

An. R. Acad. Nac. Farm., 2008, 74: 29-50

Revisión

Parasitosis y cáncer

Recibido el 11 de octubre de 2007

MIGUEL F. BRAÑA^{1*}, YOLANDA MARTÍN-CANTALEJO²,
ANA S. MIGALLÓN³ y MARINA MORÁN⁴

¹*Instituto Canario de Investigación del Cáncer (ICIC).*

²*Universidad Europea de Madrid.*

³*Universidad de Castilla-La Mancha.* ⁴*Laboratorios Pfizer*

RESUMEN

Los tratamientos de las enfermedades tumorales o de las parasitarias presentan ciertos aspectos químico-farmacéuticos comunes. En este trabajo se expone un estudio comparativo entre las estructuras químicas que muestran zonas o funciones comunes de cada grupo terapéutico. La conclusión del mismo es que, cuando se dispone de un compuesto activo en una de estas áreas, merece la pena probarlo en la otra.

Palabras clave: Estructura.—Modelos.—Antiparasitarios.—Anticancerosos.—Quimiosemejanza.

SUMMARY

Parasitosis and cancer

The treatments of neoplastic and parasitary diseases present some common chemical and pharmacological profiles. In this paper, a comparative study between chemical structures of each therapeutic group that have similar functions is shown.

* Dr. Miguel F. Braña.
Académico Correspondiente de la Real Academia Nacional de Farmacia e Instituto Canario de Investigación del Cáncer (ICIC).
34-91-6282961
mifbrana@gmail.com

The conclusion is that every new chemical with activity in any of these areas is a suitable candidate to be tested in the other one.

Keywords: Structure.—Models.—Antiparasitic.—Antitumor.—Quimiosimilarity.

INTRODUCCIÓN

El cáncer es la segunda causa de muerte en los países desarrollados con tendencia a convertirse en la primera, como ya sucede en España o el Japón. Uno de los tratamientos de esta enfermedad consiste en la quimioterapia, si bien con resultados francamente limitados, ya que el índice de curaciones es inferior al 10%. Paradójicamente, el aumento en la esperanza de vida, debido fundamentalmente a la higiene y a contar con un importante arsenal terapéutico general, es lo que ha conducido a que las neoplasias se hayan convertido en el problema sanitario fundamental.

En los países en vías de desarrollo, lamentablemente, ésta no es la situación. Uno de los problemas de salud más importantes lo constituyen las parasitosis, afectando las más graves, como la malaria o las tripanosomiasis, a muchos millones de personas, con consecuencias trágicas sobre los enfermos.

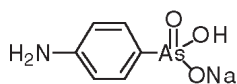
Las células tumorales se caracterizan por su diferenciación de las estirpes de que provienen, llegando a ser cultivables e inmortales, con mecanismos autónomos de proliferación rápida. Una de las descripciones de la enfermedad maligna se debe al dibujante Walt Kelly (1), el autor de las historietas de *Pogo*, que murió víctima de la enfermedad y que indicó, parodiando una obra suya anterior, que en el cáncer «We have met the enemy and This is us». Podríamos, además, agregar nosotros con vida propia e independiente.

Existen una serie de analogías y diferencias en la biología celular de las células tumorales (2) y la de los protozoos. Así, la ya indicada velocidad de proliferación, la inmortalidad, lo que permite el poder hacer cultivos *in vitro*, la capacidad de eludir el sistema inmunológico y el que en la metástasis la célula neoplásica se comporte casi como una ameba son aspectos comunes. Obviamente, hay diferencias, como la permeabilidad de la pared celular, que marcará dramáticamente la posibilidad de alcanzar las dianas farmacológicas.

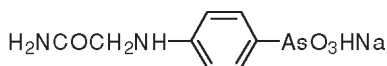
En consecuencia, el paralelismo señalado podría ser de utilidad para diseñar nuevos fármacos para el tratamiento tanto de las neoplasias como de las parasitosis. En este trabajo se pretende presentar un conjunto de ejemplos de características químicas de fármacos con estructuras similares, que hemos seleccionado por su interés en el tratamiento de estas patologías. No se ha pretendido realizar una descripción exhaustiva, solamente contemplar una serie de ejemplos ilustrativos como base a un posible enfoque experimental de ambas terapias.

ARSENICALES

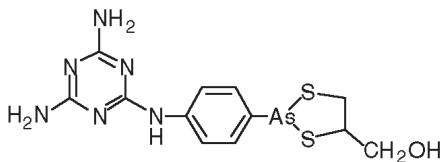
En el año 1865, Lissauer observó que al tratar a una joven enferma de leucemia con disolución de Fowler, arsenito potásico, utilizada en aquella época para abrir el apetito, se producía una remisión muy marcada de la enfermedad (3). Esta disolución había sido utilizada para tratar ciertas parasitosis, como la malaria (4) o la enfermedad del sueño, preconizada para esta última por el famoso explorador D. Livingstone. Este resultado suponía la posibilidad de buscar otros derivados de arsénico como los indicados en la Figura 1 (5).



Atoxil



Tryparsamide



Melarsoprol

FIGURA 1. *Arsenicales activos como tripanosomicidas.*

En el año 1909, Paul Ehrlich demostró una bioactivación *in vivo* del arsénico pentavalente al trivalente, y que éste era el responsable

de la acción. Parece ser que el metaloide reacciona con los grupos mercaptano de las proteínas, siendo este el mecanismo por el que actúa. Estos fármacos, si bien obsoletos, presentan algunos perfiles clínicos interesantes, como el hecho de no inducir resistencias y ser activos sobre los tripanosomas que han penetrado en el SNC.

INHIBIDORES DE LA BIOSÍNTESIS DE PROTEÍNAS

La emetina fue el primer agente antiamebiásico utilizado (6), y posteriormente se observó que frenaba la proliferación de las células de un tumor de cervix humano denominadas HeLa, por inhibición de la enzima aminoacil-tRNA. Parece ser que la emetina impide la formación enzimática de los enlaces peptídicos en el polirribosoma (7).

La cicloeximida (8), un conocido antitumoral, bloquea el proceso de traslocación de ribosomas a lo largo de la cadena del mRNA sin activar aminoácidos o afectando la síntesis de la aminoacil-tRNA (9). En la Figura 2 se indican las estructuras de ambos fármacos, y una superposición muy sencilla de los mismos para señalar las zonas que tienen en común. Adicionalmente, la cicloheximida es también un buen antihelmíntico (10).

ANTIMETABOLITOS E INHIBIDORES DE PROCESOS ENZIMÁTICOS

El metabolismo de una célula antitumoral está exaltado como consecuencia de la proliferación anárquica. En consecuencia, se pueden emplear sustancias estructuralmente relacionadas con el metabolito natural, capaces de actuar como sustratos, y así interferir el proceso. El antimetabolito intercepta la formación o utilización del sustrato normal, bien ocupando el centro activo de la enzima, o bien incorporándose a una macromolécula de forma fraudulenta (biosíntesis suicida).

