

La paradoja farmacéutica. Anticancerosos basados en la hipoxia celular. Inhibidores PARP

M^a del Carmen Avendaño-López

Resumen: El desarrollo de fármacos está inmerso en una paradoja: una cantidad ingente de nuevos conocimientos básicos, especialmente los derivados de la genómica, se ve acompañada de una disminución en el número de fármacos que se introducen en la práctica clínica. Se comenta brevemente cómo la hipoxia, que caracteriza a muchos tumores sólidos, ha motivado el diseño de profármacos bio reducibles que se activan selectivamente generando especies citotóxicas o actuando como radiosensibilizantes, y qué perspectivas se han abierto para los inhibidores PARP.

Palabras clave: Anticancerosos, hipoxia, profármacos, radiosensibilizantes, PARP.

Abstract: The pharmaceutical world is immersed in a paradox: a huge amount of basic knowledge, especially from the genomic sciences, is accompanied by a decrease in the number of drugs approved for clinical use. Some hypoxia-based strategies for the treatment of solid tumours are commented: bio reducible produgs generating cytotoxic species and radiosensitizers, as well as the current perspectives of PARP inhibitors

Key words: Anticancer agents, hypoxia, prodrugs, radiosensitizers, PARP.

Introducción

Empecemos por decir que el término “cáncer” no es correcto, ya que hoy se sabe que engloba a más de 100 enfermedades distintas. La declaración de guerra al cáncer comenzó en 1971 con la firma por el Presidente Nixon de la *National Cancer Act*, en la que se propuso que los Institutos Nacionales de Salud tuvieran al cáncer como objetivo prioritario y se impulsó un acercamiento entre los organismos públicos de investigación y las empresas farmacéuticas. Pronto se apreció la rentabilidad a largo plazo que suponía “el estudio de la célula hasta sus últimas consecuencias”, un cambio de estrategia que permitió en una docena de años que las formas de cáncer de mayor incidencia contaran con fármacos específicos y con otros de eficacia variable. Gracias al desarrollo de la genómica y la proteómica las probabilidades de éxito son actualmente mayores. Sin embargo, a pesar del progreso extraordinario experimentado en el entendimiento de los mecanismos moleculares implicados en la carcinogénesis y en el desarrollo tumoral (en 1982 se descubrió el primer oncogén humano y hoy se conocen más de 500), el cáncer sigue siendo uno de los principales problemas de salud en los países civilizados. La *American Cancer Society*, que realiza cada año una estimación

del número de nuevos casos y del número de fallecimientos que provoca, prevé para el año 2012 un total de 1.638.910 nuevos casos y 577.190 fallecimientos en Estados Unidos,¹ siendo el descenso anual de muertes por cáncer desde que se dispone de datos (1999-2008) de un 1%.

Las dificultades encontradas en la quimioterapia del cáncer tienen múltiples causas, entre las que se encuentran la gran diversidad biológica que manifiesta cada uno de los distintos tipos en cada paciente incluyendo su evolución, los mecanismos que promueven su progresión, la aparición de resistencias a los tratamientos, y la gravedad de los efectos secundarios que éstos provocan. Por ello se considera fundamental el tratamiento individualizado. La mayoría de los cánceres se deben al mal funcionamiento (mutaciones) de nuestros propios genes y, por tanto, los fármacos deben tratar de inhibir un proceso que es esencial para la vida pero que ha empezado a funcionar de forma anormal. Hoy se sabe que las células de los tumores sólidos tienen alteradas al menos una decena de funciones básicas, y parece impensable plantear el elevado número de ensayos clínicos que se requerirían para averiguar cuáles son las que hay que bloquear para su remisión. Por ello, algunos investigadores tratan de diseñar estirpes de ratones que posean las mismas mutaciones que existen en los tumores humanos y hacer que estos genes se expresen en los mismos tipos de células a fin de diseñar modelos más fiables que los utilizados hasta el momento en los estudios preclínicos. Actualmente las terapias contra el cáncer son extremadamente complejas y en ellas hay que tener en cuenta la enorme cantidad de datos clínicos que se generan y los avances científicos que se producen en distintas áreas de conocimiento y en especial de la genómica. Estos avances, comunes a todo tipo de enfermedades, no acaban de cristalizar con la velocidad que cabría esperar en la introducción en la práctica clínica de “fármacos inteligentes”. De hecho la mayoría de la industrias farmacéuticas viven una etapa difícil, lo que no deja de ser una paradoja. La llamada medicina personalizada, más propiamente medicina individualizada, ha despertado muchas expectativas siendo ya para muchos una realidad mientras que otros le auguran muchas dificultades.



M.ª C. Avendaño

Catedrática de Química Orgánica
Académica de Número de la RANF
C-e: avendano@farm.ucm.es

Recibido: 28/05/2012. Aceptado: 23/07/2012.

