

Fármacos con potencial terapéutico para el cáncer prostático

Marisa Cabeza Salinas

Fotografía: Claudia Liliana López López

¿CUÁL ES SU ÁREA DE INVESTIGACIÓN?

Siempre estuve interesada en la investigación aplicada a la medicina, esencialmente en Bioquímica de Esteroides tema que profundicé en el [Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán](#) y lo seguí haciendo el resto de mi vida porque eso es lo que me gusta.

En mis primeros años de la UAM era muy difícil hacer investigación; no contábamos con la infraestructura que tenemos ahora. Me asocié con la [Dra. Beatriz García Fernández](#) y desarrollamos una pomada anti-acné cuyo contenido fundamental eran esteroides. Ganamos el premio otorgado por la Asociación Farmacéutica Mexicana por la mejor aportación a la farmacia en el año

de 1984. En 1989 patentamos nuestro trabajo pero después nos fue imposible transferir la tecnología a la industria, por lo que cada una de nosotras siguió un rumbo diferente en su trabajo de investigación.

Posteriormente en colaboración con el [Dr. Eugene Bratoeff](#) de la Facultad de Química de la UNAM, desarrollamos los



DRA. MARISA CABEZA SALINAS
FOTO: CLAUDIA LILIANA LÓPEZ LÓPEZ

LA DRA. MARISA CABEZA SALINAS ES BIÓLOGA POR LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO Y MAESTRA EN BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN POR EL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN. ES MAESTRA Y DOCTORA EN INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA BÁSICA POR LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.

métodos para determinar el efecto farmacológico de los nuevos esteroides sintetizados por su grupo de investigación. Desafortunadamente el Dr. Bratoeff falleció en 2014, pero dejó como legado a nuestro laboratorio una gran variedad de compuestos esteroi-

dales (más de 160) cuya actividad biológica hemos ido demostrando a lo largo de varios años de trabajo. Estos compuestos han sido identificados como inhibidores del crecimiento benigno de la próstata, así como del crecimiento de tumores prostáticos malignos obteniéndose resultados muy prometedores, los cuales han sido publicados en revistas especializadas.

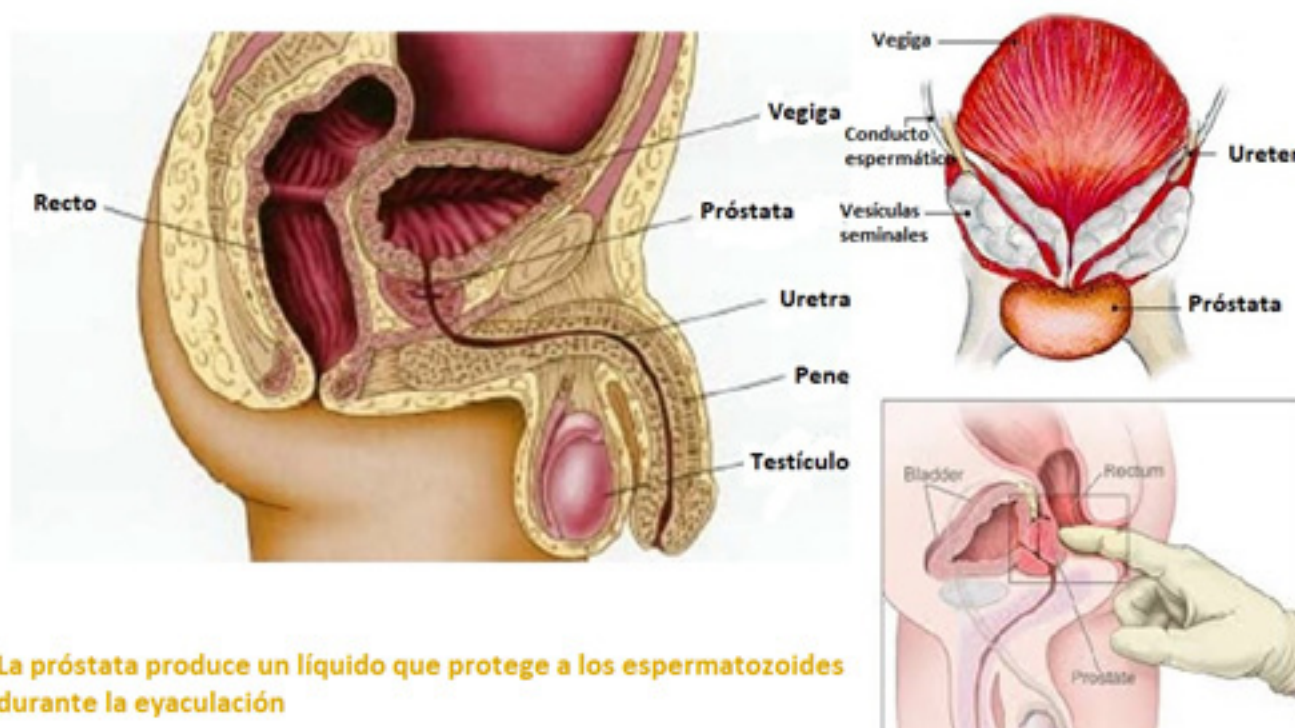
Los esteroides han sido muy útiles a lo largo de las últimas décadas, han transformado la vida de las mujeres desde que ellas pueden planificar su familia utilizando las píldoras anticonceptivas, hechas a base de hormonas esteroidales, además de que han mejorado los trastornos que se producen durante la menopausia y también han demostrado su eficacia en casos de infertilidad. En fin, el uso de estas hormonas ha marcado un avance muy importante en medicina.

