



Universidad
Zaragoza



TRABAJO DE FIN DE GRADO

Reposicionamiento de fármacos: Nuevas estrategias en el tratamiento oncológico.

**Drug repurposing: New strategies in
cancer therapy**

AUTOR: ALBA HERNÁNDEZ RUIZ

DIRECTOR: MARÍA LUISA BERNAL RUIZ

Curso: 2019/2020

Departamento de Farmacología y Fisiología



Facultad de Medicina

ÍNDICE

1. Resumen	2
2. Abstract.....	3
3. Introducción	4
4. Objetivos.....	6
5. Material y métodos	6
6. Resultados.....	7
6.1 Reposicionamiento de fármacos	7
6.1.1 Ventajas.....	7
6.1.2 Limitaciones.....	8
6.1.3 Principales estrategias y herramientas en el reposicionamiento de fármacos	8
6.1.4 Situación actual del reposicionamiento de fármacos	10
6.2 Ejemplos de fármacos.....	10
6.2.1 Talidomida	10
6.2.2 Disulfiram.....	16
6.2.3 Metformina.....	26
6.2.4 Ácido acetilsalicílico.....	28
6.2.5 Itraconzaol	29
6.2.6 Clorpromazina	30
7. Discusión	32
8. Conclusiones	34
9. Bibliografía.....	35
10. Anexos	39

1. RESUMEN

El cáncer es uno de los principales problemas de salud en todo el mundo, con más de 18'1 millones de nuevos diagnósticos y 9'6 millones de fallecidos al año. El desarrollo de medicamentos contra el cáncer supone, un elevado consumo de recursos tanto en tiempo como en coste económico, a lo que además hay que añadir, el riesgo de no conseguir siempre la eficacia deseada. Por ello, el reposicionamiento o reutilización de fármacos ha surgido como una estrategia alternativa a la tradicional.

Esta estrategia consiste en la búsqueda de nuevas indicaciones de fármacos que en un principio fueron creados para una aplicación terapéutica diferente y pueden tener efecto en el tratamiento del cáncer.

Para conocer las principales características sobre el reposicionamiento de fármacos, así como los candidatos con mayor proyección, se ha realizado una revisión bibliográfica seleccionando los artículos de mayor relevancia y actualidad.

La principal ventaja de la reutilización de fármacos es una reducción de aproximadamente el 50% del tiempo y del coste en comparación con los métodos tradicionales. Sin embargo, también presenta limitaciones, requiere estudios adicionales y por supuesto cierta inversión económica, además de la elevada probabilidad de no superar con éxito todas las fases del desarrollo.

Uno de los primeros fármacos estudiados fue la talidomida que, en 2006 se aprobó para el tratamiento del mieloma múltiple. Su eficacia está asociada a su capacidad antiangiogénica, antiinflamatoria e inmunomoduladora. Le siguieron el disulfiram, cuya capacidad para inhibir la enzima aldehído deshidrogenasa (ALDH) es uno de los principales mecanismos por el cual podría ejercer sus efectos en tumores como el de mama, pulmón u ovario; la metformina, principal fármaco antidiabético, con resultados en estudios observacionales muy prometedores o el ácido acetilsalicílico (AAS) como fármaco quimiopreventivo.

Hasta el momento, se concluye que son necesarios más ensayos para dilucidar la aprobación de los que actualmente se están estudiando y continuar la búsqueda de nuevos candidatos que presenten posibilidades de ser reutilizados.

Palabras clave: Reposicionamiento de fármacos, reutilización de fármacos, antineoplásicos, cáncer, disulfiram, talidomida, metformina, aspirina.

2. ABSTRACT

Cancer is one of the main health problems worldwide, exceeding 18'1 million of new diagnoses per year and about 9'6 millions of deaths. The development of effective cancer therapies to decrease mortality rates is one of the leading milestones in drug development. The development of anti-cancer drugs involves high costs and several years, with the risk of not always yielding the desired activity. For this reason, repositioning drugs has emerged as an alternative strategy to the traditional one.

Drug repurposing refers to searching for a new indication of a drug which was originally approved for another disease and may have an effect in cancer treatment.

A bibliographic review, selecting the most relevant and actual articles, has been carried out to know the main characteristics of drug repositioning, as well as the candidates with the greatest projection.

A major advantage of drug repositioning is to undergo shorter pathways to approval and a reduced cost of approximately 50% less to compared with traditional methods. Nevertheless, it also has its limitations, such as the need to comply with the requirements for validation in a new clinical trial and further financial investment, in addition, of the likelihood of not successfully passing all stages of development.

Thalidomide was one of the first repurposed drug approved for the treatment of multiple myeloma in 2006. Its beneficial effects are associated with its anti-angiogenic, anti-inflammatory and immunomodulatory activity. Other studied drugs are Disulfiram, whose antineoplastic effects in breast, lung or ovarian cancer, has been attributed to its ability to inhibit the enzyme aldehyde-deshidrogenasa, Metformin, the main anti-diabetic drug, yielded promising results in observational studies or Acetylsalicylic Acid as a chemopreventive drug.

More trials are needed to elucidate approval of the drugs are currently being studied and to continue the search for new candidates that present possibilities of being repurposed.

Palabras clave: Drug repurposing, drug repositioning, cancer, disulfiram, thalidomide, metformin, aspirin.

3. INTRODUCCIÓN

El cáncer es uno de los grandes problemas de salud en todo el mundo. De acuerdo con las estadísticas se estima que en 2018 se diagnosticaron 18'1 millones de nuevos casos de cáncer a nivel global, y que las muertes por esta razón ascendieron a 9'6 millones (1). Se pronostica que en 2025 más de 20 millones de personas serán diagnosticadas de cáncer (2). Reducir la mortalidad por esta enfermedad es uno de los principales retos de la sociedad, los gobiernos, la sanidad y la comunidad científica, lo que supone un desafío en el desarrollo de fármacos contra el cáncer (2,3).

El desarrollo de un medicamento *de novo* es un proceso largo y costoso que incluye varias etapas. El proceso comienza, generalmente, con la investigación sobre la fisiopatología de la enfermedad y la identificación de proteínas o compuestos asociados a la enfermedad, conocidos como dianas moleculares o terapéuticas. Después se realiza la identificación de compuestos activos contra esas dianas terapéuticas y posteriores ensayos preclínicos y clínicos para llevar a cabo la optimización de su actividad biológica, la monitorización de su seguridad y toxicidad, y la caracterización farmacológica y especificidad. Los fármacos potencialmente activos se someten a varias evaluaciones experimentales en ensayos en líneas celulares, en animales y en humanos. Los compuestos que pasan satisfactoriamente las distintas etapas mencionadas y además se demuestra su eficacia terapéutica, son aprobados para su comercialización por un agente regulatorio, como es por ejemplo la FDA (Food Administration Drug) en Estados Unidos o la EMA (European Medicines Agency) en Europa (4).

El tiempo promedio para el desarrollo de un nuevo fármaco se ha incrementado considerablemente en los últimos años. En la década de 1990 la media de tiempo requerida para la creación de un fármaco, desde los experimentos iniciales hasta su uso en la clínica, era de 9'7 años. Desde la década de los 2000 en adelante, este tiempo medio se ha incrementado en casi 14 años y continúa en aumento (3).

Por otro lado, el coste medio en el desarrollo de un fármaco anticancerígeno es de aproximadamente 650 millones de dólares. Y aunque hay un aumento significativo en la financiación del desarrollo de fármacos nuevos, se observa que el número de éstos aprobados en oncología no ha aumentado significativamente, la FDA suele aprobar sólo de 10 a 20 cada año (Figura 1)(5). Por lo tanto, el coste medio para el lanzamiento de un nuevo medicamento se ha incrementado durante los últimos años, y el precio por tratamiento oncológico en un año puede ascender a 100.000 dólares. Este coste tiene un impacto extremadamente negativo tanto en la economía como en la sociedad (5).

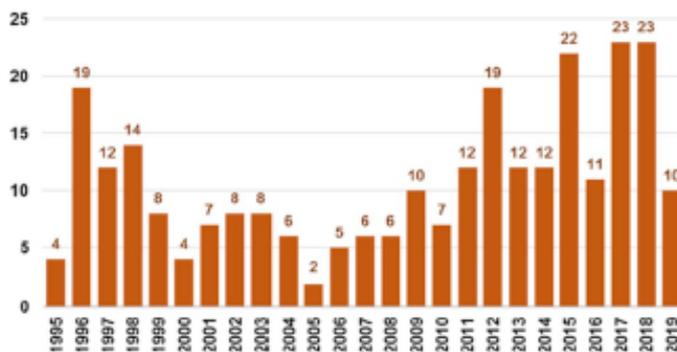


Figura 1. Número de fármacos aprobados por la FDA en oncología desde 1995 (5).

A pesar de los avances en farmacología, genómica ó química, y del desciframiento de vías de señalización esenciales en el desarrollo y progresión de los tumores o de la identificación de nuevos objetivos moleculares para el tratamiento del cáncer, la cantidad de fármacos ensayados que presentan fallos en una o varias etapas de su desarrollo es muy alta.

En 2017 había más de 10.000 ensayos clínicos que investigaban nuevas líneas terapéuticas en el cáncer (2). Sin embargo, un número reducido de fármacos candidatos avanzó con éxito y solo el 6'7% de los medicamentos llegaron a superar la fase I de los ensayos clínicos (3).

Este contexto refleja los problemas actuales en el desarrollo de fármacos antineoplásicos y ha impulsado la búsqueda de otras estrategias y otros fármacos por vías alternativas, que permitan terapias más eficaces y menos tóxicas, y que acorten el tiempo de elaboración y costes en el desarrollo de medicamentos contra el cáncer.

Actualmente, hay varias estrategias para hacer frente a las neoplasias. Estas incluyen cirugía, inmunoterapia, radioterapia y quimioterapia entre otras. No obstante, estos métodos no están exentos de efectos adversos graves, baja especificidad en el órgano diana e incapacidad para evitar la recurrencia o metástasis.

Por ello una nueva estrategia, relativamente reciente, ha surgido como alternativa a la vía clásica de desarrollo de fármacos en el cáncer. Se trata del reposicionamiento o reutilización de fármacos. Este término puede ser definido como la búsqueda de fármacos con aplicaciones terapéuticas novedosas y distintas a su indicación inicialmente prevista, y que habían sido desarrollados o aprobados para el tratamiento de otras enfermedades no neoplásicas. Esta alternativa permite utilizar los fármacos ya existentes, incluso el "rescate de fármacos" que han fallado en la clínica inicial y podrían ser beneficiosos en otra patología (6). Esto implica que ya no es necesario volver a invertir en su desarrollo y comercialización, con el consiguiente ahorro de recursos. Si además se consigue demostrar su utilidad en el cáncer con tiempo de procesamiento menor y menos costes la estrategia se presenta como prometedora (5,6). Por lo tanto, la idea de este trabajo es, tal y como se expresa en los objetivos, comprobar las ventajas e inconvenientes del reposicionamiento de fármacos y revisar los fármacos candidatos a ser reutilizados.

4. OBJETIVOS

El objetivo principal del trabajo es realizar una revisión bibliográfica sobre el estado actual de la investigación en el reposicionamiento de fármacos aplicado al cáncer.

Los objetivos secundarios son:

- Conocer las principales ventajas y limitaciones del reposicionamiento de fármacos.
- Describir las principales estrategias de desarrollo de fármacos reposicionados.
- Identificar los fármacos “reutilizados” o en vías de reposición con mayor potencial en el tratamiento del cáncer y sus indicaciones

5. MATERIAL Y MÉTODOS

Para la realización del trabajo se ha llevado a cabo una revisión sistemática de los estudios científicos publicados sobre el reposicionamiento de fármacos en el tratamiento del cáncer.

Se ha realizado una búsqueda de los artículos publicados en las bases de datos de PubMed y Science Direct. Los criterios de búsqueda fueron artículos a texto completo de los últimos 15 años, en inglés y en español.

Se realizó una primera búsqueda utilizando las palabras clave “drug repurposing”, “drug repositioning” y “cancer”. Con estos criterios se obtuvieron en Pubmed 1300 resultados, y en Science direct se obtuvieron 5900 resultados. De esta búsqueda se seleccionaron los artículos más relevantes y de tipo “review” con el fin de conocer el tema de forma general. Posteriormente se acotó la búsqueda, añadiendo a las anteriores, y con distintas combinaciones, las siguientes palabras clave: “Thalidomide”, “Disulfiram”, “Metformin” y “Acetylsalicylic acid” para encontrar información más extensa a cerca de cada fármaco.

Se revisaron los artículos más relevantes escogiendo finalmente un total de 57 artículos. Se han seleccionado los artículos más actuales, la mayoría pertenecen a los últimos 3 años, aunque dado que uno de los fármacos presentes en la revisión fue reposicionado en 2006 se han usado artículos de mayor antigüedad. De manera excepcional, la búsqueda se completó con la bibliografía de artículos que se consideraron de interés para el trabajo, alguno de los cuales son previos a las fechas seleccionadas.

6. RESULTADOS

6.1 REPOSICIONAMIENTO DE FÁRMACOS

El reposicionamiento de fármacos se basa en la identificación y desarrollo de nuevas indicaciones terapéuticas en fármacos ya conocidos. Concretamente, en la terapia oncológica, los fármacos reposicionados son aquellos que inicialmente no fueron creados para el tratamiento del cáncer pero que han mostrado poseer actividad antitumoral (2,3).

6.1.1 VENTAJAS

Son varias las ventajas que respaldan la reutilización de fármacos. Por un lado, este procedimiento permite acortar los tiempos en el proceso de desarrollo. En la mayoría de estos medicamentos se conoce su mecanismo biológico de acción y gran parte de sus objetivos moleculares. Además, en algunos ya existe experiencia clínica derivada de su indicación original y se dispone de información sobre su posología, los perfiles de farmacocinética y farmacodinamia, así como su toxicidad y posibles efectos adversos (7). Gran parte de estos medicamentos se pueden administrar de forma oral con buena tolerancia (5).

Algunas estimaciones indican que el tiempo promedio de desarrollo es de 6'5 años debido a que, en la mayoría de los casos, por su conocimiento previo, se puede evitar realizar las pruebas preclínicas e incluso la fase 1 de los ensayos clínicos (Figura 2)(4,8). Además, las etapas posteriores del proceso, como la fabricación, pueden reutilizarse. Por otro lado, se estima que para aprobar y comercializar un fármaco reposicionado se necesitan unos 300 millones de dólares (8). En consecuencia, supone que la reutilización de fármacos podría reducir el tiempo y el coste aproximadamente en un 50% en comparación con la creación *de fármacos de novo* (9).

