



FACULTAD DE FARMACIA

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

TRABAJO DE FIN DE GRADO

**DERIVADOS DE TIAZOLIDINA-2,4-DIONAS PARA
EL DISEÑO DE NUEVOS FÁRMACOS (II)**

Autor: Diego Maisonave Berdasco

Tutor: Elena de la Cuesta Elosegui.

Convocatoria: Junio 2017

Índice

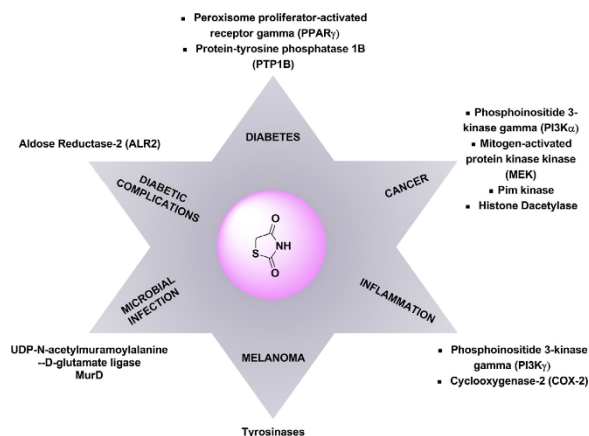
Resumen.....	3
I. Introducción.....	4
II. Objetivos.....	6
III. Metodología.....	6
IV. Resultados y discusión.....	7
1. Propiedades químicas.....	9
1.1 Estructura química.....	9
1.2 Tautomería.....	9
1.3 Bioisosterismo.....	10
2. Síntesis.....	11
2.1 Síntesis del núcleo.....	12
2.2 Modificaciones estructurales.....	14
2.3 Síntesis derivados de 5-Ariliden-tiazolidina-2,4-diona.....	15
3. Mecanismo de acción.....	15
3.1 PPAR γ dependiente.....	15
3.2 PPAR γ independiente.....	16
4. Metabolismo y toxicidad.....	18
V. Conclusiones.....	18
VI. Bibliografía.....	19

RESUMEN

Los derivados de las Tiazolidina-2,4-dionas (TZD) son un grupo de fármacos compuestos por un anillo heterocíclico de tipo tiazol, es un núcleo heterocíclico muy explorado en el diseño de nuevas estructuras capaces de intervenir en una gran variedad de condiciones fisiopatológicas, como pueden ser la diabetes, las complicaciones derivadas de la misma, el cáncer, la artritis, la inflamación y el melanoma.



Fig. 1. Structure of thiazolidinedione.



Sin embargo, las propiedades más significativas son sus aplicaciones anticancerígenas indirectas al tratar la hiperinsulinemia característica de los pacientes con diabetes mellitus, y de otro tipo de mecanismos celulares más específicos, derivándose todos estos efectos en el paro del ciclo celular y a la inducción de la apoptosis en células tumorales.

Los derivados de las TZD han demostrado en los últimos años la capacidad de suprimir el desarrollo tumoral tanto en estudios *in Vitro* como *in Vivo*. Dicha actividad reside en su acción sobre los receptores nucleares activados por proliferación del peroxisoma PPAR γ , cuya activación mediante diversas rutas celulares, desencadena la apoptosis o muerte celular programada mediante la disminución de la insulina sistémica, entre otros procesos moleculares independientes del receptor PPAR γ . Sin embargo, aunque dichas moléculas ofrezcan resultados convincentes, aun es necesaria la elaboración de más ensayos clínicos de terapia combinada.

En este trabajo de fin de grado se llevará a cabo una rigurosa revisión bibliográfica sobre las diferentes características farmacológicas de las tiazolidinadonas, su mecanismo de acción, su síntesis y su repercusión en el organismo.

ABSTRACT

The derivatives of thiazolidine-2,4-diones (TZD) are a group of drugs composed of a thiazole-type heterocyclic ring, it is a highly explored heterocyclic nucleus in the design of new structures capable of intervening in a great variety of pathophysiological conditions, such as diabetes, complications derived from it, cancer, arthritis, inflammation and melanoma.

However, the most significant properties are its indirect anticancer applications in treating the hyperinsulinemia characteristic of patients with diabetes mellitus, and of other types of more specific cellular mechanisms, all these effects being derived in the stop of the cell cycle and the induction of apoptosis In tumor cells.

TZD derivatives have demonstrated in recent years the ability to suppress tumor development in both *in vitro* and *in vivo* studies. This activity resides in its action on nuclear receptors activated by peroxisome proliferation PPAR γ , whose activation through various cellular pathways, triggers apoptosis or programmed cell death by decreasing systemic insulin, among other molecular processes independent of the PPAR γ receptor. However, while such molecules offer convincing results, further clinical trials of combination therapy are still required.

In this end-of-degree study, a rigorous bibliographic review will be carried out on the different pharmacological characteristics of thiazolidinediones, their mechanism of action, their synthesis and their repercussion in the organism.

