



FÁRMACOS QUE CONTIENEN EL GRUPO FUNCIONAL NITRO ANTINEOPLÁSICOS

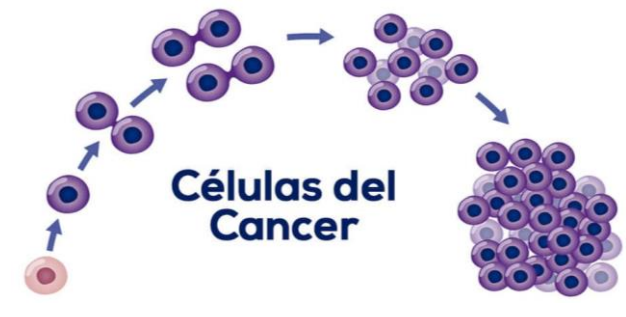
ELENA GARRIDO SANZ

Facultad de Farmacia - Universidad Complutense de Madrid

INTRODUCCIÓN

CÁNCER

El cáncer es un conjunto de enfermedades caracterizadas por una proliferación descontrolada de las células del organismo que tiene lugar durante el proceso polifásico denominado carcinogénesis



La evolución en los tumores sólidos conlleva la aparición de regiones con falta de oxígeno (0,1 % O₂) lo que se traduce en un grave empeoramiento del pronóstico

CÉLULAS INICIADAS
Acumulación de mutaciones



FASE DE PROMOCIÓN
Aumento en número y dimensiones

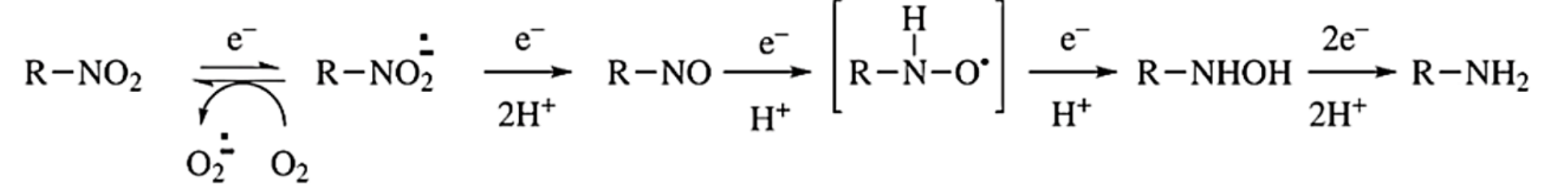
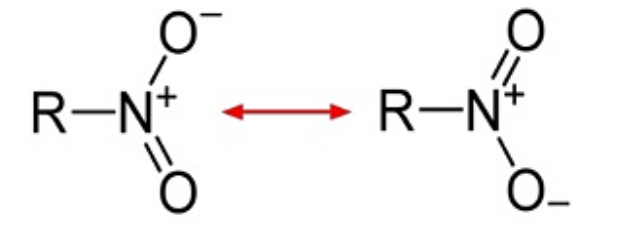


METÁSTASIS
Infiltración e invasión de tejidos lejanos

En cuanto al tratamiento del cáncer encontramos una gran variedad en tipos de fármacos y las orientaciones terapéuticas de los mismos

GRUPO NITRO

- El NO₂ posee una fuerte capacidad de atraer electrones e interaccionar con nucleófilos biológicos
- En compuestos nitroaromáticos el NO₂ deslocaliza los electrones π del anillo satisfaciendo su deficiencia de carga y generando posiciones electrofílicas en otra zona de la molécula
- El metabolismo es necesario para la activación de profármacos así como la desactivación de los compuestos antineoplásicos
- Los nitroderivados sufren una reducción mediada por citocromo P-450 reductasa y durante el proceso se generan intermedios nitroso, hidroxilamina y amina



OBJETIVOS

- ✓ Conocer las estrategias empleadas en el diseño de fármacos con un grupo nitro y su capacidad para ser usados frente a la enfermedad del cáncer
- ✓ Analizar la controvertida toxicidad del grupo nitro y cómo, a pesar de que este aspecto en ocasiones se considere negativo, ha permitido el desarrollo de fármacos y profármacos muy eficaces y potentes en el tratamiento de esta enfermedad

