

Fármacos anticancerígenos: de la naturaleza a la práctica clínica



**M. en C. Yaraset López Lorenzo
D. en C. Jesús Arrieta Valencia
D. en C. María Elena Sánchez Mendoza
Escuela Superior de Medicina
Instituto Politécnico Nacional**

Resumen

El cáncer es una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial ya que no existe un tratamiento ideal, sin embargo, el estudio de plantas medicinales ha desempeñado un papel trascendental en la terapéutica, ya que permitió la identificación de moléculas bioactivas con nueva estructura y mecanismos de acción que dieron origen al desarrollo de medicamentos anticancerígenos que son ampliamente utilizados en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. En este artículo se describe la historia del descubrimiento de tres compuestos derivados de productos naturales que dieron lugar a medicamentos contra el cáncer: los alcaloides de la vinca, los taxanos y los análogos de la camptotecina.

Palabras clave

Vinblastina, vincristina, taxol, camptotecina.

Abstract

Since there is no ideal cure for cancer of any type, this set of diseases is among the main causes of mortality around the world. However, the study of medicinal plants has played a transcendental role in its treatment, having led to the identification of bioactive molecules with new structures and mechanisms of action that provided the basis for the development of some important anticancer drugs widely used in combination with other chemotherapeutic agents. This article expounds on the history of the discovery of three compounds derived from natural products that led to anticancer drugs. They are the alkaloids of vinca, the taxanes, and the analogs of camptothecin.

Keywords

Vinblastine, vincristine, taxol, camptothecin.

Introducción

La Organización Mundial de la Salud define al cáncer como un amplio grupo de enfermedades que pueden afectar cualquier parte del cuerpo. Se caracteriza por la proliferación incontrolada de células anormales que se pueden extender más allá de sus límites habituales afectando a órganos circundantes y distantes en un proceso que se denomina metástasis. El cáncer es una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial, en el 2020 se reportaron alrededor de 10 millones de fallecimientos, siendo los de mayor prevalencia el cáncer pulmonar, colorrectal, hepático, gástrico y de mama (OMS, 2021). Debido a la naturaleza heterogénea del cáncer, no existe un tratamiento ideal, pero existen cuatro estrategias terapéuticas que pueden ser utilizadas solas o en combinación, siendo estas: 1) la cirugía, que implica la extirpación física de tejido tumoral maligno, 2) la radioterapia, donde se expone deliberadamente el tejido tumoral a rayos X o rayos gamma para inducir daños en el ADN de las células cancerosas e inducir su muerte, 3) la inmunoterapia que aprovecha el sistema inmunológico en la lucha contra el cáncer y 4) la quimioterapia que se refiere al tratamiento del cáncer con medicamentos (Buyel, 2018). Respecto a esta última es importante resaltar que aproximadamente, el 80% de los fármacos quimioterapéuticos actuales derivan de fuentes naturales (Khalifa *et al.*, 2019), incluyendo plantas, organismos marinos y microorganismos (Cragg y Newman, 2005). Por lo que el objetivo de este artículo es hacer una breve reseña de los aspectos históricos que

llevaron al descubrimiento y desarrollo de tres clases principales de medicamentos que actualmente se utilizan en la clínica para en el tratamiento del cáncer y que provienen de plantas medicinales, siendo estos los alcaloides de la vinca, taxol y derivados de camptotecina.

ALCALOIDES DE LA VINCA: VINCRISTINA Y VINBLASTINA

Historia de su descubrimiento

Los llamados alcaloides de la vinca: vincristina y vinblastina, fueron los primeros agentes naturales que se utilizaron en el tratamiento del cáncer (Cragg y Newman, 2005) y su uso ha continuado con ese propósito por más de 40 años. Fueron aislados de *Catharanthus roseus* (L.) G. Don., (*C. roseus*) anteriormente llamada *Vinca rosea* L. que pertenece a la familia Apocynaceae (Balunas y Kinghorn, 2005). Cabe mencionar que, aunque la planta era endémica de Madagascar, las plantas utilizadas en el descubrimiento de los compuestos se recolectaron en Jamaica y Filipinas (Cragg y Newman, 2005).

C. roseus se ha utilizado en la medicina tradicional de muchas culturas para el tratamiento de la diabetes (Cragg y Newman, 2005) e incluso en Inglaterra se comercializaba una preparación llamada vinculina para el tratamiento de dicha enfermedad (Christensen, 2021). El Dr. Johnston, que trabajaba en Jamaica, quería corroborar los beneficios de un té elaborado con las hojas de *C. roseus*, y envió una muestra que finalmente llegó al laboratorio del Dr. Collip en Ontario Canadá. Sin embargo, al administrar los extractos de *C. roseus* por vía oral, en ratas y conejos diabéticos, los resultados fueron negativos. La

empresa Eli Lilly también había investigado la capacidad de los extractos de la planta para actuar como agente antidiabético y de igual forma los resultados habían sido negativos (Noble, 1990).

