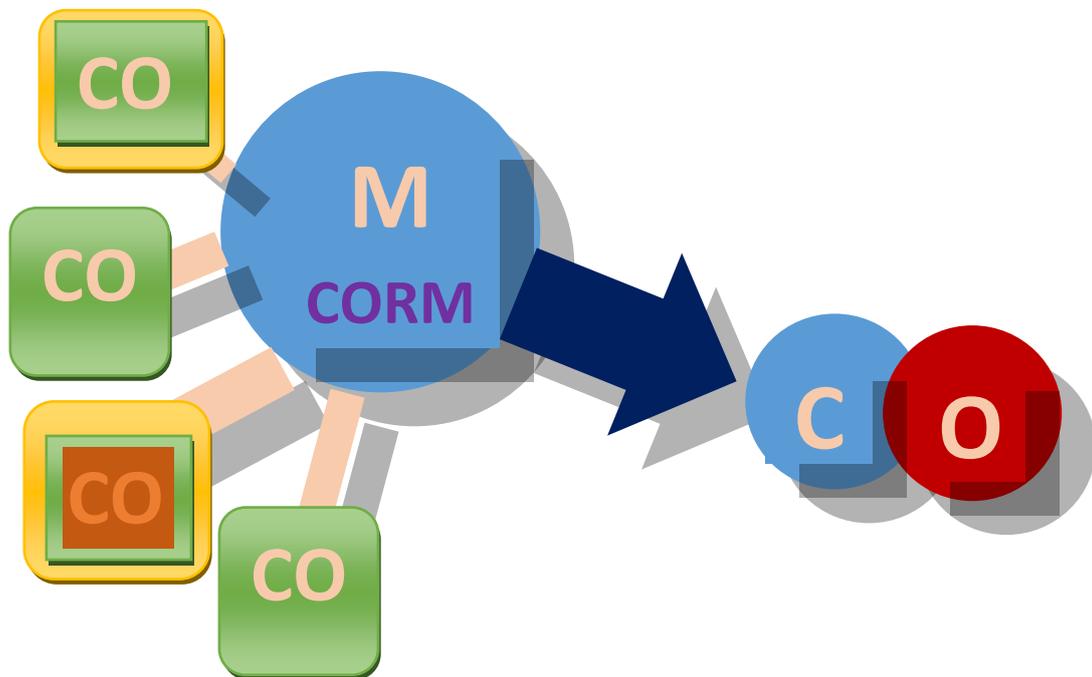


COMPLEJOS QUE LIBERAN  
MONÓXIDO DE CARBONO COMO  
AGENTES TERAPÉUTICOS.



**UNIVERSIDAD DE SEVILLA**  
**- FACULTAD DE FARMACIA -**

Alba Rodríguez González



# **COMPLEJOS QUE LIBERAN MONÓXIDO DE CARBONO COMO AGENTES TERAPÉUTICOS.**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**Autora: ALBA RODRÍGUEZ GONZÁLEZ**

**Grado en Farmacia. Facultad de Farmacia**

**Departamento de Química Inorgánica**

**Universidad de Sevilla**

**Tipología del trabajo: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

**Tutoras: Dña. Svetlana Ivanova.**

**Dña. Laura López Santos.**

**Sevilla, 5 de Julio de 2017**



## RESUMEN

La toxicidad letal del monóxido de carbono (CO), conocida desde tiempos romanos y griegos, parecía ser incompatible con un efecto terapéutico. Dicho efecto fue descubierto en el siglo XX por el médico sueco *Torgny Sjostrand*.

El “**Trabajo Fin de Grado**” redactado tiene por objetivo el estudio y el análisis de “*complejos que liberan monóxido de carbono como agentes terapéuticos*”, ya que en la actualidad se ha demostrado su eficacia para el tratamiento de diversas enfermedades humanas. El estudio de estos complejos se basa fundamentalmente en el conocimiento de la molécula de monóxido de carbono, su acción en el organismo al ser administrado como gas inhalado y las diferencias significativas de su actividad terapéutica tras la administración en forma de compuestos de coordinación de diferentes metales de transición con ligandos que contienen monóxido de carbono, llamados complejos de liberación de monóxido de carbono (CORM). Estos complejos farmacológicamente competentes, liberan monóxido de carbono en una determinada cantidad tras una activación previa.

Finalmente, en relación a las direcciones futuras de este tema, se ofrecen moléculas que presentan una nueva generación de fármacos liberadores de monóxido de carbono, con ventajas significativas con respecto a otros tratamientos, para su aplicación clínica en seres humanos.

**Palabras claves:** monóxido de carbono (CO), complejos de liberación de monóxido de carbono (CORM), liberación de fármacos, tratamiento, enfermedades.

## ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>6</b>
<b>2. OBJETIVOS DE LA REVISIÓN</b>	<b>8</b>
<b>3. METODOLOGÍA</b>	<b>9</b>
<b>4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b>	
4.1 Química del monóxido de carbono.	<b>12</b>
4.2 Producción endógena de monóxido de carbono.	<b>14</b>
4.3 Actividad del monóxido de carbono.	<b>15</b>
4.4 Complejos de liberación de monóxido de carbono. (CORMS)	<b>16</b>
<u>4.4.1 Elección del metal apropiado.</u>	<b>18</b>
<u>4.4.2 Identificación de diferentes CORMS.</u>	<b>20</b>
<u>4.4.3 Mecanismos de liberación de monóxido de carbono.</u>	<b>23</b>
<u>4.4.4 Ejemplo de un modelo de liberación de monóxido de carbono.</u>	<b>25</b>
<u>4.4.5 Macromoléculas, orgánicas e inorgánicas, nanomateriales</u>	<b>26</b>
<u>como transportadores de monóxido de carbono.</u>	
4.5. Objetivo del tratamiento con monóxido de carbono	<b>28</b>
para determinadas enfermedades.	
<u>4.5.1 Estudios de enfermedades inflamatorias.</u>	<b>28</b>
<u>4.5.2 Estudios de enfermedades cardiovasculares.</u>	<b>29</b>
<u>4.5.3 Estudios del cáncer con monóxido de carbono.</u>	<b>30</b>
<u>4.5.4 Estudios del monóxido de carbono como agente antimicrobiano.</u>	<b>31</b>
<b>5. CONCLUSIONES</b>	<b>33</b>
<b>6. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>34</b>

## 1 INTRODUCCIÓN.

El monóxido de carbono, también denominado óxido de carbono (II), gas carbonoso y anhídrido carbonoso, cuya fórmula química es  $\text{CO}$ , es un gas incoloro, inodoro, sin sabor y altamente tóxico. Estas características permiten que el  $\text{CO}$  se eleve sin ser detectado a altas concentraciones tóxicas. La intoxicación se produce después de la inhalación de  $\text{CO}$  a través de los pulmones, alcanzando así el torrente sanguíneo donde se une a la hemoglobina (Hb) formando carboxihemoglobina (COHb).

La toxicidad del  $\text{CO}$  se debe a su afinidad, mucho más alta (250 veces mayor), para la hemoglobina que la molécula de oxígeno, produciendo una inhibición del transporte de oxígeno a los distintos tejidos. El monóxido de carbono se une a la subunidad de hemoglobina desplazando al oxígeno, y como consecuencia se produce una situación de hipoxia que desencadena la intoxicación y la muerte en algunos casos. (Figura 1)

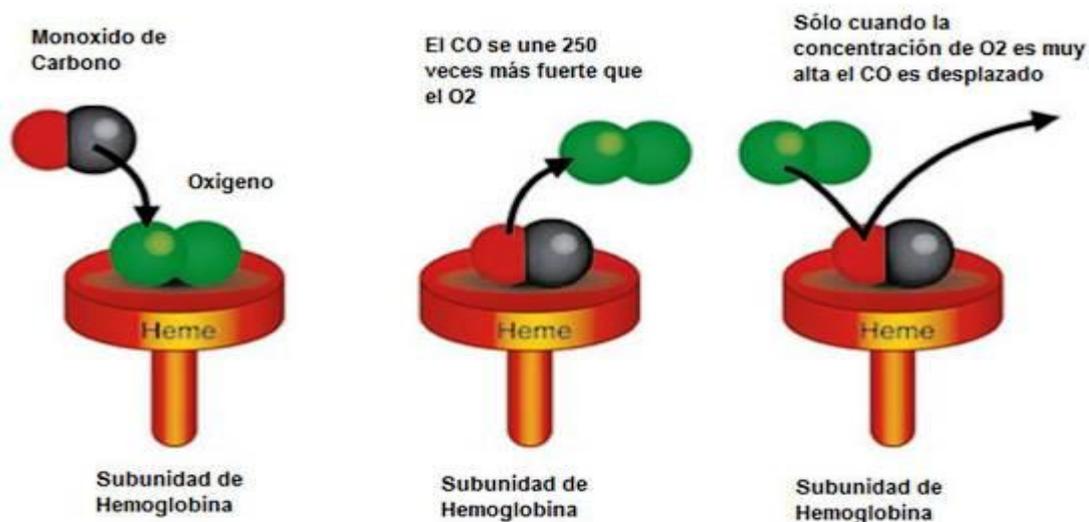


Figura 1. Afinidad del CO.

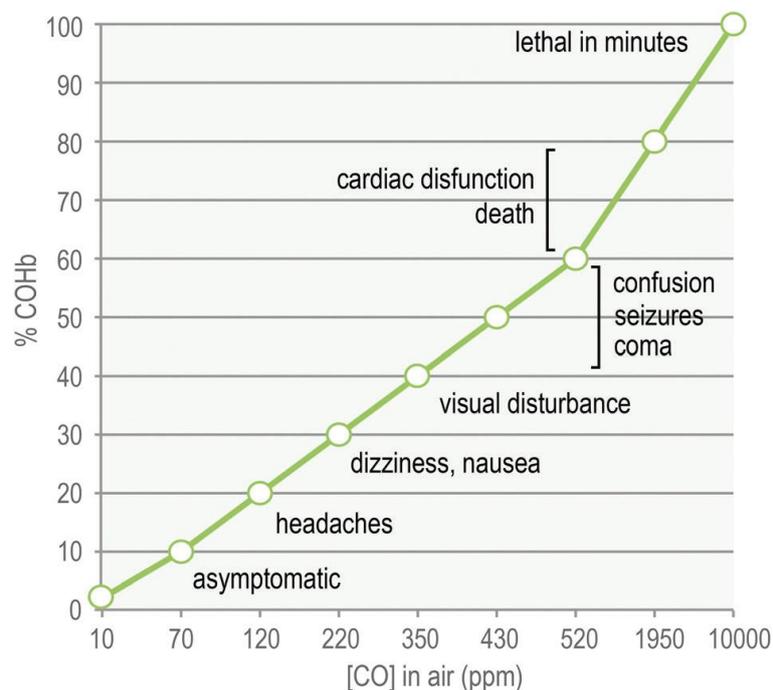
(<http://esoesciencia.isdata.es/ciencias-naturales/varios/intoxicacion-por-monoxido-de-carbono>)

Solo cuando la concentración de oxígeno es muy alta, consigue desplazar a la molécula monóxido de carbono de la subunidad de hemoglobina.

Los niveles en sangre de monóxido de carbono unido a hemoglobina (COHb), están relacionados con el grado de intoxicación por monóxido de carbono ( $\text{CO}$ ) y por tanto con la gravedad de los síntomas.

Como muestra la Figura 2, niveles en sangre de carboxihemoglobina (COHb) de hasta el 10%, causado por la inhalación de CO, son asintomáticos.

