

Talidomida: una visión nueva de un tóxico antiguo

MIGUEL FERNÁNDEZ BRAÑA, LORETO AÑORBE,
BERTA LÓPEZ SÁEZ, YOLANDA MARTÍN-CANTALEJO,
PILAR DE MIGUEL Y MARINA MORÁN

*Dpto. de Ciencias Químicas, Sección de Q. Orgánica
y Farmacéutica*

*Facultad de Ciencias Experimentales y de la Salud
Universidad San Pablo CEU*

RESUMEN

Desde que a principios de los años 60 la talidomida fuera retirada del mercado debido a su acción teratogénica, este fármaco ha sido ampliamente estudiado, encontrándose en él propiedades terapéuticas que han despertado nuevamente el interés por esta molécula. Recientemente, la FDA ha aprobado su empleo en el tratamiento de ENL (Erythema Nodosum Leprosum), una manifestación aguda de la lepra. Además, actualmente se encuentra en ensayos clínicos (fase II/III) en mieloma múltiple, cáncer de mama, próstata, riñón y pulmón, mostrando buenos resultados. En este artículo se ofrece una visión general de las propiedades de la talidomida, haciendo especial hincapié en su acción inhibitoria de la angiogénesis, que podría ser responsable, al menos en parte, de su actividad antineoplásica y teratogénica.

Palabras clave: Talidomida.— TNF- α .— Angiogénesis.— Cáncer.

ABSTRACT

Thalidomide: a new view of an old toxic

Since the early 60s, when thalidomide was withdrawn from markets, this drug has been widely studied due to its teratogenic activity. The finding of new thera-

peutic properties has raised a new interest in this molecule, and recently the FDA has approved its use in the treatment of ENL (*Erythema Nodosum Leprosum*), an acute manifestation of leprosy. Besides, thalidomide is nowadays going through clinical assays (Phase II/III) in multiple myeloma, breast, prostate, kidney and lung tumours, showing good results. This article offers an overview of thalidomide properties focusing on its inhibition of angiogenesis, which would be responsible, at least partially, of its antineoplastic and teratogenic activity.

KeyWords: Thalidomide.— TNF- α .— Angiogenesis.— Cancer.

EXTENSIVE ABSTRACT

Since the early 1960's when Thalidomide's use was banned due to its teratogenic activity, this drug has been widely studied finding therapeutic properties, which have aroused a new interest for the molecule. Recently, FDA has approved its use in the treatment of ENL (*Erythema Nodosum Leprosum*), an acute leprosy secondary effect. Besides, nowadays clinical trials (Phase II/III) are conducted in breast, prostate, lung, kidney and multiple myeloma cancers showing promising results. This paper offers a review of some therapeutic properties of Thalidomide, describing its evolution since the moment of this marketing and withdrawal.

During a program directed to the preparation of semi synthetic antibiotics, German firm Grünenthal obtained a side product with higher sedative properties than barbiturics used to date. In the middle 1950's this drug named Thalidomide was marketed to treat some disorders during pregnancy. A few years later of its use. Recently, the chance discovery of new therapeutic effects such as great activity against nodular Erythema caused by antileprosy chemotherapy has led the U. S. Food and Drug Administration (FDA) to the *bidirectional* regulatory action on the expression of TNF- α , which has opened the possibility of prescribing this drug in cases of rheumatoid arthritis, AIDS cachexia and transplant rejection.

Growing interest has aroused towards Thalidomide after the discovery of its antiangiogenic activity because it could be applied in the treatment of malignant tumours. In fact, nowadays clinical trial (Phase II/III) are conducted in breast, prostate, lung, kidney and multiple myeloma cancers showing promising results.

Despite the efforts directed to find an explanation for its mechanism of action (there are more than 30 theories published) teratogenic and therapeutic properties are not fully understood. A possible approach could be to admit the intercalation with DNA through multiple base pairs GGGcGG. Thalidomide or a derivative would bind specifically to a promoting site GC, of these genes and affecting therefore the synthesis of the corresponding angiogenic proteins severe birth defects, along with stopping blood vessels growth and tumours supply of nutrients. Nevertheless, Thalidomide hasn't shown mutagenic activity in laboratory tests. It has been pointed out the possibility of a metabolic activation even if no active metabolite has been detected to date.

Also interesting is the fact that Thalidomide has always been used in the racemic form. When separated tests were performed which each enantiomer, a phy-

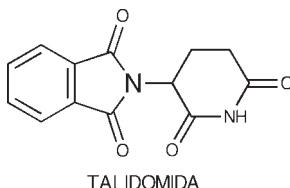
siological racemization of both them was observed. The resolution for therapeutic uses is not justified, therefore.

Thalidomide's therapeutic profile has launched the synthesis of numerous homologues with many structural variations, like the introduction of carbonyl groups etc, obtaining compounds with increased activity. This work has reviewed, mainly from a didactic point of view, the structures described in literature as examples of the efforts done to improve the prototype.

The design of a drug with the same or improved therapeutic properties but without collateral toxic effects, mainly theratogenic activity, remains a fascination challenge in Medicinal Chemistry.

INTRODUCCIÓN

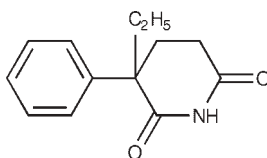
La talidomida es un fármaco conocido principalmente por su trágico pasado, ya que fue la causante del nacimiento, hace más de cuarenta años, de niños con graves malformaciones congénitas, como la focomelia. Esto provocó una gran alarma social y su inmediata retirada del mercado.



