



Facultad de Farmacia

CURSO 2425

TEMA 10

INHIBICIÓN ENZIMÁTICA: FÁRMACOS ANTITUMORALES Y ANTIVIRALES

QFUNKO



UNIVERSIDAD
DE GRANADA



ÍNDICE – TEMA 10 – Parte 1

BLOQUE 1: Introducción al Cáncer y Antimetabolitos

1.Introducción al Cáncer y la Quimioterapia Antineoplásica

2.Clasificación General de Fármacos Antineoplásicos

3.ANTIMETABOLITOS: Interfiriendo con los Bloques de Construcción Celular

- Antagonistas del Ácido Fólico: Inhibidores de DHFR
 - Importancia del Ácido Fólico
 - Aminopterina y Metotrexato: Diseño y Mecanismo
 - Síntesis y Usos del Metotrexato
- Antagonistas de Pirimidinas
 - 5-Fluorouracilo (5-FU): Diseño, Mecanismo y Usos
 - Síntesis de 5-FU
 - Profármacos: Ftorafur y Capecitabina
- Antagonistas de Purinas
 - Tiopurinas: 6-Mercaptopurina y 6-Tioguanina (Mecanismo y Usos)
 - Síntesis de 6-Mercaptopurina
 - Profármacos (Azatioprina) y Análogos de Nucleósidos (Fludarabina)





ÍNDICE – TEMA 10 – Parte 1



BLOQUE 2: Agentes Alquilantes y Productos Naturales

1. AGENTES ALQUILANTES: Daño Directo al ADN

- Mostazas Nitrogenadas
 - Mecloretamina: Mecanismo (Ion Aziridinio) y Síntesis
 - Modificaciones Estructurales: Melfalán, Clorambucilo (Grupos Transportadores)
 - Profármacos: Ciclofosfamida (Activación Metabólica)
- Aziridinas
 - Trietilenmelamina (TEM) y Tiotepa: Usos y Síntesis
- Ésteres Sulfónicos
 - Busulfano: Estructura, Síntesis y Usos
- N-Cloroetil-N-Nitrosoureas
 - Mecanismo (Isocianato y Cation 2-Cloroetilo)
 - Carmustina y Lomustina

2. PRODUCTOS NATURALES: El Arsenal de la Naturaleza contra el Cáncer

- Bleomicinas
- Podofilotoxinas (Etopósido, Tenipósido)
- Alcaloides del Tejo: Taxanos (Paclitaxel, Docetaxel)
 - Historia y Obtención (Limitaciones)
 - Semisíntesis a partir de 10-Desacetilbacatina
 - Estructura y Usos



ÍNDICE – TEMA 10 – Parte 1

BLOQUE 3: Terapias Dirigidas y Fármacos Antivirales

1. INHIBIDORES DE QUINASAS: Bloqueando las Señales de Crecimiento Celular

- Rol de las Quinasas en la Señalización Celular y Cáncer
- Estrategia: Pequeñas Moléculas Inhibidoras del Sitio de Unión de ATP
- Ejemplos: Imatinib (Diseño y Conformación), Gefitinib y Erlotinib (Usos)
- Síntesis de Gefitinib

2. FÁRMACOS ANTIVIRALES: Luchando contra Invasores Intracelulares

- Retos en el Desarrollo de Antivirales (Ciclo Viral Intracelular)
- Estrategia Principal: Antimetabolitos Análogos de Nucleósidos/Nucleótidos (Inhibidores de ADN/ARN Polimerasas o Transcriptasa Inversa)

3. Antivirales: Modificaciones en la Base Nitrogenada

- Idoxiuridina
- Brivudina (BVDU)

4. Antivirales: Modificaciones en el Azúcar

- Azidotimidina (AZT)
- Aciclovir y Ganciclovir
- Vidarabina (Ara-A)
- Citarabina (Ara-C)
- Zalcitabina (ddC - Isómero L)

5. Conclusiones y Futuro: Hacia Terapias Más Específicas y Menos Tóxicas



El Desafío del Cáncer: Una Introducción

Cáncer: Pérdida de control en diferenciación y proliferación celular.

Características: Invasión local, compresión, **metástasis**.

