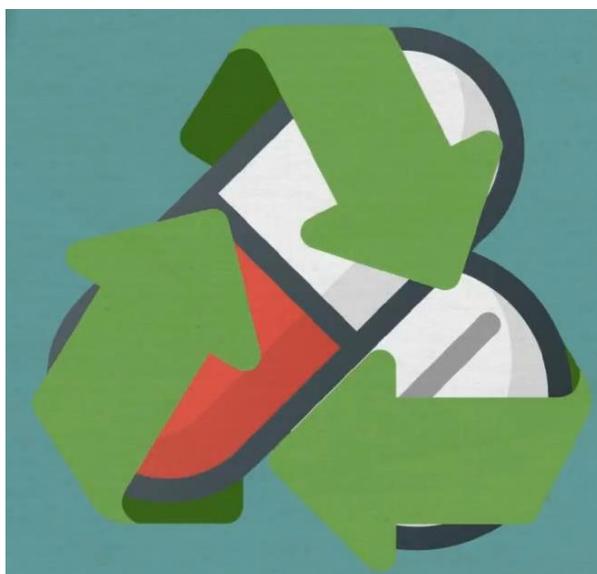




Universidad de Sevilla
Facultad de Farmacia



**REPOSICIONAMIENTO DE FÁRMACOS COMO ESTRATEGIA EN LA
BÚSQUEDA DE NUEVOS AGENTES QUIMIOTERÁPICOS**

Samuel Martos Álvarez



Universidad de Sevilla

Facultad de Farmacia

Grado en Farmacia

Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica

Trabajo Fin de Grado

**“REPOSICIONAMIENTO DE FÁRMACOS COMO ESTRATEGIA EN LA
BÚSQUEDA DE NUEVOS AGENTES QUIMIOTERÁPICOS”**

Revisión Bibliográfica

Realizado por: **Samuel Martos Álvarez**

Tutora: **Victoria Esther Valdivia Giménez**

Resumen

El reposicionamiento de fármacos es un procedimiento que consiste en el uso de medicamentos para tratar enfermedades distintas para las que fueron originalmente diseñados. A pesar de que la idea de reposicionar fármacos no es nueva, sino que lleva existiendo desde hace varias décadas, constituye una estrategia emergente en el campo de la medicina por su gran potencial para mejorar la eficacia y seguridad de los tratamientos frente a diversas enfermedades, entre las que destaca el cáncer. Por otro lado, se trata de moléculas que han sido previamente evaluadas en cuanto a seguridad y eficacia, reduciendo así tiempos y costes en el desarrollo.

La revisión bibliográfica que se presenta en este TFG, proporciona información detallada acerca de algunos de los grupos farmacológicos más prescritos en la mayoría de la población por ser los empleados en el tratamiento de enfermedades de alta prevalencia que se han estudiado en el reposicionamiento de fármacos para el tratamiento del cáncer. Entre estos grupos farmacológicos encontramos los fármacos cardiovasculares, en los que se han observado prometedoras propiedades anticancerosas, los fármacos para controlar la síntesis de colesterol, debido a la correlación que existe entre pacientes con biosíntesis aumentada y acumulación de colesterol con el riesgo de desarrollar cáncer, los fármacos que regulan el metabolismo celular ya que pueden servir como tratamiento frente a tumores malignos en los que una de sus principales características es la alteración del metabolismo celular por presencia de oncogenes, los fármacos antidepresivos, antifúngicos, antiinflamatorios y, por último, los fármacos reposicionados para el tratamiento de la enfermedad respiratoria causada por el virus SARS-CoV-2 (COVID-19). En esta emergencia sanitaria, la metodología del reposicionamiento de fármacos ha sido de gran utilidad, por lo que se ha considerado interesante que contara con un apartado específico en este TFG.

Palabras clave: Reposicionamiento, cáncer, desarrollo de fármacos, oncología y agentes quimioterapéuticos.

Abreviaturas y acrónimos

AML: Leucemia Mieloide Aguda

AMPK: proteína quinasa activada por AMP

ATC: Antidepresivos tricíclicos

CO: Cáncer oral

COVID-19: Enfermedad respiratoria causada por el virus SARS-CoV-2

COX: Ciclooxygenasa

CYP51: Enzima de la superfamilia del Citocromo P450

EGFR: Receptores del factor de crecimiento epidérmico

EP: Receptor E-prostanoide

ERK/MAPK: Vía de las proteínas quinasas activadas por mitógenos

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos (Food And Drug Administration)

GGPP: pirofosfato de geranilo

HER2: Receptor tirosina-proteína quinasa erbB-2

HI: Hemangioma Infantil

HK: Hexoquinasa

HMG-CoA reductasa: Hexametilglutaril coenzima A reductasa

HTS: Ensayos de alto rendimiento (High Throughput Screening)

IECA: Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina

ISRS: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

MAPK//RAS/ERK: Vía de las proteínas quinasas activadas por mitógenos

MDR-1: Gen de resistencia a multidroga

mTOR: Vía de señalización molecular básica en la regulación del metabolismo

NF-kB: Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas

OMS: Organización Mundial de la Salud

P2RY12: Receptor para adenosín difosfato (ADP)

pAKT: Receptor de la hormona liberadora de la hormona del crecimiento

PBD: Protein Data Bank (Banco de datos de proteínas)

PDE: Fosfodiesterasa

PGE: Prostaglandina E

PI3K/AKT: Vía de señalización de la fosfatidilinositol-3-quinasa

PPAR-alfa y CPT1: Genes asociados con la oxidación de ácidos grasos

PPAR-Gamma: Receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas

RE: Retículo Endoplasmático

ROS: Especies reactivas de oxígeno

SARS-CoV-2: Coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo

STAT: Vías de señalización reguladoras de hierro (BMP/SMAD y IL-6/JAK)

TFG: Trabajo Fin de Grado

TNBC: Cáncer de mama triple negativo

TXNRD: Tiorredoxina reductasa

Índice

1.	Introducción	1
2.	Objetivos	3
3.	Metodología	3
4.	Resultados y discusión	4
○	4.1 Fármacos cardiovasculares reutilizados para el tratamiento del cáncer	6
○	4.1.1. Losartán	6
○	4.1.2. Captopril	7
○	4.1.3. Propranolol	8
	4.1.4. Carvedilol	9
○	4.2. Fármacos que regulan la síntesis de colesterol reutilizados para el tratamiento del cáncer	10
○	4.2.1. Lovastatina	12
○	4.3. Fármacos que regulan el metabolismo celular reutilizados para el tratamiento del cáncer	13
○	4.3.1. Metformina	13
	4.3.2. Combinación sinérgica de metformina y propranolol frente al cáncer de mama triple negativo	14
○	4.3.3. Pioglitazona	15
○	4.4. Fármacos antidepresivos reutilizados para el tratamiento del cáncer	15
○	4.5. Fármacos antifúngicos reutilizados para el tratamiento del cáncer	18
○	4.6. Fármacos antiinflamatorios reutilizados para el tratamiento del cáncer	19
○	4.7. Fármacos reposicionados para el tratamiento COVID-19	21
5.	Conclusiones	23
6.	Bibliografía	24

1. Introducción.

El reposicionamiento de fármacos hace referencia al uso de medicamentos para tratar enfermedades distintas para las que fueron originalmente diseñados. La idea de reposicionar fármacos no es nueva, lleva existiendo desde hace varias décadas. Sin embargo, en la actualidad, ha cobrado un gran interés debido en buena parte a la necesidad de encontrar alternativas más eficientes y económicas a los tradicionales agentes quimioterapéuticos (Leilei et al., 2021).

Uno de los medicamentos más notables que se ha utilizado en reposicionamiento es el Sildenafil (Figura 1A), más conocido por su nombre comercial Viagra® (Figura 1B). Sildenafil, es un inhibidor de la fosfodiesterasa (PDE) tipo 5 que se desarrolló originalmente para tratar la angina de pecho e hipertensión arterial, pero que durante la fase de ensayos clínicos se descubrió que era efectivo para tratar la disfunción eréctil masculina, por lo que se reutilizó con esta actividad terapéutica con el fin de aprovechar al máximo su perfil de efectos secundarios terapéuticamente relevantes (Goldstein et al., 1998). Como resultado de este reposicionamiento fortuito, el Sildenafil ha permitido a Pfizer, la compañía farmacéutica que lo comercializa, recaudar más de 15 mil millones de dólares desde su lanzamiento en 1998.

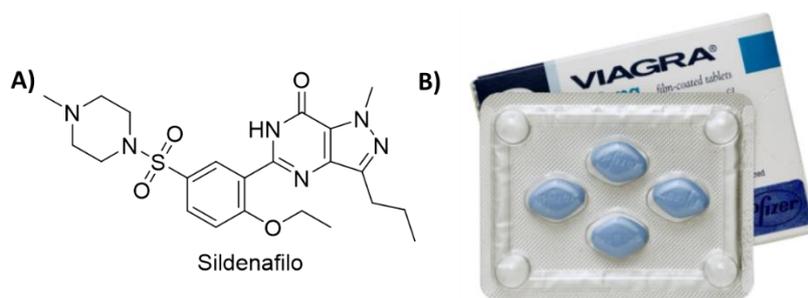


Figura 1. A) Estructura del Sildenafil. B) Envase y comprimidos de Viagra®

A medida que se han ido descubriendo nuevas aplicaciones para los medicamentos existentes, se ha ido investigando el potencial terapéutico de los fármacos reposicionados. En la actualidad, el reposicionamiento de fármacos se ha convertido en una estrategia emergente en el campo de la medicina, con un gran potencial para mejorar la eficacia y la seguridad del tratamiento de varias enfermedades, entre ellas el cáncer (Weir, 2012).