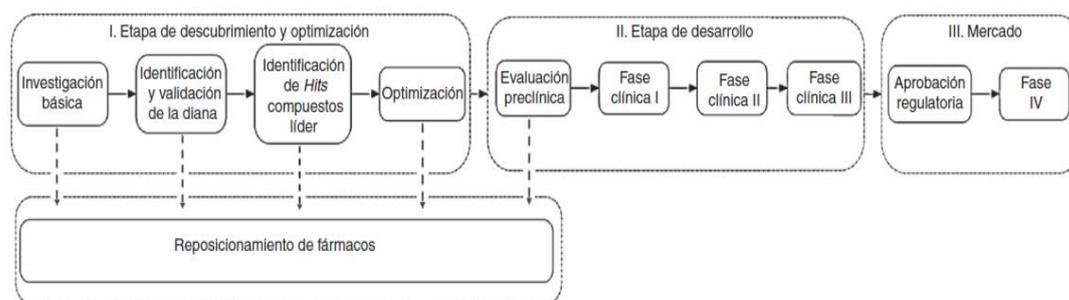


Figura 2. Principales etapas en el desarrollo de medicamentos (4).

Por otra parte, muchos de los potenciales fármacos que pueden ser reutilizados son medicamentos genéricos, lo que permite que tengan un coste más bajo en comparación con los fármacos recién comercializados bajo patente (5).

Debido a su mejor conocimiento es mayor el número de medicamentos que obtienen la aprobación para su comercialización. Un 30% de los medicamentos reposicionados son aprobados frente a algo menos del 10% de los fármacos *de novo*, lo que puede resultar un incentivo para impulsar a las empresas y farmacéuticas a apostar por la reutilización de fármacos (9).

6.1.2 LIMITACIONES

Aunque el reposicionamiento de fármacos permite simplificar y acelerar el proceso de desarrollo de medicamentos, puede ser necesario realizar una evaluación e inversión adicional para alcanzar la seguridad óptima en la indicación diferente. Conseguir la eficacia terapéutica en la nueva aplicación puede requerir usar el fármaco a dosis más altas o por un periodo de tiempo superior en comparación con la indicación original, lo que podría resultar en inesperados efectos secundarios (5).

Otro factor a tener en cuenta son las posibles diferencias epidemiológicas que supondrían tener que reevaluar el perfil de seguridad. Por ejemplo, el caso de que la indicación inicial sea en una enfermedad que suele aparecer en población más joven y los datos de seguridad clínica estén realizados en esa franja de edad, mientras que la nueva indicación sea para una enfermedad con mayor incidencia en la población anciana (10).

Además, la estrategia de reutilización de fármacos también tiene una probabilidad elevada de no completar con éxito todos los procesos. Un porcentaje del 50 al 60% de los fármacos candidatos en ensayos clínicos en fase II o III fallan por falta de eficacia. Sin embargo, como han sido sometidos a estudios preclínicos y ensayos de seguridad en fase I, y es posible que su perfil de seguridad se parezca al de la indicación original, su probabilidad de fallo asociado a la toxicidad del fármaco es menor (6).

El proceso de reposicionamiento de fármacos puede enfrentarse a obstáculos financieros. La mayoría de los medicamentos propuestos para el reposicionamiento son genéricos y no pueden volver a adquirir una nueva patente, por lo que los beneficios de su comercialización podrían no ser suficientes como para servir de incentivo a sus inversores y productores. Por otro lado, en aquellos medicamentos candidatos que todavía tienen la patente su investigación puede conllevar costes asociados elevados (10).

6.1.3 PRINCIPALES ESTRATEGIAS Y HERRAMIENTAS EN EL REPOSICIONAMIENTO DE FÁRMACOS

Los avances en el conocimiento sobre el cáncer han permitido el desarrollo de fármacos altamente específicos, dirigidos selectivamente contra dianas concretas. Sin embargo, aunque hay casos exitosos, muchas veces estos fármacos presentan efectos secundarios importantes y una eficacia reducida. Esto se debe, sobre todo, a la gran heterogeneidad genética de los tumores, los cuales son agrupaciones de células clonales de alta diversidad genómica y múltiples alteraciones a nivel molecular. Además, debido a estas características, los tumores tienen una elevada capacidad para desarrollar mecanismos de resistencia a los fármacos (1).

Para tratar estas limitaciones, el reposicionamiento de fármacos se apoya en la polifarmacología, que consiste en buscar fármacos multidireccionales que puedan interactuar directamente en varias dianas (1,4). Además, en general, los medicamentos reutilizados en monoterapia rara vez son efectivos, por lo que el reposicionamiento de fármacos apuesta por las terapias combinadas, es decir, asociar varios medicamentos reutilizados o añadirlos a citotóxicos conocidos para potenciar sus acciones y reducir sus dosis, disminuyendo así sus efectos secundarios (1,6).

Por lo tanto, uno de los principales retos de las estrategias del desarrollo de fármacos, es la identificación de compuestos que interactúen sobre las dianas moleculares deseadas pero que no interactúen en aquellas asociadas con efectos adversos.

Durante años el descubrimiento de fármacos se ha llevado a cabo de forma experimental, de hecho, el primer caso exitoso de reposicionamiento fue por identificación fortuita de las diferentes indicaciones del fármaco (4). Este proceso ha ido evolucionando y actualmente la estrategia por la que se apuesta es la del desarrollo de fármacos apoyado en los avances tecnológicos. Esto permite que el proceso se acelere y sea más sistemático (4).

A partir de la experiencia y estudios acumulados se han creado grandes bibliotecas o bases de datos. Éstas incluyen información sobre la patología molecular y la genética de las células cancerígenas, así como de los mecanismos de acción de los principios activos.

Para identificar fármacos y compuestos que permitan generar hipótesis y asociaciones con enfermedades se están usando nuevos enfoques. Estos se pueden subdividir en enfoques computacionales y experimentales, los cuales se usan generalmente de forma sinérgica (11). Algunos de estos métodos más representativos son los siguientes:

Métodos computacional o in silico: Se utilizan bases de datos públicas y algoritmos, inteligencia artificial y otras herramientas de bioinformática y técnicas de alto rendimiento para identificar redes de interacción entre fármacos y proteínas diana que permitan establecer hipótesis de reutilización:

- **Búsqueda basada en la literatura:** esta técnica usa grandes bases de datos donde se reúnen ensayos clínicos e información de fármacos que han presentado evidencia de tener actividad antineoplásica, ya sea en estudios *in vivo* o *in vitro*. Se han desarrollado programas informáticos que permiten establecer interrelaciones entre la literatura científica y los objetivos. Actualmente, en oncología uno de los proyectos más destacados por el cual se ha creado una de las mayores bases de datos, es el proyecto ReDo (The Repurposing Drug in Oncology). Su información integra un total de 268 fármacos que cumplen una serie de criterios (1).
- **Búsqueda basada en la actividad:** Se trata de colecciones de compuestos aprobados e investigados, para hacer una búsqueda sistemática de aquellos que sean activos ante diferentes objetivos. Por ejemplo, búsqueda de fármacos con acción dirigida contra la modulación de ciertas proteínas o vías de señalización (12).
- **Búsqueda basada en los efectos del fármaco a nivel ómico:** Son bases de datos que integran información obtenida del estudio sobre los sistemas celulares a un nivel concreto como es la transcriptómica, la proteómica, la epigenómica o la metabolómica. Por ejemplo, la transcriptómica supondría comparar la expresión de genes transcritos en una célula o tejido enfermo, antes y después del tratamiento con un fármaco. Un ejemplo es el Mapa de Conectividad (CMap), se trata de una colección masiva de perfiles de expresión genética de líneas celulares tratadas con más de mil fármacos para poder predecir e identificar medicamentos y objetivos que puedan tener potencial en la reutilización (1,12).
- **Búsqueda basada en datos relacionados con la enfermedad y la genómica:** La sensibilidad de las líneas celulares tumorales a muchos de los compuestos puede predecirse a través de las características genómicas de dichas líneas celulares, por ello, una de las ideas principales de este método es identificar

genes cuyos niveles de expresión están relacionados con la enfermedad y que se comporten como objetivos “farmacológicos” (12,13).

- **Acooplamiento molecular computacional o “docking”:** Esta estrategia se basa en conocer, mediante la informática, la estructura tridimensional de las moléculas para predecir su complementariedad con un receptor o ligando (4,11).

Métodos experimentales: para la identificación de fármacos se pueden usar las técnicas de cribado biológico de alto rendimiento (o pantallas biológicas de alto rendimiento, en inglés High-throughput screens). Para ello, utilizan robots capaces de evaluar en pocas horas colecciones de células con miles de compuestos activos o moléculas. De este modo, se analiza la capacidad farmacológica y selectividad de grandes bibliotecas de productos químicos sobre las dianas objetivo (11).

En definitiva, estos métodos permiten, por un lado, analizar gran cantidad de datos y, por otro lado, acortar el número de ensayos que se harían si no se hubiera hecho esta selección previa de los compuestos, pero es solo una primera fase de evaluación y debe de combinarse con posteriores ensayos clínicos que validen las predicciones.

6.1.4 SITUACIÓN ACTUAL DEL REPOSICIONAMIENTO DE FÁRMACOS

En los últimos años ha ganado apoyos la estrategia de reutilización de fármacos y en la actualidad más de 270 fármacos están siendo analizados debido a su posible actividad antitumoral. De estos, el 29% está incluido en la lista de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la Salud (WHO). Además, el 75% son fármacos genéricos y aproximadamente el 57% ha mostrado actividad antineoplásica en ensayos clínicos en humanos (9).

Aunque aún existen retos en la estrategia de reposicionamiento de fármacos, hay claras ventajas que apoyan este enfoque y son varios los que han demostrado su eficacia antineoplásica. Algunos ya han logrado la aprobación para su uso clínico como la talidomida y otros muchos han mostrado resultados positivos en ensayos preclínicos y clínicos (14).

6.2 EJEMPLOS DE FÁRMACOS

6.2.1 TALIDOMIDA

Uno de los ejemplos más clásicos del reposicionamiento de fármacos es la talidomida. Es un derivado del ácido glutámico que se desarrolló y comercializó en 1957 como sedante, cuatro años más tarde se autorizó su venta como tratamiento antiemético de la hiperémesis gravídica. Poco después, se observó que generaba severos efectos teratógenos en los recién nacidos de embarazadas que lo habían tomado. Entre estos efectos se documentaron malformaciones congénitas extremadamente infrecuentes de miembros, tales como amelia (ausencia de toda una extremidad), focomelia (pérdida o acortamiento grave de las extremidades causada por la ausencia de huesos o músculos), así como deformidades de los órganos internos, labio leporino, paladar hendido, ojos y oídos anormales, entre otras. Aunque la cifra de afectados a nivel mundial no se conoce con exactitud, se estima la existencia de más de 10.000 recién nacidos con malformaciones atribuidas a la talidomida (15). Como consecuencia, en el año 1961 fue retirado del mercado progresivamente, siendo en España prohibida su venta oficialmente en 1963.

Años más tarde se demostró que la talidomida tenía propiedades inmunomoduladoras debido a su capacidad de inhibir la producción de TNF- α , por ello en 1998 la FDA aprobó la talidomida para el manejo agudo y como terapia de las manifestaciones cutáneas del eritema nudoso leproso (ENL) (16). Basado en estos efectos, el fármaco ha sido utilizado desde entonces para el tratamiento de trastornos de la piel, enfermedades infecciosas, así como diversos trastornos inmunológicos y reumatológicos (2).

En 1994 se descubrió que la talidomida inhibía el FGF (Factor de crecimiento de fibroblastos), lo que podría proporcionarle propiedades antiangiogénicas y anticancerígenas. Tras varios ensayos positivos y desde 2006, la talidomida está aprobada por la FDA en combinación con dexametasona en el tratamiento de pacientes con Mieloma Múltiple (17).

MIELOMA MÚLTIPLE Y TALIDOMIDA

El mieloma múltiple representa el 1% de todas las neoplasias, y aproximadamente el 10% en comparación con el resto de cánceres hematológicos (18).

Se trata de una proliferación maligna clonal de células B caracterizada por la infiltración de la médula ósea de células plasmáticas malignas que producen la proteína M en exceso. La media de edad al diagnóstico es de 65 años y la supervivencia media es de 3 años, aunque se han documentado casos de supervivencias superiores a 10 años (9). La enfermedad se caracteriza por afectación renal debido a la presencia de la proteína monoclonal en orina, por lesiones osteolíticas en el hueso, anemia, hipercalcemia e infecciones, siendo el síntoma más frecuente el dolor óseo (19).

En 1999, Singhal y col. publicaron el primer estudio que demostró la eficacia de la talidomida en el mieloma múltiple refractario (17). Este estudio se realizó en 84 pacientes con mieloma refractario a quimioterapia, después de 12 meses de seguimiento en tratamiento con talidomida la supervivencia ascendió al 58%. La respuesta positiva se midió con tres parámetros: la disminución en los niveles de paraproteína en suero y orina, la disminución de células plasmáticas en médula ósea y el aumento de niveles de hemoglobina (18).

En 2003 un estudio posterior realizado por Weber y col. estableció que había una respuesta mayor al tratamiento con talidomida cuando se le añadía dexametasona. El estudio incluyó a 28 pacientes con mieloma múltiple, de estos la mitad recibió tratamiento únicamente con talidomida y a la otra mitad se le añadió dexametasona. El porcentaje de pacientes que mostraron una respuesta positiva al tratamiento de talidomida fue de un 36% frente a un 72% con la terapia combinada. En este último grupo, un 16% de los pacientes experimentó una remisión completa. Cinco de los pacientes incluidos en el estudio fallecieron a consecuencia del mieloma múltiple, infecciones o un evento tromboembólico (18).

Estos resultados establecieron las bases para investigaciones futuras y la consecuente aprobación de talidomida con sus respectivas combinaciones para el tratamiento del mieloma múltiple.

El efecto de la talidomida en el tratamiento del mieloma múltiple está asociado a su capacidad antiangiogénica, antiinflamatoria e inmunomoduladora.

MECANISMO DE ACCIÓN

- **Efecto antiangiogénico: Inhibición de la síntesis de VEGF y FGF- β**

En el crecimiento y metástasis de los tumores juega un papel vital la angiogénesis. El proceso de angiogénesis consiste en una serie de pasos consecutivos que conducen, en último lugar, a la formación de neovasos y que implican: la degradación de la membrana basal y matriz extracelular, migración de células endoteliales hacia el estímulo angiogénico, proliferación de células endoteliales y maduración, así como el reclutamiento de pericitos y células de músculo liso. Para llevar a cabo la inducción de la angiogénesis las células endoteliales liberan factor de crecimiento endotelial (VEGF) y factor de crecimiento de fibroblastos (FGF- β). En las neoplasias hematopoyéticas, y más concretamente, en el mieloma múltiple se encuentran elevados estos factores (16,17). Su aumento se debe a la interacción entre las células del mieloma múltiple y las células del estroma de la médula ósea que conlleva la activación de la secreción de factores VEGF y FGF- β y por lo tanto, la activación formación excesiva de vasos irregulares y tortuosos. El incremento progresivo de la neovascularización en médula ósea se correlaciona con las etapas avanzadas del cáncer y un mal pronóstico (18).