La utilización de antimetabolitos es frecuente en las terapéuticas anticancerosa, antiparasitaria e incluso en la antivírica. Podemos considerar las clases siguientes:

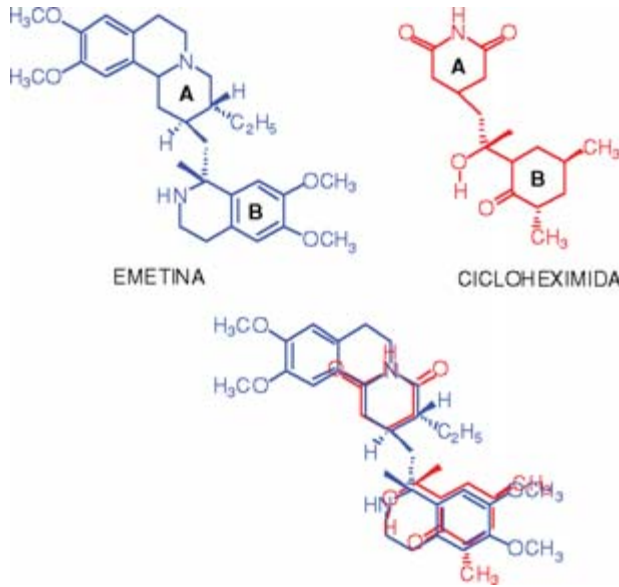


FIGURA 2. *Estructura de la emetina y de la cicloheximida y superposición de ambas moléculas: A con A y B con B.*

— Pirimidinas y Purinas. Estos fármacos suponen pequeñas modificaciones estructurales sobre los modelos. Entre los agentes anti-leucémicos citaremos los de la Figura 3 (11).

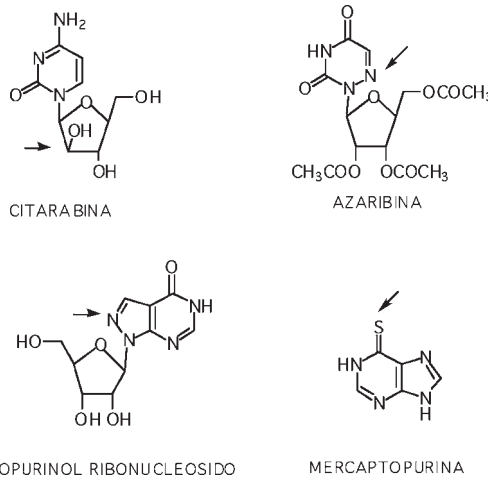


FIGURA 3. *Antimetabolitos con actividad en leucemias.*

En dicha figura se han marcado con una flecha las diferencias respecto del modelo natural. Así, la quiralidad del carbono en la citarabina; un nitrógeno adicional en la azaribina y en forma de triacetato como profármaco; traslocación de un nitrógeno en el ribonucleósido del alopurinol y un azufre en la 6-mercaptapurina.

— La formicina B y el tiopurinol, Figura 4, son activos frente a leishmanias y tripanosomas africanos (12).

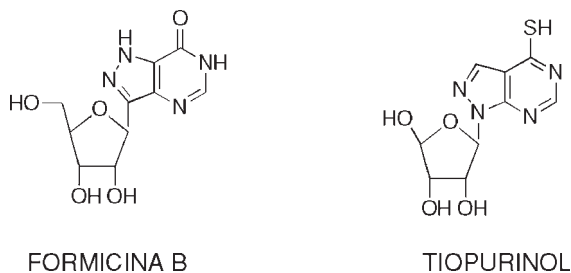


FIGURA 4. *Estructura de la formicina B y del tiopurinol.*

Se conocen también algunos fármacos que actúan como antimetabolitos, pero con estructuras alejadas, al menos en parte, de los modelos señalados o habituales. Como ejemplo podemos citar el furoato de diloxanida (13), un derivado del acetaminofeno, utilizado en el tratamiento de la amebiasis y de la disentería amebiana y que actúa interfiriendo el metabolismo de las bases pirimidínicas y la síntesis de los ácidos nucleicos del parásito. También la quinapiramina, que produce agregación de los ribosomas en el citoplasma e inhibición del metabolismo de las purinas en los tripanosomas africanos (14) (Figura 5).

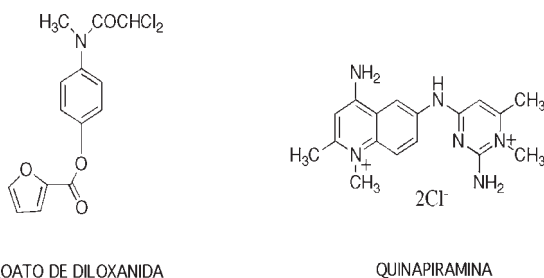


FIGURA 5. *Antimetabolitos de estructura anómala.*

— Inhibidores de las reductasas. El mayor énfasis de este grupo lo haremos en los inhibidores de la dihidrofólico reductasa (DHFR), por su interés en el tratamiento de enfermedades neoplásicas, parasitarias e incluso bacterianas. Es sobradamente conocido que el ácido fólico sufre una secuencia de reacciones de reducción y formilación para actuar como un donador de grupos metilo *vía* timidilato sintasa (TS). Entre los fármacos que abortan este proceso debemos citar el metotrexato, utilizado en cáncer y en la artritis reumatoide, y el trimetoprim, que es un antibacteriano y antiprotozoario. El trimetrexato es un potente inhibidor de la DHFR con propiedades anti-neoplásicas y antiprotozoarias (15) (Figura 6).

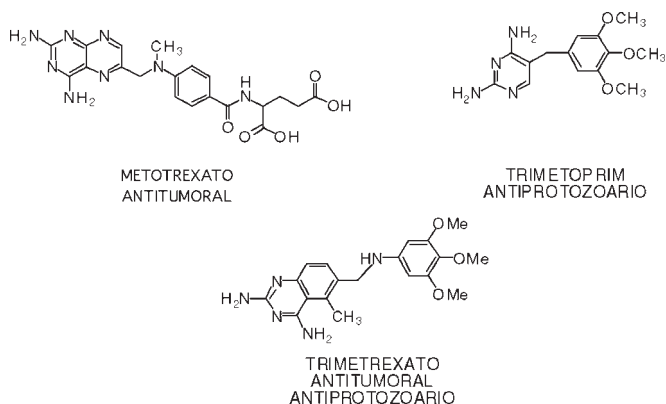


FIGURA 6. Estructura de los inhibidores de DHFR relacionados con el ácido fólico.

