

SEBBM DIVULGACIÓN

LA CIENCIA AL ALCANCE DE LA MANO



Fármacos dirigidos al ADN: ¿pertenecen al pasado o al futuro?

Fátima Lucas

Life Sciences Department. Barcelona Supercomputing Center

Biografía

Maria Fátima Lucas nació en Ottawa, Canadá, en 1975 y se trasladó a Portugal en 1983 donde residió hasta acabar los estudios doctorales.

Se formó en Química y posteriormente completó el máster y doctorado en Química Computacional en la Universidad de Oporto en los años 2002 y 2007, respectivamente.

Efectuó una estancia posdoctoral de un año en 2007 en la Universidad de Calabria, Italia, donde se dedicó al estudio de fármacos de platino y sus interacciones con agua y ADN.

En 2008 inició una segunda estancia posdoctoral en el Centro Nacional de Supercomputación (BSC-CNS), en Barcelona, donde actualmente es investigadora senior en el grupo de "Modelización electrónica y atómica de proteínas".

Se especializó en métodos electrónicos y atómicos los cuales aplica en el estudio de migración de sustrato, transferencia electrónica y mecanismos catalíticos. Sus intereses actuales se centran en la ingeniería de proteínas a través de simulaciones computacionales para su futura utilización industrial.

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA:

http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/la-ciencia-al-alcance-de-la-mano-articulos-de-divulgacion_29

Resumen

Uno de los grandes temores de la sociedad actual es el cáncer. A pesar de los años de investigación todavía se lucha por encontrar su cura. Los fármacos dirigidos al ADN han hecho posible muchos éxitos pero los graves efectos secundarios asociados a su utilización y la resistencia intrínseca o adquirida obligan a nuevas estrategias de mejora.

Summary

One of the biggest fears of society today is cancer. Despite years of research still we fight to cure this disease. DNA targeted drugs have allowed many successes but the severe side effects and intrinsic or acquired drug resistance make it mandatory that improved strategies are developed.

El **ácido desoxirribonucleico**, ADN, responsable del almacenamiento de la información genética, tiene un papel fundamental en su replicación (esencial en el crecimiento y división celular) y en la síntesis proteica. El elevado ritmo de replicación de las células cancerígenas hace del ADN una importante diana terapéutica, y el "ataque" puede hacerse directamente sobre la estructura del ADN o a las enzimas involucradas en su replicación. En general, los fármacos dirigidos al ADN son pequeñas moléculas, que al unirse a éste, pueden producir un daño suficientemente severo para inducir apoptosis (muerte celular programada). El principal problema

de este tipo de terapia es que se dirige a células que se dividen rápidamente, como es el caso de las células cancerígenas, pero también de algunas células sanas como las células madre de la médula ósea, las que forran el intestino o las del folículo piloso; y es por este motivo que se observan graves **efectos secundarios** en pacientes. Dichos efectos son los responsables de la disminución de su calidad de vida y si añadimos a este serio inconveniente el problema de la resistencia entendemos por qué todavía hay mucho trabajo de investigación por delante. Hay dos tipos de **resistencia: intrínseca y adquirida**. La resistencia intrínseca ocurre cuando un determinado fármaco es eficaz solo en algunos tipos de tumores. La resistencia adquirida es aquella que se genera cuando un compuesto deja de ser activo después de una serie de tratamientos.

Existe una gran lista de compuestos, algunos de los cuales pueden consultarse en las siguientes referencias.¹ Uno de los compuestos más conocidos es el **cis-diaminodicloroplatino(II)** o **cisplatino**. El cisplatino, identificado por sus propiedades antitumorales en 1965 por Barnett Rosenberg, contiene platino (II) y es usado para el tratamiento de varios tipos de cáncer, entre los que encontramos: cáncer testicular, de pulmón de células pequeñas, ovárico, de cabeza y cuello, etc. En particular, destaca el tratamiento del cáncer testicular donde casi se puede hablar de una "cura" ya que presenta tasas de supervivencia superiores al 90%.

El modo de actuación es hoy bien conocido y pasa por un conjunto de procesos antes de encontrar su diana, el ADN. En realidad el compuesto administrado es lo que se designa como **profármaco** (compuesto menos tóxico, o con mejores características farmacodinámicas i.e. efectos bioquímicos y fisiológicos de los fármacos sobre un organismo). Ya en el organismo el profármaco se convierte en otro compuesto que es más eficaz y/o relativamente selectivo sobre su diana terapéutica. El cisplatino es administrado por vía intravenosa y en la circulación sanguínea se mantiene estable debido a la elevada concentración de ion cloruro (Cl⁻). Después de traspasar la membrana celular (por difusión simple o a través de proteínas transportadoras de cobre), la concentración en ion cloruro baja, lo que induce reacciones de hidrólisis donde los Cl⁻ coordinados al platino son sustituidos por moléculas de agua. Esta es la forma activa del fármaco capaz de reaccionar con proteínas ricas en grupos tiol, glutatión y ADN. Una vez se procesa la reacción con ADN el cisplatino queda enlazado covalentemente a dos bases de guanina lo que induce cambios conformacionales en su estructura tridimensional. Esto activa la función de proteínas reparadoras que si detectan un daño demasiado extenso o irreparable en el ADN programan el **suicidio celular** (Figura 1). Es interesante destacar que con muchos compuestos no se reveló hasta años después que tenían como diana el ADN o que interactuaban por inhibición de proteínas que controlan la integridad del mismo. Hoy, con los avances en el conocimiento de los mecanismos de actuación, se espera formular nuevos fármacos más específicos y con menos reacciones secundarias. En este sentido, los recientes avances en simulaciones hechas en ordenador (que quedan patentes con la atribución del Nobel de Química del año 2013²) permiten una descripción a nivel atómico de las interacciones entre estas drogas y

sus dianas terapéuticas. Otro abordaje ambicioso es el desarrollo de nanopartículas capaces de transportar el fármaco a su "diana molecular" de forma más eficiente.³ La administración de sustancias citotóxicas (que destruyen las células cancerígenas) es una práctica habitual, al menos en alguna fase del tratamiento de tumores, pero debido a sus limitaciones (efectos secundarios y resistencia) existe una extrema necesidad de encontrar nuevos fármacos (dirigidos o no al ADN) que proporcionen una cura y mejor calidad de vida durante los tratamientos.

Referencias

1. <http://www.atdbio.com/content/16/Nucleic-acid-drug-interactions>;
2. <http://www.elmhurst.edu/~chm/vchembook/655cancer2.html>
3. http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2013/

Figura. Mecanismo de actuación del fármaco cisplatino en el organismo.

