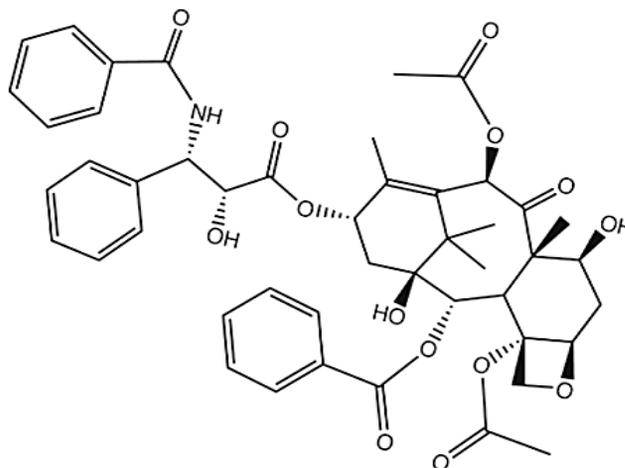


LA MOLÉCULA DESTACADA

El Paclitaxel

Hebert Jair Barrales-Cureño*,
Felipe de Jesús Castillo Hernández,
Luis Carlos Barros González



Resumen

Actualmente, el cáncer es una causa importante de mortalidad en el mundo. El paclitaxel es un fármaco que actúa de forma eficiente frente a un gran número de tipos de cáncer y se obtiene, principalmente, a partir de especies de tejo (*Taxus spp.*), un árbol de la familia de las taxáceas.

Palabras clave: Taxoides, anticáncer, nanotecnología

Abstract

Currently, cancer is a major cause of mortality worldwide. Paclitaxel is a drug that acts efficiently against a great number of cancer types and is mainly obtained from species of yew (*Taxus spp.*), a tree of the taxaceas family.

Keywords: Taxoids, anticancer, nanotechnology

Desde épocas remotas el cáncer ha acompañado a la humanidad: hacia el año 400 a.C., Hipócrates lo nombró karkinos que en griego significa cangrejo. Esta enfermedad es el resultado de la interacción de factores genéticos y externos (físicos y químicos), que producen la degeneración de las células, lo cual origina lesiones precancerosas y, finalmente, tumores malignos. Inicialmente, estos últimos se localizan en algún órgano o tejido (*in situ*) y, al no ser tratados oportunamente, se pueden diseminar a otros órganos (metástasis). Los principales factores externos que desencadenan el cáncer son los siguientes: radiación ultravioleta, productos químicos (asbesto, sílice, clorometilo, arsénico, níquel, radón, éteres, ácido crómico y los hidrocarburos aromáticos policíclicos), organismos infecciosos (como los virus) y el tabaco. Asimismo, entre los factores internos o genéticos se pueden citar los siguientes: condiciones inmunes, mutaciones (deleciones, translocaciones en el ADN), desórdenes hormonales y síndromes o mutaciones metabólicas (glutaminólisis). A nivel mundial, este padecimiento es respon-

sable de un número importante de muertes. La Organización Mundial de la Salud (OMS) señala que en 2008 fallecieron 7.6 millones de personas por causa de esta enfermedad, aproximadamente 13% del total de fallecimientos, y se estima que, para 2030, este número aumentará a 13.1 millones.¹ Las estadísticas muestran ahora que una persona fallece cada tres minutos y medio debido al cáncer.

Uno de los métodos habituales para el tratamiento del cáncer es la quimioterapia, un proceso por el cual un paciente ingiere productos químicos específicos que destruyen los tejidos cancerosos, aunque también causan efectos adversos. Entre los muchos agentes químicos que se usan para estos tratamientos, se encuentra el paclitaxel (comercialmente conocido como taxol®, nombre que se usará habitualmente en este artículo), una molécula muy efectiva para ciertos cánceres. El paclitaxel es complicado de preparar por procesos de síntesis química, pero se puede obtener de fuentes naturales como el Tejo.

