

HITOS DE LA FARMACOLOGÍA: DESARROLLO DEL TAXOL



Los tejos son árboles de crecimiento muy lento y gran longevidad (hay ejemplares de más de mil años), muy resistentes al frío y la poda. Es un árbol ornamental. La madera es densa, a la vez que flexible e imputrescible, muy útil para la fabricación de objetos tan variados como arcos, peines, muebles o barricas.



La toxicidad del árbol del tejo era conocida desde la antigüedad. Los griegos creían que dormir apoyado en un tejo acarrearía una temprana muerte; y que el vino conservado en barriles de madera de tejo se tornaba

ponzoñoso (Plinio el Viejo, siglo I A.D.). Los galos impregnaban sus flechas con hojas frescas para *hacerlas* venenosas. En fin, al tejo se le atribuían poderes maléficos. Sin embargo, manejado de manera sagaz por curanderos se le atribuían propiedades antihemorrágicas, cardiotónicas, expectorantes y tranquilizantes.

Sin embargo, sus verdaderas propiedades son antitumorales.

Durante la década de 1960 los Institutos Nacionales del Cáncer de Estados Unidos ([US National Cancer Institute](#)) establecieron un acuerdo de colaboración con el Departamento de Agricultura ([US Department of Agriculture](#)) para buscar posibles efectos anticancerígenos en extractos de plantas. La ardua tarea se inició en el Estado de *Washington*, en la costa del Pacífico. Las muestras de plantas recolectadas se entregaban para su estudio al [Research Triangle Institute](#), en Carolina del Norte.

Uno de las plantas estudiadas fue el tejo del Pacífico (botánicamente *Taxus brevifolia*). Se estudiaron todas las partes de la planta, observándose que los extractos evidenciaban *in vitro* actividad citotóxica.

En el año 1966 el grupo de trabajo dirigido por *Monroe Wall* aisló 500mg de un compuesto al que denominó *taxol*. Se mostró moderadamente activo frente a modelos experimentales leucémicos (leucemias *murinas* L1210, P388 y P1534), sarcoma de *Walker 256*, sarcoma 180, y carcinoma pulmonar de *Lewis*. Además se confirmó su actividad citotóxica en cultivos celulares KB. Todas estas observaciones, junto con la estructura química de *diterpeno tricíclico* del *taxol* se plasmaron en la siguiente publicación:

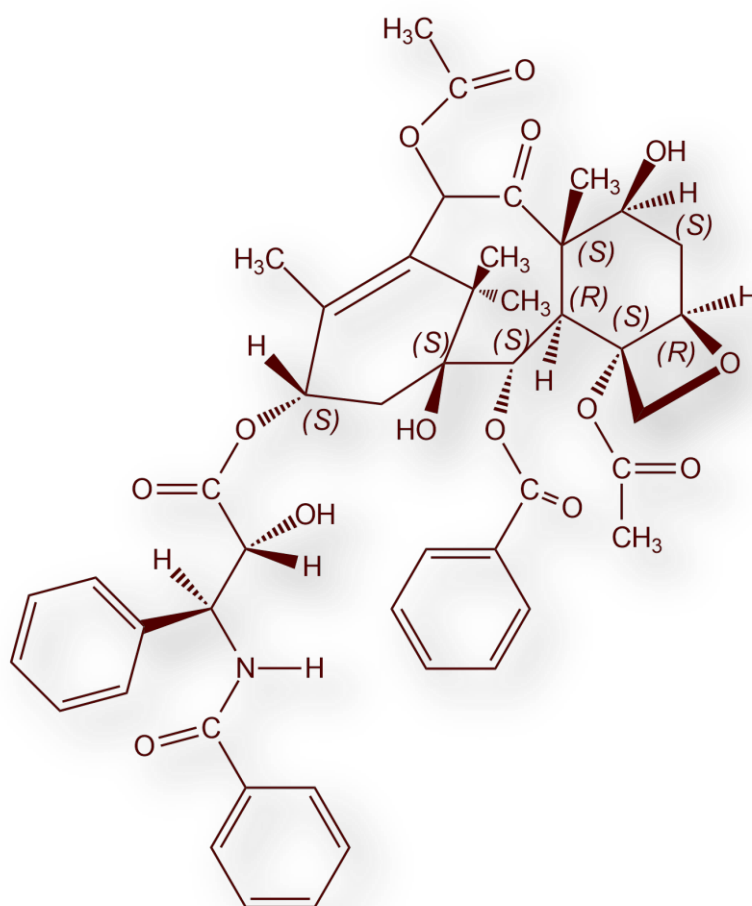
Wani M.C., Taylor M.E., Wall M.E., *et al.* Plant antitumor agents VI. Isolation and structure of taxol: a novel anti-leukemic and anti-tumour agent from *Taxus brevifolia*. *J Am Chem. Soc.* 1971; **93**: 2325-7.