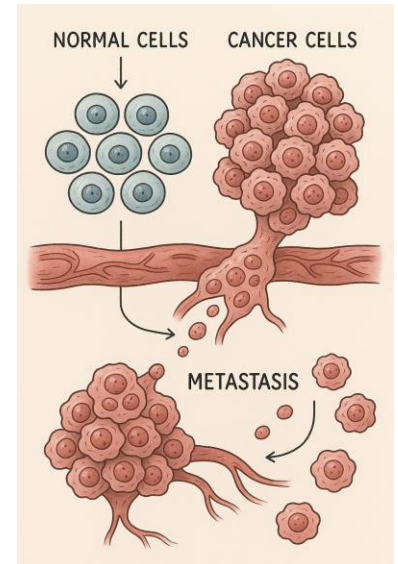
Objetivo Terapéutico: El objetivo principal de la terapia anticancerosa ha evolucionado. Si bien la curación completa sigue siendo la meta ideal, en muchos escenarios, especialmente con enfermedad avanzada, los objetivos actuales se centran en:

- Controlar la enfermedad: Frenar su crecimiento y diseminación (metástasis).
- Cronificar el cáncer: Convertirlo en una condición manejable a largo plazo.
- Prolongar la supervivencia con buena calidad de vida.
- Aliviar los síntomas.

Modalidades: Cirugía, Radioterapia, FARMACOLOGÍA (Quimioterapia).

Quimioterapia: Método útil que coadyuva a mejorar el pronóstico.

El cáncer no es una única enfermedad, sino cientos





Estrategias de la Quimioterapia Antineoplásica

Fármacos actúan sobre **ciclo celular o mecanismos de control de proliferación**.

Principios del Tratamiento:

1. Máxima dosis tolerable (mayor muerte celular).
2. Tratamiento secuencial en CICLOS (optimizar resultado, permitir recuperación tejidos sanos).
3. TERAPIA COMBINADA (Poliquimioterapia): Ej: FOLFOX (5-FU + Oxaliplatin)

Al menos dos fármacos.

Diferentes dianas/mecanismos.

Sin toxicidad cruzada (idealmente).

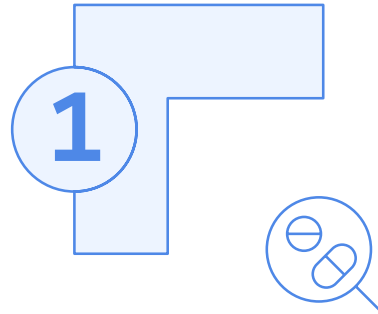
Beneficios: Reduce toxicidad global, aumenta eficacia, disminuye resistencias.



Clasificación de Antineoplásicos

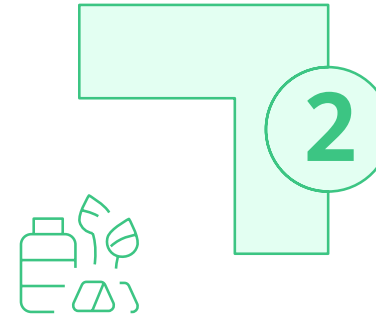
Inhibidores de Quinasas

Inhibidores de quinasas son sintéticos e indirectos interruptores de señales.



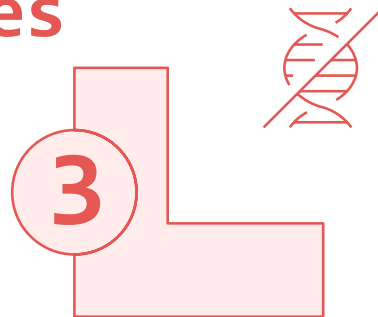
Productos Naturales

Productos naturales actúan indirectamente como armas de la naturaleza.



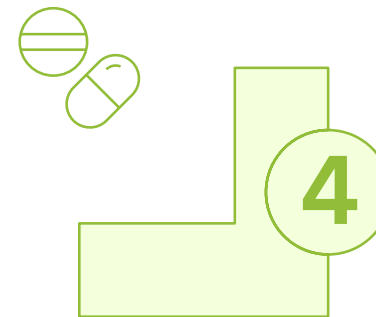
Agentes Alquilantes

Agentes alquilantes son sintéticos y sabotadores directos del ADN.



Antimetabolitos

Antimetabolitos son naturales e impostores moleculares directos.



