

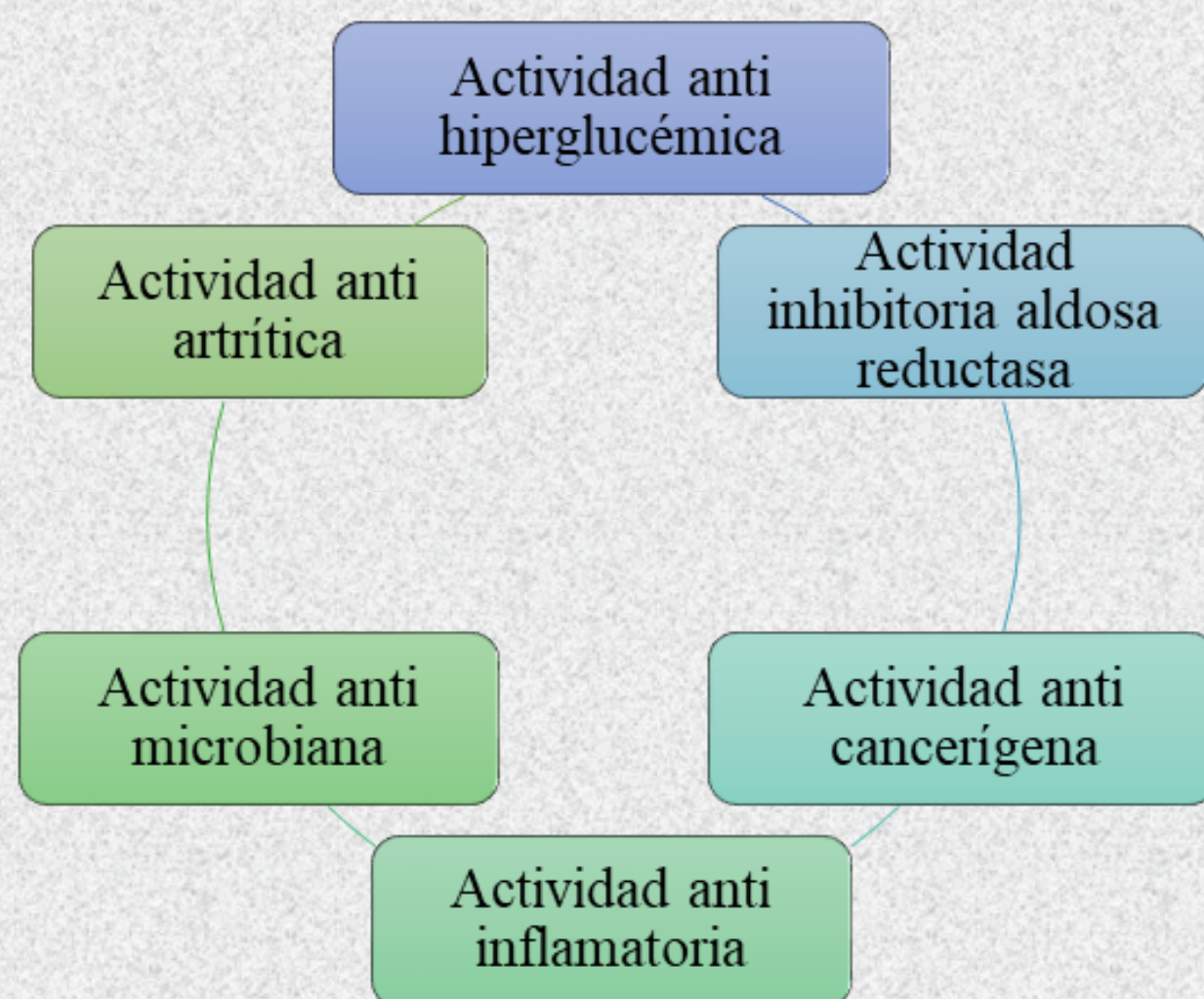


# DERIVADOS DE TIAZOLIDINA-2,4-DIONAS PARA EL DISEÑO DE NUEVOS FÁRMACOS

Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid  
Autora: CRISTINA VALENCIANO ATIENZA