¿POR QUÉ LA PRÓSTATA?

A pesar del progreso de las ciencias farmacéuticas durante los últimos 50 años, la función específica de la pró-

tata aún es poco conocida. Se cree que es un órgano importante para la fertilidad del hombre y que protege el tracto urinario de las infecciones, sin embargo, es un sitio frecuente de infección e inflamación.

En la próstata se presenta el mayor número de enfermedades benignas. El 50% de los hombres, con aproximadamente 50 años de edad, padecen de hiperplasia prostática benigna. Este padecimiento se caracteriza por el agrandamiento anormal de la próstata y el 25% de los hombres que la sufren son sometidos a cirugía. La próstata está considerada como el sitio predominante de cáncer en el hombre, puesto que de los 90,000 casos diagnosticados cada año en USA aproximadamente 26,000 pacientes mueren a causa de esta enfermedad. Aunque innumerables grupos de investigación y compañías farmacéuticas han encaminado todo su conocimiento y esfuerzo a la detección temprana del cáncer de próstata, la mayoría de los pacientes que lo padecen presentan metástasis dispersa que conduce



La próstata produce un líquido que protege a los espermatozoides durante la eyaculación

LOCALIZACIÓN DE LA PRÓSTATA EN EL CUERPO DEL VARÓN

FUENTE: HUMAN BODY ANATOMY SYSTEM, CAPÍTULO DE ANATOMY REPRODUCTIVE MALE SYSTEM

a la muerte inevitable al término de su diagnóstico. En México, el cáncer de próstata es la causa de alrededor de 72.2 muertes por cada 100,000 habitantes (Secretaría de Salud).

¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO PARA EL CÁNCER DE PRÓSTATA?

Existen tratamientos potencialmente curativos para las etapas tempranas del cáncer de la próstata, sin embargo, los intentos para erradicar la metástasis no han sido exitosos. La cirugía y la radiación son métodos comunes de tratamiento que pueden afectar la calidad de vida del enfer-

mo, porque producen efectos secundarios como incontinencia, lesión intestinal e impotencia sexual, además de los propios de la radiación. Aunque la cirugía representa el tratamiento más aceptado para combatirlo, la terapia anti androgénica se presenta como una alternativa terapéutica que actualmente ha adquirido importancia, con base en el hecho de que esta enfermedad es dependiente de [andrógenos](#). Existe una gran variedad de [anti andrógenos](#); los de mayor interés terapéutico pertenecen a la serie esteroidal, puesto que son homólogos de los compuestos naturales de

“Existen tratamientos potencialmente curativos para las etapas tempranas del cáncer de la próstata, sin embargo, los intentos para erradicar la metástasis no han sido exitosos”.

los cuales provienen, destacan los derivados de la progesterona.

La actividad principal de los fármacos que se encuentran actualmente en el mercado es la siguiente:

1. Análogos de la hormona liberadora de gonadotrofinas, que evita la liberación de [hormona luteinizante](#) e indirectamente la de andrógenos.
2. Inhibidores de la conversión de la testosterona (T) a 5 α -dihidrotestosterona (DHT), mediante inhibidores de la enzima 5 α reductasa que cataliza esta reducción. La DHT es un andrógeno casi 100 veces más potente que la T, y causa hiperplasia prostática benigna y cáncer de la próstata.
3. Antagonistas del receptor de andrógenos.

¿CÓMO FUNCIONAN ESTOS FÁRMACOS?

