



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

APLICACIONES DEL ORO EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Febrero 2020

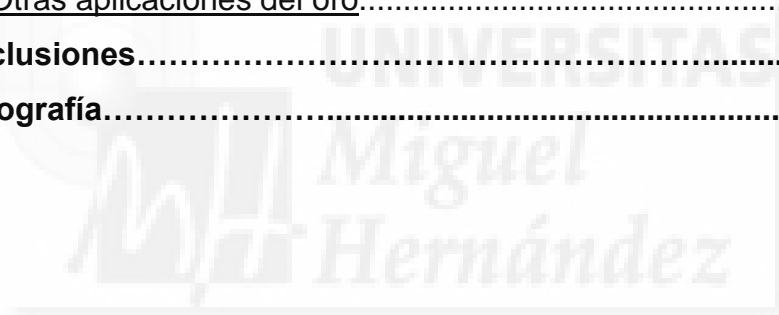
Autor: Julián Azorín Ruiz (exp 196)

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: Marta González Álvarez, Isabel González Álvarez

Índice

1. Resumen.....	3
2. Antecedentes.....	4
3. Objetivos.....	10
4. Material y métodos.....	11
5. Resultados y Discusión.....	12
<u>5.1. Nanopartículas de oro (AuNPs).....</u>	<u>14</u>
5.1.1. Fototerapia (PTT) y AuNPs.....	18
5.1.2. AuNPs como transportadores.....	21
<u>5.2. Compuestos de oro (AuNCs).....</u>	<u>23</u>
5.2.1. Fármacos anticancerígenos de oro (I).....	24
5.2.2. Fármacos anticancerígenos de oro (III).....	30
<u>5.3. Otras aplicaciones del oro.....</u>	<u>31</u>
6. Conclusiones.....	33
7. Bibliografía.....	35



1. Resumen

El cáncer destaca por ser actualmente una de las enfermedades más prevalentes y con mayor morbi-mortalidad que existen, a demás de por la creciente resistencia o falta de respuesta de algunos tipos celulares a los tratamientos disponibles (como ocurre con el carcinoma de mama triple negativo) y los efectos secundarios producidos por ellos. Debido a esto, se está retomando el estudio de la terapia anticancerígena con metales, entre ellos el oro, que asociado al auge de la investigación en nanotecnología, ha dado paso a una de las alternativas al cisplatino más prometedoras como son las nanopartículas (AuNPs) y nanocompuestos (AuNCs) de oro.

En el presente trabajo, se ha realizado una recopilación de estudios publicados a lo largo de la última década en las principales bases de datos (Pubmed y Cochrane), centrándonos en los tipos de estructuras de oro, sus mecanismos de acción y propiedades en el campo de la oncología, sin olvidar otras funciones de este metal que están siendo estudiadas, como son su capacidad frente a virus, bacterias y parásitos.

Hemos observado que no parece existir un consenso general sobre la definición de AuNPs y AuNCs de oro, llegando a utilizarse indistintamente, error que debería evitarse, ya que mientras las primeras no presentan actividad por si solas, los segundos si, sobre todo frente a la tiorredoxina (Trx) pieza clave en el estrés oxidativo celular. Los AuNPs por su parte han demostrado su capacidad de funcionar como transportadores de fármacos, siRNA o antígenos, y sus buenos resultados al asociarse a terapia fototérmica.

2. Antecedentes

El cáncer, definido por la R.A.E. como “enfermedad que se caracteriza por la transformación de las células, que proliferan de manera anormal e incontrolada”, según los datos extraídos por la OMS en 2018, mata a 9,6 millones de personas a nivel mundial (convirtiéndose en la segunda causa de fallecimiento, con 1 de cada 6, solo por detrás de las causas cardiovasculares) **(1)**. En el caso de España, el estudio realizado en 2014 mostró que 28,04% del total de muertes registradas durante ese año, se debió a algún tipo de cáncer **(2)**.

El coste anual estimado a nivel mundial para el tratamiento del cáncer en 2010 fue de 1,16 trillones de dólares, lo cual está motivando la búsqueda de nuevos tratamientos que no solo sean más eficaces sino también más eficientes **(1,2)**.

Entre los más prevalentes en hombres encontramos en orden decreciente pulmón, próstata y colorrectal, mientras que en las mujeres son mama, colorrectal y pulmón, y se estima que entre el 30-50% podrían ser evitables adquiriendo hábitos de vida saludables y mediante la realización de screening y autoexploraciones, aunque lamentablemente existen muchos tipos de tumores que debido a su agresividad (como el de páncreas o el microcítico de pulmón) o a la falta de alternativas terapéuticas y/o respuesta ante fármacos contra ellos (como el carcinoma de mama triple negativo), tienen un pronóstico desalentador.

Actualmente el tratamiento del cáncer se realiza de forma multidisciplinar e individualizada, dependiendo del tipo de cáncer que se diagnostique, su estadio, su localización, su progresión, la disponibilidad de tratamiento e incluso la preferencia del mismo por parte del paciente.

A los tratamientos oncológicos clásicos como la radio/quimioterapia y la cirugía, actualmente se suman alternativas como inmuno/hormonoterapia e incluso terapias dirigidas. No sólo se han desarrollado nuevos tratamientos, sino que

también se han adaptado o mejorado las ya existentes, como es el caso del uso los metales.

Desde la antigüedad se han utilizado metales como Au, Ag y Cu, en la cura de múltiples enfermedades. Los egipcios creían que el oro tenía poderes curativos y esto quedó reflejado en sus jeroglíficos. Plinio en su “historia natural” escrita sobre el 70 d.C introdujo una sección sobre las virtudes medicinales de oro, en la que cita a Marcus Varron quien decía que al añadir este metal a la miel se obtenía una cura para las verrugas. Los médicos árabes ya en su época registraron el oro como agente terapéutico contra enfermedades y en la edad media existía el remedio “Aurum potabile” que no es más que oro en forma potable.

Christopher Glaser (1663) prescribió preparaciones a base de oro para la terapia de fiebre continua o intermitente, siendo la dosis de cuatro a doce granos en vino o en una cucharada de caldo. De la misma manera, Frederic Hoffman, un famoso Médico alemán (1733), las recomendaba para fiebre reumática **(3)**.

El uso de oro en la medicina moderna se inició en 1890 cuando Robert Koch descubrió que el $K[Au(CN)_2]$ (o $[Au(CN)_2]^-$) funcionaba como bacteriostático contra el bacilo que lleva su nombre, por lo que posteriormente (1920) la terapia de oro comenzó a utilizarse para el tratamiento de la tuberculosis **(4)**. Al relacionarse más tarde el bacilo tuberculoso con la artritis reumatoide por la creencia errónea de que esta se producía por una infección bacteriana, se crearon fármacos con este metal para su tratamiento **(4, 5)**.

Pero sin duda, el metal que hasta el momento había supuesto unos de los grandes avances en el tratamiento del cáncer, fue el cisplatino, que comenzó a utilizarse en 1978 tras ser aprobado por la FDA **(6)**. Aunque fue sintetizado por el químico italiano Michele Peyrone ya en el siglo XIX, no fue descubierto hasta 1965, de manera accidental, por Barnett Rosenberg y sus colaboradores, investigadores de la Michigan State University, quienes estudiando el efecto de

los campos electromagnéticos sobre la inhibición de la división bacteriana, observaron que era el electrodo de platino quien producía la inhibición, y abrieron camino a la investigación de este metal en el tratamiento contra el cáncer, sobre todo de testículo (7).

Sin embargo, al tiempo que el cisplatino incrementaba en gran medida los resultados de las quimioterapias previamente utilizadas (desde el gas mostaza y las primeras drogas antagónicas del ácido fólico en 1940 hasta el metrotexato, pasando por la 6-MP, la vincristina o el 5FU), se acompañaba de importantes efectos secundarios, destacando su elevada nefrotoxicidad, y los problemas derivados de su citotoxicidad inespecífica, eficacia probada en limitados tumores sólidos y la creciente resistencia al mismo.

Por este motivo, actualmente se está extendiendo el estudio del oro (y se han aprobado otros metales, o modificaciones de los ya empleados, como el carboplatino, oxaliplatino o lobaplatino (**Figura 1**) hacia la terapia antitumoral.

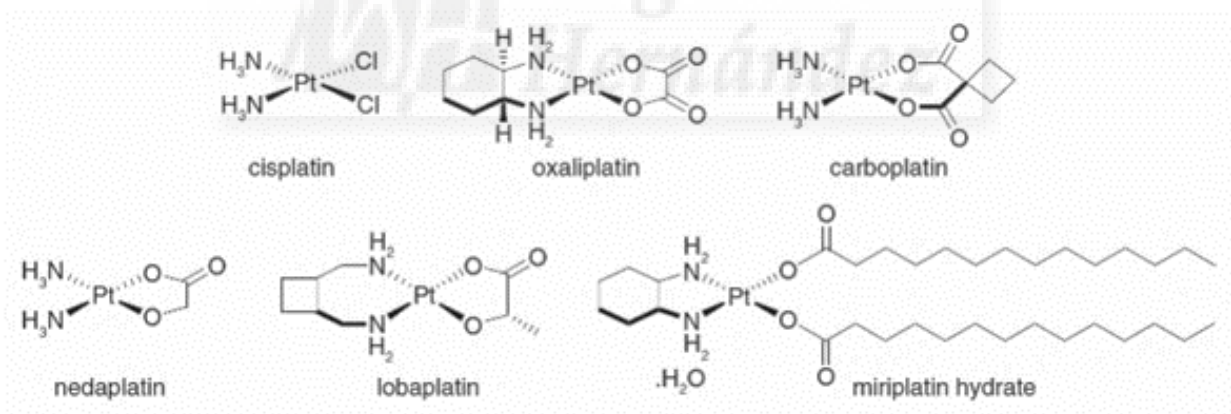


Figura 1. Fármacos aprobados con platino. Tomado de Simpson PV et al. *Future Med Chem* (2019).