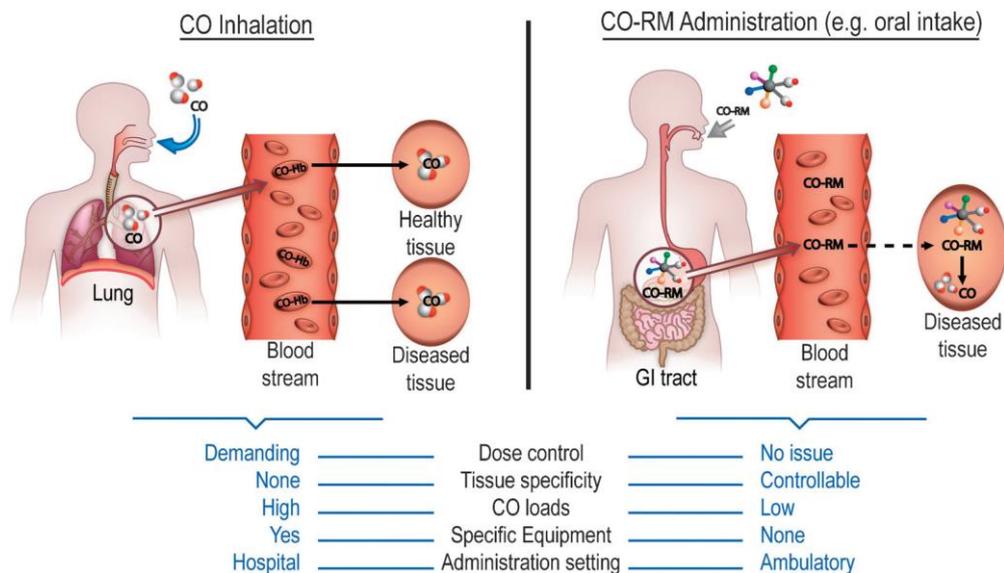
A partir de 70 ppm, aparecen los síntomas más característicos, tales como dolores de cabeza, náuseas y pérdida de visión. Aquellas moléculas liberadoras de monóxido de carbono que demuestren eficacia terapéutica sin exceder los niveles del 10% de carboxihemoglobina (COHb) en sangre, deben ser aceptadas como seguras. A medida que la concentración de monóxido de carbono aumenta, los síntomas se intensifican y agravan, siendo los más importantes aquellos que aparecen en concentraciones superiores a 500 ppm (fallo cardíaco, coma e incluso muerte). (Mannaioni y cols., 2006)



**Figura 2. Síntomas causados en humanos y niveles de COHb alcanzados después de la inhalación de aire con concentraciones crecientes de CO.** (Romão y cols., 2012)

Con el fin de evitar las complicaciones causadas por el monóxido de carbono inhalado, tales como la toxicidad aguda, se desarrollan moléculas liberadoras de monóxido de carbono (CORM) que se administran por vía intravenosa o vía oral en el organismo.

La figura 3 muestra gráficamente las características del CO inhalado en el organismo y la administración de CORM por vía oral, señalando las ventajas de esta última vía terapéutica, estableciéndose como molécula de elección para la administración de monóxido de carbono.



**Figura 3. CO-INHALADO- CO-RM** (Romão y cols., 2012)

La dosis administrada de monóxido de carbono debe ser muy controlada ya que al llegar a la sangre se une a la hemoglobina produciendo hipoxia. En cambio, al ser administrado junto con una molécula liberadora, la dosis es regulada por dicha molécula liberándola de manera segura y eficaz. A su vez, el monóxido de carbono inhalado no tiene especificidad en los tejidos, afectando tanto a los tejidos sanos como a los dañados del organismo. La molécula liberadora de monóxido de carbono controla específicamente el sitio de liberación del gas para una mayor eficacia del medicamento y una menor aparición de reacciones adversas. Finalmente, la dosis requerida para ejercer un efecto terapéutico en el organismo es menor en el caso de aplicar CORM. (Fayad-Kobeissi y cols., 2016)

## 2 OBJETIVOS DE LA REVISIÓN.

En este “Trabajo Fin de Grado” se ha realizado una búsqueda bibliográfica sobre el monóxido de carbono y sus aplicaciones terapéuticas, realizándose una recolección de información para conocer esta molécula a fondo y presentar los últimos avances terapéuticos que se han conseguido para el tratamiento de importantes enfermedades en la sociedad actual.

Además, se describen los métodos utilizados para la selección de moléculas liberadoras de monóxido de carbono (CORM) que permitirán la liberación controlada de CO *in vivo* de forma espacial y temporal sin afectar el transporte de oxígeno por la hemoglobina. Su diseño está basado en los nuevos conocimientos adquiridos sobre la reactividad de los complejos metal-carbonilo *in vivo*, y los avances en los métodos de detección de CO en las células vivas en la última década.

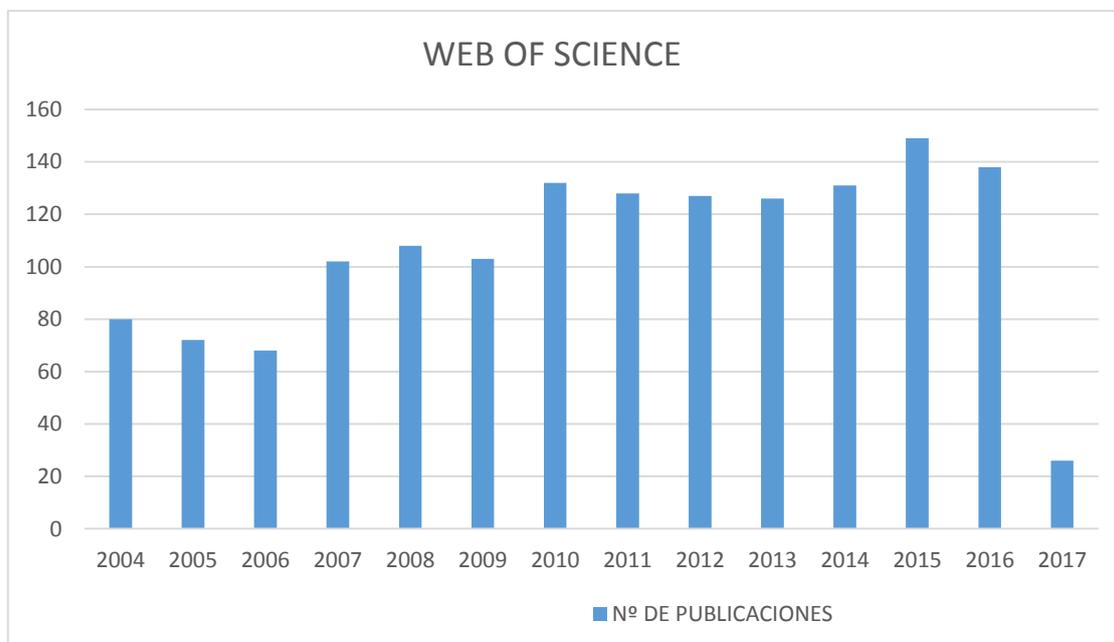
### 3 METODOLOGÍA.

La estrategia de búsqueda se basa en un estudio de los artículos científicos publicados a lo largo de los últimos trece años en las bases de datos “Web of Science”, “PubMed” y otras páginas web de interés convenientemente utilizadas.

En primer lugar se definió el período de publicación de los artículos científicos entre el año 2004 y 2017. A continuación se establecieron una serie de palabras claves para realizar la búsqueda bibliográfica: “carbon monoxide”, “carbón monoxide therapeutics”, “CO drugs” y “CORMS”.

En la base de datos “Web of Science” se obtuvieron 39.021 resultados empleando como único descriptor el término “carbon monoxide”, 53 resultados empleando el descriptor “carbon monoxide therapeutics”, y 1497 resultados al aplicar el descriptor “CORMS”. Aplicando este último descriptor y acotando el año de búsqueda al 2017, obtuvimos finalmente 27 resultados. Aplicando los mismos descriptores en la base de datos “PubMed” se obtuvieron respectivamente 31.912, 3.426, 234 y 7 resultados.

La figura 4 representa el número de artículos encontrados en la base de datos “Web of Science” empleando el descriptor “CORMS” en función del año de publicación.



**Figura 4.** Número de publicaciones mostradas al aplicar el descriptor “CORMS” en la base de datos “Web Of Science”.

Como observamos en la Figura 4, el número de publicaciones que se obtienen relacionadas con el término “CORMS” oscila, viéndose incrementado cada año con el descubrimiento de nuevas moléculas. En este último año, son ya 27 las publicaciones referidas a estas moléculas que actualmente están en investigación para el tratamiento de enfermedades tales como el cáncer.



**Figura 5.** Número de publicaciones mostradas al aplicar el descriptor “CORMS” en la base de datos “Pubmed”.

En la Figura 5 aparecen mostradas las publicaciones referidas al término CORMS en la base de datos “Pubmed”, siendo considerablemente menor el número de publicaciones encontradas obteniéndose como mayor resultado 31, en contraste con los 149 resultados de “Web of Science”

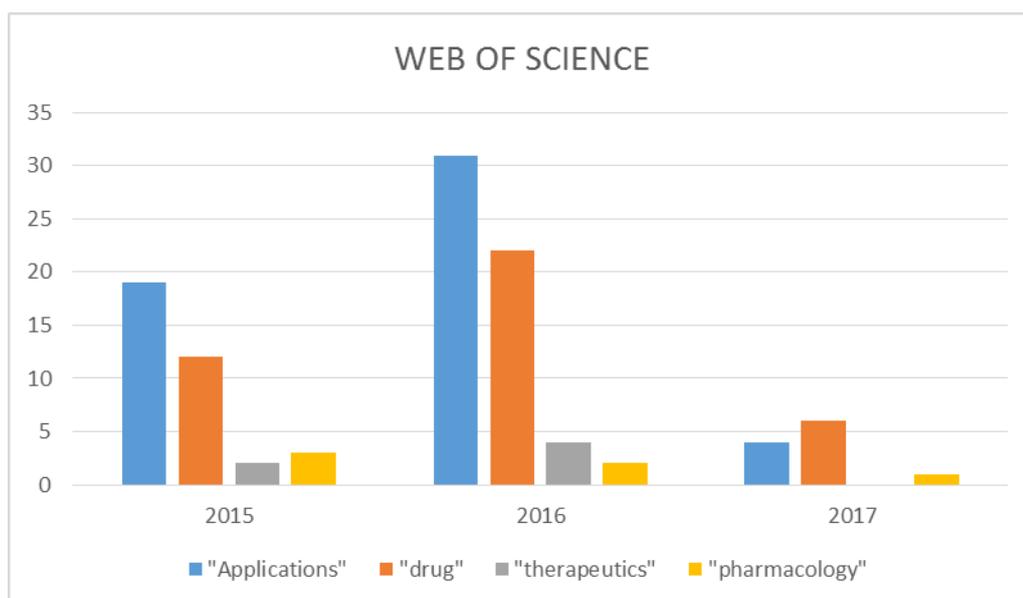
Si comparamos las publicaciones obtenidas en ambas bases de datos (Figura 6), usando los mismos años de restricción para afinar la búsqueda, vemos como la base de datos “ Web of Science” muestra un mayor número de publicaciones referidas a estas moléculas, frente a las obtenidas en la base de datos “Pubmed”. Por ello, la base de este trabajo se asienta en gran medida en la búsqueda bibliográfica en la base de datos “Web of Science”.



**Figura 6.** Numero de publicaciones que aparecen en “PubMed” mostradas en color azul, frente al número de publicaciones que aparecen en la base de datos “Web Of Science” en naranja.

Con el objetivo de refinar los resultados obtenidos, se ha establecido una serie de criterios para la selección de los artículos más relevantes hasta la fecha.