El tejo (*Taxus spp.*) es una gimnosperma que se encuentra en una familia de plantas muy antiguas, las Taxáceas. Este árbol pertenece a la clase Pinópsida y al orden Taxales. Tienen cierta similitud con las coníferas, otra familia de gimnospermas a la que pertenecen los pinos, abetos y cedros. Sin embargo, las taxáceas se distinguen de las coníferas en que su madera y sus hojas no tienen canales resiníferos y en que sus semillas no se encuentran dentro de conos (piñas), sino que están rodeadas por una envoltura carnosa de color rojo que les da aspecto de

* Hebert Jair Barrales Cureño es Doctor en Ciencias (especialidad en Botánica), ha publicado dos libros y diversos artículos científicos en el área de metabolitos secundarios contra el cáncer y leucemia, entre otras enfermedades. Es profesor investigador a tiempo completo en la Universidad Politécnica del Valle de Toluca, México (e-mail: barrales.hebert@colpos.mx). El M.C. Felipe de Jesús Castillo Hernández es Director de la Carrera en Ingeniería en Biotecnología de la Universidad Politécnica del Valle de Toluca (México) y el M.V. Luis Carlos Barros González es el Rector de la misma.

1. Organización Mundial de la Salud (OMS). [Cáncer](#). Nota descriptiva N° 297, 2013. (📄 acceso 25 julio 2014)



Figura 1. (a) Follaje del árbol de *Taxus spp.* y (b) Fármaco inyectable de taxol.
Fuente: Autor

baya. Se distribuyen geográficamente en los continentes americano, europeo y asiático.² Son árboles de tres a seis metros de altura y sus hojas son lanceoladas de coloración verde, tiene presencia de estróbilos femeninos y masculinos y el fruto es una baya de color rojo brillante que en su interior contiene la semilla, de color café oscuro.³ Tanto de la corteza, como de las hojas se obtienen los taxoides, un grupo de metabolitos secundarios que se biosintetizan a través de la ruta del metil-eritritol-4-fosfato.⁴ La síntesis orgánica y la semisíntesis del taxol por medio de 10-diacetil baccatina y baccatina III a partir del follaje ofrecen bajos rendimientos, cercanos al 1%, debido a la complejidad de la estructura química del taxol.⁵ Si, además, se tiene en cuenta que el tejo está en peligro de extinción debido a la tala inmoderada, el lento crecimiento y su baja reproducción, parece clara la necesidad de usar métodos alternativos para producir taxoides bajo técnicas de cultivo in vitro de tejidos vegetales o microorganismos, nanotecnología e ingeniería genética. El potencial de venta anual del taxol en el mercado farmacéutico es de más de dos millones de dólares. Sin embargo, dado que el taxol se encuentra en bajas concentraciones en las agujas (Figura 1a), corteza, y raíces de árboles de *Taxus spp.* se necesitan 13500 kg de corteza de 3000 árboles de *T. brevifolia* para obtener alrededor de 1 kg de taxol. Si se tiene en cuenta que se requieren exactamente 2 g de taxol para un completo régimen de tratamiento antitumoral durante

varios meses en un paciente con cáncer, se puede comprobar que la cantidad de árboles que serían necesarios para conseguir tanto taxol es demasiado grande para que su explotación sea sostenible.

El taxol inyectable (Figura 1b) presenta un amplio espectro de acción contra una gran variedad de tipos de cáncer,⁶ tales como cáncer de seno, pulmón, ovario, colon, gástrico, cervical, próstata, hígado, enfermedad del riñón policístico dominante autosomal, e incluso se utiliza para tratar la artritis reumatoide y la malaria. Además, el taxol se está ensayando en enfermedades tales como el Parkinson ligado al cromosoma 17 y en el Alzheimer.⁷ Pero el taxol no es la única molécula con potencial anticancerígeno. De hecho, existen más de 400 tipos de taxoides que se biosintetizan en los árboles de la familia Taxaceae, siendo los principales el taxol, la cefalomanina y la 10-diacetil baccatina (Figura 2).

