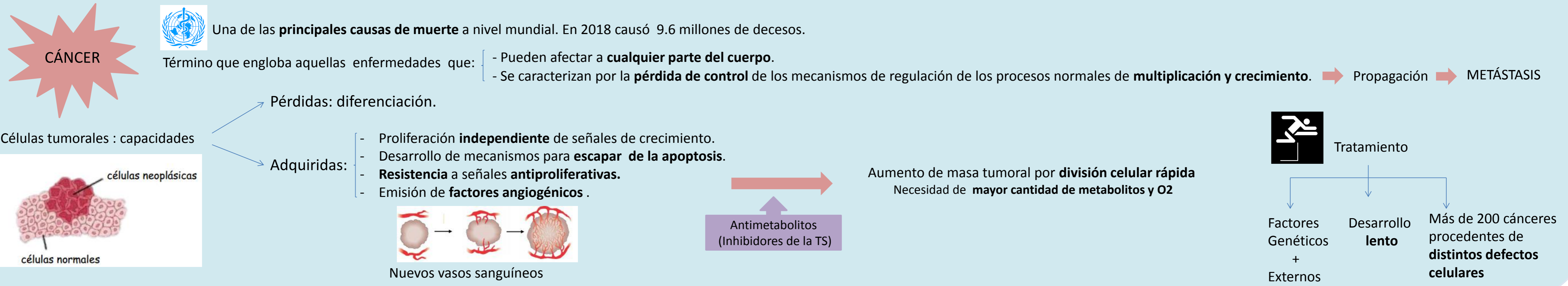




ANTITUMORALES INHIBIDORES DE LA TIMIDILATO SINTASA

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

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES



OBJETIVOS

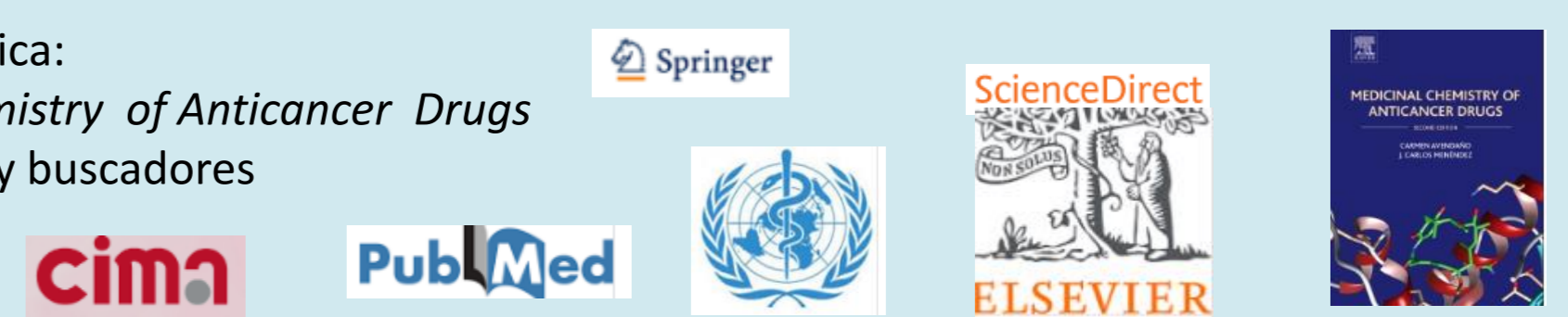
Conocer:



METODOLOGÍA

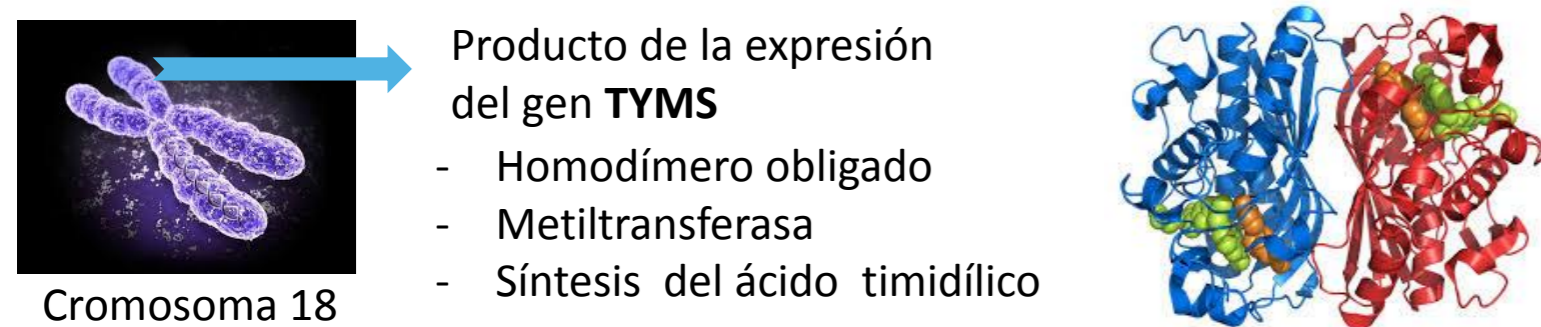
Revisión bibliográfica:

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



RESULTADOS Y DISCUSIÓN

TIMIDILATO SINTASA

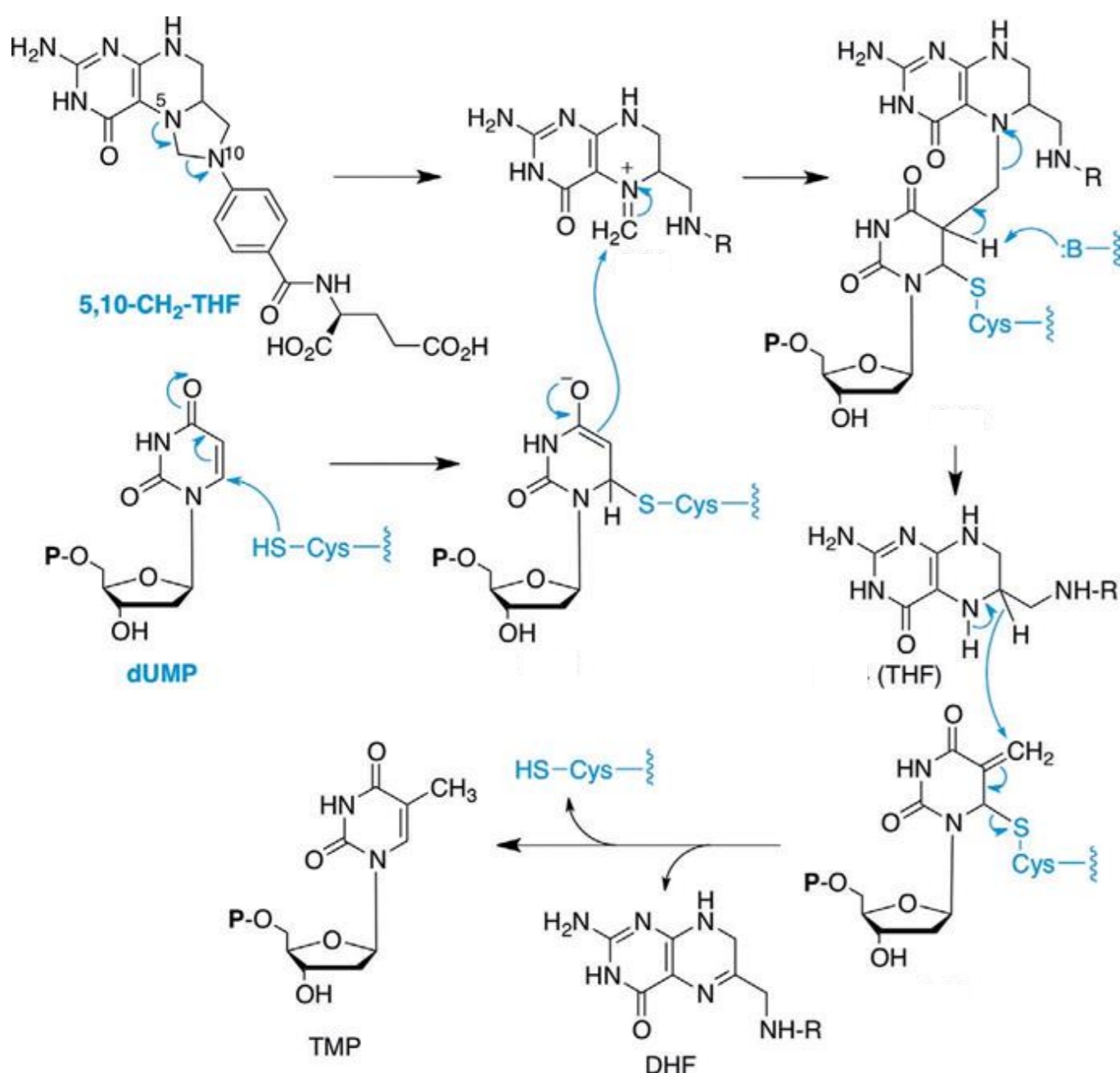


Producto de la expresión del gen **TYMS**

- Homodímero obligado
- Metiltransferasa