MATERIAL Y MÉTODOS

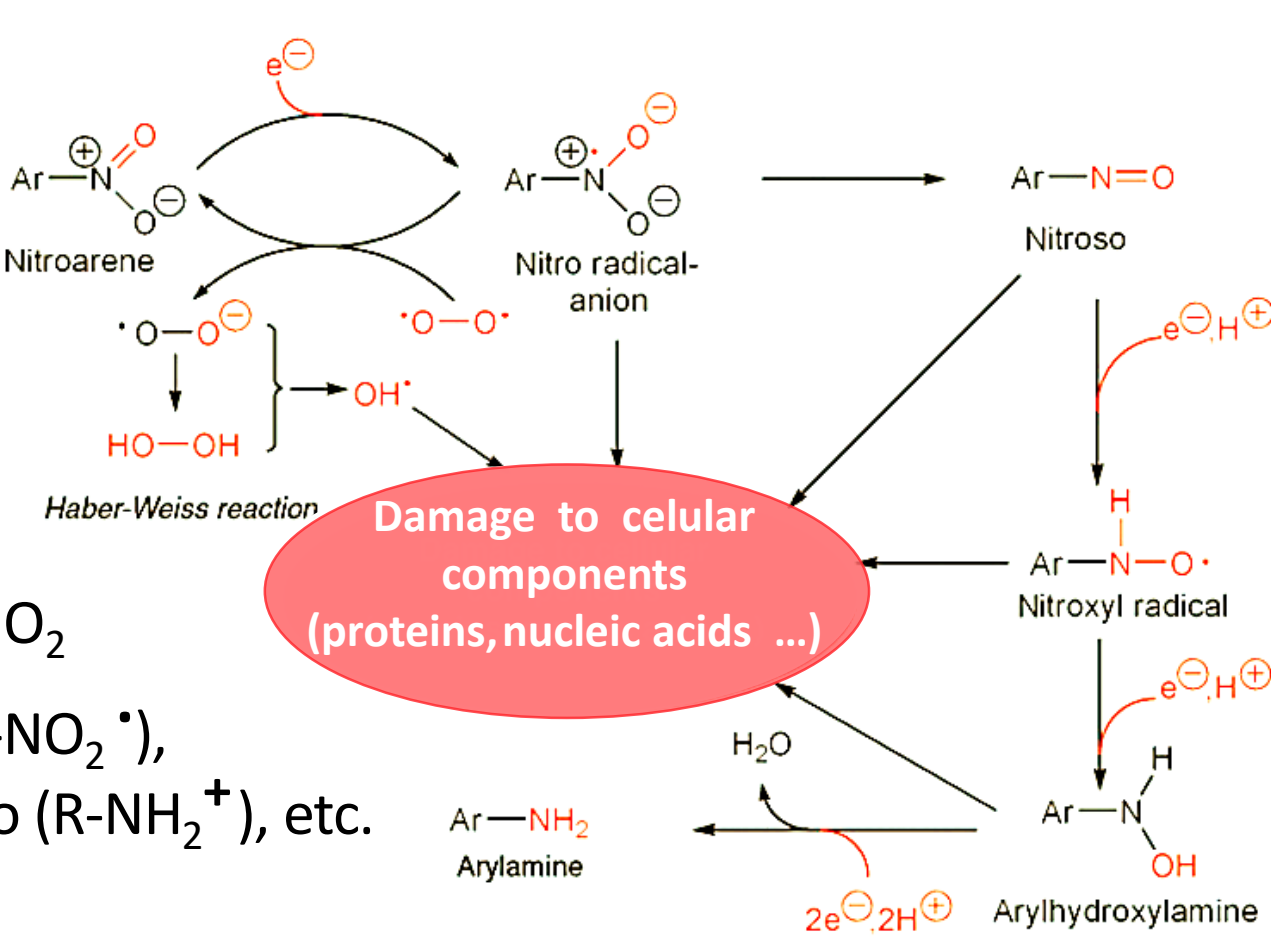


RESULTADOS Y DISCUSIÓN

TOXICIDAD

ESPECIES REACTIVAS

- Dilema: carcinogenicidad, hepatotoxicidad, mutagenicidad y supresión de médula ósea
- Especies reactivas de oxígeno → estrés oxidativo y daño celular
- Especies reactivas de nitrógeno → toxicidad durante la reducción del NO₂
- Intermedios reactivos: anión radical nitro (R-NO₂^{·-}), hidronitróxido (R-NHO[·]), catión radical amino (R-NH₂^{·+}), etc.

