

# ANTITUMORALES INHIBIDORES DE LA TIMIDILATO SINTASA



AUTOR: Tania García Ruiz  
Julio 2020

## INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

El cáncer es una enfermedad multifactorial producida cuando las células pierden sus mecanismos de regulación que controlan su crecimiento y multiplicación.

Se vio que el uracilo se utilizaba con una tasa mayor en los tejidos tumorales y modificar su estructura para inhibir a la timidilato sintasa podría ser relevante en la terapia antitumoral, surgiendo así el 5-FU.

## METODOLOGÍA

Se han revisado bases de datos científicas como Science Direct y diferentes libros de química farmacéutica.

## OBJETIVOS

- Importancia de la TS en el ciclo celular
- Mecanismo de inhibición de la TS por el 5-FU y sus profármacos (ventajas e inconvenientes)
- Importancia de los avances en química farmacéutica

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### Sitios de unión al sustrato y al cofactor en la TS

Los **antimetabolitos** son sustancias análogas al sustrato endógeno, los cuales van a reemplazar su acción.

La **TS** es una enzima dimérica que cataliza una metilación reductiva para la conversión de dUMP en TMP. Tiene sitios de unión para el sustrato (dUMP) y para el cofactor (5,10-CH<sub>2</sub>-THF), donador del grupo metilo y agente reductor (Figura 1)

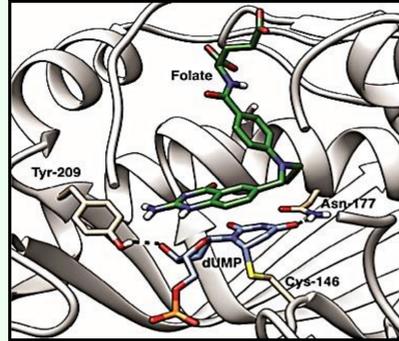


Figura 1: Sitios de unión al sustrato y al cofactor en la TS

### Métodos de frenar el crecimiento celular

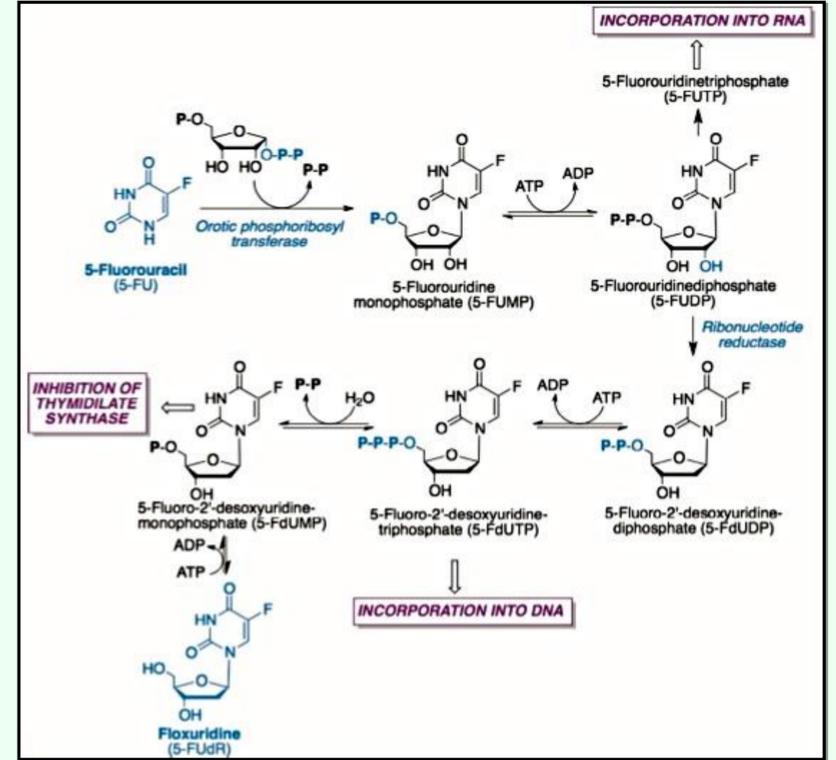


Figura 4: Métodos de frenar el crecimiento celular

### Profármacos del 5-FU que se unen al sitio del dUMP

Para mejorar las limitaciones farmacocinéticas del 5-FU y su baja biodisponibilidad oral, surgieron una serie de profármacos. Uno de los más destacados es la **capecitabina**, un profármaco múltiple de activación específica en células tumorales. Los beneficios de la capecitabina con respecto a otros profármacos se deben, al incremento de lipofilia por la introducción de un grupo pentiloxycarbonilo y la liberación de 5-FU directamente en las células tumorales que evita la citotoxicidad (Figura 5)