El cáncer es una enfermedad global que afecta a millones de personas en todo el mundo. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el cáncer es la segunda causa principal de muerte en todo el mundo, solo superada por las enfermedades cardíacas. La OMS estima que, en 2020, se diagnosticaron aproximadamente 18,1 millones de nuevos casos de cáncer y 9,96 millones de personas murieron a causa de esta enfermedad. La incidencia de cáncer varía ampliamente entre los diferentes países, pero se espera que el número de casos aumente en todo el mundo

en los próximos años debido al envejecimiento de la población y al cambio en los estilos de vida (World Health Organization, 2020).

En la actualidad, el reposicionamiento de fármacos se ha convertido en una alternativa atractiva a los tradicionales agentes quimioterapéuticos debido a que los fármacos reposicionados han sido previamente evaluados en cuanto a seguridad y eficacia, lo que reduce los tiempos y costos de desarrollo. Además, el reposicionamiento de fármacos permite el aprovechamiento de su potencial terapéutico y puede conducir a la identificación de nuevos mecanismos de acción. A pesar de esto, todavía existen desafíos y limitaciones en este campo emergente, como la falta de incentivos económicos para el reposicionamiento de fármacos y la necesidad de una mayor investigación para identificar nuevas aplicaciones terapéuticas (Pushpakom et al., 2018).

2. Objetivos

El objetivo principal de este TFG consiste en realizar una revisión bibliográfica para conocer el potencial del reposicionamiento de fármacos como estrategia en la búsqueda de nuevos agentes quimioterápicos. Para ello, nos hemos centrado en aquellos grupos farmacológicos más utilizados por la mayoría de la población al estar indicados en el tratamiento de enfermedades de alta prevalencia. Otro de los objetivos de este TFG es examinar los diferentes planteamientos de reposicionamiento de fármacos que se han desarrollado hasta la actualidad.

3. Metodología

Para preparar este TFG, se han realizado búsquedas bibliográficas desde febrero hasta mayo de 2023 sobre el reposicionamiento de fármacos como estrategia en la búsqueda de nuevos agentes quimioterápicos. La mayoría de las búsquedas se han realizado en bases de datos tales como Web of Science y PubMed y en páginas web como ScienceDirect y National Center for Biotechnology Information, entre otras. Los artículos utilizados en esta revisión bibliográfica datan del año 1995 el más antiguo hasta 2022 los más actuales.

Por otro lado, la mayor parte de los esquemas y figuras que aparecen, se han realizado en base a los artículos consultados y con el programa ChemDraw professional 23.0 al que tienen acceso los miembros de la facultad de farmacia de la Universidad de Sevilla desde el aula de informática. Por último, las palabras clave utilizadas para comenzar la búsqueda de los fármacos reutilizados para tratamiento oncológico que se han reflejado en este trabajo fueron: Drug repurposing, cancer, drug development y oncology.

4. Resultados y Discusión

El presupuesto que se necesita para el desarrollo de un fármaco indicado en el tratamiento del cáncer es de unos 648 millones de dólares y la industria farmacéutica tarda una media de entre 10 y 17 años en desarrollarlo. Además, se estima que menos del 1% de los compuestos considerados candidatos entran en ensayos clínicos, por lo que existe una necesidad urgente de promover el desarrollo de fármacos para el tratamiento del cáncer. Por ello, la reutilización de fármacos, que se aplica a viejos fármacos o fármacos modificados estructuralmente para una nueva indicación, ha surgido como alternativa para el desarrollo de fármacos antitumorales. Además, estos fármacos suelen superar en menos tiempo la fase preclínica (o incluso saltársela), pasar directamente a la fase I de los ensayos clínicos y experimentar una rápida transición a fase II y III. El desarrollo de este tipo de fármacos permite reducir tanto el presupuesto, aproximadamente a la mitad, como el tiempo necesario para su comercialización, entre 3 y 5 años (Figura 2A) (Leilei et al., 2021).

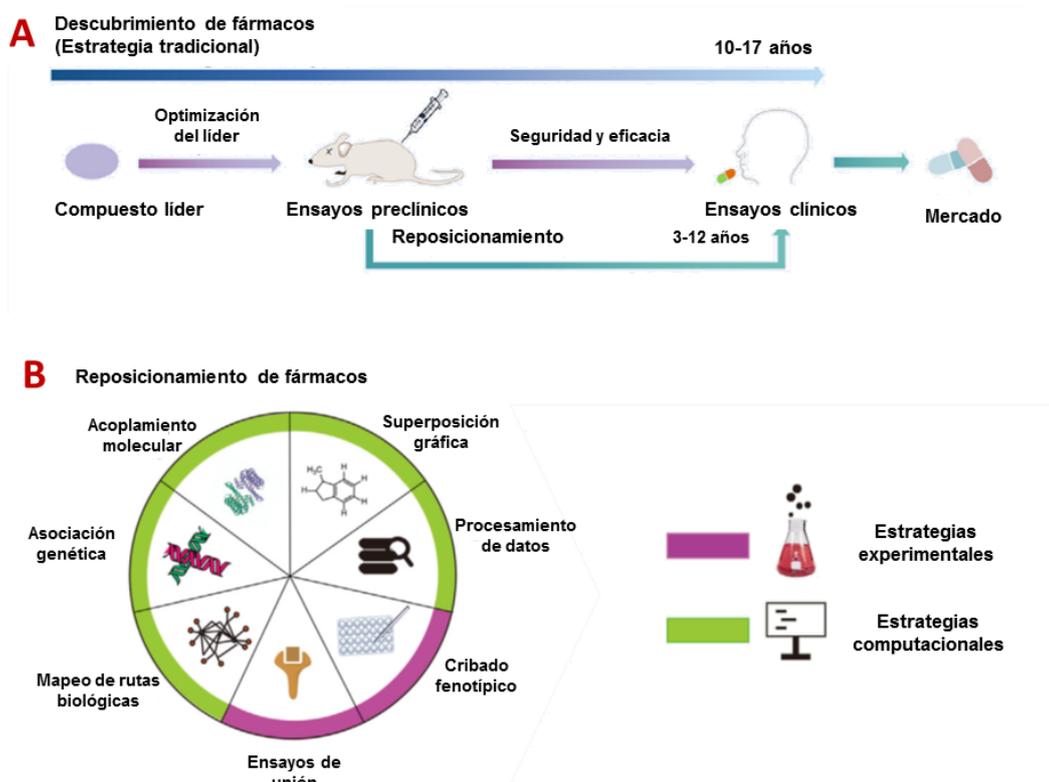


Figura 2. A) Tiempo estimado y pasos principales en el descubrimiento tradicional de fármacos y en la reutilización de fármacos para el tratamiento del cáncer. B) Principales estrategias de reposicionamiento de fármacos utilizadas en la actualidad (Leilei et al., 2021)

En el reposicionamiento de fármacos podemos encontrar estrategias tanto experimentales como computacionales. Entre las estrategias experimentales se encuentran el cribado fenotípico y los ensayos de unión fármaco-diana. Por otro lado, entre las estrategias computacionales, que actualmente se están utilizando de manera preferente, se encuentran el procesamiento de datos, la superposición gráfica de estructuras, la asociación genética, el mapeo de rutas biológicas y por último el reconocimiento molecular conocido como “molecular docking” (Figura 2B). Todas estas estrategias son complejas y su estudio pormenorizado excede a los objetivos de este TFG, por lo que únicamente nos centraremos en describir el “molecular docking” por ser una de las estrategias computacionales más extendidas en la actualidad. El “molecular docking” consiste en identificar fármacos a partir de una estructura proteica de interés (como un receptor o una enzima), con la finalidad de mejorar la interacción y la afinidad entre dichas moléculas, lo cual puede desencadenar una acción inhibitoria o regulatoria, según corresponda, en la vía de acción de la diana (Lill, 2013). Esta técnica es una alternativa computacional a los análisis de ensayos de alto rendimiento (High Throughput Screening, HTS) realizados en laboratorios farmacéuticos mediante pruebas empíricas de laboratorio. Se realiza de forma virtual por lo que es rápida y permite una alta eficiencia en la selección de moléculas con potencial farmacéutico o fármacos. Además, se emplea en las etapas de identificación del sitio activo, así como en la construcción y evaluación de los complejos fármaco-diana resultantes, favoreciendo la identificación de fármacos con alto potencial para un nuevo uso diferente al primero (Naveja et al., 2016). Para poder llevar a cabo el “docking”, es necesario disponer de la estructura tridimensional tanto de la proteína diana como de los ligandos (fármacos) a evaluar. Existen bases de datos públicas y privadas con la estructura tridimensional de un gran número de fármacos, la más conocida es ZINC15, del mismo modo, para la obtención de estructuras tridimensionales de las proteínas diana, existen las bases de datos Protein Data Bank (PDB) y Protein-NCBI, entre otras (Cheng et al., 2012). El análisis de los estudios de “molecular docking” se realiza en poco tiempo y permite calcular las interacciones entre la proteína diana y los ligandos de interés, con lo cual, es posible analizar más de 10.000 ligandos en un solo día. En las conformaciones proteína-ligando resultantes del “docking”, se evalúan las principales interacciones entre la diana y el ligando mediante un sistema de puntuación, con lo que es posible clasificar la energía de la interacción de cada conformación y saber cuál de ellas es la más favorable (Lill, 2013).

