



**Facultad de
Ciencias de la Salud**

Universidad de La Laguna

FÁRMACOS CONTRA MICROTÚBULOS

Sección de Farmacia
Trabajo de Fin de Grado
Curso 2017-2018

Patricia Pais García

Tutora: Dra. Ana María Lancha Bernal
U.D.I. Biología Celular - ULL

ÍNDICE

RESUMEN	3
ABSTRACT	3
1 INTRODUCCIÓN	4
2 OBJETIVOS	7
3 MATERIALES Y MÉTODOS	7
4 LOS FÁRMACOS ANTIMICROTÚBULOS	7
4.1 <i>El sitio del paclitaxel</i>	9
4.1.1 Taxanos	9
4.1.2 Nuevos agentes antimicrotúbulos que se unen al sitio del paclitaxel	10
4.1.2.1 Epitolonas	10
4.2 <i>El dominio de la Vinca</i>	11
4.2.1 Alcaloides de la Vinca	11
4.2.2 Nuevos compuestos que se unen al dominio de la Vinca	12
4.2.2.1 Criptoficinas	12
4.2.2.2 Eribulina	13
4.3 <i>El sitio de la Colchicina</i>	13
4.3.1 Colchicina	13
4.3.2 Nuevos compuestos que se unen al dominio de la Colchicina	14
4.3.3 Combretastatinas	14
4.4 <i>Nuevos lugares de unión a la tubulina</i>	14
4.4.1 El sitio de unión en Lys352 en α -tubulina	14
4.4.2 El sitio de unión de laulimalida	15
4.4.3 Noscapina y sus derivados	16
5 CONCLUSIONES	17
BIBLIOGRAFÍA	18

RESUMEN

En las últimas décadas ha quedado de manifiesto la importancia de los fármacos dirigidos contra los microtúbulos, fundamentalmente debido a que los microtúbulos son una diana de gran relevancia para los fármacos que detienen o “pausan” la mitosis.

El mayor problema que presentan estos fármacos antimitóticos, son sus efectos adversos, los cuales son de una gravedad considerable y hacen que, en muchos casos, los riesgos de utilizarlos superen a los beneficios. Además, en algunos fármacos se ha visto que las células tumorales pueden llegar a crear quimiorresistencia.

Es por ello que en la actualidad se buscan e investigan nuevos fármacos, a partir de los ya conocidos, que tengan unas mejores condiciones terapéuticas y nuevos lugares de unión a la tubulina que permitan descubrir, a su vez, fármacos con mecanismos totalmente diferentes de los ya conocidos y muy posiblemente con efectos adversos más leves.

ABSTRACT

In last decades, has been clear the importance of antimicrotubule drugs, mainly in the cancer treatment, where it has been seen that microtubules are a target of great relevance for drugs that stop or "pause" mitosis.

The biggest problem with these drugs is their adverse effects, which are of considerable severity and mean that, in many cases, the risks of using them overcome the benefits. In addition, some of drugs, it has been seen that tumor cells may create chemoresistance.

For this reason, the scientists are currently looking for and investigating new drugs, from those already known, that have better therapeutic conditions and new tubulin binding sites that allow discovering drugs with mechanisms totally different from those already known and very possibly with milder adverse effects.

1 INTRODUCCIÓN

Los microtúbulos son un componente esencial del citoesqueleto y entre otras funciones: participan en el movimiento de la célula, son un componente fundamental de los cilios y los flagelos y tienen un papel muy importante en la mitosis celular.

Son estructuras cilíndricas y huecas que están constituidas por la proteína tubulina, proteína que se encuentra tanto en células eucariotas como en bacterias. En el caso de eucariotas los dímeros de α -tubulina y β -tubulina ($\alpha\beta$ -tubulina) se ensamblan para formar los 13 protofilamentos que constituyen la pared del cilindro; en el caso de los microtúbulos bacterianos los dímeros de tubulina A y tubulina B bacteriana se disponen en 5 protofilamentos (1) (Figura 1).

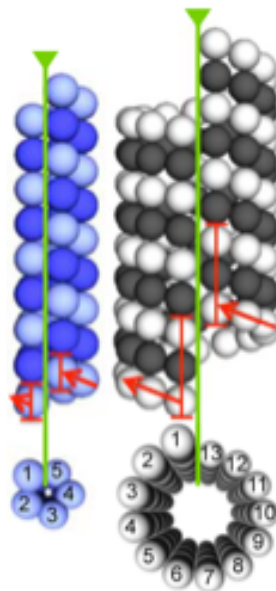


Figura 1. Estructura del microtúbulo bacteriano (en azul) y del microtúbulo eucariota (en negro) (Adaptado de Pilhofery cols., 2011 (1))

En este trabajo se hablará específicamente de los microtúbulos de células eucariotas, ya que estos son la diana terapéutica de los fármacos antimicrotúbulos tratados en el mismo.

Un aspecto esencial de los microtúbulos es que son estructuras muy **dinámicas**; esta dinámica viene definida por ciclos de crecimiento (ensamblaje) y acortamiento (desensamblaje) debido a la adición (polimerización) o eliminación (despolimerización) de dímeros de tubulina en los extremos. Además, el

microtúbulo es una estructura **polarizada**, sus extremos no son idénticos; el denominado extremo negativo (-) es menos dinámico, comparado con su opuesto el extremo positivo (+), por lo que crece y se acorta más lentamente que el extremo (+) donde estos procesos suceden con mayor celeridad (2).