La química en la quimioterapia del cáncer

Las capacidades de la síntesis orgánica han permitido que los productos naturales² o sus análogos, sigan siendo una fuente muy valiosa en la quimioterapia del cáncer³ y pueda disponerse de las cantidades que se requieren para su uso clínico de aquellos que han de ser obtenidos por síntesis o semisíntesis. Por otra parte, aunque muchos fármacos anticancerosos han surgido del cribado al azar, la química orgánica permite racionalizar la complementariedad estructural y electrónica entre un ligando y su diana biológica, así como las interacciones que se establecen entre ellos.⁴ El ADN sigue siendo la más importante de las dianas en la quimioterapia anticancerosa pero, como consecuencia de los descubrimientos acerca de las vías de señalización celular que se encuentran implicadas en el desarrollo del cáncer, aquéllas se han ampliado en gran medida al campo de las proteínas. El conocimiento de la estructura tridimensional de éstas por cristalografía de rayos X, y en su ausencia la aplicación de criterios de homología, permite diseñar utilizando preferentemente el cribado *in silico* pequeñas moléculas que se adapten a su estereoquímica y puedan interaccionar adecuadamente a través de sus grupos funcionales complementarios. No obstante, hay que ser muy cauto en cuanto a los resultados, ya que no puede olvidarse el paradigma de los farmacólogos: *in vivo veritas*. Se sabe que pueden existir muchas moléculas capaces de ocupar el mismo lugar de una enzima pero que, como ocurre con los inhibidores de diferentes proteínas cinasas que ocupan el sitio de unión del ATP, pueden adoptar distintos modos de unión. Por ello, la semejanza estructural no puede correlacionarse inequívocamente con la interacción con una cinasa específica. Por otra parte algunos compuestos, como es el caso del imatinib, se enlazan a una conformación inactiva de la enzima (la cinasa de Abelson en este caso), por lo que difícilmente podrían haber sido propuestos *a priori* por modelado molecular.⁵

Además de las consideraciones expuestas, los conocimientos químicos son esenciales para que un candidato a fármaco se convierta en un compuesto que posea propiedades farmacéuticas adecuadas (que sea *druggable*), y es que la estructura y propiedades de una molécula gobiernan tanto su actividad biológica (a través de sus interacciones con biomoléculas) como su biodisponibilidad (fundamentalmente por sus propiedades fisicoquímicas). Cuando se encuentra una molécula con una actividad deseable es frecuente que su desarrollo se frene por problemas en su farmacocinética (absorción, distribución, metabolismo y excreción, ADME). Estos problemas se resuelven aplicando diversas tecnologías para su formulación, modificando su estructura utilizando análogos, o desarrollando profármacos con mejores propiedades aunque éstos tengan que bioactivarse.

En los últimos años han irrumpido en la terapia anticancerosa productos procedentes de la biotecnología, entre los que se encuentran los anticuerpos monoclonales y algunas enzimas, pero también se han incorporado fármacos coadyuvantes como por ejemplo los radiosensibilizantes y distintos agentes de contraste de imagen cuyo desarrollo es en buena parte químico. Se han realizado también muchos esfuerzos para intentar un efecto más selectivo de los fármacos citotóxicos, de forma que se afecten lo menos posible las células sanas. La nanotecnología está ofreciendo algunas soluciones a éste y otros problemas, como el de la biodistribución, mediante la

administración de fármacos transportados en nanopartículas. Estas estrategias pretenden minimizar la citotoxicidad que supone una distribución no selectiva de los fármacos en el organismo y permiten que fármacos que poseen una extraordinaria eficacia pero que por su gran liposolubilidad tienen dificultades para su formulación farmacéutica, como son los taxanos, puedan ser utilizados en ausencia de vehículos tóxicos.

“Let the enzyme or receptor be the judge”. **Algunas terapias basadas en la hipoxia celular.**

Esta frase, extraída de un trabajo reciente sobre peptidomiméticos basados en la pirrolinona,⁶ define gráficamente las dificultades con que se encuentra el denominado “diseño racional” de fármacos. Tratamos de predecir y de racionalizar, pero la química de la vida es demasiado compleja. Lo que a nuestro entender no debe hacerse es utilizar enfoques basados en los conocimientos de biología celular del siglo XXI menospreciando los conocimientos químicos, ni tampoco basarse en una química muy sofisticada utilizando modelos biológicos que no son apropiados. Aquí vamos a tratar de “pensar en química” utilizando algunos ejemplos de terapias anticancerosas, especialmente las que se dirigen a incrementar su eficacia en las células hipóxicas.

Un modo de aumentar la selectividad de los fármacos citotóxicos es emplear profármacos que sean bioactivados selectivamente en las células de tumores malignos explotando las características especiales de éstas: presencia o sobreexpresión de una enzima, hipoxia, menor valor del pH extracelular, u otras.⁷ Basándose en la hipoxia,⁸ una característica de los tumores sólidos en los que la presión parcial de oxígeno puede ser hasta de 5 mm Hg (correspondiente a una solución 7 mM), se han diseñado profármacos bioreducibles⁹ que contienen un grupo funcional susceptible de transformarse en un anión-radical (*trigger*) y provocar una cascada de acontecimientos que culmina con la formación de especies citotóxicas.¹⁰ Estos profármacos podrían ser muy útiles porque los tumores sólidos son los más difíciles de vencer debido entre otros factores a su resistencia a la radioterapia y a la mala difusión en ellos de los fármacos por su escasa vascularización. Entre los grupos funcionales que podrían ser reducidos biológicamente se encuentran los *N*-óxidos, las quinonas y los nitroderivados aromáticos, siempre que sus potenciales de reducción sean apropiados para ser activados por las correspondientes reductasas celulares. Algunas estrategias (GDEPT, VDEPT o ADEPT) emplean enzimas procedentes de otros organismos. En los nitroderivados aromáticos, los potenciales de reducción deben encontrarse en el intervalo que va de -330 a -450 mV. De esta forma, los aniones-radical que se forman por la adición de un electrón se eliminan en presencia de oxígeno molecular (que se transforma en radical superóxido) pero se mantienen en las células hipóxicas provocando en ellas el correspondiente efecto citotóxico (Figura 1). Resulta obvio que para que esta aproximación sea eficaz en terapéutica la citotoxicidad del anión-radical o la de las especies que de él deriven debe ser mucho mayor que la del radical superóxido producido en las células normales, con suficiente concentración de oxígeno (ver la Figura 9). Los compuestos que poseen potenciales de reducción fuera del intervalo mencionado son menos útiles, bien porque se reducen demasiado fácilmente y por tanto no se bioactivan selectivamente en los tejidos hipóxicos (valores mayores de -330mV), o porque su reducción es demasiado difícil y no se produce con

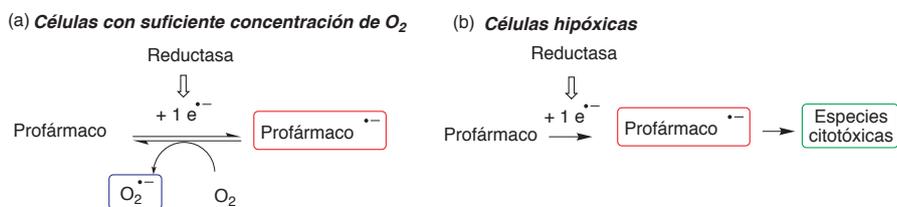


Figura 1. Evolución de los aniones-radicales en células oxigenadas e hipóxicas.