Siguiendo el mismo mecanismo de inhibición de la DHFR, debemos citar el proguanilo, un profármaco cuya bioactivación conduce a un compuesto cíclico de estructura triazínica, el cicloguanilo, con una gran actividad antimalárica como se indica en la Figura 7.

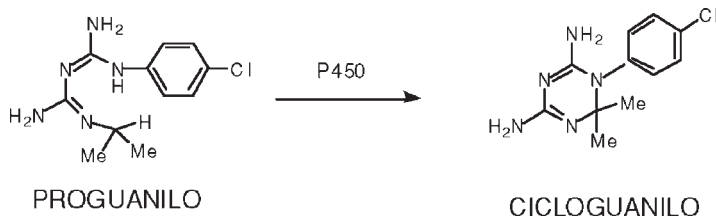


FIGURA 7. Formación y estructura del cicloguanilo.

— Sulfamidas. Profundamente relacionadas con el mecanismo anterior, algunas sulfamidas presentan actividad antiprotozoaria, como la sulfadiazina antimalárica, la sulfaquinoxalina y la sulfametazina como anticoccidios y, relacionados con ellas, el antileprótico dapsona, que posee también actividad frente al paludismo (16) (Figura 8).

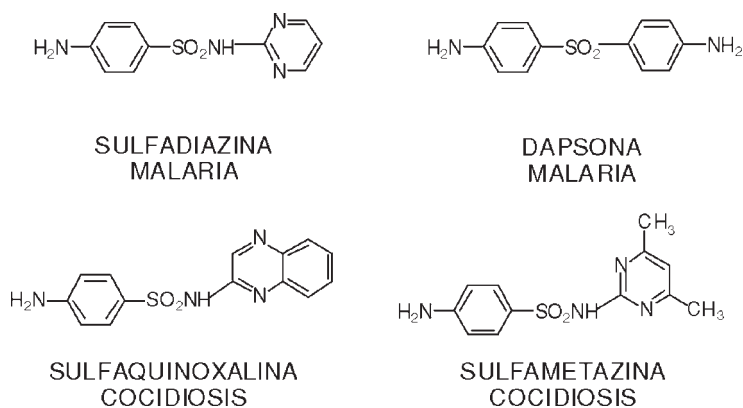


FIGURA 8. *Sulfamidas y sulfona activas como antiparasitarios.*

Algunos fármacos antitumorales si bien no son sulfamidas *sensu estricto*, portan una función sulfonamida, como los antineoplásicos experimentales sulofenur (17) y ABT-737 (18) (Figura 9), un importante inhibidor de la Bcl-2, activo en linfomas y en cáncer de pulmón de células pequeñas, cuyo desarrollo preclínico está en marcha.

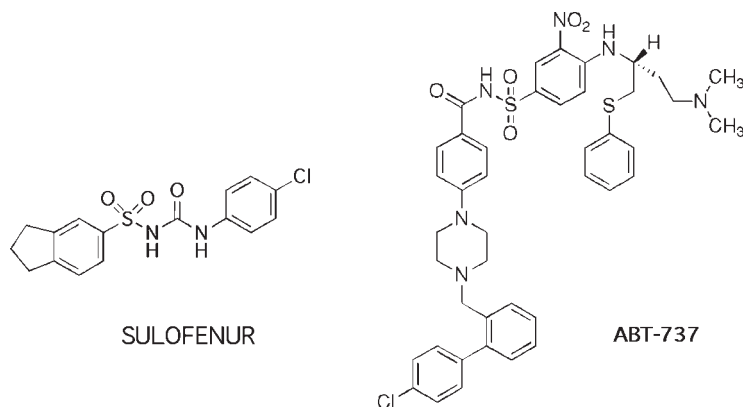
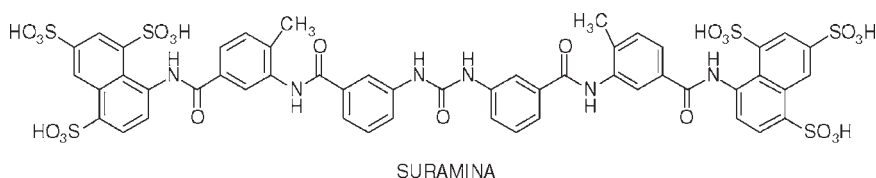
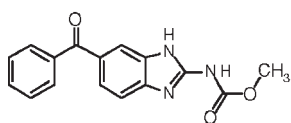


FIGURA 9. *Sulfonamidas antineoplásicas.*

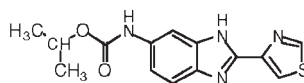
— Agentes que interfieren con las enzimas del DNA. Probablemente, el fármaco más interesante es la suramina, inhibidor de la DNA polimerasa, ya que es muy activo frente a los tripanosomas de la enfermedad del sueño. La suramina también ha mostrado actividad frente al HIV y, sobre todo, frente al cáncer de próstata (19). A pesar del gran tamaño de la molécula, un inconveniente grave, ya que no atraviesa la barrera hematoencefálica y no afecta a los tripanosomas del SNC, pequeñas modificaciones de la misma, como la eliminación de los metilos, produce la pérdida total de la acción antiparasitaria.



— La función carbamato aparece en diversos compuestos con acción insecticida, ya que, conjuntamente con los compuestos organofosforados, da lugar a la inhibición específica de la acetilcolinesterasa, por ejemplo, el esquistosomicida metrifonato. La unión del carbamato a un sistema de benzimidazol 2-sustituido, como mebendazol y el cambendazol (20) (Figura 10), ha dado lugar a fármacos antihelmínticos con actividad inhibidora de la captación de glucosa, aunque no sería de despreciar una posible acción sobre el metabolismo neurotransmisor regulado por la acetilcolina.



MEBENDAZOL



CAMBENDAZOL

FIGURA 10. *Benzimidazoles antihelmínticos.*

Entre los fármacos antitumorales de estructura relacionada con los compuestos anteriores, además de la conocida mitomicina C, mencionaremos el antineoplásico experimental carmetizol (NSC-

602668) (21) y un potente antihelmíntico, que ha mostrado un gran interés en la terapia coadyuvante del cáncer por su actividad inmunoestimuladora: el levamisol (22) (Figura 11).

