



AS101, un interesante fármaco multipotente

M^a del Carmen Avendaño López

Académica de número de la Real Academia Nacional de Farmacia.
Catedrática de Química Orgánica.
e-mail: avendano@ucm.es

Recibido el 11 de junio de 2013

An. Real Acad. Farm. Vol 79, N° 2 (2013), pag. 200-206

“Cyclophosphamide Triggers Follicle Activation and “Burnout”; AS101 Prevents Follicle Loss and Preserves Fertility”, Kalich-Philosoph et al., Sci. Transl. Med., 5, 185ra62 (2013)

En la génesis y mantenimiento de muchas enfermedades complejas intervienen sinérgicamente diversas proteínas o productos derivados de distintos genes. En estos casos adquieren importancia los fármacos multipotentes o multifuncionales, que son aquellos capaces de producir varios efectos farmacológicos. Su hallazgo puede ser fortuito, por cribado al azar de compuestos naturales o de síntesis, o ser consecuencia de la unión en una sola molécula de distintos grupos farmacóforos que actúan simultáneamente sobre diversas dianas. Esta técnica se explota por ejemplo en la compañía farmacéutica Catabasis, situada en Cambridge (Massachussets), para producir fármacos que actúen sinérgicamente sobre las distintas dianas implicadas en una enfermedad. Así, la unión de un agente que suprime la respuesta pro-inflamatoria con otro que activa la respuesta anti-inflamatoria a través de un enlace químico diseñado para que se rompa por la catálisis de determinadas enzimas naturales, es más eficaz que si ambos compuestos se administran por separado, quizás porque el enlace que los une los mantiene inactivos hasta que llegan al tejido correcto.

El hallazgo de un fármaco sencillo que sea multipotente o multifuncional es poco frecuente. Uno de estos fármacos es el derivado de Te(IV) AS101 que tiene una larga y productiva historia y para el que se ha descrito en una publicación reciente de Science Translational Medicine (1), subsidiaria de la revista Science que recoge las investigaciones que aspiran a una aplicación clínica directa, su posible uso como coadyuvante para mantener la fertilidad de mujeres jóvenes que requieran ser tratadas con ciclofosfamida. Los tratamientos anti-cáncer con agentes alquilantes, y en particular con ciclofosfamida, tienen a veces efectos

secundarios irreversibles, siendo una de las consecuencias más traumáticas en mujeres jóvenes la destrucción de la reserva de ovocitos. Hasta ahora se creía que la quimioterapia mataba los folículos ováricos quiescentes, que son la reserva de los ovocitos, y para evitar la pérdida de la capacidad reproductora de las pacientes que van a ser tratadas se congelan los ovocitos y embriones, o una parte del tejido ovárico, y se trasplantan tras la recuperación (2). Sin embargo, científicos del Centro Médico Sheba (Israel) han estudiado los mecanismos por los que se producen el fallo ovárico prematuro y la infertilidad en ratones hembra, cuyos ovarios son muy similares a los de las mujeres, comprobándose que tras la administración del agente alquilante ciclofosfamida a través de la activación de la vía de señalización PI3K/Akt se induce el crecimiento de los folículos ováricos y esto es lo que origina la pérdida de la reserva de ovocitos. La coadministración de ciclofosfamida y el fármaco AS101 [triclora(dioxi-etileno-*O,O'*)telurato amónico], también conocido como IVX-Q-101, WAX-120337, u Ossirene, evita la activación de los folículos y los protege de una maduración temprana, evitando la pérdida de fertilidad. Así pues, AS101 podría llegar a utilizarse en humanos si se superan todos los estudios requeridos, evitando así las costosas y traumáticas intervenciones anteriormente citadas.

Esta noticia ha despertado el interés por los compuestos órganoteluro-IV, que en los últimos años han mostrado diversas actividades, excitantes pero muy complejas, en las células malignas y en las sanas. Empecemos por decir que, aunque el telurio es el cuarto oligoelemento más abundante en el cuerpo humano, la actividad terapéutica de los compuestos que lo contienen se ha analizado poco (3). El compuesto AS101 es el único que ha sido muy estudiado preclínica- y clínicamente, fundamentalmente por el Dr. Benjamín Sredni, uno de los autores de este trabajo. Se trata de un fármaco multipotente poco tóxico y de fácil acceso, que se asemeja estructuralmente al cis-platino. Al igual que otros compuestos órganoteluro-IV, su actividad está directamente relacionada con la capacidad del Te para interaccionar con grupos tiol (SH) de distintas macromoléculas endógenas (Figura 1).