Actualmente existen numerosos fármacos aprobados por la FDA o que se encuentran en etapas avanzadas de ensayos clínicos que podrían ser candidatos prometedores en el reposicionamiento de fármacos para el tratamiento del cáncer, entre ellos, podemos encontrar fármacos ampliamente utilizados por la población como los cardiovasculares, antibióticos,

antivirales, antiinflamatorios, antipsicóticos y otros fármacos no oncológicos. En este TFG, nos centraremos en destacar sus posibles dianas y los mecanismos moleculares que explicarían su potencial en la terapia contra el cáncer.

4.1. Fármacos cardiovasculares reutilizados para el tratamiento del cáncer

Varios estudios experimentales han demostrado que los fármacos aprobados por la FDA que comúnmente se prescriben para el tratamiento o la prevención de enfermedades cardiovasculares, tienen prometedoras propiedades anticancerosas (Ishida et al., 2016). Por un lado, el análisis retrospectivo de los datos clínicos sugiere que el uso de fármacos cardiovasculares para tratar la hipertensión en pacientes con cáncer es probable que prolongue la supervivencia de los pacientes. Por otro lado, muchos de estos fármacos están avanzando en estudios clínicos aleatorizados para confirmar sus efectos antitumorales (Fu et al., 2022). A continuación, estudiaremos el Losartán como representante de la familia de los sartanes, el Captopril como representante de la familia de los Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA) y el Propranolol y Carvedilol como representantes de la familia de los β -bloqueantes.

4.1.1. Losartán

El Losartán (Figura 3) es un fármaco indicado principalmente como antihipertensivo, su mecanismo de acción consiste en la modificación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. En tejidos tumorales, el Losartán actúa descomprimiendo los vasos sanguíneos reduciendo así el estrés vascular y mejorando la densidad vascular. Como consecuencia de ello, se reduce el diámetro de los vasos sanguíneos en las inmediaciones del tumor y se normaliza el microentorno tumoral.

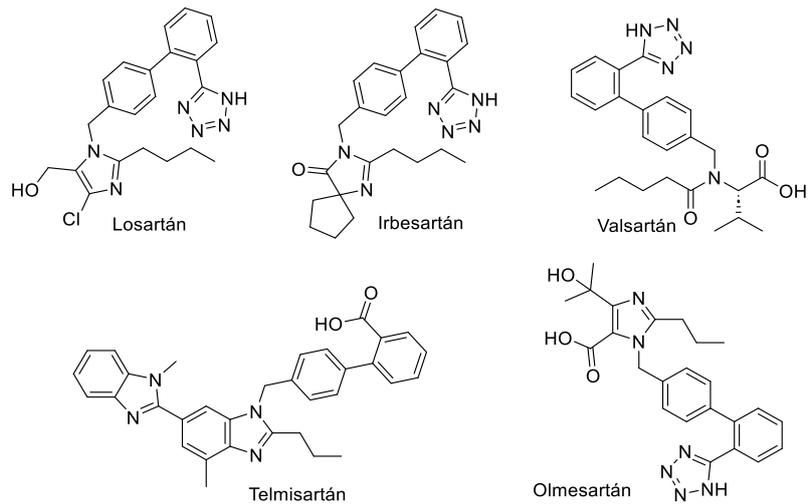


Figura 3. Estructura del Losartán, Irbesartán, Valsartán, Telmisartán y Olmesartán.

Además, reduce la proliferación celular y el crecimiento tumoral e induce apoptosis celular. En ensayos clínicos de fase II con Losartán en pacientes con tumores pancreáticos que no fueron previamente tratados, se ha observado que mostraron una mejoría en el estadio de la enfermedad de forma local, efecto que sugiere al Losartán como fármaco activo para el tratamiento del cáncer de páncreas. Otros fármacos de la misma familia como Irbesartan, Valsartan, Telmisartán y Olmesartán actúan de forma similar y tienen los mismos efectos anticancerosos (Fu et al., 2022) (Figura 3).

4.1.2. Captopril

La afección cancerosa más común del tubo digestivo es el carcinoma colorrectal que desencadena de forma muy frecuente metástasis hepáticas. En torno al 55-60% de pacientes con cáncer colorrectal desarrollan metástasis (sobre todo a nivel hepático) en algún momento de su vida, siendo este un importante condicionante para la supervivencia de los pacientes (Picaporte et al., 2019). Como es conocido, el Captopril (Figura 4) ejerce efecto en el sistema renina-angiotensina por ser un IECA, pero además de este mecanismo clásico, se trata de un compuesto capaz de inhibir la metástasis hepática provocada por el cáncer colorrectal mediante la disminución significativa de la viabilidad tumoral y el deterioro del crecimiento metastásico (Fu et al., 2021). El mecanismo por el que el Captopril presenta esta actividad consiste en su capacidad de modular la infiltración de los linfocitos CD3 y CD4 en el tejido tumoral, así como la activación de las células T tanto en los tejidos tumorales como en el hígado. El Enalapril, el Verapamil y el Benazepril (Figura 4) también mostraron efecto anticanceroso por mecanismos similares (Fu et al., 2021).

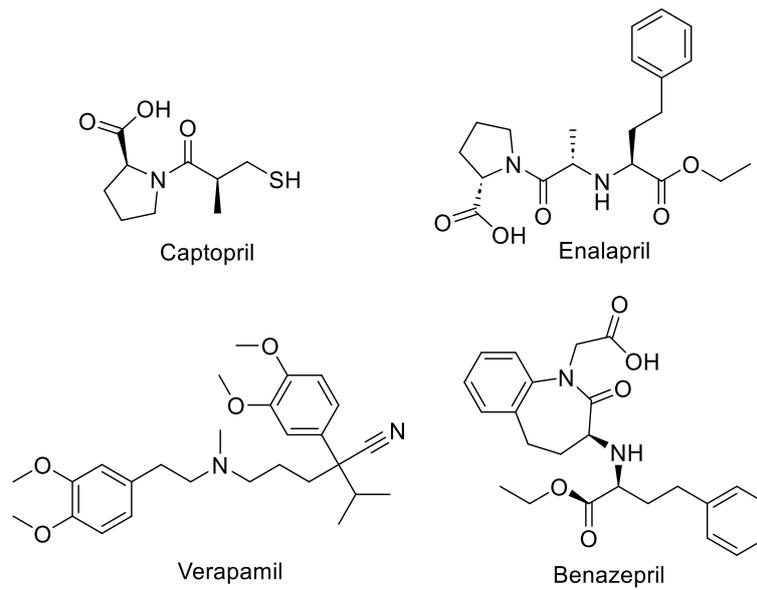


Figura 4. Estructura de los IECA Captopril, Enalapril, Verapamil y Benazepril.

4.1.3. Propranolol

El Propranolol (Figura 5A) es un antagonista competitivo del receptor β_1 -adrenérgico cardíaco con estructura de ariloxipropanolamina que compite por dicho receptor con los neurotransmisores simpaticomiméticos (adrenalina, noradrenalina y dopamina), los cuales inhiben la estimulación simpaticomimética del corazón. Esto ocurre debido a que se reduce el flujo de calcio en las células cardíacas, disminuyendo así la actividad simpática que produce una disminución del ritmo cardíaco y de la presión arterial. A parte de su marcada actividad β -bloqueante, en 2014, el Propranolol fue aprobado por la FDA (Food And Drug Administration) como fármaco de elección para el tratamiento del Hemangioma Infantil (HI) (Armando et al., 2020).

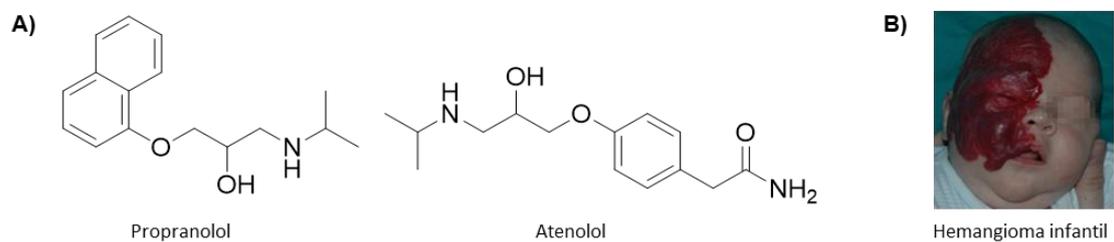


Figura 5. A) Estructuras de los β -bloqueantes Propranolol y Atenolol. B) Imagen de un bebé con Hemangioma Infantil

El HI se trata de un tumor benigno común en la infancia que produce una proliferación de las células endoteliales en los vasos sanguíneos (Figura 5B). Se ha estudiado en profundidad

llegando a conclusiones como que en la raza caucásica y en el sexo femenino es más frecuente, así como en niños prematuros y recién nacidos de bajo peso (Baselga et al., 2015).

El mecanismo de acción del Propranolol frente al HI al comienzo del tratamiento consiste en la producción de vasoconstricción mediante la inhibición de la síntesis y liberación del óxido nítrico (NO). Tras aproximadamente una semana de tratamiento, la inhibición de la angiogénesis se consigue mediante inhibición de la cascada proangiogénica ERK/MAPK (vía de las proteínas quinasas activadas por mitógenos) (Armando et al., 2020). Dicha cascada se trata de una ruta de transducción de señales de células eucariotas que modula la expresión de distintos genes implicados en la angiogénesis (Robinson y Cobb, 1997). Por último, se ha demostrado que en combinación con la Metformina (antidiabético oral) se consigue una reducción de la viabilidad celular acompañada de una disminución de la metástasis (Rico et al., 2017). Además del Propranolol, el Atenolol (Figura 4A) actúa por el mismo mecanismo que éste inhibiendo la angiogénesis, apoptosis, proliferación, migración y respuestas celulares inflamatorias en el tratamiento del cáncer. Estos fármacos β -bloqueantes constituyen nuevas, atractivas, económicas y relativamente seguras terapias para el tratamiento del cáncer.