En estudios posteriores, el grupo del Dr. Collip notó que la inyección intraperitoneal de los extractos de *C. roseus* en ratas reducía el recuento de glóbulos blancos y provocaba depresión de la médula ósea, incluso después de una sola inyección, por lo que se convirtió en un tema de estudio adicional (una vez que se descartó su efecto para la diabetes), ya que podrían ser útiles en el tratamiento de linfomas y leucemias en los que hay una sobreproducción de glóbulos blancos por la médula ósea enferma (Noble, 1990).

El Dr. Beer, fue el encargado de realizar el estudio químico de *C. roseus* con el propósito de identificar a los constituyentes activos. Después de intensas investigaciones en las que se probaron diversas técnicas de fraccionamiento, incluida la cromatografía, logró aislar en pequeña cantidad a un alcaloide en forma cristalina. El Dr. Cutts, fue el responsable de la evaluación biológica de todas las fracciones obtenidas, así como de los compuestos aislados, para ello determinaba la capacidad que tenían para disminuir la cantidad de glóbulos blancos y los efectos sobre la médula ósea en ratas. Los resultados de esas investigaciones indicaron que el alcaloide aislado era muy activo. Más tarde a este alcaloide se le asignaría el nombre de vinblastina. Durante el aislamiento de vinblastina, el Dr. Beer también encontró actividad en otra fracción cromatográfica, sin embargo, se tenía muy poca cantidad de ella y no fue posible continuar estudiándola en ese momento. Posteriormente, se generó una colaboración

con un grupo de investigadores de la Compañía de Eli Lilly, que fue muy fructífera, ya que permitió aislar el compuesto activo de esa fracción al cual se le asignó el nombre de vincristina (Noble, 1990). La elucidación estructural reveló que los alcaloides aislados, vinblastina y vincristina (Figura 1), eran similares y pertenecían a una nueva clase de alcaloides indol diméricos (Noble, 1990) cuya estructura se confirmó mediante un análisis de rayos X y se publicó en 1964 (Christensen, 2021). Al evaluar los alcaloides en un modelo de leucemia linfocítica en ratones, los resultados fueron positivos, lo cual permitió el inicio de los estudios clínicos (Christensen, 2021).

Estudios clínicos

Se realizaron diversos estudios clínicos para poder determinar cuál era la dosis adecuada, la mejor vía de administración y la eficacia en el tratamiento de diferentes tipos de cánceres. Cabe mencionar dos de esos estudios iniciales en los que se administró vinblastina: uno se realizó en un Hospital de Toronto con dos pacientes, uno de ellos tenía enfermedad avanzada de Hodgkin y el otro un linfoma-sarcoma, y se observó que ambos respondieron favorablemente al tratamiento. En otro estudio efectuado en Indiana, también se observaron efectos benéficos en pacientes con cáncer, y adicionalmente se percataron de que muchos glóbulos blancos en la médula ósea se detenían en la etapa de metafase, y esa observación sugi-

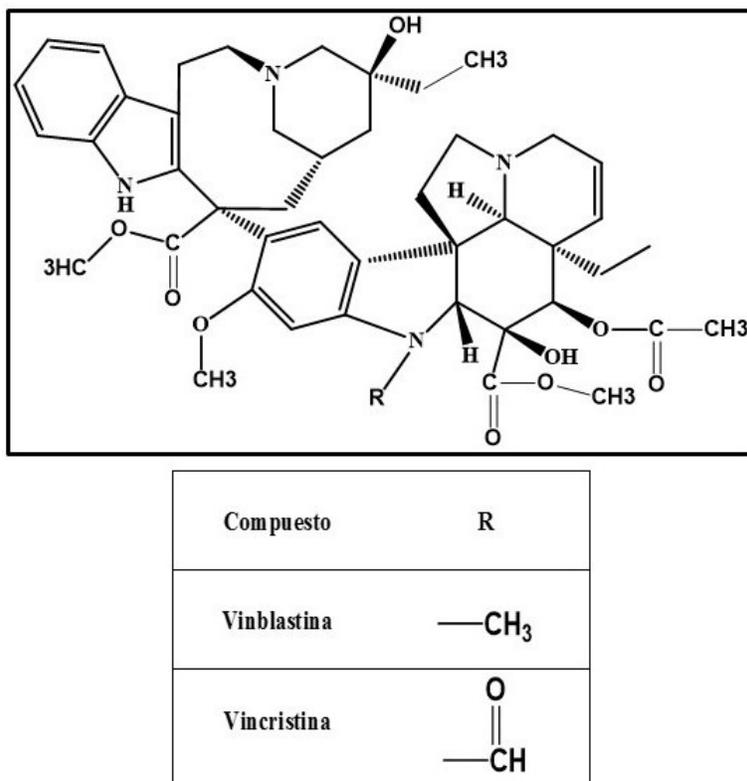


Figura 1. Estructura de los alcaloides de la vinca: vinblastina y vincristina.

rió un posible mecanismo de acción (Noble, 1990).

