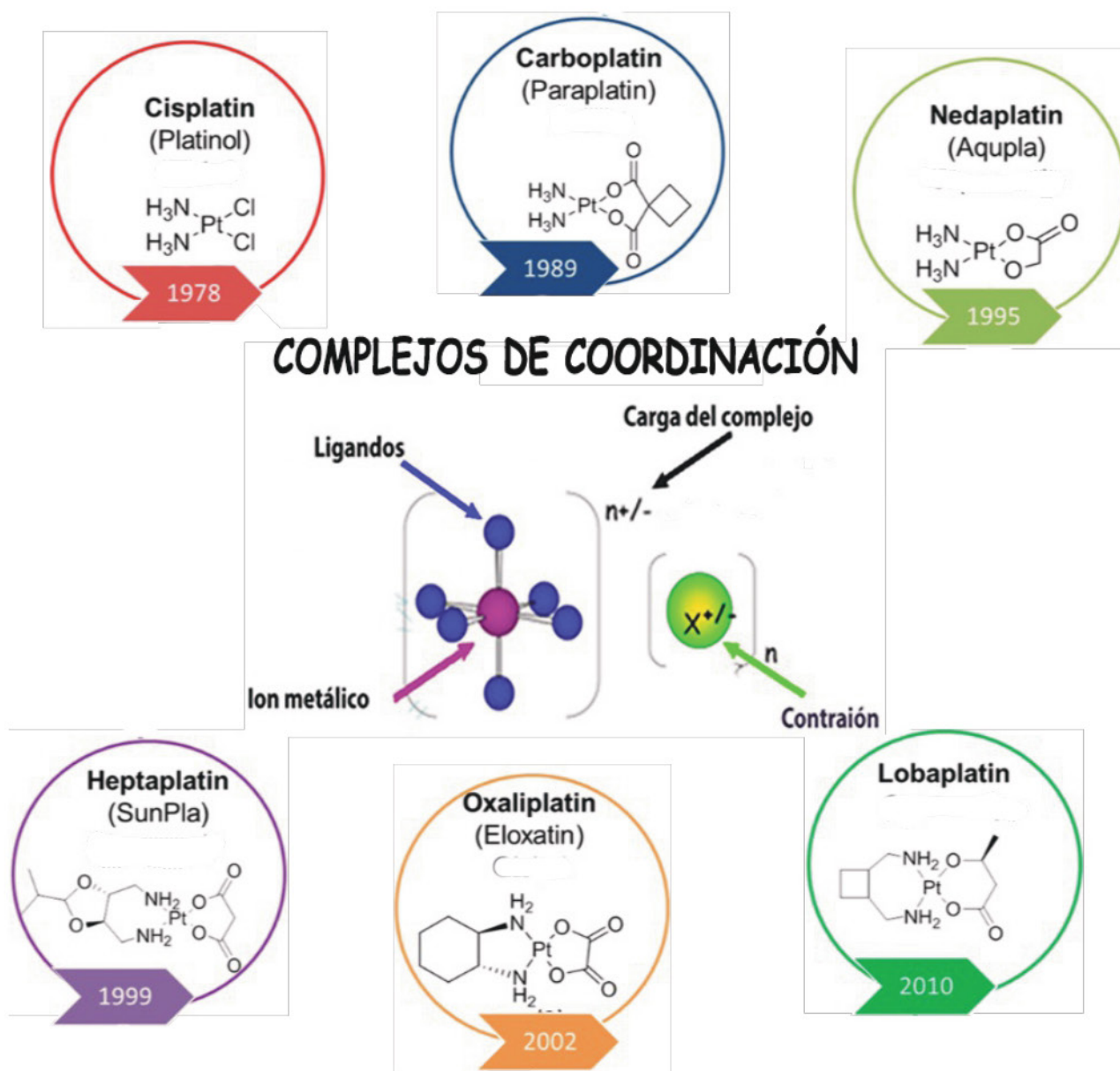
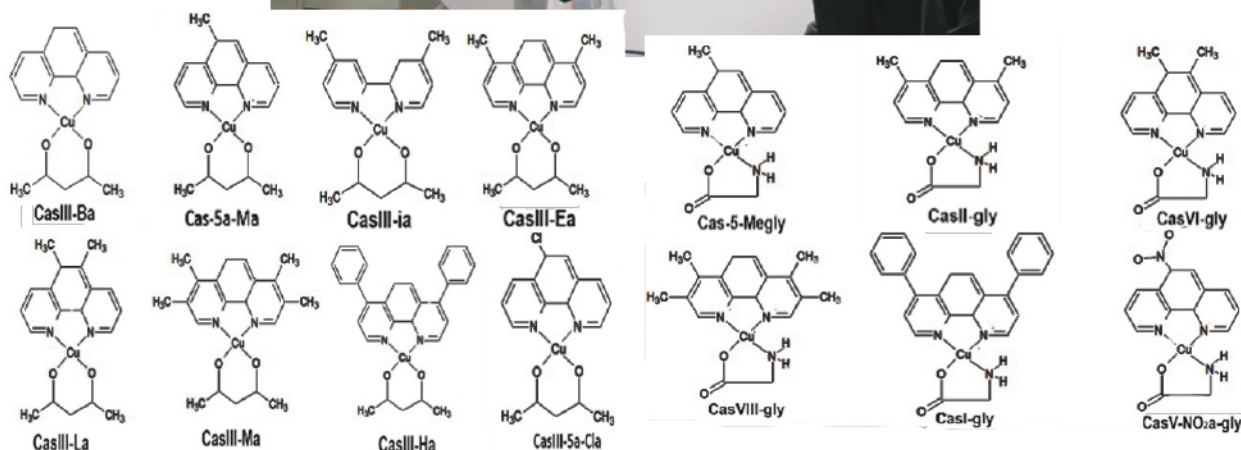