4.1.4. Carvedilol

Otro fármaco antagonista de los receptores β -adrenérgicos con estructura de ariloxipropanolamina es el Carvedilol (Figura 6) cuyo principal uso es el tratamiento de la hipertensión. Sin embargo, se ha visto potencial actividad anticancerosa del Carvedilol en el cáncer de piel por exposición solar. Esta actividad se descubrió debido a un error experimental por lo que aún no se conoce con exactitud el mecanismo molecular por el que el Carvedilol presenta actividad anticancerosa en este tipo de cáncer (Fu et al., 2021). Por otro lado, se ha descubierto que el Carvedilol al bloquear la activación simpaticomimética del sistema nervioso debido al bloqueo de los receptores β -adrenérgicos es capaz de inhibir la metástasis por cáncer de mama en ratones. También induce daño mitocondrial e inhibe los receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Algunas mutaciones en el gen EGFR hacen que estas proteínas receptoras se sobreexpresen en algunos tipos de células cancerosas, lo que hace que se multipliquen más rápidamente, el Carvedilol al actuar bloqueando los EGFR es capaz de producir efectos antiproliferativos y antimigratorios de las células cancerosas y aumentar la supervivencia de animales de experimentación con cáncer de páncreas (Fu et al., 2021).

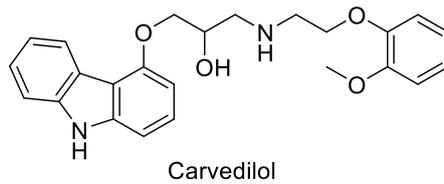


Figura 6. Estructura del Carvedilol.

En ensayos clínicos, el Carvedilol se combina frecuentemente con el anticanceroso inhibidor de quinasa Imatinib (Figura 7) para mejorar la actividad anticancerosa *in vitro* en gliomas (tumor cerebral) y con el anticuerpo monoclonal Trastuzumab, antagonista de la tirosinquinasa receptora HER2, para prevenir y aliviar la cardiotoxicidad que provoca este anticanceroso en el cáncer de mama. Estos resultados sugieren que los β -bloqueantes podrían representar una novedad para el tratamiento de la progresión del cáncer (Fu et al., 2021).

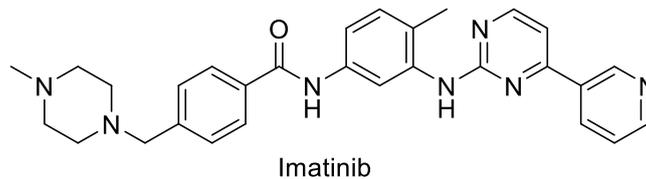
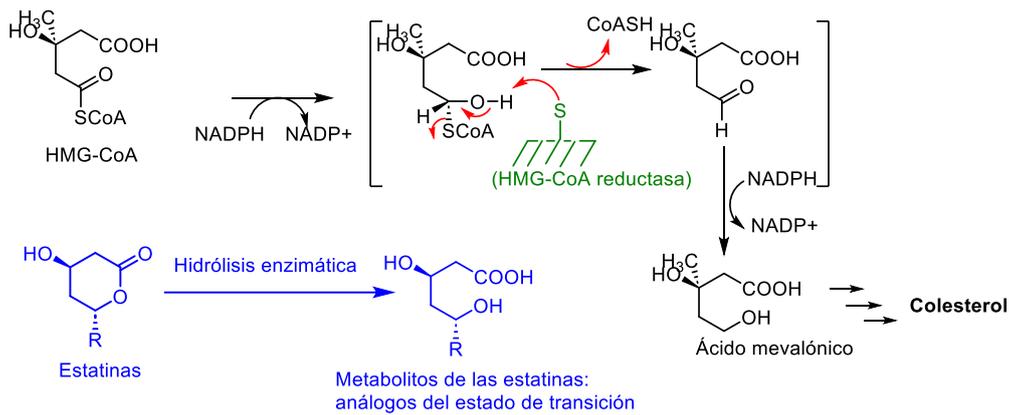


Figura 7. Estructura del Imatinib.

4.2. Fármacos que regulan la síntesis de colesterol reutilizados para el tratamiento del cáncer

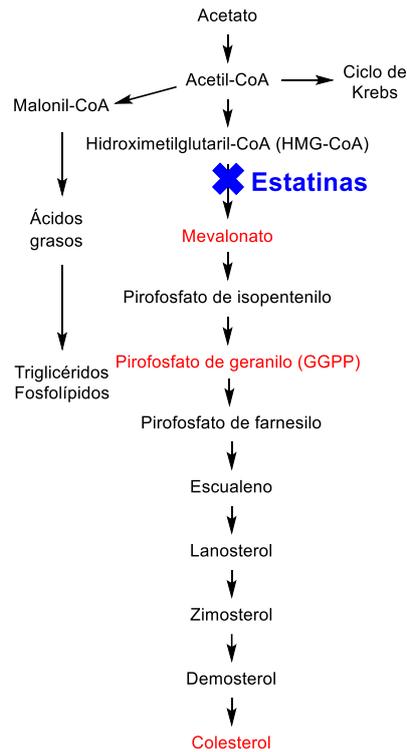
Las estatinas son los fármacos que normalmente se prescriben para reducir los niveles de colesterol. Son inhibidores competitivos reversibles de la HMG-CoA reductasa (Hexametilglutaril coenzima A reductasa) involucrada en la biosíntesis del colesterol (Esquema 1). Son profármacos que por hidrólisis conducen a un análogo del estado de transición de la reacción enzimática por la que el HMG-CoA se reduce hasta ácido mevalónico, un precursor en la biosíntesis de colesterol (Esquema 1).



Esquema 1. Mecanismo de acción de las estatinas

Diversos estudios demuestran que existe correlación entre pacientes con una biosíntesis aumentada de colesterol y su acumulación con el riesgo de desarrollar cáncer. Así mismo, los pacientes a los que se les han prescrito estatinas tienen bajo ratio de muerte por cáncer. Recientemente, se ha descubierto que la ruta biosintética del mevalonato coincide con algunos pasos metabólicos del cáncer, por tanto, las estatinas podrían usarse como tratamiento anticanceroso. Por ejemplo, la Pitavastatina (Figura 8) es uno de los fármacos más prometedores en el reposicionamiento como fármaco antitumoral, ya que puede inducir la muerte celular de casi la mitad de las células neoplásicas, reduciendo de forma significativa la muerte de células normales.

El mecanismo antitumoral de las estatinas está relacionado con la ruta biosintética del mevalonato y la macropinocitosis. La macropinocitosis se caracteriza por ser un proceso de endocitosis inducible y transitorio que conduce a la internalización de fluidos o partículas en vesículas citoplasmáticas denominadas macropinosomas (Swanson y Watts, 1995). Las células cancerosas necesitan pirofosfato de geranilo (GGPP) para la absorción de nutrientes mediante macropinocitosis, dicho GGPP se obtiene mediante la ruta biosintética del mevalonato (Esquema 2). Las estatinas inducen la muerte celular por falta de GGPP al inhibir la biosíntesis del mevalonato. También inducen la muerte por autofagia por inhibición del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF- κ B), suprimiendo la proteína codificada por el gen de resistencia a multidrogas (MDR-1) de las células tumorales e inhibiendo la proliferación celular. También pueden suprimir la vía de señalización de la fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K/AKT), relacionada con la regulación del metabolismo celular y la vía de las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK//RAS/ERK) (Fu et al., 2022).



Esquema 2. Ruta biosintética del colesterol y etapa en la que actúan las estatinas inhibiéndola.

4.2.1. Lovastatina

Un estudio desarrollado a finales de la década de los noventa del siglo XX ha demostrado las propiedades antitumorales de la Lovastatina (Figura 8) en el carcinoma sarcomatoide mamario en fase 3. Estas propiedades están íntimamente relacionadas con la inhibición de la fijación de las células tumorales y su migración, que coincide con algunos pasos de la ruta biosintética del colesterol (Alonso et al., 1998).

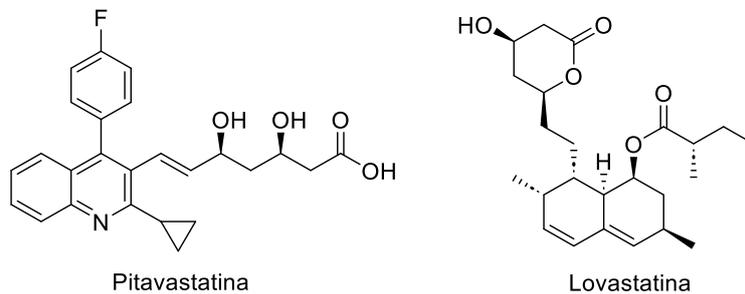


Figura 8. Estructura de la Pitavastatina y Lovastatina

Además, la Lovastatina induce la inhibición de la secreción de uroquinasa, que es una enzima proteolítica clave durante la invasión y metástasis tumoral, y un significativo activador del

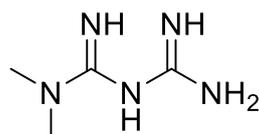
plasminógeno de tipo tisular, el cual constituye un importante marcador en el diagnóstico del cáncer de mama (Farina et al., 2002).

