



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

TÍTULO:

Antitumorales inhibidores de la timidilato sintasa

Autor: Tania García Ruiz

Fecha: Julio, 2020

Tutor: Prof. Nieves Cabezas Baudot

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| 1. LISTADO DE ABREVIATURAS----- | 3 |
| 2. RESUMEN----- | 3 |
| 3. INTRODUCCIÓN----- | 4 |
| 4. OBJETIVOS----- | 4 |
| 5. MATERIAL Y MÉTODOS----- | 4 |
| 6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN----- | 5 |
| 6.1. ANTIMETABOLITOS----- | 5 |
| 6.2. INHIBIDORES DE LA SÍNTESIS DE BASES PÚRICAS Y PIRIMIDÍNICAS-5 | |
| 6.2.1. BIOSÍNTESIS DE BASES PIRIMIDÍNICAS----- | 5 |
| 6.3. INHIBIDORES DE LA SÍNTESIS DE ÁCIDO TIMIDÍLICO----- | 6 |
| 6.3.1. TIMIDILATO SINTASA----- | 6 |
| 6.3.2. INHIBIDORES DE LA TS ANÁLOGOS AL DUMP.----- | 8 |
| 6.3.2.1. 5-FLUOROURACILO Y FLOXURIDINA----- | 8 |
| 6.3.2.2. PROFÁRMACOS DEL 5-FU----- | 10 |
| 6.3.2.3. MODULACIÓN DE LA ACTIVIDAD DEL 5-FU----- | 13 |
| 6.3.2.3.1. DISMINUCIÓN DE LA DEGRADACIÓN----- | 13 |
| 6.3.2.3.2. MEJORA DE LA INHIBICIÓN DE LA TS POR EL 5-FU--- | 14 |
| 6.3.2.3.3. MEJORA DE LA ACTIVACIÓN DEL 5-FU----- | 15 |
| 6.3.3. OTROS INHIBIDORES QUE SE UNEN AL SITIO DEL DUMP----- | 15 |
| 6.3.3.1. TRIFLURIDINA----- | 15 |
| 6.3.3.2. TAS-102----- | 16 |
| 6.3.4. INHIBIDORES DE LA TS ANÁLOGOS AL ÁCIDO FÓLICO----- | 16 |
| 6.3.4.1. COMPUESTOS CUYA ACTIVIDAD DEPENDE DE RFC Y FGPS16 | |
| 6.3.4.2. COMPUESTOS CUYA ACTIVIDAD DEPENDE SOLO DE RFC-- | 17 |
| 6.3.4.3. COMPUESTOS CON ACTIVIDAD INDEPENDIENTE RFC/FGPS18 | |
| 6.4. PERSPECTIVAS FUTURAS----- | 19 |
| 7. CONCLUSIÓN----- | 20 |
| 8. BIBLIOGRAFÍA----- | 21 |

1. LISTADO DE ABREVIATURAS

| | |
|---|---|
| 5-FU: 5-fluorouracilo | MSI-H: alta densidad de inestabilidad en microsatélites |
| TS: timidilato sintasa | UK: uridina quinasa |
| SHMT: serina hidroximetil transferasa | 5-FUDP: 5-fluorouracil difosfato |
| DHFR: dihidrofolato reductasa | 5-FdUDP: 5-fluorodesoxiuracil difosfato |
| THF: tetrahidrofolato | 5-FUTP: 5-fluorouracil trifosfato |
| DHF: dihidrofolato | dUTP: desoxiuracilo trifosfato |
| dUMP: desoxiuracilo monofosfato | dTTP: desoxitimidina trifosfato |
| TMP: timidina monofosfato | DPD: dihidropiridina deshidrogenasa |
| 5-FdUMP: 5-fluorodesoxiuracil monofosfato | CDHP: 5-cloro-2,4-dihidroxipiridina |
| 5-FUdR: floxuridina | TP: timidina fosforilasa |
| dTMP: desoxitimidina monofosfato | OXO: oxonato potásico |
| 5-FTMP: 5-fluorotimidina monofosfato | CNDP: 3-ciano-2,6-dihidropirimidina |
| 5-FdUTP: 5-fluorodesoxiuracil trifosfato | RFC: transportador de folato reducido |
| 5-FUMP: 5-fluorouracil monofosfato | FGPS: folipoliglutamato sintetasa |
| OPRT: oroato fosforibosil transferasa | FRA: receptor alfa de folato |
| UP: uridina fosfatasa | GPI: glicosilfosfatidilinositol |
| MSI: inestabilidad de los microsatélites | |
| MTX: metotrexato | |

2. RESUMEN

El 5-fluorouracilo (5-FU) es un componente esencial en la quimioterapia sistémica del cáncer colorrectal (CRC). En las últimas cuatro décadas, se han desarrollado muchas estrategias de modulación incluyendo la implementación de tratamientos basados en la combinación con 5-FU y el desarrollo de profármacos de 5-FU para incrementar la actividad antitumoral de este y superar la resistencia clínica.

A pesar de los grandes progresos de la terapia frente al CRC hasta la fecha, la tasa de respuesta de los pacientes continúa siendo baja y los beneficios de la terapia basada en 5-FU están comprometidos frecuentemente por la quimioresistencia. Las diferencias que existen entre las respuestas de unos individuos con CRC frente a otros pueden tener origen en las características genéticas y epigenéticas de cada uno.

Para poder hacer frente a las estrategias futuras de la medicina personalizada, primero hay que comprender las causas y los mecanismos que contribuyen a esa falta de sensibilidad en el tejido tumoral a las terapias basadas en 5-FU. En la actualidad, se están identificando y validando biomarcadores predictivos del CRC, e intentando utilizar otros biomarcadores como la presencia de ácidos nucleicos circulantes, así como nuevas terapias dirigidas al tratamiento del CRC, los cuales tienen como objetivo incrementar la supervivencia de personas con este tipo de cáncer.

En esta revisión presentamos el mecanismo de acción molecular del 5-FU y los avances que se han realizado hasta el momento en su estructura y la combinación de este con otros compuestos para generar nuevas estrategias de tratamiento que mejorasen posibles defectos de este, así como, el descubrimiento de análogos no solo basados en el sustrato, si no en el cofactor. Por otro lado, hemos añadido los principales objetivos de la medicina actual para evitar la quimioresistencia existente en este tipo de tratamiento.

3. INTRODUCCIÓN.

El cáncer sigue siendo una de las enfermedades más temidas en el mundo desarrollado. Las células cancerosas, son formadas cuando las células normales pierden los mecanismos normales de regulación que controlan su crecimiento y multiplicación, además pierden a menudo las características especiales que hacen que se distingan de otras células, lo cual se denomina “perdida de diferenciación”.

El 5-FU fue uno de los primeros fármacos quimioterápicos que demostró tener actividad antitumoral. En primer lugar, Heildeberger hace sesenta años sintetizó este fármaco sugiriendo que el metabolismo del uracilo podría ser un objetivo antitumoral relevante, debido a la necesidad de nutrientes que tenían las células cancerosas, en concreto, la mayor absorción de uracilo que realizaban. Ya en 1954, Rutman mostró que los hepatomas de ratas utilizaban uracilo en una tasa mayor a lo que utilizaban los tejidos normales. Esta consideración junto con la similitud estructural que tenía frente al uracilo y otras ventajas químicas que presentaba este compuesto, llevaron a Heildeberger a predecir que este se incorporaría al RNA e inhibiría la biosíntesis del DNA en vivo también.

El cáncer colorrectal es la segunda causa más común relacionada con la mortalidad provocada por el cáncer. El 5-FU es un fármaco usado comumente para tratar diferentes tumores malignos, incluyendo el de mama, pancreático, gástrico y de cabeza y cuello. En el cáncer colorrectal, el 5-FU vía intravenosa y oral, así como otras fluoropirimidinas se han convertido en el principal tratamiento sistémico desde 1990. Debido a su impredecible absorción gastrointestinal y las variaciones farmacocinéticas que muestra tras su administración, su uso fue abandonado y la investigación se centró en mejorar su efectividad terapéutica y citotoxicidad.

En esta revisión iremos viendo distintas modificaciones que se realizaron sobre él y los fármacos o profármacos a los que se llegó, si realmente su uso se ha abandonado en la actualidad y qué importancia tiene la química farmacéutica en este ámbito. [1, 3]

4. OBJETIVOS.

Los objetivos que nos planteamos estudiar en este trabajo podemos resumirlos en:

- Definir la importancia de la TS en el ciclo celular, presente tanto en las células normales como en las cancerosas, ya que participa en la síntesis de novo de la timina, componente estructural fundamental en la síntesis y replicación del ADN.
- Ver desde el punto de vista químico el tipo de interacción de estos compuestos con la TS y su mecanismo de inhibición, las ventajas e inconvenientes de sus modificaciones, así como, el motivo de cada cambio estructural realizado en estos.
- Concluir con la utilidad e importancia de los estudios y avances en química farmacéutica.

5. MATERIAL Y MÉTODOS.

Para realizar este estudio utilizamos diferentes artículos y publicaciones científicas encontradas en base de datos científicas como son Science Direct perteneciente al grupo Elsevier, entre otras, así como libros científicos de química los cuales quedarán reflejados posteriormente en la bibliografía.

Para llevar a cabo la búsqueda se han usado palabras clave como: cáncer, timidilato sintasa, 5-fluorouracilo, cáncer colorrectal, análogos del ácido fólico.