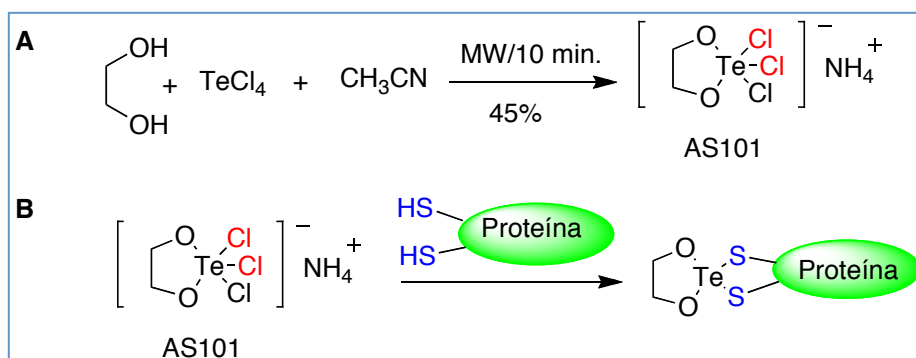


Figura 1.- A: Una síntesis de AS101. **B:** Mecanismo de acción.

Entre otros compuestos órganoteluro-IV bioactivos se encuentran el octa-*O*-bis-(*R,R*)-tartrato de teluro (SAS) (4), que interacciona con grupos tiol formando productos inestables $\text{Te}(\text{SR})(4)$, y el benciltrietilamonio 2,2,2,4-tetracloro-2,5-dihidro-1,2λ5-oxateluro (RT-01) (5) (Figura 2). Ambos han mostrado selectividad para enlazarse a grupos SH de residuos de cisteína de la proteasa catepsina B, que está implicada en la invasión tumoral. RT-01 es además eficaz frente a *Leishmania amazonensis* (6).

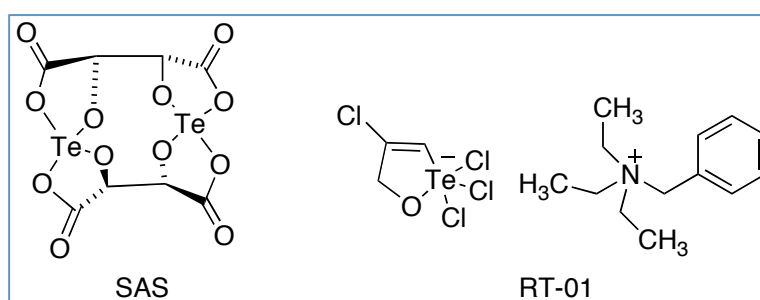


Figura 2.- Otros derivados de Te(IV) biológicamente activos.

AS101 ha mostrado un gran potencial terapéutico en diversas patologías que implican la inmunosupresión a través de su capacidad para modular factores de transcripción celular (Creb) que inhiben la síntesis de IL-10 (7) (ver la Figura 3), y potenciar la liberación de IL-1 α , IL-2 y TNF- α . Sus efectos antiinflamatorios se han asociado con la regulación de la señalización NF κ B, que controla cientos de genes y puede activarse en el estrés que se produce en las células cancerosas debido a los niveles altos de especies reactivas de oxígeno (ROS) (8). Dado que la activación de NF κ B requiere a su vez que citoquinas, como TNF- α y (IL)-1 β , activen el complejo de proteínas IKK (I κ B cinasas) y que tanto IKK como NF κ B pueden regularse por modificaciones de sus grupos SH, puede entenderse la actividad antiinflamatoria de compuestos como AS101 y SAS y su interés como posibles fármacos anti-cáncer (9), aunque AS101 es el único que ha entrado en ensayos clínicos. Entre los efectos que influyen de forma importante en su actividad antitumoral y en su capacidad para restaurar la sensibilización de los tumores a la quimioterapia (10), podemos mencionar la inactivación de proteínas inflamatorias y apoptóticas como las caspasas (que contienen un residuo cisteína clave en el sitio catalítico), de proteasas como la catepsina B (ya mencionada), y de proteínas implicadas en la supervivencia tumoral como la survivina o las integrinas.