Diferentes estudios en líneas celulares endoteliales humanas han demostrado que la talidomida tiene capacidad de inhibir la secreción de VEGF y FGF- β (17). Se ha demostrado que los pacientes con mieloma múltiple y una respuesta positiva a la talidomida, es decir, una disminución de los niveles de paraproteína, han presentado una reducción de la densidad de microvasos en la médula ósea (16). En estos estudios no solo disminuyó el número de capilares, sino que además aumentó la adhesión celular al colágeno estromal, que dificulta la angiogénesis (16). Se ha sugerido que la talidomida limita esta función de las células endoteliales al inhibir la unión del factor de transcripción SP-1 a la región promotora del gen VEGF (16).

La restricción de la excesiva formación de vasos sanguíneos supone, además, la formación controlada de vasos correctos y funcionantes, que permiten una mejor perfusión del tumor y por tanto, una mayor concentración y eficacia de sustancias citotóxicas que llegan hasta el tumor. Este hecho es especialmente útil en la terapia combinada de talidomida con otros agentes quimioterápicos (20)

- **Modula el complejo de proteínas NF- κ B**

El complejo de proteínas NF- κ B se encuentra en estado inactivo en el citosol de las células debido a su unión con las proteínas inhibidoras I κ B. Varios estímulos como la respuesta inflamatoria o el TNF- α desencadenan la activación de la enzima quinasa I κ B (IKK), que fosforila a I κ B dando lugar a la disociación del complejo NF- κ B-I κ B y permitiendo la traslocación del NF- κ B al interior del núcleo, donde se une a secuencias específicas de genes promotores en el ADN y estimula su transcripción. Los productos de esos genes incluyen citocinas, quimiocinas, moléculas de adhesión y proteínas implicadas en el crecimiento celular (16). NF- κ B regula, por tanto, el crecimiento, la diferenciación celular y la apoptosis en líneas y tejidos celulares (21).

Una activación descontrolada de NF- κ B, como ocurre en el mieloma múltiple (MM), facilitaría la progresión tumoral, aunque el papel de este en la patogénesis del mieloma múltiple no está completamente caracterizado. Se ha demostrado que la adhesión de las células tumorales del MM a las células del estroma de la médula ósea (BMSC) induce el aumento de la secreción de la interleucina IL-6, que depende de la transcripción de NF- κ B (22). Esta interleucina es el principal factor de crecimiento y supervivencia de las células del mieloma múltiple, y les confiere resistencia a la apoptosis a través de vías

de señalización de JAK/STAT y MAPK. La talidomida es capaz de inhibir la activación descontrolada de NF- κ B al evitar la fosforilación de I κ B, alterando así significativamente los niveles de IL-6 y la posterior supervivencia de la célula tumoral (16).

- **Inhibición de la producción del factor de necrosis tumoral (TNF- α)**

El TNF- α es una citoquina proinflamatoria clave en el desarrollo y supervivencia del mieloma múltiple. Se encuentra desregulado en muchos tipos de cáncer, donde modula la liberación de citoquinas y factores de crecimiento de las células tumorales y estromales. Además, TNF- α , que es secretado por las células mielomatosas, activa NF- κ B en las células estromales de la médula ósea (BMSC), por lo tanto, es una regulación directa de la transcripción y secreción de IL-6 en BMSC. La talidomida acelera la degradación del ARNm productor de TNF- α , controlando así su producción (17,22).

- **Modula la densidad de moléculas de superficie**

Las células tumorales y del estroma, tras su interacción y activación, producen numerosas citocinas con capacidad para promover el crecimiento tumoral e inducir la angiogénesis.

El factor NF- κ B desregulado en el mieloma múltiple, induce la formación excesiva de moléculas de superficie, como las moléculas de adhesión intracelular- 1 (ICAM-1) y vascular (VCAM-1), en las células cancerígenas y del estroma de la médula ósea, lo que favorece el aumento de la adhesión de estas células y su activación (22). La talidomida restringe esta interacción mediante la modulación selectiva de la densidad de las moléculas de superficie. La disminución de la adhesión conlleva una menor activación de las células así como de las vías de señalización, con la consiguiente reducción de producción de citocinas e inducción de la apoptosis (21,23).

- **Activación de células citotóxicas T y NK**

La talidomida aumenta el número absoluto de células NK y actúa como coestimuladora de los linfocitos Th1, que llevan a cabo la secreción de las citocinas IL-2 y IFN- γ . A su vez, estas citocinas se encargan de potenciar más la respuesta inmune de las células T y NK y por lo tanto, la lisis de las células tumorales mediada por linfocitos (1,17,19).

- **Regulación de la expresión de citocinas**

La secreción al microambiente de la médula ósea de ciertas citocinas, por parte de las células del mieloma y/o las células estromales, puede fomentar el crecimiento y la supervivencia tumoral. La talidomida tiene la capacidad para regular la secreción y actividad de estas citocinas. Por un lado, inhibe la interleucina IL-1 β y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) y por otro, activa la citocina IL-10, ejerciendo así un efecto inmunomodulador (1,2).

- **Produce daño oxidativo**

Puede inhibir directamente el crecimiento de células del mieloma, probablemente a través de radicales libres que causan daño oxidativo, mecanismo que se ha postulado que puede estar implicado en la teratogenicidad inducida por talidomida (21).

- **Inducción de la apoptosis o bloqueo de las células en fase G1 del crecimiento**

Los tumores consiguen su expansión clonal y crecimiento, mediado en parte, por la evasión de la apoptosis. La talidomida es capaz de detener el crecimiento de las células en fase G1. Se cree que el cese de la progresión en el ciclo celular puede estar

relacionada con la supresión del factor NF- κ B ya que se ha identificado que este factor promueve la transcripción de la ciclina D1, clave en la transición de la fase G1 a S (2). La talidomida también disminuye la expresión de Bcl-2 en sangre periférica y en medula ósea de pacientes con mieloma múltiple. Bcl-2 pertenece a una familia de proteínas encargada de la supresión de la apoptosis, con su inhibición se consigue mantener el mecanismo de apoptosis y disminuir la expansión clonal (2).

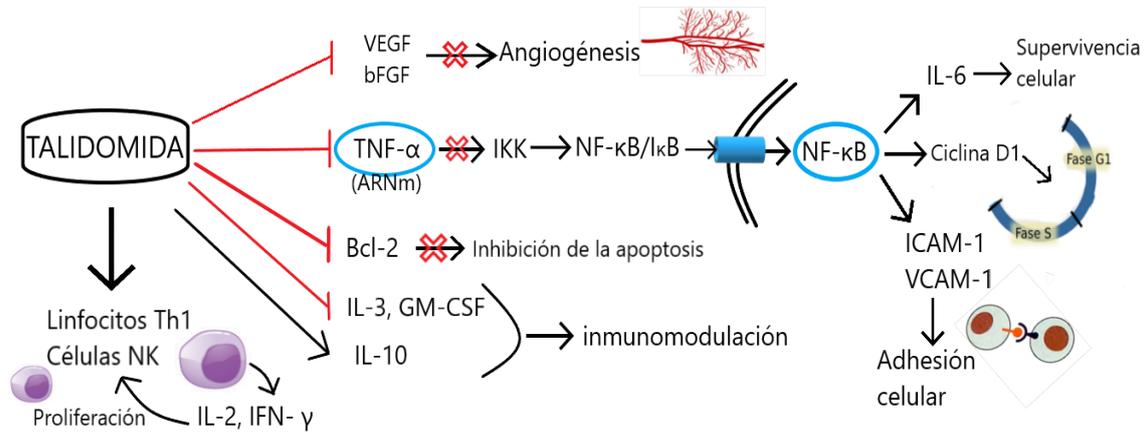


Figura 3. Principales mecanismos de acción de la talidomida en el tratamiento del cáncer.

Aunque el mecanismo de acción explicado previamente expone, principalmente, el modo de actuación de la talidomida en el mieloma múltiple, se cree que su potencial actividad anticancerígena en otros tipos de tumores podría ser ejercida por mecanismos similares. Por lo tanto, el enfoque actual de la terapia con talidomida contra el cáncer persigue una triple acción: aumentar la respuesta inmune antitumoral, inducir la apoptosis de las células tumorales e inhibir la angiogénesis descontrolada (5) (figura 3).

POTENCIALES INDICACIONES ANTITUMORALES DE LA TALIDOMIDA

CÁNCER DE PULMÓN

Varios son los estudios que respaldan el futuro de la talidomida en el tratamiento del cáncer de pulmón. Un estudio clínico evaluó la seguridad y efectividad del tratamiento combinado de talidomida más quimioterapia en el cáncer de pulmón avanzado y sugirió que era seguro y efectivo (24). Por otro lado, el tratamiento con talidomida y gefitinib es una estrategia prometedora en el tratamiento de los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP). Gefitinib ha sido en los últimos años el tratamiento de elección en el tratamiento de CPCNP con mutación EGFR, sin embargo, cerca de un 50% de los pacientes adquiere resistencias a este fármaco. Xia y col. han demostrado que la combinación con talidomida presenta efectos sinérgicos y proapoptóticos tanto en el cáncer de pulmón sensible a los inhibidores tirosina quinasa (gefitinib) como en el resistente, mejorando así la respuesta al tratamiento (25).

En un ensayo multicéntrico en fase II en pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas con mal pronóstico, se añadió talidomida a la combinación estándar de quimioterapia (carboplatino y etopósido) y también se utilizó como terapia de mantenimiento. La pauta fue bien tolerada, no hubo aumento de la toxicidad relacionada con la quimioterapia y la tasa de pacientes que tuvieron una respuesta global a la terapia fue del 68% (95% CI 46-85%), de ellos, un 20% tuvieron remisión completa y un 48%

remisión parcial. Estos resultados son prometedores para continuar con su estudio con una fase III (5,26).

CÁNCER DE MAMA

Una diversidad de agentes quimioterápicos ha demostrado ser eficaz en el tratamiento del cáncer de mama, si bien, no sin producir efectos secundarios debido a las elevadas dosis requeridas. De Souza y col. estudio el efecto de añadir talidomida a la terapia convencional de carboplatino en modelos experimentales de animales con cáncer de mama. La terapia dual de carboplatino más talidomida logró, a través de un efecto citotóxico directo, una disminución significativa del tamaño tumoral del 62% en comparación con el tratamiento de carboplatino en monoterapia, que redujo el volumen tumoral en un 46%. El número de metástasis en los pulmones fue significativamente menor en el grupo tratado con la terapia combinada que en el grupo control ($P < 0'001$). Además, la caquexia producida durante la quimioterapia fue menor en los animales a los que se les añadió talidomida al tratamiento (27).

CÁNCER DE PRÓSTATA

Varios estudios se han llevado a cabo para comprobar la efectividad en el cáncer de próstata. Una revisión sistemática, en la que se incluyeron 3 estudios clínicos randomizados y un total de 201 pacientes, analizó la eficacia y seguridad de docetaxel más talidomida frente al tratamiento único con docetaxel en el cáncer de próstata andrógeno-independiente. Este estudio concluyó que, la combinación con talidomida mostraba mejor pronóstico de supervivencia y curación y una mayor reducción del PSA que el grupo que solo recibió docetaxel (28).

CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES

Ali y col. realizaron un ensayo clínico en fase 2 en pacientes con carcinoma de células renales no candidatos a otros tratamientos. En el estudio se incluyeron 80 pacientes, los cuales recibieron bajas dosis de talidomida diaria (400 mg/día). Los resultados mostraron una respuesta parcial en el 47'5% de los pacientes a los 6 meses, sin embargo, esta respuesta fue inferior en comparación a la que se obtiene con el fármaco de primera línea. Por otro lado, aunque la mayoría de los pacientes tuvieron efectos secundarios leves, en un 20% del total de los pacientes se redujo la dosis de talidomida debido a que mostraron efectos tóxicos más severos (29).

Aunque la talidomida en los tumores sólidos parece ser menos eficaz que en el mieloma múltiple, es objeto de numerosos estudios clínicos en diversos tipos de cáncer y su actividad en algunos de ellos parece ser prometedora, sobre todo, cuando se administra junto con otros agentes antineoplásicos. Ya que en estos casos se combinan los efectos beneficiosos de los dos tratamientos mientras que se minimizan los efectos secundarios. Más estudios son necesarios para esclarecer su actividad antineoplásica (5).

EFECTOS SECUNDARIOS

La administración de talidomida no está exenta de efectos adversos. Además de su efecto teratógeno, produce otros efectos secundarios dosis-dependiente que suelen presentarse con elevada frecuencia (5,17):

- Los síntomas neurológicos se han observado en el 75% de los pacientes, representados por somnolencia, mareos, alteración de la conciencia, neuropatía periférica o temblor.

- Los síntomas gastrointestinales incluyen estreñimiento, náuseas y vómitos, presentes hasta en un 66% de los pacientes.
- En el 60 % se observaron síntomas generales que incluyen fatiga, pérdida de peso, dolor de cabeza o fiebre.

En general son efectos leves y bien tolerados. Sin embargo, aproximadamente en un 10% de los pacientes se han advertido efectos adversos más graves como trombosis venosa profunda o leucocitopenia (17).

ANÁLOGOS DE LA TALIDOMIDA

Tras la aprobación de la talidomida y sus resultados positivos en el mieloma múltiple se propició el desarrollo de análogos de la talidomida. Entre ellos lenalidomida y pomalidomida, fármacos conocidos como inmunomoduladores, con un mejor perfil de seguridad y mayor eficacia (9).

Estos fármacos poseen una potencia de 50 a 200 veces superior a la talidomida para estimular a los linfocitos T y células NK y para disminuir la adhesión de células clonales del mieloma múltiple al estroma de la médula ósea (30).

La lenalidomida fue aprobada en el tratamiento del mieloma múltiple en pacientes en recaída, refractarios a terapias previas o que no son aptos para el trasplante. Varios estudios respaldan su utilización. En combinación con dexametasona posee incluso mayor actividad, logrando un 60% de respuestas y una supervivencia libre de progresión cercana al año (30). Los efectos secundarios más frecuentes que se han recopilado son neutropenia, trombocitopenia y tromboembolismo venoso (18).

Pomalidomida fue aprobado en 2013 como tratamiento en los casos de mieloma múltiple recurrente y/o refractario. Los efectos secundarios más destacados fueron infecciones, neutropenia, trombocitopenia y fatiga (18).

Los efectos secundarios leves de la talidomida, como son la somnolencia, el estreñimiento o la neuropatía periférica, se presentan con menor frecuencia en los pacientes tratados con los análogos (30). Sin embargo, estos pacientes deben de ser monitorizados por el riesgo de infecciones y por la posibilidad de complicaciones cardiovasculares y trombóticas. A pesar de los efectos adversos que pueden generar, un estudio en el que se examinaron 1146 pacientes para evaluar las muertes tóxicas durante el tratamiento de inducción con talidomida, lenalidomida y bortezomib demostró una reducción significativa de la mortalidad relacionada con la toxicidad en comparación a la quimioterapia convencional (9).