Otros: Hormonas, anticuerpos monoclonales, etc. - no cubiertos en detalle



Antineoplásicos - Antimetabolitos

Definición: Sustancia que interfiere con la formación o uso de un metabolito normal.

Mecanismo:

- Inhibición de uno o varios enzimas.
- A menudo, incorporación como "unidad errónea" en macromoléculas (ADN, ARN).

Diseño: Pequeños cambios estructurales en el metabolito (H por F, O por S - bioisosterismo).

Clasificación (según metabolito antagonizado):

- a) Antagonistas del Ácido Fólico
- b) Antagonistas de Pirimidinas
- c) Antagonistas de Purinas





Antineoplásicos – Antimetabolitos

Antagonistas del Ácido Fólico: Diana DHFR

Ácido Fólico (Vitamina B9): Esencial.

Se reduce a Ácido Tetrahidrofólico (**THF**), que formilado (ej. N⁵,N¹⁰-metilen-THF) es una coenzima crucial para transferir unidades de 1 Carbono.

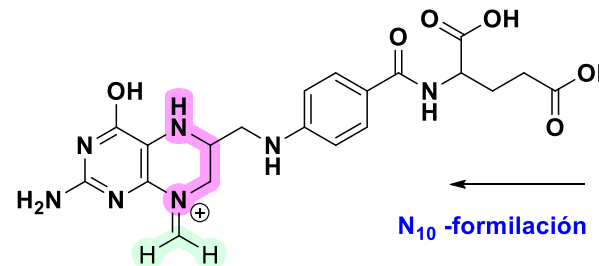
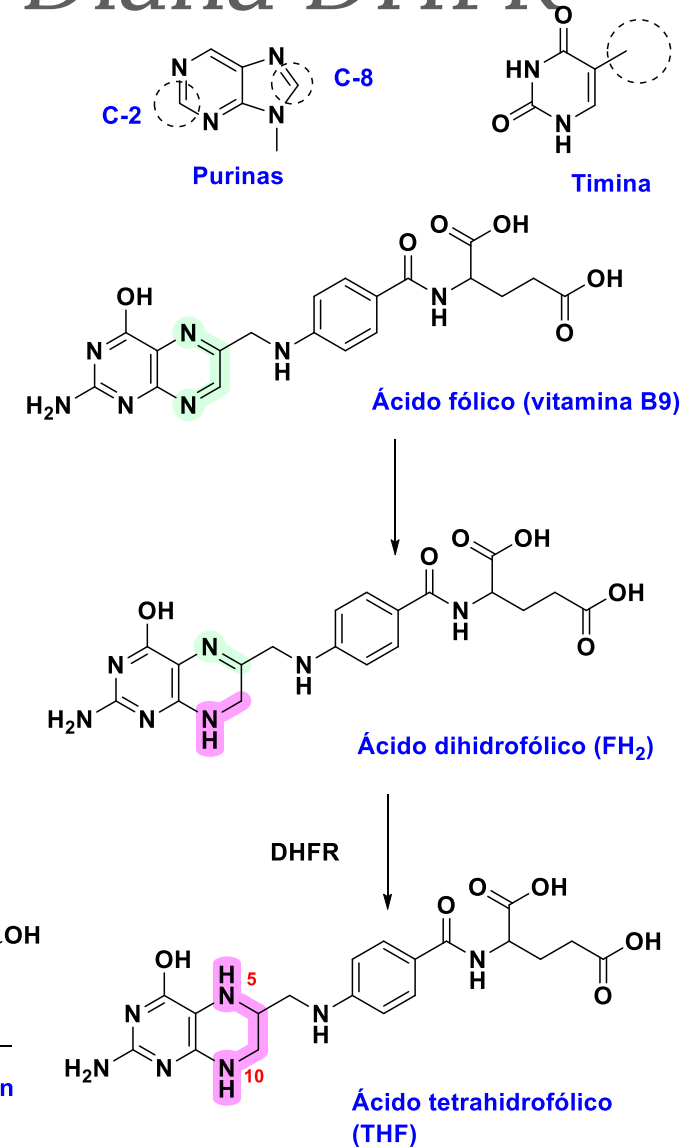
THF participa en:

- Síntesis de Purinas (aporta C2 y C8).
- Síntesis de Timidilato (dTMP) (aporta grupo -CH₃).