Para poder comprender el mecanismo de acción de los fármacos que

controlan enfermedades dependientes de andrógenos, es necesario ahondar en los aspectos fisiológicos y bioquímicos de las funciones reproductivas en el varón.

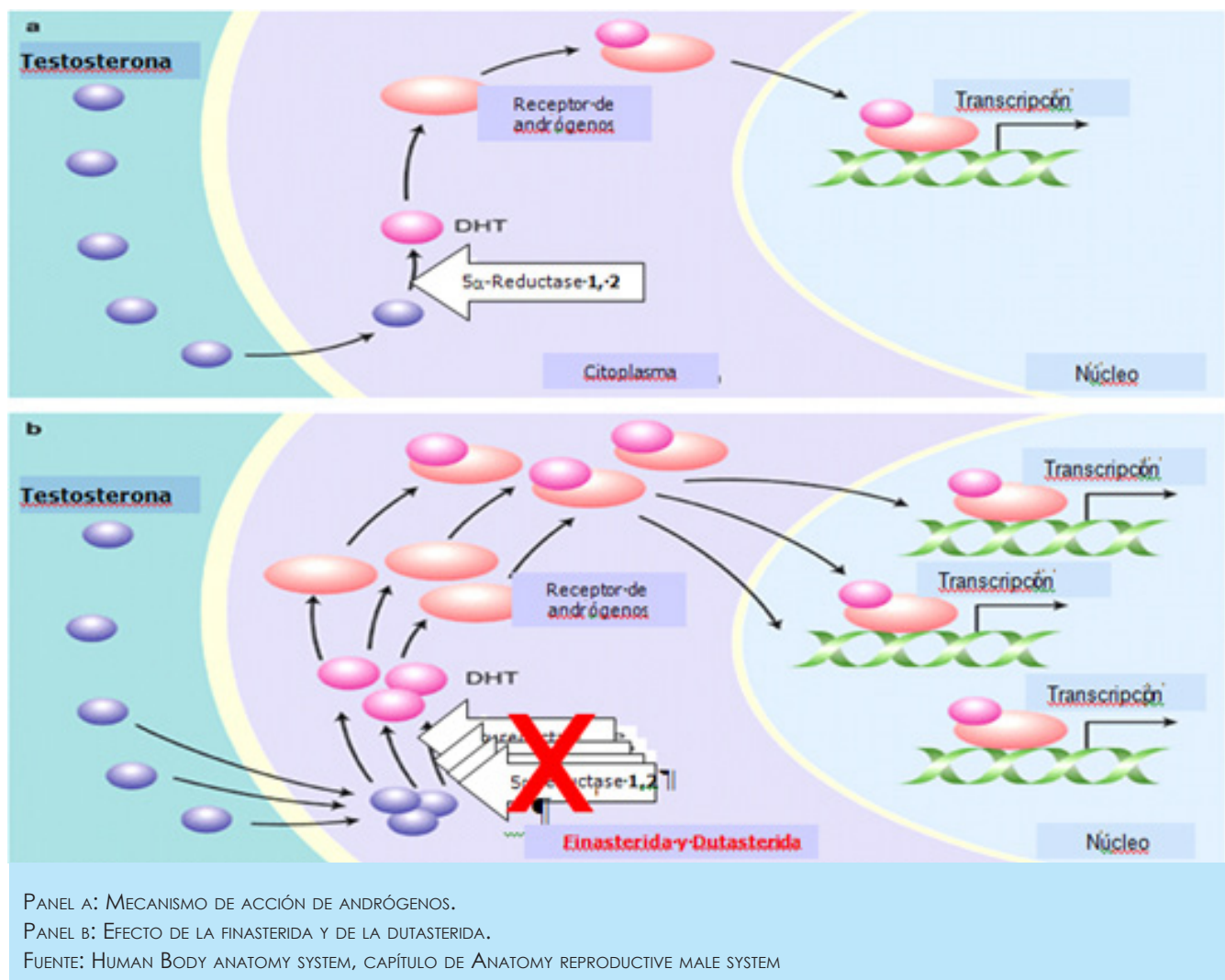
Las características sexuales en los machos de los mamíferos dependen de dos hormonas esteroidales: [la T](#) y [la 5 \$\alpha\$ -DHT](#). Ambas hormonas se unen a un receptor típico conocido como el receptor de andrógenos que se encuentra en el citoplasma de las células diana. Esta unión promueve, mediante varios procesos bioquímicos, la síntesis de diferentes proteínas que producen las características sexuales secundarias en el varón como son: el crecimiento del vello púbico y barba, el engrosamiento de la voz, el crecimiento de los genitales, el desarrollo de la masa muscular etc.