En la dinámica de los microtúbulos distinguimos dos fenómenos importantes: la *inestabilidad dinámica* y el *recambio rotatorio* (en inglés, *treadmilling*). La *inestabilidad dinámica* (Figura 2) se caracteriza por la alternancia de periodos de acortamiento o “catástrofe” y periodos de crecimiento o “rescate” en el extremo (+) del microtúbulo. El *treadmilling* (Figura 3) viene representado por ensamble o desensamble simultáneo, es decir, el crecimiento neto del extremo (+) a la vez que se produce un acortamiento neto del extremo (-) (2-4).

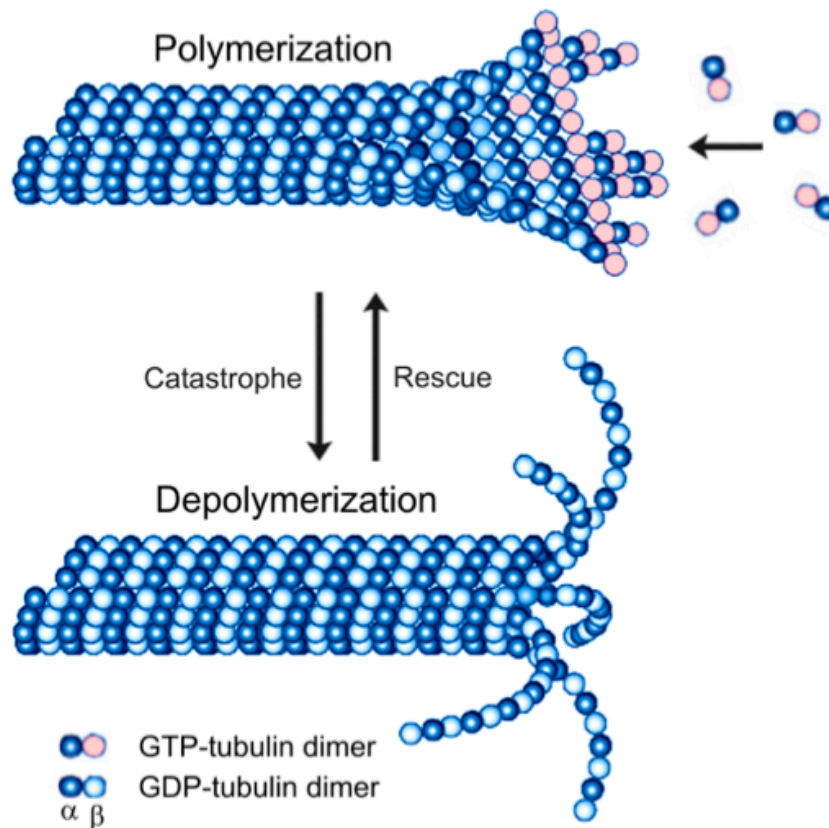


Figura 2. Inestabilidad dinámica de los microtúbulos. La inestabilidad dinámica a partir del extremo (+), se debe a la hidrólisis del nucleótido guanósín trifosfato (GTP) unido a β -tubulina del dímero $\alpha\beta$ -tubulina. El crecimiento se produce cuando los dímeros de tubulina-GTP se unen al extremo (+) a mayor velocidad que la hidrólisis del GTP presente en este extremo; se mantiene una “caperuza de GTP” en el extremo (+) que promueve la unión de nuevos dímeros y el crecimiento (rescate). Sin embargo, si el GTP se hidroliza más rápidamente que la velocidad de adición de nuevas subunidades, la pérdida de la “caperuza de GTP”, es decir, la presencia de dímeros de tubulina unidos a GDP en el extremo (+) del microtúbulo lleva a su desensamble y acortamiento (catástrofe) (Adaptado de Piloto Ferrer J. y cols (2)).

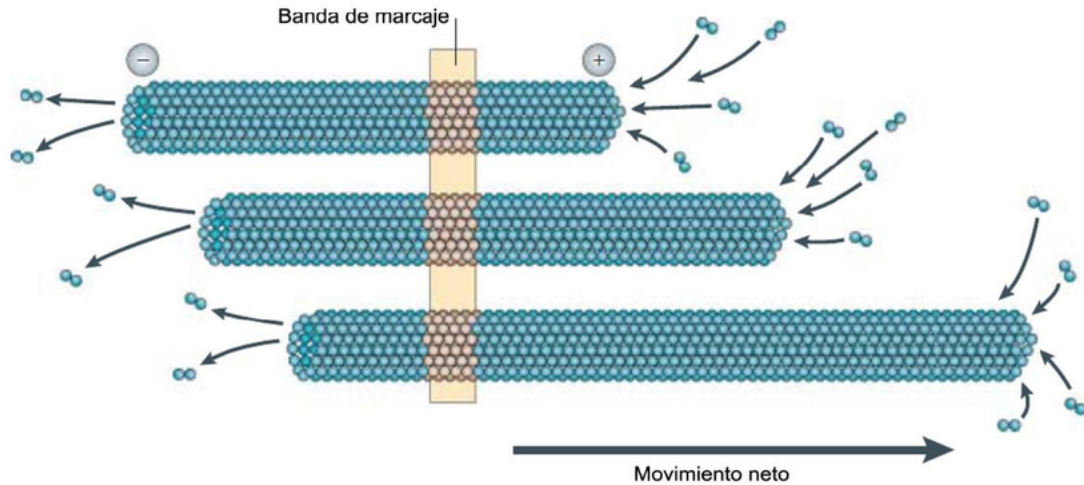


Figura 3. Recambio rotatorio "treadmilling". Los microtúbulos sufren desplazamiento neto a través de la pérdida lenta y constante de las subunidades del extremo (-) y la adición de otras en el extremo (+). La barra de marcateo muestra que los microtúbulos permanecen en la misma posición, mostrando que el movimiento hacia el extremo positivo es debido al flujo de subunidades de tubulina a través del polímero (Adaptado de Piloto Ferrer J. y cols (2)).