La compleja estructura del *taxol* fue sintetizada independientemente en el año 1994 por dos grupos de investigación adscritos a la [Florida State University](#), y al [Scripps Research Institute](#).

Referencias bibliográficas:

- Holton R.A., Somoza C., Kim H.B., *et al.* First total synthesis of taxol. I. *Functionalization of the B ring.* J. Am. Chem. Soc. 1994; **116**: 1597-8.
- Wall M.E., in *Chronicles of Drug Discovery.* Vol 3 ed. D. Lednicer. Washington. American Chemical Society; 1993: page 327.

La preparación del *taxol* encaraba importantes problemas: de un lado era necesaria la tala de numerosos árboles para obtener exiguas cantidades de producto (en Estados Unidos se talaron 12.000 árboles para obtener 2,5 Kg de producto); y, además, el *taxol* es insoluble en agua, dificultando la preparación de una formulación inyectable. Las investigaciones sobre el *taxol* sufrieron un parón importante.

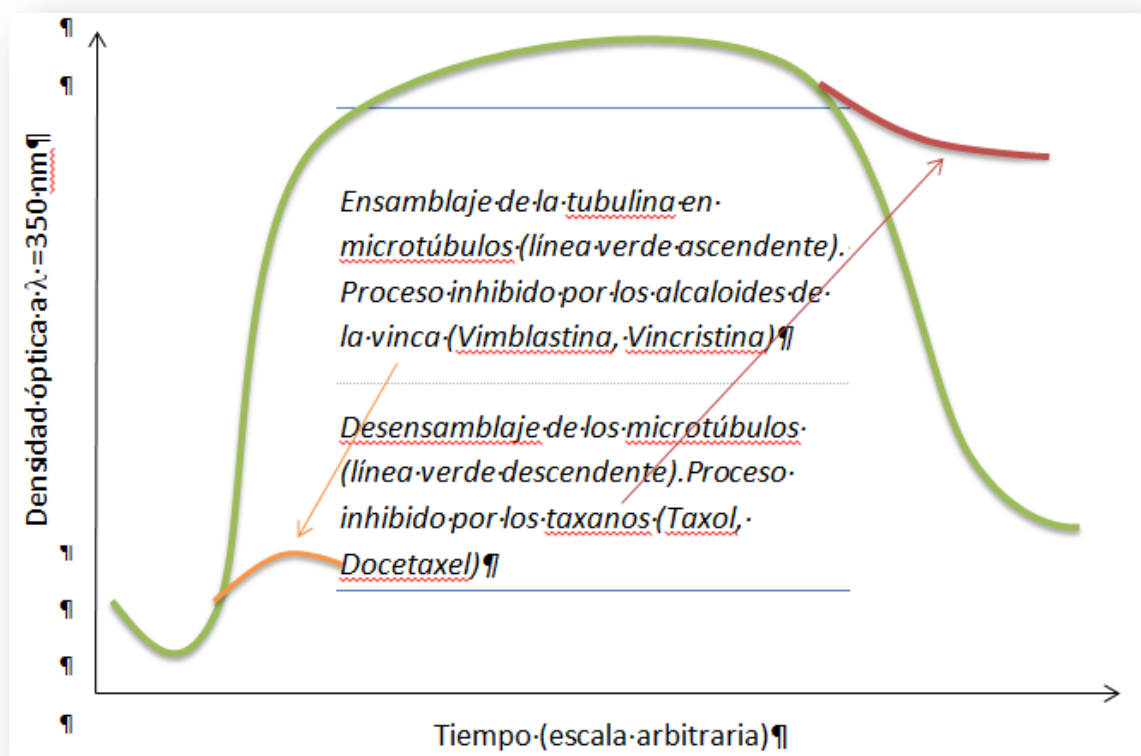


TAXOL (=PACLITAXEL)