La estructura química del taxol se determinó en 1971 a partir de análisis mediante difracción por rayos X.⁸ Fue todo un reto para los científicos de la época así como, posteriormente, lo fue también su síntesis total, publicada en 1994.⁹ El taxol tiene una estructura química compleja en la que destaca un esqueleto hidrocarbonado formado por tres ciclos de 6, 8 y 6 carbonos polisustituidos con cuatro metilos y ocho funciones oxigenadas (entre ellas, una de β -fenilisoserina que esterifica la posición C13). La molécula posee un total de 11 estereocentros. El paclitaxel es un polvo cristalino blanco, altamente lipófilo, insoluble en agua, soluble en algunos disolventes orgánicos como el alcohol etílico, metanol, cloroformo y sulfóxido de dimetilo y funde entre 216 y 217 °C. Su fórmula molecular es $C_{47}H_{51}NO_{14}$, tiene un peso molecular de 853,91 g/mol y una densidad de 0,2 g/cm³. El taxoide de nombre cefalomanina, que se conoce también con el nombre de taxol B. Es un análogo del taxol pero difiere de éste debido a que posee, en la porción de la amida, tigloilamida en lugar dibenzamida. Debido a la similaridad estructural, presenta actividad antitumoral comparable con el taxol hacia varias líneas celulares. Algunos estudios demuestran su efectividad contra la leucemia y células tumorales neuronales.

El taxol tiene un mecanismo de acción biológico exclusivo que consiste en inhibir la polimerización de las unidades α y β tubulina de los microtúbulos, impidiendo la mitosis en las células.⁵

La biosíntesis del taxol consta de aproximadamente 20 pasos enzimáticos. Es de destacar que en el taxol, al ser un protoalcaloide diterpénico polioxigenado, las oxigenaciones se llevan a cabo mediante las citocromo P450 monooxigenasas y en el C13 se incorpora el aminoácido fenilalanina, necesario para la citotoxicidad.¹⁰

2. Suffness, M.: "Taxol: Science and Applications". CRC Press, USA, 1995. Vol. 22. (☒)
3. Barrales-Cureño, H.J. y Soto, H.M.: *Rev. Chapingo Ser. Cie.* **2012**, *18*, 207-218.
4. Centelles, J.J. y Imperial, S.: *OFFARM* **2010**, *29*, 68-75.
5. Barrales-Cureño, H.J. y Soto, H.M.: *Rev. Educ. Bioquím. UNAM* **2011**, *30*, 12-20.

6. Barrales-Cureño, H.J. y De la Rosa, M.R.: *Biotec. Veg.* **2014**, *14*, 3-13.
7. Zhang, B. y col.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2005**, *102*, 227-231.
8. Goodman J. y Walsh V.: "The Story of Taxol: Nature and Politics in the Pursuit of an Anti-Cancer Drug". Cambridge University Press, Nueva York, 2001; 282 páginas. (☒)
9. Guo, B.H. y col.: *Afr. J. Biotechnol.* **2006**, *5*, 15-20.
10. Kaspera R. y Croteau, R. *Phytochem. Rev.* **2006**, *5(2-3)*, 433-444.