TALIDOMIDA

Al finalizar la Segunda Guerra Mundial, un industrial alemán dedicado hasta ese momento a la cosmética decidió crear la firma Chemie Grünenthal para diversificar su negocio, entrando en el mercado farmacéutico. El objetivo inicial marcado fue la manufacturación de antibióticos, un mercado creciente en aquellos momentos y con graves problemas de abastecimiento desde los EE.UU. En 1953, durante el desarrollo de un proyecto dirigido por Kunz, responsable del área de química de Grünenthal, hacia la síntesis de minipéptidos intermediarios para la fabricación de algunos de ellos, se obtuvo un subproducto identificado como un análogo de la glutetimida **1**. Obviamente, se ensayó por Keller en las pruebas far-

macológicas del sistema nervioso central, por su posible interés como hipnótico, llegando a la conclusión de que el nuevo producto, denominado talidomida, era un gran sedante, una vez comparado con otros fármacos afines. Sorprendentemente, la nueva sustancia no presentaba actividad en el righting test del ratón. Adicionalmente, tampoco mostró una toxicidad apreciable en las diversas especies de animales de experimentación, por lo que Grünenthal concluyó que disponía de un producto muy activo y dotado de una gran seguridad (1).



GLUTETIMIDA

1

Curiosamente, la talidomida había sido sintetizada un año antes por químicos de CIBA, siendo rechazada, pues los farmacólogos de dicha empresa no encontraron una actividad farmacológica interesante.

En el año 1956, la talidomida fue lanzada al mercado alemán, convirtiéndose en la panacea para dormir, ya que era una excelente alternativa a los barbitúricos cuya sobredosis podía conducir a la muerte. Además, su empleo se extendió a las mujeres embarazadas, ya que se observó que eliminaba eficazmente los mareos matinales y como único efecto secundario indeseable se registraron solamente algunos casos de neuropatía periférica de carácter reversible.

Pronto siguió la comercialización internacional de este fármaco en más de 40 países (Inglaterra, Canadá, Escandinavia, Australia, etc.) y se buscó una compañía que la distribuyera en EE.UU. En 1959, Merrel Co. se interesó por la talidomida e inició los trámites para que fuera admitida por la FDA americana, basándose únicamente en los datos experimentales ofrecidos por Grünenthal, sin realizar los test necesarios que estipula este organismo. Por este motivo, la solicitud quedó en espera de datos para ser aceptada. Gracias a este período de tiempo (poco más de un año), la talidomi-

da nunca llegó a EE.UU., al menos de forma legal, ya que durante el mismo aparecieron las primeras publicaciones sobre neuropatías periféricas y más tarde sobre las malformaciones en los fetos, por lo que Merrel retiró la solicitud (2). En Europa, en cambio, nacieron unos 8.000 niños con focomelia.

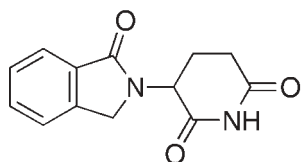
RESURGIR DE LA TALIDOMIDA: UTILIZACIÓN EN E.N.L. Y EN CÁNCER

Tras la retirada de este fármaco del mercado, en el año 1965 Sheskin (3), un médico israelí, decidió administrarla a un paciente con Erythema Nodosum Leprosum (ENL), que llevaba más de un mes sin poder dormir, a pesar de los tratamientos farmacológicos normales, consiguiendo que le desaparecieran los dolores. El ENL es una manifestación aguda, consecuencia del tratamiento de la lepra, en la que se forman unos nódulos muy dolorosos en la cara, los brazos y los muslos, que merman considerablemente la calidad de vida del enfermo. Para sorpresa de Sheskin, los nódulos desaparecieron en pocos días; desde entonces, la talidomida ha sido empleada en el tratamiento de esta enfermedad, aunque no fue aprobada oficialmente por la FDA hasta julio de 1998 (Celgene Corporation).

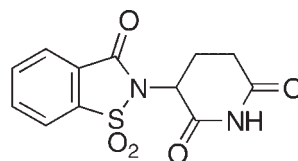
Esta acción inmunomoduladora de la talidomida parece debida a su acción reguladora de la producción de una citoquina: el TNF- α (factor de necrosis tumoral). El primer trabajo al respecto fue el publicado en 1991 por Kaplan y col. (4), que observó que la talidomida disminuía la producción de TNF- α estimulada por LPS (lipopolisacáridos) en PBMC (monocitos humanos de sangre periférica). Posteriormente se ha visto que la acción de la talidomida *in vitro* sobre el TNF- α puede ser bidireccional (estimular o inhibir la producción), dependiendo del tipo de estímulo y del cultivo celular empleados (5, 6, 7). El mecanismo sigue sin conocerse, aunque se cree que degrada el mRNA del TNF- α (8).

Estas propiedades como antiinflamatorio e inmunomodulador hacen de la talidomida un fármaco apropiado en el tratamiento de ENL, así como en la caquexia presente en enfermos de SIDA, artritis reumatoide y GVHD (enfermedad de injerto contra huésped), entre otras patologías.