Figura 7. En el centro se muestra un esquema que describe como están constituidos los compuestos de coordinación y alrededor los compuestos de cisplatino que han desarrollado desde que se describió por vez primera su actividad biológica, modificado de (Corona-Motolinia., 2021).

Metalofármacos mexicanos: Casiopeínas® y más

Los complejos de cobre con actividad biológica se están desarrollando a nivel mundial y en México ya hace tres décadas que se estudian y diseñan investigaciones enfocadas al desarrollo de Metalofármacos con características de citotoxicidad y selectividad hacia las células cancerígenas son esenciales, además de contar con otras. El diseño de las Casiopeínas® está basado en esas peculiaridades. Los iones de transición, como el cobre y el vanadio tienen la característica que se busca para la elaboración de fármacos antineoplásicos con base metálica. La Dra. Lena Ruiz Azuara ha orientado sus investigaciones hacia el estudio y diseño de metalofármacos a base de cobre esta científica mexicana es miembro del departamento de química inorgánica y nuclear de la Universidad Autónoma de México figura 8.

Casiopeinas



Primera generación

Segunda generación

Figura 8. Arriba fotografía de la Dra. Lena Ruiz Azuara. Abajo, Casiopeínas®, con centro metálico de cobre preferentemente en un estado de oxidación, y como ligantes algún aminoácido, capaz de formar compuestos de coordinación estables. Tomado y modificado de (Acevedo et al., 2017.)

¿Qué son las Casiopeínas® ?

Las Casiopeínas al igual que el cisplatino son compuestos de coordinación, diferencia es que tienen como átomo central a un ion metálico de cobre preferentemente en un estado de oxidación 2+, y como ligantes algún aminoácido capaz de formar enlaces de coordinación estables con este metal (Breña-Valle et al., 2010; El Camino de La Ciencia Básica a La Clínica / Cienciorama 1, 2018; Facultad de Medicina Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, 2009; Ugone et al., 2021). Se ha demostrado que las Casiopeínas® tienen actividad biológica y presentan un efecto antiproliferativo, mecanismo por el cual ejercen su acción es interactuando con las células cancerígenas en división, durante la transición de la fase G1 a la fase S del ciclo de división celular mediada por estrógenos. Los ligantes bidentados incluidos en la esfera de coordinación se unen al ADN mediante interacciones intercalativas y no intercalativas, ya sea como ligantes libres o incluidos en la estructura del complejo. Otro blanco de las Casiopeínas son los fibroblastos, impidiendo la progresión del ciclo celular y sus procesos de transformación. También se ha demostrado que pueden ser capaces de bloquear los procesos migratorios e invasivos de la enfermedad al inhibir la síntesis de las proteínas involucradas en este mecanismo celular. Adicionalmente, se ha descrito que las Casiopeínas pueden tener un efecto positivo en el hígado de los efectos colaterales de los actuales antineoplásicos que se utilizan es causar hepatotoxicidad, que en muchos de los casos causa más problemas que la enfermedad. En ese aspecto las Casiopeínas® son capaces de activar procesos de protección y reparación celular en el hígado (Marín-Hernández et al., 2003; Marín-Medina et al., 2016; Serment-Guerrero et al., 2011; Ugone et al., 2021; Valencia-Cruz et al., 2013; Xu et al., 2019).

