

Artículo



Revista

Ciencia  
y Naturaleza

# Reposicionamiento de Fármacos en el Tratamiento del Cáncer

Luis Córdova Bahena  
Nohemí Salinas Jazmín  
Marco Velasco Velázquez

1099

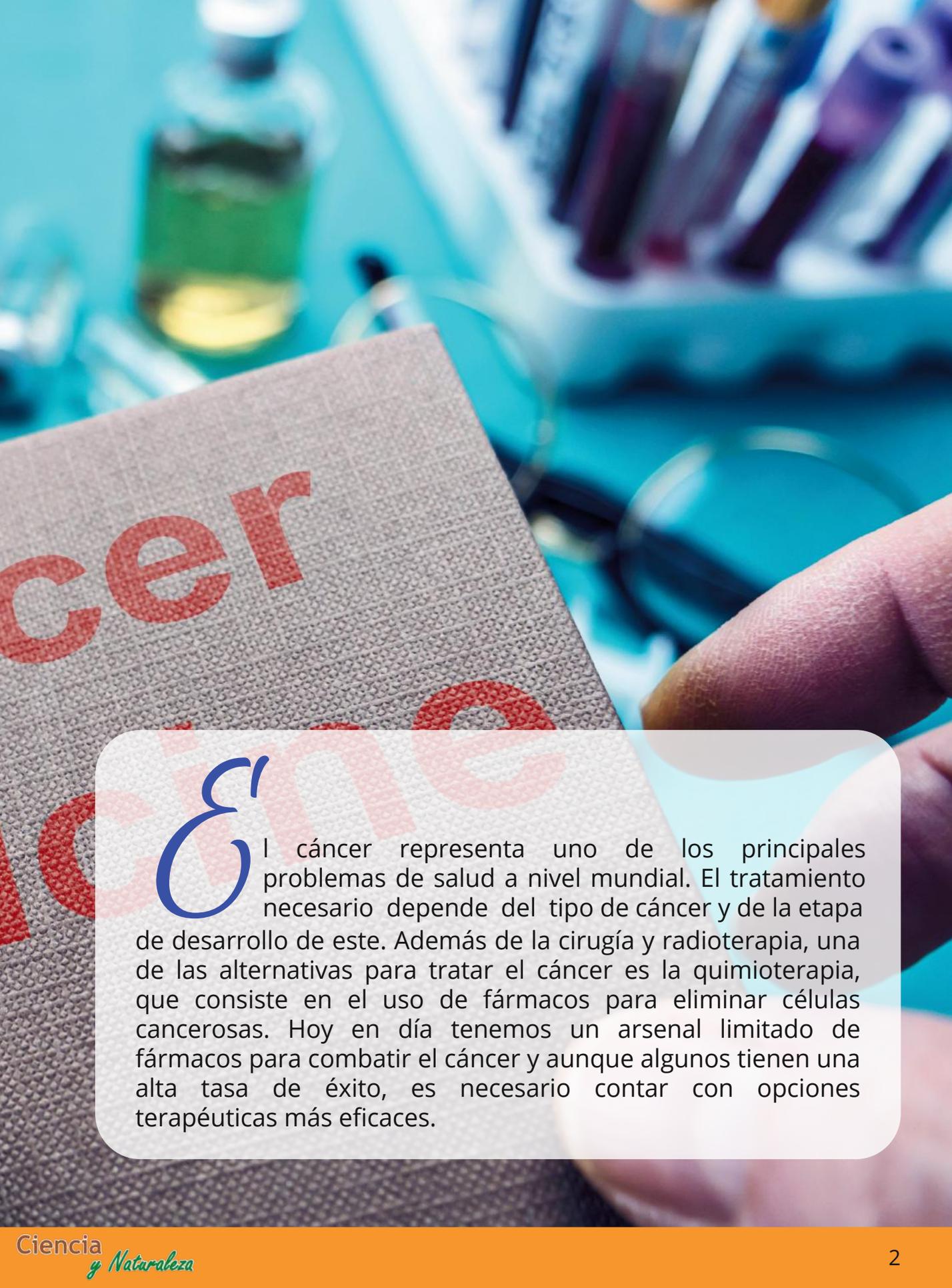
Artículo

# Reposicionamiento de Fármacos en el Tratamiento del Cáncer

Cáncer  
Medi

**Cómo citar este artículo:** Córdova-Bahena L, Salinas-Jazmin N, Velasco-Velázquez M. (2024). Reposicionamiento de Fármacos en el Tratamiento del Cáncer. Revista Ciencia y Naturaleza (1099).