La dinámica de los microtúbulos tiene que ser muy precisa durante la mitosis, ya que los microtúbulos cinetocóricos tienen que ser capaces de alargarse y unirse a los cinetocoros de los cromosomas, que se encuentran alineados en la placa metafásica, para posteriormente acortarse y separar los cromosomas hacia los polos de la célula (2,3,5). Una dinámica inapropiada puede bloquear o ralentizar el proceso mitótico (3).

Atendiendo al papel tan importante que tienen los microtúbulos en el proceso de la mitosis, es normal que el uso de antimitóticos que alteran la dinámica microtubular sea clave para controlar la rápida y descontrolada proliferación de las células cancerosas en el organismo. Por ello, es totalmente entendible que el principal uso de los fármacos contra microtúbulos sea el de antineoplásicos.

2 OBJETIVOS

Los objetivos del presente trabajo son:

1. Analizar los fármacos que por su capacidad de unión a los microtúbulos se utilizan actualmente como agentes antimitóticos en el tratamiento del cáncer.
2. Analizar los nuevos fármacos que, teniendo la capacidad de unirse a microtúbulos, están siendo objeto de estudio para su utilización en el futuro con fines terapéuticos.

3 MATERIALES Y MÉTODOS

La búsqueda bibliográfica se ha realizado en diferentes bases de datos como PubMed, ScienceDirect y ResearchGate, entre otros.

Las palabras clave utilizadas en las bases de datos fueron: microtubules, antimitotic agents, taxol, vinca alkaloids, colchicine, tubuline.

4 LOS FÁRMACOS ANTIMICROTÚBULOS

Los fármacos antimicrotúbulos se dividen clásicamente en dos grandes grupos: los **desestabilizadores de microtúbulos**, que inhiben su polimerización desestabilizándolos y disminuyendo su masa: **taxanos** y **epitolonas**; (8) y los **estabilizadores de microtúbulos**, que eliminan la inestabilidad dinámica, estabilizando y aumentando la masa del microtúbulo: **alcaloides de la vinca** y **colchicina** (4). Sin embargo, se ha comprobado que a bajas concentraciones todos los agentes antimitóticos tienen el mismo mecanismo de acción: suprimen la dinámica de los microtúbulos sin alterar la masa total de estos. Esta supresión de la dinámica de microtúbulos ocasiona que la célula en mitosis no consiga progresar de la metafase a la anafase y la célula sufre apoptosis al no poder dividirse adecuadamente (Figura 4). Dado que el mecanismo de acción es independiente del efecto estabilizador o desestabilizador del fármaco y que depende, fundamentalmente, del lugar de unión del fármaco a la tubulina, se clasificarán los fármacos según esta característica y no siguiendo la clasificación clásica (4,6,7).