Enzima Clave: **Dihidrofolato Reductasa (DHFR)**. Inhibir DHFR

bloquea la producción de THF y, por tanto, la síntesis de

ADN





Análogos estructurales del Ácido Fólico.

UNIVERSIDAD
DE GRANADA

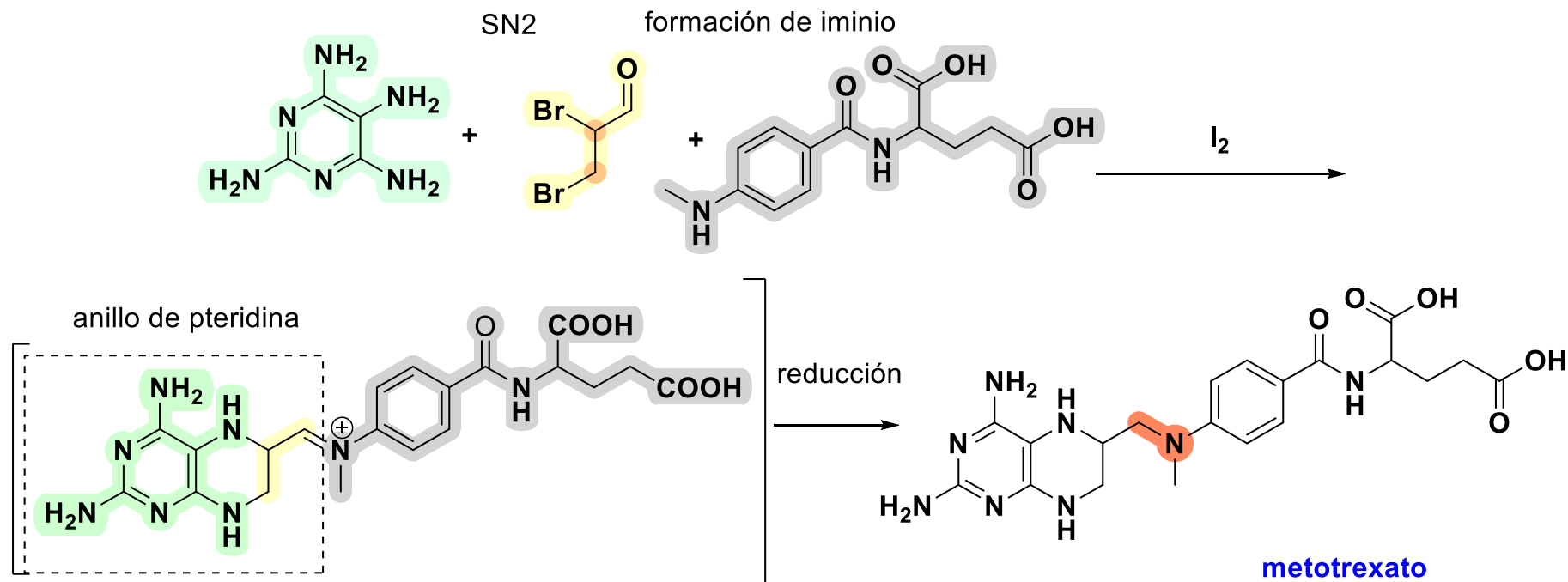


Antineoplásicos – Antimetabolitos

Antagonistas del Ácido Fólico: Diana DHFR

MTX es menos activo que Aminopterina, PERO se tolera mejor.

Síntesis: Condensación de **2,4,5,6-tetraaminopirimidina** con **1,1,3-tribromacetona** (o similar) para formar el anillo de pteridina, seguido de acoplamiento con el fragmento de **ácido p-(N-metilamino)benzoil-L-glutámico**.





Antineoplásicos – Antimetabolitos

Antagonistas de Pirimidinas: 5-Fluorouracilo (5-FU)

Diseño: Sustitución bioisostérica de H en C5 del Uracilo por Flúor (F).

Activación Metabólica (Profármaco): 5-FU \rightarrow ... \rightarrow 5-Fluoro-2'-desoxiuridina monofosfato (FdUMP)

Mecanismo de FdUMP: Inhibidor suicida de la Timidilato Sintasa (TS).

TS cataliza: Metilación de dUMP a dTMP).