Más tarde se determinó que los alcaloides de la vinca detienen el ciclo celular de las células tumorales durante la mitosis en la metafase, al alterar la dinámica de los microtúbulos (Taher *et al.*, 2019; Gallego-Jara *et al.*, 2020). Actúan como agentes despolimerizantes inhibiendo el ensamblaje de los microtúbulos al unirse a la tubulina α/β (Figura 2) y provocan apoptosis (muerte celular programada). Los microtúbulos son componentes del citoesqueleto, que están involucrados en muchos procesos celulares, y están constituidos por heterodímeros de α y β tubulina que de forma continua se están polimerizando (incorporando dímeros de tubulina) o despolimerizando (eliminando dímeros de tubulina) en sus extremos (Gallego-Jara *et al.*, 2020). Posteriormente

se efectuaron otros estudios clínicos en los que se administraban los alcaloides de la vinca en combinación con otros agentes quimioterapéuticos, y se obtuvieron resultados favorables (Noble, 1990).

Utilidad terapéutica

La vinblastina y la vincristina se usan generalmente en combinación con otros agentes quimioterapéuticos (Cragg y Newman, 2005). La vinblastina se utiliza para el tratamiento de la leucemia, linfoma no Hodgkin y de Hodgkin, cáncer de mama, nefroblastoma, sarcoma de Ewing, cáncer de pulmón de células pequeñas, carcinoma testicular y tumores de células germinales, mientras que la vincristina es empleada en el tratamiento de neoplasias hematológicas (particularmente en la infancia) y linfáticas, así como en el tratamiento de tumores sólidos, por ejemplo: en el cáncer de mama

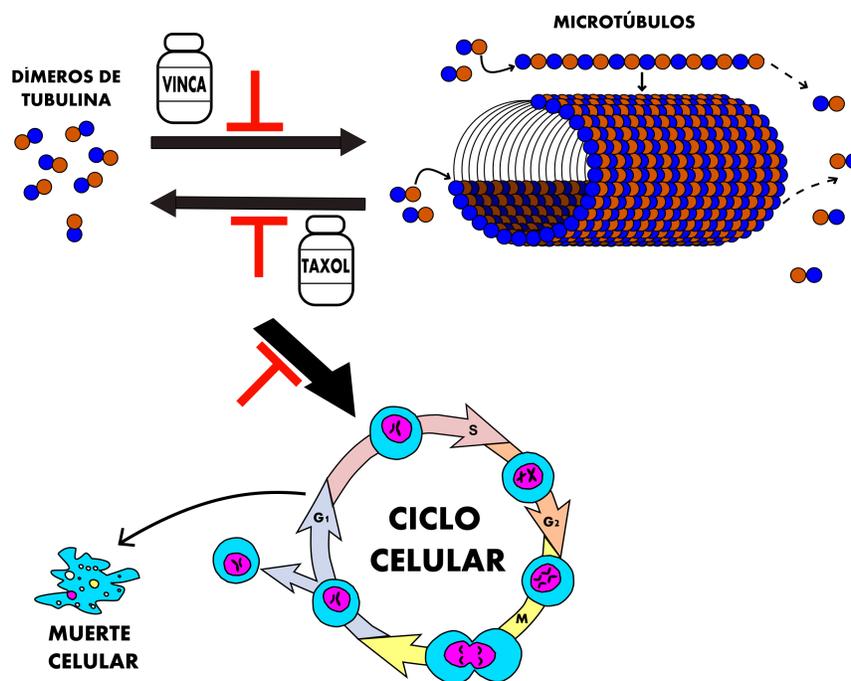


Figura 2. Mecanismo de acción de los alcaloides de la vinca y taxol. Modificado de: Gallego-Jara, *et al.*, 2020.

y de pulmón de células no pequeñas, entre otros (Christensen, 2021).

En la actualidad, además de los alcaloides naturales, vinblastina y vincristina, se encuentran en la clínica otros compuestos obtenidos por semisíntesis a partir de alcaloides extraídos de *C. roseus*, tales como vindesina, vinorelbina y vinflunina. Asimismo, se están desarrollando nuevas formulaciones farmacéuticas que incluyen su incorporación en microesferas, nanopartículas y liposomas (Christensen, 2021).

Fuentes de obtención

Las cantidades que se obtienen de los alcaloides vinblastina y vincristina a partir de *C. roseus* son extremadamente bajas. Se necesitan 2 toneladas de hojas para obtener 1 g de vincristina y 500 kg para producir 1 kg de vinblastina, lo que dificulta satisfacer la demanda del mercado (Christensen, 2021). En los últimos años la producción de vincristina y vinblastina se lleva a cabo a partir de cultivos de células vegetales utilizando biorreactores, ya que los rendimientos son mayores en comparación con la extracción a partir de la planta. Se han realizado diversos estudios encaminados a producir eficientemente estos alcaloides, en los que se ha demostrado por ejemplo que la adición de productos químicos como cromo o cloruro de sodio al medio de cultivo aumenta el estrés de las células, y por ende la actividad enzimática lo que aumenta la producción de vinblastina y vincristina (Taher *et al.*, 2019).