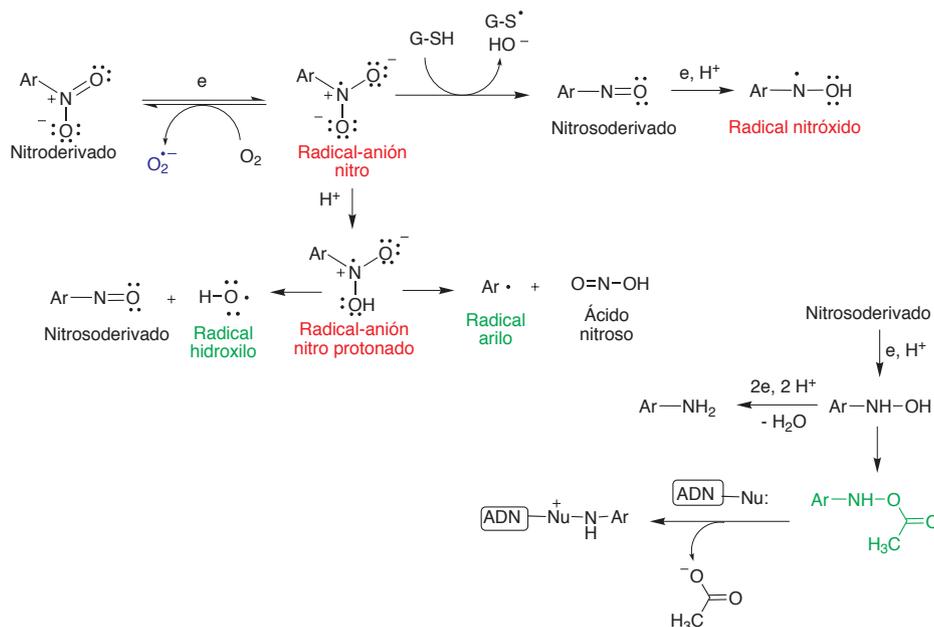


Figura 2. Algunos metabolitos y especies procedentes de la biorreducción de nitroderivados.

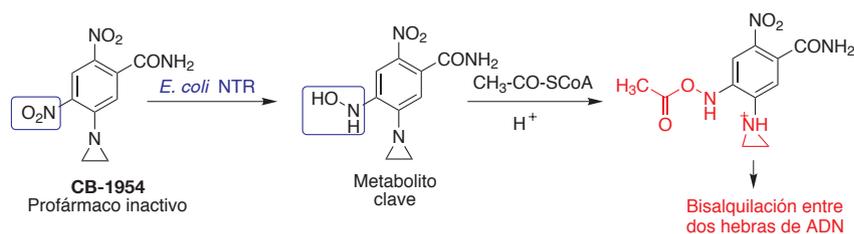


Figura 3. Ejemplo de terapia VDEPT.

la eficacia deseada ni siquiera en los tejidos hipóxicos (valores por debajo de -450mV).

En los nitroderivados aromáticos los metabolitos más citotóxicos son los radicales-anión nitro o sus derivados protonados, ya que generan radicales hidroxilo capaces de dañar a cualquier biomolécula incluyendo el ADN (Figura 2). Sin embargo, las concentraciones que se requieren para que estos profármacos sean suficientemente activos son demasiado altas en general y no son útiles en la práctica clínica.

Para aumentar las concentraciones locales de los metabolitos citotóxicos se ha ensayado la combinación de este tipo de profármacos con algunas reductasas de bacterias anaerobias, más eficaces que las humanas, utilizando con frecuencia vectores virales que transportan los genes responsables de su expresión (*virus directed enzyme prodrug therapy*, VDEPT).

El ejemplo que se indica en la Figura 3 se desarrolló hasta alcanzar diferentes fases de ensayos clínicos. Se trata de una combinación del profármaco CB1954 y la nitroreductasa de *Escherichia coli NfsB*, liberada en el tumor por un adenovirus no-replicante que expresa el gen *nfsB*.¹¹ La reducción ocurre selectivamente en el grupo nitro en posición *orto* al grupo aziridina, produciendo en el átomo de nitrógeno de éste un aumento de su densidad electrónica que facilita su protonación y, por tanto, su bioactivación como agente alquilante. Sin embargo, este metabolito no es suficientemente activo a pesar de que incrementa su eficacia mediante la *O*-acetilación del grupo hidroxilamino originando un agente bisalquilante capaz de establecer un enlace cruzado entre dos hebras de ADN. En definitiva, el valor terapéutico de esta combinación es todavía pequeño.¹²

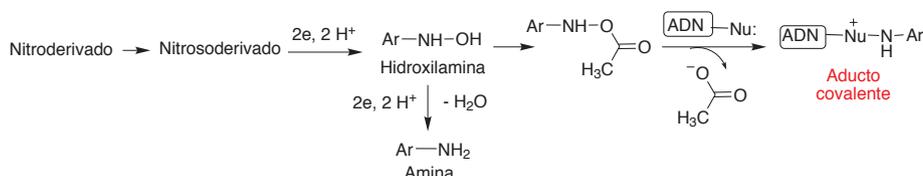


Figura 4. Reducción a hidroxilaminas y aminas.

