

## Picropodofilotoxina: ¿ Una terapia antitumoral selectiva ?

Murano M., Dattilo M., Heba. J., Zampatti M., Dománico R.

INTI-Química

### Introducción

Tanto las células normales como las tumorales presentan en su superficie dos tipos de receptores de membrana casi idénticos: el IR (receptor insulínico) y el IGF 1R (receptor del factor de crecimiento tipo I). Ambos permiten el desarrollo y crecimiento celular a través de la unión de la insulina y del IGF (factor de crecimiento símil insulina) respectivamente. Algunas células tumorales tienen alta expresión del IGF-1R el cual juega un rol importante en la transformación, crecimiento y proliferación de las células malignas. El bloqueo del IGF-1R no es incompatible con la vida de una célula normal pero sí lo es para una célula tumoral.

La investigación bioquímica demostró que la PPP se une al IGF 1 R pero no al IR por lo cual **impide la proliferación de los tumores sin inducir a la diabetes.**

La **picropodofilotoxina** (PPP) podría ser empleada para aquellas enfermedades IGF-1R dependientes tales como: psoriasis, aterosclerosis, acromegalia, neuroblastoma, mieloma múltiple, glioblastoma, cáncer de pulmón, melanoma, sarcoma de Ewing's cáncer de mama, próstata, leucemia, restenosis post - angioplastia, etc.

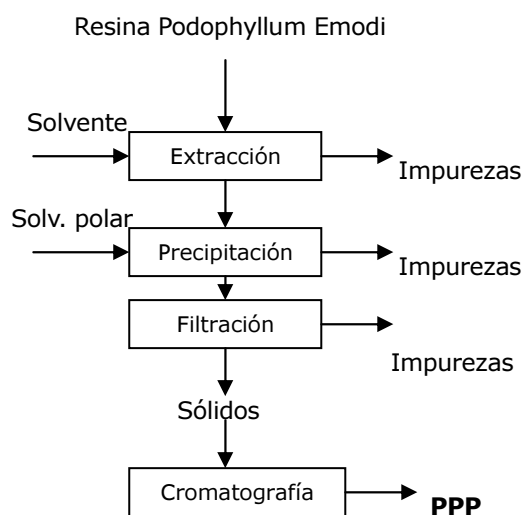
La droga está en este momento en plena fase investigativa en países como Suecia, Bélgica, EEUU, Italia, Argentina no estando hasta el momento autorizada para su comercialización a nivel mundial.

**Objetivos:** A) Obtener la **PPP natural** de alta pureza por aislamiento y purificación a partir de la resina de Podophyllum Emodi

B) Obtener la **PPP semisintética** a partir de su isómero conformacional la Podofilotoxina (PPT) que se encuentra en mayor proporción en la naturaleza.

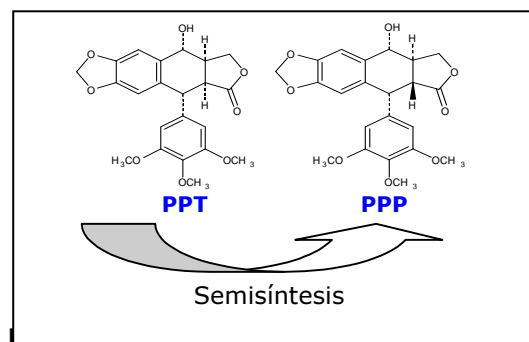
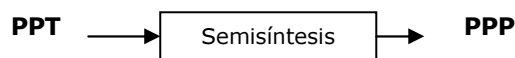
### Metodología / Descripción Experimental

A) El aislamiento y la purificación de la PPP natural se llevó a cabo de la siguiente manera:



B) La obtención de la PPP semisintética se llevó a cabo en presencia de solventes apróticos, al abrigo de la luz, con temperatura, y catálisis de algunas sales orgánicas e inorgánicas.

Los solventes apróticos utilizados son del tipo dimetilformamida, dimetilacetamida, NN dimetilformamida, acetonitrilo, dimetilsulfoxido etc.



Tanto la metodología de aislamiento y purificación de la picropodofilotoxina como su

obtención por semisíntesis, permiten obtener esta droga a estado de máxima pureza.

En la tabla 1, se observan los resultados obtenidos por ambos métodos

Tabla 1

	PPP Natural	PPP Semi-sintética
HPLC	99.4 %	99.6 %
Punto Fusión	226.1-228	226.2-228.5
Rotación Óptica	- 3.9 °	- 4.3 °

## Conclusiones

- 1) La Picropodofilotoxina natural se obtuvo con una metodología simple, con una pureza superior al 98 %, aunque en pequeña cantidad debido a la baja proporción existente en la naturaleza. Debido a ello es que se propuso obtenerla de forma semisintética.
- 2) El método semisintético desarrollado permite isomerizarla en un solo paso y lograr altos niveles de pureza, utilizando una metodología novedosa que a nuestro leal saber y entender no tiene antecedentes internacionales. Se presentó una solicitud de **Patente Argentina N° 060102732** para proteger el proceso y también una Solicitud de **Patente Española** bajo el **N° 0300 E-33554 del 26-06-07**
- 3) La picropodofilotoxina en la actualidad no se encuentra disponible en ningún catálogo comercial, de allí la importancia de contar con ella para que pueda ser utilizada en investigaciones médico - bioquímicas, particularmente en nuestro país, y así evaluar su potencial terapéutico.

## Referencias

- [1] A. Girnita, L. Girnita, F. del Prete, A. Bartolazzi, O. Larsson, M. Axelson, "Cyclolignans as Inhibitors of the Insulin-Like growth Factor-1 and Malignant Cell Growth" *Cancer Research* 64 236-242, January 2004.
- [2] R. Mazitschek, A. Giannis, "Inhibitors of angiogenesis and cancer - related receptor tyrosine kinases" *Current Opinion in Chemical Biology* 8 432-441, 2004.
- [3] W. J. Gensler, C. Gatsonis, "The Podophyllotoxin - Picropodophyllin Equilibrium" *Journal Organic Chemistry* 31, 3224-3227, 1966.
- [4] D. Vasilcanu, WH Weng, A. Girnita, WO Lui, R. Vasilcanu, M. Axelson, O. Larsson, L. Girnita. "The insulin - like growth factor -1 receptor inhibitor PPP produces only very limited resistance in tumor cells exposed to long term selection", *Oncogene* 25(22), 3186-95, may 25 2006.
- [5] E. Menu, H. Jemberg-Wiklund, "Targeting the IGF-1R using picropodophyllin in the therapeutical 5T2MM mouse model of multiple myeloma: Beneficial effects on tumor growth, angiogenesis, bone disease and survival", *International Journal of Cancer*, Jun 2007.
- [6] A. Girnita, C. All - Ericsson, M. Economou, K. Astrom, M. Axelson, O. Larsson, L. Girnita. "The insulin - like growth factor -1 receptor inhibitor PPP Causes Tumor Regression and Attenuates Mechanisms involved in invasion of Uveal Melanoma cells", *Clin. Cancer Res.* 12, (4) 1383-1391, Feb 15 2006.

Para mayor información contactarse con:  
Ricardo Hugo Dománico - [domanico@inti.gov.ar](mailto:domanico@inti.gov.ar)