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

Para frenar el crecimiento celular se han desarrollado distintos tipos de fármacos en función del método de actuación, los inhibidores de la timidilato sintasa actúan como antimetabolitos y para entender el modo de actuación de este tipo de agentes antitumorales explicaremos a continuación que son y cómo actúan:

6.1. ANTIMETABOLITOS

Un método para interrumpir la función del DNA es inhibir las enzimas involucradas en la síntesis o sus bloques de construcción de nucleótidos, estos son descritos como antimetabolitos. La acción de los antimetabolitos conduce a la inhibición de la función del DNA o a la síntesis de un DNA anormal, que puede desencadenar el proceso que conduce a la apoptosis.

La mayoría de los antimetabolitos interfieren con la síntesis de ácidos nucleicos obstaculizando la producción de DNA o RNA por varios mecanismos, incluyendo los siguientes

- Competición por los sitios de unión a las enzimas que participan en procesos biosintéticos esenciales.
- Incorporación a los ácidos nucleicos, lo cual inhibe su función normal y conduce al proceso de apoptosis.

Debido a este método de actuación, la mayoría de los antimetabolitos tienen una alta especificidad del ciclo celular.

La interferencia específica con los patrones de síntesis de ácidos nucleicos *de novo* en las células cancerosas probablemente no sea posible porque las células tumorales y las normales usan las mismas rutas de biosíntesis. Sin embargo, algunas antimetabolitos son notablemente eficaces contra algunos cánceres humanos y siguen siendo uno de los tipos de quimioterapia usada contra el cáncer.[2]

6.2. INHIBIDORES DE LA BIOSÍNTESIS DE PIRIMIDINAS Y PURINAS

Un grupo de estos antimetabolitos son aquellos que están destinados a inhibir la biosíntesis de pirimidinas y purinas. La síntesis de bases púricas y pirimidínicas en el organismo se puede realizar *de novo* o por interconversión de unos heterociclos en otros. Estas bases son esenciales para la formación de los ácidos nucleicos por unión a un azúcar y a un grupo fosfato.

6.2.1. BIOSÍNTESIS DE BASES PIRIMIDÍNICAS

En este caso nos vamos a centrar en la síntesis de bases pirimidínicas, ya que vamos a estudiar la inhibición de la timidilato sintasa como terapia antitumoral. El uracilo se sintetiza *de novo* en forma de ácido uridílico (UMP) y este se transforma en los nucleótidos de timina y citosina de la siguiente forma (Figura 1):

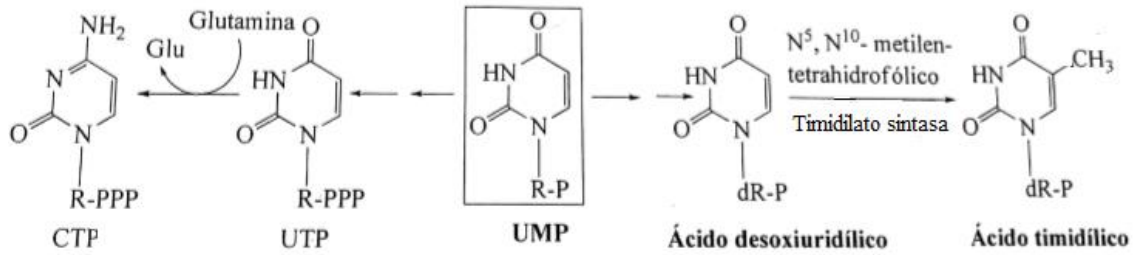


Figura 1: Síntesis de ácido timidílico a partir de UMP

6.3. INHIBIDORES DE LA BIOSÍNTESIS DE ÁCIDO TIMIDÍLICO

6.3.1. TIMIDILATO SINTASA

Existen varios biomarcadores en la investigación del cáncer; uno de ellos es la timidilato sintasa cuyos valores intracelulares se utilizan como marcador pronóstico y predictivo en el manejo de pacientes con cáncer de colon.

La timidilato sintasa es una enzima la cual cataliza la conversión de dUMP a timidilato en una metilación reductiva que incluye la transferencia de un átomo de carbono desde el cofactor 5,10-metilentetrahidrofolato a la posición 5 del anillo de pirimidina, el cual aparte de ser el donador del grupo metilo, actúa como agente reductor. Aunque la metilación del uracilo es aparentemente un cambio estructural pequeño, la lipofilia y el volumen extra asociado al grupo metilo es esencial para la propia discriminación de la timina de las otras tres bases presentes en los cambios del DNA por los factores de transcripción, represores, potenciadores y otras proteínas de unión al DNA. Este proceso de metilación, única fuente *de novo* de timidilato, es una parte del llamado “ciclo de timidilato” (Figura 2), en el cual participan otras dos enzimas, llamadas serina hidroximetil transferasa (SHMT) y dihidrofolato reductasa (DHFR).

La SHMT cataliza la formación de 5,10-metilentetrahidrofolato, cofactor de la reacción, desde el tetrahidrofolato (THF) acoplada con la conversión de serina en glicina, con piridoxal fosfato como cofactor. En la reacción catalizada por la TS, el 5,10-metilentetrahidrofolato, dona su grupo metilo al dUMP siendo transformado en dihidrofolato por un mecanismo que discutiremos posteriormente. La DHFR finalmente cierra el ciclo reduciendo el DHF a THF.

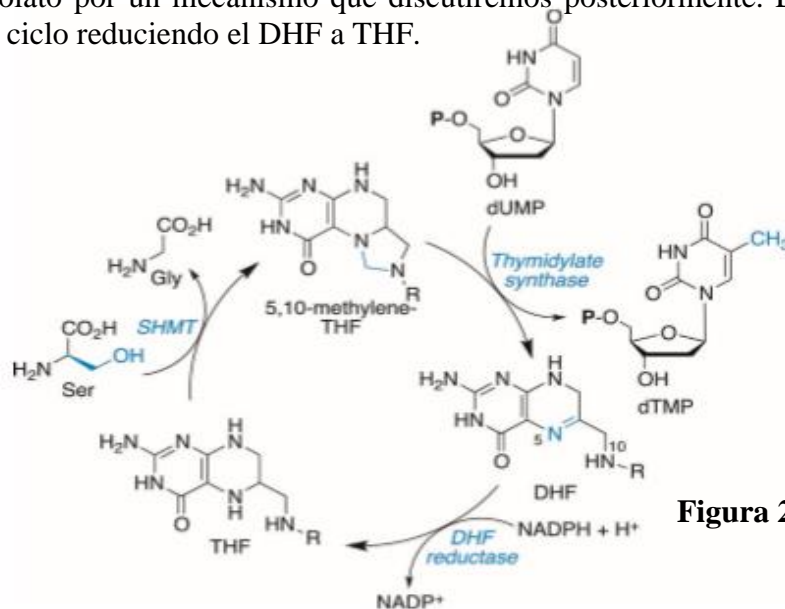


Figura 2: Ciclo de timidilato

La timidilato sintasa (Figura 3) presenta una estructura dimérica (puente disulfuro), con sitios de unión para el sustrato y el cofactor. El ciclo catalítico de la timidilato sintasa conlleva un proceso de dos etapas. Inicialmente, el dUMP se une a su sitio de reconocimiento e induce un cambio conformacional que abre un sitio de unión adyacente para el cofactor. Un residuo de cisteína en el sitio activo se une covalentemente al sistema carbonilo insaturado del dUMP a través de una Adición de Michael.

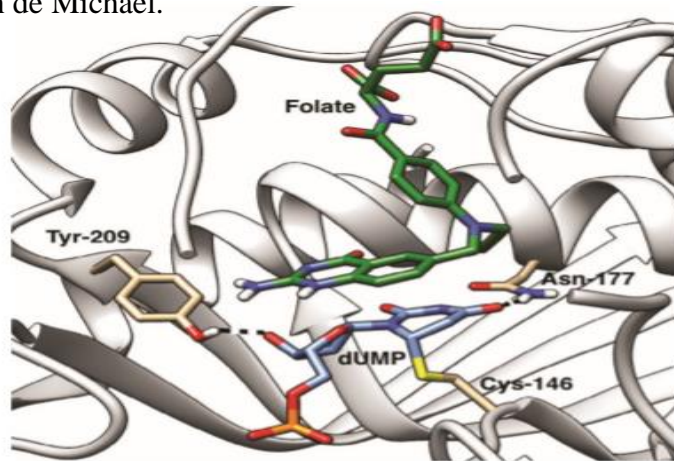


Figura 3: Sitios de unión al sustrato y al cofactor de la TS

El catión metileno 2.21, generado desde el cofactor, es atacado por el enolato del C-5 del complejo 2.22, surgiendo de la reacción entre el residuo de cisteína y el dUMP, para formar un complejo ternario covalente 2.23. La abstracción del protón ácido H-5 catalizada por la enzima, promueve una reacción de β -eliminación de una molécula de THF (2.24) y genera el intermediario metileno 2.25. El último paso de la secuencia incluye la reducción de la molécula 2.25 por la transferencia de un hidruro de 2.24 dando lugar a DHF y TMP. La reacción general implica la oxidación de 5,10-metilentetrahidrofolato a dihidrofolato y la posterior metilación. Toda esta reacción está reflejada en la figura 4