Pero el resurgir de la talidomida se debe también a su aplicación en el tratamiento del cáncer, ya que se había observado cierta efectividad en algunos tumores, aunque en cultivos celulares no presenta citotoxicidad. El interés se acrecentó desde que, en 1994, D'Amato y Folkman observaran que la talidomida inhibe la angiogénesis *in vivo* estimulada por bFGF en córnea de conejo (9). Estos autores pensaron que las malformaciones fetales pudieron deberse a la inhibición del crecimiento de los vasos sanguíneos durante cierto período del desarrollo embrionario. Para confirmar esta hipótesis, eligieron dos conocidos derivados de talidomida, el EM-12 (potente teratógeno) **2** y la supidimida (no teratógena) **3**, para ensayarlos junto con el modelo. El primero mostró una importante actividad antiangiogénica, mientras que el segundo carecía de ella, conservando ambos las propiedades sedantes de la talidomida. Por lo tanto, la primera conclusión de este trabajo fue una posible correlación entre la teratogénesis y la antiangiogénesis, con independencia de la acción sedante.



EM-12

2

SUPIDIMIDA

3

Como conclusión de lo anterior, se puede considerar a la talidomida como un fármaco cuyo perfil negativo supone, en primer lugar, una acción teratogénica potente, y en segundo lugar, una neuropatía periférica en algunos pacientes, pero, a cambio, con un balance positivo en cuanto a sus aplicaciones terapéuticas para el tratamiento de diversas patologías, como son su acción sedante y antiemética, reguladora de la expresión del TNF-a, y la antiangiogénica. Estas características tan beneficiosas son suficientes para apostar por la aplicación clínica de la talidomida, ya que la teratogénesis no es un riesgo general en el adulto, y la neuropatía periférica es controlable mediante una adecuada monitorización del paciente. Como se ha mencionado anteriormente, la comercialización de la talidomida está aprobada por la FDA desde 1998, aunque su administración está

muy controlada: existe un registro de los pacientes y de los médicos y farmacéuticos autorizados para prescribirla y venderla, respectivamente. Además, las mujeres que van a recibir el tratamiento deben adquirir el compromiso de no iniciar una gestación durante el mismo. En el caso de su aplicación en la terapia anticancerosa, se encuentra actualmente en ensayos clínicos (fase II/III) en cáncer de mama, próstata, riñón, pulmón y mieloma múltiple, mostrando resultados muy prometedores (10).

MECANISMO DE ACCIÓN

El mecanismo de acción de la talidomida, tanto en cuanto a toxicidad como en cuanto a beneficios y a pesar de que han pasado casi cuarenta años desde su comercialización inicial, continúa siendo una incógnita. De hecho se han descrito más de una treintena de mecanismos diferentes para explicar la acción. Obviamente aquí se considerarán algunos de los más relevantes. Así, la talidomida se une al ADN por interacción con la guanina (11, 12), mediante un mecanismo de intercalación como el indicado en la Figura 1, donde se ha señalado una transferencia electrónica por parte del N en 7 de la base púrica y un posible enlace de hidrógeno entre el H de la glutarimida y el O del azúcar.

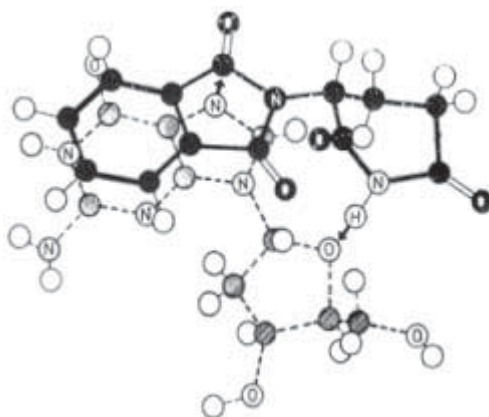


FIGURA 1. Complejo *L*-talidomida-desoxiguanosina (12).

En el año 1994 el grupo de Folkman establece que una posible explicación de la actividad teratógena podría ser la inhibición de la angiogénesis (9).

Neubert et al. han propuesto como mecanismo de acción, complementario del anterior, una disminución de la producción de algunas integrinas (13). Estos autores han encontrado que la talidomida disminuye la expresión de varios receptores de adhesión de la serie blanca. El efecto sobre la subunidad de integrina β_2 , la CD18, fue particularmente intenso y permanente, mientras que la reducción de β_1 , la CD29, fue mucho menor. De las cadenas de integrinas α , fue la α_4 (la CD49d, un componente de la integrina VLA α_4) la más afectada por la caída de la expresión. Aún más, la expresión de la ICAM-1 o CD54, uno de los elementos clave de la familia de las inmunoglobulinas, se incrementó en los granulocitos, aboliéndose en los monocitos. En los linfocitos era variable.