6.2.2 DISULFIRAM

El disulfiram (DSF) es uno de los principales fármacos con un futuro prometedor en el tratamiento del cáncer. Este fármaco fue descubierto de forma fortuita en la década de 1930 cuando se observó que los trabajadores de una fábrica, en donde se usaba el disulfiram como agente industrial, experimentaban síntomas desagradables, que pasaban a ser de mayor intensidad tras el consumo de alcohol. Tras varios ensayos se confirmaron sus propiedades antialcohólicas, y en 1948, la FDA aprobó el disulfiram como tratamiento coadyuvante en programas de deshabituación de la dependencia al alcohol (31).

Tras la ingesta de alcohol, el etanol se transforma en acetaldehído por acción de la alcohol deshidrogenasa, después la aldehído deshidrogenasa (ALDH) convierte el

acetaldehído en acetato (figura 4). El disulfiram ejerce su efecto a través de la inhibición irreversible de la aldehído deshidrogenasa (ALDH), por lo tanto, en presencia del fármaco, el acetaldehído no puede ser metabolizado y se acumula en el cuerpo, produciendo una rápida reacción de malestar intensa caracterizada por erupción cutánea, sudoración profusa, náuseas y vómitos, dolor de cabeza e incluso taquicardias e hipotensión (31,32).

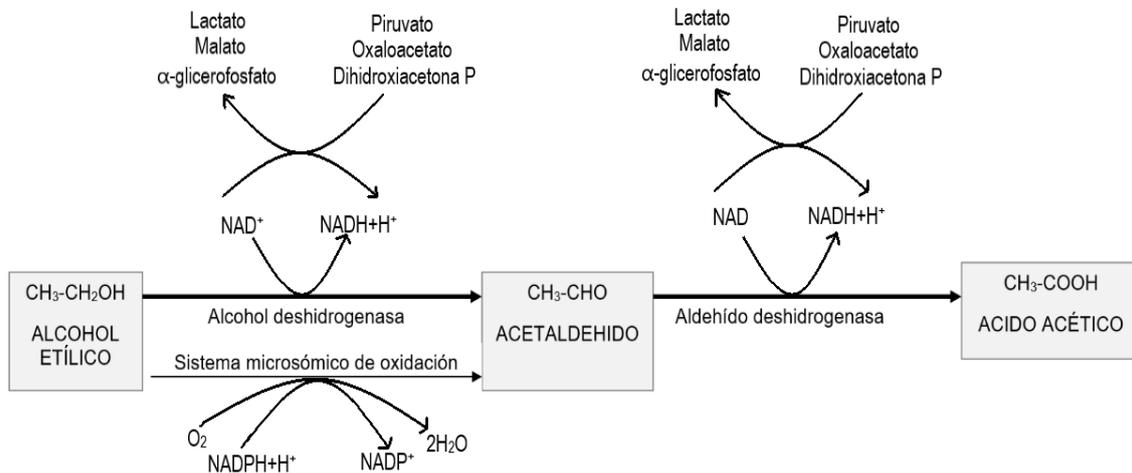


Figura 4. Metabolismo del alcohol etílico

Años después de su descubrimiento, el disulfiram ha sido ampliamente investigado por su potencial actividad antitumoral. Este posee una farmacocinética bien establecida y un excelente perfil de seguridad, ya que dosis elevadas de disulfiram (hasta 6 g/día) tienen una baja toxicidad en humanos (31).

El DSF se descompone en condiciones ácidas en dos moléculas de dietil-ditiocarbamato (DDC), éstas tienen una gran reactividad y le confieren dos de las principales propiedades al DSF. La primera es, su capacidad para quelar metales y formar complejos estables, y la segunda, su alta afinidad por las proteínas con grupos tiol (33).

En los últimos años, la evidencia científica que analiza el DSF como fármaco contra las neoplasias malignas se ha ido acumulando y, actualmente, hay numerosos ensayos clínicos en curso. Los estudios científicos muestran que el DSF tiene capacidad para inducir la apoptosis y disminuir la proliferación celular en una gran variedad de tumores como es el melanoma, el cáncer de mama, el cáncer de pulmón, páncreas, leucemias y glioblastoma entre otros (31,34).

EFFECTO COMBINADO CON COBRE U OTROS METALES

En las últimas décadas ha habido un creciente interés por caracterizar la implicación del cobre y otros metales en el cáncer. El cobre, principalmente, y otros iones como el zinc, se considera que tienen un papel fundamental en la regulación del crecimiento de las células tumorales y progresión de neoplasias, debido, primordialmente, a su papel como cofactores en varias vías bioquímicas endógenas, implicadas en la formación de enzimas catalíticas y estructuras proteicas (31,32).

El cobre es un ion presente en el cuerpo humano de forma abundante y se ha demostrado que los pacientes con ciertos tipos de tumores pueden tener la distribución de cobre alterada mostrando elevados los niveles de cobre en suero y en tejidos

neoplásicos. Por ejemplo, se halló que aproximadamente el 60% de los pacientes con cáncer de mama tenían niveles elevados de cobre en suero (promedio: 3'25µg/ml) en comparación con los sujetos sanos que presentaron un promedio de 2 µg/ml (32). En contraste al cobre, se encontró que los niveles de zinc en el suero y tejidos estaban disminuidos en algunos tumores, e inversamente relacionados con la proliferación, apoptosis y metástasis tumoral (31,32).

El disulfiram en el cuerpo es metabolizado y convertido en dietilditiocarbamato (DDC), el cual puede quelar fuertemente los iones de cobre (cationes divalentes) y formar el complejo Cu (DDC)₂. (35). Al administrar DSF, debido a que las concentraciones de cobre son mayores en los tejidos tumorales frente a los tejidos normales, puede dar como resultado mayores cantidades del complejo Cu (DDC)₂ selectivamente en las células cancerosas. En relación con la formación del complejo se investigó la administración conjunta de DSF más cobre exógeno y se demostró que las concentraciones intratumorales tenían elevada capacidad citotóxica (35). Normalmente el ratio 1:2 (metal : ditiocarbamato) es lo más usado (33). Una vez en el interior de la célula, la unión del DSF y sus metabolitos a los iones metálicos puede alterar las actividades enzimáticas dependientes de cobre o zinc y modificar los procesos de angiogénesis tumoral o incrementar el estrés oxidativo intracelular, entre otros efectos. La mayoría de los ensayos clínicos concluyen que el efecto antineoplásico del DSF es más prominente cuando se combina con cobre antes de darlo a los pacientes (34).

MECANISMOS DE ACCIÓN

- Inhibición del sistema ubiquitina-proteasoma (SUP)

El sistema de ubiquitina-proteasoma es un mecanismo muy importante en el mantenimiento de la homeostasis proteica ya que está implicado en la degradación de proteínas endógenas. Este sistema mantiene una expresión equilibrada de las proteínas reguladoras del ciclo celular y de la función normal de la célula. La inhibición de la actividad del proteasoma perturba el metabolismo proteico y provoca la acumulación de proteínas poliubiquitinadas y agregados de proteínas citotóxicas (31,33).

La actividad antitumoral del disulfiram a través de la inhibición del proteasoma es dependiente del cobre. Se ha demostrado que el complejo formado por DSF y cobre (Cu (DDC)₂) puede inhibir el sistema ubiquitina-proteasoma y ejercer así un efecto citotóxico sobre la célula cancerosa que conduce a la muerte de la célula tumoral (34).

El proteasoma es un complejo proteico 26S formado por dos componentes principales: una subunidad multiproteica 20S, que hace la función de núcleo catalítico y una subunidad multiproteica 19S con función reguladora. Aunque lo primero que se pensó fue que DSF inhibía a todo el complejo 26S, un estudio posterior señaló que el disulfiram podía ser capaz de inhibir directamente la subunidad del proteasoma 20S *in vitro* a concentraciones farmacológicas bajas (32,36).

Skrott y col. han demostrado, recientemente, que el complejo Cu (DDC)₂ puede no inhibir directamente los proteasomas, sino que podría dirigirse también a la vía p97-NPL4-UFD1 (35,37). La segregasa p97 es una ATPasa citosólica con una función esencial en la homeostasis proteica en el sistema ubiquitina proteasoma. Está implicada en la degradación de las proteínas mal plegadas asociadas a la membrana del retículo endoplásmico (ERAD) o de la membrana externa mitocondrial (MAD). p97 participa en la retrotranslocación de éstas al citosol junto con proteínas de canal y otros cofactores, entre los que destacan el NPL4 y UFD1. En el citosol, la proteína de localización de proteínas nucleares 4 (NPL4), presenta un dominio C-terminal de unión a proteínas

diana ubiquitinadas y otro de unión a UFD1. El complejo NPL4-UFD1 se une al dominio N-terminal de p97 creando un complejo proteico que presenta las proteínas al sistema ubiquitina proteasoma para llevar a cabo su degradación (37,38).

Una vez en el interior de la célula, el metabolito activo de disulfiram asociado al cobre (Cu (DDC)_2), se une a NPL4 y lo inactiva. Esto ocasiona la deshabilitación de la vía segregasa p97 y acumulación de proteínas mal plegadas que induce a la muerte celular (32,37). Por tanto, los estudios realizados hasta ahora apuntan al sistema ubiquitina proteasoma como una diana clave del DSF.

- **Mecanismos epigenéticos**

Los mecanismos epigenéticos, entre los que se incluyen la metilación del ADN o la modificación de histonas, están fuertemente implicados en la regulación del desarrollo tumoral. El potencial efecto de DSF en la epigenética de las células cancerosas ha sido ampliamente investigado.

La presencia en la molécula de disulfiram de grupos sulfhírilos altamente reactivos con grupos funcionales tiol le confiere la capacidad para bloquear eficazmente el sitio activo de distintas enzimas. Varios estudios demuestran que DSF y sus derivados podrían inhibir la actividad de la enzima ADN metiltransferasa, imprescindible para que se produzca el proceso de metilación (9).

Un ejemplo donde se demostró este mecanismo fue en el cáncer de próstata, en donde, el receptor de estrógeno- β (ER- β), que es un supresor tumoral, se encuentra suprimido epigenéticamente por la hipermetilación de su promotor. Se demostró que el DSF inhibe la ADN metiltransferasa y al hacerlo, previene la proliferación de células del cáncer de próstata a través de la reexpresión del supresor tumoral ER- β . El estudio llevado a cabo por Sharma y col. comprobó en un modelo de ratones con xenoinjerto que el volumen del tumor disminuyó en un 24% tras el tratamiento con DSF y aumentó la expresión de ER- β (31,39).

Además, Lin y col. sugirieron que el DSF puede actuar como inhibidor de la ADN metiltransferasa 1 (DNMT1) en células de cáncer de próstata, resultando en una reactivación de genes supresores de tumores epigenéticamente silenciados por la metilación y la consecuente inhibición del crecimiento de las células cancerosas (31).

- **Inhibición de aldehído deshidrogenasa (ALDH)**

La ALDH pertenece a una superfamilia de enzimas capaz de catalizar aldehídos endógenos y exógenos. Se encuentra expresada de forma constitucional en las células, principalmente en el hígado, riñón, mama, útero y cerebro, donde tiene un papel esencial en la síntesis de moléculas importantes para la proliferación, diferenciación y supervivencia celular (33). Disulfiram y sus metabolitos tienen una actividad inhibitoria de la enzima ALDH bien caracterizada.

o Inhibición de las células madre cancerígenas por la ALDH

Las células madre cancerígenas (CMC) son una subpoblación de células tumorales capaces de autorrenovarse y diferenciarse, asociadas con la recurrencia del cáncer y el desarrollo de la resistencia tumoral a los tratamientos farmacológicos o la radioterapia (35).

Datos de varios estudios han publicado que las células madre cancerosas a menudo sobreexpresan ALDH, cuya actividad está involucrada en la supervivencia y desarrollo

del cáncer (35). Experimentalmente, la alta expresión de ALDH se halla en relación con la formación de tumores xenoinjerto en ratones desnudos (31). Además, se ha demostrado que la expresión elevada de la isoforma ALDH1 se correlaciona con fenotipos más malignos y con un pronóstico desfavorable en diversos cánceres (33).

La ALDH es frecuentemente usada como biomarcador de las células madre cancerígenas (32). En los últimos años, la alta relación entre la actividad aumentada de ALDH y el fenotipo de algunas células madre cancerígenas ha motivado la investigación del desarrollo de inhibidores específicos de ALDH que podrían actuar de forma más eficaz contra la supresión de CMC (31,32,40).

Concretamente, disulfiram ha demostrado tener una actividad inhibitoria potente contra la enzima ALDH1, que es la que tiene una mayor asociación con el fenotipo de las células madre cancerígenas. La inhibición de la actividad de ALDH1 ha demostrado desempeñar un papel fundamental en la supresión del desarrollo de diferentes tipos de tumores, incluidos cáncer de cerebro, mama, ovario, páncreas o pulmón (31). Por lo tanto, las terapias dirigidas contra subpoblaciones tumorales ALDH positivas podrían proporcionar un enfoque relevante en el tratamiento de cáncer (41).

- **Induce estrés oxidativo en las células cancerosas**

Las especies reactivas de oxígeno (ROS) son un grupo de moléculas que se convierten fácilmente en agentes oxidantes. Las ROS son producidas normalmente por el metabolismo celular y tienen un papel importante en las vías de señalización. Sin embargo, también son especies con una gran reactividad química que pueden causar daños en macromoléculas como el ADN o las proteínas de la célula. En condiciones normales, estos daños son contrarrestados por las sustancias antioxidantes como son el glutatión reducido (GSH), la catalasa o la superóxido dismutasa (SOD), pero su capacidad antioxidante puede llegar a agotarse ante un incremento considerable de ROS en las células, de esta forma los agentes oxidantes pueden provocar la destrucción de las estructuras celulares induciendo, a su vez, a la apoptosis celular (32,33).

El DSF junto con los metales, tienen la capacidad de modular la concentración de las especies reactivas de oxígeno. El complejo integrado por DSF/Cobre, a través de las reacciones de Fenton y Haber Weiss desencadena la producción de ROS (32,33). Se ha demostrado de forma repetida en varios estudios la facultad de éstos de aumentar el estrés oxidativo en varias células tumorales.

Adicionalmente, la ALDH puede actuar como un eliminador de ROS y disminuir el estrés oxidativo, por ello las CMC mantienen niveles bajos de ROS previniendo la apoptosis. La inhibición de ALDH por parte del DSF conduciría a la elevación de especies oxidantes con efecto tóxico en las células cancerígenas (40). Los investigadores concluyen que la creación de ROS puede ser un mecanismo importante para inducir la muerte de la célula maligna (31).

- **Regulación de vías de señalización: Factor nuclear- kappaB (NFkB) y proteínas quinasas activadas por mitógeno (MAPK)**

Se ha demostrado que las moléculas implicadas en las vías de señalización como NFkB y MAPK, juegan un papel importante incrementando la capacidad de desarrollar tumores de las células madre cancerígenas (42).

NFkB es un factor de transcripción implicado en la regulación del crecimiento y supervivencia de las células normales del organismo. Su síntesis se encuentra incrementada en muchos tipos de tumores malignos (42). Varios estudios demuestran

que DSF estabiliza la familia de inhibidores I κ B, los principales inhibidores de NF κ B, controlando así su expresión (9).