A hand holding a magnifying glass over a book titled 'Cancer' in a laboratory setting. The background shows various laboratory glassware and equipment, including a beaker with green liquid and a rack of test tubes.

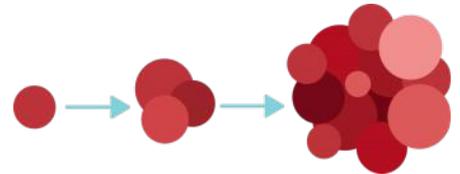
cer

El cáncer representa uno de los principales problemas de salud a nivel mundial. El tratamiento necesario depende del tipo de cáncer y de la etapa de desarrollo de este. Además de la cirugía y radioterapia, una de las alternativas para tratar el cáncer es la quimioterapia, que consiste en el uso de fármacos para eliminar células cancerosas. Hoy en día tenemos un arsenal limitado de fármacos para combatir el cáncer y aunque algunos tienen una alta tasa de éxito, es necesario contar con opciones terapéuticas más eficaces.



En este artículo, ponemos de manifiesto al reposicionamiento de fármacos como una alternativa viable para el descubrimiento de nuevos agentes con actividad antineoplásica.

## *El cáncer y sus tratamientos*



El cáncer es un conjunto de enfermedades que se caracterizan por la proliferación celular descontrolada y el potencial invasivo a otros órganos mediante un proceso denominado metástasis. La Organización Mundial de la Salud ha reportado 10 millones de muertes por año a causa de estas enfermedades y pronostica que aumentará al paso de los años.



Actualmente, se conocen más de 200 tipos de cáncer; en donde los más comunes en orden de mayor a menor tasa de incidencia son los de: mama, pulmón, próstata, estómago, y colon.

El tratamiento oncológico necesario depende no solo del tipo de cáncer, sino también de lo avanzado de la enfermedad. Las tres estrategias terapéuticas locales y sistémicas más empleadas son la cirugía, radioterapia, y quimioterapia. Esta última consiste en el empleo de fármacos para eliminar a las células cancerosas.



## *Historia de la quimioterapia*

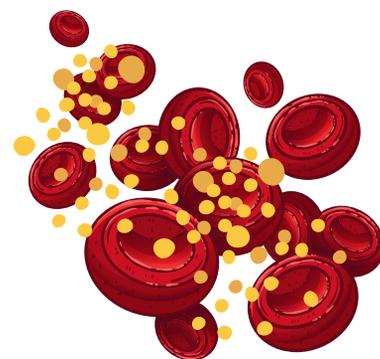
La quimioterapia tiene su origen en el uso de gas mostaza con fines bélicos durante la Primera Guerra Mundial. Los supervivientes que fueron expuestos al gas mostaza (ver cuadro de conceptos) sufrieron una severa disminución de una población de células sanguíneas llamadas leucocitos.



Como parte de una investigación sobre el efecto del gas mostaza en la sangre, se descubrió que uno de sus componentes denominado mostaza nitrogenada provocaba la muerte celular y se planteó su uso para eliminar células cancerosas. El efecto antitumoral de este componente se comprobó en animales de laboratorio a los que se les indujo un tipo de cáncer.

Louis Goodman y Alfred Gilman son los científicos que dilucidaron el modo de acción de las mostazas nitrogenadas: este compuesto se une al ADN de las células evitando que puedan proliferar. El primer tratamiento con mostazas nitrogenadas fue administrado en 1942, cuando se administró a un paciente con cáncer de células de la sangre. Aunque el paciente mostró una mejoría notable, fue temporal; ya que perdió la vida a finales de ese mismo año debido a los efectos secundarios del propio tratamiento.

Eventualmente, Goodman y Gilman desarrollaron nuevos fármacos que también se unieran al ADN de una manera similar a la de las mostazas nitrogenadas, minimizando los efectos indeseados. Cabe destacar que todos los fármacos contra el cáncer tienen efectos adversos y por ello deben ser administrados bajo estricta supervisión del oncólogo médico.



Posteriormente se comprobó la eficacia de estos compuestos en otros tipos de tumores cancerosos. Sin embargo, las células cancerosas son capaces de desarrollar resistencia a los fármacos. Por esta y otras razones, es necesario identificar nuevos y mejores fármacos antitumorales. Otro de los científicos que encausó su carrera hacia el descubrimiento de nuevos fármacos fue Sidney Farber.