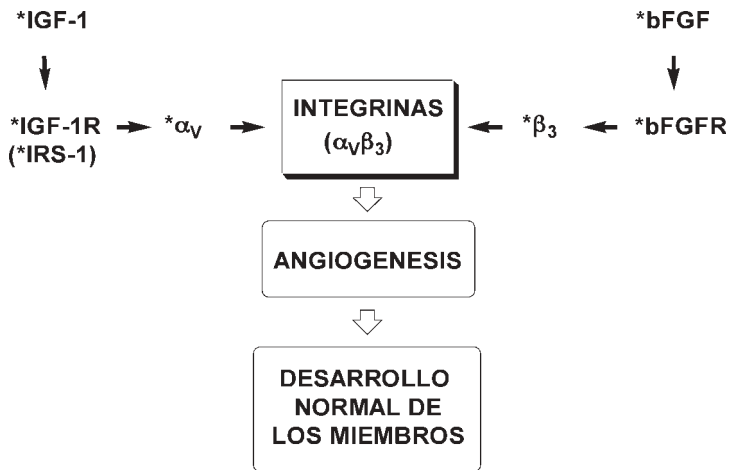
Conviene recordar aquí que las integrinas están formadas por heterodímeros transmembranales, constituidos por dos subunidades, la α y la β . Gracias a ellas las células son capaces de unirse a las células vecinas y a la matriz extracelular, conjugándose a las proteínas de membrana complementarias. Las β_2 son especialmente interesantes, ya que son las que se responsabilizan de la unión célula-célula, siendo críticas para que los leucocitos se puedan adherir con firmeza al endotelio vascular (14), deslizándose a través de los intersticios interendoteliales, un fenómeno conocido como diapédesis, y así llegar a la matriz extracelular. Cuando la talidomida disminuye la expresión de la β_2 , los leucocitos no son capaces de concentrarse en el centro de la inflamación, por lo que aparecerá el efecto antiinflamatorio. Como la inflamación potencia el proceso angiogénico, su inhibición se convierte en un fenómeno coadyuvante.

Las integrinas β_1 y β_2 también son las encargadas de la unión a la matriz extracelular, por lo que la emigración celular dependerá de la unión con carácter reversible, de las primeras a las proteínas de la segunda. Obviamente, como la capacidad de emigración es concomitante con la angiogénesis, cualquier modificación de estas macromoléculas influirá rotundamente en el proceso.

En conclusión, la hipótesis de Neubert parece justificar la acción antiangiogénica de la talidomida, al evitar la emigración celular por

inhibición de la expresión de las integrinas. Así, en ausencia de fármacos, la célula endotelial rompería la membrana basal y emigraría hacia el estímulo angiogénico, empleando para ello las integrinas β_1 y β_2 . Entre las proteínas de la matriz, solamente la laminina sería incapaz de unirse a la integrina $\alpha_v\beta_3$, denominada a veces el receptor de fibronectina, y esta integrina sólo se expresa bajo el estímulo angiogénico, vía la activación de una proteína quinasa C (15). Al bloquear la interacción citada, se produce la apoptosis en las células de los capilares neoformados, fracasando el proceso angiogénico y produciéndose la regresión tumoral (16).

Recientemente (17) se ha publicado un trabajo en el que se propone un mecanismo para la acción teratogénica de la talidomida, que unifica las observaciones realizadas hasta el momento. Los autores proponen la intervención de la talidomida en la cascada de señales iniciada por los factores de crecimiento IGF-I y bFGF, que mediante la unión a sus respectivos receptores inducen la transcripción de los genes de las subunidades α_v y β_3 que forman parte del dímero $\alpha_v\beta_3$. Esta integrina es crucial en la angiogénesis que tiene lugar en el desarrollo de los miembros, permitiendo su crecimiento, Figura 2.



(*) genes con promotores **GGGCGG**

FIGURA 2 (18).

Los autores han encontrado un nexo común entre los factores implicados: los promotores de los genes de los factores de crecimiento y de sus receptores, así como los de α_v y β_3 , carecen de los típicos box TATA y CCAAT, presentes en el 90 por 100 de los genes, y contienen, en su lugar, múltiples box GC (GGGCGG).

La talidomida, o un producto derivado de la misma, se uniría (intercalación) específicamente al sitio promotor GC y bloquearía la unión con el factor de transcripción Sp1, disminuyendo la eficiencia de la transcripción de estos genes y afectando, por tanto, a la síntesis de las correspondientes proteínas angiogénicas y otros factores implicados. Esto interferiría en el proceso normal angiogénico, lo que truncaría el desarrollo de los miembros produciendo las correspondientes malformaciones fetales. Ya que la talidomida es principalmente teratógena en los ojos, las orejas y las extremidades, tendrá un gran impacto en las regiones promotoras de los genes que son críticos en el desarrollo de los mismos.

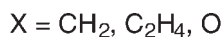
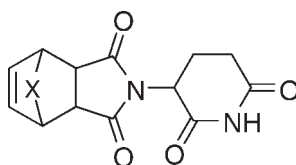
Finalmente, resulta interesante señalar que la talidomida no es mutagénica en los ensayos habituales (18). Por otra parte, se ha señalado que la talidomida necesita una activación metabólica(19) para dar lugar a la actividad. Esta conclusión proviene de la falta de actividad antiangiogénica de la talidomida en el ensayo CAM (membrana corioalantoica del huevo de gallina). No obstante, y a pesar de los esfuerzos realizados, no ha podido aislarse hasta ahora el metabolito responsable de la misma.

Por otra parte, la talidomida siempre ha sido empleada en la clínica como la mezcla racémica, aún a pesar de que al enantiómero **S** se le han atribuido las propiedades teratógenas y al **R** las propiedades sedantes, lo que hubiera justificado la resolución previa para su comercialización (20). Sin embargo, esta aseveración es bastante dudosa, ya que Erikson y col. habían publicado (21) anteriormente que ambos isómeros sufren una racemización rápida *in vivo* y, por lo tanto las consecuencias teratógenas deberían ser las mismas tanto para el racémico como para ambos isómeros.