TAXOL

Historia de su descubrimiento

El taxol tuvo que superar diversas etapas en las que el fármaco pudo haberse

abandonado, ya que debieron transcurrir 21 años desde la publicación de su estructura hasta la aprobación de su uso en 1992 por la FDA (Wani y Horwitz, 2014). La historia de su descubrimiento inició en 1962 con la recolección de muestras del árbol *Taxus brevifolia* Nutt (Taxaceae) (*T. brevifolia*) conocido también con el nombre de Tejo del Pacífico (Wani y Horwitz, 2014; Cragg y Newman, 2005) que se encuentra distribuido principalmente en las zonas costeras del noroeste de Estados Unidos, por parte del Department of Agriculture de los Estados Unidos que colaboraba con el National Cancer Institute (NCI) en un programa para detectar plantas como fuentes potenciales de agentes con actividad antitumoral (Wani y Horwitz, 2014).

Aunque las propiedades medicinales de los tejos eran conocidas desde la antigüedad, por ejemplo, en la medicina ayurvédica de la India se empleaban las hojas de *Taxus baccata* para el tratamiento del cáncer, y se tiene el registro que algunas tribus americanas utilizaban partes de *T. brevifolia* y de otras especies de *Taxus* (*Taxus canadensis* Marshall y *Taxus baccata* L.) para el tratamiento de afecciones diferentes al cáncer (Cragg y Newman, 2005).

A partir de la corteza de *T. brevifolia* se prepararon extractos crudos que fueron evaluados en ensayos de citotoxicidad, y algunos de ellos resultaron activos en cultivos de células 9 KB derivadas de cáncer humano de nasofaringe (Wani y Horwitz, 2014). Considerando dichos resultados se asignó a los doctores Wall y Wani el fraccionamiento de los extractos en 1965 con el objetivo de aislar un compuesto activo (Cragg, 1998; Wani y Horwitz, 2014). El procedimiento de aislamiento del taxol tuvo varios ensayos fallidos, pero afortunadamente fue posible su obtención,

aunque el rendimiento era muy bajo. Una vez obtenido en forma pura, se trabajó en la determinación estructural, y los resultados fueron publicados en 1971. Fue el Dr. Wall quien nombró al fármaco: taxol (Figura 3), que más tarde fue adquirido por Bristol-Myers Squibb. Posteriormente se le asignó el nombre genérico de Paclitaxel (Wani y Horwitz, 2014).

Las evaluaciones subsecuentes de taxol en modelos experimentales mostraron que tenía una actividad moderada en comparación con otros compuestos que estaban en desarrollo, lo que propició la falta de interés por el compuesto (Cragg, 1998) aunado a que se anticipaban problemas en la extracción a escala industrial debido a los bajos rendimientos a partir de la fuente natural, además de que no se contaba con un proceso de síntesis dada la complejidad estructural del compuesto (Wani y Horwitz, 2014). El interés por taxol resurgió debido a que se descubrió que mostraba una actividad importante en un modelo de melanoma murino (Wani y Horwitz, 2014), y a que, en 1979 la Dra. Susan Horwitz

y colaboradores describieron que el taxol tenía un mecanismo de acción único (Cragg, 1998). El mecanismo principal de taxol implica la estabilización de los microtúbulos (heterodímeros de tubulina) mediante la unión a la subunidad β de la tubulina, lo que interfiere con su degradación normal durante la división celular, resultando en la estabilización del polímero al inhibir el desensamble (Figura 2). Lo que produce un bloqueo en el progreso de la división mitótica (Isah, 2016) y las células se detienen en la fase G2/M del ciclo celular, lo que conduce a la apoptosis (Gallego-Jara *et al.*, 2020).

Los estudios de formulación de taxol finalizaron en 1980 y se iniciaron los estudios de toxicología. El desarrollo de una formulación adecuada para la administración parenteral fue extremadamente difícil debido a la escasa solubilidad del taxol en sistemas acuosos, por lo que se recurrió a utilizar el agente surfactante Cremofor EL, un derivado del aceite de ricino polietoxilado. Tras la finalización de los estudios preclínicos, en 1983 se concedió