A pesar de las limitaciones mencionadas del cisplatino, en comparación, son aun pocos los ensayos clínicos que estudian los tratamientos antitumorales con metales distintos al mismo o al oro. Ejemplos de algunos de estos metales son:

Rutenio

En 1970 se identificó su propiedad antitumoral, y se han obtenido compuestos (**Figura 2**) como el NAMI-A (imidazolium trans-imidazoledimethyl sulfoxide-tetrachlororuthenate III) o el KP1019/NKP-1339 que demuestran preclínicamente actividad frente a cánceres con resistencia a cisplatino, menor número de efectos secundarios, o en caso NAMI-A, fuerte actividad en caso de metástasis (**8**). Además, actualmente se está estudiando la potenciación de su efecto citotóxico mediante fototerapia (**9**) y la formación de un tercer compuesto con rutenio, el TLD1433 que se encuentra actualmente en estudio de Fase Ib en ensayos con pacientes con carcinoma de vejiga no-musculoinfiltrante.

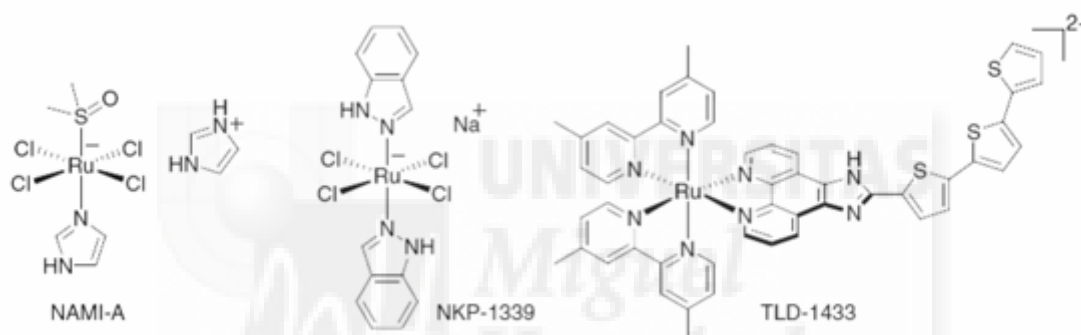


Figura 2. Fármacos con Rutenio candidatos a terapia antitumoral. Tomado de Simpson PV et al. *Future Med Chem* (2019)

Hierro

Debido al papel desempeñado por el hierro de manera natural en sendos procesos biológicos, se han estudiado compuestos con el mismo frente al cáncer, en especial los quelantes del hierro en el carcinoma colorrectal. Cerca de 400 análogos del ferroceno han sido estudiados por estas características, demostrando algunos de ellos su capacidad para inducir apoptosis o senescencia de las células tumorales (**10**). En la **Figura 3** podemos ver tres de estos compuestos, siendo el 1 y 2 testados in vitro frente a tres líneas celulares del carcinoma epitelial de ovario resistentes a cisplatino (mostrando mejores

resultados el primero) y el 3, in vivo, que promueve la apoptosis al tiempo que inhibe proteínas asociadas a la supervivencia de las células tumorales.

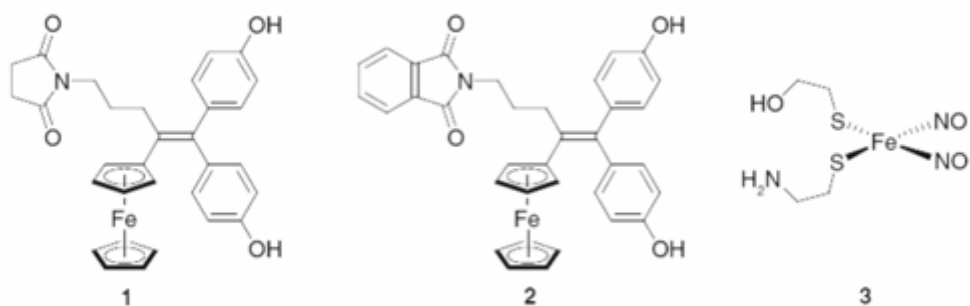


Figura 3. Análogos del ferroceno para terapia antitumoral. Tomado de Simpson PV et al. *Future Med Chem* (2019)

Rodio e Iridio

Actualmente no hay muchos ensayos clínicos con compuestos de estos metales, pero se está estudiando el efecto del compuesto de rodio (III) (**Figura 4**) como inhibidor de la TP53 del carcinoma de mama triple negativo, o del compuesto de iridio (III) que parece actuar en los procesos redox, generando un aumento de NAD⁺ en las células cancerígenas y aumentando su estrés oxidativo.

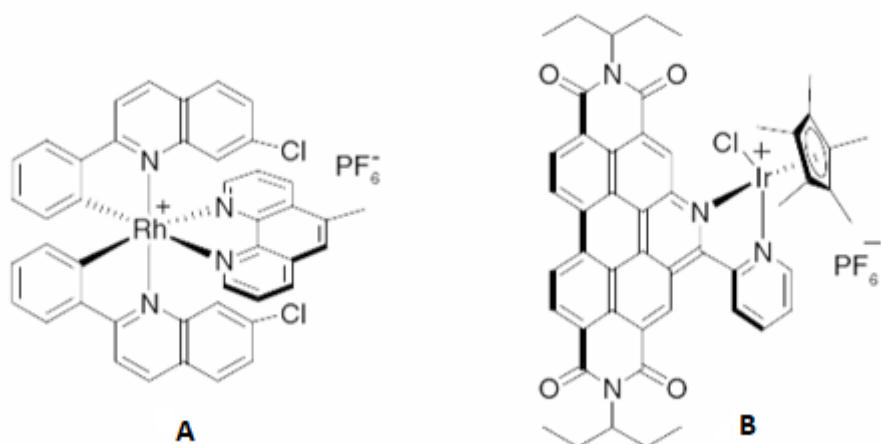


Figura 4. Compuestos de Rodio (III) (A) e Iridio (III) (B) en terapia antitumoral. Tomado de Simpson PV et al. *Future Med Chem* (2019)

Cobre

Biológicamente es necesario en muchos procesos catalíticos enzimáticos y se debate su papel en la angiogénesis necesaria para el crecimiento e invasión tumoral. Es por ello por lo que algunos compuestos (**Figura 5**) están siendo estudiados por su potencial efecto antitumoral, como el gluconato de cobre frente al glioblastoma recurrente (ensayo clínico en Fase II) o los compuestos de cobre (II) con ligandos de indometacina que son potentes inhibidores de la COX-2. Sus resultados frente al carcinoma de mama de células madre, están mostrando elevada selectividad y citotoxicidad por apoptosis mediada por mitocondrias.

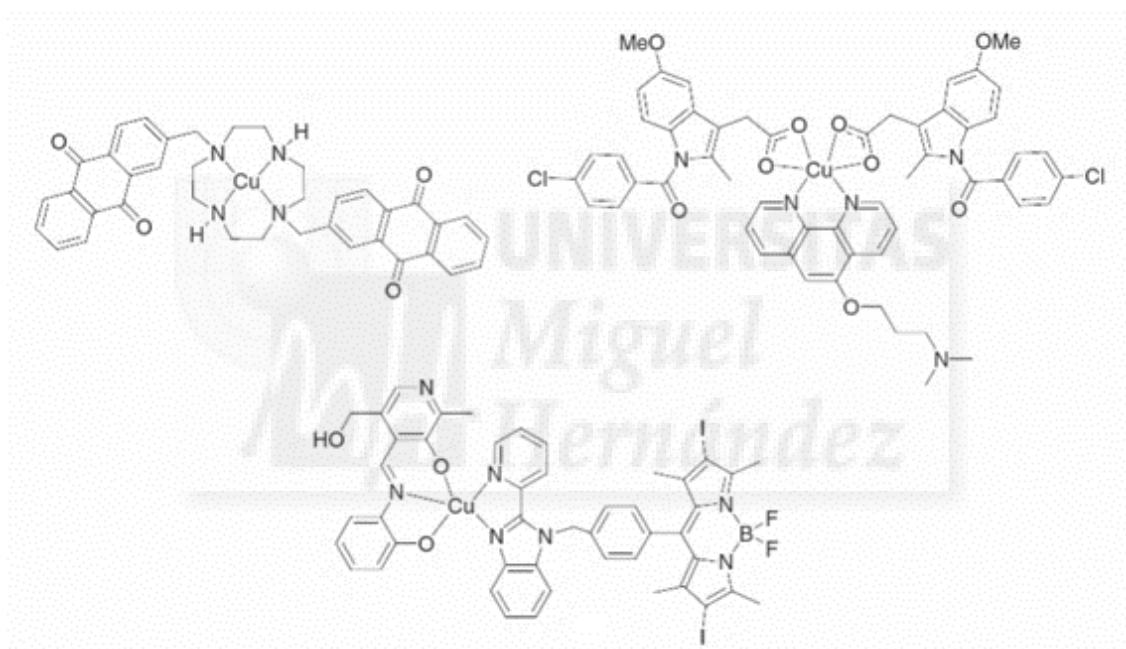


Figura 5. Compuestos de Cobre (II) en terapia antitumoral. Tomado de Simpson PV et al. *Future Med Chem* (2019)

Renio

A penas explorado en el mundo de la oncología, solo los compuestos de Renio (I) han demostrado cierta actividad antitumoral, en concreto frente a las líneas celulares de cáncer de páncreas. Algunos compuestos de la **Figura 6** como el 2 promueven la apoptosis, mientras el 1 y 3 muestran actividad citostática. Pero sin duda la opción más prometedora que presenta este metal es la que están estudiando **Knopf KM et al (11)** (compuesto 4) que ha demostrado ser más

potente que el cisplatino en algunas líneas celulares tanto sensibles como resistentes a este último. Aunque su mecanismo de acción aún es desconocido, parece que su papel es frenar el ciclo de la célula tumoral en la fase G2/M y aumentar el estrés oxidativo de las mismas.