FdUMP se une a TS y forma un complejo covalente ternario estable con el cofactor (N^5, N^{10} -metilen-THF), bloqueando la enzima. El átomo de F en C5 impide la etapa final de eliminación que liberaría el producto.

Consecuencia: No se produce dTMP \rightarrow No hay "T" para el ADN \rightarrow Inhibición de la replicación celular.

Propiedades 5-FU: Similar tamaño a Uracilo, pero más ácido.

Usos: Cánceres de mama, colon, recto, páncreas, estómago.





Antineoplásicos – Antimetabolitos

Antagonistas de Pirimidinas: 5-Fluorouracilo (5-FU)

Diseño: Sustitución bioisotónica de H en C5 del Uracilo por Flúor (F)

Activación Met

Mecanismo de F

TS cataliza: M

FdUMP se une a

metilen-THF),

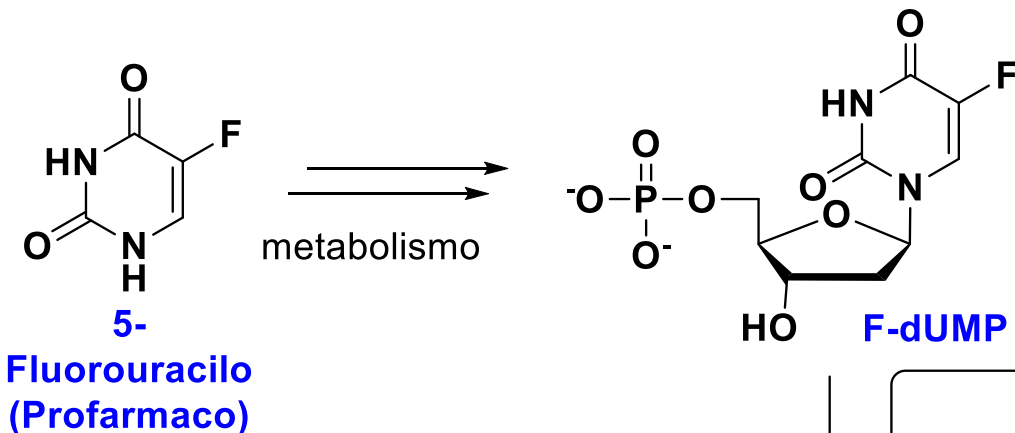
que liberaría

Consecuencia:

celular.

Propiedades 5-

Usos: Cánceres



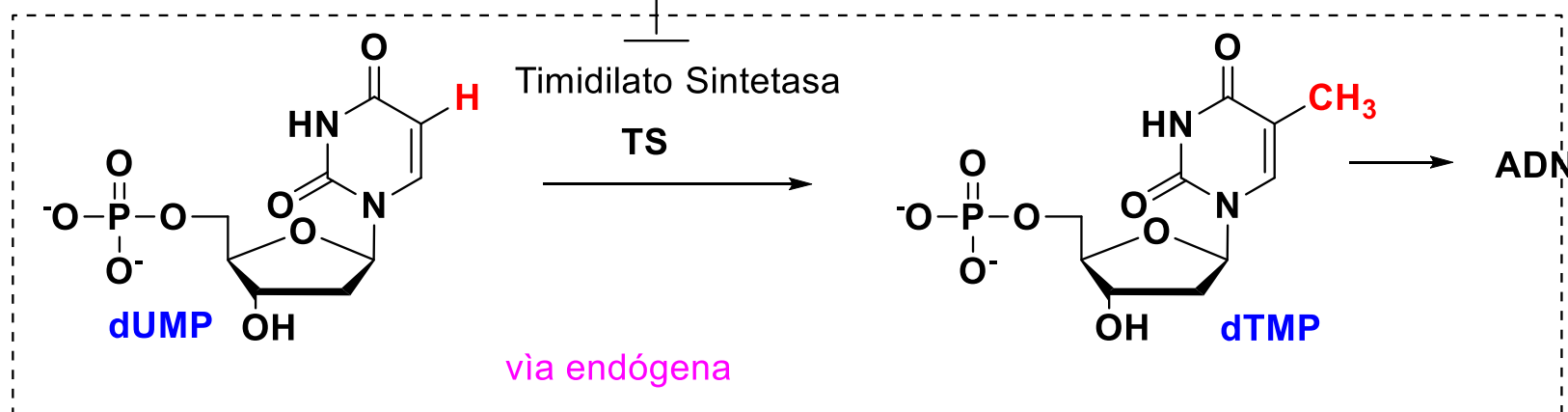
fato (FdUMP)