I. INTRODUCCIÓN

La diabetes Mellitus es una de las enfermedades mas prevalentes a escala mundial con una cifra aproximada de 422 millones de afectados.¹ Dicha enfermedad, además de las secuelas que genera, está asociada con la aparición de cáncer, cuyo riesgo de padecerlo depende de la zona anatómica, siendo mayor en zonas hepáticas y menor en zonas colorrectales y mamarias.²

Dicha relación, aunque aún no ha sido clarificada del todo, parece que es debida a la capacidad proliferativa y activadora a nivel celular de la insulina como mensajero nuclear.³ Al encontrarse ésta en niveles superiores a los normales debido a la resistencia que se adquiere a la misma, sus efectos se encuentran intensificados, habiendo una mayor probabilidad de desarrollar procesos tumorales.⁴

Es por ello que las tiazolidinonas suponen una alternativa prometedora para los cánceres producidos en este tipo de situaciones, donde los niveles de insulina son anormales.

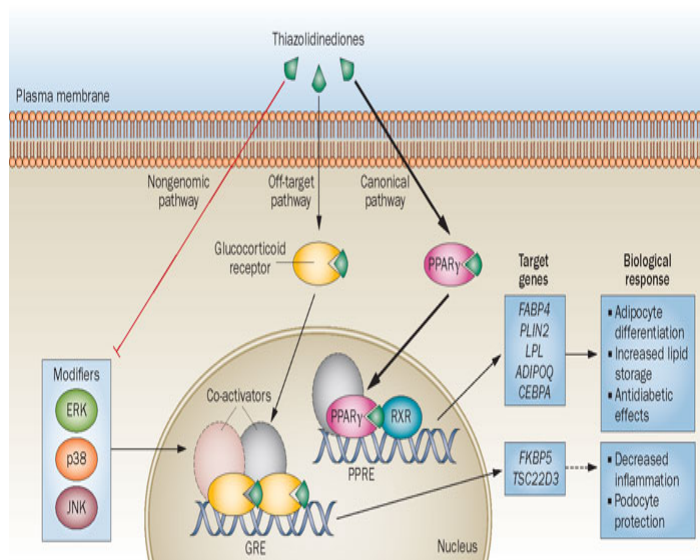
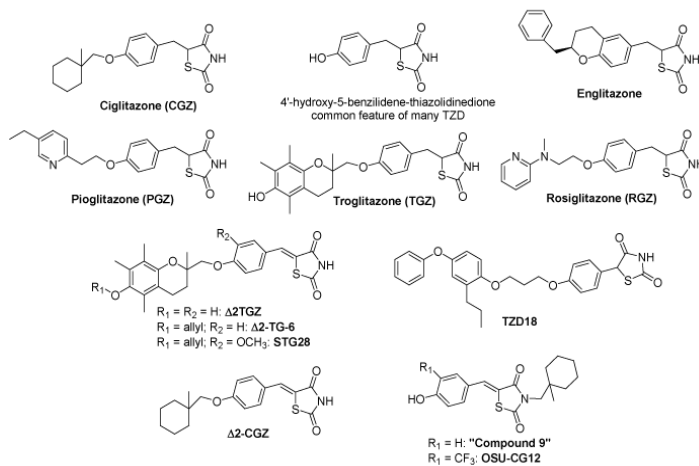
Sin embargo sus aplicaciones van mucho más lejos, ya que en los últimos años se han realizado numerosos estudios, en los cuales se evidencia la potencialidad anticancerígena de este tipo de derivados mediante un gran número de mecanismos moleculares eficaces contra cualquier tipo de patología tumoral.⁵

A principios de los años 80, se estudiaron numerosos derivados de este compuesto como anti-hiperglucemiantes. El derivado más representativo fue la ciglitazona, al que le siguieron otros como la troglitazona y la pioglitazona.⁵ A finales de los años 90 fueron incorporados en el mercado⁶ sin embargo, numerosos estudios relacionaron el consumo de las mismas con la aparición de cáncer de vejiga y riesgo cardiovascular.⁷ En la actualidad, la única disponible para el tratamiento de la diabetes es la pioglitazona.⁵

Por otro lado, en los últimos años, el descubrimiento de nuevos factores y mecanismos del cáncer han despertado el interés en este tipo de moléculas ya que la activación exagerada de receptor insulínico IGF se encuentra intrínsecamente relacionado con el desarrollo de tumores.⁴

Las tiazolidinonas actúan sobre la familia de receptores nucleares PPAR γ , factores de transcripción cuya misión es la regulación de la expresión génica y cuya distribución es diferencial a lo largo de todo el organismo.

Dicha superfamilia de receptores media funciones de proliferación,



diferenciación, apoptosis y homeostasis de la glucosa. La activación de dichos receptores por las tiazolidinadionas desempeña una activación de la diferenciación celular y una inhibición en la proliferación, actividad que explica su elección como potencial anticancerígeno.⁷

El mecanismo de acción específico de este tipo de fármacos sobre los receptores PPAR γ aún esta siendo evaluado detalladamente ya que no se conocen en su totalidad los diferentes efectos biológicos a pesar de los numerosos y amplios estudios que se han llevado a cabo hasta ahora, sin embargo una de las conclusiones, a la que se ha llegado, durante dichas investigaciones es la necesidad de concentraciones muy inferiores de tiazolidinadionas para el tratamiento del cáncer en comparación con la necesaria para la actividad hipoglucémica que desempeña en el tratamiento de la diabetes. Además de estos datos, otra de las ventajas descubiertas en la aplicación terapéutica de estos compuestos es la capacidad de las células no cancerígenas del organismo de no sufrir efectos adversos a la exposición de los antitumorales por lo que son resistentes a los mismos y la actividad antineoplásica se centra exclusivamente en las células cancerígenas.⁵

