

TRABAJOS DE REVISION

DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA DE LA
UNIVERSIDAD DE GRANADA.

“RETINOIDES I: RELACION ESTRUCTURA - ACTIVIDAD*”

J. Fernández Sánchez y J.E. Oltra

RESUMEN

La introducción de modificaciones en la estructura química del anillo, la cadena poliénica lateral o el grupo polar terminal de la molécula natural de vitamina A, altera —positiva o negativamente— la actividad antineoplásica de ésta. En este artículo se discuten las repercusiones de determinadas modificaciones estructurales sobre dicha actividad.

SUMMARY

The chemical modifications introduced in the ring, the polyenic side chain or the polar end group of the vitamin A natural molecule, change —positively or negatively— its antineoplastic activity. In this paper we discuss the effects of some structural modifications on such activity.

En 1926 se observó por vez primera la formación de carcinomas de estómago en ratas alimentadas con una dieta deficiente en vitamina A (1) y en 1928 quedaba establecida la relación entre la carencia de ésta y los cambios metaplásicos producidos en el epitelio de los tractos respiratorio, gastrointes-

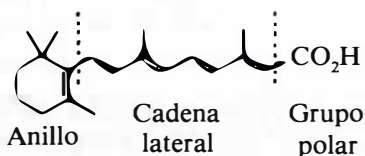
* Este trabajo forma parte del proyecto 219/84 de la CAICYT

final y génitourinario (2, 3). Más tarde, durante los años sesenta, varios autores reconocieron en esta vitamina, cierto efecto profiláctico "in vivo" sobre los estadios precancerosos (4-6) y, a finales de la década, quedó bien demostrado su efecto preventivo de metaplasias escamosas, químicamente inducidas, en la tráquea y bronquios de hámster (7).

En las experiencias referidas se utilizó retinol (o sus ésteres) y sólo fue ensayado en cuanto a su capacidad profiláctica. En trabajos posteriores se han usado diferentes retinoides (compuestos naturales con actividad vitamínica A o análogos sintéticos del retinol) que también se han ensayado en cuanto a su potencial terapéutico contra el cáncer. Entre los investigadores de este campo destaca el grupo Hoffman-La Roche dirigido por W. Bollag, quienes, a causa de que las altas dosis de retinol, necesarias para desarrollar una acción farmacológica aceptable, producen efectos colaterales tóxicos (síndrome de hipervitaminosis A), emprendieron la búsqueda de retinoides más potentes y menos tóxicos que aquel.

El ácido retinoico (RA) fue de los primeros retinoides investigados (8-10). Con él se llevaron a cabo experiencias preventivas y terapéuticas sobre papilomas y carcinomas de piel de ratón químicamente inducidos, comprobándose sus efectos positivos en tumores benignos y malignos (11). Sin embargo, los propios autores no recomiendan su uso en la práctica clínica, pues la regresión tumoral es lenta y el síndrome de hipervitaminosis A (eritemas, alopecia, queratitis, estomatitis, conjuntivitis, hepatopatías, dolor, etc.) todavía demasiado pronunciado.

Frente a la avalancha de nuevas estructuras aparecidas persiguiendo un compuesto de alta actividad y baja toxicidad a la vez, se hizo necesario encontrar modelos de "screening" que relacionaron específicamente la potencia antitumoral de una substancia con la toxicidad colateral provocada por la dosis requerida para conseguir dicho grado de actividad. En este sentido W. Bollag introdujo el "test" del papiloma de ratón para el cálculo del índice terapéutico (12), cifra matemática que aumenta con la actividad y disminuye inversamente a la toxicidad, permitiendo comparar entre sí los márgenes terapéuticos de diferentes retinoides.



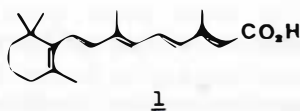
La molécula de ácido retinoico se compone de tres unidades estructurales bien definidas: anillo, cadena poliénica lateral y grupo polar terminal (13). Según los principios de la Química Terapéutica, se podría modificar cada uno de los tres componentes mencionados obteniendo, al menos en teoría, un número casi ilimitado de retinoides. Su estudio comparativo conduciría a la determinación concreta de los elementos estructurales responsables de la actividad an-

tineoplásica y de los causantes de la toxicidad, lo que permitiría diseñar una molécula óptima para su uso clínico efectivo.