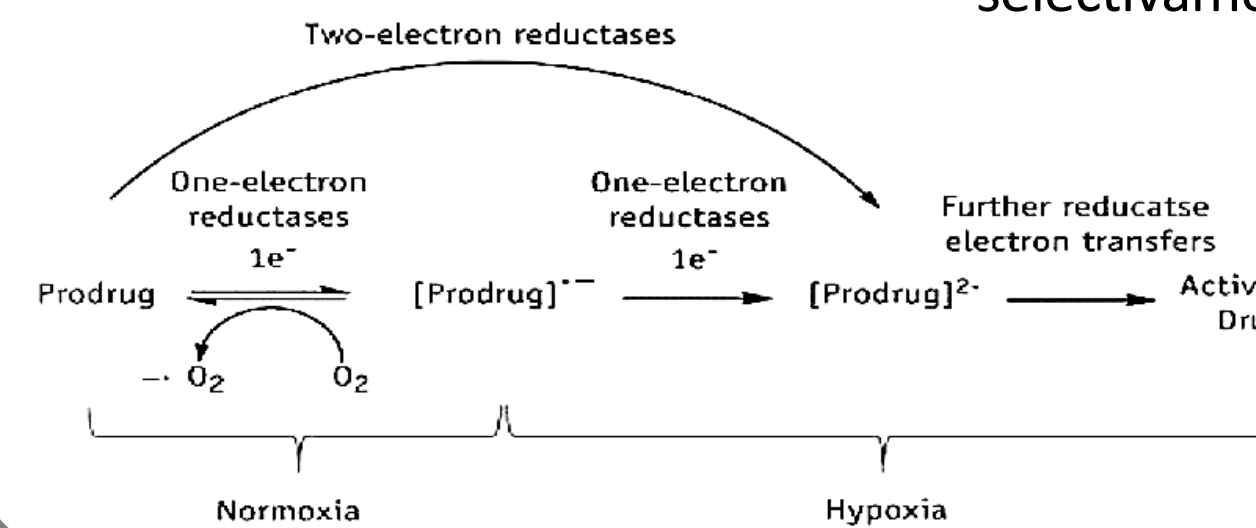


Modular la toxicidad para conseguir selectividad en células tumoral

PROFÁRMACOS

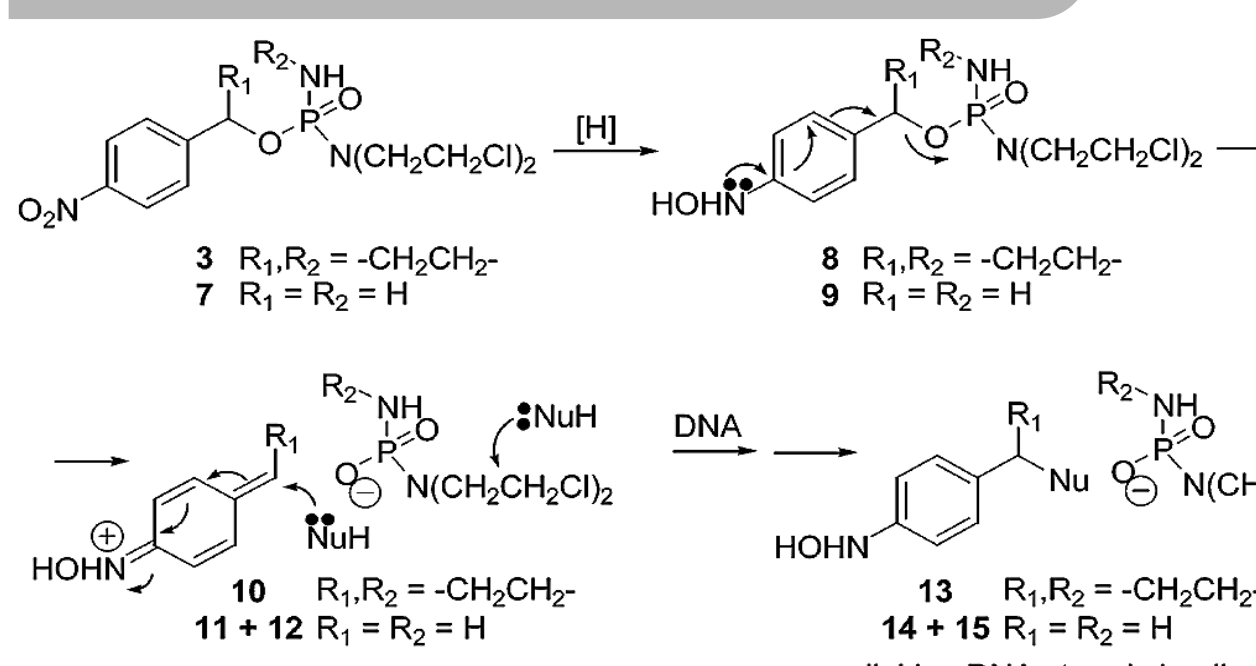
TERAPIA BIORREDUCTORA

“reducción enzimática mediada por reductasas que transforma selectivamente los profármacos en fármacos citotóxicos”



- Bioactivación “in situ”
- Reversibilidad en presencia de O₂
- ↓ efectos adversos sistémicos
- Nitroderivados → adición gradual de 6 electrones (e⁻) - nitrorreductasa