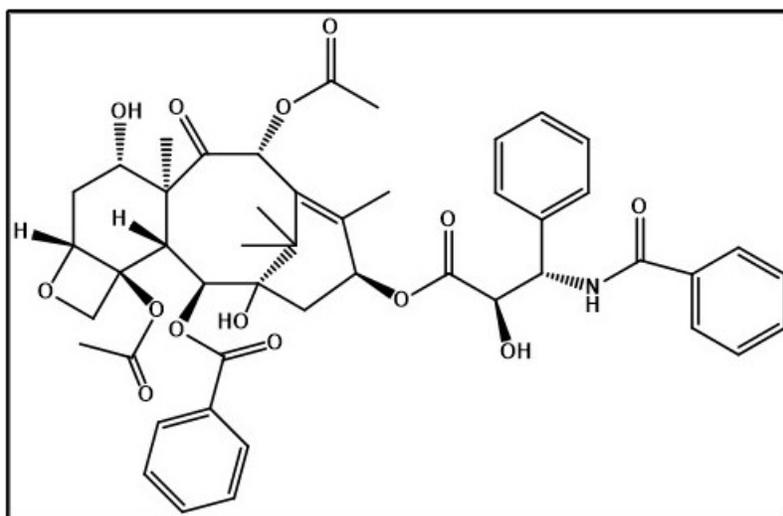


Figura 3. Estructura del taxol.

la aprobación para el inicio de los ensayos clínicos de fase I (Cragg, 1998).

Estudios clínicos

En los primeros ensayos clínicos se presentaron reacciones de hipersensibilidad, debido a las cuales se suspendieron muchos ensayos haciendo una pausa de 5 años, entre 1983 y 1988, el fármaco no se utilizó en ningún ensayo clínico. Posteriormente los estudios continuaron, se hicieron modificaciones en cuanto al régimen de dosificación y se administraron antihistamínicos y esteroides previo al tratamiento con taxol, para reducir la incidencia de las reacciones alérgicas (Wani y Horwitz, 2014). Una vez concluidos los estudios de fase I, fue posible comenzar los estudios de fase II, sin embargo, solo se produjo suficiente taxol para un número moderado de ensayos. Los resultados obtenidos con pacientes con cáncer de ovario fueron alentadores, los informes preliminares indicaron una tasa de respuesta de aproximadamente 30% y algunos pacientes lograron una remisión completa, lo que propició que los estudios continuaran. La cantidad de taxol que se necesitaba se pudo conseguir a través de la colaboración de muchos grupos de investigadores. Como resultado de esos estudios, se reportó que el taxol era eficaz en pacientes con cáncer de mama metastásico, y además se observaron respuestas favorables en pacientes con otros tipos de cáncer (Cragg, 1998).

Por otro lado, también se han desarrollado derivados de taxol, cabe mencionar que, en el 2004 de los 269 ensayos clínicos registrados en el NCI, 248 involucraron medicamentos derivados de taxanos como agentes únicos o combinados con otros medicamentos anticancerígenos (Isah, 2016).

Utilidad terapéutica

El taxol ha sido y sigue siendo un fármaco esencial en el tratamiento del cáncer (Wani y Horwitz, 2014). Es empleado en el cáncer de mama, ovario y pulmón, así como en el sarcoma de Kaposi, entre otros. Actualmente han comenzado a surgir nuevas formulaciones de taxol, que utilizan diferentes vehículos nanotecnológicos como nanopartículas a base de albúmina, o liposomas y muchas otras formulaciones se encuentran en estudios clínicos (Gallego-Jara *et al.*, 2020). También se han desarrollado análogos de taxol, como docetaxel, que se encuentra en el mercado.

Fuentes de obtención

El taxol se puede obtener a partir de las hojas, semillas y corteza de *T. brevifolia*, así como de otras especies de *Taxus*, además de algunas plantas gimnospermas y angiospermas. No obstante, el rendimiento de taxol proveniente de estas fuentes es muy bajo (Isah, 2016), y considerando que para tratar a un solo paciente se requieren de 2 g de taxol, para obtener dicha cantidad se deben talar cuatro árboles, por lo que surgió la necesidad de la búsqueda de otras formas de obtención, como es la síntesis química, la semisíntesis a partir de un precursor, el cultivo de hongos endófitos (Gallego-Jara *et al.*, 2020) y a través de cultivos de células vegetales (Buyel, 2018).

Respecto a la síntesis completa de taxol, se han publicado diversos trabajos desde la década de 1990, sin embargo, su complejidad las hace inviables a nivel industrial (Gallego-Jara *et al.*, 2020). La semisíntesis del taxol es más factible ya que parte de precursores que se encuentran en las hojas de varias especies de *Taxus* (y en mayor cantidad que el taxol) (Cragg, 1998; Isah, 2016), o que se pueden producir a

través del proceso de fermentación donde se utilizan microorganismos genéticamente modificados como *Escherichia coli*, *Saccharomyces cerevisiae* y *Bacillus subtilis*. Otra vía de obtención es mediante los hongos endófitos, que son organismos que establecen relaciones de mutualismo con las plantas sin causarles daño, y muchos de ellos pueden producir metabolitos secundarios que son propios de la planta huésped. En cuanto a la producción de taxol, se han identificado cerca de 200 hongos endófitos como productores de taxol (Gallego-Jara *et al.*, 2020). También es posible obtener taxol a partir del cultivo de células vegetales de especies de *Taxus*, ya que las células tienen las enzimas necesarias para la formación del compuesto de interés y es posible mejorar los rendimientos mediante ingeniería genética o utilizando sustancias inductoras (Buyel, 2018).