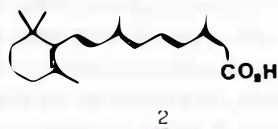
Se han publicado las síntesis de un elevado número de sustancias en cuyas estructuras se encuentran variaciones en cada una de las tres regiones de la molécula de vitamina A; y se ha determinado el índice terapéutico (I.T.) de muchas de ellas (11, 13). A continuación se indican algunas de las más significativas.

$$I.T. = \frac{\text{dosis de hipervitaminosis A (mg/Kg)}}{\text{dosis de efecto antipapiloma (mg/Kg)}}$$

I. T.



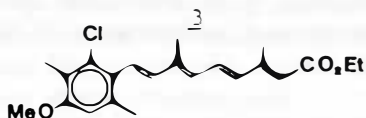
$$\frac{80}{400} = 0,2$$



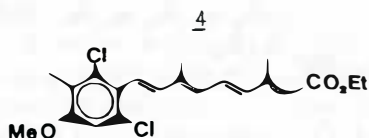
$$\frac{400}{800} = 0,2$$



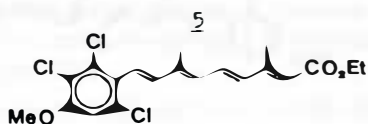
$$\frac{100}{50} = 2,0$$



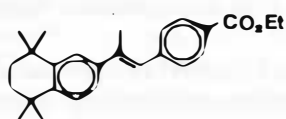
$$\frac{12}{6} = 2,0$$



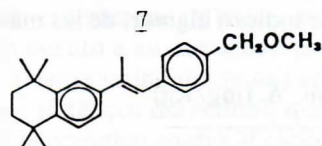
$$\frac{12}{6} = 2,0$$



$$\frac{25}{25} = 1,0$$



$$\frac{0,1}{0,05} = 2,0$$



$$\frac{0,1}{0,05} = 2,0$$

8

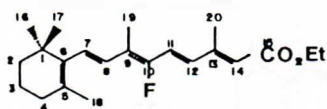
Es de notar que etretinato (3) y otros análogos con anillo aromático sustituido (4 y 5) presentan un índice terapéutico igual a dos, diez veces superior al del ácido retionico.

Que la substitución del tercer grupo metilo por halógeno (6) produce resultados desfavorables.

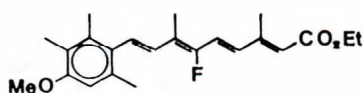
Y que las nuevas estructuras denominadas "arotinoides" (7y 8) presentan un I.T. similar al de los mejores retinoides aromáticos substituidos.

Los investigadores no se han limitado a los tipos de anillo indicados y, en bibliografía, se pueden encontrar moléculas con otras alteraciones en dicha zona (14-16); sin embargo, muchas de ellas no han sido ensayadas en el "test" del papiloma de ratón o bien no se han publicado los resultados de dicha prueba, probablemente porque no aportan mejoras. A pesar de todo, cabe mencionar determinados productos con anillo furánico alquil substituido (17), a los que Rosenberg atribuye cierta actividad anti-hipervitaminosis A.

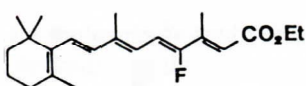
El grupo de B.A. Pawson ha introducido modificaciones en la cadena poliénica lateral de algunas de las estructuras vistas, obteniendo derivados dihidrogenados (18) y, más recientemente, mono y polifluorados (19-21).



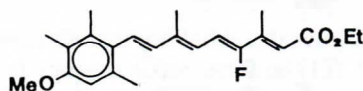
9



10



11



12

En los casos estudiados por estos autores se puede observar que:

— Los 10-fluoroderivados (**9** y **10**) y los 12-fluoroderivados (**11** y **12**) presentan una correlación actividad-toxicidad ligeramente más favorable que sus análogos sin flúor.