## INTRODUCCIÓN

- Los derivados de tiazolidina 2,4-dionas (TZD) son un grupo de fármacos utilizados principalmente por su función como anti diabéticos orales. Se conocen como "glitazonas" y son agonistas de los receptores nucleares PPAR $\gamma$



## OBJETIVOS

- ✓ Conocer los aspectos más relevantes del mecanismo de acción anti cancerígeno de las TZD
- ✓ Realizar una evaluación de la estructura diana de la actividad anti cancerígena
- ✓ Explicar las modificaciones estructurales

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica buscando en diferentes bases de datos con el objetivo de obtener artículos científicos recientes y relacionados con el tema tratado en el presente artículo.

## MECANISMO DE ACCIÓN ANTI DIABÉTICO

- La diabetes es una enfermedad crónica en la cual el cuerpo no puede regular la cantidad de azúcar en sangre.
- Las TZD se distribuyen sobre todo a 3 niveles: hígado músculo esquelético y tejido adiposo (mayor que en el resto)
- La estimulación de los receptores PPAR $\gamma$  del tejido adiposo produce un aumento en el consumo de ácidos grasos

## DIABETES Y RIESGO DE CÁNCER COLORRECTAL (CCR)

- Factores de riesgo que pueden acabar en un estado de hiperinsulinemia: obesidad, inactividad, hábitos de nutrición. A largo plazo origina desarrollo y crecimiento celular cancerígeno
- La contribución de la hiperinsulinemia al CCR se debe a:
  - Estimulación directa del crecimiento celular
  - Síntesis de ADN en células epiteliales colónicas (sanas y cancerígenas)

Bioorganic & Medicinal Chemistry

PubMed

Google Académico

medline scientific

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### MECANISMO DE ACCIÓN ANTI CANCERÍGENO

Mecanismo de acción PPAR $\gamma$ -dependiente	Mecanismo de acción PPAR $\gamma$ -independiente
Apoptosis o muerte celular programada	1. ACCIÓN FRENTE AL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO INSULÍNICO (IGF-1)
Proteína PTEN	
Detención del crecimiento celular por acción directa sobre el crecimiento celular	2. 5-BENZILIDEN-2,4-DIONAS
Control del ciclo celular	
	3. DERIVADOS QUE ACTÚAN FRENTE A CASCADAS DE SEÑALIZACIÓN

Para la fijación de la molécula en el sitio de unión de IGF-1R es esencial:

- El puente de hidrógeno
- Doble enlace adyacente al anillo de TZD
- Grupo carbonilo con enlace amida como unión entre rama lipofílica y porción arílica

Evaluado en diferentes líneas celulares y comparando con un agente anti cancerígeno de referencia (Doxorubicina)

Esencial el doble enlace adyacente y el grupo carbonilo

Papel importante del impedimento estérico (fenilo).

No actividad con restos sulfonamida ni anillo indólico o de piridina

Esencialidad de anillo de TZD y doble puente exocíclico

## CONCLUSIONES

- ✓ Ha quedado demostrada la acción anti cancerígena
- ✓ Las modificaciones estructurales son necesarias para solventar la toxicidad inherente de las moléculas
- ✓ Para la actividad biológica (anti cancerígena) es esencial:
  - ✓ El anillo aromático de TZD con el doble enlace adyacente
  - ✓ Impedimento estérico
  - ✓ Grupo fenilo junto con el mantenimiento del grupo amida

## BIBLIOGRAFÍA

- S. Yasmin, V. Jayaprakash, "Thiazolidinediones and PPAR orchestra as antidiabetic agents: From past to present" *Eur. J. Med. Chem.*, 2017, 126, 879-893.
- V. S. Jain, Dh. K. Vora, C. S. Ramaa "Thiazolidine-2,4-diones: Progress towards multifarious applications" *Bioorg. Med. Chem.* 2013, 21, 1599-1620.
- F-Sh Chou, P-Sh Wang, S. Kulp, J. J. Pinzone "Effects of Thiazolidinediones on Differentiation, Proliferation, and Apoptosis" *Mol. Cancer. Res.* 2007, 5, 523-530.