Sin embargo, la efectividad potencial que desempeñan este tipo de derivados sobre el cáncer no solo reside únicamente en la activación de estos receptores, sino que además participa en numerosas rutas de señalización celulares independientes a la activación de los receptores PPAR γ , por lo que las aplicaciones que podrían desempeñar estas moléculas en la lucha contra el cáncer serían ingentes.⁸

La estructura química de las tiazolidinadionas se basa en un anillo heterocíclico de 5 miembros, tres carbonos, un azufre y un grupo amino, y poseen dos grupos carbonilo en las posiciones 2 y 4.⁸ En dicha estructura radica la actividad de estos compuestos en los receptores PPAR γ cuyo supuesto y teórico mecanismo de acción será comentado de forma detallada posteriormente.

La flexibilidad de esta molécula ha permitido elaborar numerosas variaciones de la misma modificando, de esta manera, sus propiedades y ampliando su espectro de actividades farmacológicas por lo que actualmente, este prometedor esqueleto privilegiado, en el campo de la química médica, posee un perfil biológico y unas propiedades farmacológicas que llevarán indiscutiblemente al desarrollo de nuevos agentes terapéuticos.¹²

II. OBJETIVOS

Los objetivos fundamentales de este trabajo son los siguientes:

1. Elaboración de una revisión bibliográfica con los aspectos mas significativos de la utilización de los derivados de las tiazolidina-2,4-dionas (TZD) en el tratamiento del cáncer.
2. Comentar la síntesis del anillo principal de los derivados de las TZD en el laboratorio y las diferentes modificaciones estructurales que se pueden llevar a cabo en el mismo.
3. Descripción detallada del mecanismo de acción de las TZD en el organismo. Mecanismos moleculares y dianas farmacológicas.
4. Evaluación del metabolismo y la toxicidad de dichos derivados. Balanza beneficio/riesgo de su empleo y aplicación en el organismo

III. METODOLOGÍA

Para la elaboración de esta revisión bibliográfica se ha llevado a cabo una rigurosa búsqueda a través de diversas bases de datos con el fin de obtener artículos científicos actualizados y relacionados con el tema que concierne a este trabajo.

Las bases de datos escogidas para dicha búsqueda han sido pubmed, Google scholar y scifinder, sin embargo, los artículos científicos que han aportado mayor peso y consistencia debido a su riqueza en información y variedad han sido obtenidos de Elsevier. Algunos de los artículos escogidos pertenecen a revistas científicas como Bioorganic and Medicinal Chemistry y European Journal of Medicine Chemistry, entre otros.

Además, para la búsqueda de dichos artículos en las bases de datos se han seleccionado las palabras claves “Thiazolidione-2,4-diones”, “Diabetes”, “Cancer” y “Anti-tumoral”.

IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

A continuación se llevará a cabo un estudio sobre los aspectos más destacables de este tipo de compuestos partiendo desde su química y su tautomería, pasando por la síntesis del núcleo principal y la elaboración de algunos de los derivados más característicos que han dado pie al estudio de su aplicación como diana anticancerígena.

Posteriormente se comentará su mecanismo de acción a nivel molecular en los receptores nucleares PPAR γ , y en la relación que existe entre la activación del receptor IGF insulínico y el desarrollo de procesos tumorales, con el fin de poder explicar la finalidad de estos compuestos químicos de ser empleados como potenciales promesas en el tratamiento del cáncer.

Finalmente se hablará de metabolismo, toxicidad y la balanza entre los beneficios y los perjuicios con el fin de corroborar si realmente las tiazolidinonas son unos fármacos idóneos para el tratamiento de la patología cancerosa.

1. Propiedades químicas

1.1 Estructura química

Las 1,3-tiazolidina-2,4-dionas están constituidas por un anillo heterocíclico de 5 eslabones, en cuyas posiciones internas encontramos un átomo de azufre, en la posición 1, un átomo de nitrógeno unido a un hidrógeno, en la posición 3, y dos grupos carbonilos en las posiciones 2 y 4.⁸

Por lo tanto, el núcleo de esta molécula puede ser sustituido de distintas maneras tanto en la posición 5, que se encuentra libre, como en la 3, donde se encuentra el átomo de nitrógeno unido a hidrógeno, como se comentó anteriormente, que le confiere a la molécula propiedades ácidas ya que es capaz de liberar dicho hidrógeno en forma de protón. Por ello, posee un comportamiento de un ácido débil con un pKa de 6,82.⁹

Dicho compuesto, no sustituido en condiciones normales, se manifiesta como un sólido cristalino de color blanquecino, posee un peso molecular de 117,125 gramos/mol, con un punto aproximado de fusión de entre 120-122 °C y un punto de ebullición de 306 °C respectivamente. Además de ello se considera un compuesto altamente irritable,

precisándose una minuciosa manipulación en el laboratorio, con el fin de evitar cualquier posible daño.¹⁰

1.2 Tautomería

El núcleo de esta molécula puede experimentar diferentes formas tautoméricas debido a la presencia de dos grupos carbonilos y de un hidrogeno alfa. Esto quiere decir que a lo largo de todo el compuesto se generan migraciones protónicas reversibles que dan lugar a la formación de diferentes isómeros, los cuales se encuentran en un constante equilibrio químico.¹¹

Por lo tanto estos componentes moleculares permiten que el heterociclo adopte las formas ceto-enol, amida-imidol o ambas simultáneamente, cada una de ellas con diferente estabilidad. Sin embargo, el tautómero mas estable de las 5 posibles opciones es aquel que mantiene la

conformación original de 1,3-tiazolidina-2,4-diona y, por lo tanto, el más abundante.