4.3. Fármacos que regulan el metabolismo celular reutilizados para el tratamiento del cáncer

En los tumores malignos, una de las principales características es la alteración del metabolismo celular. El metabolismo celular se altera debido a la presencia de oncogenes y señales de transducción existentes en células tumorales. Debido a las numerosas alteraciones metabólicas que presentan las células cancerosas, en los últimos años se están estudiando diferentes estrategias para utilizar estas alteraciones con fines terapéuticos, como por ejemplo el uso de fármacos que regulan el metabolismo celular en el tratamiento del cáncer.

4.3.1. Metformina

La Metformina (Figura 9) es una biguanida ampliamente utilizada para el tratamiento de la diabetes tipo 2 (Armando et al., 2020). Dicho fármaco actúa suprimiendo la gluconeogénesis, disminuyendo la absorción de glucosa intestinal e incrementando la sensibilidad a insulina. La Metformina inhibe diferentes procesos relacionados con la angiogénesis, el crecimiento y la diferenciación celular, inactivando los factores de crecimiento insulínicos y regulando la vía de señalización de la fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K/AKT). Todo esto puede reducir la formación de tumores y la proliferación celular (Turabi et al., 2022).



Metformina

Figura 9. Estructura de la Metformina

Un estudio llevado a cabo por Evans y colaboradores en el año 2005 revela que individuos con diabetes tratados con Metformina presentan una sustancial disminución de carga cancerosa en comparación a diabéticos tratados con otros agentes terapéuticos. Estos estudios se basan en exámenes retrospectivos de historiales médicos (Evans et al, 2005).

Los mecanismos de acción propuestos con respecto al uso de la Metformina en pacientes con cáncer se pueden dividir en dos: indirectos y directos. De manera indirecta, la Metformina actúa

inhibiendo la producción de glucosa en el hígado, produciendo cambios en el metabolismo y en el circuito endocrino que pueden afectar a varios procesos celulares y moleculares que influyen en la biología del cáncer. El cambio más notable es la reducción de la hiperinsulinemia, dando una evidencia clara de que altos niveles de insulina pueden estimular la proliferación de varios cánceres comunes (Armando et al., 2020).

Con respecto a los efectos directos de la Metformina sobre el cáncer, docenas de estudios *in vivo* e *in vitro* han demostrado su actividad antineoplásica directa en sistemas modelos, sin embargo, aún no existen evidencias claras de sus aplicaciones clínicas (Armando et al., 2020). Las células cancerosas tienen la necesidad de aumentar la fosforilación oxidativa para contrarrestar la disminución de la glucólisis que aparece como consecuencia de la inhibición de la AMPK (proteína quinasa activada por AMP) provocada por el cáncer. Con el uso de la Metformina, el aumento compensatorio de la fosforilación oxidativa se disminuye, dando lugar a una mejorada actividad antineoplásica cuando se combina con fármacos anticancerosos inhibidores de quinasas (Haq et Fisher, 2013).

La Metformina ha presentado una potente acción contra tumores en varios modelos animales, previniendo la proliferación celular y el crecimiento tumoral y el desarrollo de metástasis a través de diversas vías. Además, previene el desarrollo de cáncer de próstata, pulmón, colon y mama en diabéticos. Por último, un estudio reciente ha demostrado que la Metformina ha disminuido el riesgo de cáncer de piel, ya que inhibe la proliferación de melanomas (Turabi et al., 2022).

4.3.2. Combinación sinérgica de Metformina y Propranolol frente al cáncer de mama triple negativo

Una vez expuestos ambos tratamientos para sus respectivas enfermedades y sus posibles reposicionamientos, vamos a reparar brevemente en el efecto sinérgico que ambos fármacos presentan en el tratamiento del cáncer de mama triple negativo.

El cáncer de mama triple negativo (TNBC) muestra características distintivas frente a otros cánceres, ya que es particularmente agresivo, recurrente y metastásico. Representa el 15% de todos los tipos de cánceres mamarios, tiene un alto porcentaje de incidencia en mujeres afroamericanas e hispanicas premenopáusicas, se asocia a un muy mal pronóstico y sus opciones de tratamiento son limitadas (Rico et al., 2017). Se trata de un tipo de cáncer cuyas células tumorales no presentan en su superficie ninguno de los receptores que por lo general se encuentran en el cáncer de mama, dichos receptores son: receptores de estrógeno, receptores de progesterona y receptores de factor de crecimiento epidérmico HER2. Normalmente, el

tratamiento de este tipo de cáncer tiene muchos efectos secundarios que afectan a la calidad de vida de las pacientes, por ello, hay una urgente necesidad de desarrollar una nueva terapia clínicamente efectiva y bien tolerada. Como sabemos, la Metformina y el Propranolol son fármacos que se usan para el tratamiento de pacientes que sufren diabetes tipo 2 y enfermedades cardiovasculares, respectivamente, ambas son enfermedades asociadas a la edad. El TNBC también es un tipo de cáncer que se asocia a la edad de las pacientes, por ello, se ha considerado la reutilización de ambos fármacos para prevenir o tratar el TNBC. En este sentido, mediante estudios *in vitro* con cinco tipos de células diferentes derivadas de cáncer de mama, se observó que el tratamiento combinado con ambos fármacos disminuyó la proliferación, la actividad mitocondrial, la migración y la invasión celular. Además, estudios *in vivo* en ratones inmunocompetentes confirmaron el potencial de esta combinación para reducir el crecimiento tumoral y prevenir la metástasis. En conjunto, los resultados *in vitro* e *in vivo* sugirieron que el tratamiento combinado de Metformina más Propranolol podría ser beneficioso para el control del cáncer de mama triple negativo, sin síntomas de toxicidad (Rico et al., 2017).

4.3.3. Pioglitazona

Otro tipo de compuesto útil en el reposicionamiento de fármacos para hacer frente al cáncer es la Pioglitazona (Figura 10), antidiabético oral del grupo de las glitazonas que se encarga de aumentar la sensibilidad de la insulina en el tejido adiposo y en los músculos. La Pioglitazona, al no estimular la síntesis de insulina sino aumentar su sensibilidad, no provoca hipoglucemias en los pacientes y, además, se ha visto que puede ser útil para el tratamiento del cáncer de pulmón debido a su alta selectividad por los receptores activados por proliferadores peroxisómicos (PPAR-gamma), que pueden inhibir la transducción de señales del exterior al interior de la célula mediante el bloqueo de vías de señalización celulares e inducir así la apoptosis, reduciendo la viabilidad celular y su proliferación (Fu et al., 2022).

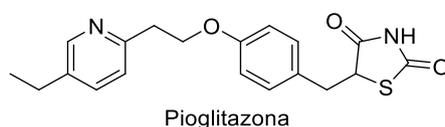


Figura 10. Estructura del antidiabético Pioglitazona

4.4. Fármacos antidepressivos reutilizados para el tratamiento del cáncer

Los antidepressivos son un grupo de fármacos psicotrópicos comercializados en 1950 y usados principalmente para el tratamiento de trastornos psicológicos que se caracterizan por un bajo

estado de ánimo o depresión. Sin embargo, varios estudios han demostrado que este grupo de fármacos puede presentar actividad antitumoral.

Los antidepresivos tricíclicos (ATC) son los antidepresivos de primera generación más comunes, se trata de un grupo de fármacos que contienen en su estructura 3 anillos fusionados. El ATC Imipramina (Figura 11) tiene efectos anticancerosos en gliomas (un tipo de tumor cerebral), cáncer de pulmón de células pequeñas y otros tipos de cánceres. Se trata de un fármaco que es capaz de inducir la autofagia y la muerte celular debido a la inhibición del receptor P2RY₁₂ para adenosín difosfato (ADP) (Fu et al., 2022).

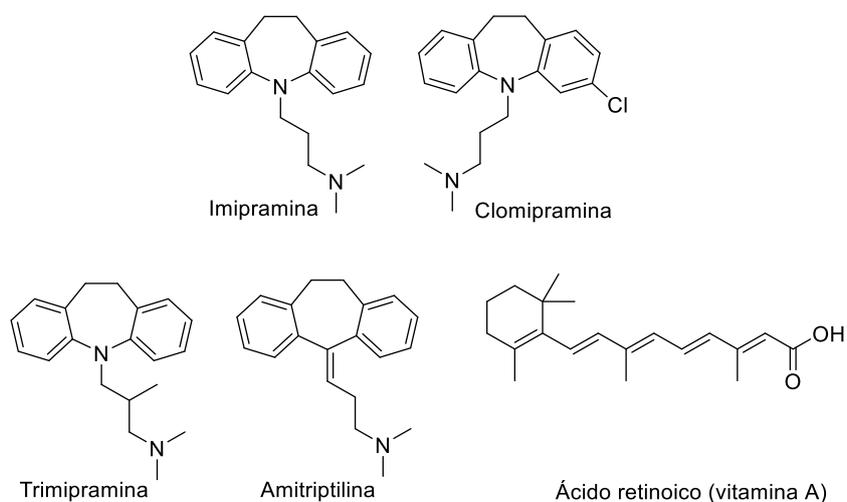


Figura 11. Estructura de los ATC Imipramina, Clomipramina, Trimipramina, Amitriptilina y del Ácido retinoico (Vitamina A)

La Trimipramina y Amitriptilina (Figura 11) también se usan en el tratamiento del cáncer. De hecho, recientemente se ha demostrado que la combinación de estos fármacos con derivados del Ácido retinoico (vitamina A) puede constituir una forma prometedora de tratar la leucemia. Por otro lado, la Clomipramina (Figura 11) es un ATC cuyo mecanismo de acción se debe a la inhibición de la recaptación de serotonina y norepinefrina. Se usa para trastornos psicológicos y depresión, aunque varios estudios han demostrado que también tiene efecto citotóxico selectivo en tumores cerebrales, ya que al atravesar la barrera hematoencefálica queda retenido en el cerebro por largos periodos de tiempo. Además, el tratamiento *in vitro* en células de pacientes con leucemia condujo a la apoptosis de éstas debido al rápido incremento de producción de especies reactivas de oxígeno (ROS). Otro mecanismo por el que tiene efecto antineoplásico es por la inhibición del complejo mitocondrial III, que conlleva la reducción del consumo de oxígeno y consecuentemente induce apoptosis (Armando et al., 2020).