- Síntesis del ácido timidílico

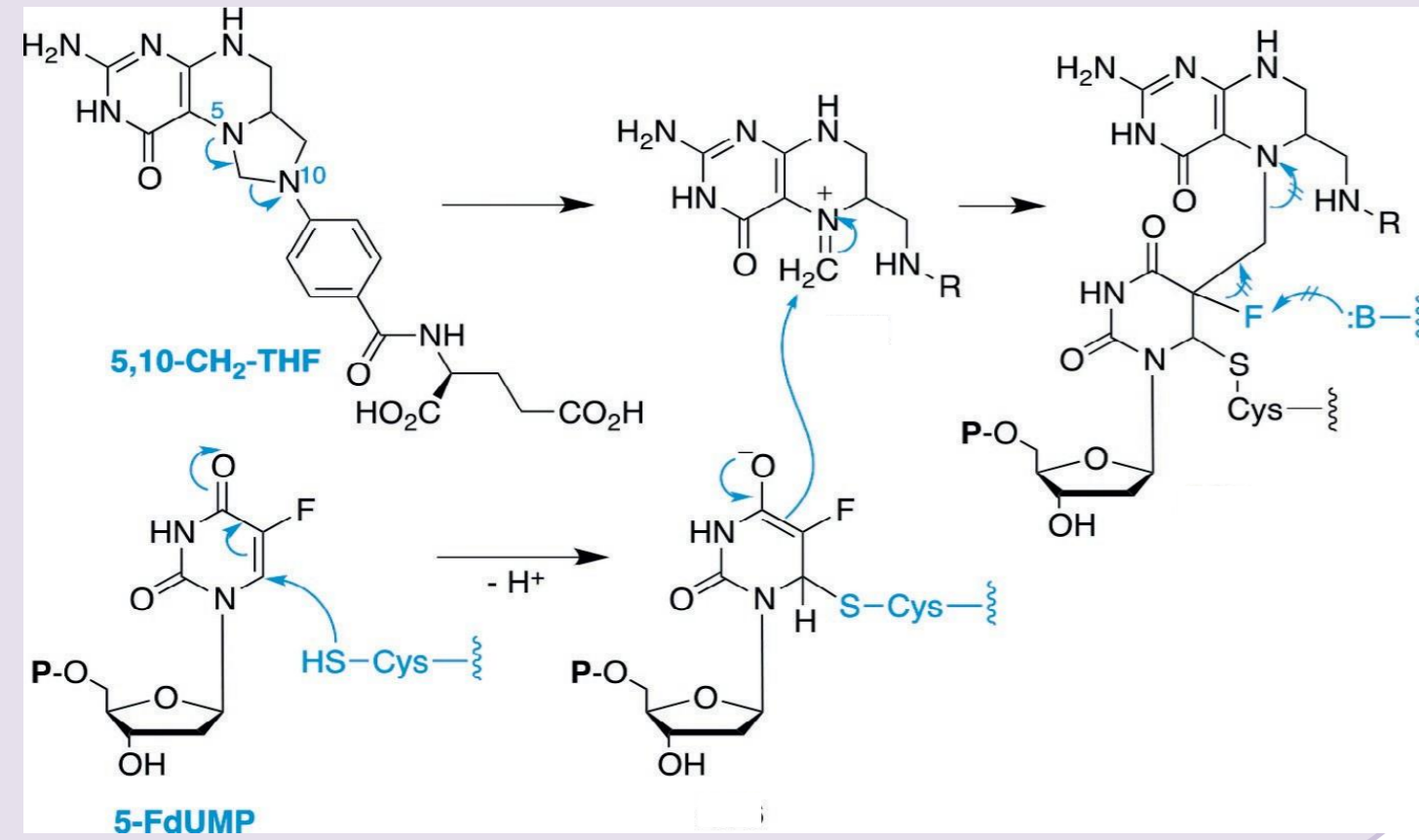
MECANISMO DE ACCIÓN

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 H5 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.