- El año de publicación se ha delimitado desde el 2015 hasta el año 2017 para obtener información novedosa sobre el desarrollo actual de estos compuestos.
- Se ha concretado en la búsqueda utilizando como descriptores “CORMS applications” obteniéndose 54 resultados, “CORMS drugs” obteniéndose 40 resultados, “CORMS therapeutics” obteniéndose 6 resultados y “CORMS pharmacology” con 6 resultados.



**Figura 7.** Número de publicaciones encontradas por año en función del tema indicado.

A escala global se observa un incremento significativo del número de publicaciones desde el año 2015 al 2016 sobretodo en el caso del termino descriptor “applications”, por lo que se pone de manifiesto el avance actual del desarrollo del tema tratado en este trabajo bibliográfico.

La etapa final de este proceso de selección consistió, por tanto, en la realización de una lectura crítica de los artículos seleccionados más relevantes, recogándose información de todos ellos para la realización de este trabajo donde se muestran todos los datos obtenidos de mayor interés.

## **4 RESULTADOS.**

### **4.1 Química del monóxido de carbono.**

El monóxido de carbono es una molécula terapéutica reconocida actualmente que está involucrada en numerosos mecanismos de defensa en condiciones fisiológicas y patológicas. A diferencia de otros sistemas gaseosos actualmente utilizados en la práctica clínica, como por ejemplo el óxido nítrico, que interacciona con numerosas dianas intracelulares, el monóxido de carbono es una molécula estable que reacciona preferentemente con metales de transición en un estado de oxidación específico. (García-Gallego y Bernardes, 2014)

La seguridad y viabilidad del uso de monóxido de carbono como gas inhalado sigue siendo incierta debido a la falta de especificidad y toxicidad en altas concentraciones. Al administrarlo como gas, todo el cuerpo está expuesto a él, uniéndose a la hemoglobina, por lo que tiene que ser cuidadosamente monitorizado. Es preferible administrar el monóxido de carbono a partes seleccionadas del cuerpo, controlando la cantidad y la localización del gas. Por ello, para evitar tales problemas se propuso la síntesis de moléculas liberadoras de monóxido de carbono, CORMS, como agentes farmacéuticos para la liberación controlada de dicho gas. (Fayad-Kobeissi y cols., 2016)

Varios de estos compuestos desarrollados se han utilizado en ensayos clínicos con animales y han mostrado beneficios cardiovasculares, citoprotectores, antiinflamatorios y antiapoptóticos. (Figura 8) (García-Gallego y Bernardes, 2014)

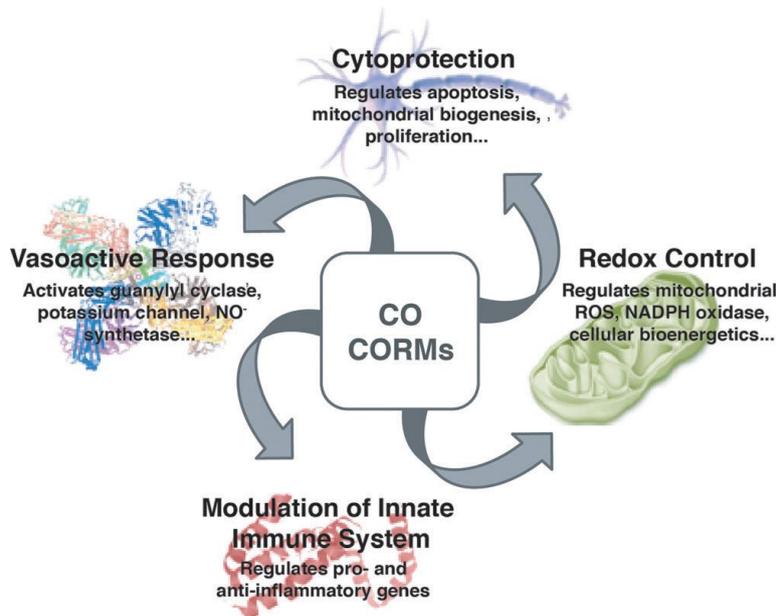


Figura 8. Efectos Biológicos del monóxido de carbono suministrado como gas CO o como CORMS. (García-Gallego y Bernardes, 2014)

El desarrollo de moléculas liberadores de monóxido de carbono (CORMS) como agentes farmacéuticos representa una alternativa más segura para la administración de CO gaseoso. En la actualidad las investigaciones han demostrado un gran potencial en las nuevas moléculas desarrolladas, útiles para numerosas enfermedades (artritis reumatoide, malaria, trasplante de órganos, antiinflamatorias) que son importantes para la sociedad (Figura 9), pero se requiere mucho trabajo para determinar la actividad de dichas moléculas tanto *in vitro* como *in vivo*. (Mann, 2012)

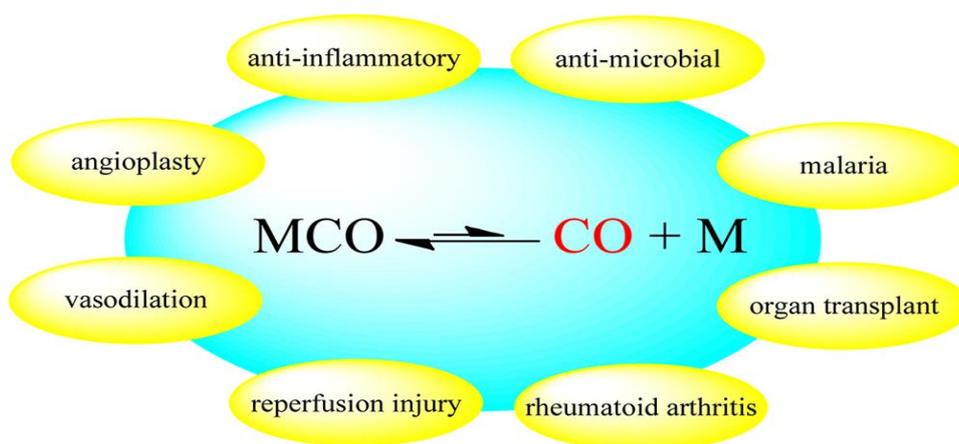


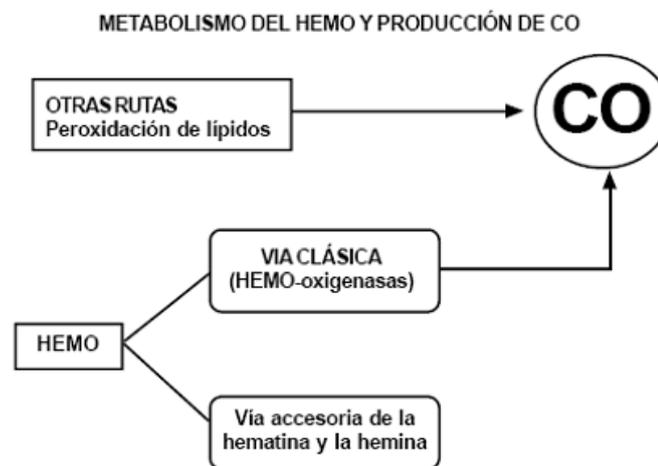
Figura 9. Acciones CO. Complejos de liberación de monóxido de carbono, Universidad de Sheffield, Reino Unido. (Mann, 2012)

#### 4.2 Producción endógena de monóxido de carbono.

En 1966 se confirmó que el monóxido de carbono (CO) se generaba a través de la degradación de los glóbulos rojos, pero hasta 20 años más tarde no fue posible identificar y caracterizar las enzimas responsables de dicho proceso, la enzima hemooxigenasa constitutiva (HO-2) que se expresa en tejidos como el hígado, cerebro y regula los niveles de hemoglobina libre, y la enzima hemooxigenasa inducible (HO-1) que representa una actividad importante contra las situaciones de estrés del organismo. (Bellner y cols., 2009)

Tal y como se muestra en la figura 10, el catabolismo de la hemoglobina se efectúa de manera oxidativa por dos vías:

- VÍA CLÁSICA DEPENDIENTE DE LAS HEMO-OXIGENASAS.
- VÍA ACCESORIA DE LA HEMATINA Y LA HEMINA.



**Figura 10. Producción endógena de monóxido de carbono.**

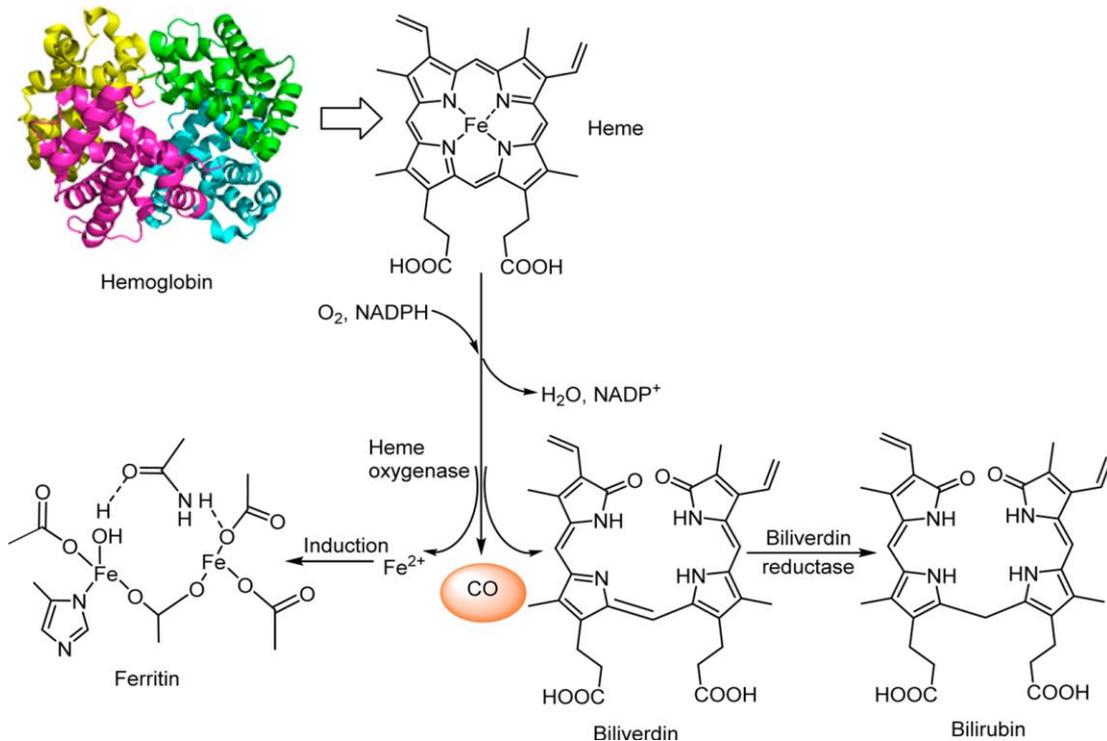
(Morán and Cardona, 2008)

En el proceso de degradación de la hemoglobina se generan tres productos importantes:

- Monóxido de carbono (CO).
- Complejo de  $Fe^{2+}$
- Biliverdina IXa (pigmento azul-verde) que posteriormente pasa a Bilirrubina-IXa (pigmento amarillo) mediante la acción de la enzima biliverdina reductasa.

(Morán and Cardona, 2008) (Figura 11)

Esta vía del metabolismo de la hemoglobina catalizada por la enzima hemoxygenasa requiere de los cofactores nicotinamida adenina dinucleótido fosfato-oxidasa (NADPH) y  $O_2$  como se muestra en la Figura 11.