— Los derivados monofluorados en C 14, C 11 ó C 8 no mejoran su índice terapéutico.

— Tampoco lo mejoran los difluorados en C 14 y C 12, en C 12 y C 10 o en C 14 y C 10 ni los portadores de tres átomos de flúor en C 19 ó C 20.

Además del "test in vivo" de Bollag, se han publicado diferentes ensayos biológicos "in vitro" (22-26), para determinar la eficacia de los retinoides sobre sistemas altamente sensibles a su acción. En este sentido, uno de los más completos es el estudio realizado por Lotan et al. (27) sobre cultivos de células de melanoma S91, en el que se relaciona la capacidad de diferentes compuestos para inhibir el crecimiento del cultivo con su distinta afinidad por la proteína intracelular ácido retinoico-enlazante (CRABP) y su estructura química. En este trabajo se incluye una revisión de varios sistemas de ensayo "in vitro" y se comparan entre sí sus resultados, observándose clasificaciones por orden de actividad que no coinciden exactamente y que, además, discrepan bastante de las obtenidas con el ensayo "in vivo" de Bollag. Estos resultados no son tan desconcertantes como pudiera parecer, si se considera, como indican Lotan et al., que en los diferentes medios pueden darse distintas oxidaciones, modificaciones enzimáticas y conversiones intracelulares en metabolitos más o menos activos, y que en los ensayos "in vivo" la potencia de los productos administrados sistemáticamente puede verse afectada por su farmacodinamia característica. Aún así, cabe realizar algunas consideraciones interesantes acerca de estas publicaciones:

— En todos los casos en que han sido ensayados, los retinoides con anillo aromático no sustituido (fenilo, furilo o piridilo) o son inactivos o de baja potencia. Por el contrario, el ácido libre del etretinato (ácido libre de **3**), con un anillo aromático sustituido, en la mayoría de las experiencias y, especialmente, en los ensayos "in vivo" de Bollag es de los que ofrecen mejores resultados.

— Tanto en el artículo de Lotan et al., como en otros que se recogen en una reciente publicación de F. Chytil (28), se considera la disponibilidad de un grupo carboxilo libre en C 15 como condición necesaria para que tenga lugar la unión de estos compuestos a la CRABP. Si efectivamente las proteínas enlazantes son mediadoras en la acción de los retinoides (16, 29, 30), habrá que tener en cuenta este detalle a la hora de diseñar el grupo polar terminal de nuevas estructuras.

A pesar de la relativa abundancia de datos dispersos de que se dispone, todavía no es posible establecer una hipótesis bien fundamentada sobre la relación existente entre los mecanismos de acción de los retinoides en las células

neoplásicas y las unidades de su estructura química directamente implicadas en ellos. Probablemente, nuevas ideas inspiradas en una investigación básica racional a medio o largo plazo, más que orientadas hacia descubrimientos empíricos inmediatos, puedan conducirnos a un progreso en este campo. En este contexto, no se puede concluir sin mencionar el análisis QSAR de retinoides realizados por Niculescu-Duvaz (31) y las consideraciones inmunológicas acerca de la actividad de éstos propuesta por S.A. Eccles (32), pues en ambos casos se aporta un nuevo enfoque del tema.