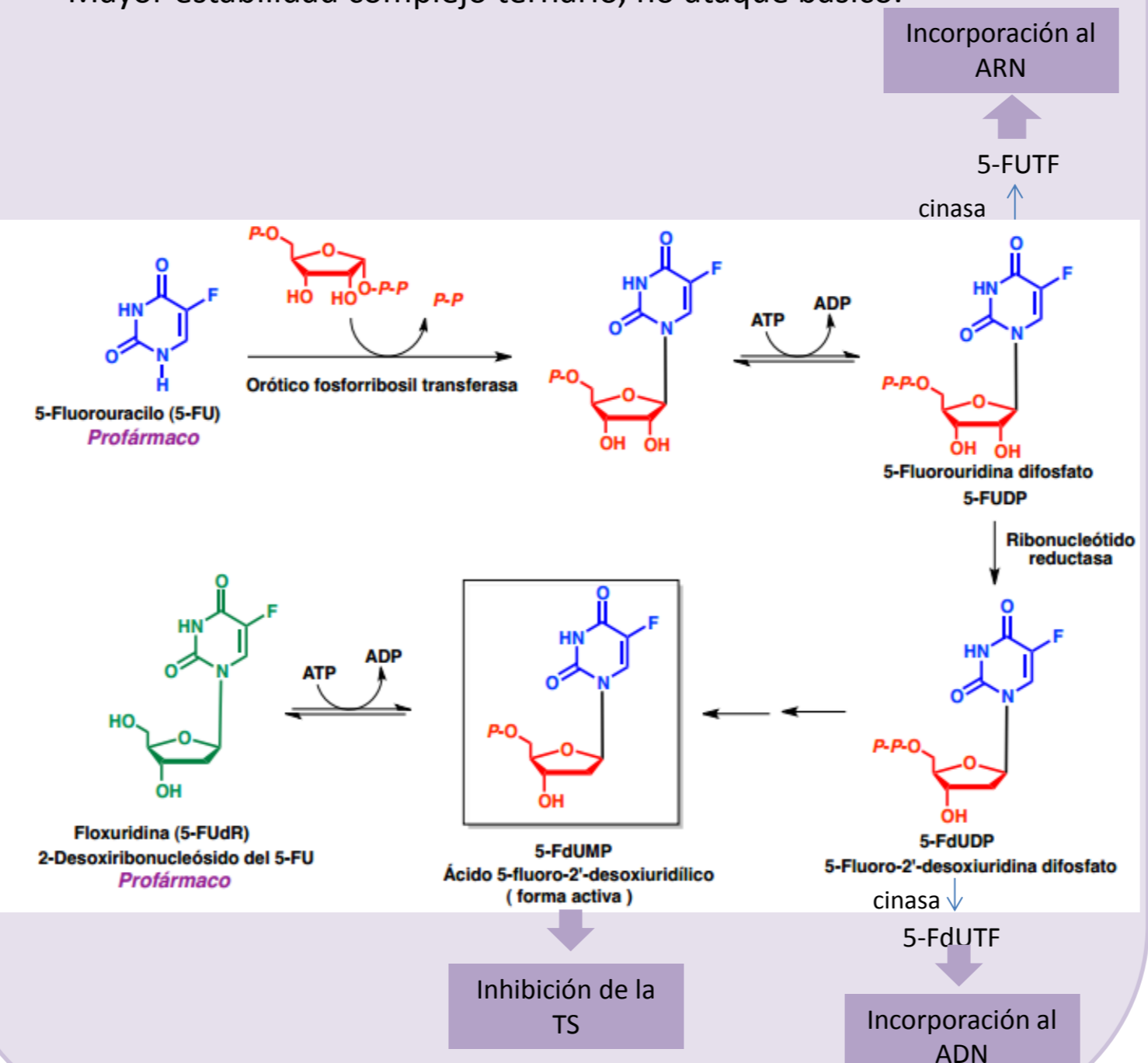
FÁRMACOS INHIBIDORES DE LA TS

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

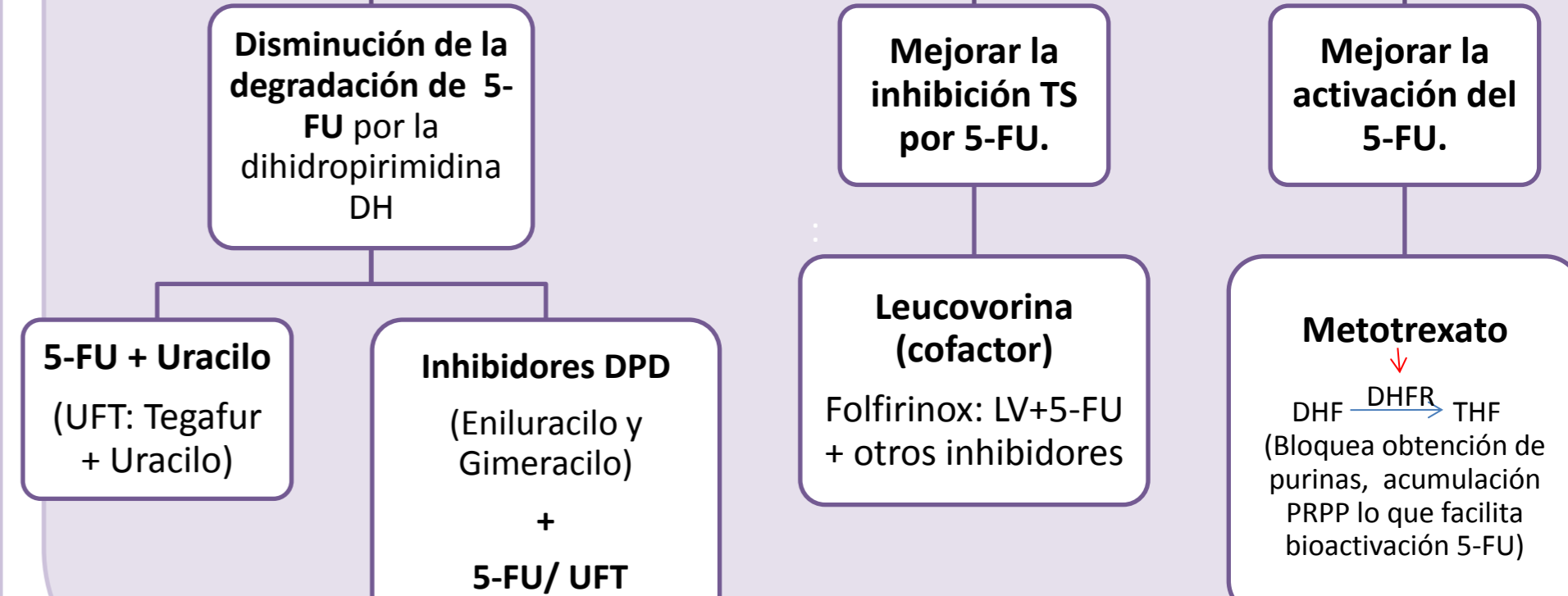
Bioactivación

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



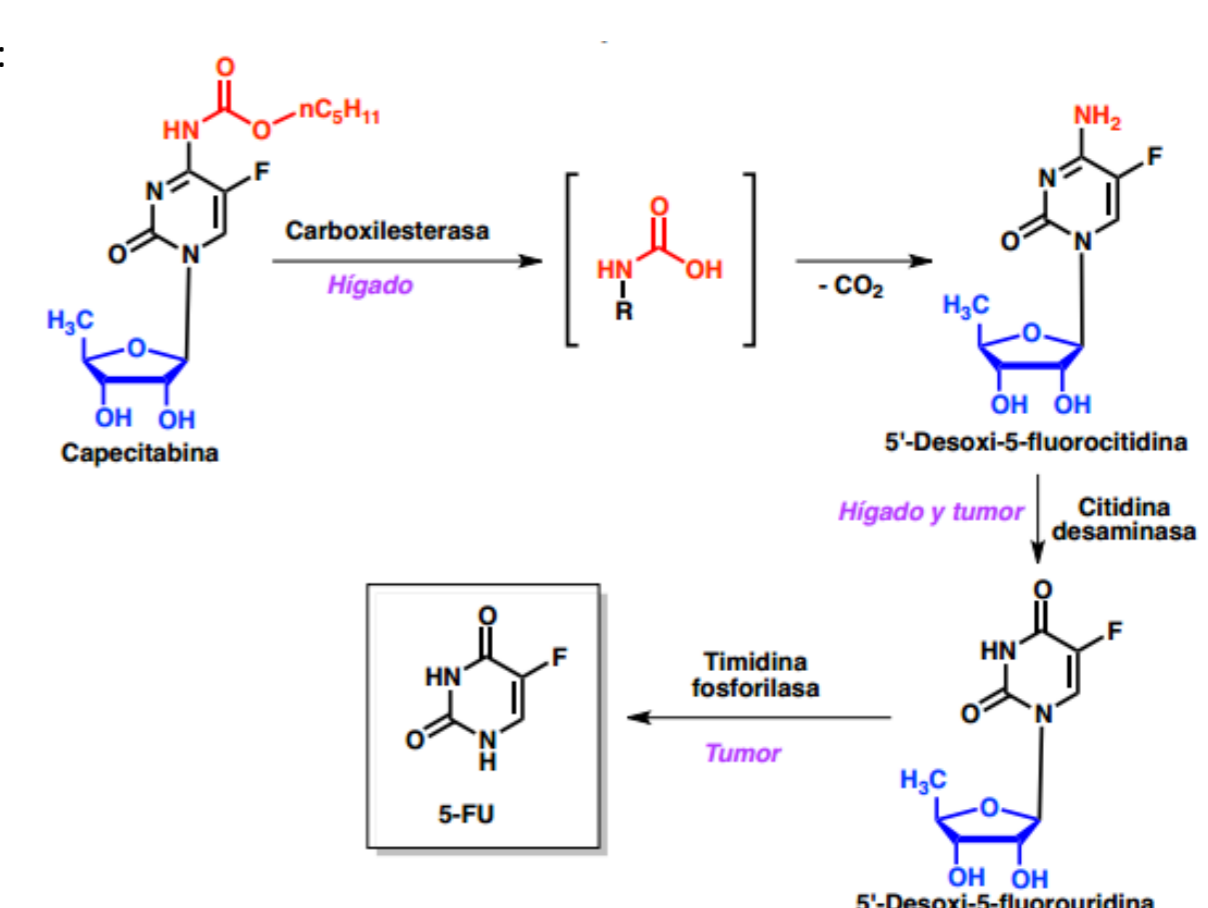
Aplicación terapéutica del 5-FU

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.

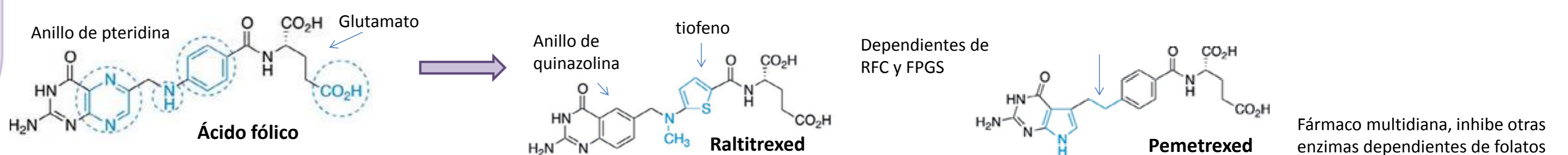
PROFÁRMACOS: CAPECITABINA

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.
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**.

CONCLUSIONES