**Figura 11. Mecanismo de degradación de la hemoglobina de los glóbulos rojos con la posterior producción de CO por la acción de la enzima hemoxygenasa.** (Nguyen and Boyer, 2015)

#### 4.3 Actividad del monóxido de carbono.

La actividad del monóxido de carbono se fundamenta en cuatro hechos:

- Actúa como primer y segundo mensajero en la comunicación celular.
- En muchos estudios se ha demostrado que la inducción de la enzima hemoxygenasa 1 y la producción de monóxido de carbono, tiene actividades antiinflamatorias, antiapoptóticas, antiproliferativas y citoprotectoras.
- Produce activación de enzimas responsables del aumento de guanosina-monofosfato cíclico (GMPc) que a su vez se une y activa las enzimas PQG (proteína quinasa G). Estas proteínas activan diversas enzimas del organismo mediante la fosforilación de las mismas.
- Interacción directa del monóxido de carbono (CO) con canales iónicos específicos tales como canales de potasio. (Morán and Cardona, 2008)

Los cuatro hechos anteriores son la base de varias funciones fisiológicas del monóxido de carbono que están recogidas en la figura 12.

MOLECULAR	CELULAR	TISULAR	ORGÁNICO Y SISTÉMICO
<b>CO</b>	PRIMER Y SEGUNDO MENSAJEROS	ANTIAPOPTÓTICO	Neuroregulador
			Neuromodulador
			Hepatotrófico Hepatoprotector
	UNIÓN Y MODULACIÓN DE HEMOPROTEÍNAS	CITOPROTECTOR Y ANTIOXIDANTE	Regulador y modulador gastrointestinal
			Regulador y modulador hematoinmune
			Neumotrófico y Neumoprotector
	ACTIVACIÓN DE GUANILIL-CICLASAS	ANTIPROLIFERATIVO	Nefrotrófico y renoprotector
			Dermotrófico y dermoprotector
			Vasotrófico y angiígeno
	MODULACIÓN DE CANALES IÓNICOS	ANTIINFLAMATORIO	Gestación humana
			Erección peniana
			¿Papel en la fisiología neuroendocrina femenina?

**Figura 12. Funciones biológicas del monóxido de carbono.** (Morán and Cardona, 2008)

#### 4.4 Complejos liberadores de monóxido de carbono (CORMS).

Un complejo liberador de monóxido de carbono (CORMS) es un compuesto diseñado para el transporte y liberación de CO a dosis controladas y con una localización específica donde ejercer su acción. Estos compuestos deben satisfacer una serie de requisitos previos: acción terapéutica eficaz y baja toxicidad, propiedades adecuadas de absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME), solubilidad y estabilidad en medios acuosos aerobios, así como biocompatibilidad y estabilidad con la sangre.

Una vez conocidas las funciones del monóxido de carbono, es necesario identificar y diseñar sustancias farmacéuticas sólidas que actúen como portadores de monóxido de carbono, el cual, sea dirigido a sitios específicos donde pueda liberarse fácilmente en respuesta a un cierto estímulo o una bioactivación. (Wang y cols., 2014)

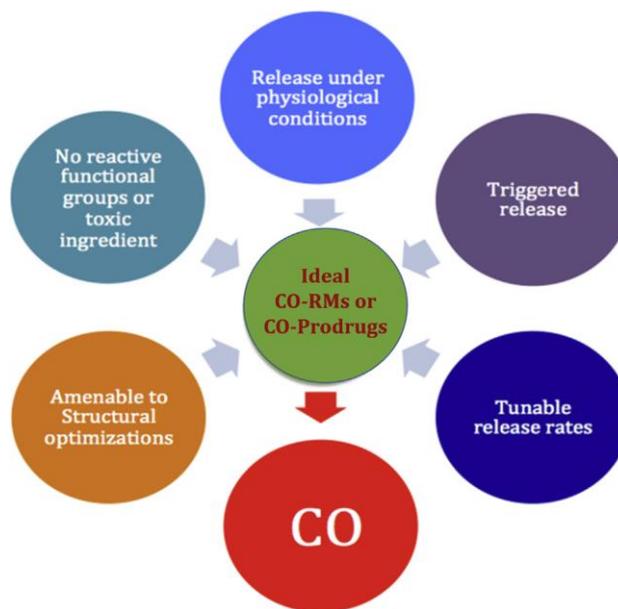
Al igual que la mayoría de los fármacos, los compuestos transportadores de monóxido de carbono (CORM) deben ser solubles y estables en soluciones acuosas y preferiblemente estables para el almacenamiento en condiciones ambientales. Además, deben ser estables y sobrevivir en la circulación para llegar a los tejidos enfermos donde ser activos y potentes y producir metabolitos no tóxicos después de la liberación de monóxido de carbono. Hay algunos factores especiales que afectan al desarrollo de formas farmacéuticas aceptables de moléculas de liberación de monóxido de carbono (CORMS) y que hay que tener en cuenta.

En primer lugar es importante controlar la dosis de monóxido de carbono que es liberada del compuesto, ya que una misma dosis a diferentes velocidades de liberación puede significar concentraciones efectivas muy diferentes. En la actualidad uno de los grandes inconvenientes del desarrollo de fármacos CORMS se basa en la dificultad de ajustar la dosis liberada de monóxido de carbono. Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar compuestos CORMS con velocidades de liberación que puedan ser controladas en el tiempo para permitir estudios de farmacocinética.

En segundo lugar, el monóxido de carbono tiene varias indicaciones terapéuticas. Para cada indicación individual, se puede prever la necesidad de diferentes velocidades de liberación de monóxido de carbono y diferentes propiedades farmacéuticas tales como permeabilidad y solubilidad, lo que requeriría la necesidad de refinar las estructuras actualmente desarrolladas de compuestos CORMS para optimizar sus propiedades fisicoquímicas y obtener una mayor eficacia terapéutica.

Por último es importante tener en cuenta la alta capacidad del monóxido de carbono de difundir por los tejidos, por lo que podría unirse a sitios inespecíficos dando lugar a efectos secundarios. Por ello, a la hora de desarrollar CORMS es necesario poder dirigir el CO a la localización o tejido específico donde debe realizar su acción. (Ji y cols., 2016)

Por todas estas razones se ha desarrollado unos criterios enumerados en la Figura 13 para guiar el desarrollo y síntesis de compuestos liberadores de monóxido de carbono.



**Figura 13. Condiciones ideales para la síntesis de CORMS.** (Ji y cols., 2016)

De estos criterios destacan utilizar ligandos en la molécula que no sean reactivos ni produzcan toxicidad al ser administrado en el organismo, así como la síntesis de estructuras que sean óptimas para su propia liberación y capacidad de liberación de monóxido de carbono en condiciones fisiológicas.

Estas condiciones exigentes, hacen que la síntesis de compuestos transportadores de monóxido de carbono (CORM) sea un desafío, ya que históricamente la mayoría de los compuestos metálicos desarrollados se han realizado en disolventes orgánicos, bajo una atmosfera libre de oxígeno debido a su inestabilidad en condiciones ambientales de oxígeno y humedad. (Ji y cols., 2016)

Los metales de transición son la base para la síntesis de complejos liberadores de monóxido de carbono (CORMS) destinados a suministrar cantidades controladas de CO a los diversos tejidos y órganos corporales. (Motterlini and Otterbein, 2010)

#### 4.4.1 Elección del metal apropiado.

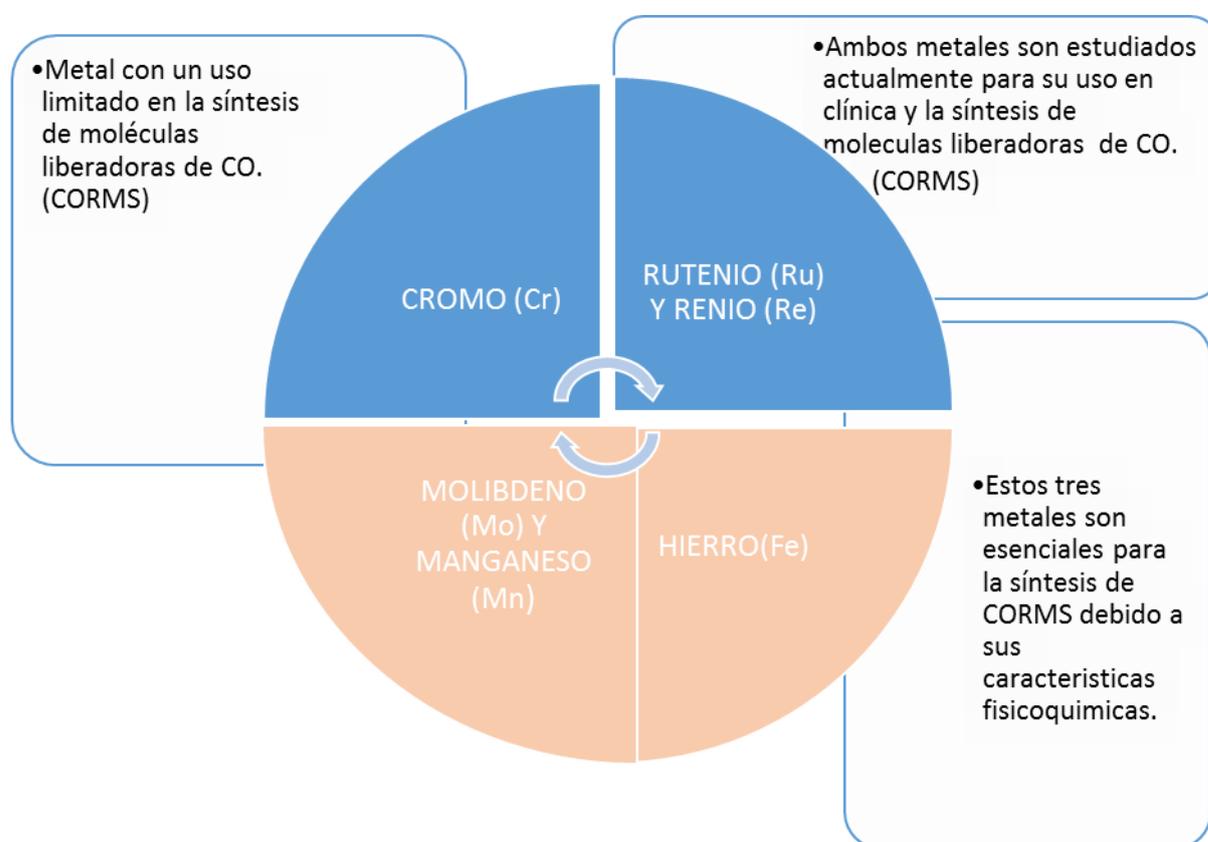
Los sistemas de profármacos liberadores de monóxido de carbono disponibles actualmente se dividen en dos categorías: (1) Complejos liberadores de monóxido de carbono (CORMS) que contienen metal como rutenio, manganeso, renio, molibdeno, etc., para transportar monóxido de carbono y (2) sistemas libres de metales. (Romão y cols., 2012)

La elección del metal en un complejo liberador de monóxido de carbono (CORM), es de importancia crítica debido a las numerosas advertencias que a menudo se plantean respecto al

uso de medicamentos que contienen en su composición metales de transición. Estos compuestos pueden liberar el monóxido de carbono al exponerse al agua, a la luz o a determinadas enzimas.

Los complejos Metal-CO desarrollados a partir de los metales de los grupos 3, 4 y 5 son altamente inestables y sensibles frente al oxígeno, por lo que su uso en clínica se descarta.