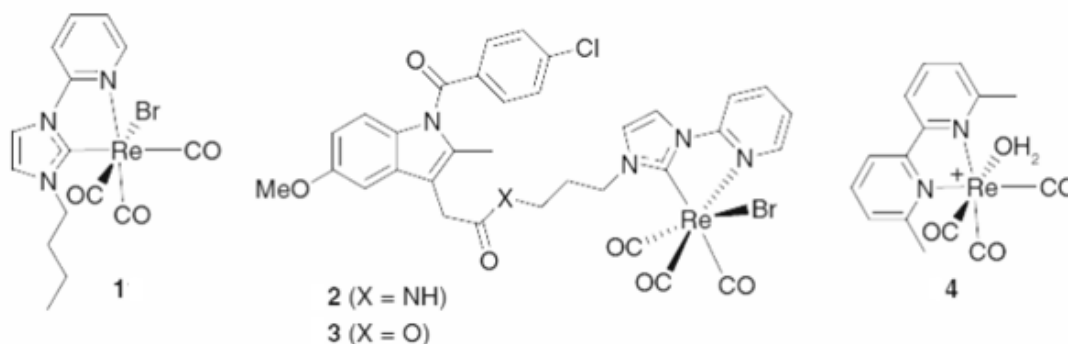


Figura 6. Compuestos de Renio (I) en terapia antitumoral. Tomado de Simpson PV et al. *Future Med Chem* (2019)

Pero sin duda, independientemente del avance en el estudio de las aplicaciones de cada uno de estos elementos, la revolución en el tratamiento del cáncer con metales se está produciendo por su asociación a la nanotecnología. Las principales ventajas de las nanopartículas son la elevada solubilidad y la capacidad de atravesar barreras (como la hemato-encefálica) que consiguen gracias a su pequeño tamaño, un factor esencial para la efectividad de un fármaco. A demás, presentan la posibilidad de realizar terapias dirigidas a dianas concretas, que se traduce en la necesidad de menores dosis de fármacos y también una menor toxicidad.

3. Objetivos

El objetivo principal de este trabajo es profundizar y darle visibilidad al uso del oro como tratamiento del cáncer, que aun siendo menos conocido en esta materia que otros metales (como el cisplatino), presenta beneficios muy

importantes sobre todo en lo que respecta a la disminución de efectos secundarios.

Como objetivos específicos definimos:

1. Aplicación de nanopartículas de oro en el tratamiento del cáncer:
Propiedades, tipos y mecanismos.
2. Aplicación de compuestos de oro en el tratamiento del cáncer:
Propiedades, tipos y mecanismos.
3. Determinar otras aplicaciones del oro

Y por último y no menos importante, aprender a realizar una revisión bibliográfica.

4. Material y métodos

Dado que este trabajo es una revisión bibliográfica sobre las actuales aplicaciones del oro en el tratamiento del cáncer, se han empleado distintas estrategias de búsqueda:

a) Palabras claves o MeSH

Gold nanoparticles; gold compounds; neoplasms; gold/therapeutic use; photothermal therapy; antineoplastic agents; cisplatin/pharmacology; metals; Auranofin.

b) Bases de datos

Pubmed; Cochrane; ClinicalTrials.gov

c) Otros

Google académico; Wikipedia; diccionario R.A.E; WHO web.

Para seleccionar los artículos más adecuados a nuestro trabajo se re revisaron en primera instancia los abstracts y conclusiones, utilizando los siguientes criterios de inclusión y exclusión (**Figura 7**):

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none"> ✓ artículos en ingles ✓ artículos con una antigüedad no superior a 15 años ✓ Clinical Trial, Review ✓ Humanos 	<ul style="list-style-type: none"> × Artículos que no se encuentren en ingles o castellano. × Artículos anteriores a 15 años (excepto para antecedentes)

Figura 7. Criterios inclusión y exclusión TFG

5. Resultados y Discusión

Debido a los efectos secundarios y problemas encontrados con algunas de las actuales terapias del cáncer, se han empezado a estudiar otros métodos y componentes como el oro. La cirugía está limitada por la extensión, la resecabilidad y la accesibilidad del tumor. La quimio y radioterapia pueden destruir colateralmente células sanas **(12)**.

El cisplatino, principal metal empleado actualmente contra cáncer fue aprobado en 1978 por la FDA y aunque ha demostrado su eficacia, induce resistencia tras un periodo corto de tiempo, tiene poca selectividad hacia células cancerígenas, un estrecho espectro de acción y presenta como efecto secundario principal nefro/neurotoxicidad (para reducirla se administraban ditiocarbamatos horas después del cisplatino para prevenir su fuerte e irreversible unión a las enzimas renales que contuviesen sulfuro).

Frente a esta nefrotoxicidad del cisplatino, el oro presenta unos resultados muy alentadores, reflejados en estudios como el de **Das S et al (13)** que demostraron la baja hepatotoxicidad y nefrotoxicidad de las nanopartículas de oro en sistemas de ratones murinos o el de **Nardon C et al (6)**, donde se ha demostrado que la rápida excreción del oro en las primeras 48h (>89% a través de las heces frente a un 10% renal) se traduce en una disminución de los biomarcadores de daño renal y la no acumulación de oro en los tejidos. También se demostraron que la dosis letal es tres veces mayor que el valor de referencia para el cisplatino.

Esta aparente alta biodegradabilidad del oro está enfrentando a diferentes expertos ya que la mayor parte de los estudios tienen un periodo de seguimiento corto y aun no se conoce su posible toxicidad a largo plazo. Aunque para muchos el oro es un metal inerte para el organismo, en 2001 la Sociedad Americana de Dermatitis de Contacto, lo nombró “alérgeno del año” basándose en la alta frecuencia de alergias de este tipo debidas a su uso (reacciones en pacientes con coronas dentales de oro o stents coronarios de oro, uso de joyería, ...). El mecanismo que relaciona al oro con la dermatitis parece ser su capacidad de ionización lenta en contacto con la dermis favoreciendo su absorción y posterior haptización **(3)**.

Existen diferentes formas en las que el oro es sintetizado para utilizarse como tratamiento (por ejemplo, en el cáncer, tema que nos atañe) y que se dividen en nanopartículas (AuNPs) y nanocompuestos (AuNCs) **(Figura 8)**. La gran diferencia entre ambos es la actividad intrínseca de los mismos y su eliminación. Mientras que las AuNPs pueden funcionar como transportadores de fármacos a las células (al no tener actividad por sí mismas) y se acumulan en algunas partes del organismo, los AuNCs sí que tienen actividad por si sola y pueden ser eliminados más fácilmente **(14)**.

Aun encontrando estas diferencias, hoy en día siguen siendo muchos los autores que confunden ambos términos al redactar los artículos, hecho que complica la búsqueda de información.

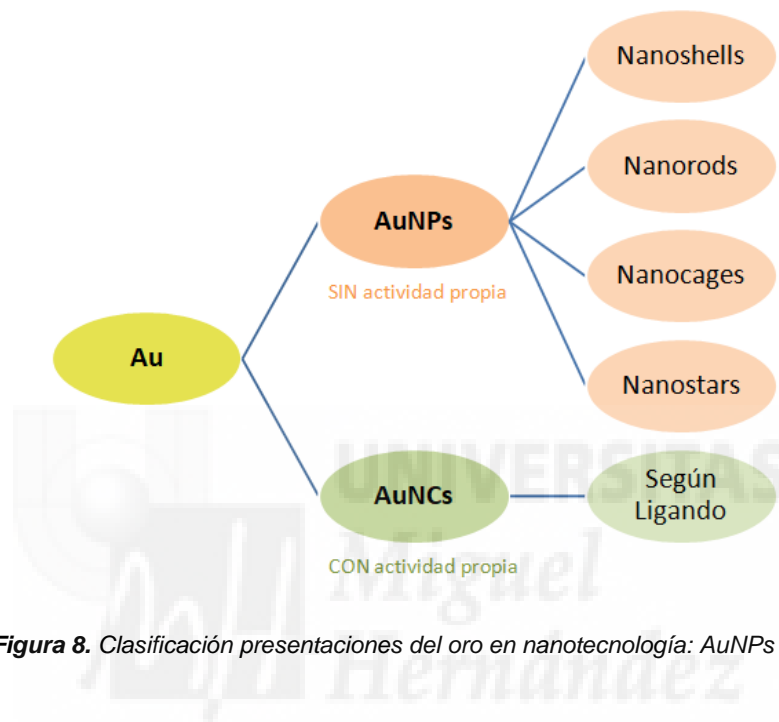


Figura 8. Clasificación presentaciones del oro en nanotecnología: AuNPs y AuNcs.

5.1. Nanopartículas de Oro (AuNPs)

Según la American Society for Testing and Materials (ASTM) las nanopartículas comprenden longitudes desde 1 hasta 100 nm y con 2 o 3 dimensiones. Entre las más estudiadas destacan las nanopartículas de oro y las de hierro (15).

Dentro de las AuNPs podemos diferenciar 4 tipos (Figura 9): nanorods (nanobarras), nanoshell (nanoesferas), nanocages (nanocajas) y nanostars (nanoestrellas) (14).