DERIVADOS DE CAMPTOTECINA

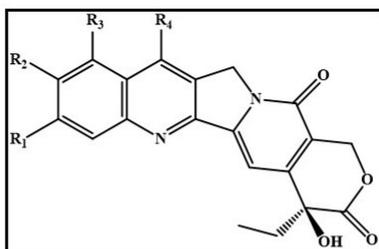
Historia de su descubrimiento

La camptotecina (CPT) es un alcaloide natural que ha sido líder de los fármacos anticancerígenos semisintéticos, cuyo descubrimiento inició en la década de 1950 en el Eastern Regional Research Laboratory, en Estados Unidos. Este laboratorio tenía un proyecto a cargo del Dr. Wall, cuyo objetivo era aislar nuevos esteroides y para ello seleccionaron diversas plantas. En 1957, el Dr. Wall acordó enviarle al Dr. Hartwell del Cancer Chemotherapy National Service Center, 1000 extractos etanólicos de plantas para probar su actividad antitumoral, y resultó que solo uno de esos extractos mostró una actividad importante en un modelo *in vitro*, en el que se usó la línea celular CA-755 (Wall, 1998; Bracher y Tremmel, 2017), dicho extracto se había

preparado a partir de las hojas de *Camptotheca acuminata* Decne (Nyssaceae), (*C. acuminata*) que es un árbol originario de China (Bracher y Tremmel, 2017; Martino *et al.*, 2017), aunque la muestra estudiada inicialmente provenía de un árbol que se encontraba en un jardín botánico en los Estados Unidos (Wall, 1998; Bracher y Tremmel, 2017).

Este hallazgo concordaba con el uso tradicional como remedio contra el cáncer en la Medicina Tradicional China (Martino *et al.*, 2017). Los resultados obtenidos despertaron el interés de los investigadores por identificar a los compuestos responsables de la actividad biológica, para ello efectuaron un estudio biodirigido. La parte química estuvo a cargo de los doctores Wall y Wani en el Research Triangle Institute, y contaron con el apoyo del NCI para las evaluaciones biológicas (Bracher y Tremmel, 2017).

El estudio biodirigido comenzó con la colecta de corteza de árboles de *C. acuminata* que se encontraban en California o de árboles que estaban cerca de California, posteriormente en la parte química se encontraron con muchas dificultades, comenzaron con procesos de extracción convencionales y cromatografía, sin embargo, con todos ellos obtenían resultados fallidos, hasta que probaron la técnica de partición líquido-líquido a contracorriente, y posteriormente la cristalización (Wall, 1998). Dichos procedimientos les permitió obtener el alcaloide CPT cuya estructura (Figura 4) fue determinada por el análisis espectroscópico, así como por un estudio de rayos X (Bracher y Tremmel, 2017) este último efectuado por los Dres. McPhail y Sim, de la Universidad de Illinois (Wall, 1998). Todas las fracciones obtenidas fueron analizadas mediante ensayos *in vivo* (de



Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
Camptotecina	H	H	H	H
Topotecán	H	HO—	(CH ₃) ₂ NCH ₂ —	H
Irinotecán	H		CH ₃ CH ₂ —	H

Figura 4. Estructura de CPT, topotecán e irinotecán.

leucemia, L1210) e *in vitro* (en células 9KB) (Wall, 1998). Por otro lado, la CPT además de mostrar actividad favorable en el modelo de leucemia, también inhibía los tumores sólidos, lo que dio lugar al inicio de los estudios clínicos (Wall, 1998; Bracher y Tremmel, 2017).

Para comenzar con los estudios clínicos fue necesario convertir la CPT en su correspondiente sal sódica, para poder elaborar una preparación que pudiera administrarse por vía intravenosa, ya que la CPT era insoluble en agua (Wall, 1998; Bracher y Tremmel, 2017).

Durante el estudio biodirigido se identificaron otros compuestos como constituyentes menores de *C. acuminata*, y más tarde se descubrió que uno de ellos el 10-hidroxi-CPT era mucho más activo que CPT lo cual estimuló la investigación para sintetizar análogos de 10-hidroxi-CPT que fueran solubles en agua (Wall, 1998; Bracher y

Tremmel, 2017).