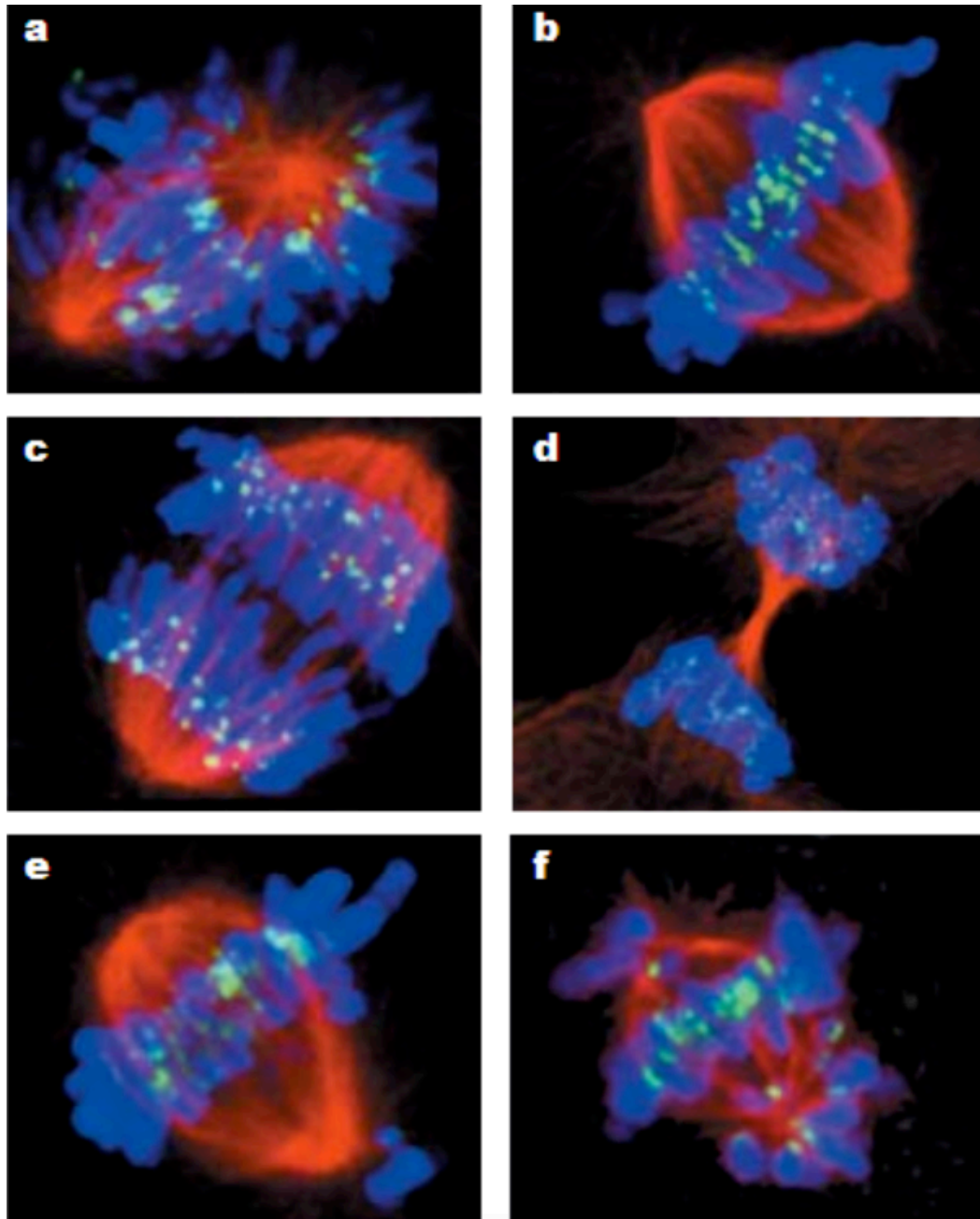


Figura 4. Células de osteosarcoma humano en diferentes etapas del ciclo celular con y sin adición de fármacos antimitóticos. Los microtúbulos se muestran en rojo, los cromosomas en azul y los cinetocoros en verde. a) En la prometafase, la envoltura nuclear se ha roto, los cromosomas se condensan y los microtúbulos dinámicos exploran el citoplasma hasta que entran en contacto con un cromosoma. b) En la metafase temprana, la mayoría de los cromosomas se han congregado en el ecuador para formar la placa de metafase. c) En anafase, los cromosomas duplicados se han separado y se están moviendo hacia los polos del huso para formar las dos células hijas. d) En la telofase, los cromosomas separados han alcanzado los polos del huso y la célula se está dividiendo para formar dos células hijas. e) En presencia de paclitaxel 10 nM, algunos cromosomas permanecen en los polos del huso y no se alinean en la placa metafásica. f) De manera similar, en presencia de vinflunina 50 nM, algunos cromosomas permanecen en los polos del huso. En presencia de fármacos antimitóticos, los movimientos dinámicos de los microtúbulos se ven reducidos. Estos cambios están asociados con el bloqueo de la mitosis en la transición metafase-anafase (Adaptado de Jordan y Wilson, 2004 (6)).

En la actualidad se conocen tres sitios de unión de los agentes antimicrotúbulos con actividad antimitótica relacionados, todos ellos, con la β -tubulina o la interfaz α/β tubulina: *el sitio del paclitaxel, el dominio de los alcaloides de la vinca y el dominio de la colchicina* (Figura 5). No obstante, nuevas investigaciones han aportado datos sobre otros sitios de unión a la tubulina. Uno de ellos se encuentra en la unidad α -tubulina a nivel del residuo *Lys352*; otros sitios en estudio reciben el nombre de *sitio de laulimalida* y *sitio de la noscapina* (4,5,7).

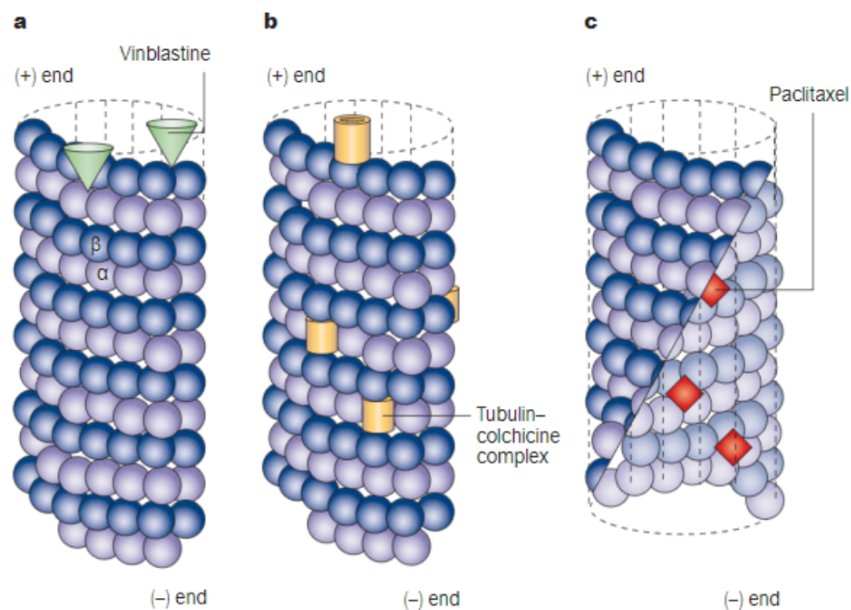


Figura 5. Sitios de unión de los fármacos antimitóticos a los microtúbulos *a.* Moléculas de **vinblastina** unidas a sitios de alta afinidad en los extremos positivos de los microtúbulos. *b.* La **colchicina** forma complejos con dímeros de tubulina y se copolimeriza en la red de microtúbulos. *c.* Se muestra un microtúbulo cortado para ver la superficie interna y mostrar los lugares de unión del **paclitaxel** (Adaptado de Jordan y Wilson, 2004 (6)).