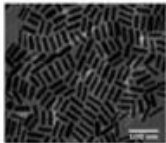
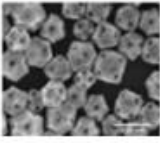

	Nanoesferas	Nanobarras	Nanocajas	Nanoestrellas
Conformación				
Microscopio electrónico de barrido				
Características	Carcasa de recubrimiento de núcleo	2 picos de resonancia	Capacidad de carga de fármacos	Gran área de superficie para bioconjugación
Estado de desarrollo en PTT	Ensayos clínicos: pulmón, próstata, cabeza y cuello.	Preclínico		

Figura 9. Características de los cuatro tipos de AuNPs más empleados. Información obtenida de Riley RS et al. *WIREs Nanomed Nanobiotechnol* (2017).

Las AuNPs tienen una gran variedad de usos, de los que nos centraremos en su capacidad para el diagnóstico y terapia contra el cáncer. Son los más utilizados debido a su facilidad de síntesis, su funcionalización, su característica de ser inertes, no “tóxicos”, y sus propiedades fotofísicas. Otra de las características de los AuNPs a tener en cuenta es que deben ser fácilmente conjugables con los fármacos que se pretende transportar, y para ello las nanoestrellas son las que mayor capacidad de conjugación presentan (elevada relación densidad-volumen). No obstante, este mayor tamaño tiene más probabilidad de ser reconocido por el sistema inmune, y por tanto más rápidamente eliminado, por lo que se debe encontrar un equilibrio **(14)**.

Ya en los años 50, Rubin H. Flocks implementó una terapia con oro coloidal a una serie de 1515 pacientes con cáncer de próstata, que estudió durante 25 años, resultando en un incremento de la supervivencia **(16)**.

En 2008 se introdujo en ensayos clínicos el AuroShell® de N. Halas y J. West utilizado actualmente en estudios CLINICOS como Aurolase y siendo efectivo contra el cáncer de próstata

Las AuNPs actúan de la siguiente manera:

Las células tumorales se valen de un sistema de neo-formación vascular (angiogénesis) para suplir su mayor necesidad de nutrientes para su crecimiento y división. Las AuNPs penetran mejor en estos nuevos vasos ya que a diferencia de los vasos normales, tienen un endotelio mas desorganizado que confiere grandes brechas por las que pasan fácilmente los conjugados de tamaño nanométrico.

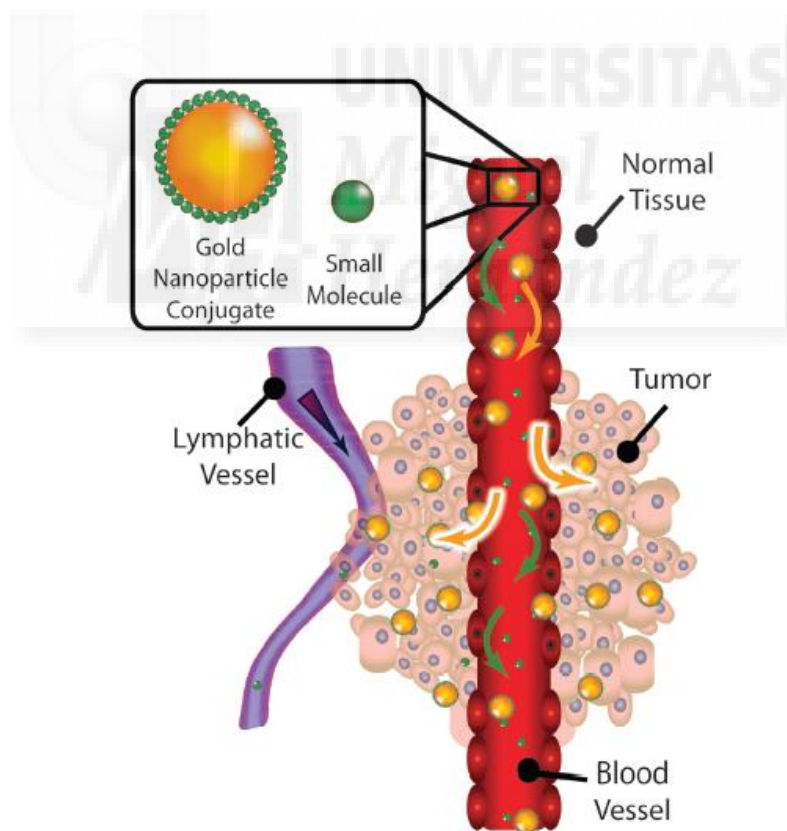


Figura 10. Mecanismo de entrada de AuNPs en la vascularización tumoral. Tomado de Dreaden EC et al. *Chem Soc Rev* (2011)

En la **figura 10** podemos observar como el aumento del flujo sanguíneo que llega a las células tumorales, sumado a la facilidad de penetración de los AuNPs y a una disminución del drenaje del intersticio tumoral por compresión del sistema linfático (efecto masa tumoral), da como resultado un aumento de la retención de los AuNPs (aumenta absorción, disminuye excreción) **(17)**.

Por ello es muy importante estudiar el tamaño óptimo de las nanopartículas para la mayor penetración y retención (EPR) en función de las características del tumor (organización de los vasos linfáticos, “fuga” de su vascularización y densidad de la matriz extracelular del tumor) **(14)**.

Se están empezando a abrir líneas de investigación (en la rama de materiales para la salud del ICMM del CSIC) que estudian la posibilidad de generar unas “nanoplataformas de AuNPs”, con el objetivo de poder diagnosticar y a la vez tratar distintos tipos de cáncer, de forma que todo el proceso sea menos cruento, más individualizado, más rápido y con menor efectos secundarios.

En cuanto a la forma de administración de estas AuNPs, hay estudios como el de **Carmona F et al (18)** donde se han funcionalizado los probióticos con AuNPs y nanopartículas magnéticas de hierro para que puedan visualizarse con el microscopio de fluorescencia. De ahí nació otra posible estrategia junto a los probióticos (como el lactobacillus y biopolímeros de origen microbiano) recubriéndolos con algunos compuestos (como los biscardenos que son solubles en agua) por medio de interacciones electroestáticas, lo cual parece hacerlos efectivos para el tratamiento del cáncer de colon según los resultados preliminares de los estudios llevados a cabo por la Prof. Maria Concepcion Gimeno Solia. Con terapias como esta podría conseguirse incluso una mejor adherencia a los tratamientos y menos hospitalización debido a su fácil administración incluso domiciliaria, oral en forma de batidos

5.1.1. Fototerapia (PTT) y AuNPs:

Debido a los beneficios de los AuNPs presentados anteriormente, su uso junto a fototerapia lleva unos años estudiándose en profundidad en modelos animales que incluso ha pasado ensayos clínicos sobre la ablación tumoral, como el que se está llevando a cabo actualmente por **Nanospectra Biosciences Inc. (19)** (estudio con identificador NCT02680535 que comenzó en febrero de 2016 y tiene prevista su finalización en Julio de 2020) sobre la fusión de imagen y biopsia en combinación con nanopartículas asociadas a PTT para la ablación del tejido tumoral prostático. Estos laboratorios, donde trabajan en la actualidad Hallas y West (quienes ya hemos comentado antes, introdujeron el AuroShell) llevan a cabo gran parte de los estudios clínicos piloto **(20)** que actualmente estudian esta asociación AuNPs-PTT-ablación tumor prostático.

La PTT se puede utilizar de manera individual como tratamiento antitumoral, su efecto se puede potenciar al combinarse con quimio/inmunoterapia o terapia génica, consiguiendo un mayor éxito en la eliminación del tumor a menor dosis requerida de cada terapia por separado. Esto se consigue sobretodo eliminando un gran impedimento que presenta la PTT: la no afectación de células tumorales o metástasis que se encuentren fuera del campo de irradiación (y que aumentan la probabilidad de recurrencia) **(14)**.

Esta sinergia de dos tratamientos antitumorales fue estudiada por **Hauck et al (21)**, quienes demostraron que la PTT de baja intensidad iniciaba la apoptosis de células cancerosas de un área seleccionada, sensibilizándolas al efecto que produciría sobre ellas el cisplatino posteriormente.

Como ya hemos señalado, las AuNPs no tienen actividad intrínseca y necesitan ser “activadas” por fototerapia laser, pero este no es el único motivo por el cual son idóneas para convertirse en los principales mediadores de la PTT. **Grosjes T et al (22)** publicaron que las AuNPs son también altamente biocompatibles, muy eficientes en la conversión de luz a calor (dictada por las

dimensiones tanto en tamaño como en forma y superficie) y tienen fácil penetración en el tumor debido a sus pequeñas dimensiones.

Los AuNPs utilizados en PTT se diseñan para absorber la máxima luz cercana al infrarrojo (650-850nm) o en la segunda ventana al infrarrojo (950-1350nm) porque estas longitudes de onda penetran de manera segura y profunda en el tejido (unos 2-3 cm para primera ventana y hasta 10cm para segunda ventana en los estudios más recientes) para alcanzar los AuNPs incrustados en el tumor. Una característica importante es que las dimensiones se puedan ajustar para una absorción máxima dentro de estas regiones, ya que de otro modo se pondría en peligro la viabilidad de las células sanas circundantes **(22)**.

En general los AuNPs no esféricos son más eficientes en la transducción fototérmica que los esféricos, y en estos últimos, se prefiere que el tamaño sea lo menor posible. No obstante, los únicos que se encuentran actualmente en ensayos clínicos son los esféricos (lo no esféricos están en fase de desarrollo preclínico).

La facilidad de presentación de los AuNPs a las células tumorales se debe a que, tras su administración intravenosa, las nanopartículas se recubren de proteínas séricas formando una corona y que alteran su identidad biológica además de facilitar su reconocimiento por el sistema fagocítico mononuclear. Para asegurar que las proteínas que recubrirán las AuNPs son las requeridas para el fin con el que queremos utilizarlas, sean biocompatibles y que se mantengan más tiempo en la circulación, los AuNPs a menudo son recubiertas antes de la administración con polietilenglicol (su longitud y densidad disminuye su velocidad de eliminación), agentes de direccionamiento y moléculas terapéuticas **(14)**.