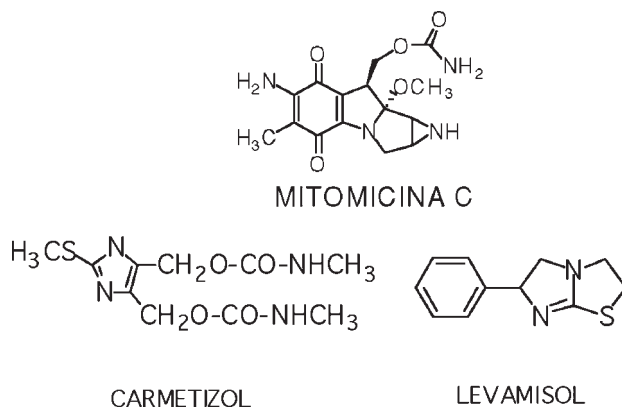


FIGURA 11. *Antineoplásicos relacionados con los carbamato-benzimidazoles antihelmínticos.*

En medicina veterinaria se emplean un grupo de fenoles por su actividad tenicida, entre los que se incluyen los halobisfenoles diclorofeno y bistonol. Por su interés indirecto en parasitología, se puede considerar un agente antilimacos, el piceatanol, un estilbeno con dos grupos fenólicos en cada anillo (Figura 12), y que podría relacionarse con la estructura de algunos antiestrogénicos como el dietilestilbestrol y el tamoxifeno, utilizados en la terapia de tumores hormonodependientes.

En clínica humana se prefiere un monofenol, la niclosamida (23), de baja toxicidad, que actúa inhibiendo la producción anaeróbica de ATP.

En el área del cáncer, se conocen algunos compuestos fenólicos muy interesantes por inhibir proteinquinasas, como las CDK. En la Figura 13 se representan las estructuras de la erbstatina, la tirfostina, la genisteína y el flavopiridol. Este último compuesto es un potente inhibidor de las quinasas ciclino dependientes CDK2 y CDK4, que se encuentra en Fase Clínica II-III, con una baja toxicidad y una intensa actividad sobre tumores sólidos xenotransplantados, como pulmón, ovario, mama, colon, cabeza y cuello y glioblastomas por vía oral (24).

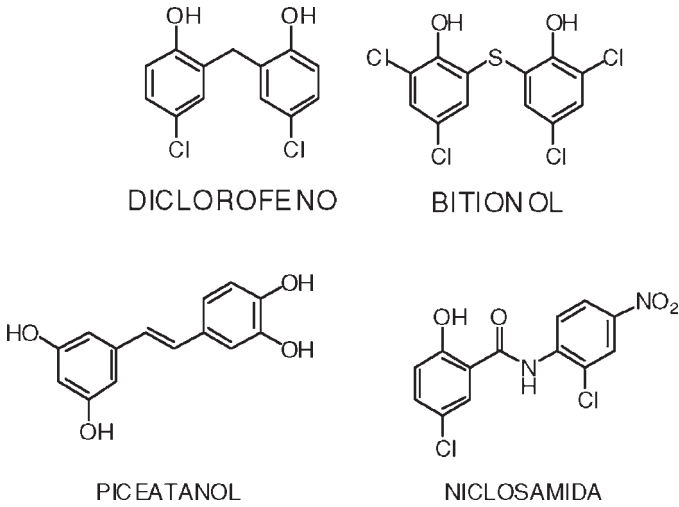


FIGURA 12. *Fenoles ténicidas.*

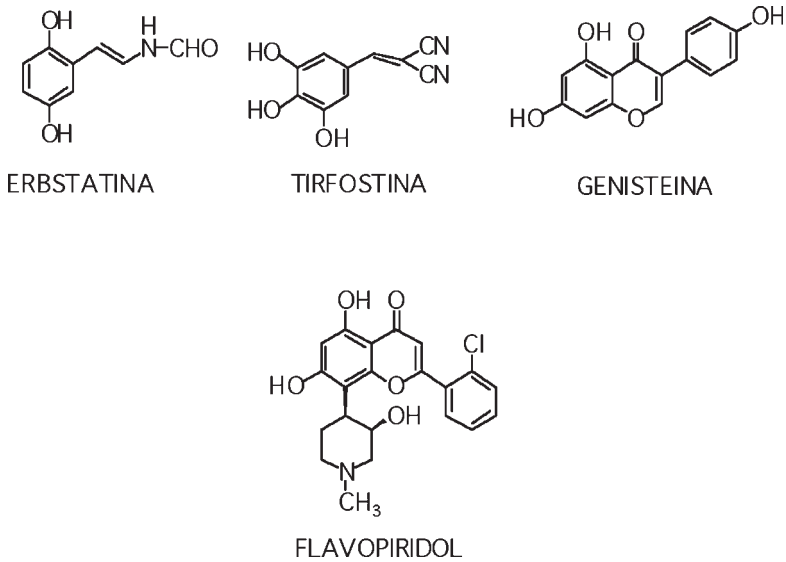


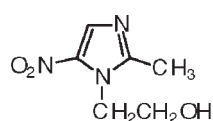
FIGURA 13. *Estructura de fenoles con actividad antiproliferativa.*

FÁRMACOS BIORREDUCIBLES

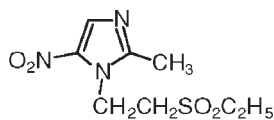
En condiciones de hipoxia, los mecanismos metabólicos difieren de aquellos de los de las condiciones óxicas, ya que predominan los procesos que en química orgánica son denominados radicalarios. En estas reacciones, las enzimas que habitualmente transfieren pares de electrones, se limitan a donar uno solamente, por lo que forman radicales libres de vida media corta. Así entre otras, las diaforasas, la NHDPH- citocromo P450 y las xantinoxidasas. El interés de estos procesos como dianas terapéuticas, se fundamenta en que pueden interaccionarse mediante fármacos susceptibles de transformarse en intermedios tóxicos para bacterias, protozoos y células malignas en las zonas poco irrigadas de los tumores sólidos (25).

Estos fármacos se pertenecen a tres grupos químicos: nitroheterociclos, quinonas y N-óxidos. Sin entrar en detalles mecanísticos, por otra parte sobradamente conocidos, consideraremos algunos representantes de cada familia.

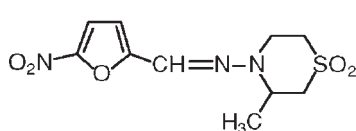
— Nitroheterociclos. Entre los antiprotozoarios se pueden citar dos de los más conocidos, el metronidazol y el tinidazol, derivados del 5-nitroimidazol. Adicionalmente, se puede citar al nifurtimox, un nitrofurano que fue durante muchos años el único tratamiento para la tripanosomiasis americana y el niridazol, un nitrotiazol, con propiedades esquistosomicidas (Figura 14). Entre los antitumorales, el mi-



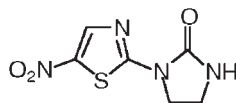
METRONIDAZOL



TINIDAZOL



NIFURTIMOX



NIRIDAZOL

FIGURA 14. *Nitroheterociclos antiparasitarios.*

sonidazol, el benznidazol y los agentes experimentales Ro 03-8799 (26) y el RSU-1069 (27) representados en la Figura 15. Estos compuestos actúan sobre bacterias y parásitos en condiciones anaeróbicas o en un medio microaerófilico y son, por consiguiente, selectivamente tóxicos para aquellos microorganismos que viven en condiciones de bajo redox. En general, no son activos frente a organismos aerobios.