Gracias a esta propiedad química, se han podido desarrollar numerosos profármacos capaces de producir la migración de protones a lo largo de toda la molécula mediante un

fenómeno denominado prototrofia, mecanismo que transcurre con una elevada rapidez y que permite a la molécula adoptar una determinada tautomería, idónea para su actividad biológica.¹²

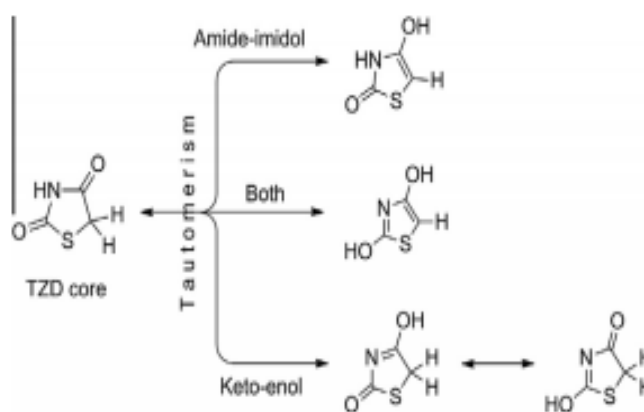


Figure 2. Tautomeric structures of thiazolidine-2,4-dione.

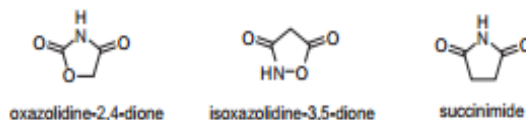
1.3 Bioisosterismo.

El núcleo de tiazolidinadiona posee las condiciones adecuadas en su estructura que le permiten sustituir algunos de sus átomos, manteniendo sus propiedades físicas y

químicas intactas o incluso perfeccionando su eficacia y seguridad. Se obtienen, de esta forma, moléculas estructuralmente diferentes tanto cualitativa como cuantitativamente pero capaces de generar el mismo efecto biológico.¹³

Su carácter electrofílico y a la posibilidad de establecer enlaces de hidrógeno permite la sustitución bioisotérica

de algunos de sus átomos, dando lugar a moléculas de mayor eficacia y seguridad,



con menores efectos secundarios, como cardio- y hepatotoxicidad, retención de líquidos, edema etc. De esta forma se han obtenido 3 bioisómeros compatibles. Uno de ellos se obtuvo a partir de la sustitución del átomo de azufre por uno de oxígeno, obteniéndose la oxazolidina-2,4-diona, que mostró una actividad anti hiperglicémica similar que los derivados de TZD. La succinimida, bioisómero obtenido por la sustitución del átomo de azufre por un metileno, mostró unos resultados similares a la TZD en su capacidad de reducción de los niveles de glucosa en plasma. Por último, hay que mencionar a la isoxazolidina-3,5-diona cuya actividad anti-hiperglicémica *in vivo* han sido muy positivos y prometedores.^{13,14}

2. Síntesis

A continuación se llevará a cabo un estudio detallado de la síntesis de los derivados de 1,3-tiazolidina-2,4-dionas, describiendo, en primer lugar, los métodos de obtención del núcleo. Posteriormente se hará una descripción de las modificaciones estructurales que se han ido desarrollando durante los últimos años para la elaboración de derivados de este compuesto con actividad principalmente anticancerígena, comentando brevemente cómo obtener algunos de ellos en el laboratorio. En último lugar, se hará mención a uno de estos tipos de moléculas, concretamente los derivados del 5-benciliden-tiazolidina-2,4-diona, obtenidos mediante la hibridación de 2 moléculas activas y cuya investigación en la terapia antitumoral esta siendo muy acusada.

2.1 Síntesis del núcleo

Existen diferentes métodos para llevar a cabo la síntesis de la 1,3-tiazolidina-2,4 diona, la cual puede llevarse a cabo de forma convencional usando un reflujo a partir de diferentes materiales de partida, o bien puede llevarse a cabo mediante el uso de microondas. A continuación se explicarán los diferentes procedimientos.¹³

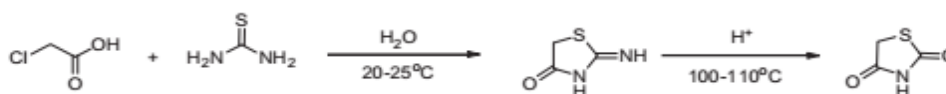
1) Preparación de tiocarbamatos a partir de una amina primaria, sulfuro de carbonilo en presencia de hidróxido de potasio. Posteriormente se hace reaccionar el producto con ácido cloroacético. Ciclación del intermediario y formación del núcleo como se muestra en el esquema.^{13,15}



Scheme 1. Synthesis of thiazolidine-2,4-dione using thiocarbamate and chloroacetic acid.