Los AuNPs más utilizados son los nanoshells recubiertos de PEG, también conocidos como Auroshells **(Figura 11)** (comercializados por Nanospectra

Biosciences Inc.). Son los más avanzados y desarrollados que se evalúan en ensayos clínicos, los cuales miden la seguridad y eficacia en cáncer de pulmón, cabeza y próstata.

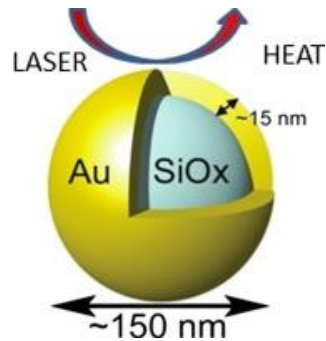


Figura 11. Auroshell ®. Tomada de Paithankar D et al. *J Control Release* (2015).

La PTT no solo actúa sobre las AuNPs sino también sobre el propio organismo del paciente:

- aumenta la permeabilidad de los vasos tumorales y la membrana celular
- daño en el ADN intracelular y desnaturalización de proteínas

Las investigaciones actuales sobre la PTT diferencian dos tipos de muerte celular que se inducen con su uso, encontrándonos:

- d) PTT convencional/ alta E: calentamiento rápido, necrosis celular, efectiva para ablación de tumores establecidos, pero puede inducir efectos adversos (aumento de inflamación y mayor crecimiento tumores secundarios)
- e) PTT baja E: apoptosis celular y puede conducir a respuestas inmunogénicas beneficiosas (disminuye inflamación por aumento de TGFβ por fagocitos)

Dependiendo de una serie de factores que modifiquemos, se puede inducir una PTT de alta o baja E (cambiando las condiciones de irradiación, las propiedades fototérmicas de AuNPS o la concentración de estas en el tejido afecto) pero siempre será más efectivo y seguro combinar cualquiera de las dos opciones con otra terapia antitumoral. Por ejemplo, una combinación estudiada es la de PTT junto a inmunoterapia, debido a que la irradiación de las células tumorales hace que estas liberen antígenos y proteínas de choque térmico, los cuales serán capturados por las células presentadoras de antígenos potenciadas por la inmunoterapia.

Actualmente no hay una técnica de imagen concreta que permita la confirmación visual de que los AuNPs se han acumulado adecuadamente dentro de los tejidos/estructuras para los que han sido dirigidos o que se ha alcanzado la temperatura idónea. Se cree que las técnicas de imagen fotoacústica (PA), tomografía de coherencia óptica (OCT) y la resonancia magnética termal (MRTI) podrían ser una buena solución, no obstante, todavía no hay estudios al respecto **(14)**.

5.1.2. AuNPs como transportadores:

Respecto a esta capacidad de funcionar como carrier, encontramos diferencias entre los resultados de toxicidad según el material junto al que se sintetizan. En algunos trabajos se estudió la toxicidad del tratamiento con doxorubicina transportada por AuNPs con cubierta de ácido poliaspártico **(23)** o goma de xantano **(24)** demostrándose una mayor capacidad antitumoral, pero diferencias en efectos secundarios entre ambos y con respecto al tratamiento de solo doxorubicina. En el primer estudio la toxicidad de la asociación AuNPs-doxorubicina fue menor que doxorubicina sola, mientras que en el segundo, la toxicidad de la asociación fue 3 veces mayor.

En otro estudio como el de **Castro S et al (25)** se observó que las AuNP recubiertas de polietilenglicol (PEG) para el transporte de Bortezomib, mejoraban su actividad citotóxica frente a la línea celular Du145 del carcinoma de próstata.

Hemos encontrado también estudios de fase I como el de **Libutti et al (26)**, quienes demostraron que su compuesto CYT-6091 (formado por la unión de rhTNF, AuNPs de 27nm y PEG) permitía administrar dosis mayores de rhTNF a pacientes con distintos tipos de cáncer sin que apareciesen los efectos tóxicos relacionados con las dosis habituales.

También se ha demostrado su eficacia como vectores genéticos del siRNA (ARN de interferencia) que puede silenciar al Bag-1, el cual es regulador positivo del Bcl-2. El Bcl-2 se encuentra muy expresado en tejido tumoral (particularmente en el de colon) y facilita el desarrollo de metástasis por su efecto antiapoptótico, dando lugar a un peor pronóstico en los pacientes con esta alteración **(27)**.

Un inconveniente que encontraron **Braun et al. (28)** de estos conjugados siRNA-AuNP es que tras la endocitosis pueden quedar atrapados en compartimentos intracelulares. Para solventarlo, se puede emplear PTT cuya energía lleva a la lisis del endosoma y por tanto libera estos conjugados al citosol.

A demás, **Sardo C et al (29)** demostraron que se podía conseguir mayor estabilidad coloidal de las nanoestrellas de oro utilizando recubrimientos de polímeros anfipáticos biocompatibles como el SH-PEG3000-NH₂, que empleando simplemente PEG lineal.

Otra aplicación se encuentra en la inmunoterapia, donde la alta afinidad de las nanoesferas de oro de entre 15-50nm por los antígenos hacen posible su eficiente transporte hacia las células tumorales, activando así el sistema inmunitario (induciendo macrófagos y células dendríticas) **(H)**.

5.2. Compuestos y nanocompuestos de Oro (AuNCs)

Como ya hemos indicado antes, los compuestos de oro sí que tienen actividad por si misma (ya que el Au tiene actividad antitumoral) y son los tipos de ligandos que añadimos los que finalmente consiguen que los AuNCs tengan mejores propiedades y menos efectos adversos dirigiéndolos contra unas células concretas. Esto es así ya que el oro no tiene una diana celular concreta (a diferencia del cisplatino, cuya diana es el ADN) sino que se coordina muy bien con enzimas que tienen el grupo cisteína como la tiorredoxina de las mitocondrias sobre expresada en células tumorales donde elimina el estrés oxidativo de esta célula, por lo que, si el Au inhibe esa enzima, mata a la célula tumoral por el estrés oxidativo que produce.

La estructura básica (**Figura 12**) de estos compuestos de oro consta de:

Ferroceno (propiedades redox) y/o tiofeno (R)

Tiol (S) o aminoácido (AA)

Oro (Au)

Fosfina (P) (ayuda a que el complejo entre en la célula por su lipofilia).



Figura 12. Estructura patrón de compuestos de Oro

A esta estructura básica se le pueden hacer modificaciones (en los ligandos, en el número de Au, ...), incluso generando dipéptidos y tripéptidos, como el derivado de glutatión combinado con Au o el selenoglutatión, que está dirigido específicamente contra la tiorredoxina reductasa (**31**). Otra opción es añadir como ligando cromóforos orgánicos o especies metálicas luminiscentes para facilitar su trazabilidad una vez administrados al paciente (**32,33**). La finalidad

subyacente de todos los cambios que se realicen en la estructura básica será aumentar la biodisponibilidad del mismo, conservando o mejorando su actividad biológica.

Los AuNCs que se están desarrollando ahora mismo tienen actividad antitumoral, antibacteriana (contra S.Aureus, probablemente muy útil en casos de resistencias e inmunodeprimidos) y antiVIH (**31**) y se está estudiando su citotoxicidad, interacción con ADN, enzimas y el tipo de muerte celular que producen.

Los tipos de compuestos de oro que se emplean y estudian actualmente en terapia antitumoral son:

5.2.1. Fármacos anticancerígenos de Oro (I)

A) Complejos de Oro (I) fosfato.

La estructura básica que siguen estos compuestos es L-Au-X. El compuesto principal de estos complejos es el Auranofin, y es el modelo en el que se basan los nuevos que están en desarrollo, como los complejos simples de oro con cloro y fosfato que siguen la estructura anterior, que han demostrado características similares al Auranofin (**Figura 13**).

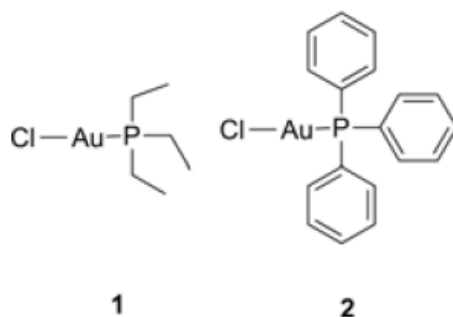


Figura 13. Ejemplos de complejos oro (I). Tomado de Casini A. et al. *Met Ions Life Sci* (2018).

El Auranofin (AUF) es un AuNC con un enlace Au-S estabilizado por un trietilo grupo fosfina (**Figura 14**), aprobado por la FDA en 1985, que actualmente se encuentra en ensayos clínicos para leucemia, cáncer de pulmón, mama y ovario. Se ha demostrado mediante modelos tanto in vitro como in vivo su actividad antitumoral, que se basa en su capacidad para inhibir la tiorredoxina reductasa (TrxR), una flavoenzima que junto a la tiorredoxina (Trx) forma uno de los principales sistemas de defensa antioxidantes, requerido para la supervivencia celular, están involucradas en la homeostasis redox, transcripción, regulación de la proliferación y replicación celular. Cuando se sobreexpresan, confieren un mal pronóstico (**34**).

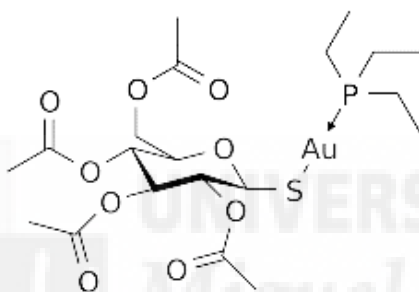


Figura 14. Auranofin. Tomado de Wikipedia.