N⁵,N¹⁰-

eliminación

cación

inhibe
irreversiblemente



via endógena

ADN



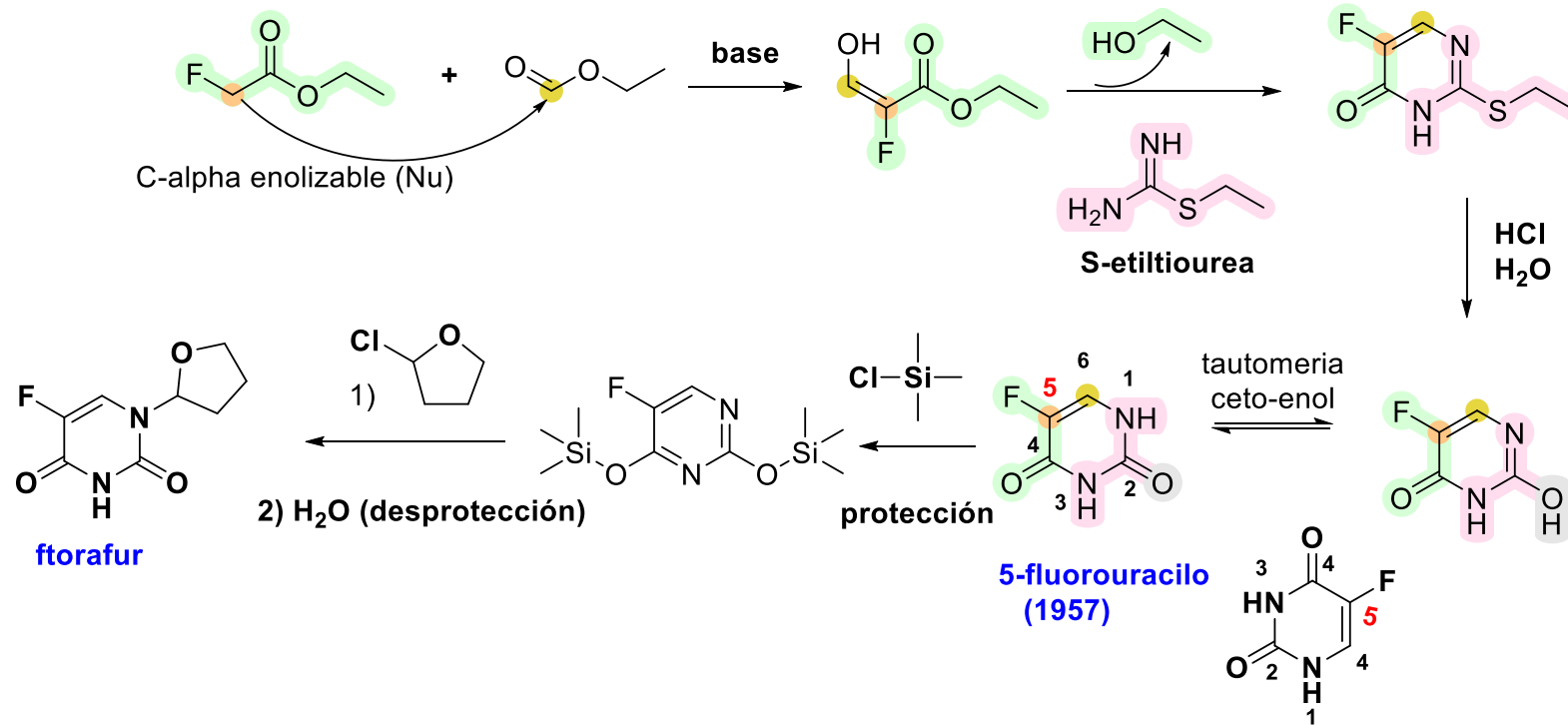
Antineoplásicos – Antimetabolitos

5-FU: Síntesis y Mejoras (Ftorafur)

Síntesis 5-FU: A partir de fluoroacetato de etilo -> Formilación -> Reacción con tiourea (ciclación) -> Oxidación/Hidrólisis.