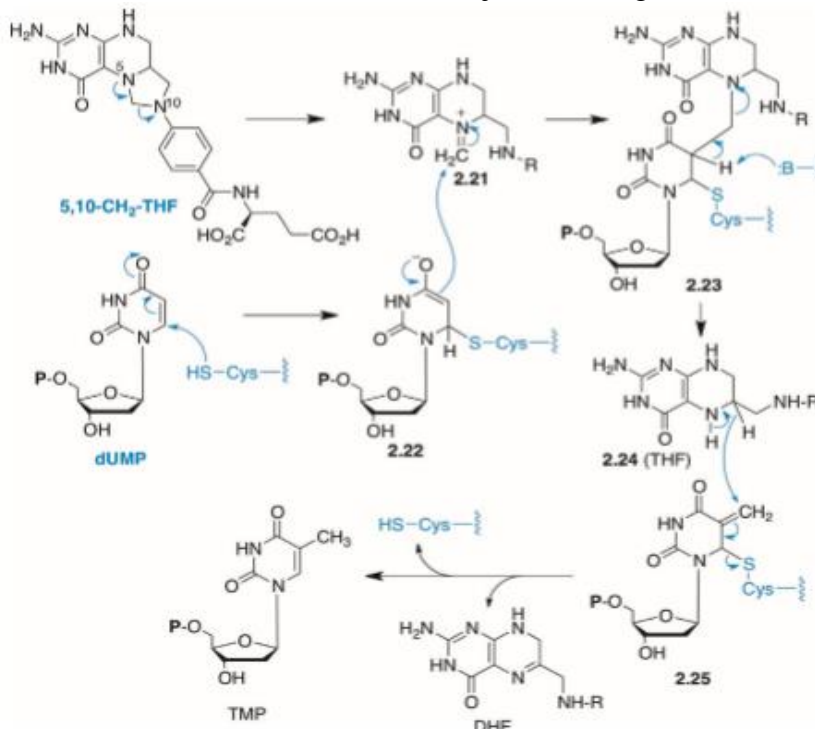


Figura 4: Reacción de síntesis del TMP

Esta reacción es el único ejemplo de metilación reductiva conocida en los sistemas biológicos y a parte también era la única fuente conocida de síntesis de *novo* de **timidilato** en las células eucariotas, por ello por al menos 50 años esta enzima ha sido una diana anticancerígena muy importante. [1]

6.3.2. INHIBIDORES DE TS ANÁLOGOS AL DUMP.

6.3.2.1. 5-FLUOROURACILO Y FLOXURIDINA.

Los principales inhibidores de la TS son la base nitrogenada 5-fluorouracilo y su desoxinucleosido floxuridina (5-FUdR) y estas fluoropirimidinas representan los fármacos antitumorales más ampliamente prescritos. Todos los inhibidores de la TS actúan como antimetabolitos, es decir, falsos sustratos que producen la inhibición de enzimas involucradas en la síntesis del DNA o sus bloques de construcción de nucleótidos, inhibiendo la función del DNA o provocando una síntesis de un DNA anormal que será destruido por los mecanismos de reparación.

El **5-fluorouracilo** es un inhibidor irreversible empleado como antitumoral. Es un profármaco análogo al dUMP que se activa transformándose en el ácido-5-fluoro-2'-desoxiuridílico (5-FdUMP), el cual es un nucleótido. Los nucleótidos tienen malas propiedades farmacocinéticas ya que, a pH fisiológico, están ionizados y no penetran bien en las células. Además, estos se degradan a nucleósidos por fosfatasas. Por esta razón, se utilizan la base nitrogenada o el nucleósido (profármacos) que se transforman en la especie activa en el organismo.

EL 5-FU es usado mayoritariamente en el tratamiento de cáncer de tracto aerodigestivo, pecho, cabeza, cuello y especialmente en el cáncer colorrectal, en el cual, era administrado vía intravenosa u oral y se convirtió en el principal tratamiento sistémico desde los años 90, aunque debido a su impredecible absorción gastrointestinal y su variación farmacocinética, el uso de 5-FU por vía oral se abandonó rápidamente.

Este se administra vía intravenosa en forma de bolus, una vez administrado, este penetra en la célula tumoral a través del mismo transportador facilitado para el uracilo, además puede transportarse por vía transcelular y paracelular a través de las monocapas de células cancerosas o este atraviesa la BHE por difusión pasiva. Por sí mismo no evidencia efectos citotóxicos, si no que los efectos antitumorales son producidos después de interactuar con azúcares fosforilados a través de reacciones catalíticas enzimáticas y su posterior conversión a los metabolitos activos. [1]

El 5-FU ejerce su acción antitumoral a través de tres métodos:

- 1) Inhibición de la timidilato sintasa, enzima que lleva a cabo la síntesis de *novo* de dTMP, lo que provoca un desequilibrio en las llamadas "piscinas de nucleótidos" necesarios para la DNA polimerasa al realizar la replicación del DNA.
- 2) Incorporación al RNA en forma de 5FUTP donde reemplaza aproximadamente al 50% del UTP con la consecuente interrupción de la síntesis de este o puede alterar la biosíntesis proteica, generando problemas en la viabilidad celular por alteraciones en el metabolismo.
- 3) Incorporación al DNA en forma de 5FdUTP lo que resulta en su fragmentación.

Para generar esta acción antitumoral el 5-FU después de entrar a la célula tumoral puede ser convertido a 5FUMP a través de dos vías:

- Vía mecanismo directo: Interviene la enzima orato fosforibosil transferasa (OPRT) con la presencia de fosforibosil pirofosfato. Esta reacción se muestra en la Figura Y
- Vía mecanismo indirecto: Intervienen las enzimas uridina fosforilasa (UP) y uridina quinasa (UK). [3]

Posteriormente el 5-FUMP es fosforilado a través de la UMP quinasa a 5-FUDP el cual o bien vuelve a fosforilarse por la UDP quinasa dando lugar a 5-FUTP y se incorpora al RNA como hemos mencionado o puede sufrir una reducción de su azúcar ribosa a desoxirribosa a través de la ribonucleótido reductasa, dando lugar al 5-FdUDP el cual es fosforilado a 5-FdUTP que puede unirse al DNA. Siguiendo con la reacción el grupo trifosfato es hidrolizado por una molécula de agua obteniendo el 5-FdUMP, metabolito activo para la inhibición de la timidilato sintasa, en el que nos centraremos más profundamente a continuación. Todo esto queda reflejado en la figura 5.

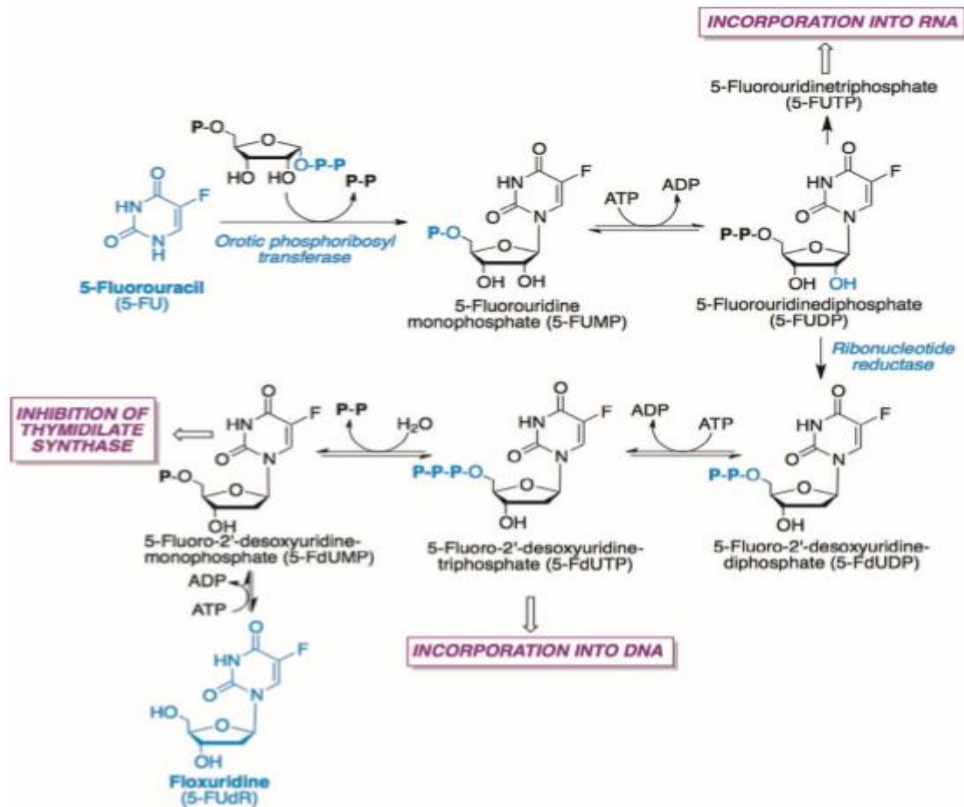


Figura 5: Mecanismos antitumorales del 5-FU Y floxuridina

La especie activa, 5-FdUMP, se une covalentemente a la timidilato sintasa (TS) ya que el aminoácido del sitio de unión de la TS cisteína, lo ataca nucleofilicamente para generar el anión enolato el cual ataca al catión metileno generado en el cofactor para formar el complejo covalente 2.27, sin embargo, en este caso la reacción de beta eliminación no es posible ya que no existe protón ácido en el C-5 para la abstracción que genera el resto básico de la enzima para generar el radical metileno, por lo tanto el complejo ternario 2.27 es estable, quedando retenida la TS, por lo que 5-FdUMP puede ser considerado como un inhibidor suicida. Toda esta reacción viene reflejada en la figura 6.