El Auranofin inhibe la TrxR1 y TrxR2, disminuyendo la forma reducida e incrementando la forma oxidada de la Trx en las células diana (**Figura 15**).

Forma reducida Trx: en esta forma aumenta la proliferación celular, se activa la transcripción de factores que regulan la expresión génica y suprimen los programas de muerte celular, esto lleva a la supervivencia celular

Forma oxidada Trx: en esta forma se conduce a un aumento de las especies reactivas ROS, lo que lleva a una acumulación de proteínas oxidadas, a un ADN dañados y por último a la apoptosis y muerte celular.

Por lo que suprimir el sistema antioxidante produce un aumento del estrés oxidativo e inhibe el crecimiento tumoral.

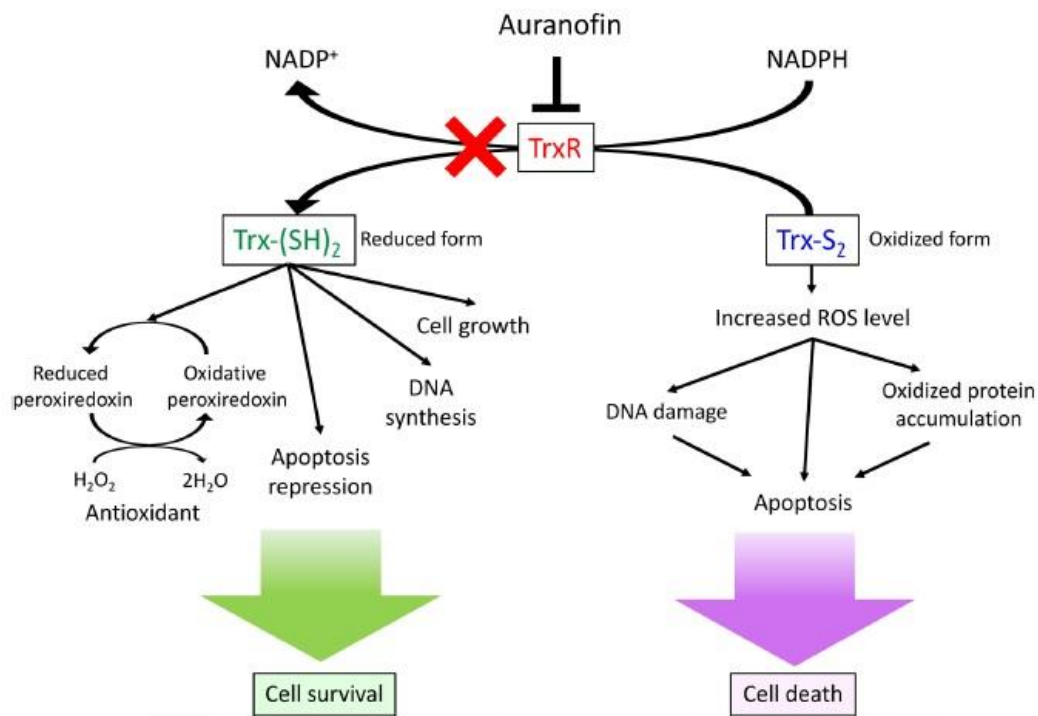


Figura 15. Esquema de acción del Auranofin sobre la TrxR. Tomado de Onodera T et al. *Chem Pharm Bull* (2019).

En cuanto a la farmacocinética del Auranofin, los resultados actuales de la evaluación en humanos (34) muestran las siguientes características:

- La práctica totalidad del fármaco es absorbida en el tracto gastrointestinal en los primeros 20 min tras la administración vía oral.
- El 25% de la dosis inicial es capaz de detectarse en plasma y se encuentra mayoritariamente unida a la albumina.
- Su concentración alcanza 60-90 µg/L dentro de las 2 primeras horas.
- Tiene una vida media de 17-25 días y se elimina del organismo en un promedio de 55 días.
- En cuanto a la eliminación, un 85% es en heces y un 15% renal.

A demás, líneas de investigación como la de **Hatem E et al (35)** han estudiado su combinación con vitamina C (VC) como posible tratamiento del cáncer de mama triple negativo (TNBC) y potencialmente de otros canceres con expresión de la prostaglandina-reductasa 1 (PTGR1) o con similares propiedades redox. Este reciente estudio ha validado in vivo (ratones con células tumorales MDA-MB-231 implantadas) que la combinación de AUF y vitamina C es muy eficiente para el tratamiento del TNBC, debido a la elevada citotoxicidad sinérgica y mediada por peróxido de hidrogeno, sin notables efectos secundarios como alteraciones en la analítica sanguínea, pérdida de peso, necrosis renal o hepática, durante las dos semanas de tratamiento.

El estudio se basó en la comparación de cuatro combinaciones farmacológicas distintas frente a placebo (tapón fosfato salino): AUF 10mg/kg, VC 4g/kg, AUF 5mg/kg + VC 4g/kg (A/V1) o AUF 10mg/kg + VC 4g/kg (A/V2).

Los resultados mostraron que la regresión tumoral tras 15 días de tratamiento era estadísticamente significativa en los ratones con las combinaciones de AUF+VC, siendo mayor el porcentaje de regresión a mayor cantidad de AUF (A/V2) (**Figura 16**). También podemos observar la necrosis masiva de células tumorales producida por la combinación más potente (A/V2) de manera más visual en estas imágenes de las biopsias teñidas con hematoxilina eosina al inicio y a los 15 días posteriores (**Figura 17**).

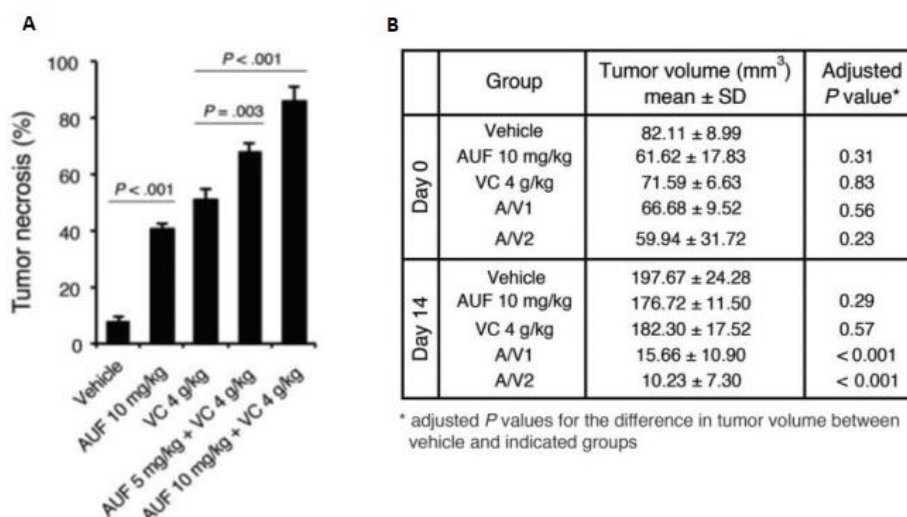


Figura 16. A) Cuantificación de la necrosis tumoral (%) producida con cada combinación de tratamiento. B) Datos del tamaño tumoral (mm³) al inicio y a los 14 días de tratamiento con las combinaciones de tratamiento. Tomado de Hatem E et al. *J Natl Cancer Ins* (2018)

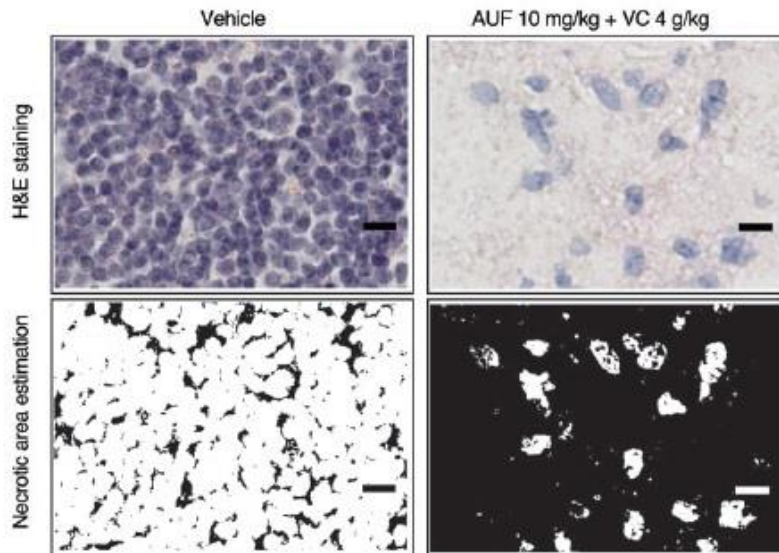


Figura 17. Imagen de secciones tumorales vistas con tinción hematoxilina eosina comparando resultados al tratar con placebo vs AV2. Tomado de Hatem E et al. *J Natl Cancer Ins* (2018)

Finalmente, también han concluido que los niveles de expresión de la PTGR1 están ligados a la sensibilidad de esta combinación AUF/vitamina C, y por lo tanto el potencial de esta enzima como biomarcador predictivo tanto de la eficacia del tratamiento como de la elegibilidad de los candidatos que responderán mejor a la terapia.

Demostrada la viabilidad de esta asociación, supone una gran alternativa para la terapia de este tipo de cáncer de mal pronóstico, que al no poderse beneficiar de nuevos tratamientos como el Trastuzumab (diseñado contra carcinomas con receptor HER2/Neu positivo, que el TNBC no posee) o la hormonoterapia (tiene receptores hormonales negativos), en la actualidad únicamente cuenta con ciertas formulas quimioterapia.