Las integrinas modulan la señalización y la adhesión entre las células y entre éstas y la matriz extracelular a través de la interacción con sus ligandos endógenos. La integrina α v β 3 tiene un papel importante en la angiogénesis y en la emigración de las células endoteliales, y la integrina VLA-4 (también llamada α 4 β 1) es un receptor que se expresa en la mayor parte de los leucocitos, siendo

importante en la adhesión, migración, y activación de éstos que se produce en los procesos inflamatorios (Figura 3). Esto puede explicar que AS101 posea actividad antimicrobiana (11) y se haya propuesto como un potencial antiviral (12). En modelos de enfermedades inflamatorias, como el asma, la artritis reumatoide o la esclerosis múltiple, se ha demostrado que los antagonistas del receptor VLA-4, o los anticuerpos monoclonales específicos, impiden la infiltración de linfocitos en el tejido extravascular, evitando el daño tisular. También se sabe que la integrina VLA-4 tiene un importante papel en la resistencia a la quimioterapia que se produce en el tratamiento de ciertas leucemias, como la leucemia mieloide aguda (AML) producida por fallos en la diferenciación de los mieloblastos y su proliferación. En la mayor parte de los pacientes con AML, las células del estroma de la médula ósea VLA-4 positivas se hacen resistentes a la apoptosis inducida por la quimioterapia a través de la activación de la vía de señalización (PI-3K)/Akt/Bcl-2 que provoca la interacción entre VLA-4 y la fibronectina. Recientemente se ha descubierto que ciertos residuos de cisteína clave para la acción de las integrinas poseen grupos SH con el potencial redox óptimo formar complejos de Te, lo que conduce a su inactivación al impedir la unión a sus ligandos. De esta forma, el fármaco AS101 es capaz de revertir la mencionada resistencia a la quimioterapia y sensibilizar a las células AML, por lo que este fármaco también podría utilizarse en terapias de combinación con fármacos citotóxicos convencionales.

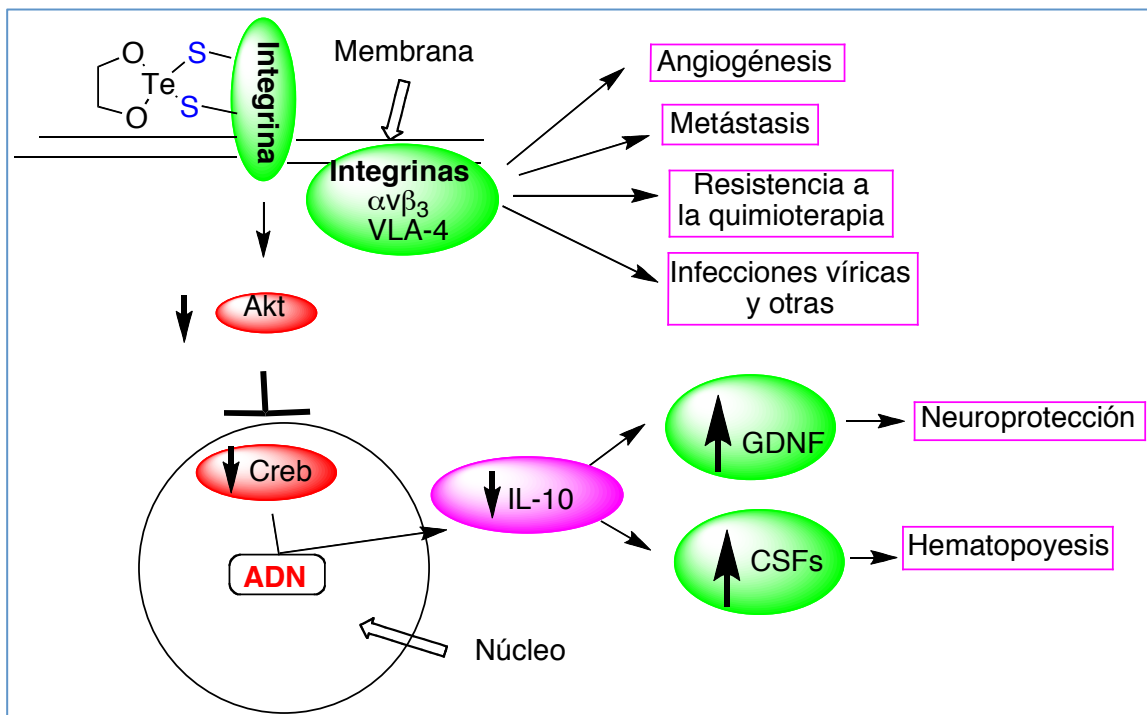


Figura 3.- Papel de las integrinas. Algunos efectos de su interacción con AS101.