FRAGMENTACIÓN Y LIBERACIÓN

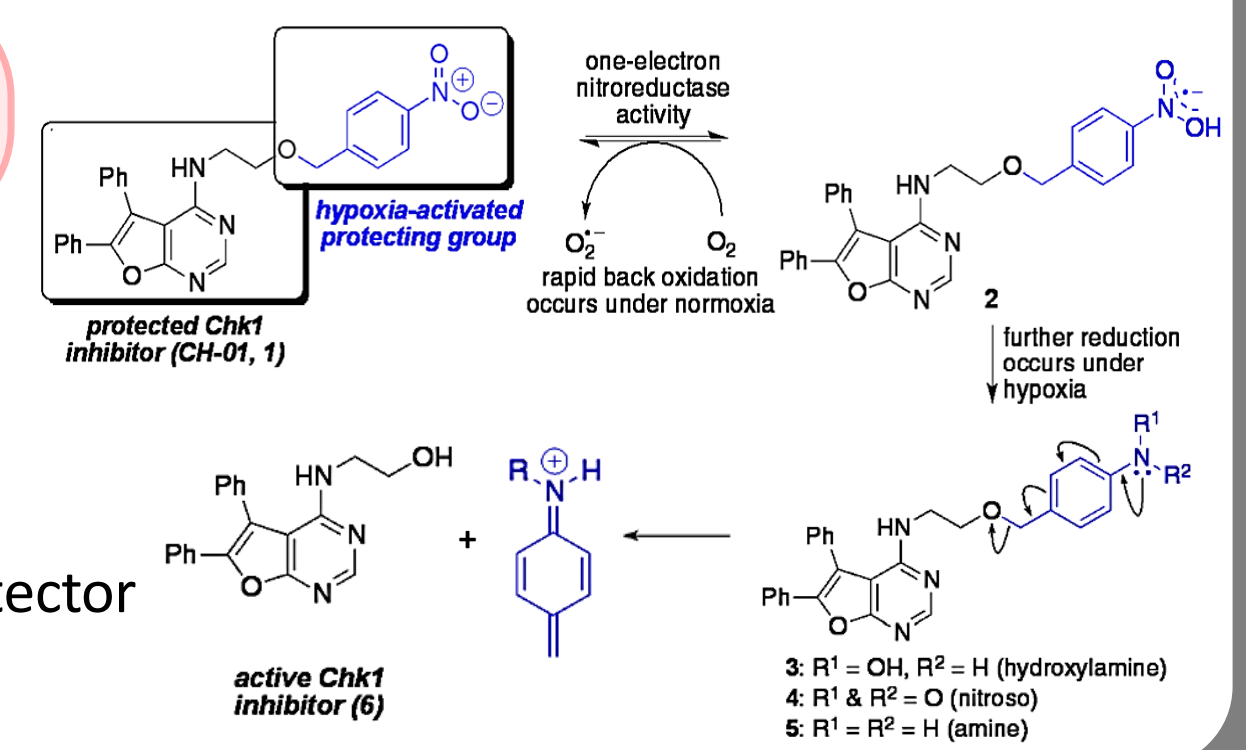


Agente alquilante del ADN
Profármacos de nitrobenzilosfosfamidato
Biorreducción: liberación del fármaco

- Mecanismo de acción:
 - Reducción NO₂ (atractor e⁻)
 - Hidroxilamina (donador e⁻)
 - Escisión enlace bencílico C - O

Inhibidor dual de la vía Chk1 - Aurora A
Grupo protector biorreducible: nitrobenzil