DERIVADOS DE TALIDOMIDA

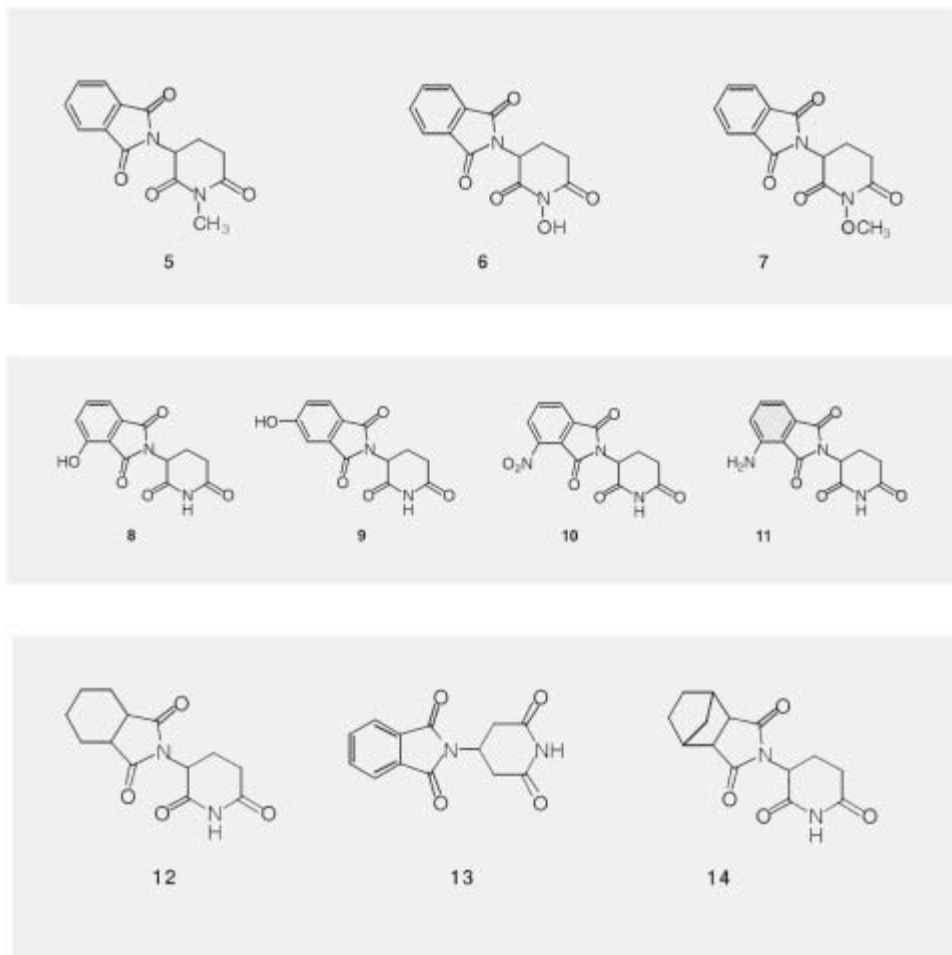
La toxicidad embrionaria que manifiesta la talidomida ha sido el origen de la búsqueda de fármacos nuevos que eviten este problema.

En el año 1966, Koch y Kotland (22) sintetizaron una serie de homólogos de talidomida, en los que el sistema de ftalimida se modificó por eliminación de la aromaticidad, en un intento de soslayar la toxicidad del fármaco. Las estructuras preparadas responden a la fórmula general **4**, así como los metil, percloro y dihidroderivados.

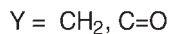
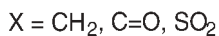
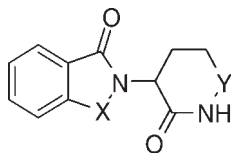


4

Intentando dilucidar qué aspectos estructurales podrían justificar la teratogenia, N.A. Jönsson sintetizó en el año 1972 (23) la serie de homólogos **5-14**. Este autor postuló que la acción teratogénica se debía a una cierta capacidad de intercalación de la talidomida por su analogía estructural con las bases, produciendo una pérdida de purinas y actuando así como un radiomimético (24). A la luz de los conocimientos actuales no parece excesivamente probable la hipótesis de Jönsson.

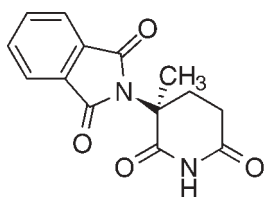


El grupo de Grünenthal, dirigido por Frankus, publicó un trabajo en 1981 (25), en el que se reinvestiga de nuevo la actividad teratogénica. Así, prepararon unos cuantos homólogos de fórmula **15** sin encontrar correlación entre la acción sedante y la tóxica.

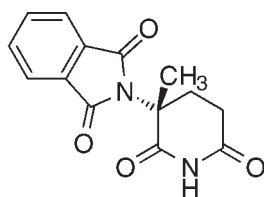


15

Las α -metiltalidomidas han sido descritas como modificadores también de la expresión de TNF- α , habiéndose encontrado que la forma (S)-**16** incrementa la producción del mismo, mientras que la forma (R)-**17** la inhibe (26). Esta estereo-dependencia de la actividad presenta un interés especial en estos compuestos en los que no hay posibilidad de racemización espontánea.