En las recientes investigaciones se ha descrito el efecto de las Casiopeínas sobre el estrés oxidativo. El tripéptido glutatión (GSH) participa en los procesos redox en las células y es el principal agente antioxidante. En las células cancerígenas el glutatión se encuentra con abundancia en las mitocondrias y en el citosol, donde tiene un efecto protector ante el estrés oxidativo al protegerlas de las especies reactivas del oxígeno, como los radicales libres y los peróxidos. La oxidación del GSH favorece la apertura del complejo de poros de transición de permeabilidad en las mitocondrias, liberando moléculas que activan el mecanismo de apoptosis, por lo que una estrategia para contrarrestar sus efectos sería la depleción del GSH mitocondrial aumentando la expulsión de GSH fuera de las células. Estudios acerca de la oxidación por iones de cobre (II) en péptidos con cisteína, como el glutatión, indican que el cobre favorece la oxidación de los tioles, formando aductos de Cu (II)-tiol que depende de su relación molar. Los complejos de Cu (II)-tiol se reducen a Cu(I) mientras que los tioles se oxidan a los radicales correspondientes (puentes disulfuro). La Casiopeína® CasIII-ia ha mostrado que los complejos de cobre son capaces de oxidar los residuos de tiol, generando daño mitocondrial, los resultados van de la mano con los efectos citotóxicos y la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS), que pueden generar daño en los organelos celulares a través de oxidación alterando el equilibrio oxido-reducción en las células e interfiriendo con las vías de señalización asociadas al estado redox figura 9 ((Ruiz et al., 2022);(Folli et al., 2021);(Xu et al., 2019);(de Anda-Jáuregui et al., 2019a);(de Anda-Jáuregui et al., 2019b)).