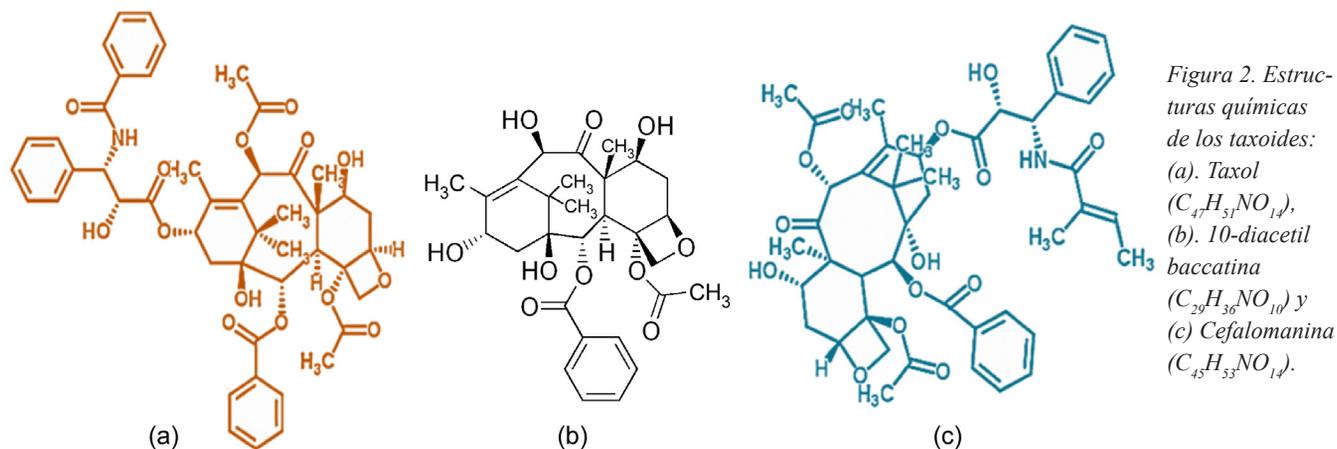


Figura 2. Estructuras químicas de los taxoides: (a). Taxol (C₄₇H₅₁NO₁₄), (b). 10-diacetil baccatina (C₂₉H₃₆NO₁₀) y (c) Cefalomanina (C₄₅H₅₃NO₁₄).

Biotecnología y nanotecnología para la producción de taxol

Como se indicó anteriormente, el problema más difícil para la producción del taxol se debe a los mínimos contenidos encontrados en la corteza de las especies de *Taxus* (por ejemplo, *T. brevifolia* contiene, aproximadamente, de 0,01 a 0,05% de peso seco de taxol), así como el lento crecimiento de los árboles. La biotecnología permite obtener el taxol y compuestos análogos a partir de explantes de hojas del tejo (una excelente fuente renovable) desde los cuales, por medio de cultivos *in vitro*, se pueden hacer crecer callos y células, en un medio nutritivo que puede ser sólido o líquido. Este es un proceso muy importante debido a que evita el uso directo de las especies de *Taxus*, que se encuentran actualmente en peligro de extinción.^{11, 12} Por otro lado, los hongos y bacterias endófitos (es decir, los que son propios del tejo) son también una fuente potencial y una alternativa biotecnológica promisoría para la obtención y el suministro de paclitaxel. Los cultivos fúngicos líquidos se colocan en matraces Erlenmeyer de 1 L con 100 mL de cultivo, se incuban en oscuridad a 25°C con agitación a 100 rpm y se dejan creciendo por un mes.⁶ El análisis de taxoides consiste en filtrar los cultivos en suspensión y el medio líquido se extrae con mezclas de cloroformo y metanol. Posteriormente, el filtrado se enjuaga con la capa orgánica y se evapora a 45°C a presión reducida. El residuo se analiza mediante análisis LC-MS, y se comparan los resultados con estándares de taxol y taxoides relacionados.¹³ *Taxomyces andreae* fue el primer reporte de un hongo endófito productor de taxol a partir del tejo del Pacífico de América del Norte

(*T. brevifolia*), el cual produce de 0,024 a 0,025 µg L⁻¹ de taxol. El rendimiento de taxol en cultivos *in vitro* de hongos endófitos, en general, varía de 24 a 70 ng L⁻¹ en el medio de cultivo, dependiendo de la especie fúngica y las condiciones del cultivo *in vitro* (ver tabla 1). Estos procesos de fermentación que utilizan microorganismos también son una fuente biotecnológica promisoría para producir taxoides relacionados.

El aumento de la producción de metabolitos secundarios en cultivos *in vitro* celulares vegetales a través de estrategias de elicitación* abre una nueva área de investigación que tiene importantes beneficios en la industria farmacéutica. Con el fin de incrementar la producción de paclitaxel, se han realizado cambios en el medio de cultivo con combinaciones de hormonas diferentes o mediante la combinación de fuentes de carbohidratos. Asimismo, también se ha llevado a cabo la adición de precursores biosintéticos, así como elicitors abióticos (cloruro de lantano, sulfato de vanadilo) o elicitors bióticos (extractos fúngicos, celulasas, ácido araquidónico, ácido salicílico y etileno, entre otros). Otras estrategias incluyen el uso de disolventes orgánicos, ultrasonidos de baja energía, campos magnéticos e inclusive luz ultravioleta (UV).¹⁴⁻¹⁶