Biorreducción: desprotección- liberación fármaco

- Mecanismo de acción:
 - Reducción NO₂ (atractor e⁻)
 - Hidroxilamina - amino (donador e⁻)
 - Fragmentación del grupo protector



FÁRMACOS

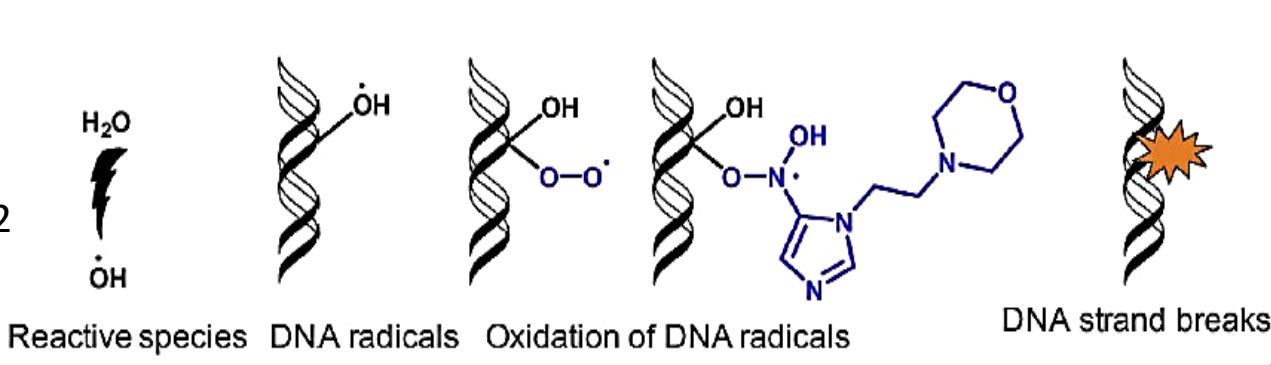
RADIOSENSIBILIZADORES

Mecanismo de acción:

- Radiación → especies reactivas
- Interacción fármaco - ADN dañado
- Transferencia de electrones al NO₂