Se considera por tanto a los elementos de los grupos 6, 7 y 8 (cromo (Cr), molibdeno (Mo), manganeso (Mn), renio (Re), hierro (Fe) y rutenio (Ru)) como los mejores candidatos para la síntesis de CORM. De hecho, estos metales han sido seleccionados en la mayoría de los trabajos publicados hasta la fecha. (Motterlini y cols., 2005)



**Figura 14. Metales de transición usados para la síntesis de CORMS.**

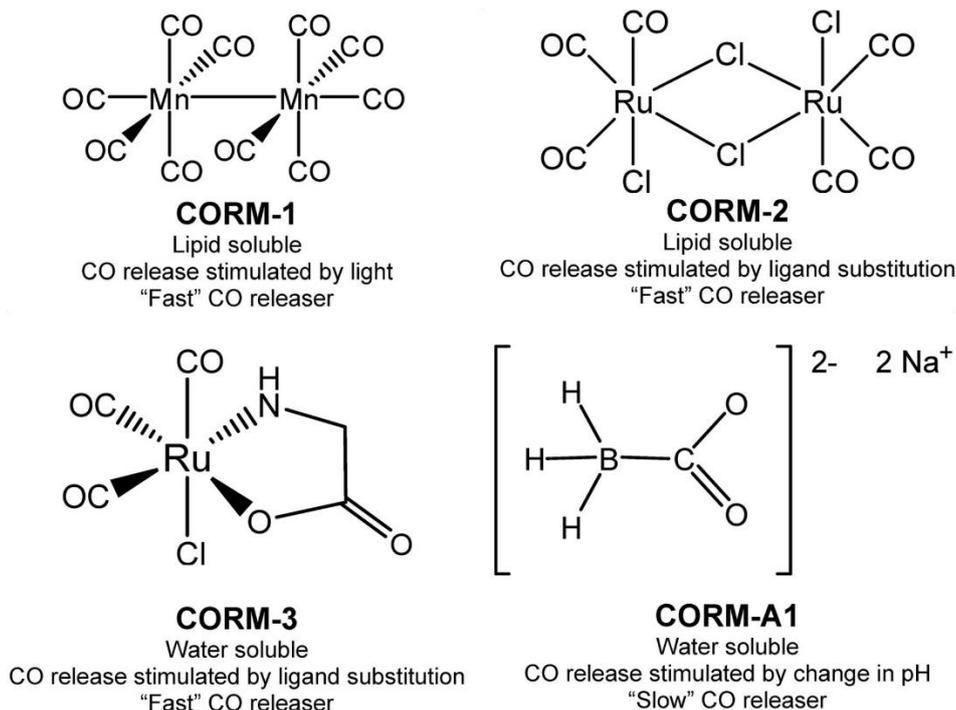
- El Renio (Re) presenta baja toxicidad en el organismo, pero sus fuertes enlaces Re-CO hacen que sea un metal poco apropiado ya que en el organismo resulta difícil liberar el monóxido de carbono.

- Los complejos con manganeso (Mn) son estables y presentan una química adecuada para un uso amplio de ligandos. Sin embargo, existe evidencia de la toxicidad cerebral del Mn y el uso de fármacos basados en este metal ha sido inutilizado.
- Los complejos con Rutenio (Ru) están siendo utilizados en una gran variedad de fármacos anticancerosos experimentales.
- El Molibdeno (Mo) es un metal de transición importante. Puede formar complejos con monóxido de carbono estables cinéticamente en un intervalo de oxidación que comprende desde el estado 0 hasta el 4, proporcionando por lo tanto una base muy amplia para la búsqueda de CORMS farmacéuticamente estables.
- Los complejos con Hierro (Fe) generalmente tienden a ser fácilmente oxidados, pero aun así, existen numerosas familias de complejos de carbonilo unidos a hierro que son estables al aire y ofrecen buenas oportunidades para el desarrollo de moléculas liberadoras de monóxido de carbono estables. (Romão y cols., 2012)

#### 4.4.2 Identificación de distintos complejos liberadores de monóxido de carbono (CORMS).

Se han desarrollado más de trescientos compuestos CORMS en diferentes laboratorios químicos, pero sólo tres de ellos (CORM-2, CORM-3, CORM-A1), han sido ampliamente utilizados en estudios biológicos que investigan la farmacología del monóxido de carbono. (Fayad-Kobeissi y cols., 2016)

En la figura 15 se muestran los cuatro compuestos más importantes descubiertos en la síntesis de complejos de liberación de monóxido de carbono (CORM). Se clasifican teniendo en cuenta el nombre asignado, la solubilidad que presentan y el mecanismo por el cual el complejo libera el monóxido de carbono. El primer compuesto diseñado para la liberación de monóxido de carbono que reunía las características adecuadas fue el complejo metálico denominado CORM-1, descubierto en 2002 por Motternili y Foresti. (Motterlini y cols., 2002) (Figura 15)



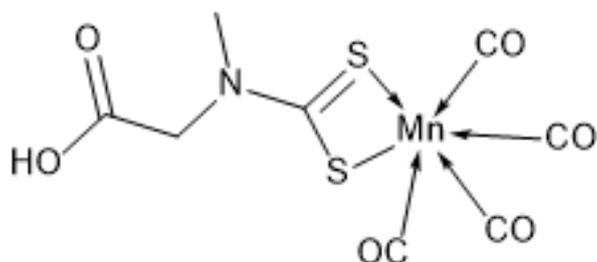
**Figura 15. Moléculas CORM liberadoras de monóxido de carbono.** (Motterlini, 2007)

En ese mismo año, se diseñó el complejo de carbonilo metálico liposoluble, dímero de tricarbonilo diclorurorutenio (II) ( $[\text{Ru}(\text{CO})_3\text{Cl}_2]_2$ ), conocido como CORM-2. (Figura 15) A diferencia de otros compuestos carbonilos metálicos que requieren la presencia de luz para liberar el monóxido de carbono (como por ejemplo CORM-1), CORM-2 tiene la capacidad de transferir espontáneamente monóxido de carbono, incluso en la oscuridad y ejercer sus efectos farmacológicos como vasodilatación e hipotensión en el organismo. (Motterlini and Otterbein, 2010) Es importante distinguir estos compuestos según sus principales características químicas, ya que CORM-2 es soluble en disolventes orgánicos y CORM-3 es soluble en agua. (Fayad-Kobeissi y cols., 2016)

La solubilidad de estos compuestos es una característica importante de conocer para controlar y desarrollar fármacos con una solubilidad adecuada para el organismo. CORM-A1 a diferencia de los otros dos compuestos que tienen rutenio como metal central en su estructura, presenta boro. CORM-A1 es soluble en agua y libera espontáneamente monóxido de carbono en solución de una manera dependiente del pH.

Una reciente investigación de Wang y colaboradores, (Wareham y cols., 2015) se centró en la evolución de los complejos liberadores de monóxido de carbono que tienen como átomo metálico rutenio y encontró que CORM-3 era bien tolerado por animales en pruebas de toxicidad *in vivo* mostrando baja acumulación en tejidos y órganos principales, lo que indica que el compuesto tiene interesantes propiedades útiles para la síntesis de fármacos.

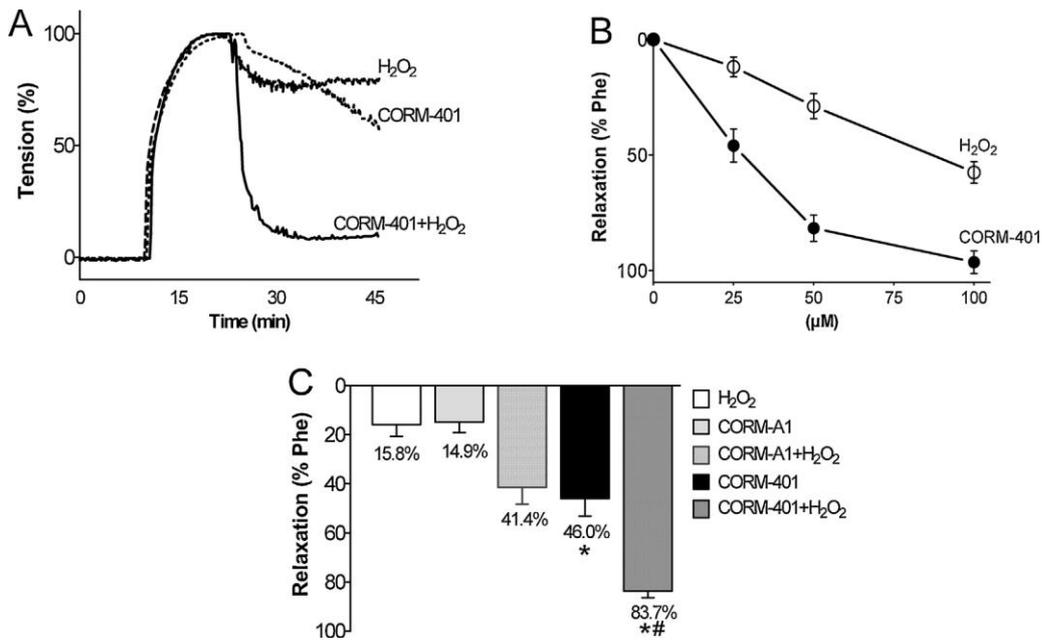
Sin embargo, la química del compuesto CORM-3 hace difícil su purificación y el hecho de que el rutenio no esté presente en el cuerpo humano hace que este compuesto sea menos atractivo desde el punto de vista farmacéutico. Teniendo en cuenta estas características, se ha estudiado el desarrollo de moléculas CORM con propiedades mejoradas y recientemente se ha publicado el descubrimiento de una molécula denominada CORM-401. (Wareham et al.,2015)



**Figura 16. CORM-401.** (Wareham y cols., 2015)

La molécula contiene como átomo metálico manganeso, rodeado de cuatro grupos CO. En comparación con el compuesto inicial CORM-1 que también presentaba el átomo metálico, CORM-401 presenta en adición una cadena  $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$  la cual le permite ser soluble en tampón fosfato, mejorando así la compatibilidad del compuesto en los sistemas biológicos.

Una de las actividades farmacológicas de este compuesto es su efecto vasodilatador en arterias. Para estudiar dicha actividad se realizó un estudio con ratas tratadas con fenilefrina a las que posteriormente se les trató con el compuesto CORM-401 produciendo una relajación de las mismas. (Fayad-Kobeissi y cols., 2016) En dicho estudio se comparó el efecto vasodilatador del compuesto, frente al compuesto inicial de partida CORM-A1, así como la sinergia del compuesto CORM-401 junto con peróxido de hidrogeno ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), obteniéndose los resultados que se muestran en la Figura 17.