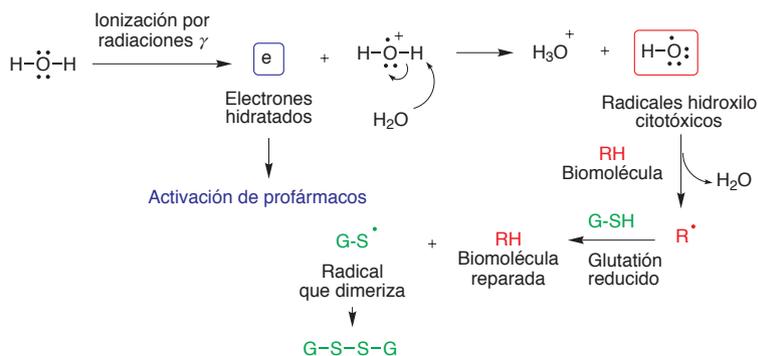


Figura 5. Algunos efectos de la radiación ionizante.

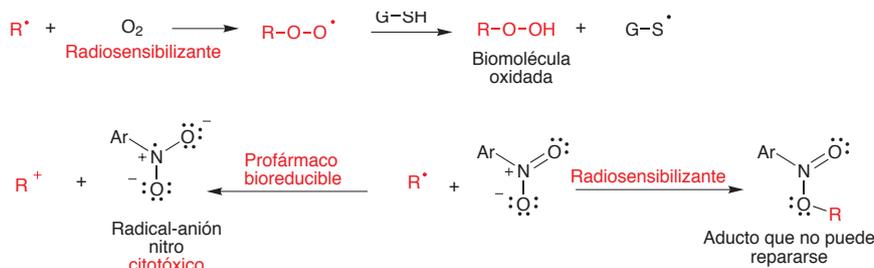


Figura 6. Algunos efectos de los radiosensibilizantes.

Hay que mencionar que, puesto que la reactividad de las mostazas nitrogenadas aromáticas como agentes alquilantes está determinada en gran medida por la densidad electrónica de su átomo de nitrógeno, la reducción enzimática de un grupo nitro situado en dicho anillo a hidroxilamina origina en general un agente alquilante de mayor potencia. Hay que decir además que la *O*-acetilación es una reacción muy común en los metabolitos con estructura de hidroxilamina (los más frecuentes dado que la reducción posterior a amina requiere potenciales de reducción muy negativos), y que estos derivados son capaces de formar aductos covalentes con el ADN (Figura 4).

La falta de eficacia mostrada por las metodologías que utilizan profármacos bioreducibles se debe en buena medida a que los tejidos con una hipoxia severa son necróticos y, por tanto, carecen de las enzimas y cofactores necesarios para que se produzca su adecuada activación. Una alternativa que no está exenta de problemas es la administración conjunta de estos profármacos con radioterapia. La radiación ionizante aplicada localmente es una de las estrategias más utilizadas en el tratamiento del cáncer. Se trata de una terapia que genera radicales libres, como hacen muchos anticancerosos con estructura quinónica o quinonimínica, las bleomicinas, los enodiinos, algunos nitroderivados, *N*-óxidos, etc. La radioterapia genera radicales hidroxilo y electrones hidratados mediante la fragmentación de moléculas de agua. Los radi-

cales hidroxilo son citotóxicos porque disparan la formación de radicales cuando interaccionan con distintas biomoléculas, un proceso que en el caso del ADN produce la ruptura de sus hebras. A su vez, la citotoxicidad celular provocada por la formación de radicales libres puede repararse con antioxidantes como el glutatión, debido a que los radicales de azufre tienden a dimerizarse para dar disulfuros estables (Figura 5).

Los electrones liberados en la ionización del agua son agentes reductores mucho más potentes que las enzimas, por lo que puedan bioactivar profármacos bioreducibles más eficazmente que éstas. Sin embargo, debido a su baja concentración, es necesario que las especies citotóxicas que se originen en la reducción del profármaco sean muy potentes. Con este fin se han estudiado por ejemplo ciertas sales de amonio cuaternario que contienen un sustituyente nitroheteroarilmetilo (*nitroaryl-methyl quaternary salts*, NMQ), que pueden funcionar como profármacos del agente alquilante mecloretamina, aunque todavía no han encontrado aplicación clínica. Ya hemos mencionado que los tumores malignos hipóxicos son resistentes a la radioterapia, de hecho, las células muy hipóxicas o anóxicas requieren para que se produzca su muerte dosis de radiación 2 ó 3 veces superiores a las bien oxigenadas, y esto sucede porque el oxígeno se comporta como un radiosensibilizante. La eficacia de la radiación ionizante es hasta 3,5 veces mayor en presencia de oxígeno debido a que éste transforma los radicales

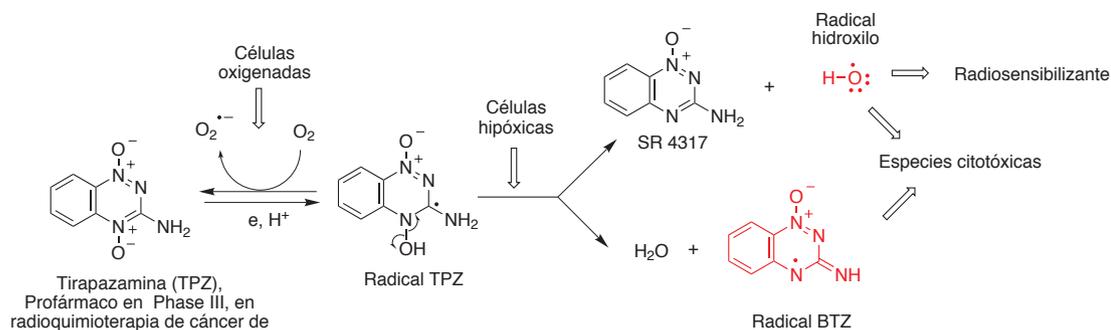


Figura 7. La tirapazamina, como profármaco citotóxico y radiosensibilizante.