AS101 puede ser efectivo igualmente en el tratamiento de la dermatitis atópica (13) y ciertos tipos de alopecia (14) (como la alopecia inducida por la quimioterapia) (15), en enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson (posiblemente por incrementar la expresión de factores neurotróficos como GDNF) (16), en el tratamiento de la diabetes tipo 2 (17), como protector de la médula ósea de los efectos tóxicos de la quimioterapia (posiblemente a través de la expresión de factores CSF) (18), y un amplio etcétera al que acaba de incorporarse su posible aplicación para prevenir la infertilidad en mujeres tratadas con quimioterápicos (Figura 4).

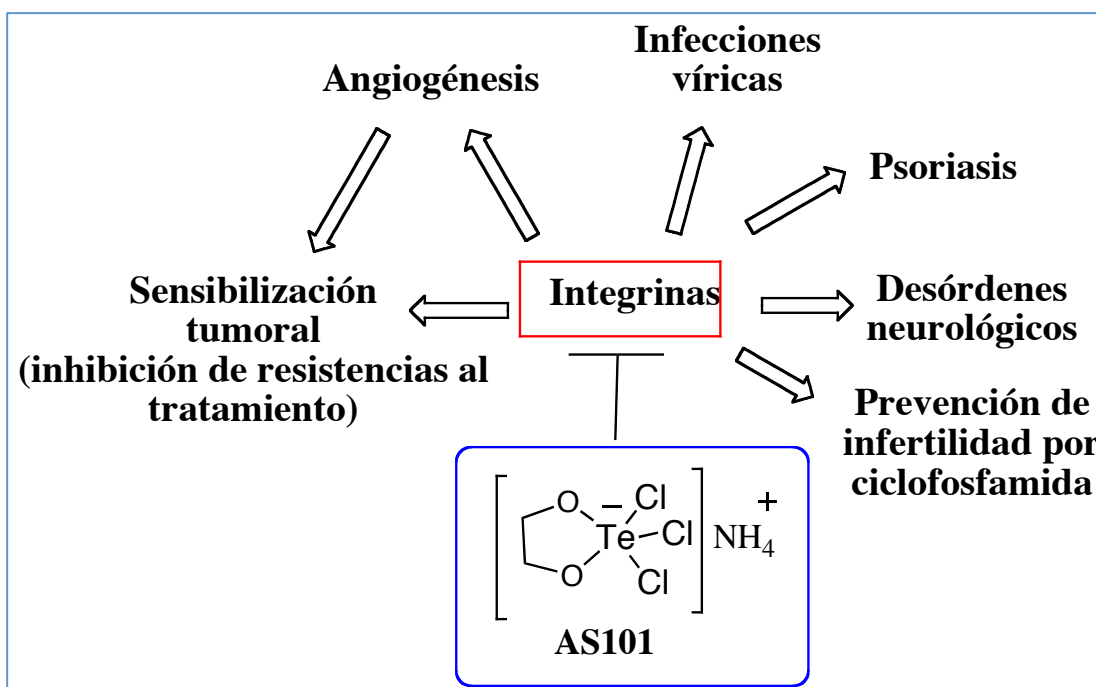


Figura 4.- Aplicaciones terapéuticas propuestas para el fármaco AS101.

Naturalmente, un fármaco capaz de producir tantos efectos puede tener problemas. Pensemos por ejemplo que la survivina, un inhibidor de las proteínas apoptóticas que está sobreexpresado en muchos tipos de cáncer (19) y se asocia a la resistencia a la quimioterapia, también se expresa en células adultas normales, fundamentalmente en las células hematopoyéticas, linfocitos T, neutrófilos polimorfonucleares y células del endotelio vascular. Por ello, su inactivación podría afectar a las funciones celulares normales y, en particular, al sistema hematopoyético e inmune y, aunque las terapias antisurvivina desarrolladas hasta el momento no han mostrado una gran toxicidad sistémica, sería necesario un mayor conocimiento de los mecanismos de regulación de esta proteína para así lograr antagonizarla selectivamente.

Sería deseable que el fármaco AS101, además de ser un incuestionable protagonista de las investigaciones del Dr. Benjamín Sredni, pudiera incorporarse

al tratamiento de alguno de los problemas terapéuticos en los que ha demostrado su posible aplicación.