La sustitución isostérica del hidrogeno por el flúor es posible ya que estos tienen un radio de Van der Waals muy similar (hidrogeno 1,20Å y flúor 1,47Å) lo que permite que el 5-FdUMP se una a la TS en el mismo sitio. Además, el fuerte efecto atrayente de electrones del átomo de flúor incrementa la electrofilia del sistema carbonilo insaturado y facilita la formación de 2.27. [1]

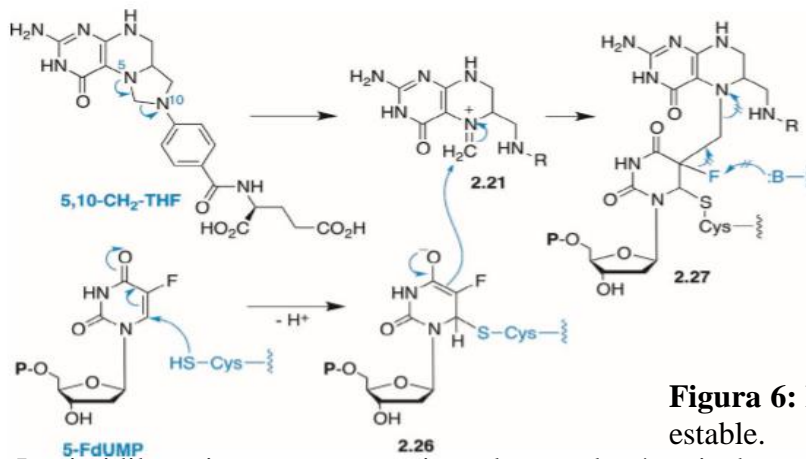


Figura 6: Formación del complejo ternario estable.

La timidilato sintasa es una enzima clave en la síntesis de novo de dTMP, el cual es necesario para la replicación y la reparación del DNA. Si la síntesis del DNA es interrumpida vía inhibición de la actividad de la TS, la muerte de la célula tumoral está inducida. El agotamiento de dTMP resulta en el agotamiento de dTTP, lo que perturba los niveles de otros desoxinucleótidos y estos desequilibrios generados en las “piscinas de nucleótidos” interrumpen la síntesis y reparación del DNA. Como resultado de la inhibición de la TS se conduce a la acumulación de dUMP el cual es fosforilado a dUTP. El incremento de las relaciones dUTP/dTTP y 5FdUTP/dTTP promueve la incorporación errónea del uracilo en el DNA debido a la falta de competencia para la DNA polimerasa entre FdUTP y dTTP.

Los altos niveles de uracilo en las piscinas biosintéticas deberían ser pasados por alto por la hidrólisis de dUTP a dUMP y pirofosfato por la desoxiuridina trifosfatasa. Esta reacción suministra adicionalmente a la TS de su sustrato. La función fisiológica de esta enzima es reducir los niveles de dUTP para prevenir la incorporación errónea de nucleótidos no canónicos en el DNA. En los términos del tratamiento, sin embargo, esta enzima podría obstaculizar la eficacia terapéutica del 5-FU. Sin embargo, la retención prolongada del 5FdUTP en el ADN podría ser debido a las condiciones favorables de incorporación, pero también debido a la reparación ineficiente del DNA. Todo esto lleva a la llamada muerte atimínica.[3]

Todas estas modificaciones dan lugar a la estabilización del gen TP53, dando lugar a que p53, proteína la cual se encuentra en el núcleo celular y es degradada por el proteasoma cumpla una función supresora de tumores, manteniendo la integridad del DNA por activación de genes que paran el ciclo celular en respuesta a este daño o desencadenan la apoptosis.[4]

Sin embargo, este fármaco puede desencadenar una serie de problemas farmacocinéticos, ya que su estructura de bislactama puede favorecer la asociación por enlaces de hidrógeno intermoleculares y la formación de redes cristalinas muy estables lo que dificultarían su uso por vía oral y la vía intravenosa. Así mismo, su eficacia clínica puede ser disminuida por varios mecanismos, el primero de ellos es la disminución de la incorporación del 5-FUTP en el RNA por la competición de altos niveles intracelulares de UTP. Por otra parte, la formación del complejo ternario induce la expresión de la TS debido a la inhibición de un mecanismo de regulación feedback negativo, constituyendo un posible mecanismo de resistencia. [3]

La **floxuridina**, sin embargo, requiere una bioactivación mucho más simple, la cual consiste en su mono fosforilación (Figura 4), y es empleada en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico que llega hasta el hígado. Debido a la estructura de nucleósido tiene una biodisponibilidad oral muy pobre y es administrado en una inyección intraarterial.[1]

6.3.2.2.PROFARMACOS DEL 5-FU.

Un gran número de profármacos orales han sido diseñados para evitar estas limitaciones y mejorar su posología. Estos han sido diseñados para ser absorbidos intactos a través de la mucosa gastrointestinal y posteriormente convertidos en 5-FU en el hígado o dentro del propio tumor, con el objetivo de exponer al tumor al 5-FU durante más tiempo, pero con más bajas concentraciones, disminuyendo así los efectos adversos. Las nuevas fluoropirimidinas

orales así proporcionan una liberación prolongada que ofrece ventajas con respecto a menores gastos de administración y menor hospitalización.

El primero del que vamos a hablar es el **tegafur (Ftorafur®)**, profármaco del 5-FU que fue descubierto en la Unión soviética durante la guerra fría. Las principales utilidades del Tegafur fueron que era totalmente absorbido en el tracto gastrointestinal y su conversión moderada en el propio tracto gastrointestinal. Este es metabolizado a 5-FU por dos vías principales.

El primero involucra la hidroxilación vía microsomas hepáticos (Figura 7), de la posición C-5 del resto de tetrahidrofurano por el citocromo P450 isoenzima CYP2A6, seguido de una descomposición espontánea a 5-FU y aldehído succínico.

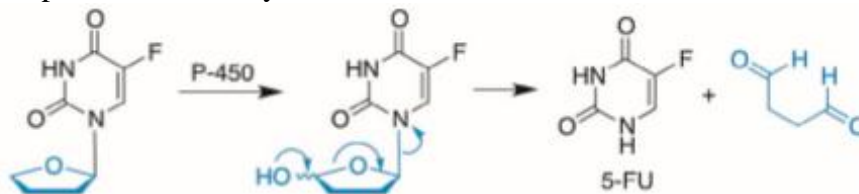


Figura 7: Activación de tegafur por CYP450

La segunda vía consiste en una reacción hidrolítica (Figura 8) por las nucleasas citosólicas solubles (pirimidina nucleósido fosforilasa), la cual da lugar a 5-FU y 2-tetrahidrurofurilofosfato.

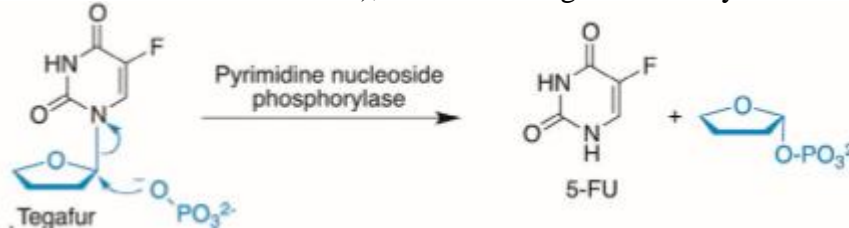


Figura 8: Activación de tegafur por la pirimidina nucleósido fosforilasa

Posteriormente el 5-FU tiene que ser activado a 5-FdUMP como hemos explicado anteriormente para poder inhibir a la TS formando el complejo ternario estable.

Este profármaco se introdujo a la clínica en 1967 mostrando una actividad antitumoral significativa. Sin embargo, mostró una severa toxicidad cardiaca, digestiva (náuseas, vómitos, diarrea y mucositis) y neurológicas (cambio del estado mental, ataxia cerebelar y coma) y tiene una limitada aplicación para ser utilizado solo, por ser este degradado por la dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD). Para aumentar la vida media de los derivados de 5-FU se administrarían con uracilo, en proporción 1:4 (Figura 9), de esta manera se satura la enzima, ya que el uracilo también es sustrato de esta y se impide la degradación.