Farber descubrió que el ácido fólico se une y activa a determinados receptores en el organismo que favorecían la progresión tumoral. Debido a esto, se enfocó en descubrir nuevos compuestos que se unieran a esos mismos receptores, dejándolos inhabilitados para ser activados por el ácido fólico. Uno de estos compuestos es el **metrotexato** (ver cuadro de conceptos), que se convirtió en un fármaco para el tratamiento de diversos tipos de cáncer pues impide que el ácido fólico favorezca el crecimiento tumoral.



Con el paso del tiempo, se han aprobado cada vez más fármacos antitumorales. A principios de este siglo llegaban al mercado alrededor de 3 nuevos fármacos para el tratamiento del cáncer por año. En contraste, en lo que va de esta década hay 13 nuevos fármacos anticáncer en promedio por año. A la fecha, contamos con más de 270 fármacos con uso clínico indicado para el tratamiento de algún tipo de cáncer.

Vale la pena destacar que casi la mitad del total de fármacos contra el cáncer salieron al mercado en la década del 2010-2020, lo que pone de manifiesto el gran avance que ha tenido la quimioterapia en años recientes. Quizá el caso más exitoso sea el de **imatinib** —un fármaco que se utiliza para el tratamiento de cierto tipo de leucemia (cáncer de médula ósea) —.



Antes del descubrimiento del imatinib, solo el 10% de pacientes sobrevivían más de 10 años posteriores al diagnóstico, pero con las terapias actuales que incluyen imatinib o sus derivados, más del 85% sobrevive ese periodo. Esto ejemplifica como con el tratamiento adecuado las probabilidades de recuperarse aumentan de manera considerable.



“La quimioterapia es una de las armas más poderosas que tenemos en la lucha contra el cáncer”

– Siddhartha Mukherjee.

## *Descubrimiento vs. reposicionamiento de fármacos*



Se estima que el proceso del descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos requiere de 10 a 15 años, y conlleva un costo de 1000 a 2000 millones de dólares. Este proceso comienza con una serie de estudios preclínicos (ver cuadro de conceptos) entre los que se incluyen ensayos en líneas celulares y en modelos animales.