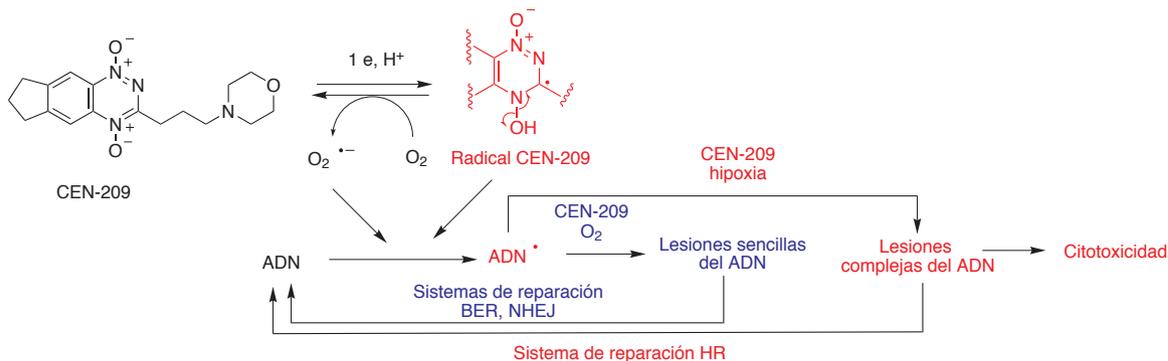


Figura 8. Efectos de CEN-209 en células oxigenadas e hipóxicas.

de las biomoléculas en otros radicales que ya no pueden repararse (Figura 6). Para aumentar el potencial de la radioterapia en los tejidos hipóxicos se han estudiado fármacos radiosensibilizantes capaces de reaccionar con los radicales de las biomoléculas y originar aductos que ya no pueden repararse. Estos radiosensibilizantes también pueden actuar como profármacos biorreducibles originando especies citotóxicas y así, encontramos algunos nitroderivados como los nitroimidazoles que se consideran radiosensibilizantes y otros como CB1954 que se proponen como profármacos citotóxicos. También se conocen radioprotectores, que tratan de disminuir la radiosensibilidad en los tejidos sanos, siendo el más conocido el profármaco amifostina (W2721) que se defosforila por fosfatasas alcalinas para dar el correspondiente tiol activo.

Alternativamente se han estudiado otras muchas metodologías para aumentar el contenido de oxígeno en los tumores que van a irradiarse, como la inhalación de carbógeno (una mezcla de 95-98% O₂ y 5-2% de CO₂), el aumento de los niveles de hemoglobina, la utilización de fármacos como efaproxiral (RSR13) que interacciona alostéricamente con la hemoglobina disminuyendo su afinidad para enlazarse al oxígeno que así puede actuar como radiosensibilizante, el uso de agentes vasoactivos como la nicotinamida, nuevos transportadores de oxígeno usando nanopartículas, etc.¹³

Además de los nitroderivados algunos di-*N*-óxidos aromáticos como la tirapazamina (SR4233), un profármaco citotóxico que se encuentra en estudios clínicos de Fase III dirigidos al tratamiento radioquimioterápico de cánceres de cabeza y cuello, son citotóxicos y radiosensibilizantes. La

tirapazamina genera radicales hidroxilo y de benzotriazina (BTZ) (Figura 7), mostrando una toxicidad selectiva en células hipóxicas en ausencia de radiación y potenciando también el efecto de la radioterapia.⁸ Su capacidad para actuar como radiosensibilizante es probable, pero es difícil de explicar cómo se produce la potenciación del efecto de la radioterapia cuando el profármaco se administra tras la radiación.

Otro compuesto con un mecanismo de acción análogo a tirapazamina es el di-*N*-óxido CEN-209 (Figura 8). Su toxicidad selectiva es mayor en las células hipóxicas que son deficientes en el proceso de reparación del ADN denominado HR (*homologous recombination*),¹⁴ y por ello sería útil en este tipo concreto de pacientes.

Radiosensibilizantes que inhiben procesos de reparación del ADN o proteínas de señalización. Inhibidores PARP

Los radiosensibilizantes que actúan por los mecanismos ya comentados han de estar presentes en las células en el momento de la irradiación ya que deben reaccionar con radicales de vida media corta, pero existen otros que actúan sobre los efectos de la radiación inactivando enzimas que reparan el ADN o proteínas de señalización. Entre los que se han estudiado para superar la resistencia intrínseca o adquirida frente a las radiaciones ionizantes y a los anticancerosos que actúan dañando al ADN, comentaremos brevemente los inhibidores de las enzimas poli(ADP-ribosa) polimerasas (PARP), denominadas también ADP-ribosa transferasas,

que se presentan en las isoformas PARP-1 y PARP-2. Son proteínas nucleares implicadas en fenómenos de señalización celular relacionados con procesos inflamatorios y cáncer a través de modificaciones postraduccionales producidas por poli(ADP)-ribosilación de distintas proteínas. PARP forma parte del proceso de reparación de las roturas de una sola hebra de ADN (*single strand breaks*, SSBs) denominado BER (*base-excision repair*). Por eso, los inhibidores de PARP aumentan la citotoxicidad de los quimioterápicos que producen estas lesiones. Si el proceso BER no funciona adecuadamente porque PARP está inhibida, se acumulan los SSBs y se produce la rotura de ambas hebras de ADN (*double strand breaks*, DSBs), y conforme aumentan estas roturas la supervivencia celular depende más de otros sistemas de reparación (como la recombinación homóloga, HR).