B) Complejos de Oro (I) organometálicos

Debido a la mayor estabilidad que presentan los enlaces metal-carbono, en los últimos años los complejos organometálicos están ganando mucha importancia. Ejemplo de esta mejoría en la estabilidad es el carbono N-heterocíclico (NHC) o ligandos alquinilo, ligandos fuertes que pueden coordinarse con varios metales de transición, entre ellos el Au.

Complejos como el de la **figura 18** tienen un ligando secundario de Cl el cual es fácilmente reemplazable por el tiol o grupo selenol de la TrxR, obteniendo así un inhibidor muy potente.

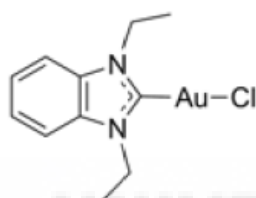


Figura 18. Ejemplo de complejo de oro (I) organometálico. Tomado de Casini A et al. *Met Ions Life Sci* (2018).

En la figura 19 (**36**) podemos observar la evolución en el diseño del complejo 1, que aun siendo potente para la inhibición de la TrxR in vitro, presentó problemas de solubilidad in vivo, lo que condujo a la modificación de sus ligandos dando como resultado las figuras número 2 y 3. La importancia de este diseño se centra en la capacidad de activación de las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK) así como las chaperonas HSP27.

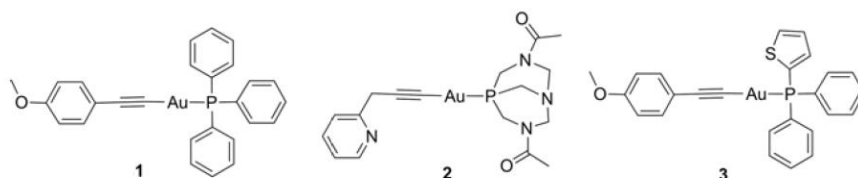


Figura 19. Ejemplos de complejos de oro (I). Tomado de Casini A et al. *Met Ions Life Sci* (2018).

5.2.2. Fármacos anticancerígenos de oro (III)

Aun teniendo una estructura similar a los fármacos anticancerígenos basados en platino (II), el problema del ion oro (III) es que en condiciones fisiológicas se reduce fácilmente a oro (I) u oro (0), comprometiendo su estabilidad. El gran desafío actual es mejorar esa estabilidad mediante ligandos

A) Complejos de oro (III) con ligandos tetradentados

Zou T. et al (37) estudiaron in vitro e in vivo del complejo tetrafenilporfirina de oro (III) (**Figura 20**) mostraron su alta efectividad frente a metástasis de carcinoma nasofaríngeo e inhibía el crecimiento tumoral en ratones portadores de cáncer de colon, neuroblastoma, melanoma y cáncer de ovario resistentes a cisplatino. Además, se demostró una mejora en su actividad anticancerígena mediante la encapsulación con polímeros (ej: PEG).

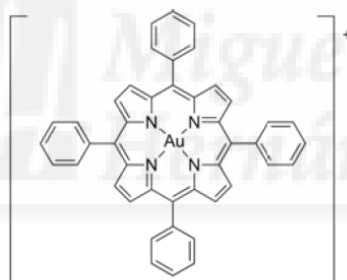


Figura 20. Tomado de Casini A et al. *Met Ions Life Sci* (2018).

B) Complejos de oro (III) con ligandos tridentados

El complejo binuclear de oro (II) fosfano (**Figura 21**) ha mostrado una inhibición prometedora del crecimiento tumoral y una baja toxicidad subcronica en estudios in vivo.

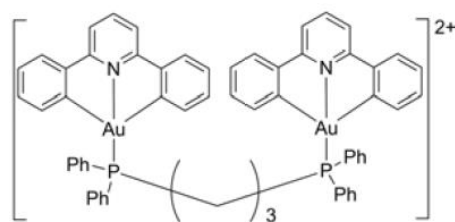


Figura 21. Tomado de Casini A et al. *Met Ions Life Sci* (2018).

C) Complejos de oro (III) con ligandos bidentados

Algunos peptidomiméticos de ditiocarbamato de oro (III) (**Figura 22**) han mostrado prometedoras propiedades contra el cáncer de mama, siendo muy activos frente a los xenoinjertos humanos MDA-MB-231 del mismo, mostrando un espectro terapéutico muy prometedor.

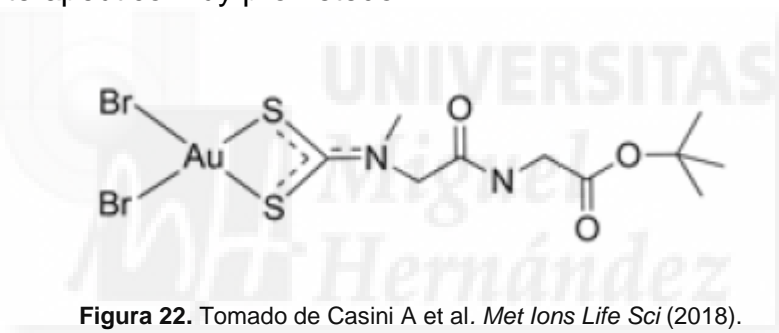


Figura 22. Tomado de Casini A et al. *Met Ions Life Sci* (2018).

5.3. Otras aplicaciones del Oro

Aunque el objetivo actual de los estudios con oro es su efectividad contra el cáncer, también se está aplicando en otras ramas de la medicina.

El Auranofin se aprobó en 1985 por la FDA como tratamiento de la Artritis Reumatoide debido a su efecto inmunosupresor y antiinflamatorio (**6**). De hecho, Auranofin se ha administrado en pacientes con VIH como tratamiento para su artritis, revelando una posible propiedad mucho más prometedora que explicaremos a continuación.

Propiedades antibacterianas de los complejos de oro

Los compuestos de oro empiezan a postularse como uno de los agentes más prometedores en la lucha contra la resistencia a los antibióticos, partiendo del conocimiento de que muchos microorganismos como hongos, levaduras, arqueas y bacterias juegan un papel muy importante en el ciclo bioquímico del oro, desde la mineralización primaria hasta su solubilización y dispersión. Incluso se ha demostrado que algunas bacterias y arqueas son capaces de precipitar oro (5).

Propiedades antivirales de los complejos de oro

- Actividad contra el VIH: Tras la aplicación del Aurofin en pacientes VIH para el tratamiento de su artritis asociada, se descubrió que las cifras de linfocitos T de estos pacientes aumentaban ligeramente, lo cual resultó en el hallazgo de que el $[\text{Au}(\text{CN})_2]^-$ era el responsable de esta actividad anti-VIH, inhibiendo probablemente la transcriptasa inversa del mismo. Aunque la literatura aun es escasa en lo que respecta a esta propiedad, en estudios como el de **Liu F et al (38)** se demuestra la actividad inhibitoria de algunos compuestos con oro como el $(3,5\text{-Me}_2\text{bpzaH}_2)\text{Cl}[\text{AuCl}_4]$ sobre la transcriptasa inversa y la proteasa.
- Redes de DNA-AuNP: **Li C.M. et al (39)** publicaron en 2016 un interesantísimo estudio sobre el desarrollo de unas redes de DNA-AuNP que, al formarse en la superficie de las células del huésped, bloquean la unión y entrada de diferentes tipos de virus, y que además también eran capaces de inhibir la diseminación célula a célula de estos. Emplearon cepas del virus respiratorio sincitial (VRS) y sus células huésped, y demostraron *in vitro* no solo la eficacia de las redes sino también el inmenso potencial de esta técnica, debido a que las redes no son patógeno-específicas, lo que les confiere un amplio espectro antiviral que podría ser muy beneficioso contra resistencias o futuras epidemias/pandemias.

Propiedades antiparasitarias

Aunque la investigación en este campo evoluciona lentamente, los compuestos de oro como antiparasitarios han sido revisados en numerosas ocasiones, en especial su acción frente al *Trypanosoma cruzi*, *Plasmodium falciparum*, *Schistosoma* y *Leishmania*. **Navarro M (40)** estudió algunos derivados del oro basados en cloroquina (**Figura 23**) como fruto de su preocupación por el creciente aumento de parásitos resistentes a la misma, derivando en un aumento significativo de la eficacia frente al *Plasmodium falciparum*.

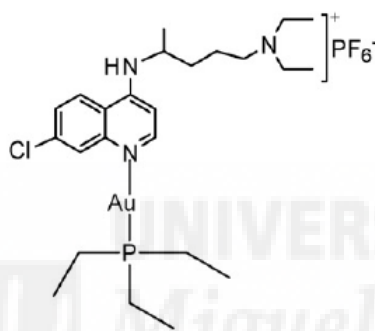


Figura 23. Complejo de oro-cloroquina activo frente a plasmodium falciparum tomado de Navarro M. *Coord. Chem. Rev.* 2010

6. Conclusiones

- No parece existir un consenso general sobre la definición de partículas y compuestos de oro. En muchos trabajos sigue utilizándose indistintamente el término “AuNP” para referirse a ambos.