Ftorafur (Tegafur): Profármaco de 5-FU. Anillo de tetrahydrofurano unido al N1 del 5-FU.

Más potente, menos tóxico que 5-FU. Buena absorción oral, pasa BHE. Se metaboliza lentamente a 5-FU. **Usos:** Carcinomas de tejidos blandos.



Se suele representar con esta orientación



Antineoplásicos – Antimetabolitos

5-FU: Otros Profármacos

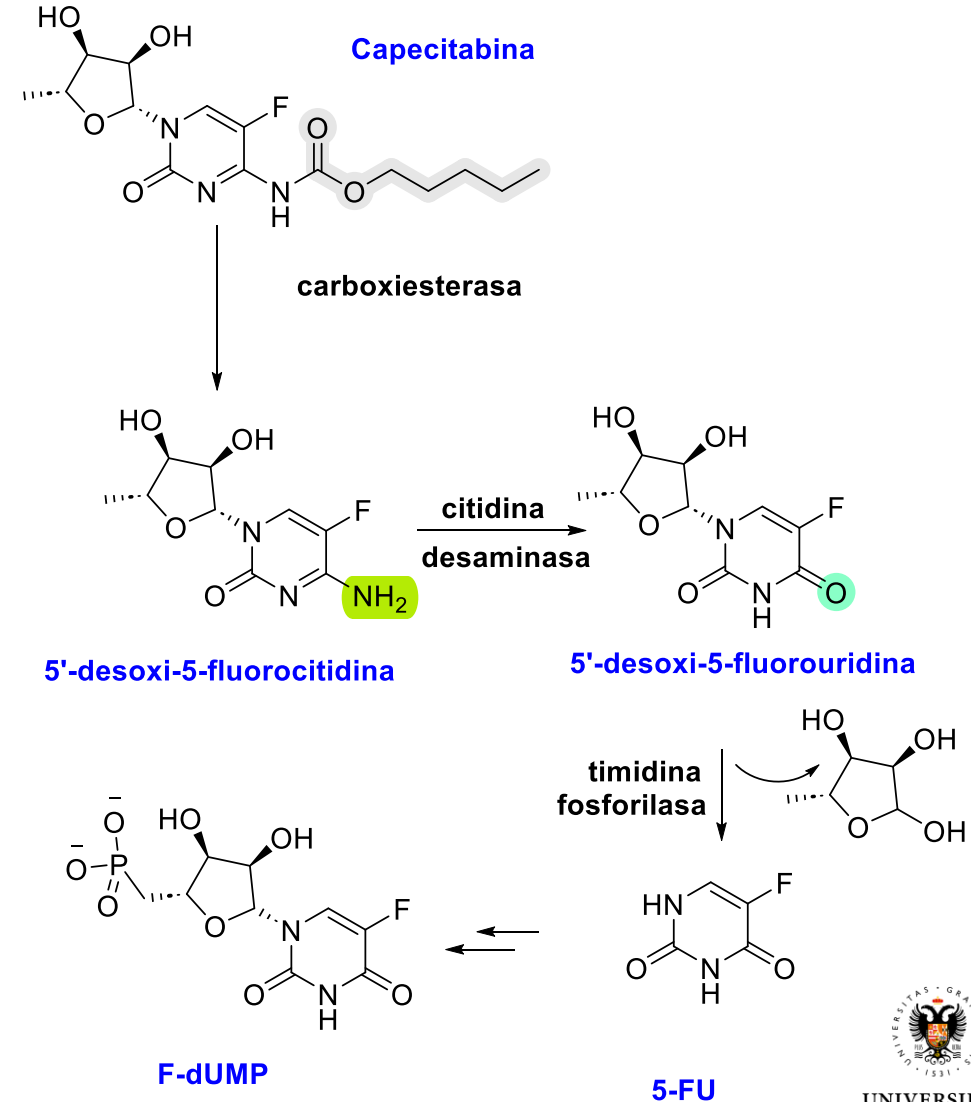
Capecitabina: Carbamato de citidina. Profármaco oral de 5-FU (y finalmente de FdUMP).

Activación Multi-etapa y Selectiva:

(intestino/hígado) → 5'-Desoxi-5-fluorocitidina se convierte en 5'-Desoxi-5-fluorouridina (por **citidina deaminasa**, más abundante en tumores) y esta en 5-FU por **timidina fosforilasa**, más abundante en tumores

intestino/hígado - Esta activación preferencial en tejido tumoral puede aumentar la eficacia y reducir la toxicidad sistémica.