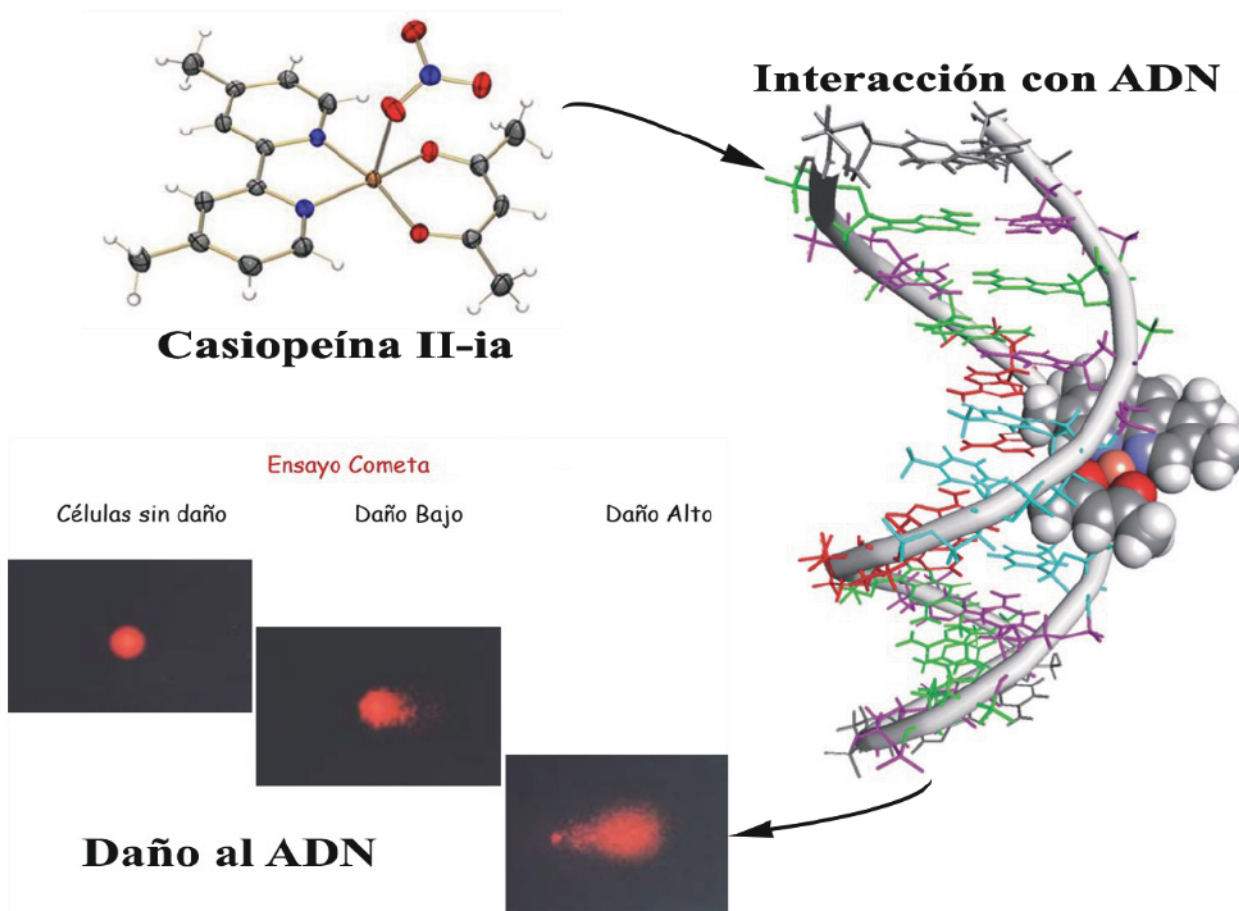


Figura 9. Las Casiopeínas® se unen a los ácidos nucleicos (ADN) como se muestra mediante análisis de acoplamiento molecular. En cultivos de células cancerosas “HeLa” derivadas de un tumor cervicouterino, se realizaron experimentos denominados “ensayos cometa”, que consisten en examinar el grado de daño ocasionado al ADN. Cuando se aplica una corriente eléctrica a través de una matriz de agarosa los cultivos tratados con las Casiopeínas®, se observó que las células tratadas se aprecian como

cometas con una cabeza (región nuclear conteniendo ADN no dañado, de alto peso molecular) y una cola formada por fragmentos cuyo tamaño refleja la magnitud del daño genético mientras más lesiones haya más pequeños serán dichos fragmentos. Los resultados confirmaron una creciente genotoxicidad en función de la concentración, debido a la acción de radicales libres generados por las Casiopeínas®. Modificado de (Ma et al., 2009; Ramos, 2006. Tesis)

No todo es miel sobre hojuelas. También se han reportado efectos secundarios que pueden presentar los compuestos de cobre como las Casiopeinas, ya que puede ocasionar cardiotoxicidad, dando lugar a fallos cardiacos y disfunción ventricular, efecto que depende de la dosis administrada, esto sucede cuando el metalofármaco alcanza a entrar en el citosol de los cardiomiocitos ocasionando daño mitocondrial consecuencia del estrés oxidativo debido a las altas tasas de consumo de oxígeno por las mitocondrias, actuando como des-acoplador mitocondrial, proceso relacionado con el complejo de poros de transición de permeabilidad (Silva-Platas et al., 2018). Efectos similares han sido descritos en otros metalofármacos, como compuestos con iones de Rutenio, Platino, Oro, entre otros. Hay que considerar que al igual que el cisplatino los compuestos de cobre como las Casiopeinas tienen la probabilidad de causar algún efecto adverso no deseado, aunque los organismos existan especies iónicas de cobre como parte funcional en algunas de sus proteínas que realizan funciones biológicas vitales por lo que se espera una menor toxicidad (Marín-Hernández et al., 2003).

Perspectivas

El estudio de los compuestos de cobre como agentes antineoplásicos aún está lejos de terminar, se desconoce mucho de sus efectos a largo plazo y de cómo interaccionan con las rutas metabólicas de los sistemas biológicos. En ese aspecto, otro grupo de investigadores mexicanos del laboratorio de Bioinorgánica Aplicada del instituto de ciencias (ICUAP) de la BUAP, ha optado por el desarrollo e investigación del efecto de compuestos de coordinación con actividad citotóxica análogas a las Casiopeinas. Además de usar el cobre como agente anti-neoplásico, se ha optado por investigar los efectos antineoplásicos del Vanadio, otro ion metálico de transición que forma parte esencial de algunas enzimas o proteínas, como la haloperoxidasa de algunas algas, la proteína hemovanadina de algunos organismos marinos pertenecientes a la familia de los tunicados o en algunos hongos como la Amanita muscaria que acumula altas concentraciones de vanadio. Hasta el momento en los humanos el vanadio parece no tener una participación directa, sin embargo, este ejerce un efecto que imita y potencia la actividad de la insulina, y tiene la peculiaridad de formar moléculas parecidas a los fosfatos y se ha descrito que presenta actividad anticancerígena figura 10.