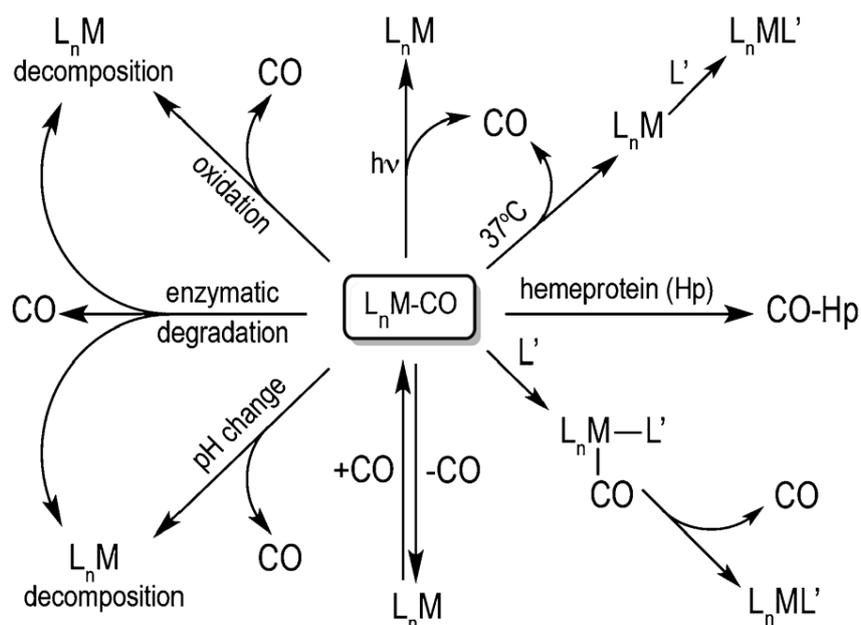


**Figura 17.**Relajación de las arterias inducida por los compuestos CORM-A1, CORM-401, y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. (Fayad-Kobeissi y cols., 2016)

Los resultados muestran como la relajación arterial es mucho mayor en presencia de peróxido de hidrogeno, lo que sugiere que el compuesto oxidante en presencia de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, aumentó la liberación de monóxido de carbono del compuesto CORM-401 causando, por lo tanto, una mayor dilatación del vaso sanguíneo. También se observa como la relajación inducida por el compuesto CORM-401 es aproximadamente tres veces mayor que la inducida por el compuesto CORM-A1, apoyando así el desarrollo de moléculas equivalentes a CORM-401 para el tratamiento de vasodilatador en organismos. (Fayad-Kobeissi et al.,2016)

#### 4.4.3 Mecanismos de liberación de monóxido de carbono (CO) desde un complejo CORM.

Un complejo de monóxido de carbono presenta la fórmula general (L-M-CO) donde M es el metal de transición unido a la molécula de monóxido de carbono que tienen que ser liberada y L el ligando o ligandos a los que puede estar unido. Por definición, un complejo liberador de monóxido de carbono, CORM, debe ser capaz de descomponerse *in vivo* para liberar monóxido de carbono. Existe una gran variedad de mecanismos para la liberación de CO. (Figura 18). (Romão y cols., 2012)



**Figura 18. Mecanismos de liberación de monóxido de carbono.** (Romão y cols., 2012)

La reacción fotoquímica es un ejemplo de reacción general de liberación de CO. Para esta reacción son necesarias diferentes longitudes de onda de luz incidente en la molécula, es decir, diferentes energías dependiendo de la naturaleza del metal elegido para formar el complejo y de la resistencia del enlace Metal-CO. Tales reacciones fotoquímicas han sido utilizadas para la síntesis de fármacos útiles para el tratamiento de la piel o para la administración transdérmica de monóxido de carbono. El compuesto fotoactivo más estudiado ha sido el decacarbonilo dimanganeso ( $Mn_2(CO)_{10}$ ), también llamado CORM-1 (Figura 15), convirtiéndose en el primer compuesto fotoactivo liberador de monóxido de carbono.

La disociación térmica es otro mecanismo de liberación de monóxido de carbono. Al calentarse el enlace M-CO se rompe y se libera el monóxido de carbono en el organismo. Esta estrategia se utiliza ampliamente en la síntesis de complejos organometálicos partiendo de carbonilos metálicos simples (por ejemplo,  $Mo(CO)_6$ ,  $Fe(CO)_5$ ,  $Mn(CO)_5Cl$ ). Sin embargo, esta reacción tiene una aplicación limitada en condiciones biológicas, ya que requiere el uso de temperaturas muy por encima de 37 °C. De hecho, para que la disociación de CO ocurra a 37 °C, el complejo de partida debe ser bastante inestable a temperatura ambiente para que la liberación de monóxido de carbono ocurra de manera rápida. (Romão y cols., 2012)

Una estrategia adicional para la liberación de monóxido de carbono sería una modificación del pH del medio. Un ejemplo es el compuesto que observamos en la Figura 15 denominado como CORM-3, el cuál presenta Rutenio en su estructura y es estable al pH ácido del estómago. Al

cambiar el pH se libera el monóxido de carbono y otro ligando puede ocupar la posición liberada por éste. (Nguyen and Boyer, 2015)

La descomposición de los complejos organometálicos por la acción de enzimas y proteínas, es otra posible vía que puede conducir a la liberación de monóxido de carbono *in vivo*.

El metabolismo debido a las enzimas del citocromo P450, no solo es útil para la metabolización de fármacos, si no que muchos ligandos auxiliares de estos complejos serán metabolizados por la acción de estas enzimas desencadenando así la liberación de monóxido de carbono.

A pesar de la repetida demostración de su eficacia terapéutica en estudios en animales, la falta de estabilidad de CORM-3 en agua junto con la rápida destrucción de ambos por las proteínas plasmáticas que conduce a la ausencia de un perfil farmacocinético conocido, impiden que estos complejos sean considerados fármacos útiles. (Romão y cols., 2012)

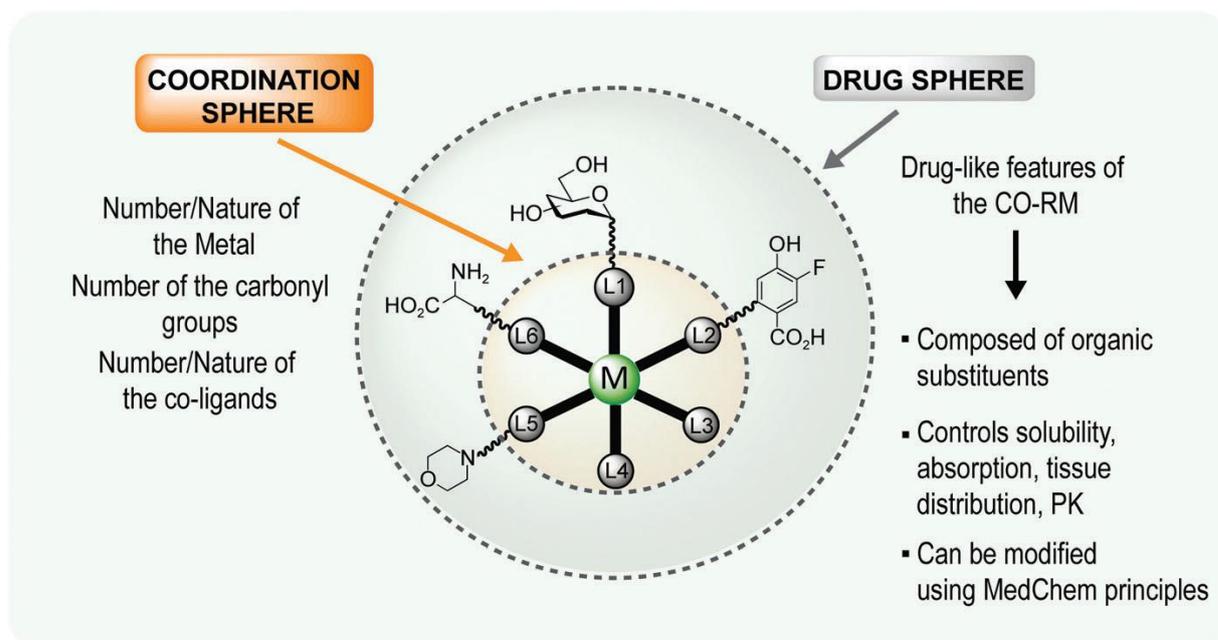
Además, la rápida formación de especies reactivas de oxígeno de estos mismos complejos en medios aeróbicos y acuosos plantea dificultades a los estudios, señalando la necesidad de CORM con propiedades mejoradas.

No obstante, los ejemplos descritos en este apartado son CORMS experimentales que en muchos casos han sido herramientas extremadamente útiles para el progreso de la terapéutica basada en CO.

#### 4.4.4 Ejemplo de un modelo de complejo de liberación de monóxido de carbono.

La estructura de un complejo de liberación de monóxido de carbono contiene tres partes: el núcleo metálico (M), la esfera de coordinación del ligando (esfera interior) y la esfera exterior del fármaco. La esfera de coordinación del ligando determina la cinética de la liberación del monóxido de carbono dado un centro metálico, mientras que la esfera exterior del fármaco debe proporcionar al complejo CORMS las características deseadas del fármaco. La versatilidad química de estos compuestos es su ventaja más significativa sobre el gas CO. (Malamati Kourti, Wen G Jiang, 2017)

El modelo para la síntesis de un complejo de liberación de monóxido de carbono viene representado en la Figura 19 como una herramienta para ayudar al diseño de CORM con las propiedades farmacéuticas apropiadas. Este modelo en particular presenta seis ligandos que rodean al metal central. En la figura se muestra un complejo con dos ligandos de CO (L3, L4) y cuatro ligandos auxiliares, que pueden ser todos iguales, todos diferentes o combinaciones de los mismos.



**Figura 19. Modelo conceptual de CORMS.** (Romão y cols., 2012)

La naturaleza de estos ligandos influye en el metal central y por lo tanto en su estabilidad y en la capacidad de liberación del monóxido de carbono. Por ello, es importante elegir los ligandos adecuados para ajustar la estabilidad del complejo de liberación de monóxido de carbono, para que responda al desencadenante de la liberación de CO, y además, libere dicho gas de un modo específico y actúe en el lugar y en la dosis necesaria.

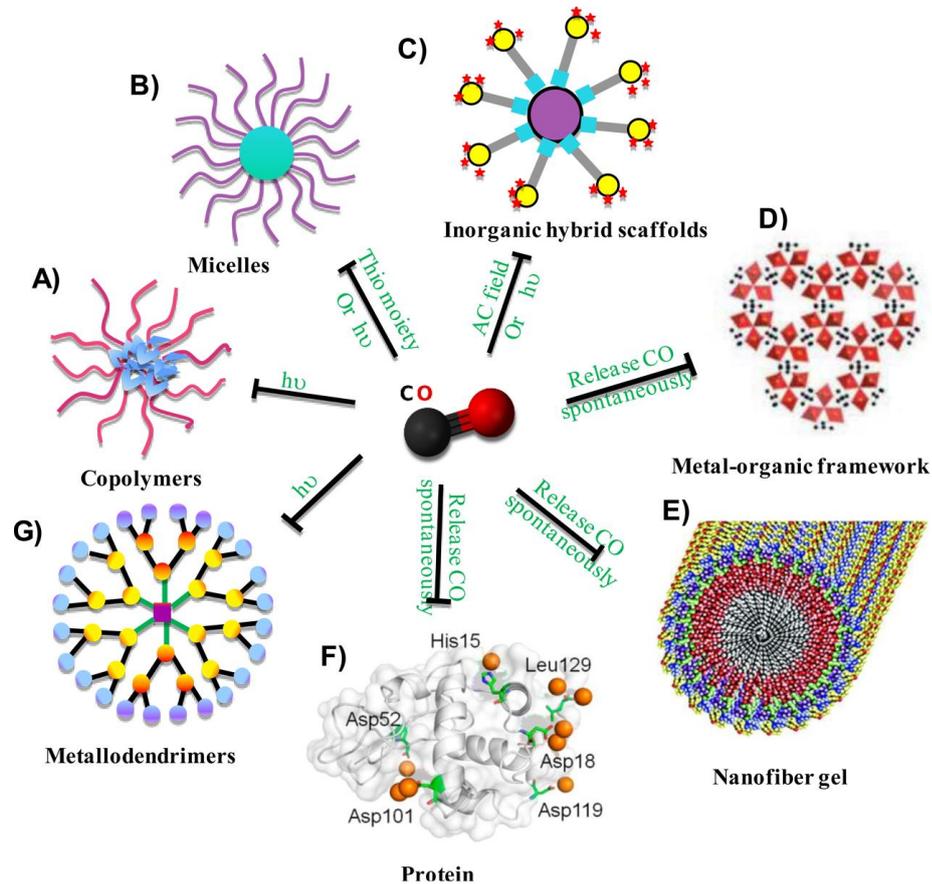
Un perfil farmacológico adecuado para el complejo de liberación de monóxido de carbono, requiere además buenas propiedades ADME (administración-distribución-metabolismo-excreción). En la figura 19 se han elegido cuatro tipos de sustituyentes diferentes que solos o en combinación, pueden ajustar de manera decisiva las propiedades farmacológicas de un CORM. Por ejemplo, los hidratos de carbono aumentan la solubilidad en agua, la biocompatibilidad e incluso la biodistribución a distintos tejidos. En resumen, los ligandos auxiliares presentan un papel decisivo en la creación de fármacos CORMS, un hecho que a veces se pasa por alto, pero que es crucial para esta generación de fármacos basados en metales. (Storr y cols., 2006)

#### 4.4.5 Macromoléculas orgánicas e inorgánicas, nanomateriales como transportadoras de monóxido de carbono.

Uno de los requisitos principales para el uso clínico de CORMS, es la liberación controlada de la dosis de monóxido de carbono en el tejido diana. La administración de CO en estos tejidos diana es un desafío, ya que estos fármacos (CORMS) difunden rápidamente tras la

administración y pueden dar lugar a una acumulación en el tejido, provocando efectos secundarios y cierta toxicidad.