Estudios clínicos

Los estudios clínicos de fase I con la sal de CPT mostraron una actividad moderada y algunos severos efectos adversos como cistitis hemorrágica y mielosupresión, que desalentaron la continuidad de los ensayos, ya que fue considerado un fármaco poco prometedor (Bracher y Tremmel, 2017; Isah, 2016). No obstante, en un estudio efectuado en China que incluyó 1000 pacientes se obtuvo evidencia de su efectividad en cáncer gástrico, cáncer intestinal, tumores de cabeza y cuello y carcinoma de vejiga (Wall, 1998). A pesar de ello, el interés en la CPT fue mínimo hasta 1985, cuando se reportó que la CPT tenía un mecanismo de acción único al inhibir a la enzima topoisomerasa I (Bracher y Tremmel, 2017). Enzima que se encuentra involucrada en la replicación, la transcripción, la recombinación y la reparación del ADN (Martino *et al.*, 2017). Estructuralmente el ADN se

encuentra en forma de doble hélice, pero, durante los procesos biológicos, las hélices se separan para permitir la replicación y la transcripción. La enzima topoisomerasa I facilita este proceso, ya que se encarga de reducir la tensión por torsión causada por los enrollamientos del ADN, permitiendo que algunas regiones del ADN se desarrollen (Martino *et al.*, 2017). Durante el curso normal de su función la topoisomerasa I se une covalentemente al ADN y forma un complejo separable (ADN-topoisomerasa I), que en condiciones normales es transitorio, produciendo un corte en una cadena simple de ADN, que permite la relajación del esfuerzo de torsión del ADN, y después une las cadenas rotas para restaurar la integridad de la doble hélice, y se disocia de ella. La CPT se une al complejo separable y lo estabiliza (forma un complejo ternario CPT-Topoisomerasa I-ADN), provocando la acumulación de roturas monocatenarias en el DNA, que se convierte en rotura

bicatenaria irreversible, como resultado de la colisión de una horquilla de replicación del ADN, que conlleva a la pérdida de su función (Figura 5) y apoptosis (Isah 2016; Martino *et al.*, 2017). Las camptotecinas son medicamentos específicos de la fase S, que para ejercer su acción requieren la síntesis en curso de ADN (Whalen, 2019).

Más tarde los avances en síntesis química, así como el estudio de la relación estructura-actividad llevaron al desarrollo de varios análogos sintéticos y semisintéticos de CPT y de ellos, surgieron dos medicamentos que contienen topotecán e irinotecán (Figura 4). El topotecán fue el primero en ser evaluado en los ensayos clínicos, y se aprobó su comercialización inicialmente en Japón en 1994 (Martino *et al.*, 2017), y años más tarde en 1996, se permitió la comercialización tanto del topotecán como del irinotecán en los Estados Unidos (Bracher y Tremmel, 2017).

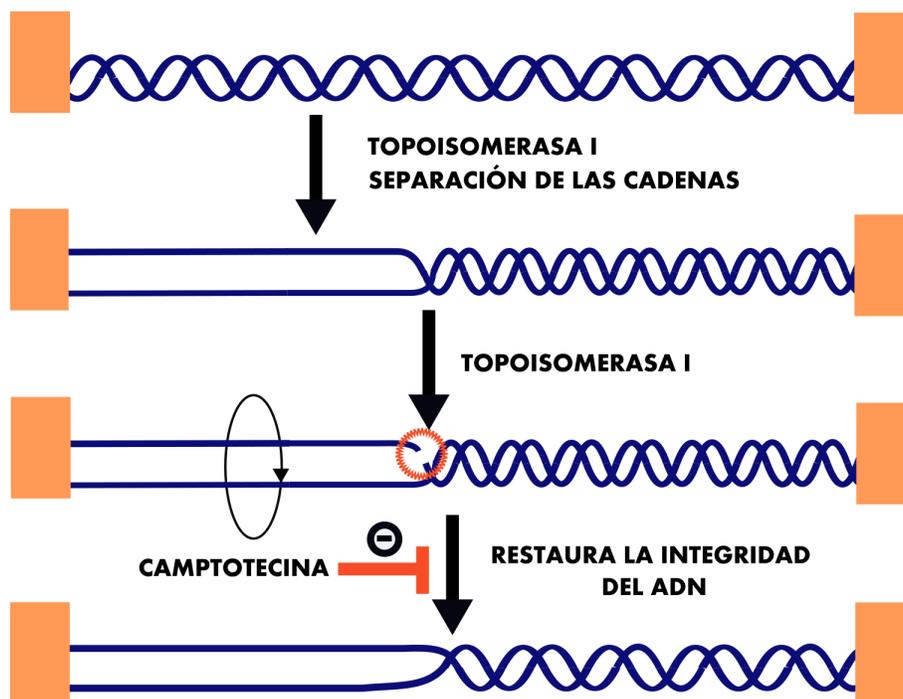


Figura 5. Mecanismo de acción de CPT. Modificado de: Whalen, K., 2019.

Utilidad terapéutica

El topotecán está indicado para el tratamiento del cáncer de ovario y cáncer de pulmón de células pequeñas. Aunque en ensayos clínicos también se ha evaluado su actividad en el tratamiento de cánceres de páncreas, cabeza y cuello, próstata, melanoma, cuello uterino, hepatocelular, gástrico y de mama entre otros. Mientras que el irinotecán está indicado para tratar tumores sólidos, en cáncer de colon, cérvix, ovarios y de pulmón, entre otros (Martino *et al.*, 2017).