PARP-1 cataliza la transferencia de unidades de ADP-ribosa del sustrato NAD⁺ (nicotinamida-adenina-dinucleósido-difosfato) a grupos carboxilo de residuos de ácidos glutámico y aspártico de una serie de proteínas nucleares, entre las que se encuentra la propia PARP-1, produciendo en ellas modificaciones transitorias y la subsiguiente activación de una serie de procesos de reparación.¹⁵ La interacción del ADN lesionado con PARP-1 origina primero la mono-ADP-ribosilación de la proteína aceptora (sustrato), seguido de una etapa en que se produce la elongación del polímero y su ramificación (Figura 9). En las células normales los niveles de estos polímeros son muy bajos, pero cuando se produce el daño al ADN los niveles aumentan de 10 a 500 veces.

Asociación de inhibidores PARP con anticancerosos que lesionan al ADN y expectativas para el tratamiento de cánceres asociados a mutaciones en los genes *BRCA1* y *2*

Dado que PARP se activa en respuesta a daños en el ADN, especialmente los generados por radiaciones ionizantes, agentes alquilantes y radicales libres, su inhibición puede ser benéfica en la terapia antitumoral.¹⁶ En este contexto encontramos que las proteínas BRCA-1 y BRCA-2 (*breast cancer-1* y *2*) forman parte del sistema de detección y reparación de los daños del ADN regulando su reparación y contribuyendo en gran medida a la estabilidad del genoma, evitando reorganizaciones génicas peligrosas que pueden conducir al desarrollo de cánceres. Muchas mutaciones de los genes que las expresan se asocian con un mayor riesgo de desarrollar algunos tipos de cáncer, especialmente los de mama (un 5%), ovario (un 10%), próstata, ciertos tipos de leucemias y linfomas, páncreas y melanoma maligno. Si el mecanismo de reparación HR está disminuido, por ejemplo porque existen mutaciones en los genes *BRCA*, la supervivencia celular depende más del proceso de reparación BER y por ello los inhibidores de PARP producen “letalidad sintética”, definida como la resultante de la interacción simultánea de factores que no serían letales en forma aislada. Esta es la razón por la que estos inhibidores, que en general son moléculas muy sencillas, han despertado un extraordinario interés en el desarrollo de terapias de combinación para el tratamiento específico

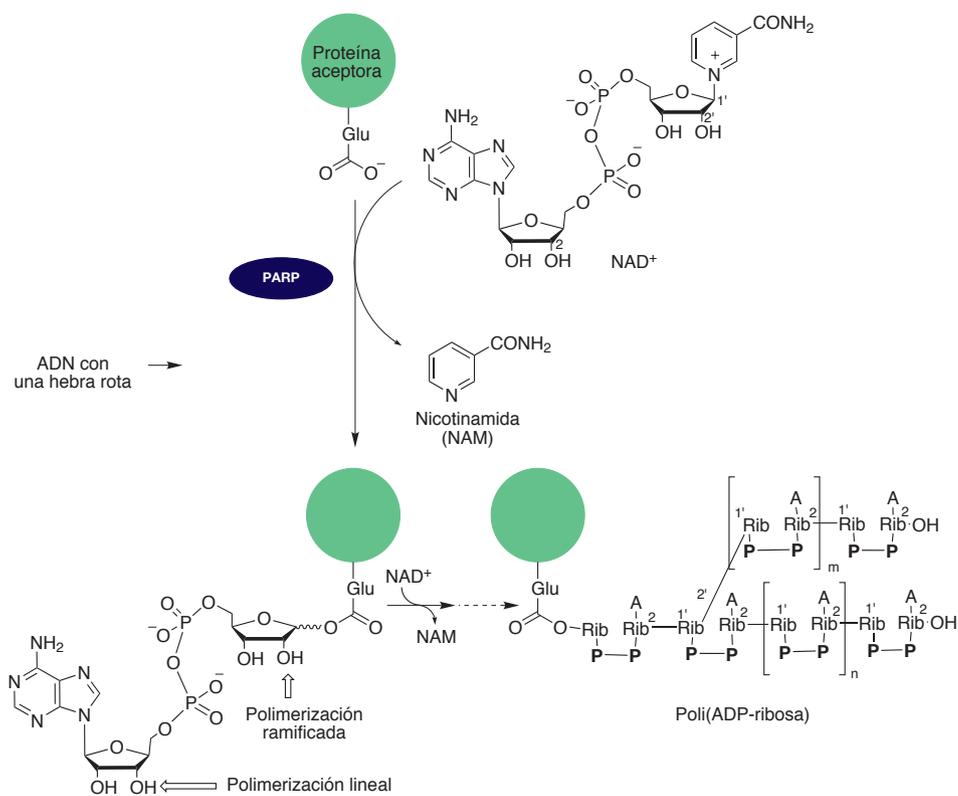


Figura 9. Mecanismo de acción de las enzimas PARP.