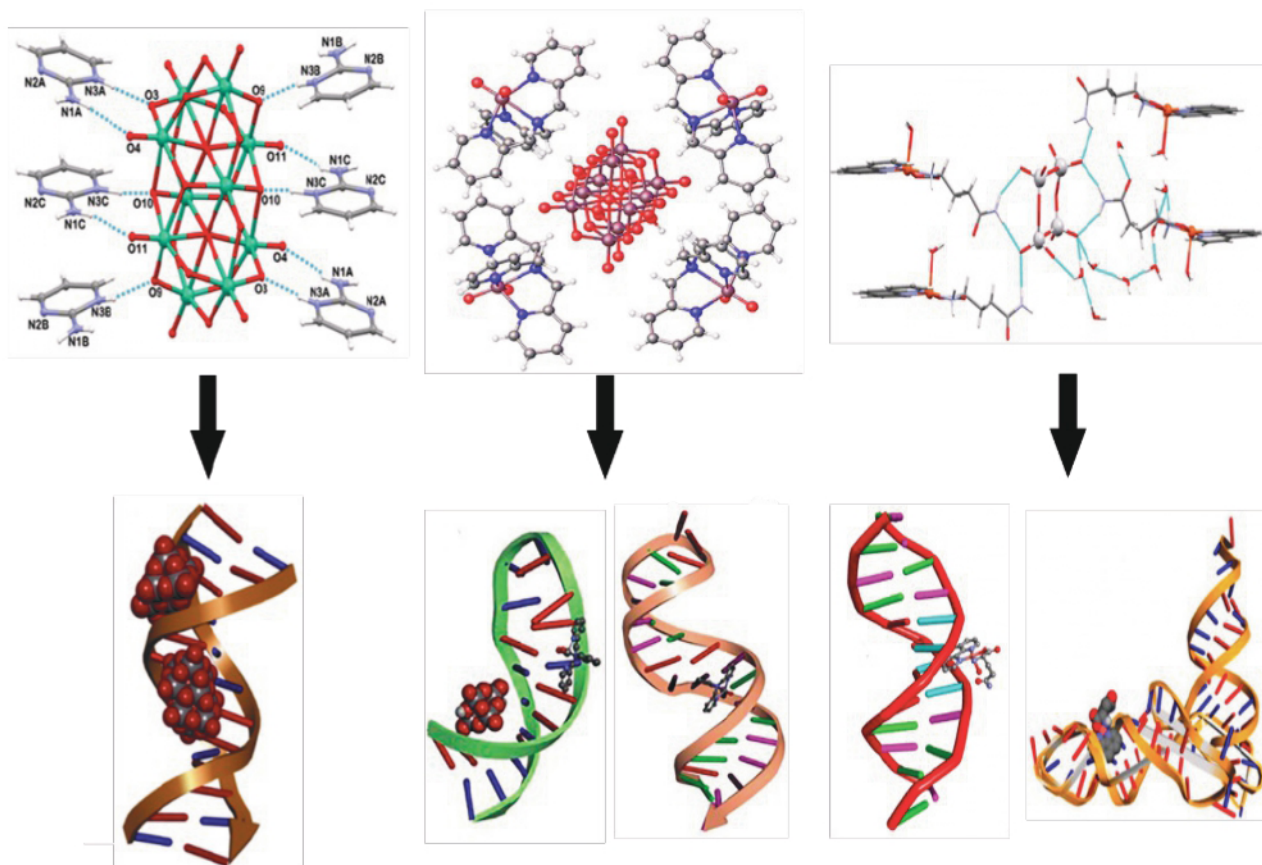


Figura 10. Acoplamiento molecular de compuestos de Cobre y Vanadio, los resultados sugieren que los compuestos son capaces de interactuar y formar enlaces con el material genético (ADN y ARN) de las células. Tomado de (Corona-Motolinia et al., 2020, 2021, 2022; García-García et al., 2021)

Las investigaciones realizadas por los investigadores del ICUAP van orientadas a formar compuestos hetero-bimetálicos de cobre y vanadio. En el laboratorio de bioinorgánica aplicada de la BUAP, a cargo el investigador Dr. Enrique Gonzalez Vergara, se han logrado sintetizar compuestos de coordinación hetero-bimetálicos, destinados para el uso y aplicación como agentes quimioterapéuticos. Estos compuestos aún están en fase de desarrollo y a la espera de ser probados en cultivos de líneas celulares de cáncer. Aun así, se han realizado ensayos *in silico* de acoplamiento molecular ligando-receptor con resultados muy prometedores que indica altas probabilidades de que estos compuestos hetero-bimetálicos tengan afinidad para formar enlaces con el ADN y ARN e impedir que las células cancerosas sigan dividiéndose y de esta forma contribuir con la propagación de la enfermedad hacia otros tejidos. En las simulaciones estos compuestos son capaces de formar enlaces de tipo puente de hidrógeno y enlaces electrostáticos con los ácidos nucleicos, por lo que es de esperar tengan actividad antineoplásica (Corona-Motolinia et al., 2020, 2021, 2022; García-García et al., 2021; Mart et al., 2020; Martínez-Valencia et al., 2020; Noriega et al., 2020)

Comentario final

El estudio de los metales o iones metálicos de transición como el cobre y vanadio está lejos de terminar y aunque se desconoce su participación y efectos en los humanos a largo plazo, son una buena alternativa para encontrar un balance entre el tratamiento quimioterapéutico y los efectos colaterales que, en muchos de los casos, con el tiempo terminan mermando a los pacientes al dañar tejidos u órganos sanos. Por otro lado, es necesario que la sociedad en general esté al tanto de los avances que se generan día en día en la ciencia, y como estos nos ayudan a mejorar nuestra calidad de vida, a la vez que transforman o modifican nuestra perspectiva de como entendemos la realidad y poder obtener el mejor beneficio de ella y sin dejar lado que somos una especie más de las tantas que han evolucionado en la tierra.