Referencias

1. Kalich-Philosoph, L.; Roness, H.; Carmely, A.; Fishel-Bartal, M.; Ligumsky, H.; Paglin, S.; Wolf, I.; Kanety, H.; Sredni, B.; Meirou, D.; (2013) "Cyclophosphamide Triggers Follicle Activation and "Burnout"; AS101 Prevents Follicle Loss and Preserves Fertility", *Sci. Transl. Med.* 5, 185ra62.
2. Brydoy, M.; Fossa, S. D.; Dahl, O.; Bjørø T.; (2007) "Gonadal dysfunction and fertility problems in cancer survivors"; *Acta Oncol.* 46, 480-9.
3. Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B.T.; (2004) "Organoselenium and organotellurium compounds: toxicology and pharmacology", *Chem. Rev.*, 104, 6255-6285.
4. Yosef, S.; Brodsky, M.; Sredni, B.; Albeck, A.; Albeck M.; (2007) "Octa-*O*-bis-(*R,R*)-Tartarate Ditellurane (SAS) - a novel bioactive organotellurium(IV) compound: synthesis, characterization, and protease inhibitory activity"; *ChemMedChem.*, 2, 1601-1606.
5. Cunha, R. L.; Urano, M. E.; Chagas, J. R.; Almeida, P. C.; Bincoletto, C.; Tersariol, I. L.; Comasseto, J. V.; (2005) "Tellurium-based cysteine protease inhibitors: evaluation of novel organotellurium (IV) compounds as inhibitors of human cathepsin B"; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 15, 755-760.
6. Lima, C. B.; Arrais-Silva, W. W.; Cunha, R. L., Giorgio, S.; (2009) "A novel organotellurium compound (RT-01) as a new antileishmanial agent", *Korean J. Parasitol.*, 47, 213-218.
7. (a) Kalechman, Y.; Sredni, B.; (1996) "Differential effect of the immunomodulator AS101 on B7-1 and B7-2 costimulatory molecules: role in the antitumoral effects of AS101"; *J. Immunol.*, 157, 589-597. (b) Sredni, B., Tichler, T.; Shani, A.; Catane, R.; Kaufman, B. ; Strassmann, G.; Albeck, M.; Kalechman, Y.; (1996) "Predominance of TH1 response in tumor-bearing mice and cancer patients treated with AS101"; *J. Natl. Cancer Inst.* 88, 1276-1284. (c) Kalechman, Y., Strassmann, G.; Albeck, M.; Sredni, B.; (1998) "Upregulation by ammonium trichloro(dioxoethylene-*O,O'*)-tellurate (AS101) of Fas/Apo-1 expression on B16 melanoma cells: implications for the antitumor effects of AS101"; *J. Immunol.*, 161, 3536-3542. (d) Kalechman, Y.; Gafter, U.; Gal, R.; Rushkin, G.; Yan, D.; Albeck, M.; Sredni, B.; (2002) "Anti-IL-10 Therapeutic Strategy Using the Immunomodulator AS101 in Protecting Mice from Sepsis-Induced Death: Dependence on Timing of Immunomodulating Intervention", *J. Immunol.*, 169, 384-392.
8. (a) Sredni, B.; Caspi, R. R.; Klein, A.; Kalechman, Y.; Danziger, Y.; Benya'akov, M.; Tamari, T.; Shalit, F.; Albeck, M.; (1987) "A new immunomodulating compound (AS-101) with potential therapeutic application"; *Nature*, 330, 173-176. (b) Brodsky, M.; Halpert, G.; Albeck, M.; Sredni, B.; (2010) "The anti-inflammatory effects of the tellurium redox modulating compound, AS101, are associated with regulation of NFkappaB signaling pathway and nitric oxide induction in macrophages"; *J. Inflamm. (Lond)*, 7, 3.
9. Sredni, B.; (2012) "Immunomodulating tellurium compounds as anti-cancer agents"; *Semin. Cancer Biol.*, 22, 60-69.
10. (a) Sredni, B.; Weil, M.; Khomenok, G.; Lebenthal, I.; Teitz, S.; Mardor, Y.; Ram, Z.; Orenstein, A.; Kershenovich, A.; Michowiz, S.; Cohen, Y. I.; Rappaport, Z. H.; Freidkin, I.; Albeck, M.; Longo, D. L.; Kalechman, Y.; (2004) "Ammonium trichloro(dioxyethylene-*O,O'*-tellurate (AS101) sensitizes tumors to chemotherapy by inhibiting the tumor interleukin 10 autocrine loop"; *Cancer Res.*, 64, 1843-1852. (b) Hagan, R.; Shpungin, S.; Malovani, H.; Albeck, M.; Okun, E.; Nir, U.; Sredni, B.; (2007) "Novel involvement of the immunomodulator AS101 in IL-10 signaling, via the tyrosine kinase Fer", *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1095, 240-250.
11. (a) Daniel-Hoffmann, M.; Albeck, M.; Sredni, B.; Nitzan, Y.; (2009) *Arch. Microb.*, 191, 631-638. (b) Daniel-Hoffmann, M.; Sredni, B.; Nitzan, Y.; (2012) "Bactericidal activity of the