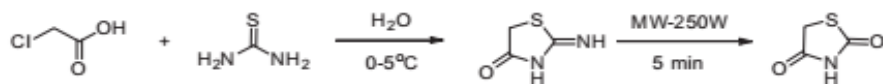
2) El método mas empleado para la fabricación de tiazolidinadionas consiste en un reflujo utilizando ácido cloroacético y tiourea durante 12 horas. Una vez formado el heterociclo, el intermediario 2-imino-4-tiazolidinona se somete a hidrólisis ácida dando lugar el compuesto deseado.¹⁶

N. Chadha et al./Bioorg. Med. Chem. 23 (2015) 2953-2974



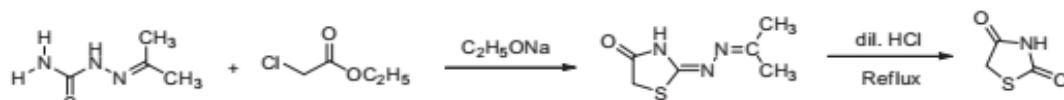
Scheme 2. Synthesis of thiazolidine-2,4-dione using thiourea and chloroacetic acid.

3) En esta metodología sintética, los compuestos de partida son los mismos, sin embargo, con el fin de acelerar la reacción y aumentar el rendimiento, se procede a la irradiación de microondas a baja temperatura. Posteriormente, el intermedio vuelve a ser irradiado durante 5 minutos generando así el núcleo de tiazolidinadiona.^{13,17}



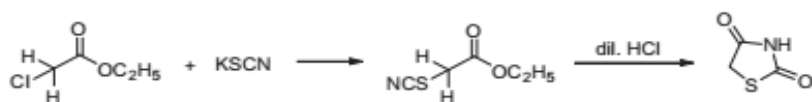
Scheme 3. Microwave assisted synthesis of thiazolidine-2,4-dione.

4) En el siguiente protocolo se emplean por una parte tiosemicarbazona de acetona y por la otra el éster del ácido cloroacético en presencia de étoxido sódico como base. La reacción transcurre de forma similar a la anterior ya que una vez obtenido el intermedio de reacción, en este caso la 2-hidrazino-4-tiazolidionona, se somete a una hidrólisis suave mediante la adición de ácido clorhídrico diluido dando lugar al núcleo de TZD.¹⁸



Scheme 4. Synthesis of thiazolidine-2,4-dione using thiosemicarbazone, chloroacetic acid ester and sodium ethoxide.

5) Por último, otro de los métodos de obtención de tiazolidinadionas se lleva a cabo mediante la reacción de cloroacetato de etilo y el compuesto nucleófilo, tiocianato potásico. El intermediario se acidifica con ácido clorhídrico diluido y se obtiene el compuesto deseado.¹³



Scheme 5. Synthesis of thiazolidine-2,4-dione using ethyl chloroacetate and potassium thiocyanate.

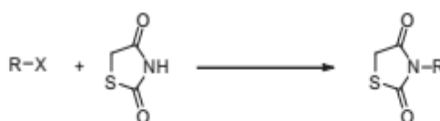
2.2 Modificaciones estructurales

Para la obtención de diferentes derivados de la tiazolidinadiona se han llevado a cabo un estudio de las dos posiciones de sustitución de la molécula original a partir de las cuales se han podido incorporar diferentes sustituyentes. El núcleo original suele permanecer intacto, exceptuando como se ha comentado anteriormente, el caso de los bioisómeros.

Las posiciones manipuladas en el anillo heterocíclico son la 5, donde encontramos un grupo $-\text{CH}_2$ y la 3, ocupada por un grupo $-\text{NH}$.¹³

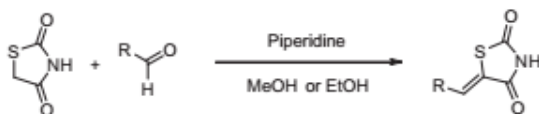
2.2.1 Modificaciones en el grupo $-\text{NH}$

Fundamentalmente se llevaron a cabo en esta posición reacciones de alquilación mediante el uso de haluros de alquilo o de arilo y otros derivados, en presencia de un medio básico como hidróxido potásico, ioduro de tetrabutilamonio, carbonato potásico, o bases fuertes como el hidruro sódico y los disolventes empleados fueron la acetona o la dimetilformamida.^{13,19}



Scheme 6. Substitution of $-\text{NH}$ by alkyl or aryl group.

2.2.2 Modificaciones en el grupo $-\text{CH}_2$



Scheme 7. Knoevenagel condensation of TZD with aldehyde group.