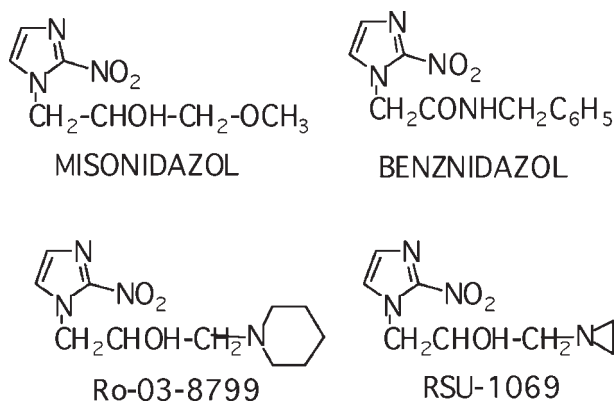


FIGURA 15. *Nitroheterociclos empleados en cáncer.*

Conviene señalar que una marcada diferencia entre los nitroheterociclos antiparasitarios y los antitumorales, utilizados como radiosensibilizantes, es la posición del grupo nitro; en estos últimos debe estar en la posición 2 del sistema.

— Quinonas. Las quinonas son fármacos empleados tanto en la quimioterapia anticancerosa como en la antiparasitaria. En el primer caso, además de la citada paraquinona mitomicina (Figura 11), se utiliza su homólogo metilado en el anillo de aziridina, la porfiromicina (28); en el segundo una ortoquinona, la fanquinona (29) es un agente antiamebiásico activo frente a *E. histolitica* (Figura 16).

— N-óxidos. Los N-óxidos son compuestos a los que últimamente se les ha dedicado mucho esfuerzo por su carácter de biorreducibles, de interés tanto en cáncer como en parasitología. La tirapazamina es un fármaco de uso clínico para el tratamiento de tumores sólidos, ya que es selectivo para las células de las regiones hipóxicas de los mismos (30). Por otra parte, se ha descrito una serie de N-óxidos de bezoadiazoles activos sobre *T. cruzi* (31) (Figura 17).

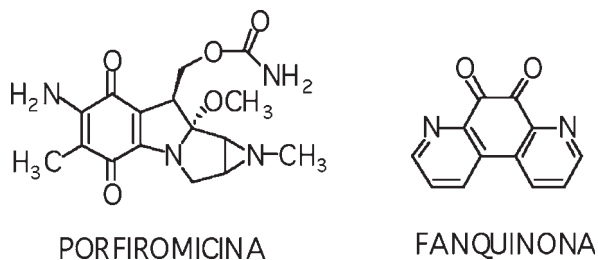


FIGURA 16. Estructura de quinonas biorreducibles.

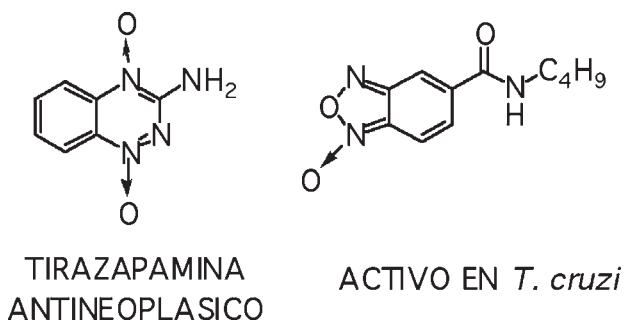


FIGURA 17. N-óxidos activos como biorreducibles.

INHIBIDORES DE LOS ÁCIDOS NUCLEICOS

El 65% de los fármacos utilizados en el tratamiento de las enfermedades neoplásicas actúan directamente sobre el ADN, por lo que esta macromolécula universal posee un gran atractivo como diana terapéutica. Pero también constituye un buen modelo en otras áreas de la quimioterapia.

Según la clasificación de Arcamone, los antitumorales que actúan sobre el ADN pueden clasificarse en tres grupos: agentes alquilantes, los que mellan la cadena y los aductores (32).

— Alquilantes. Estos fármacos se caracterizan por formar enlaces covalentes con la macromolécula a través de procesos nucleófilos. Existen numerosos ejemplos de estos fármacos, representando en la Figura 18 solamente alguno de ellos. La familia más característica de los mismos son las mostazas nitrogenadas, como la clor-

metina y la ciclofosfamida, seguidas de las nitrosoureas, la lomustina y los mesilatos, el busulfan (2).

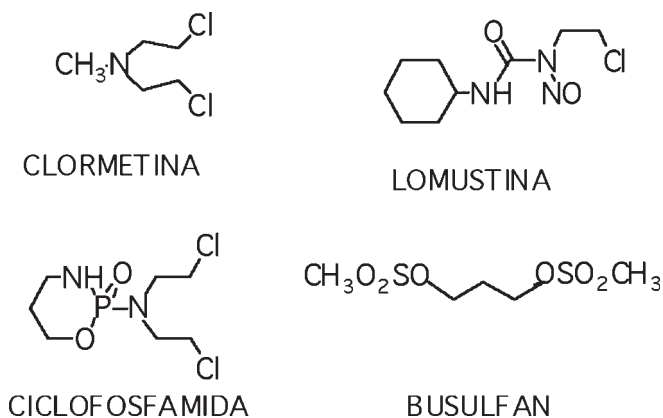


FIGURA 18. *Fármacos alquilantes antitumorales.*

Entre los fármacos antiparasitarios con mecanismos nucleófilos que forman enlaces covalentes con las dianas farmacológicas, aparte de algunas nitrosoureas antitumorales que han dado actividad frente a tripanosomas, podemos citar el bitoscanato (33), otro antihelmíntico empleado en medicina veterinaria y la fumagilina en amebiasis. Este último compuesto y, sobre todo sus derivados, adicionalmente tienen interés en cáncer como inhibidores de la angiogénesis (34) (Figura 19).