- organo-tellurium compound AS101 against *Enterobacter cloacae*"; *J. Antimicrob. Chemother.*, 67, 2165-2172.
12. Indenbaum, V.; Bin, H.; Makarovsky, D.; Weil, M.; Shulman, L. M.; Albeck, M.; Sredni, B.; Mendelson, E.; (2012) "In vitro and in vivo activity of AS101 against West Nile virus (WNV)"; *Virus Res.*, 166, 68-76.
 13. Sredni-Kenigsbuch, D.; Sota, M.; Shohat, B.; Ben-Amitai, D.; Chan, C. C.; David, M.; (2008) "The novel tellurium immunomodulator AS101 inhibits interleukin-10 production and p38 MAPK expression in atopic dermatitis"; *J. Dermatol. Sci.*; 50, 232-235.
 14. Sredni, B.; Gal, R.; Cohen, I. J.; Dazard, J. E.; Givol, D.; Gafter, U.; Motro, B.; Eliyahu, S.; Albeck, M.; Lander, H. M.; Kalechman, Y.; (2004) "Hair growth induction by the Tellurium immunomodulator AS101: association with delayed terminal differentiation of follicular keratinocytes and ras-dependen up-regulation of KGF expression"; *FASEB J.*, 18, 400-402.
 15. (a) Sredni, B.; Albeck, M.; Tichler, T.; Shani, A.; Shapira, J.; Bruderman, I.; Catane, R.; Kaufman, B.; Kalechman, Y.; (1995) "Bone marrow-sparing and prevention of alopecia by AS101 in non-small-cell lung cancer patients treated with carboplatin and etoposide", *J. Clin. Oncol.*, 13, 2342-2353. (b) Sredni, B.; Xu, R. H.; Albeck, M.; Gafter, U.; Gal, R.; Shani, A.; Tichler, T.; Shapira, J.; Bruderman, I.; Catane, R.; Kaufman, B.; Whisnant, J. K.; Mettinger, K. L.; Kalechman, Y.; (1996) "The protective role of the immunomodulator AS101 against chemotherapy-induced alopecia: studies on human and animal models", *Int. J. Cancer.* 65, 97-103.
 16. (a) Makarovsky, D.; Kalechman, Y.; Sonino, T.; Freidkin, I.; Teitz, S.; Albeck, M.; Weil, M.; Geffen-Aricha, R.; Yadid, G.; Sredni, B.; (2003) "Tellurium compound AS101 induces PC12 differentiation and rescues the neurons from apoptotic death", *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1010, 659-666. (b) Sredni, B.; Geffen-Aricha, R.; Duan, W. Z.; Albeck, M.; Shalit, F.; Lander, H. M.; Kinor, N.; Sagi, O.; Albeck, A.; Yosef, S.; Brodsky, M.; Sredni-Kenigsbuch, D.; Sonino, T.; Longo, D. L.; Mattson, M. P.; Yadid, G.; (2007) "Multifunctional tellurium molecule protects and restores dopaminergic neurons in Parkinson's disease models"; *FASEB J.*, 21, 1870-1883.
 17. Halperin-Sheinfeld, M., Gertler, A.; Okun, E.; Sredni, B.; Cohen, H. Y.; (2012) "The Tellurium compound, AS101, increases SIRT1 level and activity and prevents type 2 diabetes"; *Aging*, 4, 436-447.
 18. Kalechman, Y.; Shani, A.; Sotnik-Barkai, I.; Albeck, M.; Sredni, B.; (1993) "The protective role of ammonium trichloro(dioxoethylene-*O,O'*)tellurate in combination with several cytotoxic drugs acting by different mechanisms of action", *Cancer Res.*, 53, 5962-5969.
 19. Hayun, M.; Naor, Y.; Weil, M.; Albeck, M.; Peled, A.; Don, J.; Haran-Ghera, N.; Sredni, B.; (2006) "The immunomodulator AS101 induces growth arrest and apoptosis in multiple myeloma: association with the Akt/survivin pathway"; *Biochem. Pharmacol.*, 72, 1423-1431.