La modificación de esta posición da lugar a la formación de compuestos con potencial actividad anticancerígena. La

condensación tipo *Knoevenagel* en esta posición con de aldehídos y cetonas conduce a la obtención de derivados del 5-alkiliden(ariliden)-tiazolidina-2,4-dionas. Dicha reacción transcurre en diferentes condiciones dependiendo del uso de un aldehído o de una cetona para llevar a cabo la condensación. Con aldehídos se emplea piperidina en pequeña cantidades y etanol o metanol como disolvente, entre otros, mientras que con cetonas se puede llevar a cabo mediante el uso de diversos acetatos en tolueno o acetato de etilo.²⁰

2.3 Síntesis de derivados del 5-ariliden-tiazolidina-2,4-diona

Una de las estrategias mas utilizadas para la obtención de moléculas activas y eficaces es la combinación de farmacóforos, cuya hibridación permite que el compuesto obtenido actúe sobre distintas dianas moleculares o sobre una misma, pero con el doble de eficiencia, aportando grandes beneficios en la terapia antitumoral.²¹

Se han desarrollado una familia de análogos utilizando la molécula de tiazolidinadiona como esqueleto, al que se le han añadido diferentes modificaciones entre las que

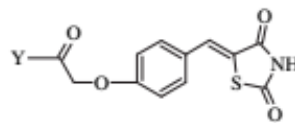


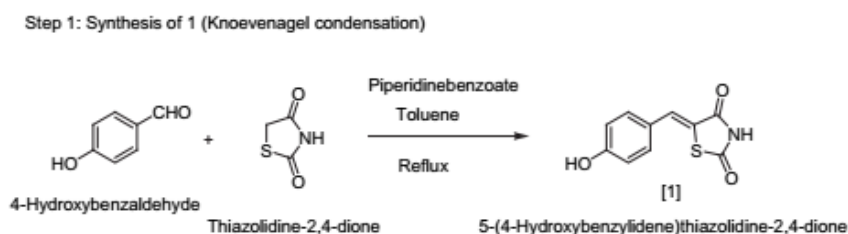
Fig. 1. General formula.

podemos destacar la adición de un doble enlace adyacente al heterociclo y un carbonilo en forma de enlace amida

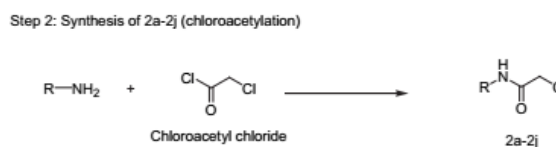
entre el resto arilo y la cola lipófila, con el fin de perfeccionar el perfil metabólico.²²

Para la obtención de este tipo de compuestos se ha llevado a cabo una ruta sintética dividida en 3 etapas:

En la primera etapa se sintetiza la 5-(4-hidroxibenciliden)-2,4-tiazolidinadiona a través de la reacción de condensación de Knoevenagel, comentada anteriormente, partiendo del 4-hidroxibenzaldehído y del núcleo de tiazolidinadiona con una cantidad catalítica de benzoato de piperidinio, la mezcla se calienta a reflujo en tolueno con eliminación continua de agua durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfría a 25 °C y el sólido obtenido se recoge por filtración. Dicho compuesto es el punto de partida para la síntesis de cualquier de estos derivados.^{22,23}

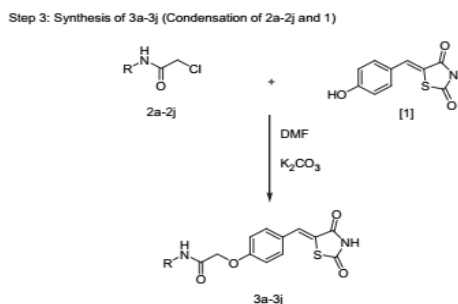


Posteriormente, se lleva a cabo la síntesis de la cola lipófila, la cual puede estar compuesta por cloroacetil aminas heteroaromáticas o compuestos heterocíclicos nitrogenados. Esta fracción del compuesto se prepara



mediante acetilación con cloruro de cloroacetilo y de la amina heteroaromática o el heterociclo nitrogenado a bajas temperaturas, en medio básico en cloroformo o diclorometano como disolvente.^{22,24}

Finalmente, la última etapa consiste en el acoplamiento de los intermediarios obtenidos en los procesos anteriores mediante una reacción de condensación. A dichos compuestos se añade carbonato potásico y dimetilformamida. La mezcla se agita hasta completar la reacción. Por último, se añade agua con el fin de que precipite el producto y se purifica por cromatografía en columna.²²

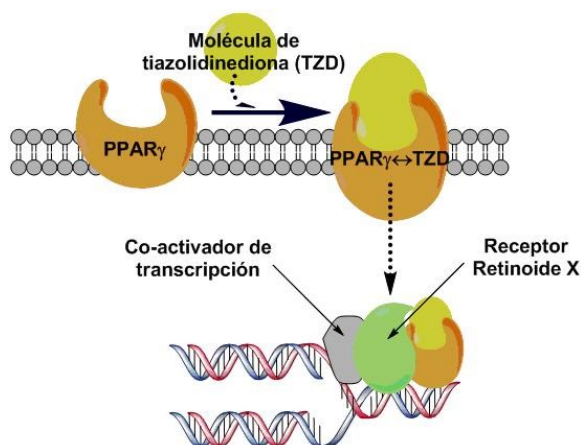


3. Mecanismo de acción.

Las tiazolidinonas poseen un amplio rango de mecanismos a partir de diferentes dianas moleculares que desembocan principalmente en la supresión tumoral a través de tres procesos diferentes: La inducción de la apoptosis, la detención del ciclo celular y la activación de la diferenciación. El efecto biológico que ejercen en el organismo como fármacos antitumorales, puede producirse desde el tratamiento de la diabetes, ya que existe una fuerte asociación entre esta patología y el riesgo de padecer cáncer colorrectal, hepático e incluso mamario, actuando sobre los mismos de forma indirecta, hasta una acción específica sobre numerosas rutas de señalización celular intrínsecamente relacionadas con el cáncer. Dichos efectos antitumorales son ejercidos por mecanismos PPAR dependientes y PPAR independientes.²⁵