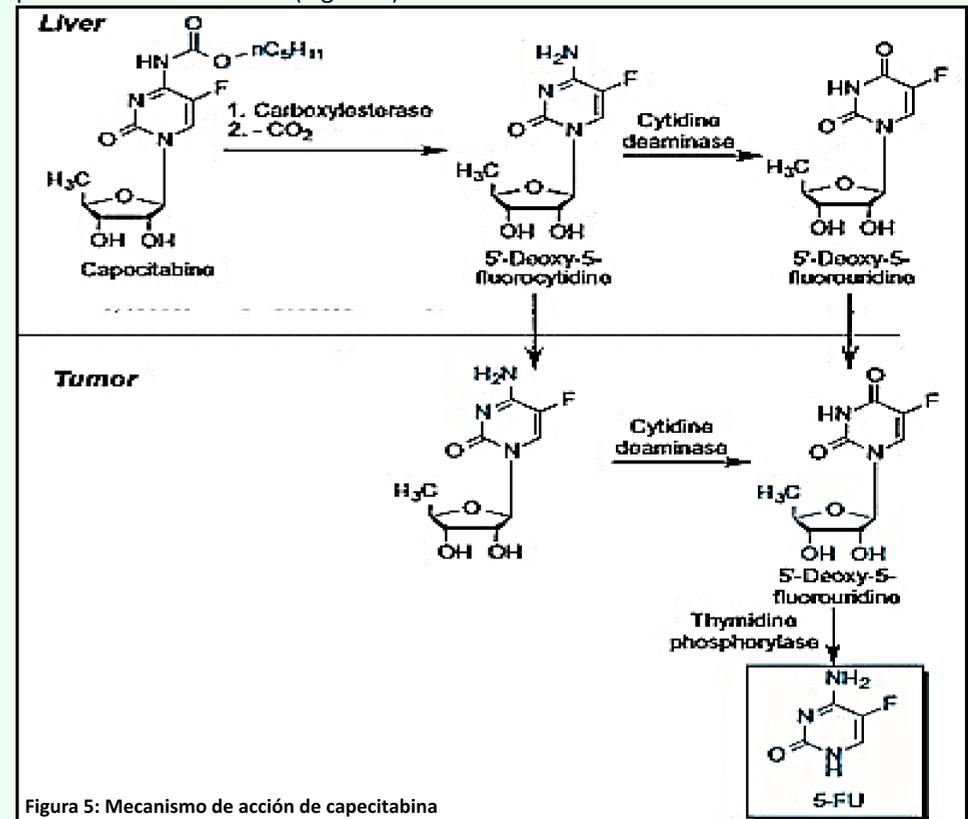


Figura 5: Mecanismo de acción de capecitabina

### Síntesis de timidilato por TS

En la figura 2 se muestra el mecanismo de metilación del DUMP. Esta reacción es el único ejemplo de metilación reductiva conocida en los sistemas biológicos y la única fuente conocida de síntesis de novo de timidilato, por eso esta enzima ha sido una diana anticancerígena muy importante