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son otra clase de antidepresivos que se probaron por primera vez en ensayos clínicos en la década de 1980. Además de su actividad antidepresiva, estos fármacos reducen la proliferación celular, inducen la apoptosis en las células cancerosas y regulan a la baja el receptor de la hormona liberadora de la hormona del crecimiento pAKT, de esta forma, modulan las interacciones antiproliferativas de manera sinérgica cuando se asocian con otros fármacos quimioterapéuticos. Por ejemplo, la Fluoxetina (Figura 12) induce la autofagia celular debido a una vía de señalización específica en el cáncer de mama triple negativo (TNBC). Otros ISRS como Citalopram, Paroxetina y Sertralina también muestran actividad anticancerosa similar (Figura 12) (Fu et al., 2022).

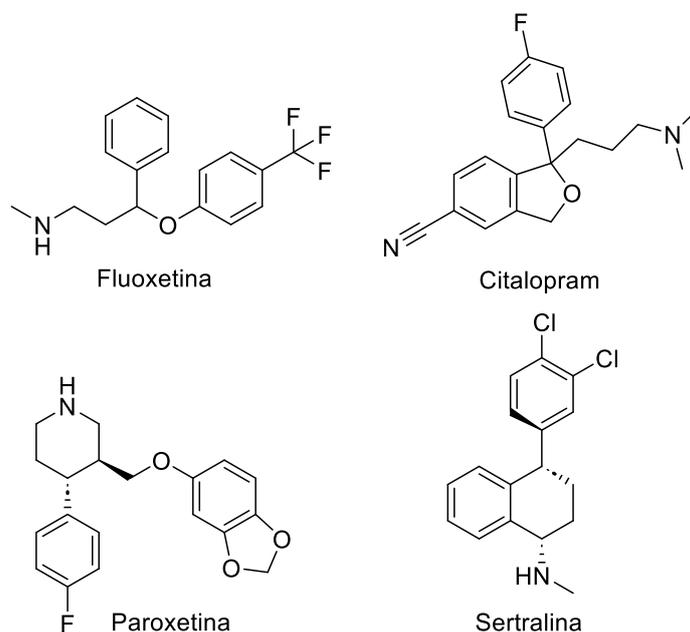


Figura 12. Estructura de los ISRS Fluoxetina, Citalopram, Paroxetina y Sertralina

A través de la vía ROS-MAPK, la Paroxetina (Figura 12) promueve la apoptosis de las células de cáncer de pulmón mediante el bloqueo de la autofagia y la inducción de la fragmentación de las mitocondrias. Mediada por fosfolipasa A2 y proteína quinasa C, la Paroxetina aumenta la liberación de Ca^{2+} independiente de fosfolipasa C desde el Retículo Endoplasmático (RE) y la entrada de Ca^{2+} a través de los canales de Ca^{2+} tanto en células de cáncer oral (CO) como en células PC3 de cáncer de próstata. Además, la Paroxetina provoca la apoptosis de las células cancerosas de mama humana MCF-7 mediante el aumento del Ca^{2+} y de la proteína p38 extracelulares (Song et al., 2022).

La Sertralina induce la apoptosis de células de (CO) mediada por el aumento de la concentración de Ca^{2+} . Al inducir la apoptosis y la detención del ciclo celular a través de la vía PI3K/Akt/mTOR,

la Sertralina y sus análogos son capaces de superar la resistencia a los medicamentos que se utilizan en el tratamiento del cáncer gástrico. Por otro lado, la Sertralina tiene efectos antitumorales al inducir la apoptosis y la autofagia de las células de Leucemia Mieloide Aguda (AML). Además, también altera la viabilidad celular y la concentración de Ca^{2+} , induciendo tanto la apoptosis como la autofagia al regular a la baja el equilibrio redox en células de cáncer de próstata humano (Song et al., 2022).

4.5. Fármacos antifúngicos reutilizados para el tratamiento del cáncer

Algunos agentes antifúngicos azólicos aprobados por la FDA también muestran efectos antitumorales, por ejemplo, en 2013 se identificó el Itraconazol (Figura 13), como un quimioterapéutico anticanceroso prometedor a través de ensayos de alto rendimiento (highthroughput screening, HTS). El Itraconazol ejerce su acción antifúngica a través de una potente inhibición del CYP51 (enzima de la superfamilia del Citocromo P450), mientras que su cadena lateral puede inhibir la vía de señalización hedgehog (Hh) que es una cascada de señalización responsable de la proliferación celular, diferenciación y el crecimiento de tejidos en la embriogénesis. Además, el Itraconazol puede inducir la redistribución del colesterol para desencadenar la autofagia a través de la inhibición de la vía de señalización AKT-mTOR (una vía de señalización intracelular importante en la regulación del ciclo celular) inhibiendo finalmente la proliferación celular (Antonarakis et al., 2013).

El ketoconazol fue el primer agente antifúngico oral sintetizado (en 1976) con estructura azólica (Figura 13), pero fue retirado del mercado europeo en 2013 por su efecto hepatotóxico severo. Sin embargo, también tiene efectos anticancerosos ya que induce la apoptosis mediante la regulación negativa de la ciclooxigenasa-2 (COX2) en el carcinoma hepatocelular (Chen et al., 2019).

Por su parte, el Tioconazol también muestra efecto anticanceroso ya que es capaz de mejorar la citotoxicidad inducida por fármacos quimioterápicos en células cancerosas, así como regular el crecimiento tumoral, la metástasis, la resistencia a la quimioterapia y sensibilizar las células cancerosas a la quimioterapia (Liu et al., 2018). Por último, el Enilconazol puede dirigirse a la vía de señalización WNT/ β -catenina/TCF para inhibir la migración y el crecimiento de células cancerosas (van Noort et al., 2014).

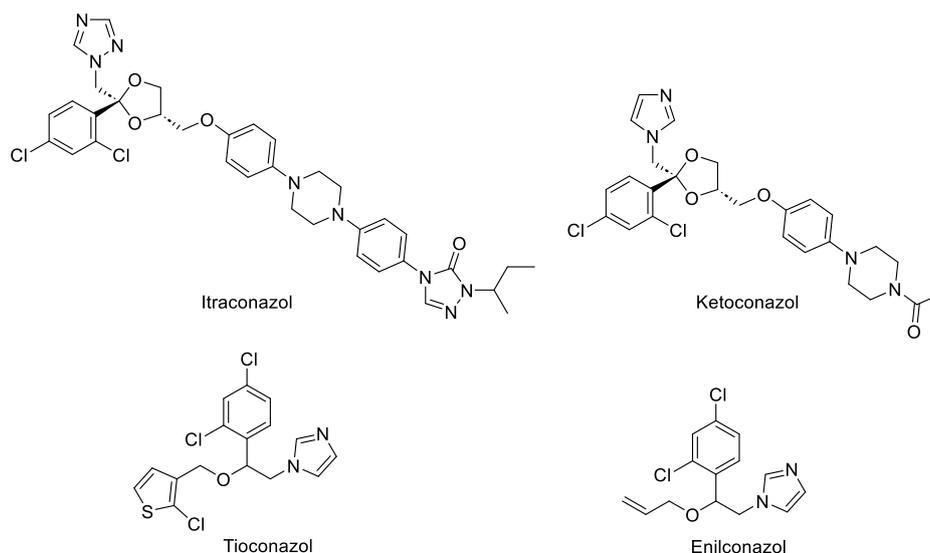


Figura 13. Estructura de los antifúngicos Itraconazol, Ketoconazol, Tioconazol y Enilconazol con actividad anticancerosa.

4.6. Fármacos antiinflamatorios reutilizados para el tratamiento del cáncer

Los fármacos antiinflamatorios tienen efectos anticancerosos porque la inflamación también puede inducir cáncer. Presentan principalmente actividad a través de la inhibición de las enzimas ciclooxigenasas (COX). Por ejemplo, la Aspirina (Figura 14) se usa comúnmente para el tratamiento y prevención de la enfermedad aterosclerótica. En 1988, se demostró por primera vez que reduce el riesgo de cáncer colorrectal en un ensayo clínico. Desde entonces, varios estudios han demostrado que la Aspirina puede reducir la incidencia de varios tipos de cáncer. Los efectos antineoplásicos de la Aspirina se han atribuido a su inhibición de las enzimas COX-1 y COX-2 que promueven la carcinogénesis a través de la síntesis de prostaglandina E2 (PGE2) (Drew et al., 2016). Los efectos de la PGE2 están mediados por la señalización del receptor E-prostanoide (EP) que interacciona con receptores acoplados a proteína G para promover la proliferación, invasión, secreción de factores angiogénicos e inhibición de la apoptosis. Un estudio en el que se eliminó el gen de COX-2 y los genes de los receptores de PGE2 resultó en una disminución de la incidencia de tumores intestinales en ratones modelos de cáncer colorrectal (CCR). Además, las vías de señalización de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) y WNT/ β -catenina/TCF desempeñan un papel importante en la inhibición de la carcinogénesis por parte de la Aspirina (Kmietowicz, 2012).