3.1 PPAR γ dependiente

La activación de este receptor conlleva una estimulación heterodimérica junto al receptor de retinoides X, lo que da lugar al aumento de co-activadores y a la disociación de co-represores a nivel transcripcional. La consecuencia de este proceso en células cancerosas es la



tiazolidina-2,4-diona, los cuales fueron explicados anteriormente y cuya diana es el receptor IGF-1R, receptor asociado al factor de crecimiento cuya función es actuar como mediador de la proliferación y la supervivencia celular, fuertemente sobreexpresado en la mayoría de cánceres humanos.²⁷

Dicho receptor es el encargado de activar las rutas del fosfatidil inositol 3-quinasa/Akt y de Raf/MEK/ERK, complejas cascadas de señalización involucradas en el crecimiento y la supervivencia celular, cuya actividad de forma cooperativa en los cánceres humanos permite la subsistencia de las líneas tumorales.²⁸

Por lo tanto, la inhibición de este receptor asociado al factor de crecimiento impide el desarrollo tumoral pero su eficacia anticancerígena independiente del receptor PPAR γ no concluye simplemente en este mecanismo, sino en un amplio repertorio de rutas celulares entre las que podemos destacar la inhibición de la histona deacetilasa, enzima encargada de la liberación de las histonas y, por lo tanto, activadora del ciclo celular, la activación del complejo enzimático detector de energía celular AMPK cuya interacción desemboca en la autofagia y en la apoptosis y la inhibición del complejo enzimático del proteasoma desencadenante de la apoptosis en células de división incrementada.

Sin embargo, uno de los papeles más significativos en cuanto a la eficacia de estas moléculas contra el cáncer reside en la inhibición de la angiogénesis, proceso que consiste en la formación de nuevos vasos sanguíneos y que se da tanto en situaciones fisiológicas como en patológicas, como es el caso del crecimiento tumoral, ya que a partir de dicho mecanismo es posible el desarrollo y la diseminación del cáncer. Al inhibir la proteína señalizadora VEGF, llamada factor de crecimiento vascular endotelial, se impide la expansión tumoral y, por ello, posibles metástasis, facilitando el tratamiento y la supresión de las células tumorales en su lugar de origen.²⁹

Todos los mecanismos comprobados han sido evaluados ante diferentes tipos de cánceres aportando resultados muy prometedores ya que dichos estudios han sido comprobados en líneas tumorales de cánceres colorrectales, nasofaríngeos, linfocitarios, mamarios, tiroideos, pancreáticos...^{26,27,28,29}

4. Metabolismo y toxicidad.

Las TZDs son metabolizadas a partir de los citocromos CYP3A4 y CYP2C8 a través de diferentes etapas entre las que podremos destacar las reacciones de fase 1 de oxidación, cuya consecuencia es la rotura del anillo del heterociclo y las de fase 2 de glucoronidación y sulfatación. Los diferentes reactivos generados durante dicho metabolismo serán los principales responsables de la hepatotoxicidad que generan dichos fármacos.⁸

En el año 2000, la troglitazona fue retirada del mercado debido a la aparición de numerosos casos de insuficiencia hepática fulminante. Numerosos estudios realizados confirman que dicha toxicidad es debida a reactivos intermediarios electrófilos desencadenantes de la inhibición de la bomba de transporte de sales biliares BSEP, lesiones mitocondriales y la inducción de estrés oxidativo. Los principales productos presentes en el organismo una vez que las TZDs han sido metabolizadas son la benzoquinona, obtenida por oxidación y el sulfato, obtenido por sulfatación mientras que el metabolito obtenido mediante glucoronidación se encuentra prácticamente inexistente. Estos metabolitos al unirse a la BSEP, producen una acumulación de sales biliares dando lugar a procesos de colestasis, generando posteriormente la disfunción mitocondrial y la apoptosis de las células hepáticas.³⁰

Por otra parte cabe destacar que una vez analizado dicho inconveniente, se han obtenido derivados anticancerígenos de TZD con un doble enlace conjugado, que como disminuye la electrofilia del heterociclo, desfavorece la conjugación con glutatión y en consecuencia su toxicidad.⁵

V. Conclusiones

Las tiazolidinadionas, nacidas inicialmente como antidiabéticos, a pesar de haber aportado unos resultados muy negativos debido a su toxicidad hepática, han demostrado ser unos compuestos con un amplio rango de aplicaciones terapéuticas, desde actividades antihiperlipidémicas, anti-inflamatorias, anti-microbianas y anti-artríticas, hasta los potentes y variados efectos anticancerígenos que producen.

El estudio de los complejos y numerosos mecanismos celulares de estas moléculas durante los últimos años, han permitido a la comunidad científica conocer en mayor medida el funcionamiento de las tiazolidinadionas en el organismo, la obtención de moléculas más activas y de menor toxicidad, y la posible combinación de las mismas con otros agentes terapéuticos para la generación de sinergias, con el fin de potenciar los mecanismos celulares que intervienen en la proliferación celular, el desarrollo y la inducción de la muerte celular programada en este tipo de líneas celulares.