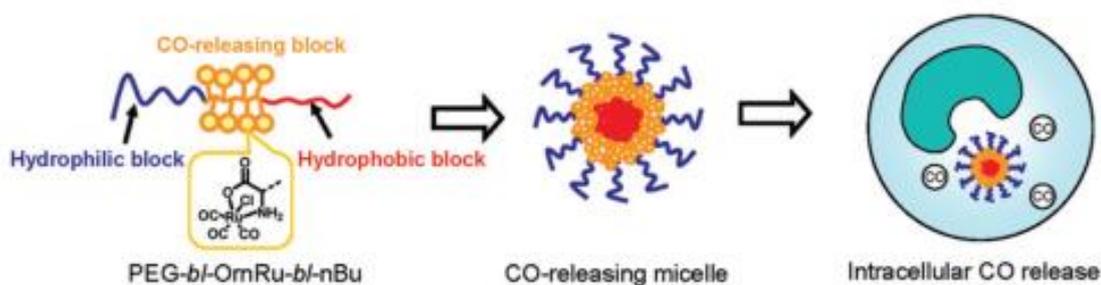
Para solucionar ese problema se utilizan portadores macromoleculares de monóxido de carbono. (Figura 20)



**Figura 20. Tipos actuales de macromoléculas orgánicas e inorgánicas para liberación de CO.** (Nguyen and Boyer, 2015)

Estos portadores macromoleculares permiten una alta carga de monóxido de carbono, debido a la unión de varias moléculas de CO por macromolécula, lo que resulta útil en el tratamiento, controlando la dosis y liberación del mismo. El uso de CORMS siempre ha sido limitado por su corta vida media (unos minutos) y su pobre biodistribución. La encapsulación del complejo CORM-2 en micelas permite la extensión de la semivida biológica de la molécula, de unos pocos minutos a varias horas. La encapsulación de estas moléculas aborda esta limitación ofreciendo una nueva oportunidad para la creación de nuevos fármacos. Además, las nanopartículas de liberación de monóxido de carbono también mejoraron la potencia y eficacia de los CORMS en enfermedades inflamatorias intestinales, ya que resisten el pH ácido del estómago y llegan al intestino en la dosis adecuada para realizar su acción.

Un ejemplo de nanopartículas y macromoléculas mostradas en el Figura 20 es el desarrollo de micelas. Para lograr una difusión lenta del monóxido de carbono en los tejidos diana, se desarrollaron micelas poliméricas usando el compuesto CORM-3 junto con polietilenglicol (PEG). Las micelas formadas se mantuvieron estables en agua y suero y liberaron más lentamente el monóxido de carbono que el propio compuesto CORM-3 libre. Las micelas mostraron una toxicidad reducida debido al PEG y una alta capacidad de carga de 2500 moléculas de monóxido de carbono por micela, además su tamaño era controlable y eran fáciles de formular. (Kautz y cols., 2016) (Figura 21)



**Figura 21. Síntesis de micelas con CORM-3.** (Kautz y cols., 2016)

Por lo tanto se espera que los fármacos basados en nanopartículas y macromoléculas orgánicas e inorgánicas encapsuladas, se apliquen para el tratamiento de enfermedades en ensayos clínicos en un futuro no muy lejano. (Nguyen and Boyer, 2015)

#### 4.5 Objetivos del tratamiento con monóxido de carbono para determinadas enfermedades.

Hoy en día el desarrollo de fármacos comienza con la identificación de un objetivo molecular para el tratamiento de una enfermedad seleccionada. Sin embargo, en el caso del monóxido de carbono (CO) no se ha identificado aún ningún objetivo terapéutico definitivo. En ausencia de un objetivo molecular concreto para el monóxido de carbono, la selección inicial de un compuesto liberador de monóxido de carbono se ha realizado mediante estudios con animales en los cuales se han estudiado diversas enfermedades relacionadas con las propiedades que presenta el monóxido de carbono.

#### 4.5.1 Estudios de enfermedades inflamatorias.

Aunque el monóxido de carbono inhalado es un agente antiinflamatorio potencial, requiere un control continuo de la dosis y presenta limitaciones, por ello se hace necesario el desarrollo de moléculas liberadores de monóxido de carbono.

Las lesiones hepáticas causadas por infecciones virales, sobredosis de droga o alcohol están acompañadas de fuertes respuestas antiinflamatorias que pueden causar más daño al hígado.

Se realizó un estudio en ratones que presentaban una lesión hepática por sobredosis de acetaminofén. El paracetamol o acetaminofén es un fármaco con propiedades analgésicas, sin propiedades antiinflamatorias clínicamente significativas que actúa inhibiendo la síntesis de prostaglandinas, mediadores celulares responsables de la aparición del dolor, además, tiene efectos antipiréticos. En dicho estudio se demostró que el uso del gas monóxido de carbono y moléculas rudimentarias CORM, presentaban una fuerte actividad antiinflamatoria actuando en el tejido hepático, reduciendo así el daño significativo de estos. (Qureshi y cols., 2016)

Una de las principales moléculas liberadoras de monóxido de carbono, CORM-2, ha demostrado presentar actividad antiinflamatoria en la pancreatitis aguda, colitis, hepatitis y vasculitis, tanto *in vitro* como *in vivo*. (Qureshi y cols., 2016)

#### 4.5.2 Estudios de enfermedades cardiovasculares.

El reciente desarrollo de complejos liberadores de monóxido de carbono solubles en agua ha proporcionado nuevas oportunidades para investigar las características farmacológicas y biológicas del monóxido de carbono.

La molécula CORM-3, soluble en agua (Figura 15), ha sido recientemente utilizada para confirmar las acciones cardioprotectoras del gas: produce vasodilatación aórtica y reduce la presión sanguínea mediante la regulación de los canales de potasio y calcio del organismo. Estos hallazgos sugieren que CORM-3 tiene potencial para su uso en la función vascular e hipertensión. (Chatterjee, 2004) El objetivo del estudio de la molécula CORM-3 era determinar si los efectos protectores de este compuesto demostrados *in vitro*, también están presentes en estudios *in vivo*. Para ello se utilizó un modelo de ratón murino a los que se les monitorizó la actividad miocárdica cuidadosamente. Los resultados demostraron que la administración intravenosa del compuesto CORM-3 limitaba eficazmente el infarto *in vivo*. Las células cardíacas pretratadas con CORM-3 se vuelven más resistentes al daño causado por una situación de hipoxia y estrés oxidativo. Además, los corazones que habían sido tratados con CORM-3, después de un infarto miocárdico mostraron una recuperación significativa en el

rendimiento miocárdico con respecto a los que no habían sido tratados. Para comprobar estos hechos, además, se reemplazó la molécula CORM-3 por su forma inactiva ICORM-3, que es incapaz de liberar monóxido de carbono. Al realizar este proceso, la cardioprotección se pierde y la tasa de supervivencia de los animales disminuyó considerablemente. (Guo y cols., 2004)

Estos datos corroboran la idea de que los compuestos carbonilo metálicos podrían ser utilizados como transportadores de monóxido de carbono (CO) para su liberación en el tejido miocárdico debido a su bioactividad y potenciales actividades terapéuticas en dicho tejido. (Motterlini y cols., 2002)

#### 4.5.3 Estudios del cáncer con monóxido de carbono.

La aplicación de monóxido de carbono como gas y moléculas liberadoras de monóxido de carbono en la terapia del cáncer, sigue siendo controvertida ya que la señalización específica y la liberación de monóxido de carbono en el tejido dañado es un proceso importante y debe estar controlado.

Dichos complejos liberadores (CORMS) han sido estudiados por su influencia en la proliferación celular, la apoptosis y la angiogénesis, procesos primarios implicados en el cáncer, observándose que el uso de estos complejos está siendo favorable en varios tipos de cáncer. (Malamati Kourti, Wen G Jiang, 2017)

- **Cáncer de mama.**

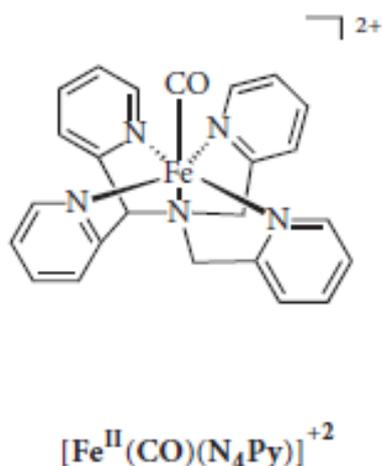
Al ser uno de los tipos más comunes de cáncer, fue considerado inmediatamente una enfermedad potencialmente diana para la utilización de complejos liberadores de monóxido de carbono. Se encontraron indicios suficientes para demostrar que dicho gas atenuaba la actividad de una proteína, reduciendo la expresión de ésta, que participa en el desarrollo de este tipo de cáncer. (Malamati Kourti, Wen G Jiang, 2017)

El problema se presenta a la hora de desarrollar una molécula que libere el monóxido de carbono y actúe específicamente en las células cancerosas, por lo que a día de hoy son limitadas las moléculas existentes para este tipo de cáncer y solo ha tenido utilidad en la realización de ensayos *in vitro*.

- **Cáncer de próstata.**

Este cáncer es el tipo más común en los varones. Se describió la síntesis de una nueva molécula CORM (Figura 22) que presenta hierro (Fe) como centro metálico unido a 5 átomos de nitrógeno y una molécula de CO la cual, tiene que ser liberada tras la irradiación con luz UV.

Este complejo presenta una estructura adecuada para la fijación de péptidos que ayuden a la liberación adecuada del gas CO. Dicho compuesto, así como sus metabolitos, no presentan toxicidad y son solubles en agua. Sin embargo, los experimentos *in vitro* demostraron una agregación significativa del compuesto en el citoplasma celular, pero no dentro del núcleo, pudiendo dar lugar a reacciones adversas.



**Figura 22. Molécula útil para el cáncer de próstata.** (Malamati Kourti, Wen G Jiang, 2017)

En la actualidad se sigue trabajando con dicha molécula para controlar la dosis requerida de dicho compuesto en el organismo y evitar la posible generación de efectos adversos.