16



17

En el año 1990 Eger et al. realizaron un estudio comparativo de la actividad teratógena entre la talidomida y su homólogo superior respecto al inferior, encontrando que al incrementar el tamaño del anillo de imida, **18** a **20**, disminuía la acción teratógena (27) (Figura 3).

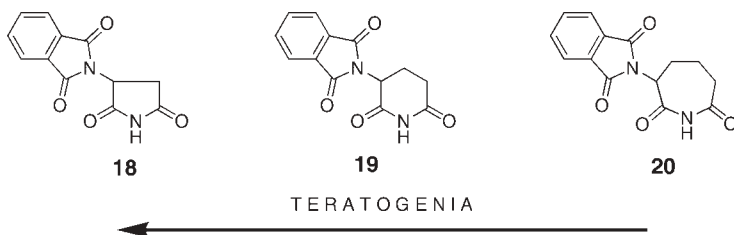
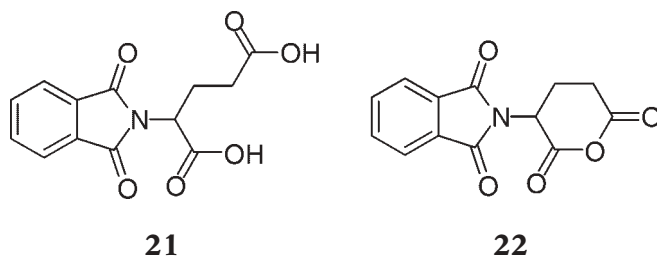
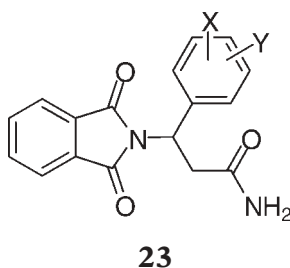


FIGURA 3. Variación de la teratogenia con el tamaño del anillo.

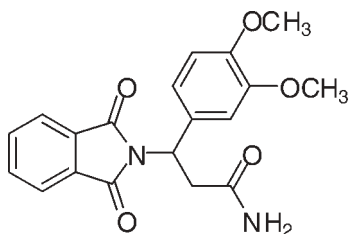
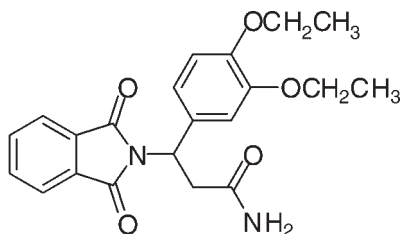
El grupo de D'Amato ensayó (9) la actividad antiangiogénica de la talidomida en córnea de conejo, induciendo la angiogénesis con el factor básico de crecimiento de fibroblastos (bFGF). Estos autores, como ya se ha indicado más arriba, estudiaron además del EM-12 **2** y de la Supidimida **3**, un metabolito de la talidomida, el ácido ftaloilglutámico **21** y el precursor sintético, el anhídrido ftaloilglutámico **22**, encontrando que eran mucho menos activos.



Conviene destacar que en el organismo, la hidrólisis de la talidomida ocurre tanto en el anillo de ftalimida como en el de glutarimida. Por lo tanto, y debido fundamentalmente al desconocimiento del mecanismo de acción de este fármaco, se ha llegado a postular que la talidomida podría actuar como un profármaco del agente causal de la actividad, por ejemplo, uno de sus productos de hidrólisis o metabolitos. G. W. Mulleret et al. prepararon una serie de homólogos, tomando como modelo los productos de hidrólisis del anillo de glutarimida (13). Así sintetizaron las ftalimidoalquilamidas **23** con un arilo en la posición 3:

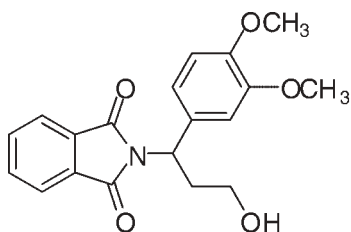
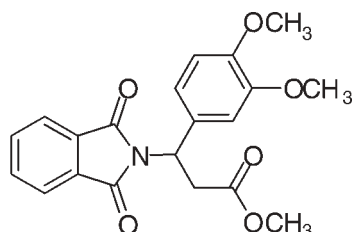


Dentro de la serie de β -(N-ftalimido)- β -arilamidas **23**, las más activas fueron **24** y **25**:

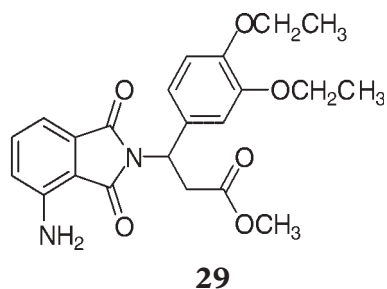
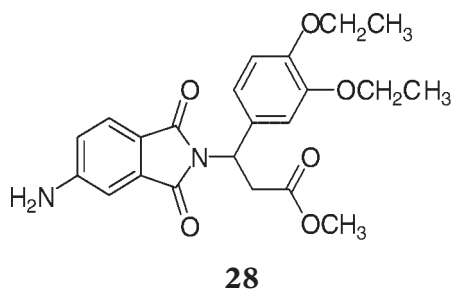
**24****25**

El compuesto **24** resultó ser unas quince veces más activo que la talidomida y, sustituyendo los grupos metóxilo por etóxilo **25**, consiguieron doblar la potencia del primero.