4.1 El sitio del paclitaxel

4.1.1 Taxanos

En este grupo se encuentra el **paclitaxel** (PTX), aislado de la corteza del árbol del tejo del pacífico *Taxus brevifolia*, que fue el primer agente estabilizador de microtúbulos descrito (4,8). Su análogo semisintético **docetaxel** fue aislado del árbol europeo *Taxus baccata*.

Estos agentes antimicrotúbulos tienen su sitio de unión en la zona interna del microtúbulo (Figura 5c), a la que se cree que tienen acceso al difundir a través de pequeñas aberturas o fluctuaciones de la red de protofilamentos que hacen posible su paso. Se unen a la β -tubulina ligada a GDP e inducen un cambio en su conformación a β -tubulina unida a GTP, que es más estable que la anterior. Así pues, la unión de los taxanos estabiliza al microtúbulo aumentando así su polimerización (5).

Los taxanos son efectivos en el tratamiento del cáncer de mama, ovario y pulmón, entre otros (8). Sin embargo, su uso puede ocasionar un gran problema ya que entre sus principales efectos secundarios encontramos: la mielosupresión y la neurotoxicidad; además, se ha constatado el desarrollo de resistencia a estos fármacos por parte de ciertas células cancerígenas (6). Uno de los motivos de esta resistencia es la expresión de proteínas de resistencia a fármacos, como es el caso de la glicoproteína P, un transportador del tipo ABC que actúa como una bomba de eflujo expulsando al fármaco antimitótico desde interior de las células cancerosas al exterior celular (5).

Las principales diferencias entre el **PTX** y el **docetaxel** son su solubilidad en agua y su potencia. Dada su baja solubilidad en agua, el **PTX**, necesita de un vehículo, el *cremophor*, para su uso en la clínica. Este agente solubilizante no iónico para principios activos hidrofóbicos, puede producir reacciones de hipersensibilidad, aunque si se administra previamente un antiinflamatorio al paciente el problema se mitiga (8). El **docetaxel** tiene una mejor solubilidad en agua y es más activo que el **PTX** evitando la proliferación de las células cancerígenas (3), por ello actualmente se utiliza en quimioterapia de tumores de mama y próstata (5).

4.1.2 Nuevos agentes antimitóticos que se unen al sitio del paclitaxel

4.1.2.1 Epitolonas

Las **epitolonas** (Figura 6) son macrolactonas, originalmente aisladas de la mixobacteria *Sorangium cellulosum*, que como agentes antimitóticos presentan la característica de inhibir a la glicoproteína P (9-11).

La **patupilona** (epitolona B), tiene una eficacia mayor que **PTX** y unos

efectos adversos más leves, predominando la diarrea con neurotoxicidad como principal efecto adverso (5).

Actualmente, la *Food and Drug Administration* de los Estados Unidos (FDA) ha aprobado el uso de la **ixabepilona** (Ixempra®), derivada de la epotilona B, que ha demostrado una citotoxicidad mayor que la del **PTX**. Por otro lado, se están estudiando varios tipos de epitolonas que, en diferentes fases del estudio clínico, parecen ser muy prometedoras (5,9-11).

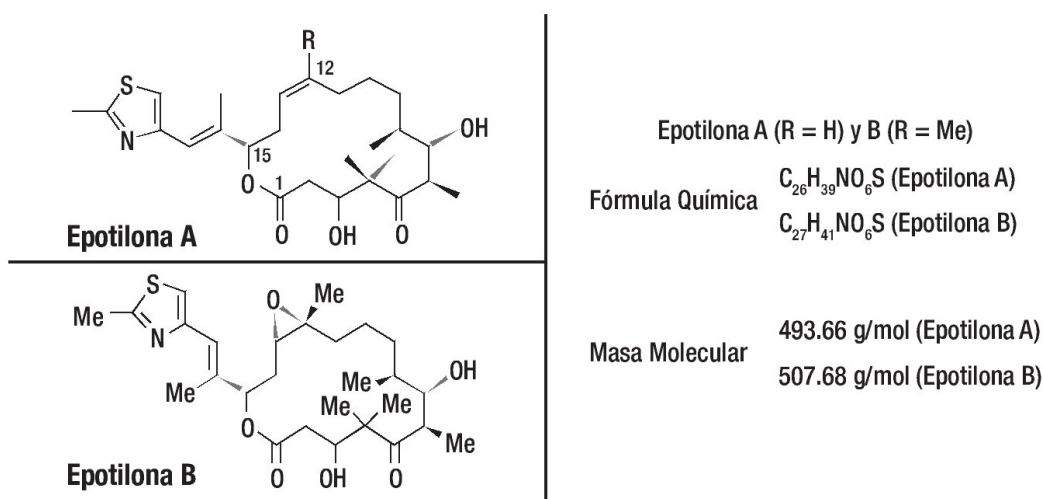


Figura 6. La epotilona A y la epotilona B. Dos de las principales moléculas del grupo de las epitolonas (tomado de Austillo de Vega y cols., 2010 (11)).

Pese a que el **PTX** es el tratamiento de elección para el cáncer de mama (8), las epitolonas presentan ciertas ventajas frente a este, como es su mayor potencia antiproliferativa frente a células tumorales, su eficacia ante casos de resistencia a fármacos estabilizadores de microtúbulos y una disminución de los efectos adversos relacionados con este tipo de tratamiento (10).

4.2 El dominio de la Vinca

4.2.1 Alcaloides de la Vinca

En esta familia de medicamentos se encuentran la **vinblastina** y la **vincristina**, que son los agentes característicos del grupo. Fueron aisladas a partir de la planta *Catharanthus roseus*, un arbusto siempre verde nativo y endémico de Madagascar.