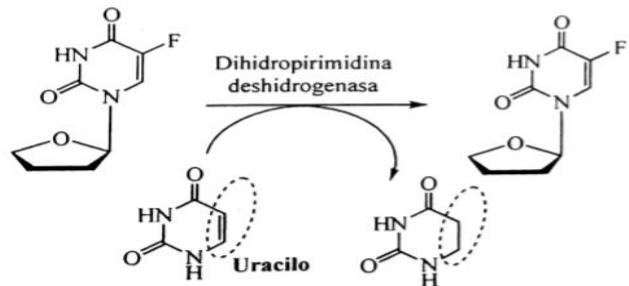


Figura 9: Saturación de DPD por el uracilo

Sin embargo, fue remplazado rápidamente por su combinación con otros inhibidores enzimáticos, especialmente el **S-1**, el cual es un análogo oral del 5-FU, compuesto de tegafur con dos moduladores que funcionan como inhibidores enzimáticos, 5-cloro-2,4-dihidroxipiridina (CDHP) y oxonato potásico (OXO), siendo la proporción de cada uno 1:0,4:1 respectivamente. La CDHP inhibe a la DPD manteniendo las concentraciones de 5-FU en el plasma, siendo 180 veces más efectivo que el uracilo inhibiéndola y el OXO inhibe la fosforilación del 5-FU en el tracto gastrointestinal para disminuir la severa toxicidad

gastrointestinal. Este es utilizado comúnmente para abordar la heterogeneidad celular y la multiresistencia del cáncer gástrico diseminado, aunque en algunas partes del mundo no se utiliza aún y continua bajo estudio.

Los niveles de la enzima hidrolítica timidina fosforilasa son significativamente más altos en muchos tumores sólidos, como los tumores colorrectales, de pecho y riñón, comparados con los tejidos normales. Este descubrimiento condujo al ensayo de la **doxifluoridina** como un profármaco del 5-fluorouracilo, pero este compuesto mostró toxicidad intestinal dando lugar a diarrea como efecto adverso después de su administración oral, debido a la liberación de 5-FU por la pirimidina nucleósido fosforilasa intestinal. Este tratamiento puede considerarse para el tratamiento del cáncer colorrectal avanzado en los ancianos, ya que permite la administración en casa y no tiene toxicidad cardiológica ni neurológica, ya que la TP se encuentra en elevadas proporciones en las células malignas.

Los esfuerzos para evitar la toxicidad gástrica causada por la doxifluoridina y los ensayos que mostraron que la TP era idéntica al factor de crecimiento endotelial derivado de plaquetas, el cual se cree que tiene efectos angiogénicos, condujeron al descubrimiento de la **capecitabina**, un profármaco múltiple, destinado a la activación específica en las células tumorales por un proceso en cascada en el que participan tres enzimas (Figura 10), el cual va a tener lugar en dos lugares diferentes del organismo.

En primer lugar, sufre una metabolización hepática por la carboxilesterasa a ácido carbónico que espontáneamente sufre una descarboxilación con liberación de CO_2 para dar 5'-deoxi-5-fluorocitidina; el siguiente paso sin abandonar el hígado es llevado a cabo por la citidina desaminasa dando lugar a una desaminación que genera la 5'-desoxi-5-fluoridina o doxifluoridina, también este proceso puede ocurrir en las células tumorales. Finalmente, tiene lugar la transformación de este compuesto a 5-FU por la timidina fosforilasa, este paso ocurre 10 veces de manera más eficaz en las células tumorales que en las células normales debido a la mayor concentración de TP en las primeras, dando lugar a una administración selectiva de 5-FU en los tumores.

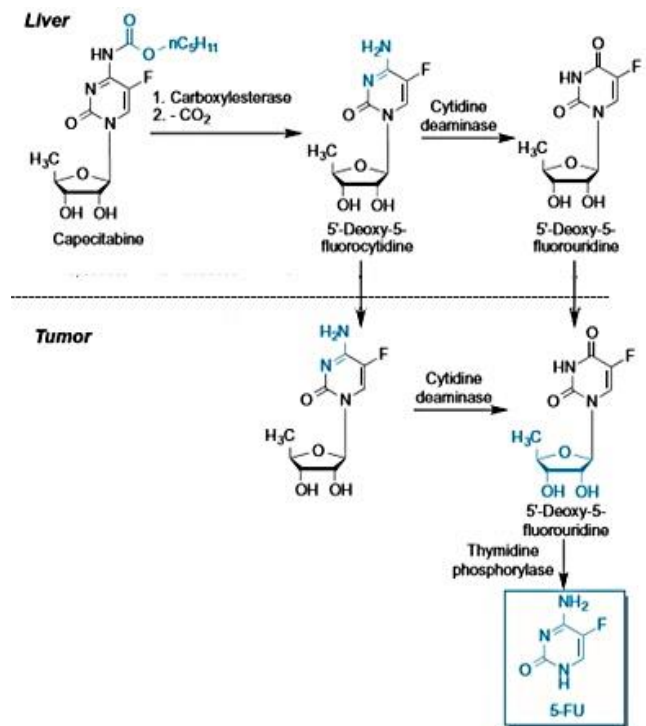


Figura 9: Bioactivación de capecitabina

Los datos farmacocinéticos, indican, además, una baja exposición sistémica al 5-FU, esta demostró ser una opción segura en todos los estudios que investigaron su función en el avanzado, incluso en pacientes con una función hepática moderadamente deteriorada. Encontrar una opción terapéutica para estos pacientes es extremadamente importante porque no hay ningún tratamiento sistémico disponible actualmente.[1,3]

Los beneficios de la capecitabina con respecto a la doxifluoridina se deben al incremento de la lipofilia por la introducción de una cadena de pentiloxycarbonilo, esto permite que sea

absorbido rápidamente y sin sufrir ninguna alteración pasando al torrente sanguíneo después de su administración oral. [7]

Este profármaco está indicado como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico cuando el tratamiento con terapia de fluoropirimidinas solo es preferido, así mismo también es utilizado en combinación con quimioterapia.

Algunos fármacos antitumorales como el paclitaxel, docitaxel y ciclofosfamida, mejoran los niveles de timidina fosforilasa, lo que facilita la generación de 5-FU a través de la capecitabina. La combinación de esta con algunos de estos fármacos fue sometido a ensayos clínicos para el tratamiento de pacientes con cáncer de pecho metastásico después del fracaso de una quimioterapia anterior con antraciclina. La capecitabina y el docitaxel es un tratamiento quimioterápico usado para tratar el cáncer de pecho, además la combinación de este tratamiento con una terapia basada en platino (con o sin epirubicina, la cual es una antraciclina utilizada en el cáncer de mama), fue aprobado por la EMA para el cáncer de estómago avanzado como tratamiento de primera línea. [1,3]

6.3.2.3. MODULACIÓN DE LA ACTIVIDAD DEL 5-FLUOROURACILO.

La actividad del 5-FU ha sido modulada en tres aspectos y para esta modulación se requirieron grandes esfuerzos:

6.3.2.3.1. DISMINUCIÓN DE LA DEGRADACIÓN DEL 5-FLUOROURACILO

Una de las técnicas empleadas para la disminución de su degradación es la coadministración del 5-FU con unas cantidades elevadas de uracilo, ya que este es el sustrato natural de la enzima DPD, por la cual se degradaría el 5-FU. Utilizando una proporción 4:1 de uracilo y Tegafur, combinación que recibe la denominación de UFT, se conseguiría la saturación de la enzima por el uracilo impidiendo la degradación del 5-FU.

Otra alternativa es la coadministración de 5-FU con inhibidores de DPD, tales como 5-cloro-2,4-dihidroxipiridina (gimeracil, gimestat) y eniluracil, así como el uso de UFT combinado con inhibidores de DPD. El eniluracil es un análogo del uracilo con un sustituyente etinilo en el carbono cinco, el cual inhibe irreversiblemente a la DPD. Aunque el eniluracil no es citotóxico por sí mismo, este mejora la citotoxicidad del 5-FU cuando es administrado a células que tienen altos niveles de DPD. En humanos los efectos secundarios producidos fueron neutropenia, usándolo durante 5 días y diarrea con una duración de 20 días de tratamiento, por lo que basándose en los resultados negativos de los ensayos clínicos en pacientes con CRC se abandonó su desarrollo en el año 2000. Sin embargo, en 2005, eniluracil recibió la denominación de fármaco huérfano por la FDA para su uso en combinación con fluoropirimidinas en el tratamiento del cáncer hepatocelular.

Finalmente, **emitefur** (BOF-A2), fármaco activo por vía oral el cual fue diseñado como un profármaco del 5-FU, 1-etoximetil derivado de este y a la vez un inhibidor de DPD denominado 3-ciano-2,6-dihidropirimidina (CNDP). Dos pasos hidrolíticos consecutivos liberan el fragmento inhibidor de DPD y una tercera hidrólisis, seguida por una activación oxidativa la cual envuelve la pérdida de dos moléculas de acetaldehído, libera 5-FU evitando los altos picos de esta droga y disminuyendo la formación de metabolitos tóxicos (Figura 11). El emitefur se introdujo en ensayos clínicos para el cáncer colorrectal, pero estudios posteriores mostraron la toxicidad mencionada del 5-FU, con algunos pacientes que experimentaban más toxicidad y su descubrimiento fue descatalogado. [1]

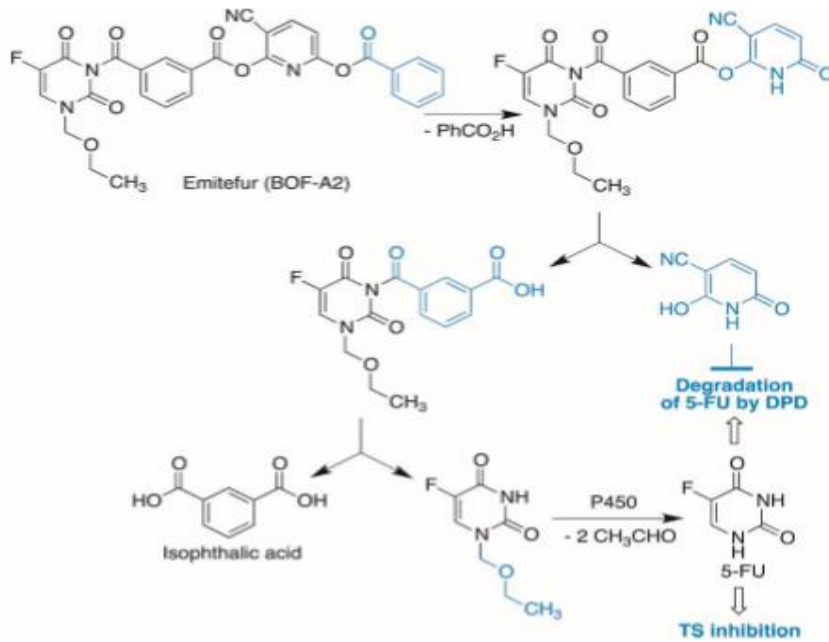


Figura 11: Mecanismo de acción de emitefur

6.3.2.3.2. MEJORA DE LA INHIBICION DE LA TIMIDILATO SINTASA POR EL 5-FU

La acción de la timidilato sintasa requiere la presencia de 5,10-metilentetrahidrofolato, y por esta razón la coadministración de precursores de este cofactor incrementa la citotoxicidad en varias líneas celulares cancerosas.