BIBLIOGRAFIA

- (1) FUJIMAKI, Y. J. *Cancer Res.*, **10**, 469 - 477 (1926).
- (2) WOLBACH, S.B. y HOWE, P.R., *J. Exp. Med.*, **42**, 753-778 (1925).
- (3) WOLBACH, S.B. y HOWE, P.R., *Arch. Pathol.*, **5**, 239-253 (1928).
- (4) ROWE, N.A. y GORLIN, R.J., *J. Dent. Res.*, **38**, 72-83 (1959).
- (5) CHU, E.W. y MALMGREN, R.A., *Cancer Res.*, **25**, 884-895 (1965).
- (6) DAVIES, R.E., *Cancer Res.*, **27**, 237-241 (1967).
- (7) SAFFIOTTI, U., MONTESANO, R., SELLAKUMAR, A.R. y BORG, S.A., *Cancer*, **20**, 857-864 (1967).
- (8) BOLLAG, W., *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, **40**, 299-314 (1970).
- (9) BOLLAG, W., *Cancer Chemother. Rep.*, **55**, 53-58 (1971).
- (10) BOLLAG, W., *Eur. J. Cancer*, **8**, 689-693 (1972).
- (11) BOLLAG, W. y MATTER, A. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **359**, 9-23 (1981).
- (12) BOLLAG, W., *Eur. J. Cancer*, **10**, 731-737 (1974).
- (13) MAYER, H., BOLLAG, W., HANNI, R. y RUEGG, R., *Experientia*, **34**, 1.105-1.119 (1978).
- (14) DAWSON, M.I., HOBBS, P.D., KUHLMAN, K., FUNG, V.A., HELMES, T. y CHAO, W., *J. Med. Chem.*, **23**, 1.013-1.022 (1980).
- (15) SPORN, M.B., CLAMON, G.H., DUNLOP, N.M., NEWTON, D.L., SMITH, J.M. y SAFFIOTTI, U., *Nature (London)*, **253**, 47-50 (1975).
- (16) CHYTIL, F. y ONG, D.E., *Nature (London)*, **260**, 49-51 (1976).
- (17) ROSENBERGER, M., *Eur. Pat. Appl. No. 8.665* (1980).
- (18) PAWSON, B.A., CHEUNG, H.C., HAN, R-J. L., TROWN, P.W., HANSEN, R., BOLLAG, W., INEICHEN, U., PLEIL, H., RUEGG, R., DUNLOP, N., NEWTON, D.L. y SPORN, M.B., *J. Med. Chem.*, **20**, 918-925 (1977).
- (19) PAWSON, B.A., CHAN, K., DENOBLE, J., HAN, R-J. L., PIERMATTIE, V., SPECIAN, A.C., SRISETHNIL, S., TROWN, P.W., BOHOSLAWEC, O., MACHLIN, L.J. y GABRIEL, E.J., *Med. Chem.*, **22**, 1.059-1.067 (1979).
- (20) KA-KONG, C., SPECIAN, A.C. y PAWSON, B.A., *J. Med. Chem.*, **24**, 101-104 (1981).
- (21) LOVEY, A.J. y PAWSON, B.A., *J. Med. Chem.*, **25**, 71-75 (1982).
- (22) LASNITZKI, I. y GOODMAN, D.S., *Cancer Res.*, **34**, 1.564-1.571 (1974).

- (23) WILKOFF, L.J., PECKHAM, J.C., DULMADGE, E.A.; MOWRY, R.W. y CHAPRA, D.P., *Cancer Res.*, **36**, 964-972 (1976).
- (24) SPORN, M.B., DUNLOP, N.M., NEWTON, D.L. y HENDERSON, W.R., *Nature (London)*, **263**, 110-113 (1976).
- (25) BARD, D.R. y LASNITZKI, I., *Br. J. Cancer*, **35**, 115-119 (1977).
- (26) ADAMO, S., DELUGA, L.M., AKALOVSKY, I. y BHAT, P.V., *J. Natl. Cancer Inst.*, **62**, 1.473-1.478 (1979).
- (27) LOTAN, R., NEUMAN, G. y LOTAN, D., *Cancer Res.*, **40**, 1.097-1.102 (1980).
- (28) CHYTIL, F., *Pharmacol. Rev.*, **36**, 93-100 (1984).
- (29) ONG, D.E. y CHYTIL, F., *Nature (London)*, **255**, 74-75 (1975).
- (30) JETTEN, A.M. y JETTEN, M.E.R., *Nature (London)*, **278**, 180-182 (1979).
- (31) NICULESCU-DUVAZ, I., SIMON, Z. y VOICULET, N., *Carcinogenesis (London)*, **6**, 479-486 (1985).
- (32) ECCLES, S.A., *Biochem. Pharmacol.*, **34**, 1.599-1.610 (1985).