Por otro lado, la nanotecnología provee una alternativa viable y efectiva respecto al suministro de fármacos poco hidrosolubles para el organismo, como el taxol o el docetaxel, un taxoide obtenido por síntesis orgánica con actividad antitumoral parecida al paclitaxel, con la desventaja de que provoca efectos secundarios indeseables en los pacientes, tales como vómitos, neutropenia (disminución de los glóbulos blancos) y alopecia,

Tabla 1. Producción de taxol en cultivo *in vitro* de células de *Taxus* spp.¹⁰

Continente	Especie	Producción
América	<i>T. canadensis</i>	117 mg L ⁻¹
	<i>T. canadensis</i>	3.0 mg L ⁻¹
	<i>T. globosa</i>	5 x 10 ⁻³ µg g.p.s.
Europa	<i>T. baccata</i>	1.65 mg L ⁻¹
	<i>T. baccata</i>	7 mg L ⁻¹
Asia	<i>T. cuspidata</i>	0.3-0.4 mg L ⁻¹
	<i>T. wallichiana</i>	0.018 %

11. Barrales-Cureño H.J. y col.: *Span. J. Rural Dev.* **2011**, 2, 103-114.

12. Barrales-Cureño H.J. y Ramírez, S.M.F.: *Rev Colomb Biotecnol* **2013**, 15, 167-177.

13. Soliman S.S.M. y Raizada Manish N. *Front Microbiol* **2013**, 4, 1-14.

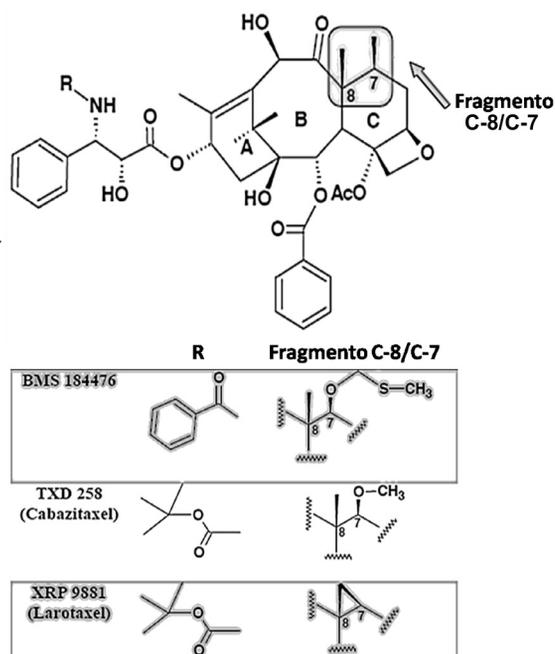
14. Yuan Y.J. y col.: *Biochem Eng J* **2002**, 10, 77-83.

15. Li Y.C. y Tao W.Y.: *Sci Hort.* **2009**, 121, 97-102.

16. Zu Y. y col.: *J Photochem Photobiol.* **2011**, 98, 152-158.

* La elicitación consiste en la inducción de la biosíntesis de metabolitos por medio de la adición de moléculas que, introducidas en pequeñas concentraciones en un sistema celular vivo, son capaces de perturbar su metabolismo para incrementar la producción de un metabolito en particular. (N. del ed.)

Figura 3.
Estructura
de diterpenos
activos de se-
gunda genera-
ción. Basado
en el texto de
Żwawiak, J.
y Zaprutko,
L.: *J Med Sci*
2014, 1, 47-
52. (☒)



entre otras reacciones adversas. Hoy en día, existen diferentes compuestos de segunda generación obtenidos a partir de un grupo de diterpenos del taxol que se someten a ensayos clínicos (Figura 3). Entre ellos se encuentran BMS-184476, XRP-9881 (Larotaxel)¹⁴ y el TXD-258. Este último finalizó con éxito los ensayos clínicos y se registró como Cabazitaxel para que se utilice en la terapia de algunos tumores que son resistentes al docetaxel.¹⁴ La encapsulación del taxol y compuestos similares en sistemas biodegradables de nanopartículas sin toxicidad protege al fármaco de la degradación durante la circulación por el organismo y también protege al cuerpo de los efectos secundarios tóxicos del fármaco disminuyendo su toxicidad e incrementando la vida media en la circulación. Asimismo, la encapsulación produce un mejoramiento de los perfiles farmacocinéticos en los pacientes.¹⁴

Finalmente es necesario recalcar que todas estas alternativas permiten la elevada producción del paclitaxel y taxoides relacionados, los cuales se perfilan como potentes fármacos anticancerígenos, una enfermedad que ha ido en aumento en los últimos años.