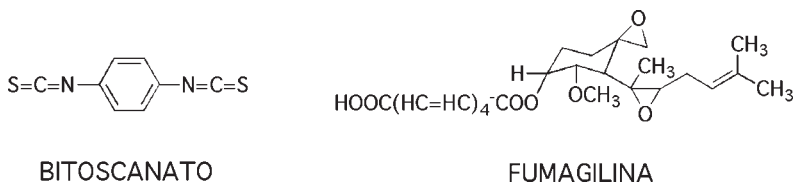
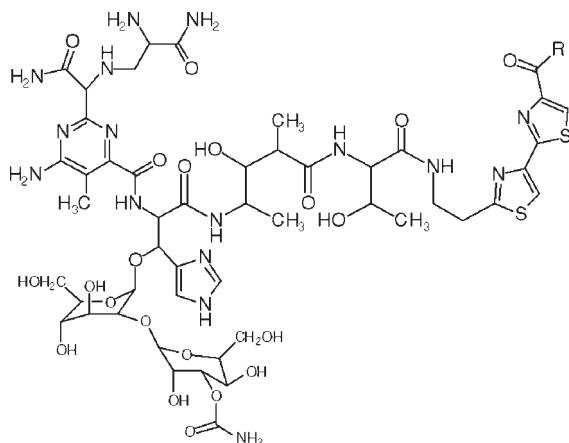


FIGURA 19. *Antiparasitarios de unión covalente.*

— De los agentes capaces de formar melladuras en el ADN, solamente citaremos las bleomicinas, con actividad antitumoral y antiparasitaria (Figura 20), donde el grupo R marca las diferencias entre ellas.

FIGURA 20. *Bleomicinas*.

Estos fármacos intercalan en el ADN y complejan hierro, dando lugar a la formación de radicales libres que fragmentan la molécula a través del azúcar de la macromolécula (2).

— Aductores. Se clasifican en intercalantes, bis iones y los «no específicos» (35), siendo importantes solamente los dos primeros. Los intercalantes están constituidos por sistemas planos poliinsaturados con gran deficiencia electrónica. Su nombre se debe a que son capaces de «intercalar» entre dos pares de bases en el surco mayor, con gran selectividad sobre el par G-C. Este proceso conduce a una desespiralización y un alargamiento de la cadena. Entre los diversos intercalantes utilizados en cáncer, aparte de las antraciclinas y la actinomicina D, citaremos la amsacrina, una acridina; la mitoxantrona, una antraquinona y el amonafide, una naftalimida (Figura 21), todos ellos sintéticos (36).

Existen antiparasitarios como los antimaláricos clásicos, cuyo mecanismo es el de intercalación. Así, desde la quinina hasta la mefloquina (37) (Figura 22), siendo este último el que por ahora presenta menores problemas de resistencia. No obstante, al ser el más caro de todos ellos, su uso está limitado a la capacidad económica del usuario.

Una naftalimida desarrollada por nuestro grupo, denominada por la OMS pinafide, mostró gran actividad *in vitro* frente al *T. cruzi*,

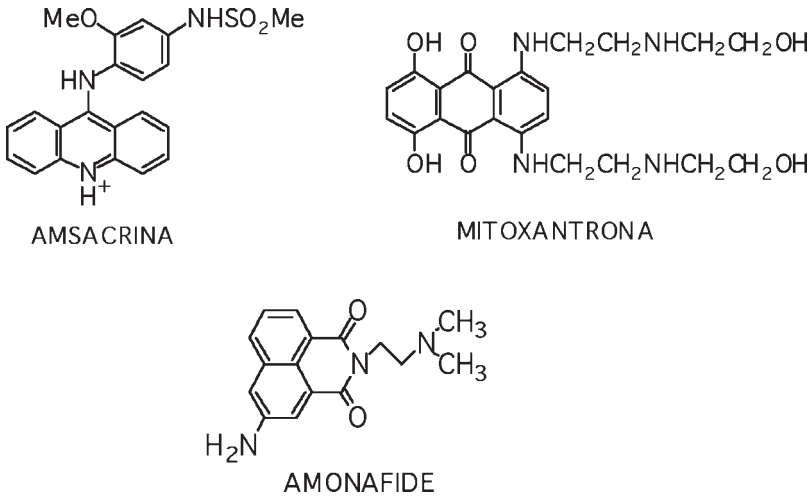


FIGURA 21. *Intercalantes de síntesis en clínica antitumoral.*

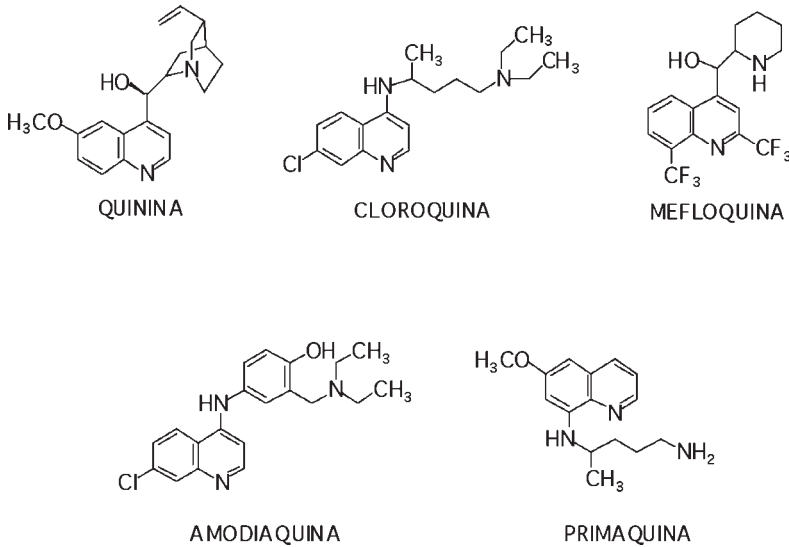
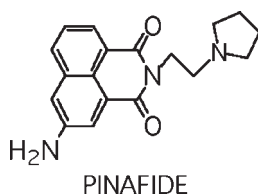


FIGURA 22. *Antimaláricos intercalantes.*

pero en ratones portadores de parásitos se acotaba el periodo de vida de los animales tratados respecto a los controles, por lo que se abandonó el desarrollo de este fármaco (38). Este resultado es expli-

cable si consideramos que muchos citotóxicos manifiestan una marcada inhibición inmunitaria.



Algunos bis-intercalantes, también desarrollados por nosotros (39), que han mostrado una gran actividad en los primeros ensayos clínicos sobre tumores sólidos, como elinafide y de los que no se conoce su actividad tripanosomicida, presentan una estructura interesante en comparación con la tripanotona (Figura 23), por lo que tal vez cabría esperar una actividad inhibitoria frente al producto natural, ya que ambas moléculas presentan una zona semejante de diacil derivado de una poliamina.

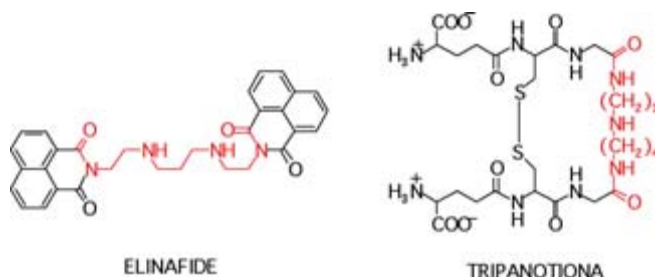


FIGURA 23. *Comparación estructural entre el antitumoral elinafide y la tripanotona con las analogías en rojo.*

Finalmente, consideraremos los bis-iones, que son los aductores que se unen al surco menor, al que ensanchan entre 0,5 y 2,0 Å, con una elevada selectividad por secuencias consecutivas de 3 ó 4 pares de bases A-T. Estructuralmente son moléculas en forma de media luna con grupos polares en los extremos, capaces de formar iones o enlaces de hidrógeno. Aumentan la temperatura de desnaturalización del ADN, pero no dan lugar a la desespiralización del mismo, doblando el eje de la hélice unos 8°.