Ruptura ADN + muerte celular

Ruptura del ADN
Estructura de nitroimidazol
Fármacos miméticos del O₂



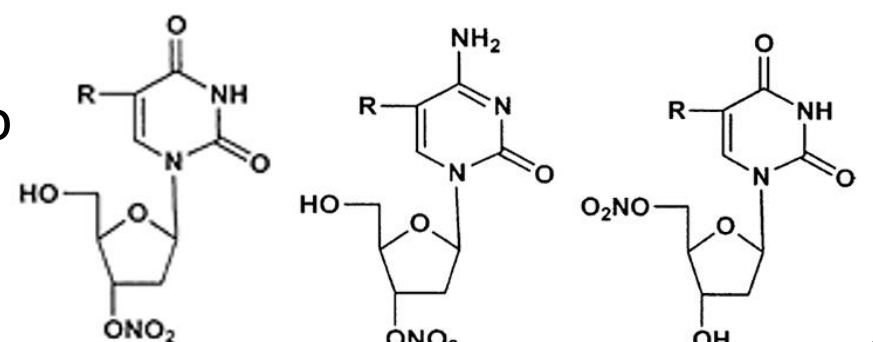
DONADORES DE NO

Mecanismo de acción:

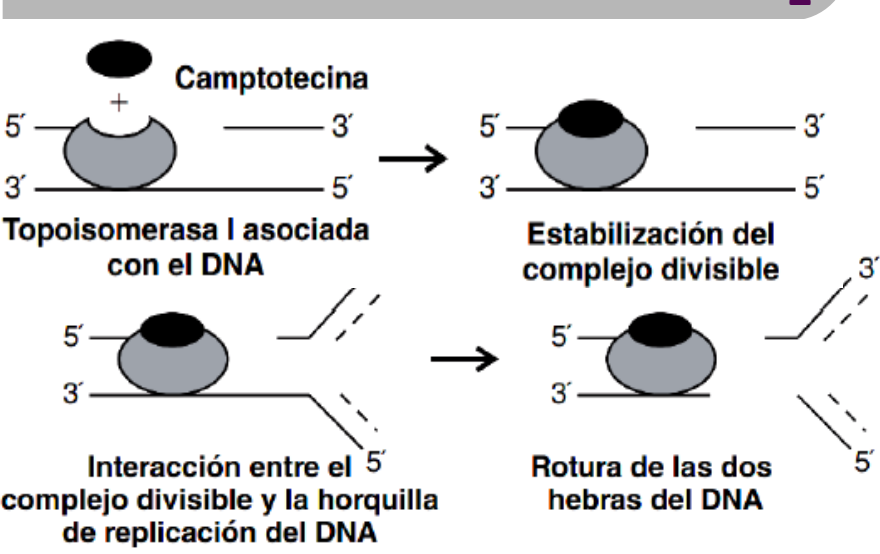
- Reducción del NO₂
- Triple acción: liberación de NO + inhibidor timidilato sintetasa + inhibidor ADN polimerasa

Muerte celular

Daño celular e inhibición enzimática
Análogos de nitratos orgánicos (RONO₂)
Fármacos híbridos: donador NO + antimetabolito