Indicaciones: Cáncer colorrectal, cáncer de mama.





Antineoplásicos – Antimetabolitos

Antagonistas de Purinas

Tiopurinas: Análogos de bases púricas donde un oxígeno carbonílico (C=O) se reemplaza por un tiocarbonilo (C=S).

6-Mercaptopurina (6-MP): Análogo de Hipoxantina (y Adenina).

Activación: Se convierte in vivo en nucleótidos (tioinosina monofosfato, TIMP).

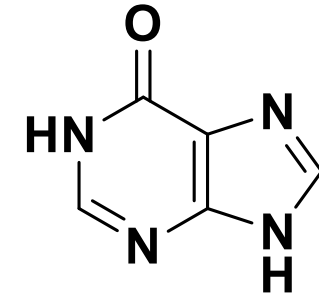
Mecanismo: TIMP inhibe varias enzimas de la síntesis de novo e interconversión de nucleótidos de purina. También puede incorporarse a ADN/ARN.

Usos: Leucemias (linfocítica, mieloide).

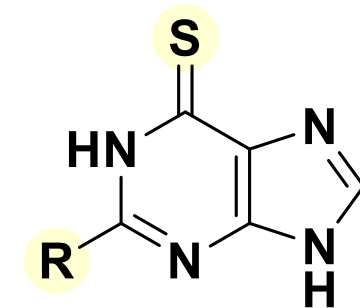
6-Tioguanina (6-TG): Análogo de Guanina.

Mecanismo similar a 6-MP, pero se incorpora más eficientemente al ADN, causando alteraciones.

Usos: Leucemias no linfocíticas.



Hipoxantina



R = H 6-Mercaptopurina

R = NH₂ 6-Tioguanina



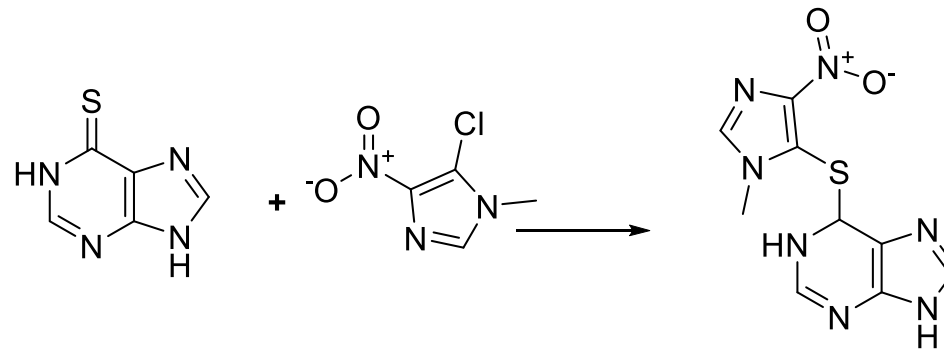
Antineoplásicos – Antimetabolitos

Síntesis de Antagonistas de Purinas – Azatioprina

Síntesis 6-MP: A partir de cianacetato de etilo y tiourea (construcción de un anillo de pirimidina), seguido de ciclación para formar el sistema purínico.

Azatioprina: Profármaco de 6-MP. 6-MP unida a un resto 1-metil-4-nitroimidazol. Se metaboliza in vivo liberando 6-MP lentamente.

Acción principal: Inmunosupresora (más que citotóxica directa). Usada en trasplantes y enfermedades autoinmunes.



Azatioprina



Antineoplásicos – Antimetabolitos

Antagonistas de Purinas – Fludarabina

Fludarabina Fosfato (F-ara-AMP):

Análogo de Adenosina.

Fluoroadenina (base nitrogenada).

Arabinosa en lugar de Ribosa (azúcar, epímero en 2').

Grupo Fosfato en 5'.

Mecanismo: Se convierte en trifosfato (F-ara-ATP) que:

Inhibe ADN Polimerasa, ARN Reductasa, ADN Primasa, ADN Ligasa.

Se incorpora a ADN y ARN, interrumpiendo su elongación y función.

Usos: Leucemia linfocítica crónica, enfermedad de Hodgkin.