Cogiendo como modelo la amida **24** y sustituyendo el grupo amida por otras funciones, como ácido, amidas secundarias, alcohol y éster, encontraron un incremento de actividad en el caso del alcohol **26** y del éster **27** (unas cinco veces más para este último):

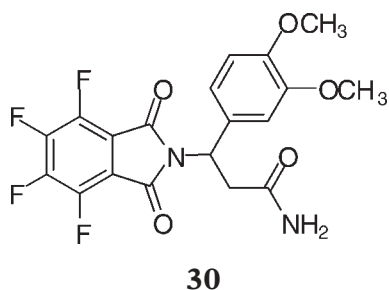
**26****27**

Tomando el éster **27** como modelo y funcionalizando el anillo de ftalimida con diversos grupos (nitro, amino, cloro, terc-butilo), encontraron un aumento de actividad (más de un orden de magnitud) para los compuestos con un grupo amino **28** y **29**; así llegaron a obtener valores de IC_{50} del orden submicromolar.

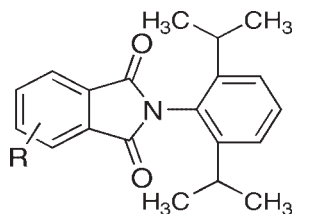


Todos los compuestos se probaron como mezclas racémicas, pero al no poseer el H lábil de la talidomida, se esperaba que fueran quiralmemente estables y que *in vivo* la diferencia de teratogenicidad fuera notable. La toxicología de estos compuestos no ha sido publicada.

Respecto a la acción inmunomoduladora, en los últimos años se han sintetizado derivados de talidomida buscando aumentar la actividad inhibitoria de TNF- α . Liu et al. (28) sintetizaron un derivado tetrafluorosustituido de la amida **26**, dando lugar al compuesto **30**, cien veces más activo que el modelo. Aunque los derivados tetrafluorados tienen mayor citotoxicidad que la talidomida, la inhibición de TNF- α aparece a dosis mucho más bajas que las citotóxicas.

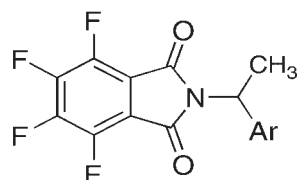


En el año 2002, Hashimoto publica una revisión (29) donde se describen algunas estructuras nuevas relacionadas **31** y **32**, todas ellas con el sistema de ftalimida, reivindicando una mejor actividad inhibitoria del TNF- α que la de la talidomida.



R = H, NO₂, NH₂, OH

31

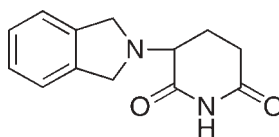


Ar = FENILO, 2-NAFTILO,
CICLOHEXILO, 1-INDANILO

32

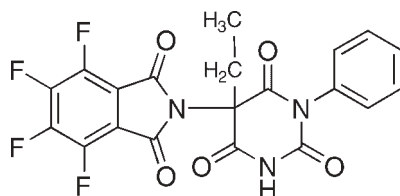
En la serie 32, las configuraciones R son inhibitoras del TNF- α en el test del OA, mientras que las S son estimulantes del mismo en el del TPA, lo que supone un resultado de gran interés en relación al diseño de nuevos homólogos.

Luzzio et al. han publicado recientemente la actividad antiangiogénica del homólogo de talidomida **33**, indicando que la actividad es relativamente débil, por lo que debe sufrir una bioactivación metabólica (30).

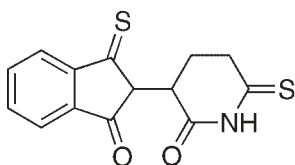
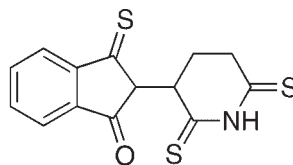


33

El ácido barbitúrico como homólogo del sistema de glutarimida, se ha utilizado con buenos resultados (31). Así, el compuesto **34**, con cuatro átomos de fluor en el grupo ftalimido, tiene una actividad superior a la de la talidomida como inhibidor del TNF- α , suprimiendo adicionalmente la expresión de interleucinas 6 y 10 en monocitos aislados, sin inducir proliferación de los mismos ni incremento en los niveles de cAMP por inhibición de la fosfodiesterasa-4.

**34**

Recientemente se ha publicado (32) la estructura de algunos tio-derivados de la talidomida, como **35** y **36**. Estos compuestos son también mejores inhibidores de la expresión de TNF- α .

**35****36**

CONCLUSIÓN

En este trabajo, que no pretende ser exhaustivo, pues se ha hecho una revisión desde el punto de vista didáctico, se ha intentado señalar la importancia de la talidomida, fármaco con aplicaciones terapéuticas de un gran interés en el terreno de la inmunomodulación y de la angiogénesis. Los resultados obtenidos en la clínica para el tratamiento de enfermedades como la lepra o el SIDA, hasta algunas formas de neoplasia, parecen iluminar un nuevo futuro para este compuesto que, si bien ha sido un maldito en la historia de la farmacia humana, es en la actualidad un «fármaco para perplejos» (33), del cual o de algunos de sus derivados se oirán nuevas aportaciones en el próximo futuro. El diseño de un medicamento con las mismas propiedades terapéuticas, pero sin efectos colaterales tóxicos, fundamentalmente la acción teratogéna, es un desafío fascinante para la química farmacéutica.