En el campo del cáncer, tal vez los ejemplos más representativos sean la netropsina y la distamicina (Figura 24). Aunque fármacos muy activos en los modelos experimentales no han podido llevarse a la clínica, ya que presentan una toxicidad tan elevada que los hace inviables (2).

Sin embargo, algunos bis-iones sí se emplean en clínica humana, debiendo citar los tres de la Figura 25, con potente acción frente a los tripanosomas africanos (40).

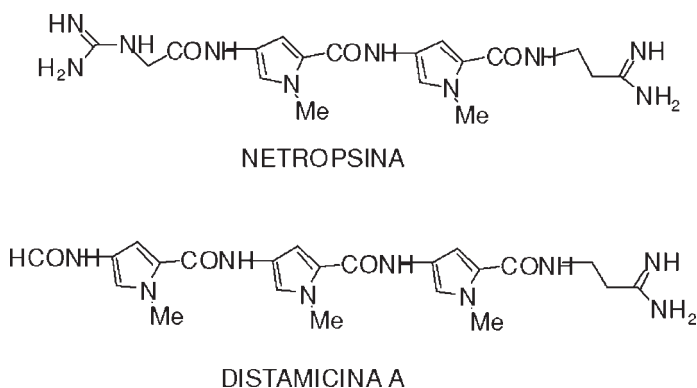


FIGURA 24. *Estructura de bis-iones antineoplásicos.*

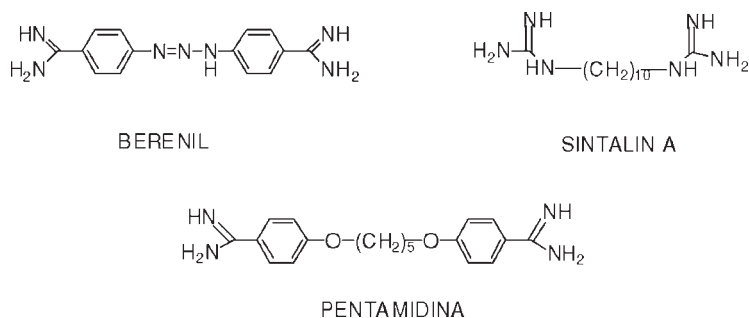


FIGURA 25. *Estructura de bis-iones con actividad tripanosomicida.*

CONCLUSIÓN FINAL

Como se indicó al principio de este trabajo, se han presentado los diversos grupos de fármacos con características estructurales semejantes y con actividad en dos áreas terapéuticas diferentes, como el tratamiento de las neoplasias o de las enfermedades parasitarias. Como conclusión, parece justificado que cualquier fármaco activo en uno de los campos sea ensayado en el otro. Obviamente, esto conlleva a la necesidad de una buena colaboración entre los científicos de cada uno de ellos. De dicha colaboración puede surgir tanto la optimización de la serie, como el origen de nuevos productos terapéuticos.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Véase www.igopogo.com/we_have_met.htm
- (2) PRATT, W. B.; RUDDON, R. W.; ENSMINGER, W. D. y MAYBAUM, J. (1993): *The Anticancer drugs 2nd. Ed.* Oxford University Press. New York. 13-14.
- (3) LISSAUER, I. I. (1865): Zwei Fälle von Leucaemie. *Berl. Klin. Wochenschr.* 40; 403.
- (4) PEREIRA, J. (1854): *The Elements of Materia Medica and Therapeutics.* 4.^a Ed. Vol. 1. Longmans. Londres. 710-715.
- (5) SNEADER, W. (1996): *Drug Prototypes and their Exploitation.* J. Wiley & Sons. Nueva York. 32-37.
- (6) HELVETIUS, J. A. (1710): *Recueil des Methodes pour la Guerison de Diverses Maladies.* A. Moetgens. La Haya. 210.
- (7) GILEAD, Z. y BECKER, Y. (1971): Effect of Emetine on Ribonucleic Acid Biosynthesis in HeLa Cells. *Eur. J. Biochem.* 23: 143-149. ENTNER, N. (1979): Emetine Binding to Ribosomes of Entamoeba histolytica-Inhibition of Protein Synthesis and Amebicidal Action. *J. Protoz.* 26: 324-328.
- (8) CONSTANTINO, P. y ATTARDI, G. (1977): Metabolic Properties of the Products of Mitochondrial Protein Synthesis in HeLa Cells. *J. Biol. Chem.* 252: 1702-1711.
- (9) BALIGA, B. S.; PRONCZUK, A. W. y MUNRO, H. N. (1969): Mechanism of Cycloheximide Inhibition of Protein Synthesis in a Cell-free system prepared from Rat Liver. *J. Biol. Chem.* 244: 4480-4489.
- (10) FEYNS, L. V. y GRADY, L. T. (1981): Analytical profiles of drug substances. Emetine dihydrochloride hydrate. *Anal. Profiles Drug Subst.* 10: 289-335. The Merck Index. 13:3591.
- (11) PRATT W. B. *et al., Op. Cit.* 69-107.
- (12) NEAL, R. A.; CROFT, S. L. y NELSON, D. J. (1985): Anti-leishmanial effect of allopurinol ribonucleoside and the related compounds, allopurinol, thiopuri-