Referencias

- Acevedo, K. R., Manzanilla, S. D., Frade, L. O., & Azuara, L. R. (n.d.). ADN por difracción circular. 26, 515–523.
- Alderden, R. a, Hall, M. D., & Hambley, T. W. (2006). Products of Chemistry The Discovery and Development of Cisplatin. *Journal of Chemical Education*, 83(5), 728–734. <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ed083p728>
- Athena Aktipis, C., Boddy, A. M., Jansen, G., Hibner, U., Hochberg, M. E., Maley, C. C., & Wilkinson, G. S. (2015). Cancer across the tree of life: Cooperation and cheating in multicellularity. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 370(1673). <https://doi.org/10.1098/rstb.2014.0219>
- Berdasco, M., & Esteller, M. (2010). Aberrant Epigenetic Landscape in Cancer: How Cellular Identity Goes Awry. In *Developmental Cell* (Vol. 19, Issue 5, pp. 698–711). <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2010.10.005>
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(6), 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- Breña-Valle, M., Serment-Guerrero, J., & Ruiz-Azuara, L. (2010). Mecanismos de acción de antineoplásicos de nueva síntesis y su posible uso en terapia combinada con radiación. *Contribuciones Del Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares Sal Avance de La Ciencia y Tecnología En México*, 53–66.
- Corona-Motolinia, N. D., Martínez-Valencia, B., Noriega, L., Sánchez-Gaytán, B. L., Melendez, F. J., García-García, A., Choquesillo-Lazarte, D., Rodríguez-Diéguez, A., Castro, M. E., & González-Vergara, E. (2022). Tris(2-Pyridylmethylamine)V(O)₂ Complexes as Counter Ions of Diprotonated Decavanadate Anion: Potential Antineoplastic Activity. *Frontiers in Chemistry*, 10(February), 1–17. <https://doi.org/10.3389/fchem.2022.830511>
- Corona-Motolinia, N. D., Martínez-Valencia, B., Noriega, L., Sánchez-Gaytán, B. L., Méndez-Rojas, M. Á., Melendez, F. J., Castro, M. E., & González-Vergara, E. (2020). Synthesis, Crystal Structure, and Computational Methods of Vanadium and Copper Compounds as Potential Drugs for Cancer Treatment. *Molecules*, 25(20), 4679. <https://doi.org/10.3390/molecules25204679>
- Corona-Motolinia, N. D., Martínez-Valencia, B., Noriega, L., Sánchez-Gaytán, B. L., Mendoza, A., Meléndez-Bustamante, F. J., Castro, M. E., & González-Vergara, E. (2021). Ternary copper complex of l-glutamine and phenanthroline as counterions of cyclo-tetranavanadate anion: Experimental–theoretical characterization and potential antineoplastic activity. *Metals*, 11(10). <https://doi.org/10.3390/met11101541>
- de Anda-Jáuregui, G., Espinal-Enríquez, J., Hur, J., Alcalá-Corona, S. A., Ruiz-Azuara, L., & Hernández-Lemus, E. (2019a). Identification of Casiopeina II-gly secondary targets through a systems pharmacology approach. *Computational Biology and Chemistry*, 78(May), 127–132. <https://doi.org/10.1016/j.compbiolchem.2018.11.021>
- de Anda-Jáuregui, G., Espinal-Enríquez, J., Hur, J., Alcalá-Corona, S. A., Ruiz-Azuara, L., & Hernández-Lemus, E. (2019b). Identification of Casiopeina II-gly secondary targets through a systems pharmacology approach. *Computational Biology and Chemistry*, 78(October 2018), 127–132. <https://doi.org/10.1016/j.compbiolchem.2018.11.021>
- El camino de la ciencia básica a la clínica / *Cienciorama* 1. (2018). 1–5.
- Facultad de Medicina Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. (2009).