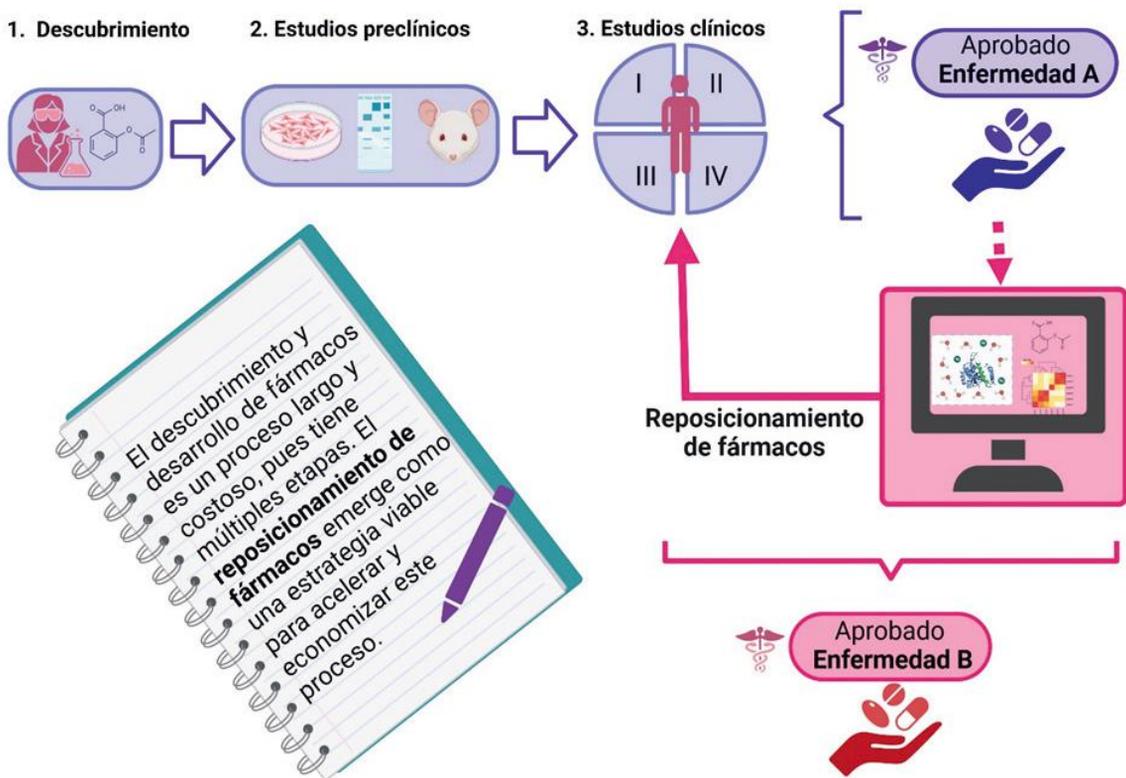


Eventualmente, los compuestos con la actividad farmacológica esperada pasan a pruebas en estudios clínicos (ver cuadro de conceptos). La tasa de éxito del descubrimiento de fármacos es muy baja, se estima que solo uno de cada diez mil compuestos en estudio llega a ser comercializado contra alguna enfermedad. Una de las estrategias emergentes para abordar esta problemática es el reposicionamiento de fármacos.

El reposicionamiento de fármacos es una estrategia alternativa que busca dar una nueva aplicación a un fármaco usado para tratar una enfermedad, que podría utilizarse para otra enfermedad. De esta manera, es posible aprovechar la información que se tiene sobre las distintas propiedades farmacológicas de un compuesto, para avanzar en



las distintas del desarrollo de fármacos, especialmente los estudios preclínicos. Las principales ventajas de este enfoque radican en que el tiempo de desarrollo se abate a la mitad y el impacto económico se reduce llegando alrededor del 60 % del costo original. Además, en la era de la informática, los métodos computacionales juegan un papel cada vez más relevante (ver **Figura 1**).

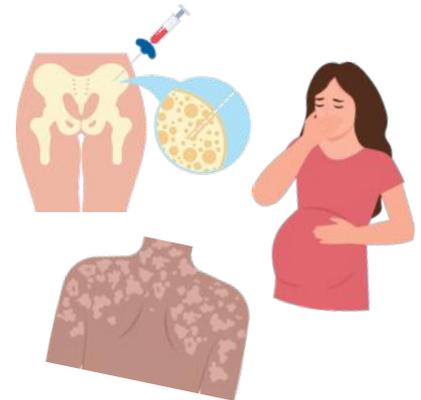


**Figura 1.** Esquema general del descubrimiento y desarrollo de fármacos, destacando las etapas en la que se involucra al reposicionamiento de fármacos.

Hoy en día, se llevan a cabo estudios sistematizados para identificar fármacos que puedan ser reposicionados. Sin embargo, históricamente hay fármacos a los que se le encontró una nueva aplicación por serendipia; tal es el caso de la **talidomida** —un fármaco que se utilizaba para el tratamiento de las náuseas matutinas—.



En la década de los años 60, la farmacéutica Chemie Grünenthal desarrolló la talidomida para mitigar las náuseas durante el embarazo y se autorizó su comercialización. Sin embargo, se retiró del mercado por provocar malformaciones en los recién nacidos. Posteriormente, en 1998 fue aprobado para el tratamiento de la lepra y en el 2012 también se aprobó su uso para tratar un tipo de cáncer (mieloma múltiple).



Otro caso es el de la **rapamicina**, que originalmente fue desarrollada como fármaco inmunosupresor para evitar el rechazo de órganos trasplantados y hoy en día es utilizado también para el tratamiento de cáncer de riñón. Estos y otros ejemplos de reposicionamiento de fármacos como anticancerosos se pueden encontrar en la **Tabla 1**. El reposicionamiento de fármacos se ha usado no sólo para el tratamiento de cáncer sino también para múltiples enfermedades.

**Tabla 1.** Selección de fármacos reposicionados en cáncer y otras enfermedades.

Fármaco	Uso original, y año de comercialización	Nuevo uso, y año de aprobación*
Aspirina	Analgésico, 1899.	Cáncer colorrectal, 2015.
Talidomida	Náuseas y mareos, 1957.	Mieloma múltiple, 1998.
Raloxifeno	Osteoporosis, 1997.	Cáncer de mama, 2007.
Rituximab	Cáncer (linfoma), 1997.	Artritis reumatoide, 2006.
Sildenafil	Disfunción eréctil, 1998.	Hipertensión pulmonar, 2005.
Celecoxib	Artritis reumatoide, 1998.	Migraña, 2020.
Rapamicina	Trasplante de órganos, 1999.	Cáncer de tejidos blandos, 2021.
Ketoconazol	Infecciones fúngicas, 2000.	Síndrome de Cushing, 2014.