- nol, thiopurinol ribonucleoside, and formycin B, sinefungin and the lepidine WR6026. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 79: 122-128.
- (13) ALVAR, J.; ROCHE, J.; SARION, A.; RAMOS, M. C. y BENITO, A. (1999): Tratamiento de las enfermedades intestinales causadas por protozoos y coccidios. *Rev. Esp. Quim.* 12: 120-125.
- (14) WANG, C. C. (1995): Molecular Mechanism and Therapeutic Approaches to the treatment of African Tripanosomiasis. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 35: 93-127.
- (15) SAVEL, J. y DURAN, R. (2001): Dihydrofolate Reductase inhibitors: New Developments in Antiparasitic Chemotherapy. *Exp. Op. Ther. Pat.* 11: 1285-1290.
- (16) BRAÑA, M. F.; CACHO, M. y GUISSADO, C. (2006): Sulfonamida el grupo mágico. *An. R. Acad. Nac. Farm.* 72: 317-341.
- (17) PHELPS, P. C.; BEST, C. J.; BEREZESKY, I. K.; MERRIMAN, R. L.; TANZER, L. R.; BODER, G. B. y TRUMP, B. F. (1995): Studies on the Mechanism of sulofenur and LY295501 Toxicity: Effect on the Regulation of Cytosolic Calcium in relation to Cytotoxicity in Normal and Tumorigenic Rat Kidney Cell Lines. *Cancer Lett.* 97: 7-15. CASINI, A.; SCOZZAFAVA, A. y SUPURAN, C. T. (2002): Sulfonamide Derivatives with Protease Inhibitory Action as Anticancer, Antiinflammatory and Antiviral Agents. *Exp. Op. Ther. Pat.* 12: 1307-1327.
- (18) OLTERS DORF, T.; ELMORE, S. W.; SHOEMAKER, A. R.; ARMSTRONG, R. C.; AUGER, D., et al. (2005): An Inhibitor of Bcl-2 Family Proteins induces regresión of Solid Tumor. *Nature* 435: 677-681.
- (19) ROSEN, P. J.; MENDOZA, E. F.; LANDAW, E. M.; MONDINO, B.; GRAVES, M. C.; McBRIDE, J. H.; TURCILLO, P.; DE KERNION, J. y BELLDEGRUN, A. (1996): Suramin in Hormone-Refractory Metastatic Prostate Cancer: a Drug with Limited Efficacy. *J. Clin. Oncol.* 14: 1626-1636.
- (20) GRUIRO, M. M. (2002): Cribado Antihemático Primario: Sistemas para la Evaluación *in vitro*. *Analecta Vet.* 22: 32-49.
- (21) BRODFUEHRER, J. I.; WILKIE, T. J.; KINDER, D. H. y POWIS, G. (1988): Preclinical Pharmacologic Studies of the New Antitumor Agent Carmethizole (NSC-602668) in the Mouse and Beagle Dog. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 24: 277-283.
- (22) MILANO, M. C.; WAINSTEIN, R.; GARCÍA, C. A. y TOMADONI, A. E. (1996): Colorectal cancer: surgery or is there something else? *Medicine.* 56: 423-428.
- (23) WEINBACH, E. C. y GARBUS, J. (1969): Mechanism of Action of Reagents that Uncouple Oxidative Phosphorilation. *Nature.* 221: 1016-1018.
- (24) SENDEROWICZ, A. M. (1999): Flavopiridol: the First Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor in Human Clinical Trials. *New Drugs.* 17: 313-320.
- (25) BRAÑA, M. F. (2005): Hipoxia: una diana terapéutica (Editorial) *Clin. Transl. Oncology.* 7: 475-476.
- (26) DISCHE, S.; SAUNDERS, M. I.; BENNETT, M.; DUNPHY, E. P.; DES ROCHES, C.; STRATFORD, M. R.; MINCHINTON, A. I. y WARDMAN, P. (1986): A Comparison of the Tumour Concentrations Obtainable with Misonidazole and Ro 03-8799. *Br. J. Radiology.* 59: 911-917.

- (27) WALLING, J. M.; DEACON, J.; HOLLIDAY, S. y STRATFORD, I. J. (1989): High Uptake of RSU 1069 and its Analogues into Melanotic Melanomas. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 24: 28-32.
- (28) OLIVEIRA, R. B. y ALVES, R. J. (2002): Agentes Antineoplásicos Biorredutíveis: Uma Nova Alternativa para o Tratamento de Tumores Sólidos. *Quim. Nova.* 25: 976-984.
- (29) MARETIC, Z. (1959): Treatment of Amebiasis and Other Intestinal Affection with Entobex. *Ann. Soc. Belg. Med. Trop.* 39: 653-662.
- (30) BROWN, J. M. (1993): SR 4233 (Tirapazamine): a New Anticancer Drug Exploiting Hypoxia in Solid Tumors. *Br. J. Cancer.* 67: 1163-1170.
- (31) CERECETTO, H.; DI MAIO, R.; GONZÁLEZ, M.; RISSO, M.; SÁENZ, P.; SEOANE, G.; DENICOLA, A.; PELUFFO, G.; QUIJANO, C. y OLEA-AZAR, C. (1999): 1,2,5-Oxadiazole *N*-Oxide Derivatives and Related Compounds as Potential Antitrypanosomal Drugs: Structure-Activity Relationships. *J. Med. Chem.* 42: 1941-1950.
- (32) ARCAMONE, F. M.; ANIMATI, F.; BARBIERI, B.; CONFIGLIACHI, E.; D'ALESSIO, R.; GERONI, C.; GIULIANI, F. C.; LAZZARI, E.; MENOZZI, M. y MONGELLI (1989): Synthesis, DNA-Binding Properties, and Antitumor Activity of Novel Distamycin Derivatives. *J. Med. Chem.* 32: 774-778.
- (33) MUTALIK, G. S.; GULATI, R. B. e IOBAL, A. K. (1975): A field Trial with Bitoscanate in India. *Prog. Drug. Res.* 19: 81-85.
- (34) BRAÑA, M. F.; AÑORBE, L. y DOMÍNGUEZ, G. (1999): Angiogenesis and Cancer: the Contribution of Organic Chemistry. *Rev. Oncol.* 1: 122-132.
- (35) FEIGON, J.; DENNY, W. A.; LEUPIN, W. y KEARNS, D. R. (1984): Interactions of Antitumor Drugs with DNA: ¹H-NMR Study of Binding Mode and Kinetics. *J. Med. Chem.* 27: 450-465.
- (36) BRAÑA, M. F.; CACHO, M.; GRADILLAS, A.; PASCUAL-TERESA, B. y RAMOS, A. (2001): Intercalators as Anticancer Drugs. *Curr. Pharm. Design.* 7: 1745-1780.
- (37) CASTEEL, D. A. (1997): Antimalarial Agents en *Burrger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*. Vol. 5. Ed. WOLFF, M.E. J. Wiley. Nueva York. 3-91.
- (38) CASTANYS, S.; OSUNA, A.; GAMARRO, F.; RUIZ, L. M.; JERÓNIMO, N.; JERÓNIMO, M. C.; ROLDÁN, C. M. y BRAÑA, M. F. (1984): Acción *in vivo* de tres derivados de benzo[de]isoquinolein-1,3-diona sobre tripanosoma cruzi. *Laboratorio (Granada)* 77: 459-487.
- (39) BRAÑA, M. F. y RAMOS, A. (2001): Naphthalimides as Anticancer Agents: Synthesis and Biological Activity. *Curr. Med. Chem. - Anti-Cancer Agents.* I: 237-255.
- (40) ZINSSTAG, J.; BRUN, R. y GESSLER, M. (1991): A New Photometric Assay for Testing Trypanocidal Activity *in vitro*. *Parasitol. Res.* 77: 33-38.