- Fais, S., & Overholtzer, M. (2018). Cell-in-cell phenomena in cancer. *Nature Reviews Cancer*, 18(12), 758–766. <https://doi.org/10.1038/s41568-018-0073-9>
- Folli, A., Ritterskamp, N., Richards, E., Platts, J. A., & Murphy, D. M. (2021). Probing the structure of Copper(I)-Casiopeina type coordination complexes [Cu(O-O)(N-N)]⁺ by EPR and ENDOR spectroscopy. *Journal of Catalysis*, 394, 220–227. <https://doi.org/10.1016/j.jcat.2020.07.016>
- García-García, A., Noriega, L., Meléndez-Bustamante, F. J., Castro, M. E., Sánchez-Gaytán, B. L., Choquesillo-Lazarte, D., González-Vergara, E., & Rodríguez-Diéguez, A. (2021). 2-aminopyrimidinium decavanadate: Experimental and theoretical characterization, molecular docking, and potential antineoplastic activity. *Inorganics*, 9(9). <https://doi.org/10.3390/inorganics9090067>
- Ghosh, S. (2019). Cisplatin: The first metal based anticancer drug. *Bioorganic Chemistry*, 88(October 2018), 102925. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.102925>
- Hejmadi, M. (2010). *Introduction to cancer biology*. BoonBooks.com.
- Jolly, C., & Van Loo, P. (2018). Timing somatic events in the evolution of cancer. In *Genome Biology* (Vol. 19, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s13059-018-1476-3>
- Ma, M. C., Gracia, I., Lozano, M. A., Carmen, D., Vázquez, M., Cristina, D., Solís, T., Casas, F. C., Sara, D., Enriquez, R., Karla, D., Aguilera, C., Ernesto, M. C., Aguilera, R., Esparza, R. M., Matilde, M. C., Valle, B., Ma, D., Carmen, D., ... Metálico, C. (2009). Casiopeínas : del Pt al Cu Cu Compuestos Ternarios de Ii, 1–7.
- Marín-Hernández, A., Gracia-Mora, I., Ruiz-Ramírez, L., & Moreno-Sánchez, R. (2003). Toxic effects of copper-based antineoplastic drugs (Casiopeínas[®]) on mitochondrial functions. *Biochemical Pharmacology*, 65(12), 1979–1989. [https://doi.org/10.1016/S0006-2952\(03\)00212-0](https://doi.org/10.1016/S0006-2952(03)00212-0)
- Marín-Medina, A., García-Ramos, J. C., Ruíz-Azuara, L., & Carrillo-Nava, E. (2016). Investigation on the self-association of an inorganic coordination compound with biological activity (Casiopeína III-ia) in aqueous solution. *Chemistry Central Journal*, 10(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s13065-016-0213-9>
- Mart, B., Corona-motolinia, N. D., Eduardo, S., Brenda, L. S., Mendoza, A., Mel, F. J., & Gonz, E. (2020). Characterization of a Copper / Vanadium Compound with Potential Anticancer Activity. *Crystals Article*, 1–20.
- Martínez-Valencia, B., Corona-Motolinia, N. D., Sánchez-Lara, E., Noriega, L., Sánchez-Gaytán, B. L., Castro, M. E., Meléndez-Bustamante, F., & González-Vergara, E. (2020). Cyclo-tetравanadate bridged copper complexes as potential double bullet pro-metallo-drugs for cancer treatment. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 208(March), 111081. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2020.111081>
- Nomiri, S., Hoshyar, R., Ambrosino, C., Tyler, C. R., & Mansouri, B. (2019). A mini review of bisphenol A (BPA) effects on cancer-related cellular signaling pathways. In *Environmental Science and Pollution Research* (Vol. 26, Issue 9, pp. 8459–8467). Springer Verlag. <https://doi.org/10.1007/s11356-019-04228-9>
- Noriega, L., Castro, M. E., Perez-Aguilar, J. M., Caballero, N. A., Sanchez-Gaytan, B. L., González-Vergara, E., & Melendez, F. J. (2020). Oxidovanadium(V) complexes as promising anticancer photosensitizers. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 203(V), 110862. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2019.110862>
- Pérez-Cabeza De Vaca, R., Cárdenas-Cárdenas, E., Mondragón-Terán, P., Argentina, A., & Solís, E.-V. (2017). *Biología molecular del cáncer y las nuevas herramientas en oncología*. In *Rev Esp Méd Quir* (Vol. 22).

Química, F. D. E. (2006). Índice Páginas.