La Auranofina (Figura 14) es un antirreumatoide aprobado por la FDA para la artritis (anti-AR). Recientemente, se ha publicado que la Auranofina induce ferroptosis tanto *in vitro* como *in vivo*, que es un tipo de muerte celular programada dependiente de hierro y caracterizada por la acumulación de peróxidos lipídicos, es bioquímicamente distinta de otras formas de muerte

celular regulada como la apoptosis lo cual está relacionado con algunas enfermedades (Han et al., 2019). Las vías de señalización reguladoras de hierro incluyendo las vías BMP/SMAD e IL-6/JAK/STAT3, juegan un rol indispensable en la mediación de los efectos de la Auranofina. Curiosamente, la Auranofina también ejerce un efecto sobre el glioblastoma multiforme (un tipo de tumor del sistema nervioso central de crecimiento rápido) al inhibir la expresión de catepsina B y al inhibir la actividad de la tiorredoxina reductasa (TXNRD), que conduce al aumento de las ROS intracelulares y provoca la muerte celular.

El Celecoxib (Figura 14) se identificó inesperadamente como potenciador potente de la acción anticancerosa de la Auranofina tanto *in vitro* como *in vivo* a través de un ensayo de alto rendimiento. La combinación de ambos fármacos induce estrés oxidativo severo que causa la inhibición de la hexoquinasa (HK) mediada por ROS y la alteración de la homeostasis redox mitocondrial, lo que resulta en una significativa disminución de la generación de ATP en tumores (Yang et al., 2020). Según un estudio, el Celecoxib promueve la generación de ROS al interrumpir la cadena respiratoria mitocondrial, pero las dianas exactas de Celecoxib en la mitocondria siguen siendo desconocidas. Parece ser que el Celecoxib podría reducir la viabilidad celular por inducción de daño en el ADN (Zuo et al., 2018).

El Ibuprofeno (Figura 14) tiene una larga historia en la búsqueda de nuevos agentes anticancerosos. Previamente, se encontró que el (*S*)-Ibuprofeno tenía efectos antiinflamatorios, mientras que la forma *R* era inactiva, pero podría mediar los efectos anticancerosos en humanos mediante la conversión del (*R*)-Ibuprofeno en (*S*)-Ibuprofeno. Un estudio reciente del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (INSA) encontró que el Ibuprofeno tiene un efecto anticanceroso en cáncer de colon e inhibe el crecimiento de las células malignas. Además, la combinación de Ibuprofeno y Celecoxib presenta efectos sobre el cáncer de hígado en ratas al aumentar la expresión de genes asociados con la oxidación de ácidos grasos (PPAR α y CPT1) y consecuentemente con la producción de ATP (de Souza et al., 2015).

Los tumores se producen por la estimulación repetida de inflamación y, por lo tanto, la inflamación crónica a menudo se convierte en neoplasia y además las células inflamatorias también están presentes en los tejidos tumorales. Algunos factores inflamatorios pueden aumentar la capacidad invasiva de las células tumorales malignas. Por lo tanto, la inflamación está íntimamente relacionada con la génesis de tumores y los fármacos antiinflamatorios podrían representar un interesante recurso para el descubrimiento de fármacos antitumorales.

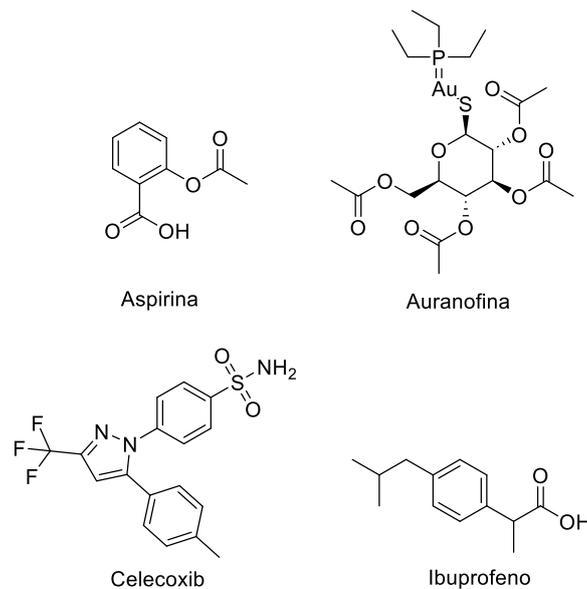


Figura 14. Estructura de los antiinflamatorios Aspirina, Auranofina, Celecoxib e Ibuprofeno estudiados por su actividad anticancerosa.

4.7. Fármacos reposicionados para el tratamiento COVID-19.

Aunque el objetivo de este TFG consiste en estudiar el reposicionamiento de fármacos como estrategia en la búsqueda de nuevos fármacos anticancerosos, es necesario destacar que la metodología del reposicionamiento de fármacos es muy útil en casos de emergencias sanitarias como es, precisamente, la pandemia causada recientemente por el coronavirus SARS-CoV-2. Dada su enorme importancia hemos considerado que este tema requiere un apartado específico en el presente TFG.

Aunque hoy día disponemos de vacunas adecuadas para la prevención de la COVID-19, todavía son necesarios fármacos antivirales suficientemente efectivos, por tanto, la búsqueda de agentes terapéuticos eficaces para hacer frente a dicha enfermedad es vital y urgente. Como mencionamos al inicio del TFG, el descubrimiento de un nuevo fármaco conlleva no solo elevados costes sino también un tiempo de entre 12 y 20 años, incompatibles con la emergencia mundial que se vivía al inicio de la pandemia, por ello, la estrategia que puede ofrecer resultados en menor tiempo, con mejores niveles de seguridad y a más bajo costo es el reposicionamiento de fármacos (Singh et al., 2020).

Según el conocimiento actual de la infección por SARS-CoV-2, el Remdesivir (Figura 15) se considera un potencial candidato a ser un fármaco útil en el tratamiento contra la COVID-19. Remdesivir es un análogo de nucleósido originalmente desarrollado contra el virus del Ébola por la compañía estadounidense Gilead. A pesar de que no mostró efectividad contra el Ébola, el Remdesivir dio buenos resultados preclínicos *in vivo* e *in vitro* contra la COVID-19 (Singh et al.,

2020). Por otro lado, la Cloroquina (Figura 15) es un fármaco del grupo de las 4-aminoquinolinas que se utiliza en el tratamiento o prevención de la malaria, así como en el de determinadas enfermedades autoinmunitarias, como la artritis reumatoide o el lupus eritematoso sistémico. Además de ello, la Cloroquina ha demostrado ser un potente inhibidor de la gran mayoría de coronavirus, así como también lo son sus análogos como la Hidroxicloroquina (Singh et al., 2020) (Figura 15). Ambos compuestos son bases débiles, que se concentran en los endosomas alcalinizando el pH del fluido endosomal, lo cual bloquea algunos pasos de la replicación del coronavirus para los que son necesarios un pH ácido. También se ha propuesto que la Cloroquina interfiere en la glucosilación de la enzima convertidora de angiotensina 2 del SARS-CoV-2 y tiene un efecto inmunomodulador favorecedor a la eliminación del virus debido a la reducción de la producción de citoquinas proinflamatorias y a la activación de linfocitos T (Pimentel, Andersson, 2020). La Dexametasona (Figura 15) es un glucocorticoide que puede modular la inflamación debida al daño pulmonar y reducir la posibilidad de fallo respiratorio y muerte debida a SARS-CoV-2. Se observó una gran mejoría en pacientes a los que se le administraba dicho fármaco con respecto a otro grupo control. Los fármacos antiinflamatorios pueden ser ineficientes incluso dañinos en un estadio temprano de la infección, aumentado la carga viral, sin embargo, existe un estadio de la enfermedad en el que predomina el proceso inflamatorio por encima de la replicación viral activa y es en este momento cuando fármacos como la Dexametasona aportan una mayor supervivencia a pacientes con COVID-19 que reciben una ayuda respiratoria. Además, la combinación de dicho fármaco con Remdesivir ha conducido a resultados muy interesantes (Asselah et al., 2020).

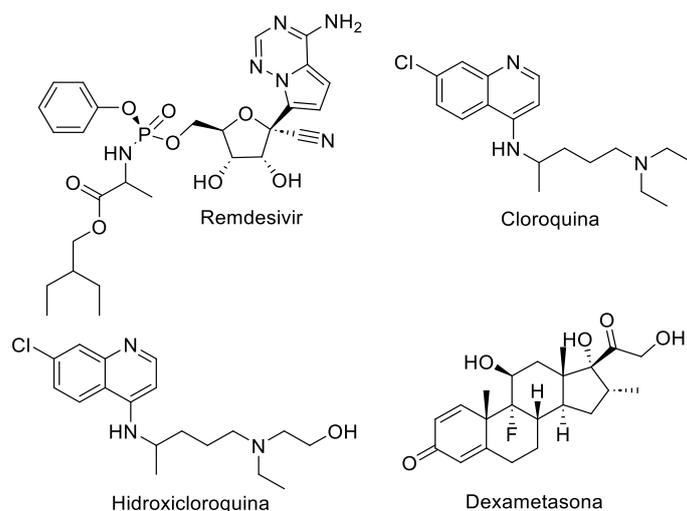


Figura 15. Estructura de los fármacos reposicionados para el tratamiento de la COVID-19 Remdesivir, Cloroquina, Hidroxicloroquina y Dexametasona.