El conocimiento de que la DHT es un andrógeno más potente que la T, y con un papel diferente al de la pro-

La acción de la testosterona, llevó al descubrimiento de la enzima 5α -reductasa, que se encuentra presente en los tejidos dependientes de andrógenos. La actividad normal de la enzima 5α -reductasa produce la reducción de la T a DHT. Existen tres isotipos de esta enzima: la de tipo 1 que se encuentra en el hígado y la piel de los hombres adultos; la de tipo 2 que es muy abundante en la próstata,

cuero cabelludo y piel tanto en el feto como en el adulto; y la de tipo 3 que se ha detectado en células cancerosas de la próstata.

La T tiene efectos anabólicos y mantiene la espermatogénesis en humanos, mientras que la DHT media algunos efectos como el incremento del vello facial y del cuerpo, el crecimiento de la próstata y el incremento de la secreción de las glándulas sebá-

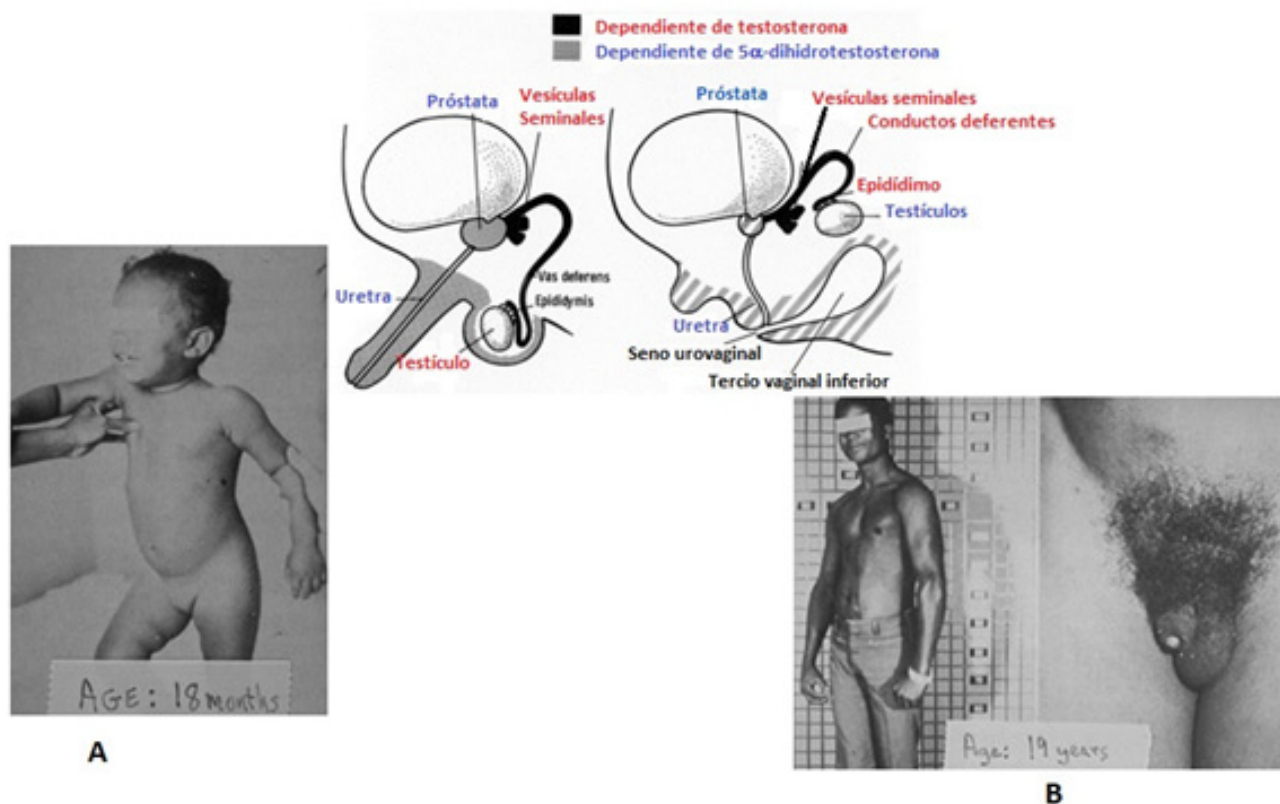


ceas. La actividad anormal de la 5 α -reductasa en humanos resulta en un aumento de los niveles de DHT en tejidos periféricos, lo cual está implicado en la presencia de hipertrofia prostática benigna, el cáncer de próstata, el acné y el patrón de calvicie en el varón, lo que sugiere que tanto la 5 α -reductasa como la DHT juegan un papel importante tanto en la fisiología como en la patología de enfermedades andrógeno-dependientes.