Por ejemplo, la combinación de 5-FU o tegafur con leucovorina (5-formil-tetrahidrofolato, la cual es la forma activa del ácido fólico), un quimio protector el cual actúa inhibiendo los efectos secundarios del 5-FU, dio una tasa de respuesta mayor comparado con la de los agentes individuales. Particularmente se ha utilizado dando lugar a una combinación de tres componentes, cuyo nombre comercial es Orzel® y ha sido propuesto como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer colorrectal, ya que mejora la supervivencia en de los pacientes. Otra importante combinación es 5-FU/LV junto con irinotecan (Folfiri), el cual inhibe la topoisomerasa I por el metabolito activo SN-38 durante la replicación o transcripción, conduciendo a unas “DSBs” permanentes (“double strand breaks of DNA”, roturas del ADN de cadena doble), las que conducen a la muerte celular, y oxaliplatino (Folfox), agente formador de aductos de DNA.

Las terapias combinadas Folfox y Folfiri han sido establecidas como eficaces citotóxicos para el tratamiento de carcinoma colorrectal metastásico, así mismo son utilizadas para tratar el cáncer pancreático metastásico.

La leucovorina penetra a la célula a través del receptor de folato reducido y es metabolizado a 5,10-metilen-THF sin requerir la participación de DHFR (Figura 12), por ciclación de LV seguida por la reducción mediada por el grupo imino del NADP⁺. [1]

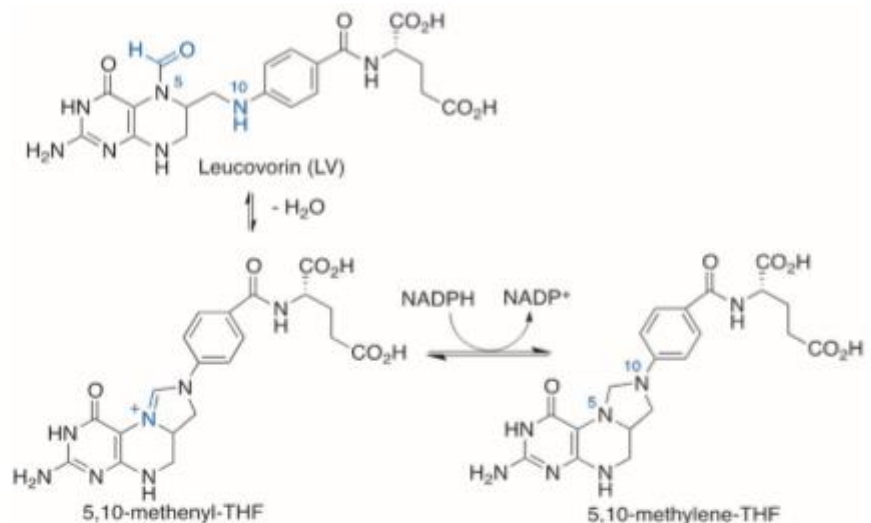


Figura 12: Transformación de LV en 5,10-metilen-THF

6.2.3.2.3. MEJORA DE LA ACTIVACIÓN DEL 5-FU.

Ha sido propuesto que el pretratamiento con el metotrexato, un agente antifolato, mejora la actividad del 5-FU ya que el metotrexato inhibe la biosíntesis del ácido tetrahidrofólico, el cual es necesario para algunos pasos de la síntesis de purina. Esto da lugar a la acumulación de fosforibosil pirofosfato, esencial para la bioactivación del 5-FU. [1]

6.3.3. OTROS INHIBIDORES DE TS QUE SE UNEN AL SITIO DE DUMP

6.3.3.1. TRIFLURIDINA

La trifluridina es un profármaco que se activa por fosforilación. La **forma trifosforilada** es un inhibidor reversible competitivo de la ADN polimerasa vírica (Figura 13) por lo que se utiliza como antiviral en queratitis herpética, principalmente en tratamientos oculares y actuando por incorporación al ADN vírico.

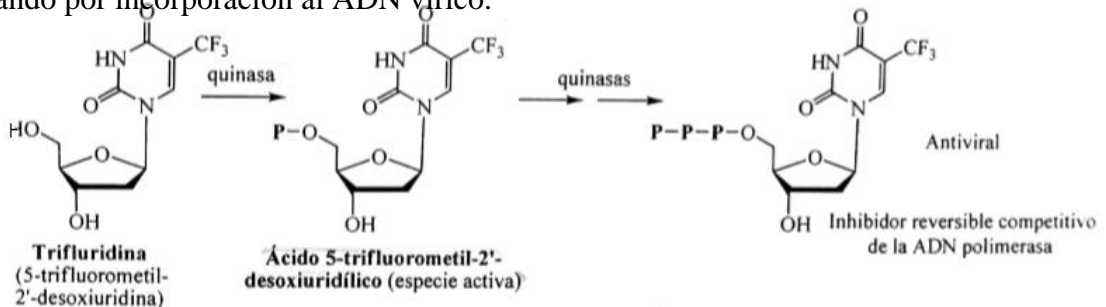


Figura 13: Trifluridina trifosforilada (antiviral)

Su **forma monofosforilada**, sin embargo, actúa como inhibidor irreversible suicida de la timidilato sintasa (Figura 14), así después de ser fosforilada por la timidilato quinasa, se da lugar al ataque nucleofílico por parte del residuo de cisteína de la timidilato sintasa sobre el sustrato, el doble enlace entre los carbonos C-5 y C-6 genera el anión enolato de la molécula 2.29, que se involucra en este caso para la pérdida de un anión fluoruro, proporcionando 2.30. Este intermediario lleva un grupo carbonilo α, β insaturado di fluorado, el cual sufre un ataque por un residuo de tirosina, concretamente el 146 de la timidilato sintasa con la pérdida de HF para dar lugar a 2.31. Finalmente se produce el ataque de una molécula de agua, liberando consecuentemente HF y dando lugar al producto final 2.32 que deja atrapada a la TS por dos residuos aminoacídicos.[1]

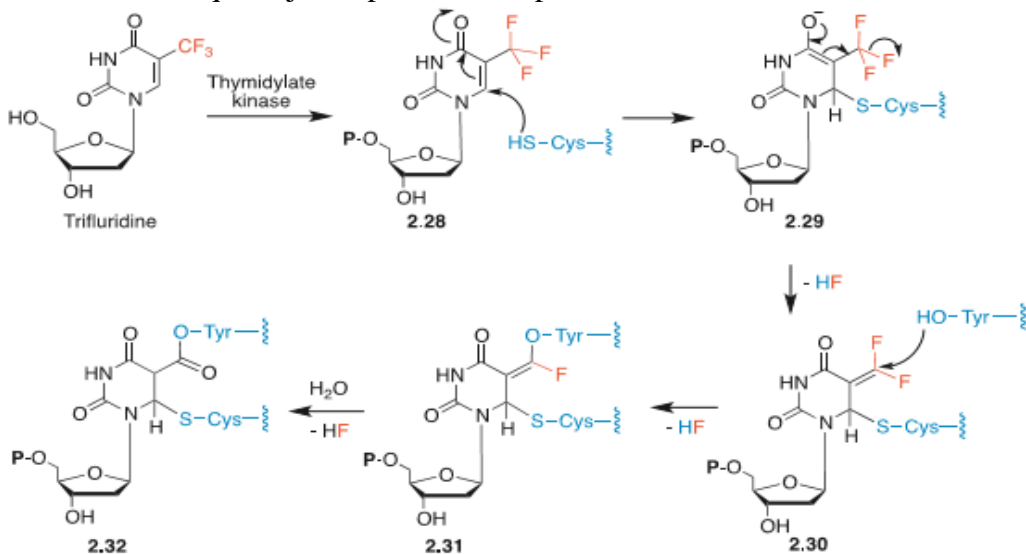


Figura 14: Forma monofosforilada de trifluridina y mecanismo de inhibición de TS

6.3.3.2.TAS-102

Cuando la trifluridina es administrada por vía oral, sufre un gran metabolismo hepático de primer paso por la timidina fosforilasa, esto da lugar a un metabolito inactivo, el 5-trifluorometil uracilo. Esta degradación dio lugar a la asociación de la trifluridina con el clorhidrato de tipiracilo (Figura 15), inhibidor de la timidina fosforilasa, lo que incrementa la duración de la acción trifluridina por inhibir su degradación. Esta combinación llamada TAS-102 se encuentra en ensayo clínico de fase 2 en pacientes con cáncer de colon metastásico. [3]