Hay tres vías de señalización MAPK que son objeto de investigación: la vía ERK, la vía JNK-MAPK y la vía p38-MAPK. Chiba y col. examinaron el efecto de disulfiram sobre las CMC del carcinoma hepatocelular. Se descubrió que el DSF perjudicaba la capacidad de producir tumores de las células madre cancerígenas e incrementaba su apoptosis a través de la activación de la vía ROS-p38-MAPK, pero no a través de la vía ROS-JNK. Se encontró que aproximadamente en el 90% de las células CMC existía un aumento de p38 fosforilado cuando eran tratadas con DSF (42).

Por lo tanto, los estudios sugerían que DSF podía ejercer ciertos efectos antitumorales al inducir la activación de la vía ROS-p38 y al regular negativamente la vía NF κ B (32,42).

Sin embargo, los resultados de otro estudio realizado en células madre de leucemia tratadas con DSF/Cu demostró que la activación sostenida de la vía ROS-JNK también podría ser responsable, al menos en parte, de la inducción a la apoptosis de las células tumorales (43).

En definitiva, el disulfiram ejerce su actividad anticancerígena actuando a diferentes niveles moleculares intracelulares (Figura 5).

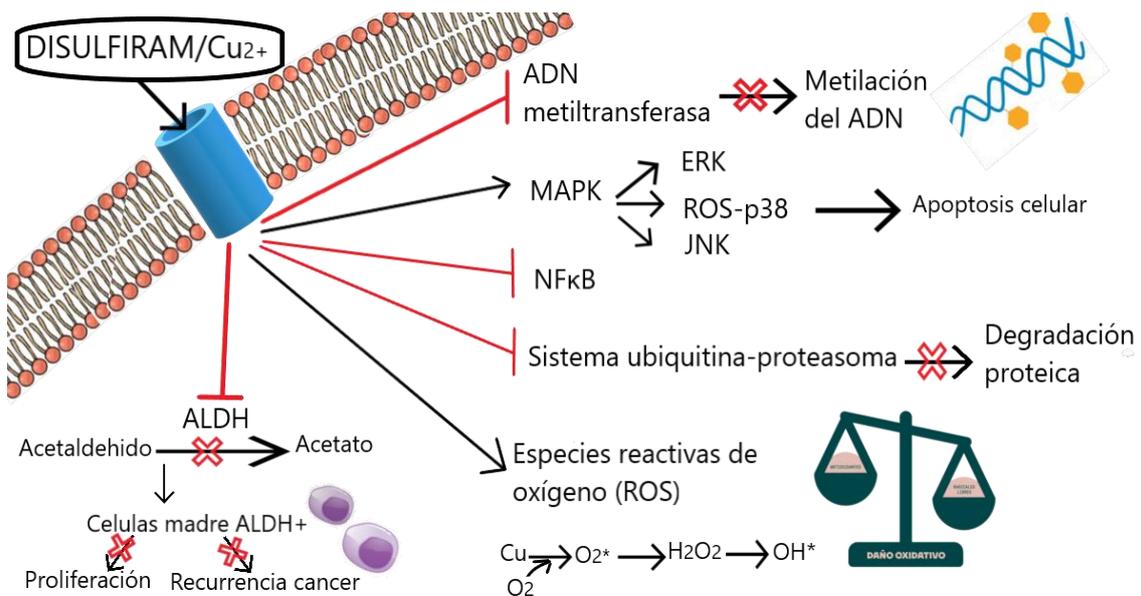


Figura 5. Mecanismo de acción de disulfiram/cobre en la terapia del cáncer

REVIERTE LA RESISTENCIA A LOS FÁRMACOS ANTITUMORALES

La resistencia a los medicamentos está siendo un grave problema en el tratamiento de tumores. Los mecanismos convencionales de resistencia a los medicamentos incluyen: aceleración de la degradación del fármaco, mejoría del sistema de reparación de daños en el ADN, incremento del potencial antiapoptótico, aumento de la expresión de bombas de eflujo del fármaco (glicoproteína P), o modificaciones epigenéticas o medioambientales (32).

Estudios recientes revelan que DSF a través de los distintos mecanismos de acción en la célula tumoral, podría revertir la resistencia que desarrollan algunos tumores a los fármacos quimioterápicos.

Las células madre cancerígenas (CMC) contribuyen a la resistencia de algunos medicamentos. Las quimioterapias convencionales se dirigen generalmente hacia las células proliferativas, induciendo su apoptosis a través del daño que generan en su ADN y la inhibición del ciclo celular; en cambio, las poblaciones de células indiferenciadas CMC son mucho menos sensibles al tratamiento, lo que les permite mantener sus propiedades de autorrenovación. Además, en modelos de células tumorales, se ha sugerido que la resistencia a fármacos quimioterápicos podría estar relacionada con la elevada expresión de ALDH, tal y como ocurre en las células CMC (41).

Recientemente, un grupo de investigadores estudió el efecto de DSF en las células madre cancerígenas ALDH+ de tumor de ovario resistentes a cisplatino. El estudio manifestó que DSF presentaba citotoxicidad dosis y tiempo dependiente en las células de cáncer de ovario y que dicha citotoxicidad se veía incrementada cuando se suplementaba con cobre, esto fue principalmente debido a la capacidad del complejo DSF (CU)₂ de incrementar los niveles de ROS. Además, exploraron el efecto combinado de DSF con cisplatino y demostraron que DSF sensibilizaba las células cancerígenas a cisplatino incluso a bajas dosis y mejoraba significativamente la capacidad del quimioterápico de producir apoptosis. Examinaron las células ALDH+ y las ALDH- y ambas líneas celulares tuvieron características similares, pero las ALDH+ eran más resistentes al tratamiento con cisplatino que las ALDH-. Sin embargo, las células ALDH+ tuvieron una alta sensibilidad al tratamiento combinado con DSF y cisplatino, lo que indica que DSF superó la resistencia al fármaco (40).

Son varios los ensayos clínicos que han estudiado el efecto del DSF sobre la resistencia a cisplatino de los tumores. Schmidtova y col. investigaron la terapia combinada de DSF más cisplatino en el tumor testicular de células germinales resistentes a cisplatino. Los resultados mostraron que ALDH estaba sobreexpresada en las variantes celulares resistentes a cisplatino y la inhibición de esta enzima por disulfiram incrementaba la toxicidad a cisplatino tanto *in vitro* como *in vivo* en xenoinjertos tumorales (44).

Estos resultados evidencian que el DSF puede ser empleado como un novedoso adyuvante quimioterápico en combinación con cisplatino en el tratamiento del cáncer.

A través de la alteración de mecanismos epigenéticos, en las células del glioblastoma cerebral resistente a tratamiento de alquilación, se consiguió la resensibilización a dicho tratamiento. Fue debido a que disulfiram demostró modificar una cisteína que es básica para el correcto funcionamiento de la O6-metilguanina-ADN-metiltransferasa (MGMT), una enzima de reparación de ADN. En última instancia, al alterar la cisteína se inhibe la enzima y no se lleva a cabo la reparación del ADN, con lo que se consigue potenciar el daño inducido por la alquilación en las células tumorales del cerebro (2).

La glucoproteína P (P-gp) es una proteína muy importante en la membrana celular al crear un eflujo de expulsión de gran cantidad de sustancias al exterior de la célula mediante un mecanismo dependiente de ATP. La P-gp está formada por un transportador del tipo ABC (ATP-binding cassette), cuya sobreexpresión es un factor significativo en la resistencia a múltiples fármacos. Shukla y col. demostraron que DSF puede inhibir irreversiblemente la unión del ATP a P-gp modificando la cisteína del sitio de unión, invirtiendo así la salida de fármacos de la célula, mediada por P-gp (33). DSF también actúa interactuando con los sitios de unión del sustrato farmacológico a los transportadores ABC (31).

NFκB puede inducir una gran cantidad de genes relacionados con la antiapoptosis, lo que conduce a la resistencia. Un estudio detectó la activación de NFκB en células

resistentes a gemcitabina y señaló que cuando se utilizó DSF/Cu asociado a la gemcitabina, se incrementó la sensibilidad de los tumores de mama y colón a dicho tratamiento debido a la estabilización de I κ B, el principal inhibidor de NF κ B (9,33).

EFEECTO SINÉRGICO EN COMBINACIÓN CON OTROS FÁRMACOS PARA POTENCIAR LA CITOTÓXICIDAD

Muchos fármacos se han estudiado en combinación con DSF, donde se ha visto que la terapia conjunta podría potenciar sus efectos y contribuir a un tratamiento eficaz de los tumores. En algunos de ellos, como cisplatino, gemcitabina, o doxiciclina, DSF no solo ayuda a revertir las resistencias, tal y como se ha explicado, sino que además puede incrementar su potencial citotóxico (31).

Huang y col. investigaron la capacidad de la administración conjunta de DSF y auranofín (medicamento antirreumático), para suprimir la progresión del hepatocarcinoma *in vitro* e *in vivo*. Los resultados obtenidos del efecto sinérgico fueron varios: un incremento de la apoptosis de las células cancerígenas asociado con la activación de caspasas, el estrés del retículo endoplásmico y la producción de ROS (31,33).

La combinación de DSF y auranofín también ha demostrado resultados positivos en el tratamiento del cáncer de ovario, donde indujeron la muerte celular a través de mecanismos dependientes del incremento de ROS y la inhibición del sistema de tioredoxina. La combinación de ambos fármacos es un claro ejemplo de reposicionamiento de fármacos (31,33).

Un estudio de fase IIb, valoró la eficacia de añadir DSF a la quimioterapia de cisplatino y vinorelbina en el tratamiento de cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (estadio IV). Se llevó a cabo un estudio randomizado y doble ciego en el que el 50% de los pacientes recibió DSF y el otro 50% no. Se observó un aumento de la supervivencia en el grupo que recibió DSF de 10 meses frente a 7'1 meses en los que no recibieron. La supervivencia libre de enfermedad fue significativamente superior en el grupo tratado con DSF, además sólo hubo dos pacientes que mostraron supervivencia a largo plazo, ambos pertenecían al grupo de DSF. Estos resultados apoyan la realización de futuros ensayos clínicos donde se evalúe al DSF junto con otros quimioterápicos (45).

SENSIBILIZA LAS CÉLULAS TUMORALES A RADIOTERAPIA

La radioterapia es uno de los principales métodos de tratamiento para los tumores sólidos. Se utiliza radiación de alta energía, con intención curativa o paliativa, para destruir a las células cancerosas y reducir el tumor. En estudios recientes se ha demostrado la propiedad radiosensibilizadora del DSF, tanto en tumores *in vitro* como *in vivo* (31).

Wang y col. comunicaron que, en xenoinjertos de cáncer de mama en ratones desnudos, el tratamiento con radioterapia y DSF disminuyó significativamente el tamaño del tumor mamario y las metástasis de pulmón. Este resultado se asoció a que el complejo DSF/cobre inhibió la activación de la vía de señalización NF- κ B, disminuyendo así la concentración de células madre cancerígenas (31).

Otro estudio evaluó la radiosensibilidad *in vitro* de células tumorales de glioblastoma tras añadir DSF. Los resultados mostraron que DSF podía inducir selectivamente una mayor radiosensibilidad a las células del glioblastoma que a los astrocitos normales, y que además el DSF incrementaba más la radiosensibilidad en las células resistentes a la radioterapia (46).

Considerando los resultados positivos que muestran la capacidad de sensibilización, el DSF es un prometedor medicamento anticancerígeno como adyuvante en combinación con radioterapia.

LIMITACIONES EN EL USO DE DISULFIRAM

Aunque el disulfiram mediante administración oral, ha sido ampliamente utilizado en la deshabituación alcohólica consiguiendo una elevada respuesta terapéutica, esta forma de dosificación es ineficaz en el tratamiento del cáncer. Esto es debido a que su solubilidad en agua es muy baja, sólo de 0'2mg/mL y es altamente inestable en el ambiente ácido del estómago y en la circulación sanguínea. Por su rápida degradación en el organismo, la vida media del disulfiram es de solo 4 min *in vivo* (34).

La inestabilidad del disulfiram resulta un desafío para lograr una correcta actividad anticancerígena. La propuesta actual para superar esta limitación es la producción de diferentes mecanismos de liberación del fármaco que consigan mantener su estabilidad en el torrente sanguíneo e incrementar la acumulación y captación de disulfiram por el tejido tumoral, intentando así, reducir su presencia en los tejidos no afectados (34,35).

SISTEMAS DE LIBERACIÓN

Los nuevos avances en sistemas de administración de fármacos basados en la nanotecnología, presentan varios beneficios dirigidos a mejorar la eficacia terapéutica. Entre ellos se incluyen, aumentar la solubilidad farmacológica, regular las propiedades farmacocinéticas y controlar el destino de la fracción activa del fármaco en un tejido o célula específico.

Se están investigando diversas estrategias de liberación de fármacos, como son la formación de micelas, de nanopartículas de polímeros o la nanosuspensión. Los estudios son positivos y demuestran que la encapsulación de disulfiram en nanopartículas puede conseguir prolongar su vida media y estabilidad. Algunos ejemplos de las investigaciones más recientes son los siguientes:

- Nanopartículas poliméricas

La utilización de polímeros para la formación de nanopartículas transportadoras, muestra como principal ventaja el reducido tamaño de estas, que les permite difundir a través de la membrana celular de vasos y tejidos (34).

Las nanopartículas están compuestas de diferentes compuestos sintéticos como, por ejemplo, el ácido poliláctico-co-glicólico (PLGA), el polietilenglicol (PEG), Poli-L-lisina, y polímeros obtenidos de fuentes naturales como el quitosano. Estas nanopartículas son biodegradables y biocompatibles por lo que tienen una mejorada biodisponibilidad y reducida toxicidad (34).

El PLGA es un polímero biodegradable que se ha utilizado para preparar formulaciones de nanopartículas con disulfiram en varias ocasiones. En un experimento realizado en 2018 se sintetizaron nanopartículas de PLGA para encapsular DSF con el fin de dirigirlas contra la línea celular Hep3B. La investigación *in vitro* demostró que los efectos inhibitorios de las nanopartículas fueron mucho mayores en comparación con el medicamento libre. Del mismo modo, este estudio también fabricó nanopartículas de PLGA para encapsular DSF contra xenoinjerto de cáncer de pulmón en ratones. Las nanopartículas resultantes de 145 nm presentaron una excelente estabilidad en suero y se comprobó un aumento de la citotoxicidad en las células cancerígenas (34).

Wang y col. fabricaron nanopartículas de PLGA preparadas a través de un método de evaporación de emulsión-solvente para tratar el cáncer de hígado. La encapsulación de DSF consiguió extender su vida media de 2 minutos a 7 horas en el suero *in vivo* en ratones modelo con cáncer de hígado, además redujo la toxicidad en comparación con la administración de disulfiram libre (34,35).