- Las AuNPs no tienen actividad por si sola, pero se utilizan como vehículos para potenciar la acción de agentes antitumorales. Los AuNCs sí y además pueden modificarse sus características cambiando sus ligandos y grupos.
- Las AuNPs mas prometedoras en terapia antitumoral son las nanobarras, nanocapsulas, nanocajas y nanoestrellas, aunque se encuentran en los primeros estadios de investigación.
- La PTT aplicada a AuNPs funciona mejor en combinación con otras terapias como la inmuno/quimioterapia, siendo su objetivo eliminar las células tumorales con minimos efectos colaterales.
- El oro tiene menos efectos secundarios que otros metales utilizados como tratamientos del cáncer (mucha menor nefrotoxicidad que el cisplatino y una dosis letal tres veces superior).
- El uso del oro en el tratamiento del cáncer se esta convirtiendo en una alternativa muy potente para tumores con resistencia frente a las terapias actuales (ej: triple negativo de mama)
- La actividad antitumoral del oro se potencia con determinados ligandos. Los estudios realizados con compuestos y nanocompuestos de oro, con fosfatos y organometalicos, asi como los complejos tetra, tri y bi dentados con morfología plana han permitido obtener resultados preliminares muy prometedores
- Los compuestos de oro suponen no solo una gran alternativa contra el cáncer, sino que tambien estan demostrando su capacidad antiviral, antibacteriana y antiparasitaria

7. Bibliografía

1. World Health Organization. WHO. Cancer [sede Web]. Ginebra, Suiza [consultado 27 Septiembre 2019]. Disponible en: https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1.
2. World Health Organization. WHO. Cancer [sede Web]. Ginebra, Suiza [consultado 27 Septiembre 2019]. Disponible en: https://www.who.int/cancer/country-profiles/esp_en.pdf?ua=1
3. Faa G, Gerosa C, Fanni D, Lachowicz JI, Nurchi VM. Gold – Old Drug with New Potentials. *Curr Med Chem*. 2018; 25 (1): 75-84.
4. Fricker, SP. Strategies for the Biological Evaluation of Gold Anticancer Agents. *Anticancer Agents Med Chem*. 2011; 11: 940-952.
5. Da Silva Maia PI, Deflon VM, Abran U. Gold (III) complexes in medicinal chemistry. *Future Med Chem*. 2014; 6 (13): 1515-1536.
6. Nardon C, Boscutti G, Fregona D. Beyond Platinums: Gold Complexes as Anticancer Agents. *Anticancer Res*. 2014; 34: 478-492.
7. Muggia FM, Bonetti A, Hoeschele JD, Rozencweig M, Howell SB. Platinum Antitumor Complexes: 50 Years Since Barnett Rosenberg's Discovery. *J Clin Oncol*. 2015; 33 (35): 4219-4226.
8. Zeng L, Gupta P, Chen Y, Wang E, Ji L, Chao H et al. The development of anticancer ruthenium (II) complexes: from single molecule compounds to nanomaterials. *Chem Soc Rev*. 2017; 46: 5771-5804.
9. Fong J, Kasimova K, Arenas Y, Klasper P, Lazic S, Mandel A et al. A novel class of ruthenium-based photosensitizers effectively kills in vitro cancer cells and in vivo tumors. *Photochem Photobiol Sci*. 2015; 14 (11): 2014-2023.
10. Pigeon P, Bruyère C, Mathieu V, Vessières A, Top S, Jaouen G et al. Ferrocifen derivatives that induce senescence in cancer cells: Selected examples. *J Inorg Biochem*. 2014; 141-144.

11. Knoft KM, Murphy BL, MacMillan SN, Baskin JM, Barr MP, Boros E et al. *In vitro* anticancer activity and *in vivo* biodistribution of rhenium (I) tricarbonyl aqua complexes. *J Am Chem Soc.* 2017; 139 (40): 14302-14314.
12. Lim ZZ, Li JE, Ng CT, Yung LY, Bay BH. Gold nanoparticles in cancer therapy. *Acta Pharmacol Sin.* 2011; 32: 983-990.
13. Das S, Debnath N, Mitra S, Datta A, Goswami A. Comparative análisis of stability and toxicity profile of three differently capped gold nanoparticles for biomedical usage. *Biometals.* 2012; 25 (5): 1009-1022.
14. Riley RS, Day ES. Gold nanoparticle-mediated photothermal therapy: applications and opportunities for multimodal cáncer treatment. *WIREs Nanomed Nanobiotechnol.* 2017; 9: e1449.
15. Jain S, Hirst DG, O'Sullivan JM. Gold nanoparticles as novel agents for cáncer therapy. *Br J Radiol.* 2012; 85: 101-113.
16. Rosevear HM, Lightfoot AJ, O'Donnell MA, Platz CE, Loening SA, Hawtrey CE, Rubin H. Flocks and Colloidal Gold Treatments for Prostate Cancer. *Sci. World J.* 2011; 11: 1560-1567.
17. Dreaden EC, Mackey MA, Huang X, Kang B, El-Sayed MA . Beating cáncer in multiple ways using nanogold. *Chem Soc Rev.* 2011; 40: 3391-3404.
18. Carmona F, Martin M, Gálvez N, Dominguez-Vera JM. Bioinspired magneto-optical bacteria. *Inorg Chem.* 2014; 53 (16): 8565-8569.
19. Nanospectra Biosciences Inc. MRI/US fusión imaging and biopsy in combination with nanoparticle directed focal therapy for ablation of prostate tissue. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02680535?term=auroshell&rank=1> (Consultado 11 Octubre 2019)
20. Rastinehad AR, Anastos H, Waiswol E, Winoker JS, Sfakianos JP, Doppalapudi SK et al. Gold nanoshell-Localized photothermal ablation of

- prostate tumors in a clinical pilot device study. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019; 116 (37): 18590-18596.
21. Hauck TS, Jennings TL, Yatsenko T, Kumaradas JC, Chan WCW. Enhancing the toxicity of cancer chemotherapeutics with gold nanorod hyperthermia. *Adv Mater*. 2008; 20: 3832-3838.
22. Grosjes T, Barchiesi D. Gold Nanoparticles as a Photothermal Agent in Cancer Therapy: The Thermal Ablation Characteristic Length. *Molecules*. 2018; 23: 1316
23. Khandekar SV, Kulkarni MG, Devarajan PV. Polyaspartic acid functionalized gold nanoparticles for tumor targeted doxorubicin delivery. *J Biomed Nanotechnol*. 2014; 10 (1):143-153.
24. Pooja D, Panyaram S, Kulhari H, Rachmalla S, Sistla R. Xanthan gum stabilized gold nanoparticles: Characterization, biocompatibility, stability and cytotoxicity. *Carbohydr Polym*. 2014; 110: 1-9.
25. Castro C, Rocha S, Carmo M, Juzenas P, Coelho M. Enhancing Proteasome-Inhibitor Effect by Functionalized Gold Nanoparticles. *J Biomed Nanotechnol*. 2014; 10: 717-723.
26. Libutti SK, Paciotti GF, Byrnes AA, Alexander HR Jr, Gannon WE, Walker M, et al. Phase I and pharmacokinetic studies of CYT-6091, a novel PEGylated colloidal gold-rhTNF nanomedicine. *Clin Cancer Res*. 2010; 16 (24): 6139-49.
27. Huang W, Liu Z, Zhou G, Tian A, Sun N. Magnetic gold nanoparticle-mediated small interference RNA silencing Bag-1 gene for colon cancer therapy. *Oncol Rep*. 2016; 35: 978-984.
28. Braun GB, Pallaoro A, Wo G, Missilris D, Zasadzinski JA, Tirrell M, Reich NO . Laser-activated gene silencing via gold nanoshell-siRNA conjugates. *ACS Nano*. 2009; 3: 2007-2015.
29. A Sardo C, Bassi B, Crapparo EF, Scialabba C, Cabrini E, Dacarro G et al. Gold nanostar-polymer hybrids for siRNA delivery: Polymer design towards colloidal stability and in vitro studies on breast cancer cells. *Int J Pharm*. 2017; 519 (1-2): 113-124.

30. Surendran SP, Moon MJ, Park R, Jeong YY. Bioactive Nanoparticles for Cancer Immunotherapy. *Int J Mol Sci*. 2018; 4;19 (12):3887-3888
31. Ortego L, Cardoso F, Martins S, Fillat MF, Laguna A, Meireles M et al. Strong inhibition of thioredoxin reductase by highly cytotoxic gold (i) complexes. DNA binding studies. *J Inorg Biochem*. 2014; 130: 32-37.
32. Fernández –Moreira V, Vall-Campillo C, Ospino I, Herrera RP, Marzo I, Laguna A, Gimeno MC. Bioactive and luminescent indole and isatin based gold (i) derivatives. *Dalton Trans*. 2019; 48 (9): 3098-3108.
33. T Luengo A, Fernández –Moreira V, Marzo I, Gimeno MC. Trackable Metallodrugs Combining Luminescent Re(I) and Bioactive Au(I) Fragments. *Abreviatura internacional de la revista*. 2017; 18;56 (24): 15159-15170
34. Onodera T, Momose I, Kawada M. Potential Anticancer Activity of Auranofin. *Chem Pharm Bull*. 2019; 67 (3): 186-191.
35. Hatem E, Azzi S, Banna N, Tiantian H, Heneman-Masurel A, Vernis L et al. Auranofin/Vitamin C: A Novel Drug Combination Targeting Triple-Negative Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2019; 116 (6): djy149.
36. Casini A, Sun RW, Ott I. Medicinal Chemistry Of Gold Anticancer Metallodrugs. *Met Ions Life Sci*. 2018; doi: 10.1515/9783110470734-013.
37. Zou T, Lum CT, Lok CN, Zhang JJ, Che CM. Chemical biology of anticancer gold (III) and gold (I) complexes. *Chem Soc Rev*. 2015; 44 (24): 8786-8801
38. Liu F, Anis R, Hwang E, Ovalle R, Varela-Ramirez A, Aguilera RJ et al. Group 11 Metal Compounds with Tripodal Bis (imidazole) Thioether Ligands. Applications as Catalysts in the Oxidation of Alkenes and as Antimicrobial Agents. *Molecules*. 2011; 16: 6701-6720.
39. Li CM, Zheng LL, Yang XX, Wan XY, Wu WB, Zhen SJ et al. DNA-AuNP networks on cell membranes as protective barrier to inhibit viral attachment, entry and budding. *Biomaterials*. 2016; 77: 216-226.

40. Navarro M. Gold complexes as potential anti-parasitic agents. *Coordin Chem Rev.* 2009; 253: 1619-1626.