AGRADECIMIENTOS

A la doctora E. Villacorta del CID de la Universidad San Pablo-CEU por su ayuda en la elaboración de la bibliografía.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) KUNZ, W.; KELLER, H. y MUCKTER, H. (1956) *Arzneimittel-Forsch* 6, 426.
- (2) KUNZ, W.; SNEADER, W. (1996) *Drug Prototypes And Their Exploitation*. J. WILEY, Chichester, Inglaterra.
- (3) SHESKIN, J. (1965) *Clinical Pharmacol. Ther.* 6, 303.
- (4) SAMPAIO, E. P.; SARNO, E. N.; GALILLY, R.; COHN, Z. A. y KAPLAN, G. (1991) *J. Exp. Med.* 173, 699.
- (5) NISHIMURA, K.; HASHIMOTO, Y. y IWASAKI, S. (1994) *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 199-455.
- (6) MIYACHI, H.; AZUMA, A.; HIOKI, E.; IWASAKI, S.; KOBAYASHI, Y. y HASHIMOTO, Y. (1996) *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 224, 426.
- (7) MIYACHI, H.; AZUMA, A.; HIOKI, E.; IWASAKI, S.; KOBAYASHI, Y. y HASHIMOTO, Y. (1996) *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 226, 439.
- (8) MOREIRA D'AMATO, R. J.; LOUGHNAN, M. S.; FLYNN, E. y FOLKMAN, J. (1994) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91,4082.
- (9) D'AMATO, R. J.; LOUGHNAN, M. S.; FLYNN, E. y FOLKMAN, J. (1994) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91,4082.
- (10) Thalomid®. Monografía número 1. Véase en www.celgene.com.
- (11) JÖNSSON, N. A. (1972) *Acta Pharm. Suecica* 9, 543.
- (12) KOCH, H. P. y CZEJKA, M. J. (1986) *Z. Naturforsch.* 41c, 1057.
- (13) NEUBERT, R.; HINZ, N.; THIEL, R. y NEUBERT, D. (1996) *Life Sci.* 58, 295.
- (14) MCCARTY, M. F. (1997) *Med. Hypoth.* 49, 123.
- (15) SWERLICK, R. A.; BROWN, E. J.; YU, Y.; LEE, K. H.; MANOS, S. y LAWLEY J. T. (1992) *J. Invest. Dermatol.* 99, 715.
- (16) BROOKS, P. C.; MONTGOMERY, A. M.; ROSENFELD, M.; REISFELD, R. A.; HU, T.; KLIER, G. y CHERESH, D. A. (1994) *Cell* 79, 1157.
- (17) STEPHENS, T. D.; BUNDE, C. J. W. y FILLMORE, B. J. (2000) *Biochem. Pharmacol.* 59,1489.
- (18) ASHBY, J. (1997) *Nature* 389, 118.
- (19) BAUER, K. S.; DIXON, S. C. y FIGG, W. D. (1998) *Biochem. Pharmacol.* 55, 1827.
- (20) MULLER, G. W.; CORRAL, L. G.; SHIRE, M. G.; WANG, H.; MOREIRA, A.; KAPLAND, G. y STIRLING D. I. (1996) *J. Med. Chem.* 39, 3238.
- (21) ERIKSON, T.; BJORKMAN, S. ROTH, B.; FYGE, A. y HOGGLUND, P. (1995) *Chirality* 7, 44.
- (22) KOCH, H. y KOTLAND, J. *Monasts. Chem.* 9, 1649 (1966).
- (23) JÖNSSON, N. A. *Acta Pharm Suecica* 8, 425 (1972). *ibid*, 8, 543 (1972).
- (24) HELM, F.-Ch.; FRANKUS, E.; FRIDERICHS, E.; GRAUDUMS, I. y FLOHÉ, L. (1981) *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 31, 941.

- (25) MIYACHI, H.; AZUMA, A.; HIOKI, E.; IWASAKI, S.; KOBAYASHI, Y. y HASHIMOTO, Y. (1994) *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 226, 439.
- (26) EGER, K.; JALALIAN, M.; VERSPOHL E. J. y LÜPKE N.-P. (1990) *Arzneim. Forsch./ Drug Res.* 40, 1073 y referencias citadas en el mismo.
- (27) NIWAYAMA, S.; TURK, B. E. y LIU, J. O. (1996). *Med.* 39, 3044.
- (28) HASHIMOTO, Y. (2002) *Biorg. Med. Chem.* 10, 461.
- (29) LUZZIO, F. A.; MAYOROV, A. V.; NG, S. S.; KRUGER, E. A. y FIG., W. D. (2003) *J. Med. Chem.* 46, 3793.
- (30) THIELE, A., BANG, R., GUTSCHOW, M., ROSSOL, M., LOOS, S., EGER, K., TIEGS, G. y HAUSCHILDT (2002) *Eur. J. Pharmacol.* 453, 325.
- (31) XIAOXIANG, Z.; GIORDANO, G.; YU, Q.-S.; HOLLOWAY, H. W.; PERRY, T. A.; LAHIRI, D. K.; BROSSI, A. y GREIG, N. H. (2003) *J. Med. Chem.* DOI: 10.1021/jm03-0152f.
- (32) MONGE, A. Comunicación personal.