Los alcaloides de la Vinca se unen a β -tubulina en los extremos (+) de los microtúbulos (Figura 5a) estabilizando al microtúbulo y deteniendo la división celular (5).

Ambos alcaloides de la Vinca, aunque estructuralmente son muy similares, se utilizan en el tratamiento de diferentes tipos de neoplasias y producen distintos efectos secundarios. La **vinblastina** se usa en el tratamiento de neoplasias malignas de células germinales y de algunos linfomas en adultos, siendo su principal efecto secundario la disminución de los glóbulos blancos. La **vincristina** es utilizada en el tratamiento de neoplasias pediátricas y algunos cánceres de tipo hematológico en adultos, siendo su principal efecto adverso la neuropatía periférica (8).

La unión de la **vinblastina** a la β -tubulina, rápida y reversible, induce un cambio conformacional que está relacionado con la autoasociación de la tubulina y se cree que esto posiblemente sea la clave de la estabilización de los microtúbulos que lleva a cabo este agente antimitótico (6).

Los principales efectos adversos de esta familia de antineoplásicos son la neuropatía periférica y la mielosupresión reversible, aunque también pueden producir neurotoxicidad, desconociéndose por el momento el o los mecanismos por los que se produce esta neurotoxicidad (6).

Se han descrito varios análogos semisintéticos como **vindesina**, **vinorelbina** y **vinflunina**, que son utilizados en la actualidad en el tratamiento de diversos tumores sólidos, linfomas y leucemias. Estos tres análogos, junto con la **vinblastina** y la **vincristina**, tienen diferencias importantes en sus mecanismos de acción, que pueden ser los responsables de las diferencias en la eficacia, las ventajas terapéuticas de unos con respecto a otros, los tipos de tumor para los que se utilizan, así como las variaciones observadas en cuanto a su neurotoxicidad y otros efectos secundarios que producen (1, 7).

4.2.2 Nuevos compuestos que se unen al dominio de la Vinca

4.2.2.1 Criptoficinas

Aisladas a partir de la cianobacteria *Nostoc sp.* los ensayos *in vitro* revelan que son más potentes que la **vincristina** y el **paclitaxel** (3).

El compuesto **criptoficina-52**, en ensayo clínico de fase II, parece ser el más potente de esta familia y es capaz de ralentizar la dinámica de los microtúbulos sin incidir significativamente en su masa (3). Sin embargo, la alta toxicidad de este fármaco ha hecho que el ensayo clínico haya sido suspendido y que en la actualidad se estén realizando ensayos para desarrollar análogos de la criptoficina-52 que tengan la misma potencia, pero con menor toxicidad (5).

4.2.2.2 Eribulina

Introducido en el tratamiento del cáncer de mama metastásico, este análogo sintético de la **halicondrina B**, es un producto natural que se obtiene a partir de la esponja marina *Halichondria okadai* y parece ser efectivo en el tratamiento de pacientes que han adquirido resistencia al tratamiento con otros fármacos antimetabólicos. Su característica más relevante, y por lo que suscita gran interés, es el hecho de que no tiene como efecto secundario adverso la neurotoxicidad (8).

4.3 El sitio de la Colchicina

4.3.1 Colchicina

La **colchicina**, extraída del azafrán silvestre (*Colchicum autumnale*) (4,8), es el primer agente antimetabólico descrito que además actúa como antiinflamatorio. A pesar de su actividad antimetabólica, en la actualidad no se utiliza en el tratamiento del cáncer debido a su gran toxicidad (2,6); sin embargo, es el fármaco de referencia para el tratamiento de la gota y de la fiebre mediterránea familiar (FMF), donde se ha observado que además de tener pocos efectos secundarios y evitar la progresión de la enfermedad, si se toma diariamente, es capaz de curar a la mayoría de los pacientes. A día de hoy, se desconoce el mecanismo por el que la **colchicina** actúa como antiinflamatorio en la FMF y no en otras patologías. Es sabido que la **colchicina** bloquea específicamente los procesos inflamatorios causados por neutrófilos y monocitos y se cree que esto se produce por la inhibición de la polimerización de microtúbulos en estos tipos celulares aunque no se conoce como puede incidir en ellos sin provocar efectos secundarios antimetabólicos (8).

El sitio de unión de la **colchicina** se encuentra en la interfaz de los monómeros de tubulina α y β (Figura 5b) (2,4,5). Cuando se produce la unión, la

tubulina sufre un cambio conformacional, que hace que el complejo colchicina-tubulina, de formación lenta, se coloque en el interior de los protofilamentos, lo que ocasiona la estabilización del microtúbulo (4). La **colchicina**, al igual que los alcaloides de la Vinca, actúa despolimerizando los microtúbulos a altas concentraciones y estabilizando la dinámica de los microtúbulos a concentraciones menores (2,4).

4.3.2 Nuevos compuestos que se unen al dominio de la Colchicina

4.3.3 Combretastatinas

Compuestos fenólicos aislados a partir del árbol sudafricano *Combretum caffrum*. El agente antimitótico más potente de este grupo es la **combrestastatina A-4**, que a diferencia de la colchicina se une rápidamente a la tubulina.

Este agente antimitótico, además de inhibir la polimerización de la tubulina y tener propiedades citotóxicas, es capaz de inhibir la angiogénesis de manera que se reduce el aporte de oxígeno y nutrientes necesarios para el crecimiento y la proliferación de los tumores.