La deficiencia de la 5 α -reductasa en los varones produce una diferenciación incompleta de los genitales externos al nacimiento, de tal forma que son reconocidos como niñas. En la pubertad estos individuos presentan niveles de T plasmática normales o elevados lo que produce su virilización; sin embargo, la próstata permanece pequeña. Estos individuos nunca presentan acné o la línea del pelo típicamente masculina y tienen niveles plasmáticos muy bajos de DHT. En estos individuos el tratamiento con DHT induce el crecimiento de la pró-

tata y del pene y mejora su actividad sexual. Estos datos han estimulado el desarrollo de los inhibidores de la 5 α -reductasa con la finalidad de disminuir la hipertrofia prostática benigna y mejorar el cáncer metastásico de próstata.

Los compuestos inhibidores de la enzima 5 α -reductasa más extensamente estudiados son los 4-azaesteroides, entre los que se encuentra la finasterida y la dutasterida. La finasterida tiene 100 veces mayor afinidad por la 5 α -reductasa de tipo 2 que por la de tipo 1 y reduce los niveles de DHT entre un 70-90%, así como el tamaño de la próstata. Este compuesto es el primer inhibidor de la 5 α -reductasa aprobado en los Estados Unidos para el tratamiento de la hipertrofia prostática benigna. Por otro lado, la dutasterida es más potente que la finasterida, ya que posee una mayor vida media que la finasterida e inhibe a los dos tipos de isoenzimas de la 5 α -reductasa. La finasterida, al igual que la dutasterida, se encuentran actualmente disponibles en el



FENOTIPO DE UN INDIVIDUO XY CON DEFICIENCIA DE 5 α -REDUCTASA

PANEL A) EN LOS PRIMEROS MESES DE VIDA.

PANEL B) EL MISMO INDIVIDUO A LOS 19 AÑOS DE EDAD.

FUENTE: HUMAN BODY ANATOMY SYSTEM, CAPÍTULO DE ANATOMY REPRODUCTIVE MALE SYSTEM

mercado y se utilizan para disminuir el tamaño de la próstata en la enfermedad conocida como hipertrofia prostática benigna y para controlar el cáncer de la próstata.

Dado que la T y la DHT tienen un receptor común, parece sorprendente que el efecto de la DHT no sea mimetizado por la T. Esto podría explicarse considerando que la DHT, tiene mayor afinidad por el receptor que la propia T y por lo tanto amplifica la señal androgénica. Por lo que la con-

versión local de T a DHT por la enzima 5 α -reductasa sirve como una amplificación del efecto androgénico. Dicha amplificación podría ser menos crítica en donde la T es suficiente para causar el efecto androgénico, como es en el desarrollo muscular, pero es esencial para los tejidos que son dependientes de DHT como la próstata, las vesículas seminales, las glándulas sebáceas y el desarrollo sexual fetal masculino.

“En nuestro laboratorio hemos desarrollado los métodos para determinar el efecto farmacológico de alrededor de 160 derivados esteroidales”.

LOS MEDICAMENTOS

Los compuestos empleados actualmente en la terapia médica para curar enfermedades prostáticas y que compiten con los andrógenos por el receptor son: el acetato de ciproterona, la flutamida, la bicalutamida, nicalutamida, enzalutamida y otros antiandrógenos no esteroidales. Todos estos compuestos se unen al receptor de andrógenos y se utilizan para tratar en cáncer de próstata. A pesar de que hoy en día hay una gran variedad de compuestos con efecto antiandrogénico y como inhibidores de la 5α -reductasa, su uso es restringido, debido a que producen diversos efectos adversos como pérdida de la libido, impotencia, anomalías en el semen y atrofia celular.

Con base en todos estos datos, en nuestro laboratorio hemos desarrollado los métodos para determinar el

efecto farmacológico de alrededor de 160 derivados esteroidales sintetizados por el Dr. Eugene Bratoeff de la Facultad de Química de la UNAM. Con dicha metodología hemos identificado la actividad de las moléculas esteroidales con actividad antiandrogénica, ya sea como inhibidores de la enzima 5α -reductasa o como antagonistas de andrógenos. Los resultados obtenidos son muy prometedores; se han encontrado algunos con actividad más potente que la finasterida y la dutasterida, incluso se han probado como inhibidores del crecimiento de células cancerosas con resultados muy alentadores, los cuales han sido publicados en revistas especializadas.