



ANTITUMORALES INHIBIDORES DE LA TIMIDILATO SINTASA

MARÍA TERESA ESTEBAN ALONSO
TRABAJO DE FIN DE GRADO. CONVOCATORIA ORDINARIA 2020

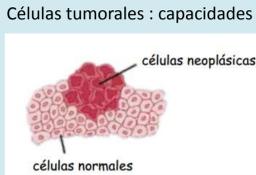
INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES



Una de las principales causas de muerte a nivel mundial. En 2018 causó 9.6 millones de decesos.

Término que engloba aquellas enfermedades que:

- Pueden afectar a cualquier parte del cuerpo.
- Se caracterizan por la pérdida de control de los mecanismos de regulación de los procesos normales de multiplicación y crecimiento. → Propagación → METÁSTASIS



Pérdidas: diferenciación.

Adquiridas:

- Proliferación independiente de señales de crecimiento.
- Desarrollo de mecanismos para escapar de la apoptosis.
- Resistencia a señales antiproliferativas.
- Emisión de factores angiogénicos.



Nuevos vasos sanguíneos

Aumento de masa tumoral por división celular rápida
Necesidad de mayor cantidad de metabolitos y O₂

Antimetabolitos
(Inhibidores de la TS)



Tratamiento

Más de 200 cánceres procedentes de distintos defectos celulares

OBJETIVOS

Conocer:



METODOLOGÍA

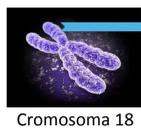
Revisión bibliográfica:

- Medicinal Chemistry of Anticancer Drugs
- Bases de datos y buscadores
- Páginas web



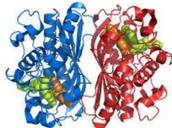
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

TIMIDILATO SINTASA



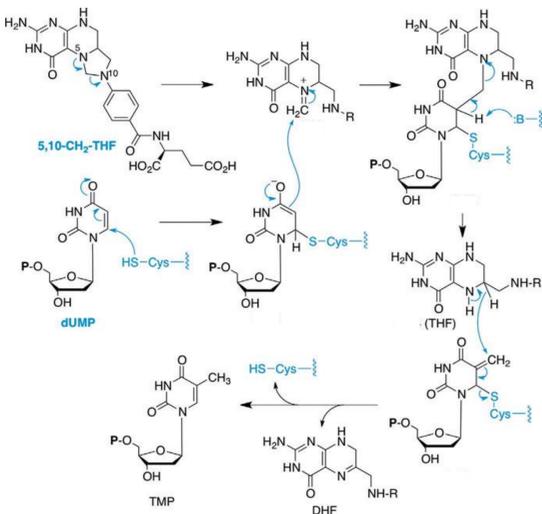
Producto de la expresión del gen TYMS

- Homodímero obligado
- Metiltransferasa
- Síntesis del ácido timidílico



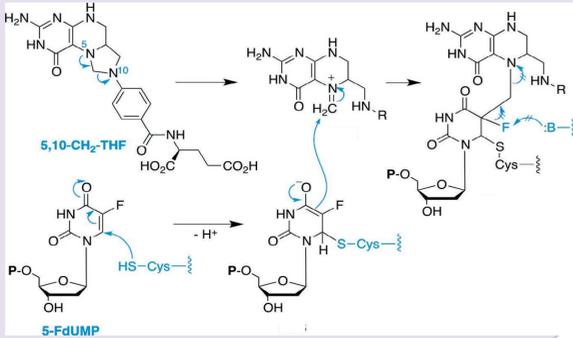
MECANISMO DE ACCIÓN

1. Unión dUMP → cambio conformación → apertura zona de unión cofactor.
2. Adición de Michael: unión covalente Cys (centro activo TS) a C-6 dUMP.
3. C-5 activado como enolato nucleófilo ataca al catión metiliminio (cofactor).
4. Complejo ternario (TS- cofactor- dUMP).
5. Centro básico TS capta H⁺ de la base nitrogenada causando la separación THF.
6. Anión hidruro (THF → DHF) ataca al aceptor de Michael generando el anillo timina.
7. Liberación TS, cofactor (DHF, recuperación) y TMP.



MECANISMO DE INHIBICIÓN 5-FdUMP

1. Unión del 5-FdUMP a la zona de unión del sustrato natural.
2. Unión cofactor (THF).
3. Complejo ternario estable (5-FdUMP-TS-THF). El resto básico no puede actuar al encontrar el flúor (muy electronegativo). Esqueleto del 5-FU queda unido covalente e irreversiblemente al sitio activo TS.



FÁRMACOS INHIBIDORES DE LA TS

INHIBIDORES QUE SE UNEN AL SITIO DE UNIÓN DEL dUMP: 5-FU y Floxudirina

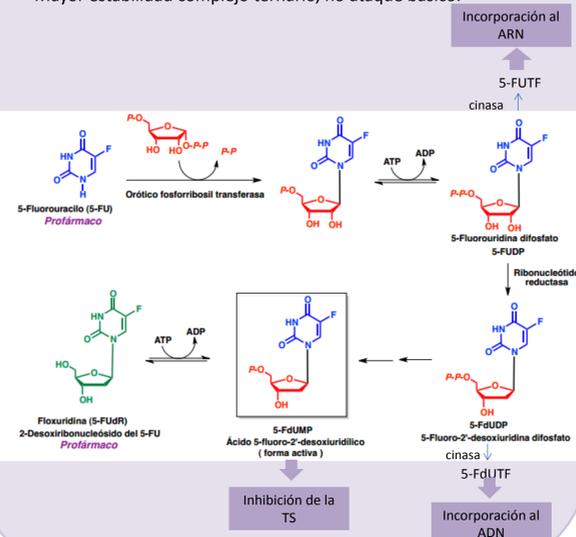
Bioactivación

Ambos son profármacos.