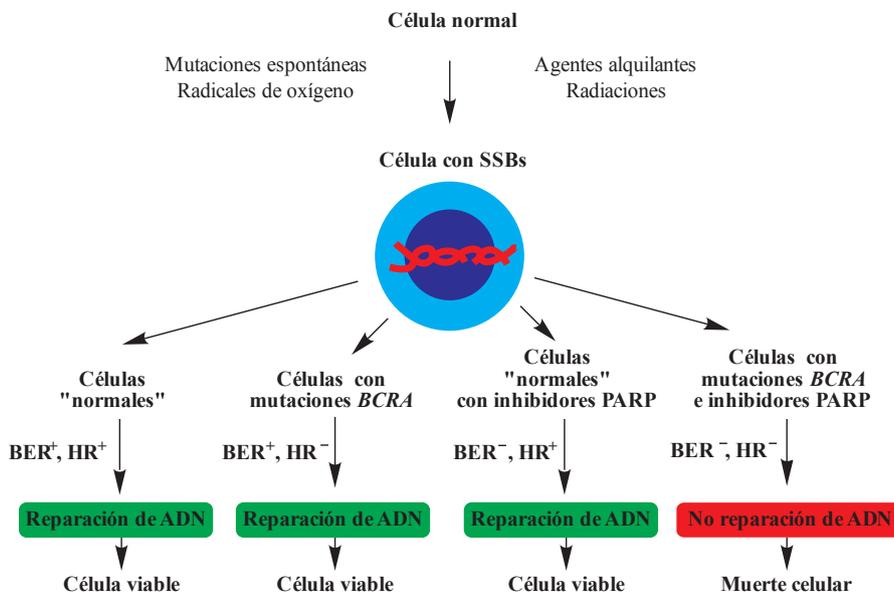


Figura 10. Los inhibidores PARP producen letalidad sintética sólo en células tumorales en las que la reparación del ADN por el proceso HR está impedida (por ej. por mutaciones *BCRA*).

de cánceres de mama y ovario asociados a dichas mutaciones (Figura 10).¹⁷ Varios de ellos han entrado en ensayos clínicos y han mostrado en principio unos resultados sorprendentes, aunque posteriormente se han discontinuado varios de ellos.

La primera generación de inhibidores de PARP se diseñó por analogía con la estructura del producto secundario de la reacción que catalizan estas enzimas, la nicotinamida, pero fueron poco específicos. El cribado posterior de 170 compuestos permitió identificar varios derivados heterocíclicos que sirvieron de prototipo para su optimización, así como establecer que las circunstancias estructurales requeridas para una actividad potente son un sistema aromático o heterocíclico portador de una función carboxamida con una rotación restringida alrededor del enlace Ar-CO (el grupo carbonilo ha de disponerse *anti* respecto al enlace C¹-C² del sistema aromático) y capaz de establecer enlaces de hidrógeno, y un sustituyente en la posición *meta* respecto a dicha función que no pueda ser eliminado (Figura 11).¹⁸ Cuando después se resolvió por difracción de rayos X la estruc-

tura de algunos complejos formados en el dominio catalítico de PARP con distintos inhibidores, pudo observarse que el grupo carbonilo de la función amida forma dos enlaces de hidrógeno con los residuos Ser-904 y Gly-863 mientras que el grupo NH participa en un enlace de hidrógeno con el residuo Gly-863. Estos conocimientos condujeron a la preparación de indoles y bencimidazoles portadores de una función lactama, como rucaparib (AG014699, PF-01367338, Figura 12).

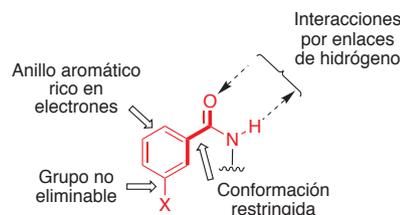


Figura 11. Grupo fármacofo de los inhibidores PARP.

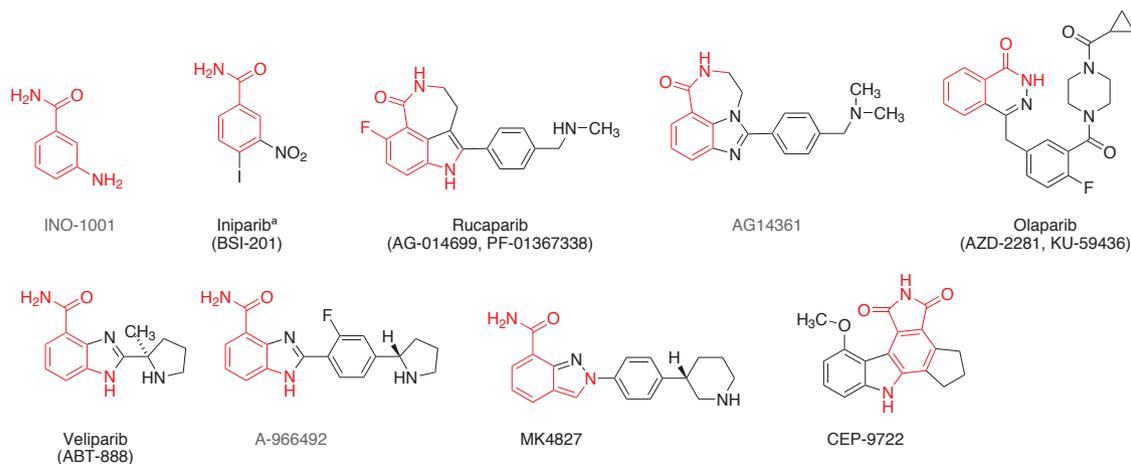


Figura 12. Inhibidores PARP que se han estudiado clínicamente. ^aActualmente no se considera que actúa por este mecanismo.