Recibido: 1 de agosto 2014

Aceptado en su forma final: 1 de marzo 2015

17. Żwawiak, J. y Zaprutko, L.: *J. Med. Sci.* 2014, 1, 47-52.

18. Baloglu, E. y Kingston, D.: *J. Nat. Prod.* 1999, 62, 1448-1472.

Bibliografía esencial

Suffness, M. "Taxol: Science and Applications" CRC Press, USA, 1995; Volumen 22. 448 páginas. (☒)

Goodman J. y Walsh V. "The Story of Taxol: Nature and Politics in the Pursuit of an Anti-Cancer Drug" Cambridge University Press, New York, 2001; 282 páginas. (☒).

Historia y curiosidades relacionadas con el taxol^{12,18}

La extraordinaria longevidad, permanente verdor y la toxicidad del tejo lo hacen parecer inmortal desde tiempos inmemoriales. En Europa, se considera un árbol sagrado (símbolo de vida eterna), temible (por su elevada toxicidad y follaje oscuro y sombrío) y venerado por sacerdotes y pueblos celtas (los druidas lo usaban en sus rituales). Otros pueblos de la Península Ibérica como los antiguos cántabros y astures, lo utilizaban como veneno cuando eran capturados por sus enemigos. La importancia de este árbol a lo largo de la historia se refleja en la geografía. Los topónimos de pueblos españoles que derivan del tejo son numerosos, como Teixeira, Teixido o el Tejo, y en Grecia se le conoce como Palmira. El emperador romano Claudio publicó un edicto en el cual señalaba al tejo como el mejor antídoto contra las picaduras de las serpientes. Cuando las carrozas fúnebres europeas entraban con sus caballos para enterrar a los muertos, la gente consideraba al tejo como el árbol de la muerte pues algunos caballos morían cuando la carroza se detenía debajo de los tejos, aunque desconocían que los caballos morían al consumir las semillas con alto contenido de alcaloides venenosos y no por detenerse debajo de los árboles. En la antigüedad, se afirmaba que los galos envenenaban sus flechas con zumo de tejo, y en el sexto libro de la Guerra de las Galias, Julio César relata que Cativolco, rey de un pueblo celta, se quitó la vida con zumo de tejo para no caer en poder de los romanos. La medicina tradicional de Occidente atribuye a esta planta efectos emenagogo, pectoral, narcótico y abortivo; las tribus americanas usaban brebajes de *Taxus brevifolia* para tratar el reumatismo, la fiebre y la artritis; los japoneses empleaban las hojas de *Taxus cuspidata* para tratar la diabetes. La especie que representa a Estados Unidos es *Taxus brevifolia*, a Europa es *Taxus baccata* y a México *Taxus globosa*.

En 1958, el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos encargó a botánicos del Departamento de Agricultura del mismo país la recolección de plantas para analizar sus propiedades anticancerígenas. El botánico Arthur S. Barclay recolectó 15 libras de ramas, agujas y corteza de *T. brevifolia* conocido como tejo del Pacífico. En 1963, se descubrió que las extracciones realizadas a partir de la corteza tenían actividad citotóxica contra líneas celulares de cáncer humano. En 1968, el taxol se descubrió y aisló por Wani y Wall en el Research Triangle Institute en Carolina del Norte, a partir de la corteza de *T. brevifolia*. Wani y Wall publicaron los resultados en 1971, incluyendo la estructura química. Desde 1993, el fármaco se vende por Bristol-Myers Squibb con el nombre comercial de Taxol®.