VI. BIBLIOGRAFÍA

1. Organización mundial de la salud. Informe mundial sobre la diabetes. **2016**. Información disponible en www.who.int/diabetes/global-report/es/.
2. Czyżyk, A.; Szczepanik, Z. *Eur. J. Intern. Med.* **2000**, *11*, 245-252.
3. Hankinson, S. E.; Willet, W. C.; Colditz, G. A.; Hunter, D. J.; Michaud, D. S.; Deroo, B.; Rosner, B.; Speizer, F. A.; Pollak, M. *Lancet*, **1998**, *351*, 1393-1396.
4. Vella, V.; Nicolosi, M. L.; Giuliano, S.; Bellomo, M.; Belfiore, A.; Malaguarnera, R. J. *Front. Endocrinol.* **2017**, *8*, 31.
5. Salamone, S.; Colin, C.; Grillier-Vuissoz, I.; Kuntz, S.; Mazerbourg, S.; Flament, S.; Martin, H.; Richert, L.; Chapleur, Y.; Boisbrun, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *5*, 206-215.
6. Javed Naim, M.; Jahangir Alam, M.; Ahmad, S.; Nawaz, F.; Shrivastava, N.; Sahu, M.; Alam, O. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *129*, 218-250.
7. Govindarajan, R.; Ratnasinghe, L.; Simmons, D. L.; Siegel, E. R.; Midathada, M. V.; Kim, L.; Kim, P. J.; Owens, R. J.; Lang, N. P. *J. Clin. Oncol.* **2007**, *25*, 1476-1481.
8. Jain, V. J.; Vora, D.V.; Ramaa, C. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 1599-1620.
9. Shinkai, H.; Onogi, S.; Tanaka, M.; Shibata, T.; Iwao, M.; Wakitani, K.; Uchida, I. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1927-1933.
10. National Center of Biotechnology information. Pubchem, Open Chemistry Database. Actualizado el 13/05/2017. Creado el 25/03/2005. Información disponible en https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2_4-thiazolidinedione#section=Top
11. Claramunt, R.M.; Elguero, J. *An. Quim.* **2006**, *102(4)*, 30-39.

12. Enchev, V.; Chorbadjiev, S.; Jordanov, B. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2002**, *38*, 1110-1120.
13. Chadha, N.; Bahia, M.S.; Kaur, M.; Silakari, O. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 2953-2974.
14. Momose, Y.; Maekawa, T.; Yamano, T.; Kawada, M.; Odaka, H.; Ikeda, H.; Sohda, T. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1518-1534.
15. Kallenberg, S. *Ber. Deut. Chem. Ges.* **1923**, *56*, 316-331.
16. Bozdog, O.; Ayhan-kilcigil, G.; Tunçbilek, M.; Ertan, R. *Turk. J. Chem.* **1999**, *23*, 163-169.
17. Prashanta Kumar, B. R.; Nanjan, M. J.; Suresh, B.; Karvekar, M. D.; Adhikary, L. *J. Heterocycl. Chem.* **2006**, *21*, 897-903.
18. Taylor, J. *J. Chem. Soc. Trans.* **1920**, *117*, 4.
19. Sohda, T.; Mizuno, K.; Imamiya, E.; Sugiyama, Y.; Fujita, T.; Kawamatsu, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *20*, 3581-3599.
20. Momose, Y.; Meguro, K.; Ikeda, H.; Hatanaka, C.; Oi, S.; Sohda, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *39*, 1440-1441.
21. Romagnoli, R.; Baraldi, P. G.; Kimatrai Salvador, M.; Camacho, M. E.; Balzarini, J.; Bermejo, J.; Estévez, F. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *63*, 544-557.
22. Patil, V.; Tilekar, K.; Mehendale-Munj, S.; Mohan, R.; Ramaa C. S.; *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 4539-4544.
23. Maccari, R.; Marazzo, A.; Ottanà, R.; Graziano, A. C. E.; Cardile, V.; Del Corso, A.; Amodeo, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *81*, 1-14.
24. Pattan, S.R.; Shamrez Ali, M.; Pattan, J.S.; Purohit, S.S.; Reddy, V.V.K.; Nataraj B. *Ind. J. Chem.* **2006**, *45*, 1929-1932.
25. Chou, F.; Wang, P.; Kulp, S.; Pinzone, J. *J. Mol. Cancer. Res.* **2007**, *5*, 523-530.
26. Blanquicett, C.; Roman, J.; Hart, C. M. *Cancer. Ther.* **2008**, *6*, 25.
27. Liu, X.; Xie, H.; Luo, C.; Tong, L.; Wang, Y.; Prng, T.; Ding, J.; Jiang, H.; Li, H. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 2661-2665.
28. Liu, K.; Rao, W.; Parikh, H.; Li, Q.; Guo, T. L.; Grant, S.; Kellogg, G. E.; Zhang, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *47*, 125-137.
29. Xin, X.; Yang, S.; Kowalski, J.; Gerritsen, M. E. *J. Biol. Chem.* **1999**, *274*, 9116-9121.
30. Saha, S.; New, L.S.; Ho, H. K.; Chui, W. K.; Chan, E. C. Y. *C. Toxicol. Lett.* **2010**, *193*, 135-141.