En ensayos clínicos se ha mostrado como un fármaco antitumoral prometedor con animales, pero su uso clínico se está viendo truncado por la alta toxicidad que ejerce sobre diversos órganos (8).

4.4 Nuevos lugares de unión a la tubulina

4.4.1 El sitio de unión en Lys352 en α -tubulina

El residuo Lys352 se encuentra en la superficie de la subunidad α -tubulina que está enfrentada a la subunidad β -tubulina del siguiente heterodímero (Figura 7, círculo rojo), en una localización próxima al sitio de unión de los alcaloides de la Vinca (4,12).

El primer compuesto identificado que se une covalentemente en esta localización es el fármaco **pironetina**, aislado a partir de microorganismos del género *Streptomyces*, que es un potente inhibidor del ensamblaje de la tubulina. Se considera que a partir de este fármaco se podrán sintetizar compuestos que sean útiles como antimitóticos en la terapia del cáncer (12), ya que se ha comprobado

que vence la quimiorresistencia de las células tumorales en determinados tipos de cáncer (4).

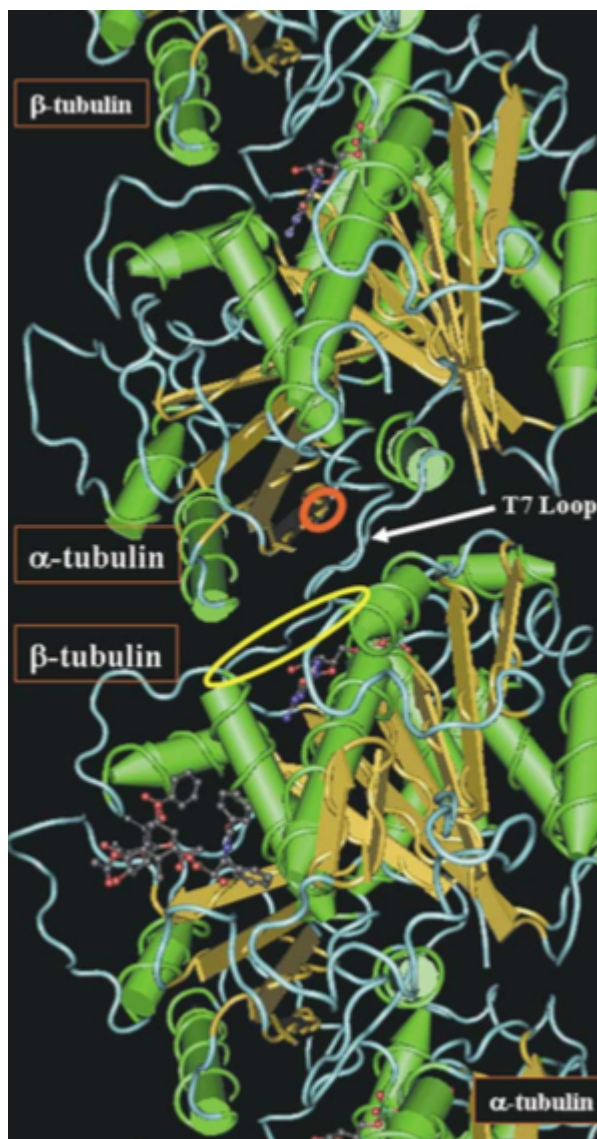


Figura 7. Lys352 en α -tubulina. El lugar de unión de la pironetina en α -tubulina se encuentra próximo al sitio de unión de los alcaloides de la Vinca. Círculo rojo: residuo Lys352, sitio de unión de la pironetina. Círculo amarillo: sitio de unión de los alcaloides de la vinca (Adaptado de Usui y cols., 2004 (12)).

4.4.2 El sitio de unión de laulimalida

La **laulimalida** fue aislada a partir de la esponja marina *Cacospongia mycofijiensis*, y aunque se conoce que ejerce una acción estabilizadora de los microtúbulos, todavía no se sabe a ciencia cierta cuál es su lugar de unión en la tubulina (7); estudios recientes indican que este lugar se encuentra en la subunidad de β -tubulina (4) en un lugar diferente al sitio de unión de los taxanos (13).

El **pelorusido A**, descubierto 5 años más tarde y extraído de la esponja *Mycale hentscheli*, también se une al sitio de la *laulimalida*.

Lo más interesante de estos dos agentes antimicrotúbulos y que los convierte en candidatos especialmente interesantes como futuros fármacos antimitóticos es que son útiles cuando los tumores han desarrollado quimiorresistencias (4); además, se ha descrito que son más citotóxicos que los taxanos y, al tener efectos de polimerización similares a estos últimos podrían utilizarse sinérgicamente para obtener mejores resultados antiproliferativos y evitar así la aparición de resistencias (5).

4.4.3 Noscapina y sus derivados

La **noscapina** es un alcaloide que se encuentra en la planta *Papaver somniferum* que a diferencia del resto de los fármacos antimicrotúbulos parece que no altera la masa tubular, incluso a altas concentraciones, sino que suprime la dinámica de los microtúbulos al “pausarlos” durante la mitosis; no hay acortamiento ni crecimiento detectable de los microtúbulos y la célula no progresa de metafase a anafase adecuadamente. El efecto de la **noscapina** y sus derivados, es tan sutil, que no producen toxicidad neuronal y parecen ser efectivos contra células quimiorresistentes (5,7).

El lugar de unión de estos alcaloides, conocido como *lugar de unión de la noscapina*, no está bien determinado (7), aunque estudios recientes indican que puede encontrarse cerca del sitio de unión de la **colchicina** (14).