(2aR,4S,4aS,9S,11S,12S,12aR,12bS)-9-(((2R,3S)-3-benzamido-2-hidroxi-3-fenilpropionil)oxi)-12-(benzoiloxi)-4,11-dihidroxi-4a,8,13,13-tetrametil-5-metanociclododecan[3,4]benzo[1,2-b]oxete-6,12b-di-il diacetato

Algunos años más tarde, dos observaciones revitalizaron el interés por esta importante molécula. En primer lugar, se descubrió su elevada efectividad frente a un tipo de melanoma (*murino B16*) refractario a los tratamientos conocidos; y, de otro lado, el grupo de trabajo de Susan Horwitz, del [Albert Einstein Medical Center](#) de New York, descubrió que el *taxol* inhibía la división celular a concentraciones que no tenían efecto alguno sobre la síntesis de ácidos nucleicos y proteínas (Schiff P.B., Fant J., Horwitz S.B. Promotion of micro-tubule assembly *in vitro* by taxol. Nature 1979; 277: 665-7). Las primeras evaluaciones clínicas con el *taxol* se iniciaron en el año 1988.

Desde un punto de vista *mecánico*, el *taxol* interrumpe la mitosis en la metafase, esto es, el *desensamblaje* del *huso mitótico* (en este aspecto se distingue de los alcaloides de la Vinca de Madagascar, tales como *Vincristina* y *Vimblastina*). Estas sustancias se catalogan en ocasiones como «venenos del huso [mitótico]».



Los *microtúbulos* son el resultado del ensamblaje de una proteína dímera de las células, la *tubulina*.

Los *microtúbulos* tienen trascendentes funciones celulares. La más importante es la formación del *huso mitótico* durante la mitosis, permitiendo la segregación de los cromosomas duplicados y su distribución entre las dos futuras células hijas. Otras funciones son servir de estructura para el transporte de moléculas y la formación de cilios o flagelos en células especializadas.

La *tubulina* se extrae del cerebro de mamíferos. Esto ha posibilitado diseñar un test para evaluar potenciales fármacos con capacidad de inhibir la mitosis interfiriendo en distintas fases del ciclo celular. Tal es el caso de los alcaloides de la vinca de Madagascar (inhibidores del ensamblaje de la *tubulina*, o los alcaloides del tejo (*taxanos*) que bloquean su *desensamblaje* durante la metafase del ciclo celular.

[Bristol Myers Squibb](#) adquirió los derechos de patente para la producción del *taxol*, cambiando su denominación a *paclitaxel*.

Una fuente con concentración superior de *taxol* se descubrió en el llamado tejo del Himalaya (también referenciado como tejo europeo, botánicamente *Taxus baccata*).

Actualmente en España se comercializan tres *taxanos*:

- *Paclitaxel* (cánceres de mama, ovario, pulmonar *no-microcítico*, y sarcoma de Kaposi asociado al SIDA).
- *Docetaxel* (cáncer de mama *metastásico* y refractario a otros tratamientos; cáncer pulmonar *no-microcítico*, cáncer gástrico, cáncer de próstata; y cánceres de tejidos blandos, cabeza y cuello).
- *Cabazitaxel* (cáncer de mama *metastásico* refractario al tratamiento con *Docetaxel*).

Zaragoza, a 7 de marzo de 2019

Dr. José Manuel López Tricas
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria
Farmacia Las Fuentes
Florentino Ballesteros, 11-13
50002 Zaragoza