Para mejorar aún más el rendimiento del suministro de fármacos, se modificaron las nanopartículas de PLGA con fijación de polietilenglicol (PEG) hidrofílico en su superficie (figura 6). Su inclusión en las nanopartículas consigue prevenir la opsonización y mejorar el tiempo de circulación sistémica. Los estudios *in vivo* mostraron que el tratamiento con disulfiram en nanopartículas de PLGA-PEG redujo significativamente el tamaño del tumor en ratones desnudos (35).

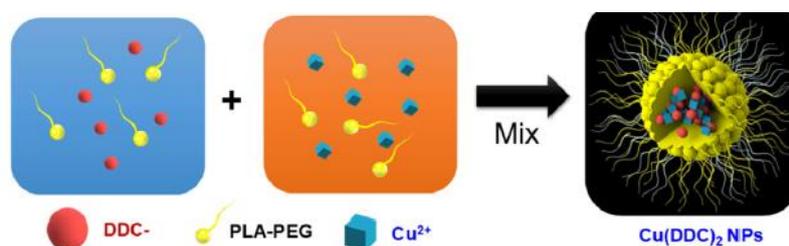


Figura 6. Representación gráfica de las nanopartículas PLGA-PEG (35).

- Micelas

Las micelas se han utilizado con éxito para mejorar la liberación de fármacos hidrofóbicos, como el DSF. Estas nanopartículas poseen propiedades beneficiosas, entre las que se encuentran un menor peso molecular, y una mayor estabilidad y presencia de fármacos en los sitios tumorales. Están formadas por copolímeros hidrófilos y regiones hidrofóbicas donde se carga el DSF, que les permiten infiltrarse en el interior de los tejidos tumorales debido a su tamaño nanométrico (34).

Un equipo de investigadores desarrolló una formulación de micelas reticuladas para cargar DSF y conseguir una liberación intracelular dirigida. Las micelas reticuladas tienen enlaces sensibles a reacciones de reducción-oxidación, permanecen intactas durante la circulación en la sangre y se separan para liberar el DSF encapsulado bajo ciertas condiciones tumorales (35). El resultado fue que estas micelas reprimieron la proliferación celular, indujeron la apoptosis celular y suprimieron la metástasis celular de las líneas de cáncer de mama, por lo que puede ser una estrategia para prevenir la propagación en el cáncer de mama (34).

Las micelas también se han utilizado para la administración conjunta de DSF y doxorrubicina (DOX). Se formaron nanopartículas de micelas que se cargaron con DSF en el núcleo hidrofóbico y DOX, que es hidrofílica, en la cubierta aniónica de la micela a través de interacciones electrostáticas. La combinación mostró un efecto sinérgico en la destrucción de las células del cáncer de mama *in vivo* (35).

- Nanocristales

Los nanocristales son dispersiones coloidales de fármacos puros estabilizados por sustancias tensioactivas. En comparación con el resto de los sistemas de administración de fármacos, los nanocristales tienen una mayor capacidad para lograr mayores

concentraciones de carga de medicamento, ya que tienen un mínimo de excipientes (34).

Recientemente, se han desarrollado nanocristales con DSF y paclitaxel (PTX) para revertir la resistencia del carcinoma de pulmón a los fármacos. Las partículas presentaban un tamaño aproximado de 160 nm y una alta eficacia de carga del fármaco. Se consiguió una buena circulación en el torrente sanguíneo, una captación celular excelente y la apoptosis de las células de cáncer de pulmón resistentes a PTX. Este sistema también mostró una eficacia mucho mayor, en comparación a paclitaxel sólo, en la inhibición del crecimiento tumoral *in vivo* en ratones, donde se redujo el tamaño del tumor hasta 12 veces (34,35).

- **Sistemas de liberación Cu(DDC)₂**

Debido a la importancia del Cu(DDC)₂ en la terapia contra el cáncer basada en DSF, la administración directa de complejos preformados ha sido explorada. Para vencer la barrera de la baja solubilidad acuosa del Cu(DDC)₂ se han planteado diferentes métodos como la formación de nanopartículas de albumina.

La albumina es la proteína más abundante en el plasma, la cual es utilizada por el cuerpo para transportar diferentes moléculas en la sangre. Muchos tejidos tumorales han demostrado tener elevadas concentraciones de albúmina y sobreexpresar receptores para esta proteína en su superficie celular; propiedad que podría utilizarse para orientar su uso en el tratamiento del cáncer. Ya hay varios ensayos clínicos que investigan el complejo Cu(DDC)₂ encapsulado en nanopartículas preparadas con albúmina de suero bovino en diferentes líneas celulares cancerosas con resultados muy positivos (35).

A pesar de los números estudios preclínicos y ensayos clínicos que se están llevando a cabo, los mecanismos precisos subyacentes del DSF como fármaco anticancerígeno todavía no se han aclarado por completo. Actualmente, hay numerosos estudios en curso, la gran mayoría de los que ya han sido publicados muestran resultados muy favorables para el uso del DSF con escasas reacciones adversas, destacando el cobre como potenciador de su efecto anticancerígeno.

6.2.3 METFORMINA

La metformina es una biguanida ampliamente utilizada para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Disminuye la glucemia principalmente al suprimir la gluconeogénesis hepática. Su sitio de acción se encuentra a nivel mitocondrial, donde provoca la inhibición transitoria del complejo 1 de la cadena respiratoria, lo que induce a una disminución de las concentraciones de ATP y la activación de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK). AMPK coordina una amplia gama de respuestas compensatorias y ahorradoras de energía, que finalmente conducen a la reducción de la producción de glucosa hepática, aumentando la captación periférica de glucosa y disminuyendo los niveles de insulina (8,9).

En la última década, se ha informado que la metformina podría mostrar efectos anticancerígenos. Aunque no se conoce con precisión los mecanismos por los cuales la metformina puede ejercer sus efectos antitumorales, estos se pueden dividir en dos categorías no excluyentes entre sí: directos e indirectos (9) (figura 7).

Con respecto a los efectos directos, están mediados principalmente por la activación de la quinasa LKB1 y AMPK. LKB1 es un supresor tumoral cuya activación promueve la

apoptosis celular y la activación de AMPK (5). La activación de esta última es el eje central de la mayoría de los mecanismos (47,48):

- AMPK fosforila y estabiliza el complejo 2 de la esclerosis tuberosa (TSC2), el cual es un supresor tumoral que regula negativamente la actividad de mTOR, un controlador central del metabolismo y crecimiento celular. El resultado es la supresión de la traducción de ARNm, la inhibición de la síntesis proteica y la angiogénesis y el incremento de la autofagia celular.
- AMPK facilita la apoptosis al activar el gen supresor de tumores p53 y la regulación negativa de la ciclina D1, que conducen a la detención del ciclo celular en fase G0-G1 e incremento de autofagia.

La metformina puede inducir estrés energético directamente en las células tumorales mediado por la inhibición del complejo 1 de la cadena respiratoria que disminuye la fosforilación oxidativa (9).

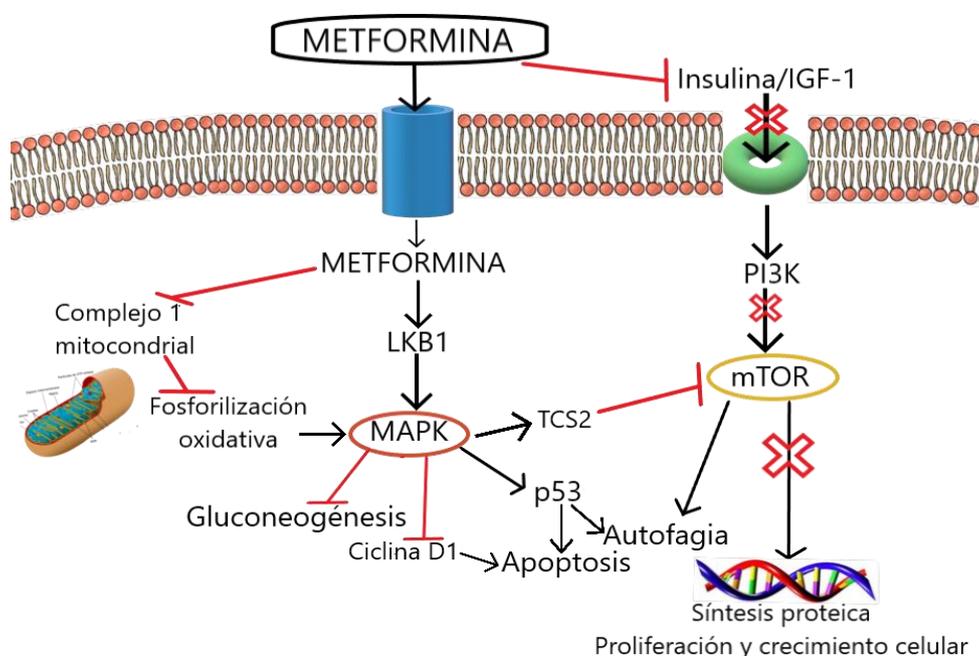


Figura 7. Principales mecanismos de acción de la metformina como anticancerígeno.

Dos de las propiedades típicas del cáncer es la inflamación y evasión del sistema inmune. La metformina también puede actuar como inmunomodulador. Por un lado, ejerce efectos antiinflamatorios dependientes de la activación de AMPK, que regula negativamente el factor de transcripción STAT-3 y la liberación de TNF- α y otros factores proinflamatorios. Por otro lado, también tiene capacidad para activar linfocitos T CD8 específicos contra el tumor que liberan factores antitumorales al microambiente (47,48).

Indirectamente, la inhibición de la producción de glucosa produce cambios en los circuitos metabólicos y endocrinos que pueden afectar en los procesos moleculares del cáncer. El mecanismo más destacable es a través de la disminución de la hiperinsulinemia, ya que existe evidencia de que los niveles altos de insulina favorecen la carcinogénesis (2). El receptor de insulina (IR) y el receptor del factor de crecimiento semejante a insulina tipo 1 (IGF-1R), cuya expresión se encuentra elevada en algunos cánceres, tienen un efecto mitogénico muy potente. Su estimulación resulta en un aumento de la vía de señalización de PI3K/ AKT-mTOR que promueve la proliferación

y crecimiento celular. La reducción de la concentración de insulina circulante y la consiguiente interferencia en dicha vía de señalización puede mediar algunos de los efectos antineoplásicos de la metformina (5,47,48).

La metformina, como candidato a fármaco reutilizable, ha sido investigada en varios estudios clínicos de una gran diversidad de tipos de cáncer como es el carcinoma hepatocelular, colorrectal, próstata, ovarios, páncreas o cáncer de mama.

En un estudio epidemiológico, observacional y retrospectivo, donde se recogieron datos de 21.000 pacientes diabéticos se demostró que el uso de la metformina se puede asociar a una reducción en la incidencia de cáncer y de las tasas de mortalidad dosis-dependiente, en comparación con los pacientes tratados con otros agentes antidiabéticos. Otros estudios han llegado a conclusiones similares (5). Sin embargo, la mayoría de estos estudios eran retrospectivos y sujetos a muchos sesgos y a pesar de que los resultados son alentadores, la respuesta en diferentes ensayos clínicos aún es controvertida (5,9).

En la actualidad, pocos ensayos clínicos prospectivos han sido llevados a cabo. Alguno de ellos con resultados negativos, por ejemplo, Kordes y col. analizaron 121 pacientes con cáncer de páncreas avanzado y en tratamiento con gemcitabina y erlotinib. Se les administró de forma aleatoria metformina a la mitad de los pacientes y placebo al resto. Los resultados mostraron que la supervivencia a los 6 meses fue de un 56'7% y un 63'7% respectivamente (49).

Estudios *in vitro*, han demostrado que la metformina inhibe el crecimiento, migración e invasión de las células del cáncer de mama, e induce su apoptosis con una toxicidad mínima. En una línea de células de cáncer de mama resistente a doxorubicina, la metformina ha demostrado, *in vitro e in vivo*, actuar sinérgicamente con la doxorubicina y revertir la resistencia de las células al antineoplásico (9).

En el cáncer de colon, usando técnicas *in vitro*, se ha verificado que metformina reduce la proliferación y migración celular al inducir el arresto del ciclo celular en fase G0/G1 junto con una disminución de la expresión de IGF-1R (9).

La evidencia actual es insuficiente, no obstante, se mantiene la perseverancia por comprender el papel de la metformina en el cáncer y actualmente son más de 80 los ensayos clínicos que están en curso (5).

6.2.4 ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

El ácido acetilsalicílico (AAS) o aspirina es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), con propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas debido a la inhibición irreversible de la ciclooxigenasa 1 y 2 (COX-1 y COX-2), que suprime la conversión de ácido araquidónico en prostaglandinas y tromboxanos. La COX-1 se encuentra de forma constitutiva en el organismo, favoreciendo la correcta función fisiológica de las células. La AAS tiene además función antiagregante plaquetaria tras la administración de bajas dosis de AAS, que produce la inhibición irreversible de la COX-1 en las plaquetas y bloqueo en la formación de tromboxano A2 (9).

La COX-2 se expresa de forma inducible, encontrándose sobreexpresada junto con la prostaglandina E2 (PGE2) ante ciertas situaciones como son los estados inflamatorios. Dada la estrecha relación que se ha demostrado entre la inflamación y la

carcinogénesis, es precisamente la inhibición de la enzima COX-2 el principal mecanismo por el que la AAS produce su actividad antitumoral (5,9).

Son varios los grupos científicos que en los últimos años atribuyen a la AAS propiedades anticancerígenas y, sobre todo, quimiopreventivas.

La COX-2 se encuentra sobreexpresada en los tejidos del cáncer colorrectal donde produce elevadas cantidades de PGE2. Esta última estimula la migración celular y la angiogénesis, y disminuye la apoptosis. Cole y col. realizaron un metaanálisis de cuatro estudios para analizar el efecto preventivo de la aspirina en el desarrollo de cáncer de colon, concluyeron que la AAS actuaba como un agente quimiopreventivo (9). En 2018, Qiao y col. realizaron un meta-análisis para estudiar la asociación entre el uso de aspirina y la prevención en diferentes tipos de cáncer. En el estudio se incluyeron 298 estudios observacionales y el resultado fue que la administración de AAS como profilaxis suponía una disminución significativa del riesgo de desarrollar cáncer gástrico, de esófago, colorrectal, endometrio, ovario y próstata (50). Sin embargo, las limitaciones podrían ser sus efectos secundarios, como es el elevado riesgo de sangrado tras su uso profiláctico prolongado (51).

Además, la AAS, puede reducir el riesgo de metástasis en pacientes con cáncer de próstata, endometrio o mama (9). Se han comunicado varios mecanismos antitumorales dependientes de COX. Por ejemplo, se demostró que algunos pacientes con cáncer colorrectal presentaban la mutación PIK3CA, y Liao y col. encontraron que el uso de aspirina se asociaba con un incremento significativo de la supervivencia en pacientes que tuviesen dicha mutación, esto era debido a que la inhibición de la COX-2 por la aspirina regulaba negativamente la vía de señalización fosfoinositol 3-quinasa (PIK3)(52). La AAS interviene en la función inmune, al aumentar la producción de resolvinas dependiente de COX, un mediador con un papel esencial en la restauración de la función normal de la célula tras la inflamación (2).