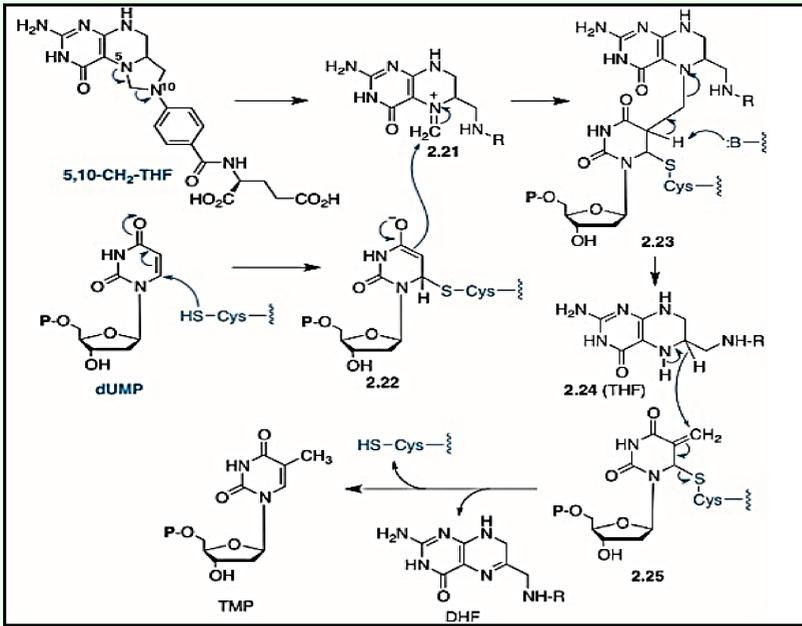


Figura 2: Metilación de dUMP por TS

### Formación de complejo ternario irreversible

La mayor necesidad de uracilo en los tejidos tumorales, llevó al desarrollo del 5-FU, profármaco inhibidor de la TS, ya que para su inhibición se requiere su conversión al antimetabolito 5-FdUMP, que genera el **complejo ternario irreversible** (Figura 3)

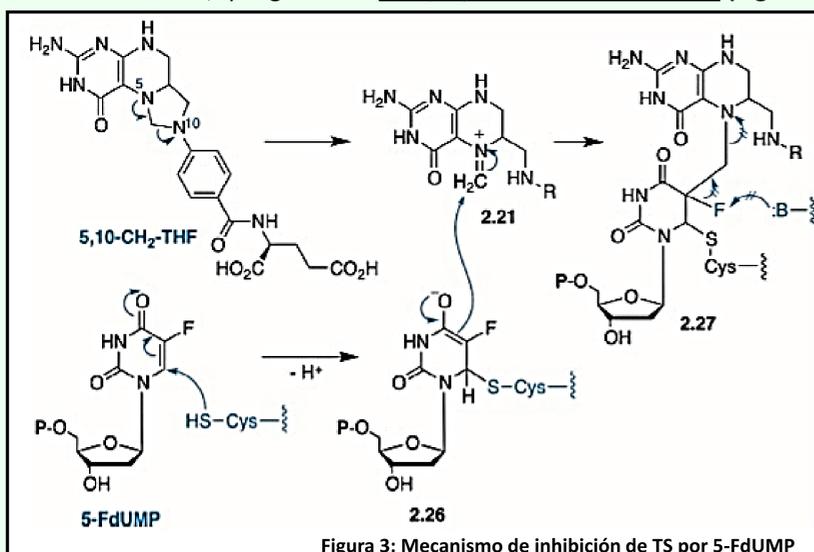
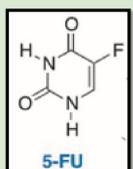


Figura 3: Mecanismo de inhibición de TS por 5-FdUMP

## CONCLUSIÓN

**TIMIDILATO SINTASA** Única fuente de síntesis de novo de timidilato en eucariotas

**CONOCIMIENTO DE REACCION Y SUSTRATO NATURAL DE TS**



Las fluoropirimidinas siguen siendo la principal terapia antitumoral. Los avances en medicina tienen como objetivo promover terapias de acuerdo a sus características genómicas, epigenéticas y proteómicas y no solo histopatológicas

## BIBLIOGRAFÍA



QR BIBLIOGRAFIA



QR MEMORIA

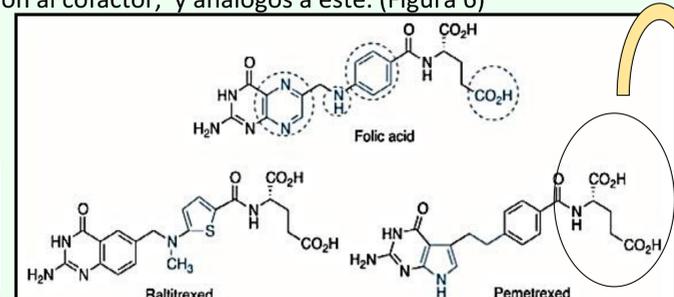


Figura 6: Inhibidores de la TS análogo al ácido fólico: raltitrexed y pemetrexed

Residuo terminal de **glutamato**, que se poliglutama por el FGPS, haciendo que sea retenido intracelularmente y dando lugar a una acción prolongada.