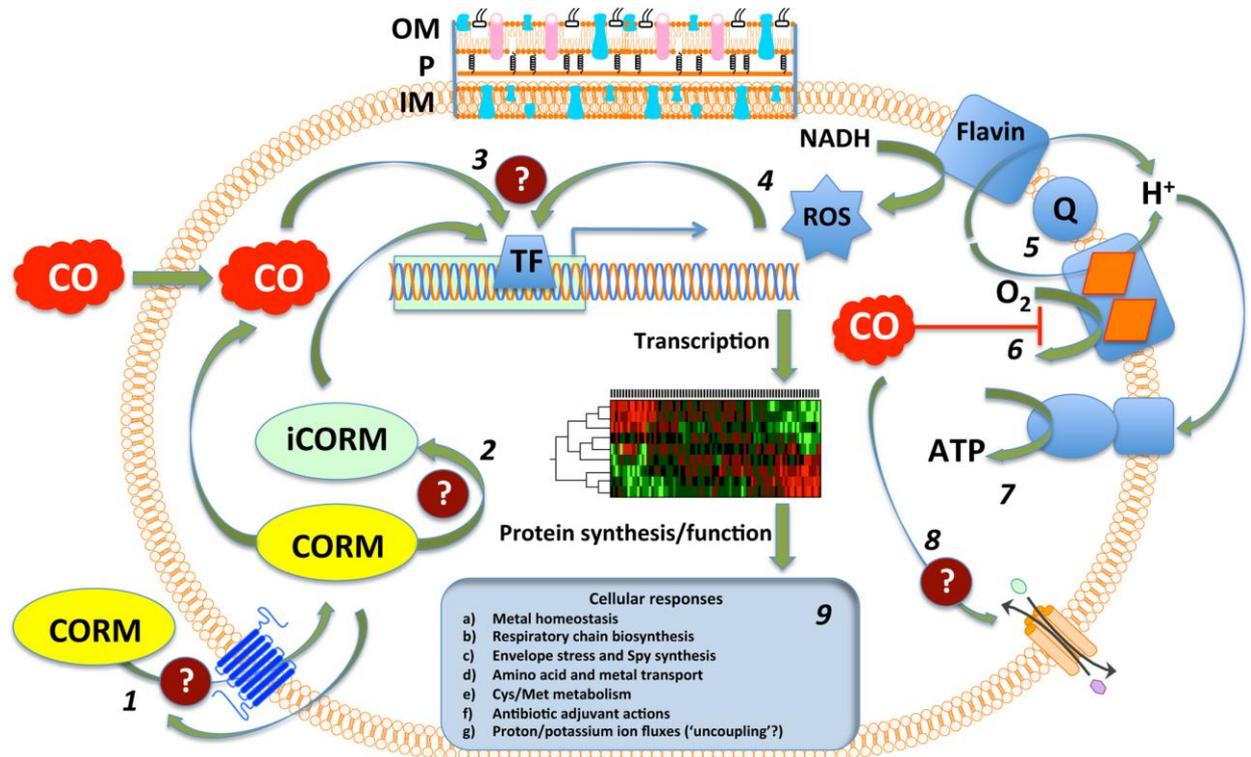
#### ○ **Cáncer de piel.**

Las propiedades anticancerosas del monóxido de carbono para este tipo de cáncer surgieron a partir de estudios en los que se usaron moléculas de CORM-2 de aplicación tópica, en forma de lociones. Como resultado, se produjo un aumento de la eliminación de tumores establecidos e se inhibió el desarrollo de tumores malignos y tumores locales invasivos. (Malamati Kourti, Wen G Jiang, 2017)

#### 4.5.4 Estudios del monóxido de carbono como agente antimicrobiano.

En la actualidad son muchas las infecciones que causan mortalidad en la población, por ello se ha impulsado la investigación de antimicrobianos radicalmente nuevos, moléculas de liberación de monóxido de carbono (CORMS) desarrollados para la administración terapéutica como agentes antimicrobianos. Se ha comprobado como ciertos CORMS inhiben el crecimiento, reducen la viabilidad y la respiración microbiana. Pero dicho proceso se ve

obstaculizado por las dificultades para detectar la liberación de monóxido de carbono y la toxicidad de los compuestos CORMS en algunas células de mamíferos. (Wareham y cols., 2015)



**Figura 23. Efectos antimicrobianos inducidos por CO y CORMS.** (Wareham y cols., 2015)

En la figura 23 se muestran los sitios de acción y las consecuencias a nivel celular de la exposición a monóxido de carbono y compuestos de liberación de monóxido de carbono (CORMS). Los resultados se generalizan y se agrupan a partir de los obtenidos de varios compuestos CORMS entre los que destaca, CORM-2 y CORM-3. Se representa la membrana interna bacteriana (IM), junto con la membrana externa (OM) y el espacio periplásmico (P). Los compuestos CORMS y el monóxido de carbono entran a la bacteria a través de la membrana interna. El mecanismo de entrada del monóxido de carbono es por difusión, sin embargo el mecanismo de entrada de CORMS es desconocido. El compuesto CORM libera monóxido de carbono intracelularmente formando así un compuesto denominado iCORM. Éste junto con el monóxido de carbono administrado, afecta a los factores de transcripción de la bacteria, sintetizando así proteínas modificadas. Estos factores de transcripción también son modificados por la presencia de radicales superóxidos creados por el propio compuesto CORM. A su vez, el monóxido de carbono actúa sobre la cadena respiratoria aerobia bacteriana, compitiendo con el oxígeno y bloqueando la respiración, así como la generación de ATP. (Wareham y cols., 2015)

El desarrollo de compuestos CORMS para el tratamiento antimicrobiano, debe estar basado por tanto en un mayor conocimiento de los métodos de acción de los compuestos CORMS actuales y el desarrollo de compuestos mejorados que sean biocompatibles.

El objetivo principal de la síntesis de estos compuestos liberadores de monóxido de carbono (CORMS) es la creación de fármacos potencialmente activos que sirvan para reducir el uso de antibióticos así como reducir las concentraciones necesarias para tratar aquellas bacterias resistentes a los antibióticos convencionales.

## 5. CONCLUSIONES.

Los efectos biológicos observados en el monóxido de carbono en forma de gas, sugieren un amplio rango de aplicaciones terapéuticas. El uso de moléculas liberadores de monóxido de carbono (CORMS), capaces de administrar monóxido de carbono a células y tejidos *in vivo*, constituyen la estrategia más válida para ejercer un efecto terapéutico en el organismo.

El desarrollo de complejos organometálicos, plantea problemas de seguridad debido a la presencia tanto del monóxido de carbono, como de metales. Además, el metabolismo de los CORMS es también un tema de importancia clave no solo por las razones toxicológicas, sino también porque es importante prevenir posibles interacciones medicamentosas. A pesar de estos problemas, el conocimiento actual sobre el comportamiento de los metales en sistemas biológicos y la construcción de fármacos con unas características ADME (absorción-distribución-metabolismo-excreción) controladas *in vivo*, constituyen una importante base sólida para la próxima generación de CORMS. En el futuro, el desarrollo de nuevos compuestos CORMS están basados en tres puntos fundamentales: (1) liberación de la dosis correcta de monóxido de carbono de manera controlada, (2) administración dirigida de monóxido de carbono a los tejidos y órganos específicos y (3) alta eficacia de captación celular de monóxido de carbono tanto en estudios *in vitro* como *in vivo* sin aparecer citotoxicidad.

Se espera por tanto un diseño adecuado y la síntesis de nuevas moléculas que llevará a conseguir un tratamiento más personalizado para cada paciente, así como una disminución de pacientes polimedicados, como en el caso de los pacientes con cáncer, que presentan una alta carga de medicamentos, dando lugar a reacciones adversas en el organismo.

Por todo ello, existe un gran interés creciente en el desarrollo de nuevas terapias basadas en monóxido de carbono, y a medida que se conoce mejor la molécula, se espera que los complejos de liberación de monóxido de carbono (CORMS) se conviertan pronto en una nueva clase de terapias contra diversas enfermedades.

## 6. BIBLIOGRAFÍA.

Bellner L, Martinelli L, Halilovic A, Patil K, Puri N, Dunn MW, et al. Heme oxygenase-2 deletion causes endothelial cell activation marked by oxidative stress, inflammation, and angiogenesis. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2009;331(3):925–32.

Chatterjee PK. Water-soluble carbon monoxide-releasing molecules: helping to elucidate the vascular activity of the “silent killer”. *Br. J. Pharmacol.* 2004;142(3):391–3.

Fayad-Kobeissi S, Ratovonantenaina J, Dabiré H, Wilson JL, Rodriguez AM, Berdeaux A, et al. Vascular and angiogenic activities of CORM-401, an oxidant-sensitive CO-releasing molecule. *Biochem. Pharmacol.* Elsevier Inc.; 2016;102:64–77.

García-Gallego S, Bernardes GJL. Carbon-monoxide-releasing molecules for the delivery of therapeutic co in vivo. *Angew. Chemie - Int. Ed.* 2014;53(37):9712–21.

Guo Y, Stein AB, Wu WJ, Tan W, Zhu X, Li QH, et al. Administration of a CO-releasing molecule at the time of reperfusion reduces infarct size in vivo. *Am J Physiol Hear. Circ Physiol.* 2004;286(5):H1649-53.

Ji X, Damera K, Zheng Y, Yu B, Otterbein LE, Wang B. Toward Carbon Monoxide-Based Therapeutics: Critical Drug Delivery and Developability Issues. *J. Pharm. Sci.* Elsevier Ltd; 2016;105(2):406–15.

Kautz AC, Kunz PC, Janiak C. CO-releasing molecule (CORM) conjugate systems. *Dalt. Trans. Royal Society of Chemistry;* 2016;45(45):18045–63.

Malamati Kourti, Wen G Jiang JC. Aspects of carbon monoxide (CO) in form of CO-releasing molecules (CORMs) used in cancer treatment: more light on the way Malamati. 2017;2017.

Mann BE. CO-releasing molecules: A personal view. *Organometallics*. 2012;31(16):5728–35.

Mannaioni PF, Vannacci A, Masini E. Carbon monoxide: The bad and the good side of the coin, from neuronal death to anti-inflammatory activity. *Inflamm. Res*. 2006;55(7):261–73.

Morán GAG, Cardona AG. Un viejo nuevo gas: el monóxido de carbono (CO): Aspectos esenciales en Biología, Patobiología, Bioclínica y Fármaco-Terapéutica humana. *Iatreia*. 2008;21(3):307–20.

Motterlini R. Carbon monoxide-releasing molecules ( CO-RMs ): vasodilatory , anti-ischaemic and anti-inflammatory activities. 2007;35:1142–6.

Motterlini R, Clark JE, Foresti R, Sarathchandra P, Mann BE, Green CJ. Carbon Monoxide-Releasing Molecules: Characterization of Biochemical and Vascular Activities. *Circ. Res*. 2002;90(2):e17–24.

Motterlini R, Mann BE, Foresti R. Therapeutic applications of carbon monoxide-releasing molecules. *Expert Opin Investig Drugs*. 2005;14(11):1305–18.

Motterlini R, Otterbein LE. The therapeutic potential of carbon monoxide. *Nat Rev Drug Discov*. Nature Publishing Group; 2010;9(9):728–43.

Nguyen D, Boyer C. Macromolecular and Inorganic Nanomaterials Scaffolds for Carbon Monoxide Delivery: Recent Developments and Future Trends. *ACS Biomater. Sci. Eng*. 2015;1(10):895–913.

Qureshi OS, Zeb A, Akram M, Kim M-S, Kang J-H, Kim H-S, et al. Enhanced acute anti-inflammatory effects of CORM-2-loaded nanoparticles via sustained carbon monoxide delivery. *Eur. J. Pharm. Biopharm*. Elsevier B.V.; 2016;108:187–95.

Romão CC, Blättler WA, Seixas JD, Bernardes GJL. Developing drug molecules for therapy with carbon monoxide. *Chem. Soc. Rev*. 2012;41(9):3571.

Storr T, Thompson KH, Orvig C. Design of targeting ligands in medicinal inorganic chemistry. *Chem. Soc. Rev*. 2006;35(6):534–44.

Wang D, Viennois E, Ji K, Damera K, Draganov A, Zheng Y, et al. A click-and-release

approach to CO prodrugs. *Chem. Commun. (Camb)*. Royal Society of Chemistry; 2014;50(100):15890–3.

Wareham LK, Poole RK, Tinajero-Trejo M. CO-releasing metal carbonyl compounds as antimicrobial agents in the post-antibiotic era. *J. Biol. Chem.* 2015;290(31):18999–9007.