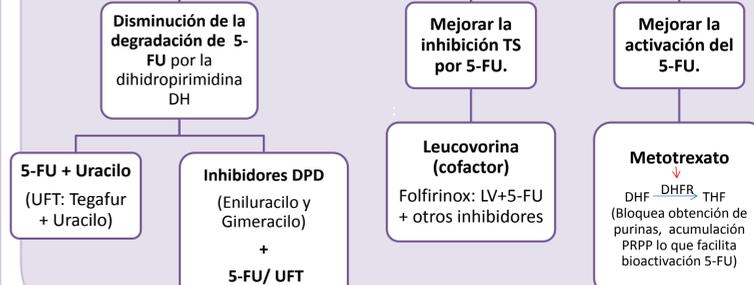
Transformación en la forma activa 5-FdUMP, análogo al dUMP.

Isómeros: radio de Van der Waals similar H: 1,20 Å F: 1,47 Å

- Mayor afinidad por la enzima.
- Aumento de la E⁺ del C-6, facilitando ataque nucleofílico de la TS.
- Mayor estabilidad complejo ternario, no ataque básico.



Modulación de la actividad



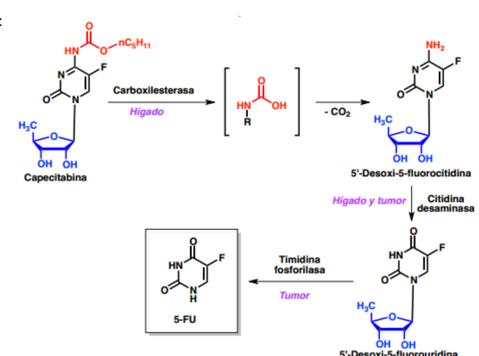
Aplicación terapéutica del 5-FU

El 5-FU es administrado por v.i. Se usa junto a LV en el tratamiento de CCR, adenocarcinomas del tubo digestivo y cáncer de mama. De manera tópica es útil para el cáncer de piel. Causa molestias a nivel GI por su bioactivación en el intestino y neurotoxicidad en algunos casos.

Mecanismo	Forma	Consecuencias
Inhibición de la TS	5-FdUMP	Disminución síntesis timina y sus nucleótidos. Interrupción síntesis de ADN.
Incorporación al ADN	5-FdUTP	Apareamiento erróneo bases.
Incorporación al ARN	dUMP acumulado	Enzima reparadora genera muchas roturas
Incorporación al ARN	5-FUTP	Alteraciones metabolismo y viabilidad celular.

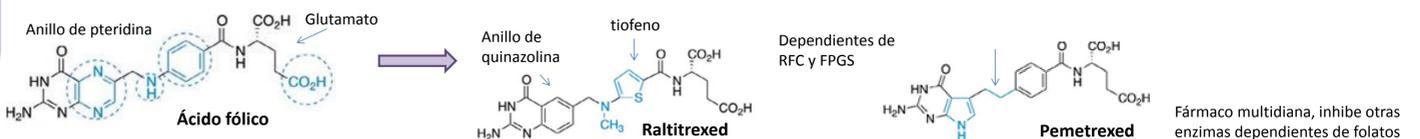
PROFÁRMACOS: CAPECITABINA

Bioactivación:



INHIBIDORES ANÁLOGOS DEL ÁCIDO FÓLICO

Reconocen específicamente el sitio de unión del cofactor (folatos) y se unen a él para inhibir la TS. Han sido diseñados mediante la manipulación de la estructura del ácido fólico.



BIBLIOGRAFÍA



1. El conocimiento del mecanismo de acción a nivel molecular es fundamental para el desarrollo de nuevos fármacos que lo inhiban, como es el caso del 5-FU.
2. Pequeñas variaciones en la estructura química de las moléculas inhibitoras de la TS pueden suponer un aumento del espectro de aplicaciones terapéuticas, ya sea por la disminución de su toxicidad o por el aumento de su eficacia.
3. Los antitumorales que inhiben la TS se dividen en dos grupos principalmente, según su mecanismo de acción.

CONCLUSIONES

4. El 5-FU, a pesar de su vida media corta y toxicidad, continúa usándose en muchos tipos de cáncer.
5. Los inhibidores que reconocen específicamente el sitio de unión del cofactor en la enzima, han sido diseñados mediante la manipulación del ácido fólico.
6. La TS es una enzima esencial en el proceso de síntesis de ADN. Su inhibición es un punto clave a la hora de impedir la multiplicación descontrolada de las células tumorales, por lo que es una herramienta fundamental para tratar el cáncer.