

INHIBIDORES DE LA TIMIDILATO SINTASA

Autor: Adrián García Esteban
Tutora: Nieves Cabezas Baudot
Trabajo de Fin de Grado.
Junio 2018



Introducción

El cáncer es una de las enfermedades más difíciles de tratar y es la responsable de un 13% de las defunciones totales que hay en el mundo, además la prevalencia de este no deja de aumentar, debido a que estos procesos cancerosos son más frecuentes en la población de edad avanzada, reflejo de lo que está ocurriendo ahora mismo en el mundo, donde hay un envejecimiento de la población en la mayoría de países, siendo este más notorio, en los países desarrollados.

Metodología

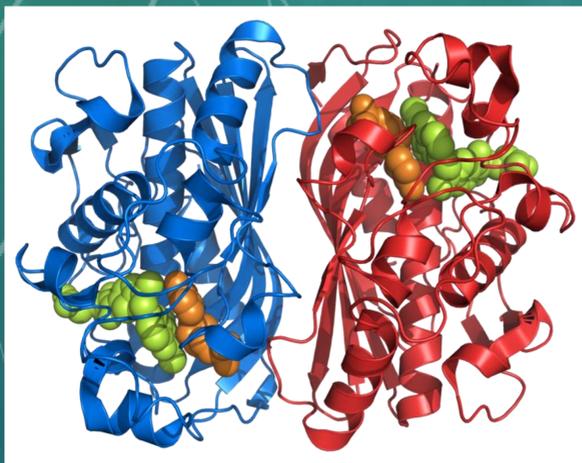
Se va a proceder a valorar aquellos compuestos que interaccionan con la timidilato sintasa (TS) a nivel molecular; la TS es una enzima presente en todas las células, tanto normales, como cancerosas, jugando un papel muy importante en la síntesis de precursores del ADN, como es la timina y, por lo tanto, en el ciclo celular, valorándose qué ocurre cuando esta enzima es inhibida.

Objetivos

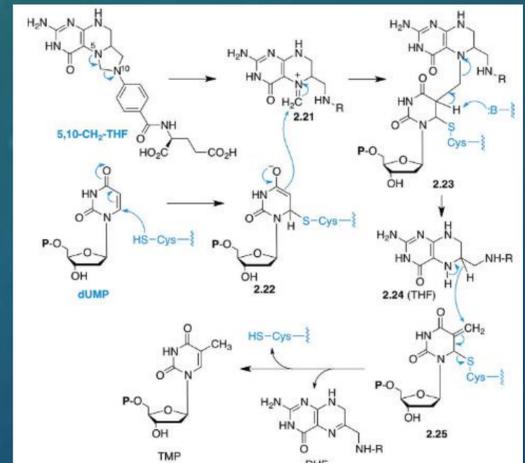
En este trabajo, se ha realizado una revisión bibliográfica de varios artículos científicos extraídos de PubMed, entre otras fuentes. También se ha consultado el libro "Medicinal Chemistry of Anticancer Drugs".

Resultados y discusión

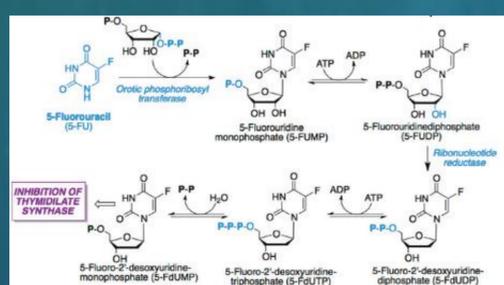
La TS es una enzima dimérica, que se encarga de transformar el uracilo en timina gracias al cofactor 5,10-CH₂-THF. Hay fármacos que se van a unir tanto al centro catalítico de la enzima, como al lugar del cofactor para así inhibirla. A continuación se muestra la estructura 3D de esta proteína:



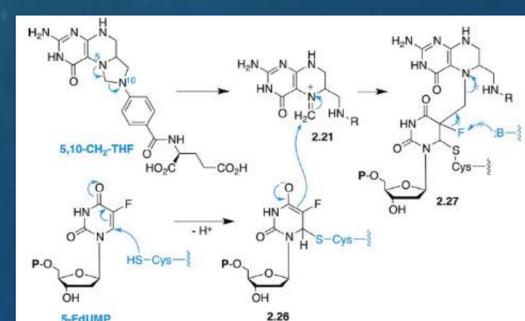
Gracias a esta enzima, se va a generar timina gracias a la adición de un metilo en la posición 5 del uracilo. En esta imagen aparece el mecanismo de acción de la célula desde la entrada del uracilo, una vez ha sido transformado en el dUMP, el cual es el verdadero sustrato, hasta la salida de la timina, donde finaliza la reacción.



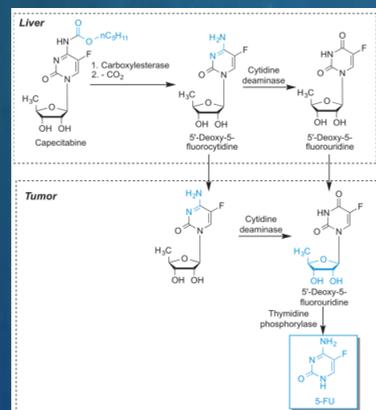
Los antimetabolitos son sustancias análogas al sustrato natural, los cuales van a interferir o reemplazar la acción del sustrato endógeno, produciendo una respuesta diferente a la que realiza esta molécula. El 5-FU se va a unir al lugar de unión del sustrato endógeno.



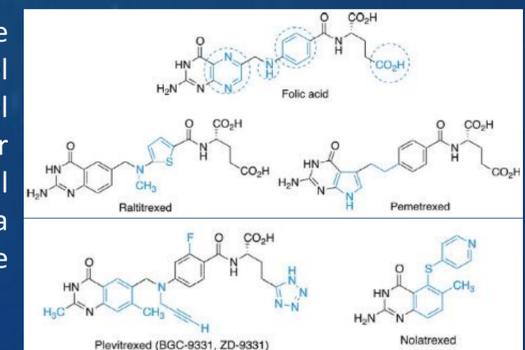
La inhibición de la TS es llevada a cabo por el 5-FdUMP en un mecanismo muy similar al que ocurre con el sustrato natural de la enzima, con la única diferencia de que se origina un complejo ternario irreversible.



Derivados del 5-FU, como es la capecitabina se sintetizaron con el fin de lograr una vía de administración más cómoda, como es la oral, a diferencia del 5-FU, el cual necesita administrarse vía parenteral; además, la capecitabina se bioactiva en el lugar del tumor 10 veces más eficientemente que en los tejidos sanos, por lo que los efectos secundarios causados por este son mucho menores que los originados por el 5-FU.



Hay una serie de fármacos que están basados en la estructura del folato y, en vez de unirse al sitio del sustrato endógeno, ocupan el lugar del cofactor, impidiendo así el funcionamiento normal de la enzima y provocando que no se sintetice la timina.



Conclusiones

Se ha podido observar la importancia de estos compuestos a la hora de inhibir la enzima, provocando que la célula muera por síntesis atimínica. Esta vía de tratamiento es una de las múltiples que hay para atacar a los diferentes tipos de cáncer a los que se enfrenta la sociedad en la actualidad.

Cabe destacar que se siguen investigando diferentes moléculas para poder mejorar los tratamientos, los cuales cada vez van siendo más concretos e individualizados, con lo que el pronóstico es mejor en la terapia cancerosa.

Bibliografía

Con este código QR se puede acceder a la bibliografía que se ha empleado en el trabajo y si lo desea, podrá descargarse el trabajo completo:



Bibliografía



Trabajo completo