El compuesto más sencillo de este grupo es INO-1001, que fue desarrollado por Inotek Pharmaceuticals y recibió de la FDA la categoría de “fármaco huérfano” para prevenir las complicaciones que pueden producirse tras la cirugía de aneurismas de aorta. Al parecer, PARP es uno de los últimos efectores en la cascada de acontecimientos que se produce en las células y tejidos dañados por isquemia y posterior repercusión. Iniparib (BSI-201), cuyo desarrollo por Sanofi-Aventis se interrumpió en junio de 2011 tras resultados desalentadores en ensayos clínicos en Fase III, no es realmente un inhibidor de PARP aunque en un principio fue considerado como tal. Rucaparib (AG014699, PF-01367338) es un análogo de AG14361 que ha sido desarrollado por Pfizer. Fue el primer inhibidor PARP que pasó a ser estudiado en ensayos clínicos en combinación con el agente alquilante temozolomida,¹⁹ y algunos resultados de estudios en Fase II han sido prometedores.²⁰ Olaparib (AZD-2281) es un inhibidor de PARP activo por vía oral que resulta letal en células deficientes en BRCA y se ha ensayado en mujeres con cáncer de ovario avanzado que presentaban mutaciones en los genes *BRCA1* o *BRCA2*.^{21,22} Desarrollado en principio por la empresa KuDos Pharmaceuticals y desde 2006 por AstraZeneca, mostró unos resultados muy prometedores en los ensayos clínicos de Fase I y entró en ensayos de Fase II, pero el análisis de los resultados obtenidos motivó a la empresa en 2011 a interrumpir un estudio en Fase III que estaba previsto para una de sus indicaciones más importantes, con las consiguientes pérdidas económicas. Veliparib (ABT-888) es otro potente inhibidor de PARP desarrollado por Abbott que pertenece a una serie de bencimidazol carboxamidas que contienen una amina cíclica y un carbono cuaternario en la unión con el anillo de bencimidazol.²³ Potencia la acción de temozolomida en diferentes modelos de cáncer, desmostrando ser activo como radiosensibilizante en condiciones de hipoxia aguda,²⁴ sin embargo, los resultados obtenidos hasta el momento en los ensayos clínicos no parecen muy prometedores. MK4827, inicialmente desarrollado por Merck, también está siendo objeto de ensayos clínicos. Finalmente, CEP-9722, que es un profármaco desarrollado por Cephalon, ha entrado también en ensayos clínicos.²⁵

Conclusiones

Confiamos en que estos ejemplos hayan servido para ilustrar la complejidad inherente al desarrollo de fármacos anti-cáncer más selectivos e individualizados que los quimioterápicos convencionales. ¿Qué puede hacer un químico para introducir un valor añadido en este complejo mundo? En nuestra opinión ésta podría ser una receta útil:

intentar comprender lo mejor posible los hechos biológicos y “pensar en química”. ¡Ah!, y tener mucha fortaleza frente al desánimo.

Bibliografía

1. R. Siegel, D. Naishadham, A. Jemal, *CA: A Cancer J. Clin.*, **2012**, *62*, 10–29.
2. C. Avendaño, *An. R. Acad. Nac. Farm.* **2011**, *77*, 15–35.
3. G. M. Cragg, P. G. Grothaus, D. J. Newman, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3012–3043.
4. S. Neidle, D. E. Thurston, *Nature Rev. Cancer* **2005**, *5*, 285–296.
5. C. Avendaño, J. C. Menéndez, *Medicinal Chemistry of Anticancer Drugs*, Elsevier, **2008**, Capítulo 9.
6. A. B. Smith, A. K. Charnley, R. Hirschmann, *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 180–193.
7. M. Rooseboom, J. N. M. Commandeur, N. P. E. Vermeulen, *Pharmacol. Rev.* **2004**, *56*, 53–102.
8. J. M. Brown, W. R. Wilson, *Nature Rev. Cancer*, **2004**, *4*, 437–447.
9. M. A. Naylor, P. Thomson, *Mini-Rev. Med. Chem.* **2001**, *1*, 17–29.
10. B. Halliwell, J. M. C. Gutteridge, *Free Radicals in Biology and Medicine*, 4ª ed. Oxford University Press, New York, **2007**.
11. A. Christofferson, J. Wilkie, *Biochem. Soc. Trans.* **2009**, *37*, 413–418.
12. G. Cheng-Faye, D. Palmer, D. Anderson, *et al.*, *Clin. Cancer Res.* **2001**, *7*, 2662–2668.
13. P. Wardman, *Clinical Oncol.*, **2007**, *19*, 397–417.
14. F. W. Huntera, J. Wanga, R. Patela, *et al.*, *Biochem. Pharmacol.* **2012**, *83*, 574–585.
15. D. D'Amours, S. Desnoyers, I. D'Silva, *et al.*, *Biochem. J.* **1999**, *342*, 2499–268.
16. N. J. Curtin, *Expert Rev. Mol. Met.* **2005**, *7*, 1–20.
17. G. Malini, *Nat. Biotechnol.*, **2011**, *29*, 373–374.
18. M. Banasik, H. Komura, M. Shimoyama, K. Ueda, *J. Biol. Chem.* **1992**, *267*, 1569–1575.
19. R. Plummer, P. Lorigan, J. Evans, N. Steven, M. Middleton, R. Wilson, K. Snow, R. Dewji, H. Calvert, *J. Clin. Oncol.* **2006**, *24*, A8013.
20. Y. F. Wang, *Drugs of the Future*, **2009**, *34*, 177–182.
21. A. Tutt, M. Robson, J. E. Garber, *et al.*, *The Lancet*, **2010**, *376*, 205–302.
22. S. L. Chan, T. Mok, *The Lancet*, **2010**, *376*, 211–213.
23. T. D. Penning, G. D. Zhu, V. B. Gandhi, *et al.*, *J. Med. Chem.*, **2009**, *52*, 514–523.
24. S. K. Liu, C. Coackley, M. Krause, *et al.*, *Rad. Oncol.*, **2008**, *88*, 258–268.
25. M. Rouleau, A. Patel, M. J. Hendzel, S. H. Kaufmann, G. G. Poirier, *Nature Rev. Cancer*, **2010**, *10*, 293–301.