La **noscapina** se encuentra en ensayos clínicos de fase I/II donde se está estudiando su aplicación en el tratamiento de diferentes tipos de cáncer (5,7).

5 CONCLUSIONES

1. Los microtúbulos tienen un papel destacado como diana terapéutica para el tratamiento de diversos tipos de cáncer, debido a su capacidad para reducir la proliferación de las células cancerosas.
2. En la actualidad el taxano, *paclitaxel*, es el fármaco de referencia para el tratamiento del cáncer de mama; sin embargo, la mayor potencia antiproliferativa de las epitolonas frente a células tumorales, su eficacia ante casos de resistencia a fármacos estabilizadores de microtúbulos y una disminución de los efectos adversos relacionados con este tipo de tratamiento apuntan a que los taxanos podrán ser sustituidos por las macrolactonas como la *ixabepilona* en el tratamiento de este tipo de cáncer.
3. Los nuevos fármacos descubiertos a partir de los fármacos clásicos, parecen ser una esperanza en el tratamiento del cáncer, gracias a sus efectos adversos más leves y a su efectividad a la hora de evitar la aparición de quimiorresistencia, estando la clave del desarrollo de futuros fármacos antimicrotúbulos en solventar estos dos problemas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pilhofer M, Ladinsky MS, McDowall AW, Petroni G, Jensen GJ. Microtubules in bacteria: Ancient tubulins build a five-protofilament homolog of the eukaryotic cytoskeleton. *PLOS Biol.* 2011; 9(12):e1001213.
2. Piloto Ferrer J, Sanchez-Lamar A. Blancos mitóticos de drogas naturales y nuevas estrategias para la terapia anti-cáncer. *Rev Cuba Cienc Biol [Internet]*. 2015 [citado el 9 de mayo de 2018]; 4(2):3-15. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/301824652>
3. Jordan M. Mechanism of action of antitumor drugs that interact with microtubules and tubulin. *Curr Med Chem Agents [Internet]*. 2002 [citado el 9 de mayo de 2018]; 2(1):1-17. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/7628005>
4. Tigrili C. Estudio y caracterización del mecanismo de acción bioquímico y celular de compuestos antitumorales dirigidos contra el citoesqueleto [Tesis doctoral Internet]. Universidad Complutense de Madrid; 2013. [citado el 9 de mayo de 2018]. Disponible en: <http://eprints.ucm.es/22847/>
5. Stanton RA, Gernert KM, Nettles JH, Aneja R. Drugs that target dynamic microtubules: A new molecular perspective. *Med Res Rev [Internet]*. 2011 [citado el 9 de mayo de 2018]; 31(3):443-81. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3155728/>
6. Jordan MA, Wilson L. Microtubules as a target for anticancer drugs. *Nat Rev Cancer [Internet]*. 2004 [citado el 7 de mayo de 2018]; 4(4):253-65. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/8644554>
7. Zhou J, Giannakakou P. Targeting microtubules for cancer chemotherapy. *Curr Med Chem Anticancer Agents*. 2005; 5:65-71.
8. Florian S, Mitchison TJ. Anti-microtubule drugs. En: Chang P, Ohi R, editores. *The Mitotic Spindle: Methods in molecular biology*, vol 1413. Humana Pre. New York; 2017. p. 403-21.
9. Fernandez Arberas N, Molinero Muñoz M. Epitolonas, una alternativa en el campo de los antitumorales [Trabajo de Fin de Grado Internet]. Universidad Complutense de Madrid; 2016. Disponible en : http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/NEREA_FERNANDEZ_ARBERAS.pdf
10. Rogalska A, Marczak A. Therapeutic potential of patupilone in epithelial ovarian cancer and future directions. *Life Sci [Internet]*; 2018 [citado el 23 de mayo de 2018]; 205:38-44. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002432051830239X?via%3Dihub>
11. Austillo de Vega H, Ruíz García E, Martínez Cedillo J, Ochoa Carrillo F. El papel de la quimiorresistencia en los tumores sólidos. *Gac Mex Oncol [Internet]*. 2010 [citado el 11 de junio de 2018]; 9(525):117-26. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-articulo-el-papel-quimiorresistencia-los-tumores-X1665920110543914>

12. Usui T, Watanabe H, Nakayama H, Tada Y, Kanoh N, Kondoh M, et al. The anticancer natural product pironetin selectively targets Lys352 of alpha-tubulin. *Chem Biol* [Internet]. 2004 [citado el 23 de mayo de 2018]; 11:799-806. Disponible en: [https://www.cell.com/cell-chemical-biology/fulltext/S1074-5521\(04\)00130-9](https://www.cell.com/cell-chemical-biology/fulltext/S1074-5521(04)00130-9)
13. Pera B, Razzak M, Trigili C, Pineda O, Canales A, Buey RM, et al. Molecular recognition of peloruside A by microtubules. The C24 primary alcohol is essential for biological activity. *Chem Bio Chem* [Internet]. 2010 [citado el 23 de mayo de 2018]; 11(12):1669-78. Disponible en: https://www.cib.csic.es/sites/default/files/publication/file/publication-2453-2010_Pera_et_al.pdf
14. Pradeep K. N, Seneha S, Ankit R, Harish C. J. Molecular modelling and competition binding study of Br-noscapine and colchicine provide insight into noscapinoid-tubulin binding site. *J Mol Graph Model* [Internet]. 2011 [citado el 9 de junio de 2018]; 29(7):947-955. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1093326311000490?via%3Dihub>