\*Aprobado por agencias de regulación sanitaria en EUA, Europa y/u otros países.



En el desarrollo de o búsqueda de nuevos fármacos debemos recordar las palabras de Thomas A. Edison:

“Cuando hayas agotado todas las posibilidades, recuerda esto: no lo has hecho”.

## *La Revolución de la Informática en el Reposicionamiento de Fármacos*

Cada vez es más común que el desarrollo de diversos fármacos para el tratamiento de cáncer y otras enfermedades se valga del uso de herramientas computacionales. Por ejemplo, en el descubrimiento de **crizotinib** —un fármaco con uso clínico indicado para el tratamiento de cáncer de pulmón—, se usó una técnica computacional conocida como acoplamiento molecular.

Un segundo ejemplo, es el de **axitinib** —un fármaco que se emplea para el tratamiento de cáncer de riñón—, para su descubrimiento se usó una estrategia computacional basada en información detallada de la estructura del receptor, lo que permitió identificar el sitio que controla su función y al cual deberían unirse fármacos para inhibir el crecimiento tumoral.

Hoy en día contamos con grandes avances tecnológicos que han permitido mejorar sustancialmente, tanto el descubrimiento de fármacos como el reposicionamiento de fármacos. La cantidad y calidad de información sobre dianas terapéuticas, así como el poder de cómputo con el que contamos, está jugando un papel clave en este campo.





Bases de datos como DrugBank (quimiotecas de fármacos) y Protein Data Bank (información estructural de proteínas), junto con técnicas de inteligencia artificial, están revolucionando la identificación y desarrollo de tratamientos antitumorales.



### *Para llevar*



El tratamiento del cáncer representa un desafío constante, en donde la quimioterapia ha sido una herramienta fundamental en el tratamiento de pacientes. Sin embargo, es evidente que se requieren enfoques innovadores y nuevas y mejores opciones terapéuticas que sean más eficaces y seguras. En ese sentido, el reposicionamiento de fármacos emerge como una estrategia atractiva para aumentar la cantidad de fármacos para enfrentar el cáncer.



Actualmente, los avances tecnológicos junto con la gran cantidad de información con la que contamos nos está permitiendo llegar cada vez rápido y de forma mas asequible a la identificación de agentes antineoplásicos. La labor interdisciplinaria llevada a cabo por los investigadores de la comunidad científica ha permitido que tengamos opciones terapéuticas para el tratamiento de cáncer. Sin embargo, el camino que queda por recorrer aún es largo y el momento actual nos exige hacerlo de la forma más inteligente. Aún cuando el camino que queda por recorrer es largo, la labor interdisciplinaria llevada a cabo por los investigadores de la comunidad científica ha permitido que tengamos opciones terapéuticas para el tratamiento de cáncer, lo que se ha visto reflejado en el aumento de la supervivencia de algunos tipos de cáncer. 🍀



## Agradecimientos

Al Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías, CONAHCYT (proyecto 319300) por el apoyo otorgado para la realización de este trabajo.



## Conceptos

**Cáncer:** Es una palabra usada para agrupar enfermedades que se originan de la transformación maligna de células de cualquier parte de cuerpo, ya sea por agentes químicos, biológicos o físicos. El origen etimológico de la palabra viene de la «Grecia clásica»: καρκίνωμα o karkinoma y karkinos.

**Gas mostaza:** Producto químico (en realidad es un líquido que se esparcía como aerosol) usado en las guerras como arma. El «gas» mostaza contiene un compuesto denominado mecloretamina (mostaza nitrogenada) que puede eliminar células humanas, incluyendo las cancerosas.

**Estudios preclínicos:** Tipo de investigación que se realiza antes de hacer pruebas en humanos. Incluye estudios in vitro y con animales con el objetivo de descubrir el potencial farmacológico de un compuesto para tratar una enfermedad.