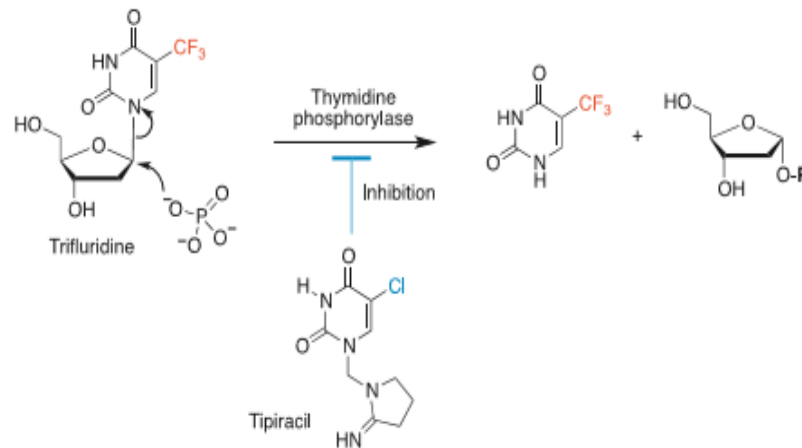


Figura 15: Trifluridina administrada junto a clorhidrato de tipiracilo (TAS-102)

6.3.4. INHIBIDORES DE TS ANÁLOGOS DEL ÁCIDO FÓLICO.

El estudio de inhibidores que reconociesen el sitio de unión a folato de la TS se dio lugar cuando se tuvo en cuenta que la inhibición de la TS por las fluoropirimidinas no era específica, debido a que estos nucleótidos podrían tener efecto en otras vías, especialmente en las relacionadas con el RNA, así mismo, la inhibición de la TS impide la formación de TMP acumulando dUMP, el cual puede competir con los fármacos antitumorales para la TS.

Por lo tanto, los inhibidores de TS análogos al ácido fólico, deberían carecer de estas deficiencias y por lo tanto comportarse como inhibidores específicos de la TS. Cuatro de ellos han alcanzado un uso terapéutico o están bajo evaluación clínica avanzada. Estos pueden clasificarse en tres grupos: [1]

6.3.4.1.COMPUUESTOS CUYA ACTIVIDAD DEPENDE DE RFC Y FGPS

El primero de ellos, el cual puede ser considerado como cabeza de serie, el **raltitrexed**, se diseñó por manipulación de la estructura del ácido fólico, reemplazando el anillo de pteridina y el benceno del ácido fólico por un anillo de quinazolina y tiofeno respectivamente en el raltitrexed, las cuales son dos modificaciones bioisostéricas clásicas (Figura 16).

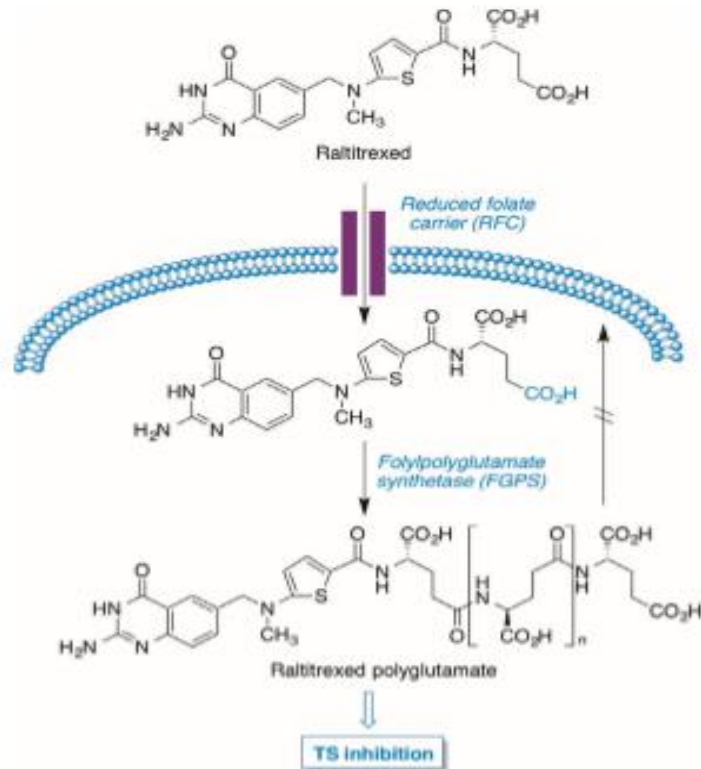


Figura 16: Manipulación del ácido fólico para obtener raltitrexed

Este fármaco es transportado a las células por el RFC, y su residuo terminal de glutamato es convertido por el FGPS en un residuo poliglutamado, dando lugar al raltitrexed poliglutamático, el cual es más potente como inhibidor enzimático y es retenido intracelularmente lo que da lugar a una acción prolongada (Figura 17). El compuesto estrechamente relacionado **ICI D-1964** surgió después del inhibidor CB3717, el primer inhibidor antifolato de la TS sometido a ensayos clínicos, el cual mostro una actividad antitumoral prometedora en cáncer de pecho, ovario y hepatocelular, pero un ensayo adicional mostró que provocaba una nefrotoxicidad elevada y malestar. Se pensó que la nefrotoxicidad se debía a la baja solubilidad acuosa del compuesto y no estaba relacionada con el lugar de acción, la alteración de la posición 2 del CB3717, dio lugar a compuestos con mayor solubilidad acuosa como el 2-desamino-2-metil análogo de CB3717,

Figura 17: Retención de raltitrexed poliglutamado en el interior celular

los cuales no causaban nefrotoxicidad, un análisis estructural completo dio lugar al desarrollo de un gran número de compuestos y el más prometedor fue ICI D-1694, además este compuesto podía usar el RFC y el FPGS, por lo que su actividad también era más potente y tenía un efecto más prolongado. Sin embargo, posteriormente mostró una baja solubilidad a pH fisiológico [1,3]



El **pemetrexed** (Alimta®), fue descubierto durante los estudios de la actividad del lometrexol, un inhibidor selectivo de la glicinamida ribonucleótido formiltransferasa, quitando el carbono C-5 para ser remplazado por la reubicación del anillo fusionado a la unidad de quinazolina por un indol, lo cual conduce a la pérdida de información estereoquímica en el carbono 6.

Este compuesto penetra en la célula a través de RFC y su poliglutamación por FGPS inhibe múltiples dianas en la ruta de folato, incluyendo la TS y DHFR y además dos enzimas que participan en la síntesis de novo de purinas, llamadas GARFT y AIRCARFT. Este complejo mecanismo de acción ha llevado a su designación como MTA (fármaco multidiana antifolato). El pemetrexed fue aprobado para el tratamiento del mesotelioma

pleural maligno en combinación con cisplatino y como tratamiento de segunda línea en cáncer de células pulmonares no pequeñas. [1,3]

Así mismo el **tomudex** (ZD1694) entra en las células utilizando el portador de folato reducido, y es altamente poliglutamado por la folilpoliglutamato sintetasa. Las formas poliglutamadas de Tomudex son hasta 100 veces más potentes que el compuesto original, y se retienen intracelularmente, permitiendo un programa de dosificación intermitente. Los estudios preclínicos indicaron que el 'Tomudex' tiene una actividad antitumoral superior al 5-FU y al MTX. [6]

6.3.4.2. COMPUESTOS CUYA ACTIVIDAD DEPENDE SOLO DE RFC

El **plevitrexed** (BGC-9331, ZD-9331) es también un potente inhibidor de la TS que está bajo evaluación clínica avanzada, mostrando una gran eficacia y tolerabilidad en cáncer gástrico, de ovario y pancreático. Este compuesto se diferencia de los previamente mencionados en varios aspectos; uno de ellos es la presencia de un grupo metilo en C-7, el cual fue diseñado por estudios de difracción de rayos X de la TS que sugirieron que la presencia de un grupo alquilo en la posición 7, podría contribuir a la unión. Otra característica interesante en este compuesto finalmente es el remplazamiento isostérico del ácido carboxílico por un resto gamma-carboxipropiltetrazol el cual previene la poliglutamación. Al ser un fármaco activo frente a la TS en una forma no poliglutamada, tiene la ventaja con respecto a los anteriores de no estar sujeta a la resistencia por regulación de la disminución de folilpoliglutamato sintetasa.

1843U89 fue otro compuesto inhibidor la TS antifolato que solo dependía de RFC, el cual se sometió a estudios farmacocinéticos y a ensayos de fase I en pacientes con neoplasias sólidas avanzadas, pero una inaceptable incidencia de neutropenias severas y mucositis fueron encontradas. [1,3]

6.3.4.3. COMPUESTOS CUYA ACTIVIDAD NO DEPENDE DE RFC NI DE FGPS.

Esta categoría incluye compuestos que son solubles en agua y pueden ser transportados por la isoforma alfa del receptor de membrana de folato (α -FR, MFR), tales como ONX 0801, y otros que son lipofílicos y pasan a través de difusión pasiva (nolatrexed).

