

DITERPENOS DE *SALVIA AMARISSIMA* Y SU USO COMO MODULADORES DE LA MULTIRESISTENCIA A FÁRMACOS EN TUMORES

MX 373100 B

Descripción de la Tecnología

La invención describe compuestos diterpénicos novedosos con esqueletos de carbono no convencionales, obtenidos a partir de *Salvia amarissima*, los cuales se ha comprobado que son útiles como agentes citotóxicos y moduladores de la multiresistencia a fármacos (MDR) en carcinoma de mama, colon y cérvix. La invención también describe los extractos y/o fracciones estandarizadas y los compuestos que se asilan de los mismos.

Aplicaciones, usos y beneficios de la tecnología

En las células tumorales, la pérdida gradual de la hipersensibilidad a agentes anticancerígenos da origen al fenómeno de multiresistencia a fármacos (MDR), originado por distintos mecanismos moleculares. La MDR es preocupante aun cuando el tratamiento consistiera de una combinación de fármacos con dianas múltiples. Para resolver este problema de resistencia se han planteado diversas estrategias, una de ellas es la identificación de moduladores de la multiresistencia. Actualmente se dispone de varios moduladores de la multiresistencia cruzada a fármacos antineoplásicos (e.g. quinina, verapamil, reserpina, ciclosporina A, tariquinor), sin embargo su uso está limitado debido a las altas dosis requeridas para obtener un efecto modulador y a los efectos adversos asociados. En este sentido, los metabolitos aislados de especies vegetales del género *Salvia* han demostrado tener propiedades fisicoquímicas que les confieren un tamaño y lipofilia adecuadas para atravesar membranas celulares y capacidad para interactuar con blancos moleculares de interés terapéutico.

A pesar de la cantidad de extractos de plantas que se han seleccionado y examinado por su capacidad anticancerígena, o moduladora de MDR, ninguno presenta resultados alentadores; por el contrario, los extractos de *Salvia amarissima*, la cual ha sido sujeta a diversos estudios sobre su composición química, mostraron inesperadamente propiedades potentes como agentes citotóxicos contra el cáncer, así como propiedades de MDRs. Así mismo, los compuestos obtenidos de sus extractos/fracciones y posteriormente aislados y purificados, mostraron propiedades de MDRs potentes y mayores que las logradas con fármacos control conocidos.

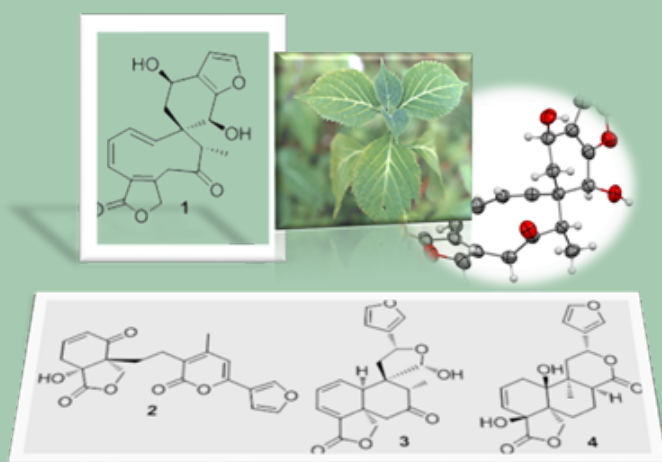
En este escenario, la presente invención describe las propiedades farmacológicas y terapéuticas de los extractos y fracciones de *S. amarissima*, así como los compuestos diterpenoides aislados de los mismos, útiles como agentes citotóxicos y moduladores de la multiresistencia a fármacos (MDR) en carcinoma de mama, colon y cérvix.

El compuesto de fórmula (1) representa una estructura privilegiada debido a su esqueleto carbonado novedoso al que se llama amarisano. Esta característica estructural junto con su potente actividad moduladora y citotóxica hace a dicho compuesto (1) una plataforma química para optimizar su capacidad de resensibilización a células cancerosas resistentes a vinblastina y desarrollar moduladores semisintéticos más potentes. La estructura del compuesto de fórmula 1 representa así, una plataforma química (scaffold) para el desarrollo de nuevos moduladores de la multiresistencia en la quimioterapia del cáncer.

Se muestran por ejemplo, las compañías que tienen programas de multiresistencia a fármacos:

- Aronex
- Avigen
- Biochem Pharma
- Cell Therapeutics
- Genetix Pharmaceuticals
- Ingenex
- Isis Pharmaceuticals
- Xenova
- CytRx
- Titan Pharmaceuticals

Imagen del Desarrollo



Nivel de madurez de la tecnología



Se ha iniciado la investigación científica, primeras etapas de investigación y desarrollo, se han encontrado hallazgos científicos los cuales se encuentran en revisión y evaluación para caracterizar las nuevas tecnologías.

Considerando lo anterior, se estima que en este caso el Technology Readiness Level (TRL) de acuerdo con la escala de la NASA es de: 3.

Información de mercado

La resistencia a múltiples fármacos es el principal mecanismo por el cual muchos tipos de cáncer desarrollan resistencia a los medicamentos de quimioterapia, y es también un factor importante en el fracaso de muchas formas de quimioterapia. Afecta a pacientes con una variedad de cánceres hematológicos y en tumores sólidos, incluyendo cáncer de mama, de ovario, de pulmón y cánceres del tracto gastrointestinal inferior. Los tumores generalmente consisten en poblaciones mixtas de células malignas, algunas de las cuales son sensibles a la terapia farmacológica mientras que otras son resistentes a los medicamentos. La quimioterapia mata las células sensibles a fármacos, pero deja detrás una mayor proporción de células resistentes. A medida que el tumor empieza a crecer de nuevo, la quimioterapia puede fallar debido a que las células tumorales restantes son ahora resistentes. No pasó mucho tiempo antes de que las empresas respondieran al potencial existen en modulares de la multiresistencia a fármacos.