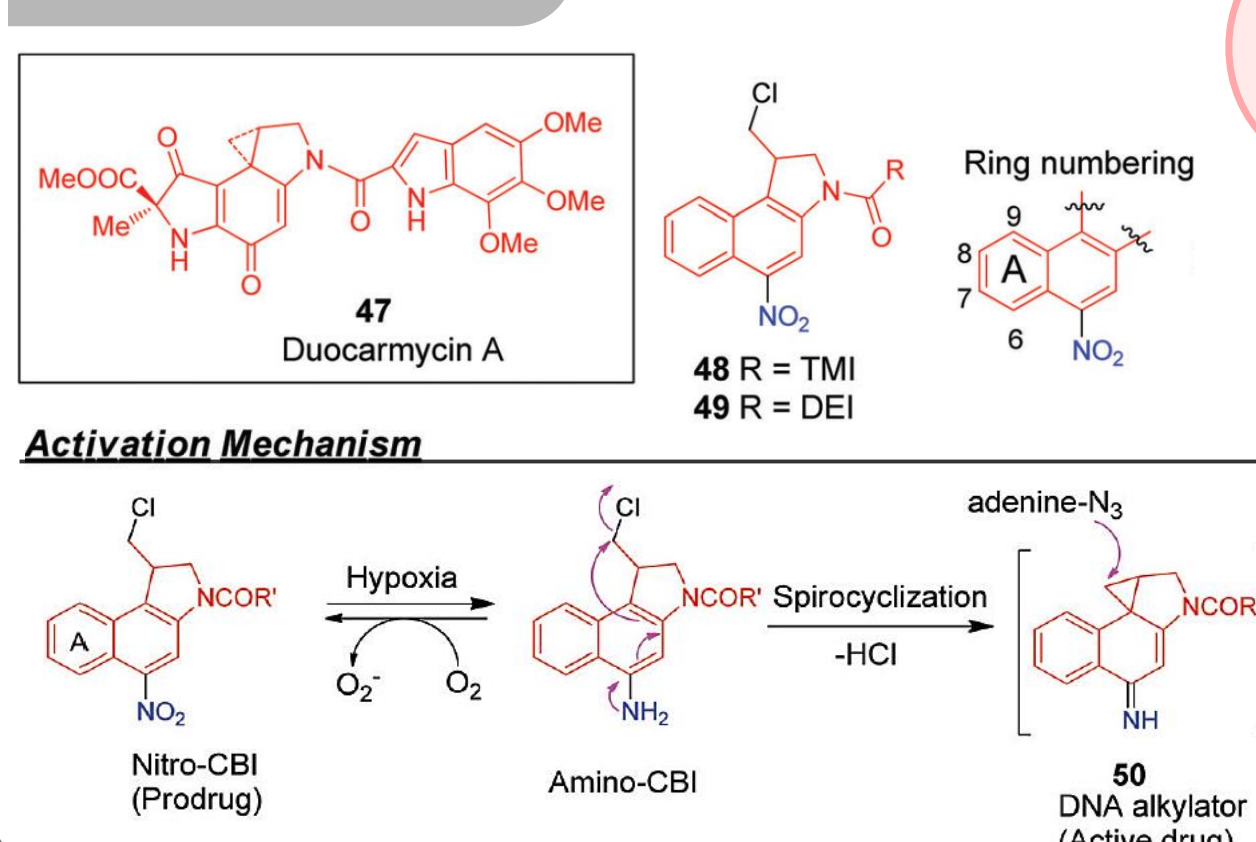
INTERACCIONES DEL NO₂



- Inhibidor de Topoisomerasa I (TopI)
Nitroderivados de indenoisoquinolina
Formación de un complejo ternario
- Mecanismo de acción:
 - Interacción: fármaco - ADN - TopI
NO₂: puentes de hidrógeno y π-stacking
 - Complementariedad electrostática

Envenenamiento enzimático

BIOPRECURSOR



Agente alquilante del ADN
Profármacos de nitroclorometilbenzoindolinas
Biorreducción: obtención del fármaco

- Mecanismo de acción:
 - Reducción NO₂ (atractor e⁻)
 - Grupo amino (donador e⁻)
 - Espirociclación = anillo de ciclopropilo

Obtención del citotóxico

CONCLUSIÓN

- El grupo nitro presente en agentes citotóxicos utilizados frente al cáncer está relacionado con la actividad antiproliferativa
- La toxicidad asociada al NO₂ es responsable del rechazo que obstaculiza su utilización pero también es la clave para el diseño de modelos terapéuticos eficaces
- Algunos métodos utilizados en el diseño de agentes antitumorales nitroderivados son:
 - Profármacos: bioactivación reductora → fragmentación y liberación del compuesto activo o transformación del bioprecursor en el agente citotóxico
 - Fármacos: capacidad del NO₂ para aceptar electrones, liberación de moléculas activas o formación de complejos intermoleculares
- El nitro es un grupo tóxico y farmacóforo que nos ofrece un gran abanico de estrategias terapéuticas antineoplásicas siempre que se mantenga bajo control su toxicidad natural

BIBLIOGRAFÍA