También se ha informado de la actividad del AAS independiente de la COX, puede directamente disminuir la actividad de los factores de transcripción, proteínas de vías de señalización o enzimas metabólicas. Se demostró que AAS inhibía la vía de señalización de NF- κ B a través de la estabilización de la familia de inhibidores I κ B, o que puede reducir la sobreexpresión de c-Myc o ciclina D1, asociadas a la progresión del cáncer (9,51).

El efecto anticancerígeno de la aspirina todavía presenta gran controversia y deja dudas sin resolver. Por ello, en la actualidad más de 40 ensayos clínicos se están desarrollando, utilizando AAS sola o en combinación con otros fármacos para evaluar su eficacia en el tratamiento del cáncer (9).

6.2.5 ITRACONZAOL

El itraconazol es un fármaco antifúngico, utilizado en el tratamiento de las infecciones superficiales o sistémicas producidas por hongos. Actúa inhibiendo la lanosterol-14 α -desmetilasa, una enzima implicada en la síntesis de las membranas fúngicas y del colesterol (6):

Actualmente, hay múltiples estudios clínicos que están investigando sus efectos en varios tumores malignos, los mecanismos de acción son diversos:

- Debido a su efecto sobre la síntesis del colesterol, en células de glioblastoma se descubrió que la eliminación del colesterol de la membrana plasmática conducía

- a la eliminación de la actividad AKT1, y posteriormente a la inhibición de mTOR, lo que llevaba a la inducción de la apoptosis (2).
- Se le atribuyen propiedades antiangiogénicas. Tras el uso de itraconazol sobre xenoinjertos de cáncer de pulmón de células no pequeñas en ratones, se demostró que disminuyó la proliferación de células endoteliales y se consiguió la regresión tumoral (2).
 - El itraconazol también se ha propuesto como un inhibidor de la vía de señalización Hedgehog (VHh), a través de la inhibición del receptor SMO. La alteración en esta vía da lugar al desarrollo de tumores por la sobreexpresión de genes diana, como N-Myc. En un estudio de fase II de carcinoma basocelular el tratamiento con itraconazol oral dio como resultado una expresión reducida de VHh acompañada de una disminución del tamaño tumoral. Otros estudios similares han mostrado resultados parecidos (2,6).

Sin embargo, también hay contraindicaciones al uso de itraconazol para el tratamiento de enfermedades malignas, ya que el fármaco puede producir importantes efectos secundarios, principalmente cardiovasculares, lo que podría limitar su utilidad (6).

6.2.6 CLORPROMAZINA

La clorpromazina es un antipsicótico usado tradicionalmente para el tratamiento de la esquizofrenia y la psicosis. Al inicio de la década de los 70 surgió como posible candidato para la reutilización en el cáncer. Numerosos estudios han demostrado que la clorpromazina tiene efectos antiproliferativos y proapoptóticos, y se ha encontrado que inhibe el crecimiento tumoral en varios tipos de cáncer, incluidos el carcinoma hepatocelular, glioma, leucemia y melanoma. Los mecanismos subyacentes por los cuales ejerce su acción antitumoral son diversos. Estos están relacionados principalmente con la expresión alterada de varias proteínas implicadas en el ciclo celular o en los procesos mitocondriales. Por ejemplo, en células de glioma cerebral la clorpromazina aumenta la expresión del inhibidor de la cinasa dependiente de ciclina p21, causando la detención del ciclo celular en la fase G2/M. En células de cáncer colorrectal, indujo la apoptosis a través de la activación de la vía de señalización JNK, que regula positivamente la expresión del supresor tumoral p53. También conduce a la apoptosis de células leucémicas al reducir la producción de ATP mitocondrial. No obstante, son necesarios más estudios para demostrar estos efectos (2,9).

Los fármacos expuestos anteriormente son solo algunos de los ejemplos de la gran diversidad de medicamentos que se están analizando actualmente y que tienen un futuro muy prometedor como potenciales fármacos reutilizados para el tratamiento del cáncer. Los mecanismos de acción por los que actúa cada fármaco son diversos, y en muchas ocasiones, comunes entre ellos, como muestra la figura 8 (2).

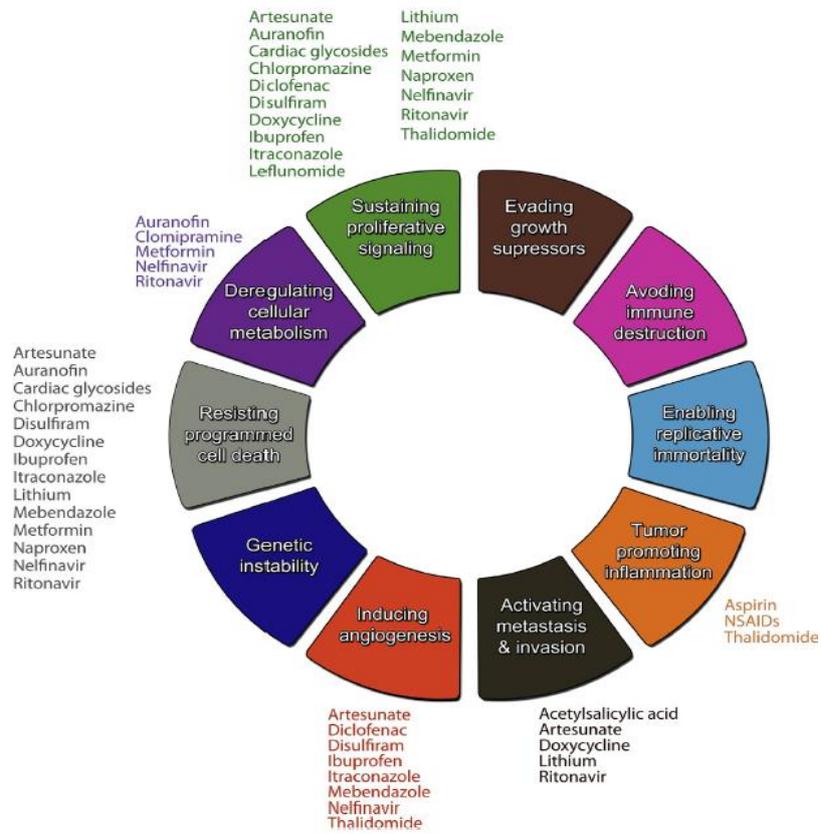


Figura 8. Fármacos candidatos a ser reposicionados y sus principales mecanismos de acción en el cáncer (2).

7. DISCUSIÓN

La necesidad por encontrar fármacos eficaces contra el cáncer y la problemática que rodea al desarrollo de los mismos, ha impulsado en los últimos años la búsqueda de nuevas estrategias en el desarrollo de fármacos (9).

Algunos autores apuestan por el reposicionamiento o reutilización de fármacos en sustitución a las técnicas de desarrollo convencionales. Estos autores fundamentan su apoyo en la complejidad y heterogeneidad de los tipos de cáncer, que crean la necesidad de desarrollar terapias basadas en la polifarmacia, usando varios medicamentos al mismo tiempo y cada uno de ellos con varios mecanismos de acción. De hecho, la media de dianas de actuación por fármaco reposicionado es de 4'77 (1). En contra, otros autores creen que esta estrategia podría no superar al desarrollo de fármacos *de novo*, debido a la alta probabilidad de fallo por falta de eficacia y a la necesidad de inversiones económicas adicionales que podrían no hacer atractiva su financiación (1,49). Ante esta polémica, la mayoría de los autores abogan por una postura intermedia, en la que ambas estrategias de desarrollo de medicamentos sean complementarias y las terapias farmacológicas se beneficien de la combinación de antineoplásicos, dirigidos selectivamente a sus dianas terapéuticas, con el apoyo de otros fármacos con múltiples objetivos y de amplio espectro (5).

Desde los primeros resultados favorables y desde el primer fármaco reposicionado para el tratamiento del cáncer, son muchos los esfuerzos e investigaciones que se han llevado a cabo para buscar posibles fármacos candidatos a ser reutilizados.

La talidomida por sus propiedades inmunomoduladora y antiangiogénica fue aprobada para el mieloma múltiple. Desde entonces, diferentes estudios apoyaban su uso en otros tumores. Por ejemplo, De Souza y col. demostraron que la asociación de talidomida más carboplatino era efectiva como terapia contra el cáncer de mama (27), efectividad que también se demostró en cáncer de pulmón o de próstata cuando se asociaba talidomida a otros antineoplásicos (25,28). Por el contrario, los resultados en otros estudios clínicos muestran que el uso de la talidomida en los tumores sólidos es todavía controvertido. Knisely y col. indicaron que no había mayor supervivencia tras asociar talidomida al tratamiento de pacientes con metástasis cerebrales y casi la mitad de los mismos tuvieron que abandonar la toma de talidomida debido a sus importantes efectos adversos (53). Otros estudios en diversos tumores como el cáncer de células renales o el sarcoma de kaposi también mostraron una reducida capacidad antitumoral y considerables efectos adversos. El problema acaecido con las reacciones adversas era debido, principalmente, a que las dosis necesarias para alcanzar la eficacia deseada podían derivar en importante toxicidad (2,5).

Por el contrario, el disulfiram por su buena tolerancia y baja toxicidad ha adquirido una gran proyección en el reposicionamiento de fármacos. Además, este medicamento ha demostrado resultados muy prometedores. Sin embargo, presenta una solubilidad muy baja en el organismo, motivo por el cual puede verse afectada su eficacia. Debido a este problema, algunos investigadores como McMahon y col. propusieron utilizar los nuevos sistemas de liberación, actualmente en gran desarrollo. Tras los estudios correspondientes se comprobó una mejor liberación de disulfiram, pero esto podía suponer el encarecimiento del proceso de fabricación del fármaco, por lo que surgía un nuevo inconveniente que limitaría una de las principales ventajas de los fármacos reposicionados, el menor coste de producción (31,35).

Algunos autores apuestan por la metformina como el candidato ideal en la prevención y tratamiento del cáncer. Saraei y col. destacan que es un fármaco de uso generalizado, barato y altamente disponible, con escasos efectos secundarios y pocas interacciones con otros fármacos (48). De hecho, se ha demostrado que la probabilidad de desarrollar cáncer en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con metformina se reduce en un 30% (9,54). En la misma línea, Evans y col. publicaron que la probabilidad de padecer cáncer es menor en aquellos pacientes con diabetes que toman metformina que los que toman un antidiabético diferente (9). Son varios los estudios que han demostrado que la metformina puede reducir el riesgo de padecer diversos tipos de cáncer como el de recto, mama, próstata, colon u ovario (9,48). La controversia respecto a este fármaco aparece al constatar que la mayoría de los resultados obtenidos, proceden de estudios retrospectivos observacionales de casos y controles, con baja potencia estadística y gran cantidad de sesgos y factores de confusión. Al realizar un metaanálisis de los estudios existentes donde se eliminaban los sesgos, se concluyó que la probabilidad de desarrollar cáncer tras la toma prolongada de metformina se reducía en un 10% y no en un 30% (54). A esto hay que añadir la opinión de otros autores que encuentran inconsistente la evidencia científica en los estudios retrospectivos realizados con metformina, por lo que la mayoría concluyen que se necesitan estudios prospectivos con un mejor diseño estadístico para comprobar su verdadera actividad antitumoral (9).

En los últimos años son muchos los estudios que defienden que el uso prolongado de aspirina puede ejercer efectos quimiopreventivos en el cáncer, especialmente en el cáncer colorrectal (CCR). Flossmann y col. realizaron un análisis sistemático de casos y controles y concluyeron que la toma regular de aspirina a largo plazo reducía de forma significativa la probabilidad de desarrollar cáncer colorrectal (55). Un grupo de investigación realizó un gran estudio de cohortes y concluyó que el riesgo de desarrollar carcinoma colorrectal se redujo tras la toma de 300 mg/día de aspirina durante más de 6 meses (55). Otros autores, como Cole y col. también apoyaron un efecto quimiopreventivo de la aspirina (9). Sin embargo, varios autores afirman que la reducción del riesgo del CCR está directamente relacionada con la cantidad y duración de la toma de aspirina (55). Por ejemplo, García Rodríguez y col. demostraron que la toma diaria de 75-150mg no redujo el riesgo de desarrollar cáncer colorrectal (56).

El principal motivo de discusión relacionado con este fármaco se debe a que la toma continuada de aspirina a altas dosis puede producir importantes efectos secundarios. De hecho, numerosos estudios han demostrado el elevado riesgo de eventos hemorrágicos relacionados con la toma de aspirina en la prevención de las enfermedades cardiovasculares (donde se usa, por sus efectos antiagregantes, a bajas dosis). Sin embargo, no existen estudios suficientes sobre las consecuencias de la toma de aspirina a las dosis requeridas como fármaco quimiopreventivo (57), es decir, aún no se conoce con precisión si este tratamiento preventivo puede provocar efectos adversos a largo plazo. Por tanto, ante la falta de evidencia y el peligro de los efectos secundarios, las guías europeas todavía no han apoyado el uso de aspirina en prevención primaria del cáncer. Aun así, debido a sus efectos quimiopreventivos demostrados se cree que podría ser útil seguir realizando ensayos clínicos para precisar correctamente el balance riesgo-beneficio (57).

En este contexto, aspirina, metformina, talidomida, disulfiram o itraconazol son algunos de los fármacos candidatos más prometedores para el tratamiento del cáncer y los que actualmente, están ocupando un mayor número de investigaciones.

8. CONCLUSIONES:

1. La reutilización de medicamentos es una estrategia relativamente novedosa, que, en combinación con las técnicas clásicas de desarrollo de fármacos, puede proporcionar mejores oportunidades para alcanzar tratamientos eficaces en el cáncer.
2. Los avances en Farmacogenómica y biología molecular apoyados en herramientas de alto rendimiento, han permitido predecir, de forma más sistemática y rápida, los fármacos que pueden tener eficacia antineoplásica, así como su modo de acción y toxicidad.
3. La talidomida fue aprobada en el tratamiento del mieloma múltiple tras varios estudios exitosos que mostraban su capacidad angiogénica, inmunomoduladora y antitumoral. No obstante, queda por conocer de forma precisa su mecanismo de acción y su capacidad anticancerígena en otros tumores.
4. El disulfiram es uno de los fármacos con mayor evidencia científica en el tratamiento del cáncer, debido, principalmente, a su excelente perfil de seguridad, buena tolerabilidad y escasos efectos secundarios. Sin embargo, presenta problemas de solubilidad y eficacia en el organismo, que todavía están pendientes de resolver.
5. Muchos más fármacos han mostrado potencial actividad antineoplásica, como, por ejemplo, la metformina o el ácido acetilsalicílico, sin embargo, todavía quedan dudas sobre sus mecanismos de acción, su eficacia y toxicidad. Otros, como el itraconazol o clorpromazina también están siendo investigados.
6. En definitiva, el reposicionamiento de fármacos es una estrategia alternativa al desarrollo de fármacos *de novo* que puede reducir en casi un 50% los costes y tiempo invertidos, en relación al desarrollo de fármacos tradicional. No obstante, son necesarios más estudios que permitan demostrar mayor evidencia científica de estos y otros fármacos candidatos y, si es el caso, decidir su aprobación en terapéutica.