Rascón, R., González, M., Arroyave, M., & Borja, V. (2019). Incidencia, mortalidad y costos de la atención por cáncer de pulmón en el Instituto Mexicano del Seguro Social. *Salud Pública de México* [revista en Internet] 2019 [acceso 23 de Noviembre de 2021]; 61(3): 257. 61(3), 257–264. <https://www.scielosp.org/pdf/spm/2019.v61n3/257-264/es>

Reynaldo, G. M. R. (2020). The Final Origin of Cancer: Molecular Phylogeny. *CellBio*, 09(02), 100–108. <https://doi.org/10.4236/cellbio.2020.92005>

Reynoso-Noverón, N., & Torres-Domínguez, J. A. (2017). Epidemiología del cáncer en México: carga global y proyecciones 2000-2020 *Epidemiology of cancer in México: global burden and projections 2000-2020*. www.r-proyect.org

Rosenzweig, A., Blenis, J., & Gomes, A. P. (2018). Beyond the warburg effect: How do cancer cells regulate One-Carbon metabolism? In *Frontiers in Cell and Developmental Biology* (Vol. 6, Issue AUG). *Frontiers Media S.A.* <https://doi.org/10.3389/fcell.2018.00090>

Rottenberg, S., Disler, C., & Perego, P. (2021). The rediscovery of platinum-based cancer therapy. *Nature Reviews Cancer*, 21(1), 37–50. <https://doi.org/10.1038/s41568-020-00308-y>

Ruiz, M. C., Perelmuter, K., Levín, P., Romo, A. I. B., Lemus, L., -Fogolín, M. B., León, I. E., & Di Virgilio, A. L. (2022). Antiproliferative activity of two copper (II) complexes on colorectal cancer cell models: Impact on ROS production, apoptosis induction and NF- κ B inhibition. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 169(December 2021), 106092. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2021.106092>

Serment-Guerrero, J., Cano-Sanchez, P., Reyes-Perez, E., Velazquez-Garcia, F., Bravo-Gomez, M. E., & Ruiz-Azuara, L. (2011). Genotoxicity of the copper antineoplastic coordination complexes casiopeinas®. *Toxicology in Vitro*, 25(7), 1376–1384. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2011.05.008>

Siegel, R. L., Miller, K. D., Fuchs, H. E., & Jemal, A. (2022). Cancer statistics, 2022. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 72(1), 7–33. <https://doi.org/10.3322/caac.21708>

Silva-Platas, C., Villegas, C. A., Oropeza-Almazán, Y., Carrancá, M., Torres-Quintanilla, A., Lozano, O., Valero-Elizondo, J., Castillo, E. C., Bernal-Ramírez, J., Fernández-Sada, E., Vega, L. F., Treviño-Saldaña, N., Chapoy-Villanueva, H., Ruiz-Azuara, L., Hernández-Brenes, C., Elizondo-Montemayor, L., Guerrero-Beltrán, C. E., Carvajal, K., Bravo-Gómez, M. E., & García-Rivas, G. (2018). Ex vivo cardiotoxicity of antineoplastic casiopeinas is mediated through energetic dysfunction and triggered mitochondrial-dependent apoptosis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/8949450>

Trigos, A. S., Pearson, R. B., Papenfuss, A. T., & Goode, D. L. (2018). How the evolution of multicellularity set the stage for cancer. *British Journal of Cancer*, 118(2), 145–152. <https://doi.org/10.1038/bjc.2017.398>

Tu, S. M., Zhang, M., Wood, C. G., & Pisters, L. L. (2021). Stem cell theory of cancer: Origin of tumor heterogeneity and plasticity. *Cancers*, 13(16). <https://doi.org/10.3390/cancers13164006>

Ugone, V., Pisanu, F., Sanna, D., & Garribba, E. (2021). Interaction of the potent antitumoral compounds Casiopeinas® with blood serum and cellular bioligands. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 224(August), 111566. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2021.111566>

Unruhe, B., Schröder, E., Wunsch, D., & Knauer, S. K. (2016). An Old Flame Never Dies: Survivin in Cancer and Cellular Senescence. In *Gerontology* (Vol. 62, Issue 2, pp. 173–181). S. Karger AG. <https://doi.org/10.1159/000432398>

Valencia-Cruz, A. I., Uribe-Figueroa, L. I., Galindo-Murillo, R., Baca-López, K., Gutiérrez, A. G., Vázquez-Aguirre, A., Ruiz-Azuara, L., Hernández-Lemus, E., & Mejía, C. (2013). Whole Genome Gene Expression Analysis Reveals Casiopeína-Induced Apoptosis Pathways. *PLoS ONE*, 8(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054664>

Xu, Y., Zhang, Q., Lin, F., Zhu, L., Huang, F., Zhao, L., & Ou, R. (2019). Casiopeina II-gly acts on lncRNA MALAT1 by miR-17-5p to inhibit FZD2 expression via the Wnt signaling pathway during the treatment of cervical carcinoma. *Oncology Reports*, 42(4), 1365–1379. <https://doi.org/10.3892/or.2019.7268>