El **nolatrexed** es el inhibidor menos relacionado estructuralmente con el ácido fólico. Este es capaz de cruzar la membrana celular por difusión pasiva, y dado que no puede ser retenido en el interior celular por no ser posible su poliglutamación, requiere una infusión prolongada. Ensayos clínicos de fase 2 mostraron actividad en pacientes con cáncer hepatocelular, de cabeza y cuello y en adenocarcinoma de páncreas. Estos estudios hicieron que la EMA otorgase al nolatrexed el estatus de medicamento huérfano para el tratamiento de carcinoma hepatocelular, sin embargo, en 2005 la FDA se negó a aprobar el medicamento.

Para el transporte de folatos y antifolatos a las células eucarióticas, se han identificado tres transportadores: El RFC ubicuo, el transportador de folato acoplado a los protones y una familia de receptores de folato, de los cuales el receptor de folato α (FRA), proteína de superficie celular anclada en el glicosilfosfatidilinositol (GPI), puede unirse al folato libre con gran afinidad y ayuda a la absorción de antifolatos mediante un mecanismo clásico de endocitosis mediada por receptores. La principal desventaja de las drogas que entran a las células a través del RFC es que este está expresado en tejidos normales, razón de su toxicidad sistémica. El FRA funciona cuando esta sobrepresado y lo está en algunos tipos de tumores epiteliales, especialmente en los carcinomas de ovarios y en los neumocitos de tipo I y II, en las células bronquiales basales y mucociliares, así como en el epitelio bronquial o la concentración extracelular de folato es baja

Se ha demostrado que algunos derivados de ciclopenta[g]quinazolina tienen actividad como inhibidores de la timidilato sintasa y además tienen una buena selectividad FRA/RFC, por esta razón son buenos candidatos para el desarrollo de antifolatos específicamente dirigidos a tumores con sobre expresión de α -FR. Uno de estos compuestos es el **CB-300638**, sin embargo, tiene la desventaja de contar con dos unidades de glutamato y no puede ser más glutamizado por su configuración R en el carbono alfa del segundo residuo.

El nombrado anteriormente ONX 0801 es también transportado por el α -FR y ha sido sometido a un estudio de fase uno de búsqueda de dosis para evaluar su seguridad y su farmacocinética en pacientes con tumores sólidos avanzados. [1,3]

6.4. PERSPECTIVAS FUTURAS

La medicina personalizada tiene el objetivo de promover terapias especialmente dirigidas a cada paciente, no solo de acuerdo con su estado clínico e histopatológico, sino también a sus características genómicas, epigenéticas y proteómicas.

La quimioresistencia sigue siendo el principal obstáculo para la terapia del CRC. Aunque el número de biomarcadores moleculares pronósticos para el CRC está incrementando, solo el estado inestabilidad de los microsatélites (MRI), el estado de mutación de RAS y posible mutación de BRAF influyen la decisión tomada clínicamente. Un biomarcador ideal debe ser fiable, sensible, específico, preciso, reproducible e idealmente no invasivo. Los biomarcadores basados en los ácidos nucleicos circulantes, actualmente se están estudiando en la investigación del cáncer. Además de la detección de mutaciones específicas del ADN predecir la respuesta a las terapias anti-EGFR, la medición de las concentraciones plasmáticas de las mutaciones del ADN libre de las células y del ADN tumoral circulante, surgió como un biomarcador predictivo para medir la eficacia de 5-FU en pacientes con CRC.

La principal limitación de estos estudios residía en el hecho de que la gran mayoría de las diferencias en la respuesta a un determinado medicamento no se atribuyen a características moleculares individuales o la asociación entre la respuesta del medicamento y sus características genéticas son débiles en general.

Los retos asociados a la heterogeneidad intratumoral son inmensos y esta se refiere a la heterogeneidad genética, funcional y epigenética. La diferencia más crítica tiene lugar entre células cancerosas completamente diferenciadas, que han perdido la habilidad de contribuir al crecimiento celular, así como las células madre cancerosas, las cuales se cree que están asociadas a un gran crecimiento tumoral y metástasis. Entre las cuestiones más importantes que deben abordarse se encuentra la comprensión de la influencia de la variación intratumoral y de qué forma se relaciona con las pruebas de sensibilidad de fármacos que utilizan estos métodos.

El ensayo QUASAR (“Quick and Simple and Reliable”) fue diseñado para obtener evidencia sobre el valor de la quimioterapia adyuvante con 5-FU y LV en cáncer de colon y cáncer rectal, en particular en el estadio 2 de la enfermedad. Esta terapia adyuvante en particular producía un pequeño beneficio con respecto a la supervivencia con cáncer de colon en fase dos, a lo que había que añadirle el balance beneficio-riesgo con respecto a su toxicidad (aproximadamente 0,25%). Sin embargo, análisis posteriores no mostraron una diferencia significativa en la supervivencia entre la terapia adyuvante y pacientes que solo habían recibido tratamiento quirúrgico con CRC en fase 2. Este estrecho margen terapéutico subraya la importancia de seleccionar pacientes adecuados para la terapia adyuvante. En el caso de no tener una fuerte evidencia, las guías clínicas recomiendan el uso de terapia adyuvante en personas con CRC en fase 2 con características específicas de alto riesgo.

En la práctica actual, los marcadores clínicos y patológicos pueden identificar una minoría de pacientes con enfermedad en etapa 2 con mayor riesgo de recurrencia, pero no asumen adecuadamente el riesgo de recurrencia para los pacientes individuales. Para abordar esta cuestión, se ha investigado el uso de marcadores moleculares, como MSI/MMR, la pérdida de heterocigosidad de 18q y los niveles de expresión de genes individuales o grupos de genes. Se sabe que MSI-H (niveles altos de inestabilidad en los microsatélites) puede identificar un pequeño porcentaje de pacientes con la enfermedad en fase 2 que reciben beneficio del tratamiento con 5-FU/LV. [3]

7. CONCLUSIÓN

Las fluoropirimidinas siguen siendo la principal terapia sistémica para el CRC. Los avances en medicina molecular han incrementado nuestro conocimiento subrayando la resistencia al 5-FU y otras fluoropirimidinas en el CRC.

A pesar del desarrollo de nuevos agentes antitumorales y principios activos, el cual sigue en curso al entrar en la era de la medicina personalizada contra el cáncer, la quimioterapia sistémica de 5-FU/LV administrada mediante infusión intravenosa sigue siendo el principal tratamiento para pacientes con CRC. El progreso en la exploración de las causas de la resistencia al tratamiento del CRC se ha logrado, pero siguen existiendo barreras que impiden la implantación de una medicina personalizada en la práctica clínica.

El CRC se trata de una enfermedad heterogénea y por ello está garantizado que los posteriores estudios tengan en cuenta esta heterogeneidad y también la interacción del tumor con su microambiente. Este enfoque podría contribuir a la identificación de vínculos fiables entre las características moleculares del tumor y la efectividad de la terapia con 5-FU.

Para poder poner en práctica este nuevo enfoque, es necesario así mismo la química farmacéutica, ya que mediante el estudio de la estructura química de posibles dianas o mediante el desarrollo de profármacos que actúen selectivamente en cierto tipo de pacientes, con características genéticas específicas, podrían darse grandes avances en la medicina personalizada, ya que este ámbito de la química es el único que permite saber que modificaciones estructurales en el fármaco darían lugar a una respuesta de inhibición en los sistemas enzimáticos que contribuyen a este crecimiento tumoral.

8. BIBLIOGRAFÍA

[1]. Carmen Avendaño and J. Carlos Menéndez., «Medicinal Chemistry of Anticancer Drugs - 2nd Edition»

[2]. Graham L. Patrick. «An Introduction to Medical Chemistry, 5th Edition» Editorial Oxford, 2013

[3]. Vodenkova S., Buchler T., Cervena K., Veskrnova V., Vodicka P., Vymetalkova.V «5-Fluorouracil and other fluoropyrimidines in colorectal cancer: Past, present and future» Pharmacology and Therapeutics, 2020

[4]. Cancer.gov [Internet] Estados Unidos: Instituto Nacional del Cáncer [citado el 28 de Abril del 2020] Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/gen-p53>

[5]. Hernández Mirna, Monzón Ana, Zabner-Oziel Priva, Morales María Rosángel, Guedez Nelson. Valor pronóstico y predictivo de la timidilato sintetasa (TS) en pacientes con cáncer de colon. Act Cient de la Soc Venez de Bioanal Espec. 2007

[6]. D. Cunnigan, J. Zalcborg, I. Smith, M. Gore, R. Pazdur, H. Burris III, N.J. Meropol, G. Kennealey, L. Seymour. «Tomudex (ZD1694): A novel thymidylate synthase inhibitor with clinical antitumour activity in a range of solid tumours» Annals of Oncology, 1996, 179-182.

[7]. Pelizzaro F., Sammarco A., Dduzio V., Pastorelli D., Giovanis P., Soldà C., Rizzato M. D., Lombardi G., Lonardi S., Peserico G., Imondi A., Sartori A., Maddalo G., Farinari F. «Capecitabine in advanced hepatocellular carcinoma: A multicenter experience» Digestive and Liver disease 51, 2019, 1713-1719