Fuentes de obtención

A pesar de la creciente demanda de CPT por parte de la industria farmacéutica, la producción industrial continúa basándose en la CPT proveniente de fuentes naturales, principalmente de *C. acuminata* y *Nothapodytes foetida* (Bracher y Tremmel, 2017). Aunque también la CPT se ha aislado de muchas otras plantas de diferentes órdenes y familias que no están relacionadas taxonómicamente incluyendo a *Tabernaemontana heyneana*, *Chonemorpha grandiflora*, *Nothapodytes nimmoniana*, *Ophiorrhiza pumila*, *Ervatamia heyneana* y *Mostuea brunonis*, entre otras (Bracher y Tremmel, 2017; Martino *et al.*, 2017). Desafortunadamente el rendimiento de CPT proveniente de las plantas es muy bajo, por ello se han implementado técnicas alternativas para producir CPT como son cultivos celulares, cultivos de raíces, síntesis (Martino *et al.*, 2017; Bracher y Tremmel, 2017), y de hongos endófitos aislados de plantas productoras de CPT (Isah, 2016).

Conclusiones

El estudio de las plantas *Catharanthus roseus*, *Taxus brevifolia* y *Camptotheca acuminata*, sirvió para poder descubrir compuestos que posteriormente se de-

sarrollarían como medicamentos para el tratamiento del cáncer, novedosos no solo por su estructura química, sino también por su mecanismo de acción. Además, han servido como base para el desarrollo de nuevos medicamentos derivados de los compuestos originales. Por lo que indudablemente las plantas seguirán siendo proveedoras de compuestos bioactivos que esperan ser descubiertos y que potencialmente pueden convertirse en medicamentos.

Literatura citada

Balunas, M.J. y Kinghorn, A.D., Drug discovery from medicinal plants, *Life Sci*, 78 [5], pp. 431-441, 2005.

Bracher, F. y Tremmel, T., From lead to drug utilizing a Mannich reaction: the topotecan story, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, 350[7], pp.1-8, 2017.

Buyel, J.F., Plants as sources of natural and recombinant anti-cancer agents, *Biotechnol Adv*, 36[2], pp. 506-520, 2018.

Christensen, S.B., Natural products that changed society, *Biomedicines*, 9[5], pp. 472, 2021.

Cragg, G.M., Paclitaxel (Taxol®): a success story with valuable lessons for natural product drug discovery and development, *Med Res Rev*, 18[5], pp. 315-331, 1998.

Cragg, G.M. y Newman, D.J., Plants as a source of anti-cancer agents, *J Ethnopharmacol*, 100[1-2], pp. 72-79, 2005.

Gallego-Jara, J., Lozano-Terol, G., Sola-Martínez, R. A., Cánovas-Díaz, M., y de Diego Puente, T., A compressive review about Taxol®: history and future challen-

ges. *Molecules*, 25[24], pp. 5986, 2020.

Isah, T., Anticancer alkaloids from trees: development into drugs, *Pharmacogn Rev*, 10[20], pp. 90-99, 2016.

Khalifa, S.A.M., Elias, N., Farag, M.A., Chen, L., Saeed, A., Hegazy, M.F., Moustafa, M.S., Abd El-Wahed, A., Al-Mousawi, S.M., Musharraf, S.G., Chang, F.R., Iwasaki, A., Suenaga, K., Alajlani, M., Göransson, U. y El-Seedi, H.R., Marine natural products: a source of novel anticancer drugs, *Mar Drugs*, 17 [9], pp. 491, 2019.

Martino, E., Della Volpe, S., Terribile, E., Benetti, E., Sakaj, M., Centamore, A., Sala, A. y Collina, S., The long story of camptothecin: from traditional medicine to drugs, *Bioorg Med Chem Lett*, 27[4], pp.701-707, 2017.

Noble, R.L., The discovery of the vinca alkaloids-chemotherapeutic agents against cancer, *Biochem Cell Biol*, 68[12], pp.1344-1351, 1990.

Organización Mundial de la Salud. Cáncer. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>. Recuperado el 1 de julio de 2021.

Taher, Z.M., Agouillal, F., Lim, J.R., Marof, A, Q., Dailin, D.J., Nurjayadi, M., Razig, N.M., Gomaa, S.E. y El Enshasy, H., Anticancer molecules from *Catharanthus roseus*, *Indonesian J Pharm*, 30[3], pp. 147-156, 2019.

Wall, M.E., Camptothecin and taxol: discovery to clinic, John Wiley & Sons, Inc. *Med Res Rev*, 18 [5], pp. 299-314, 1998.

Wani, M.C. y Horwitz, S.B., *Nature*

as a remarkable chemist: a personal story of the discovery and development of Taxol. *Anticancer Drugs*, 25[5], pp. 482-487, 2014.

Whalen, K., *Lippincott Illustrated Reviews. Farmacología*. Walters Kluwer, China, p. 474, 2019.