5. Conclusiones

- El reposicionamiento de fármacos ofrece una estrategia prometedora en la búsqueda de nuevos agentes quimioterapéuticos para el tratamiento del cáncer.
- Se trata de una estrategia que presenta ventajas importantes en el tratamiento oncológico, como la disponibilidad de dosis y formulaciones estandarizadas, la información de seguridad y eficacia ya disponible, y la reducción de los costos y el tiempo asociados con el desarrollo de nuevos fármacos. Además, el reposicionamiento de fármacos puede ser beneficioso para los pacientes que pueden no responder a los tratamientos convencionales, ya que los fármacos reposicionados pueden tener diferentes mecanismos de acción y ser más efectivos en ciertos tipos de cáncer.
- Los fármacos cardiovasculares, los fármacos que regulan la síntesis de colesterol, los fármacos que regulan el metabolismo celular, los antidepresivos, los antiinflamatorios y los antifúngicos son algunas de las categorías de fármacos que han demostrado tener propiedades antitumorales y pueden ser utilizados como alternativas al tratamiento convencional del cáncer.
- A medida que se avanza en la investigación en este campo, es probable que se descubran más fármacos que puedan ser reposicionados para su uso en el tratamiento del cáncer.
- Por último, es importante tener en cuenta que se necesitan más estudios clínicos rigurosos para evaluar la seguridad y eficacia de muchos de los fármacos reposicionados en el tratamiento del cáncer.

6. Bibliografía

Alonso DF, Farina HG, Skilton G, Gabri MR, De Lorenzo MS and Gomez DE. Reduction of mouse mammary tumor formation and etastasis by lovastatin, an inhibitor of the mevalonate pathway of colesterol synthesis. *Breast Cancer Res Treat*, 1998, 50: 83-93.

Antonarakis ES, Heath EI, Smith DC, Rathkopf D, Blackford AL, Danila DC, King S, Frost A, Ajiboye AS, Zhao M, Mendonca J, Kachhap SK, Rudek MA, Carducci MA. Repurposing itraconazole as a treatment for advanced prostate cancer: a noncomparative randomized phase II trial in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Oncol* 2013, 18:, 163-173.

Armando RG, Mengual DL and Gomez DE. New drugs are not enough-drug repositioning in oncology: An update. *International Journal of Oncology*, 2020, 56: 651-684.

Ashburn TT and Thor KB. Drug repositioning: identifying and developing new uses for existing drugs. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2004, 3(8): 673-683.

Asselah T, Durantel D, Pasmant E, Lau G and Schinazi RF. COVID-19: Discovery, diagnostics and drug development. *Journal of Hepatology*, 2021, 74: 168-184.

Baselga E, Bernabéu J, Van Ezzo D, Febrer MI, Carrasco A, Laguna R, Pozo J, Hernández A, Jiménez L, López JC, Martín-Santiago A, Redondo P, Ruiz-Canela J, Torrelo A, Vera A and Vicente MA. Consenso español sobre el hemangioma infantil. *An Pediatr (Barc)*, 2016, 85(5): 256-265.

Chen Y, Chen HN, Wang K, Zhang L, Huang Z, Liu J, Zhang Z, Luo M, Lei Y, Peng Y, Zhou ZG, Wei Y, Huang C. Ketoconazole exacerbates mitophagy to induce apoptosis by downregulating cyclooxygenase-2 in hepatocelular carcinoma. *J Hepatol* 2019, 70: 66-77.

Cheng T, Li Q, Zhou Z, Wang Y and Bryant SH. Structure-based virtual screening for drug discovery: a problema-centric review. *The AAPS Journal*. 2012; 14(1): 133-141.

de Souza CO, Kurauti MA, Silva Fde F, de Morais H, Curi R, Hirabara SM, Rosa JC, Medri H. Celecoxib and ibuprofen restore the ATP content and the gluconeogenesis activity in the liver of walker-256 tumorbearing rats. *Cell Physiol Biochem* 2015, 36:1659-1669.

Drew DA, Cao Y and Chan AT. Aspirin and colorectal cancer: the promise of precisión chemoprevention. *Nat Rev Cancer* 2016, 16: 173-186.

Evans JM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, Alessi DR and Morris AD. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ* 2005, 330: 1304-1305.

Farina HG, Bublik DR, Alonso DF and Gomez DE. Lovastatin alters cytoskeleton organization and inhibits experimental metastasis of mammary carcinoma cells. *Clin Exp Metastasis* 2002, 19: 551-559.

Fu L, Jina W, Zhang J, Zhu L, Lu J, Zhen Y, Zhang L, Ouyang L, Liu B and Yu H. Repurposing non-oncology small-molecule drugs to improve cancer therapy: Current situation and future directions. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2022, 12(2): 532-557.

Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, Rosen RC, Steers WD and Wicker PA. Oral Sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. *New England Journal of Medicine*, 1998, 338(20): 1397–1404.

Han Y, Chen P, Zhang Y, Lu W, Ding W, Luo Y, Wen S, Xu R, Liu P and Huang P. Synergy between auranofin and celecoxib against colon cancer in vitro and in vivo through a novel redox-mediated mechanism. *Cancers (Basel)* 2019, 11: 931-949.

Haq R and Fisher DE. Improving apoptotic responses to targeted therapy. *Oncotarget* 2013, 4: 1331.

Ishida J, Konishi M, Ebner N and Springer J. Repurposing of approved cardiovascular drugs. *J Transl Med* 2016, 14: 269-284.

Kmietowicz Z. Study finds possible role for aspirin as treatment for colon cancer. *BMJ* 2012, 344.

Leilei F, Jin W, Zhang J, Zhu L, Lu J, Zhen Y, Zhang L, Ouyang L, Liu B and Yu H. Repurposing non-oncology small-molecule drugs to improve cancer therapy: Current situation and future directions. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2022, 12(2): 532-557.

Lill M. Cap 1: Virtual Screening in Drug Desing. En: Kortagere S. (eds) *In silico Models for Drug Discovery and Methods in Molecular Biology*. Springer Science + Business Media. 2013. ISBN 978-1-62703-342-8.

Liu PF, Tsai KL, Hsu CJ, Tsai WL, Cheng JS, Chang HW, Shiau CW, Goan YG, Tseng HH, Wu CH, Reed JC, Yang LW, Shu CW. Drug repurposing screening identifies tioconazole as an ATG4 inhibitor that suppresses autophagy and sensitizes cancer cells to chemotherapy. *Theranostics* 2018, 8: 830-845.

Naveja J, Dueñas-González A and Medina-Franco J. Drug repurposing for epigenetic targets guided by computational methods. En: Medina-Franco J. (ed) *Epi-Informatics: Discovery and Development of small molecule epigenetic drug and probe*. Elsevier Inc. 2016. ISBN 978-0-12-802808-7.

Picaporte FP, Baquedano RJ, Fernández BF, Gutiérrez OC and Sánchez VA. Metástasis hepáticas en cáncer colorrectal: Situación en el Hospital Central de la Defensa “Gómez Ulla” entre los años 2012 y 2017, *Sanid. Mil.*, 2019, 75(2): 80-86.

Pimentel J and Andersson N. Cloroquina y sus derivados en el manejo de la COVID-19: una revisión sistemática exploratoria. *Biomédica*, 2020, 40(2): 80-95.

Pushpakom S, Iorio F, Eyers PA, Escott KJ, Hopper S, Wells A, Doig A, Williams T, Latimer J, McNamee C, Norris A, Sanseau P, Cavalla D and Pirmohamed M. Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2018, 18(1): 41-58.

Rico M, Baglioni M, Bondarenko M, Lalue NC, Rozados V, André N, Carré M, Scharovsky OG and Menacho MM. Metformin and propranolol combination prevents cancer progression and metastasis in different breast cancer models. *Oncotarget* 2017, 8: 2874-2889.

Robinson MJ and Cobb MH. Mitogen-activated protein kinase pathways. *Current Opinion in Cell Biology* 1997, 9: 180-186.

Singh TU, Parida S, Lingaraju MC, Kesavan M, Kumar D and Singh RK. Drug repurposing approach to fight COVID-19. *Pharmacological Reports*, 2020, 72: 1479-1508.

Song Y, Yang X and Yu B. Repurposing antidepressant for anticancer drug Discovery. *Drug Discovery Today*, 2022, 27(7): 1924-1935.

Swanson JA and Watts C. Macropinocytosis. *Trends Cell Biol*, 1995, 5: 424-428.

Turabi KS, Deshmukh A, Paul S, Swami D, Siddiqui S, Kumar U, Naikar S, Devarajan S, Basu S, Paul MK and Aich J. Drug repurposing – An emergency strategy in cancer therapeutics. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 2022, 395: 1139-1158.

van Noort V, Scholch S, Iskar M, Zeller G, Ostertag K, Schweitzer C, Schweitzer C, Werner K, Weitz J, Koch M. Novel drug candidates for the treatment of metastatic colorectal cancer through global inverse gene-expression profiling. *Cancer Res* 2014, 74: 5690-9.

Weir SJ, DeGennaro LJ and Austin CP. Repurposing approved and abandoned drugs for the treatment and prevention of cancer through public-private partnership. *Cancer research*, 2012, 72(5): 1055-1058.

Yang L, Wang H, Yang X, Wu Q, An P, Jin X, Weiwei Liu W, Xin Huang X, Li Y, Yan S, Shen S, Liang T, Min J and Wang F. Auranofin mitigates systemic iron overload and induces ferroptosis via distinct mechanisms. *Signal Transduct Target Ther* 2020, 5: 138-146.

Zuo C, Hong Y, Qiu X, Yang D, Liu N, Sheng X, Zhou K, Tang B, Xiong S, Ma M, Liu Z. Celecoxib suppresses proliferation and metastasis of pancreatic cancer cells by down-regulating STAT3/NF- κ B and L1CAM activities. *Pancreatology* 2018, 18: 328-333.