**Estudios clínicos:** Tipo de investigación que se realiza en seres humanos, tanto sanos como enfermos, para evaluar la respuesta ante un tratamiento, por ejemplo un fármaco. También sirven para estudiar si el tratamiento es seguro. Este tipo de estudios se llevan a cabo bajo estricta supervisión médica y de las agencias sanitarias del país en que se realicen.

**Metotrexato:** Fármaco que interfiere con la síntesis de ADN y ARN al inhibir a la enzima folato reductasa y se utiliza para el tratamiento de diversos tipos de cáncer. También se usa para tratar enfermedades autoinmunes como la psoriasis.

**Quimioteca:** Es una colección o librería de moléculas químicas de diferente origen, catalogadas y caracterizadas en función a estructura, actividad y otros parámetros.

Crédito de imágenes en orden de aparición: Ivan Samkov (Pexels, P), FatCamera (Getty Images Signature, GIS), fluxfoto (GIS), surachet99, Gizem Karakas, Camille Ramos, Jarun011 (Getty Images, GI), bdsnimage, InstaStudio, DAPA Images, FatCamera (GIS), ribkhan, amethyststudio, Anka Drozd, Olga Yansufina, Rrraum (GI), Sunbeam\_ks, Pepermprom, Vector Juice, Eucalyp, Uigo Design, Marta Sidaruk, tamatus-art, Choregraph (GI). Crédito de la Figura: Fig. proporcionada por los autores y creada usando BioRender.com. Declaración de los autores: En la elaboración de este texto, se utilizó la herramienta de Inteligencia Artificial OpenAI(2023) disponible en <https://chat.openai.com/chat>. Los autores confirman que ningún párrafo se generó completamente o con más del 50% de sus palabras con esta herramienta.

*Diseño de publicación: Yareli Fiburcio*



## Para Consulta

-  Saldívar-González F, Prieto-Martínez F, Medina-Franco JL. 2017. Descubrimiento y desarrollo de fármacos: un enfoque computacional. *Educación química* 28(1): 51-58. <https://doi.org/10.1016/j.eq.2016.06.002>
-  Camacho L. 2020. Nacimiento de la quimioterapia. *Medicina* 42(4): 597-614. <https://doi.org/10.56050/01205498.1562>
-  Castro-González J, Sandoval-Hernández H. 2018. Paul Ehrlich: pionero de la quimioterapia. *Ambiociencias* 13: 83-95. <https://doi.org/10.18002/ambioc.v0i13.4957>
-  Zurita-Cruz JN, Barbosa-Cortés L, Villasís-Keever MA. 2019. De la investigación a la práctica: fases clínicas para el desarrollo de fármacos. *Revista alergia México* 66(2): 246-253. <https://doi.org/10.29262/ram.v66i2.625>

### Luis Córdova Bahena



Doctor en Química por la UG, forma parte del grupo de Farmacología Molecular de la Facultad de Medicina de la UNAM. Su línea de investigación se centra en la identificación de agentes con actividad antineoplásica usando herramientas computacionales. Docente en el Posgrado en Ciencias Químicas impartiendo el curso de Diseño de Fármacos Asistido por Computadora. Es miembro del Sistema Nacional de Investigadores (nivel 1). **Contacto:** [luisbahena@unam.mx](mailto:luisbahena@unam.mx)

### Nohemí Salinas Jazmín



Doctora en Ciencias por la UNAM, forma parte del grupo de Farmacología Molecular en la Facultad de Medicina de la UNAM. Su línea de trabajo se enfoca en estudiar los mecanismos de resistencia que desarrollan las células cancerosas. Docente en cursos de Inmunología, Bioquímica y Farmacología. Es miembro del Sistema Nacional de Investigadores (nivel 1) y es cofundadora de Farmacología México Academia e Investigación AC. **Contacto:** [nohemysj@unam.mx](mailto:nohemysj@unam.mx)

### Marco Velasco Velázquez



Doctor en Ciencias Biomédicas por la UNAM, es líder del grupo de Farmacología Molecular en la Facultad de Medicina de la UNAM. Su trabajo de investigación busca desarrollar nuevos fármacos para tratar enfermedades cancerosas. Docente en cursos de Farmacología, Inmunología y Biología Celular del Cáncer. Es miembro del Sistema Nacional de Investigadores (nivel 3), de la Academia Mexicana de Ciencias y de la Academia Nacional de Medicina. **Contacto:** [marcovelasco@unam.mx](mailto:marcovelasco@unam.mx)