9. BIBLIOGRAFÍA:

1. Gonzalez-fierro A, Dueñas-gonzález A. Drug repurposing for cancer therapy , easier said than done. *Semin Cancer Biol* [Internet]. 2019;(December). Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.12.012>
2. Sleire L, Førde-Tislevoll HE, Netland IA, Leiss L, Skeie BS, Enger PØ. Drug repurposing in cancer. *Pharmacol Res* [Internet]. 2017;124:74-91. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.07.013>
3. Mudduluru G, Walther W, Kobelt D, Dahlmann M, Treese C, Assaraf YG, et al. Repositioning of drugs for intervention in tumor progression and metastasis: Old drugs for new targets. *Drug Resist Updat* [Internet]. 2016;26:10-27. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.drup.2016.03.002>
4. Saldívar-González F, Prieto-Martínez FD, Medina-Franco JL. Descubrimiento y desarrollo de fármacos: un enfoque computacional. *Educ Quim* [Internet]. 2017;28(1):51-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eq.2016.06.002>
5. Antoszczak M, Markowska A, Markowska J, Huczyński A. Old wine in new bottles: Drug repurposing in oncology. *Eur J Pharmacol*. 2020;866(July 2019).
6. Palve V, Liao Y, Remsing Rix LL, Rix U. Turning liabilities into opportunities: Off-target based drug repurposing in cancer. *Semin Cancer Biol* [Internet]. 2020;(February):1-21. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2020.02.003>
7. Pantziarka P, Verbaanderd C, Sukhatme V, Rica Capistrano I, Crispino S, Gyawali B, et al. Redo_DB: The repurposing drugs in oncology database. *Ecancermedicalscience* [Internet]. 2018;12:886. Disponible en: <https://doi.org/10.3332/ecancer.2018.886>
8. Masuda T, Tsuruda Y, Matsumoto Y, Uchida H, Nakayama KI, Mimori K. Drug repositioning in cancer: The current situation in Japan. *Cancer Sci*. 2020;111(4):1039-46.
9. Armando RG, Gómez DLM, Gomez DE. New drugs are not enough-drug repositioning in oncology: An update. *Int J Oncol*. 2020;56(3):651-84.
10. Siegelin MD, Schneider E, Westhoff MA, Wirtz CR, Karpel-Massler G. Current state and future perspective of drug repurposing in malignant glioma. *Semin Cancer Biol* [Internet]. 2019;(October):1-13. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.10.018>
11. Pushpakom S, Iorio F, Eyers PA, Escott KJ, Hopper S, Wells A, et al. Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. *Nat Publ Gr* [Internet]. 2018; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nrd.2018.168>
12. Mottini C, Napolitano F, Li Z, Gao X, Cardone L. Computer-aided drug repurposing for cancer therapy : Approaches and opportunities to challenge anticancer targets. *Semin Cancer Biol* [Internet]. 2019;(August). Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.09.023>
13. Corsello SM, Nagari RT, Spangler RD, Rossen J, Kocak M, Bryan JG, et al. Discovering the anticancer potential of non-oncology drugs by systematic viability profiling. *Nat Cancer*. 2020;1(2):235-48.

14. Turanli B, Altay O, Borén J, Turkez H, Nielsen J, Uhlen M, et al. Systems biology based drug repositioning for development of cancer therapy. *Semin Cancer Biol* [Internet]. 2019;(July). Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.09.020>
15. Łączkowski KZ, Baranowska-Łączkowska A. Recent studies on the thalidomide and its derivatives. *Future Med Chem*. 2018;10(18):2133-6.
16. Paravar T, Lee DJ. Thalidomide: Mechanisms of action. *Int Rev Immunol*. 2008;27(3):111-35.
17. Hattori Y, Iguchi T. Thalidomide for the treatment of multiple myeloma. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2004;44(3):125-36.
18. Luzzio FA. Thalidomide and analogues [Internet]. *Imides: Medicinal, Agricultural, Synthetic Applications and Natural Products Chemistry*. Elsevier Inc.; 2019. 367-429 p. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-815675-9.00010-2>
19. Rajkumar SV, Witzig T. A review of angiogenesis and antiangiogenic therapy with thalidomide in multiple myeloma. *Cancer Treat Rev*. 2000;26(4):351-62.
20. Shen Y, Li S, Wang X, Wang M, Tian Q, Yang J, et al. Tumor vasculature remodeling by thalidomide increases delivery and efficacy of cisplatin. *J Exp Clin Cancer Res*. 2019;38(1):427.
21. Kumar V, Chhibber S. Thalidomide: An old drug with new action. *J Chemother*. 2011;23(6):326-34.
22. Hideshima T, Chauhan D, Richardson P, Mitsiades C, Mitsiades N, Hayashi T, et al. NF- κ B as a therapeutic target in multiple myeloma. *J Biol Chem*. 2002;277(19):16639-47.
23. Sherbet G V. Therapeutic potential of thalidomide and its analogues in the treatment of cancer. *Anticancer Res*. 2015;35(11):5767-72.
24. Li L, Huang* X-E. Thalidomide combined with chemotherapy in treating patients with advanced lung cancer. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2018;17(5):2583-5.
25. Xia X, Liu Y, Liao Y, Guo Z, Huang C, Zhang F, et al. Synergistic effects of gefitinib and thalidomide treatment on EGFR-TKI-sensitive and -resistant NSCLC. *Eur J Pharmacol*. 2019;856(May).
26. Lee SM, James L, Buchler T, Snee M, Ellis P, Hackshaw A. Phase II trial of thalidomide with chemotherapy and as maintenance therapy for patients with poor prognosis small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2008;59(3):364-8.
27. De Souza CM, Araújo e Silva AC, De Jesus Ferracioli C, Moreira GV, Campos LC, Dos Reis DC, et al. Combination therapy with carboplatin and thalidomide suppresses tumor growth and metastasis in 4T1 murine breast cancer model. *Biomed Pharmacother*. 2014;68(1):51-7.
28. Chen L, Qiu X, Wang R, Xie X. The efficacy and safety of docetaxel plus thalidomide vs. docetaxel alone in patients with androgen-independent prostate cancer: A systematic review. *Sci Rep*. 2014;4:2-5.
29. Tunio MA, Hashmi A, Qayyum A, Naimatullah N, Masood R. Low-dose thalidomide in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Pak Med Assoc*. 2012;62(9):876-9.
30. Fernández-Lázaro D, Fernández-Lázaro CI, Caballero García A, Córdova Martínez A. Agentes inmunomoduladores (IMiDs): herramientas para el

- tratamiento del mieloma múltiple. *Rev Med Chil.* 2018;146(12):1444-51.
31. Jiao Y, Hannafon BN, Ding W. Disulfiram ' s Anticancer Activity : Evidence and Mechanisms October 2016. *Anticancer Agents Med Chem.* 2016;16(October):1378-84.
 32. Li H, Wang J, Wu C, Wang L, Chen Z-S, Cui W. The combination of disulfiram and copper for cancer treatment. *Drug Discov Today [Internet].* 2020;00(00). Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.04.003>
 33. Viola-Rhenals M, Patel KR, Jaimes-Santamaria L, Wu G, Liu J, Dou QP. Recent Advances in Antabuse (Disulfiram): The Importance of its Metal-binding Ability to its Anticancer Activity. *Curr Med Chem.* 2018;25(4):506-24.
 34. Farooq MA, Aquib M, Khan DH, Hussain Z, Ahsan A, Baig MMFA, et al. Recent advances in the delivery of disulfiram: a critical analysis of promising approaches to improve its pharmacokinetic profile and anticancer efficacy. *DARU, J Pharm Sci.* 2019;27(2):853-62.
 35. McMahon A, Chen W, Li F. Old wine in new bottles: Advanced drug delivery systems for disulfiram-based cancer therapy. *J Control Release.* 2020;319(November 2019):352-9.
 36. Hasinoff BB, Patel D. Disulfiram is a slow-binding partial noncompetitive inhibitor of 20S proteasome activity. *Arch Biochem Biophys [Internet].* 2017;633:23-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.abb.2017.09.003>
 37. Skrott Z, Mistrik M, Andersen KK, Friis S, Majera D, Gursky J, et al. Alcohol-abuse drug disulfiram targets cancer via p97 segregase adaptor NPL4. *Nature.* 2017;552(7684):194-9.
 38. Vekaria PH, Home T, Weir S, Schoenen FJ. Targeting p97 to Disrupt Protein Homeostasis in Cancer. 2016;6(August):1-8.
 39. Sharma V, Verma V, Lal N, Yadav SK, Sarkar S, Mandalapu D, et al. Disulfiram and its novel derivative sensitize prostate cancer cells to the growth regulatory mechanisms of the cell by re-expressing the epigenetically repressed tumor suppressor—estrogen receptor β . *Mol Carcinog.* 2016;55(11):1843-57.
 40. Guo F, Yang Z, Kulbe H, Albers AE, Sehouli J, Kaufmann AM. Inhibitory effect on ovarian cancer ALDH+ stem-like cells by Disulfiram and Copper treatment through ALDH and ROS modulation. *Biomed Pharmacother [Internet].* 2019;118(June). Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109371>
 41. Yang Z, Guo F, Albers AE, Sehouli J, Kaufmann AM. Disulfiram modulates ROS accumulation and overcomes synergistically cisplatin resistance in breast cancer cell lines. *Biomed Pharmacother [Internet].* 2019;113(February). Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.108727>
 42. Chiba T, Suzuki E, Yuki K, Zen Y, Oshima M, Miyagi S, et al. Disulfiram eradicates tumor-initiating hepatocellular carcinoma cells in ROS-p38 MAPK pathway-dependent and -independent manners. *PLoS One.* 2014;9(1):1-11.
 43. Xu B, Wang S, Li R, Chen K, He L, Deng M, et al. Disulfiram/copper selectively eradicates AML leukemia stem cells in vitro and in vivo by simultaneous induction of ROS-JNK and inhibition of NF- κ B and Nrf2. *Cell Death Dis [Internet].* 2017;8(5). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/cddis.2017.176>
 44. Schmidtova S, Kalavska K, Gercakova K, Cierna Z, Miklikova S, Smolkova B, et al. Disulfiram overcomes cisplatin resistance in human embryonal carcinoma

- cells. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2019;11(9):1-22. Disponible en: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L2002543970%0Ahttp://dx.doi.org/10.3390/cancers11091224>
45. Nechushtan H, Hamamreh Y, Nidal S, Gotfried M, Baron A, Shalev YI, et al. A Phase IIb Trial Assessing the Addition of Disulfiram to Chemotherapy for the Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *Oncologist*. 2015;20(4):366-7.
 46. Koh HK, Seo SY, Kim JH, Kim HJ, Chie EK, Kim SK, et al. Disulfiram, a re-positioned aldehyde dehydrogenase inhibitor, enhances radiosensitivity of human glioblastoma cells in vitro. *Cancer Res Treat*. 2019;51(2):696-705.
 47. Deng J, Peng M, Wang Z, Zhou S, Xiao D, Deng J, et al. Novel application of metformin combined with targeted drugs on anticancer treatment. *Cancer Sci*. 2019;110(October 2018):23-30.
 48. Sarai P, Asadi I, Kakar MA, Moradi-Kor N. The beneficial effects of metformin on cancer prevention and therapy: a comprehensive review of recent advances. *Cancer Manag Res*. 2019;11:3295-313.
 49. Shah RR, Stonier PD. Repurposing old drugs in oncology: Opportunities with clinical and regulatory challenges ahead. *J Clin Pharm Ther*. 2019;44(1):6-22.
 50. Qiao Y, Yang T, Gan Y, Li W, Wang C, Gong Y, et al. Associations between aspirin use and the risk of cancers: a meta-analysis of observational studies. *BMC Cancer*. 2018;18(288).
 51. Patrignani P, Patrono C. Aspirin , platelet inhibition and cancer prevention Aspirin , platelet inhibition and cancer prevention. *Platelets* [Internet]. 2018;00(00):1-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/09537104.2018.1492105>
 52. Alfonso L, Ai G, Spitale RC, Bhat GJ. Molecular targets of aspirin and cancer prevention. *Br J Cancer*. 2014;111(1):61-7.
 53. Knisely JPS, Berkey B, Chakravarti A, Yung AWK, Curran WJ, Robins HI, et al. A Phase III Study of Conventional Radiation Therapy Plus Thalidomide Versus Conventional Radiation Therapy for Multiple Brain Metastases (RTOG 0118). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;71(1):79-86.
 54. Heckman-Stoddard BM, DeCensi A, Sahasrabudhe V V., Ford LG. Repurposing metformin for the prevention of cancer and cancer recurrence. *Diabetologia*. 2017;60(9):1639-46.
 55. Piazuolo E, Lanas A. NSAIDS and gastrointestinal cancer. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* [Internet]. 2015;120:91-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2015.06.001>
 56. García Rodríguez LA, Huerta-Alvarez C. Reduced risk of colorectal cancer among long-term users of aspirin and nonaspirin nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Epidemiology*. 2001;12(1):88-93.
 57. Lanas A. Aspirin, cancer, and bleeding: an equation to solve. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2019;4(11):815-6. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30290-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30290-0)

10. ANEXOS:

ANEXO 1: GLOSARIO

ALDH	Aldehído deshidrogenasa
AAS	Ácido acetilsalicílico
FDA	Food Administration Drug
EMA	European Medicines Agency
TNF- α	Factor de necrosis tumoral alfa
FGF- β	Factor de crecimiento de fibroblastos
VEGF	Factor de crecimiento endotelial
NF- κ B	Factor nuclear kappa B
MM	Mieloma múltiple
BMSC	Células del estroma de la médula ósea
MAPK	Proteínas quinasas activadas por mitógenos
ICAM-1	Moléculas de adhesión intracelular -1
VCAM-1	Moléculas de adhesión vascular -1
Células NK	Células Natural Killer
CPCNP	Cáncer de pulmón de células no pequeñas
TACE	Quimioembolización transarterial
DSF	Disulfiram
DDC	Dietil-ditio-carbamato
SUP	Sistema ubiquitina-proteasoma
ER- β	Receptor de estrógeno β
CMC	Células madre cancerígenas
ROS	Especies reactivas de oxígeno
P-gp	Glucoproteína P
PLGA	ácido poliláctico-co-glicólico
PEG	polietilenglicol
DOX	doxorrubicina
PTX	Paclitaxel
ATP	Adenosín trifosfato
AMPK	Proteína quinasa activada por AMP
TCS2	Complejo 2 de la esclerosis tuberosa
IR	Receptor de insulina
IGFR-1	Receptor del factor de crecimiento semejante a insulina
COX	Ciclooxigenasa
PGE2	Prostaglandina E2
PIK3	Fosfoinositol 3-quinasa
VHh	Vía de señalización Hedhehog
CCR	Cáncer colorrectal