CSIC
CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS

Nota de prensa

CSIC comunicación
Tel.: +34 91 568 14 77 / 618 40 95 65
comunicacion@csic.es
www.csic.es

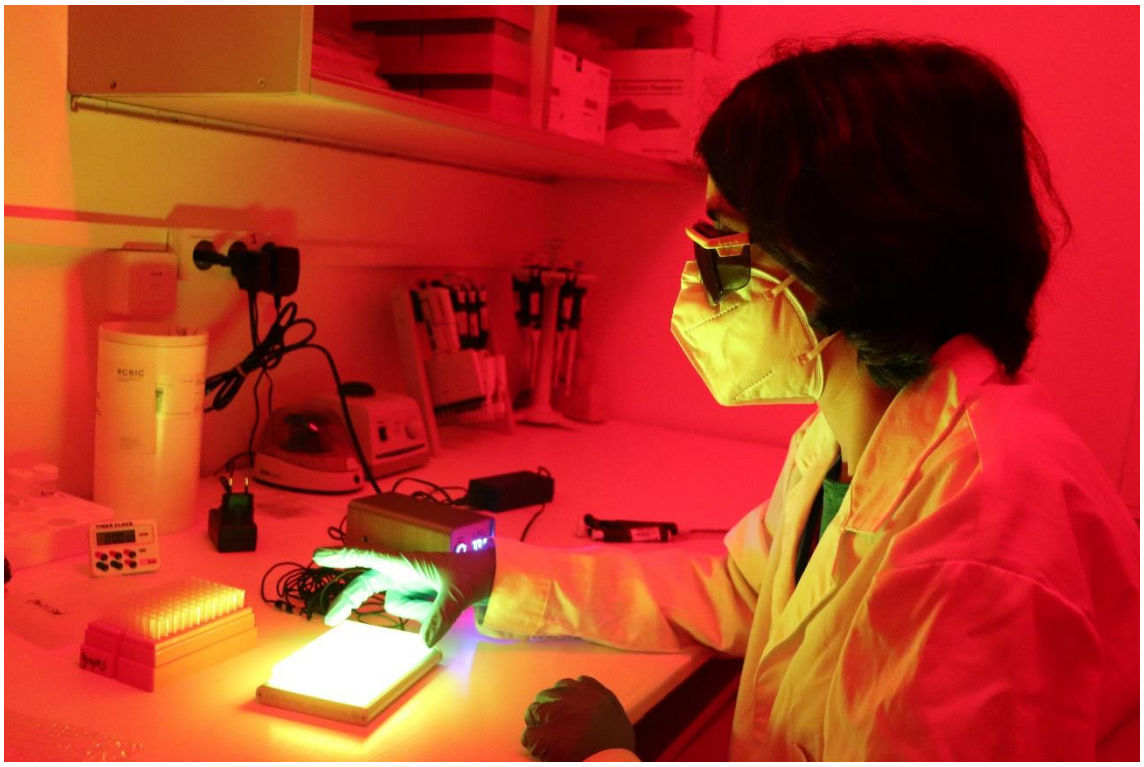
Barcelona, jueves 16 de febrero de 2023

Fármacos activables con luz para futuras terapias de precisión contra enfermedades como el cáncer

- **Investigadores del IQAC-CSIC han desarrollado *in vitro* moléculas que se pueden controlar con luz externa para dirigir los fármacos con mayor eficacia**

- **Se ha comprobado la actividad de estas moléculas en cuatro líneas celulares de cáncer: cérvix, mama, leucemia y colon**

- **Los resultados muestran el potencial de la fotofarmacología para el desarrollo de terapias oncológicas más eficaces**



Laia Josa Culleré, en el Instituto de Química Avanzada de Cataluña. / Alejandro Rodríguez.

CSIC comunicación
Tel.: 91 568 14 77
comunicacion@csic.es
www.csic.es/prensa

Investigadores del Instituto de Química Avanzada de Cataluña (IQAC) del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) han desarrollado una serie de fármacos, moléculas fotosensibles, que se pueden activar con luz externa de forma reversible, logrando así un efecto mucho más localizado y controlado. Esta investigación, publicada en la revista *Journal of Medicinal Chemistry*, apunta a que la fotofarmacología (fármacos controlados mediante luz) allana el camino a terapias altamente específicas que podrían abrir nuevas vías para el tratamiento de enfermedades como el cáncer.

Una limitación de los medicamentos contra el cáncer es que a menudo no logran diferenciar completamente entre células cancerosas y células sanas. Esta falta de selectividad de la quimioterapia actual limita su ventana terapéutica, lo que disminuye la eficacia del tratamiento y provoca efectos secundarios no deseados.

“Los fármacos fotosensibles, cuya actividad se puede controlar con precisión con luz externa de manera reversible, pueden permitir solventar este problema, ya que proporcionan un gran control del lugar de acción y durante un tiempo deseado, disminuyendo así los efectos secundarios y aumentando su eficacia”, explica Laia Josa Culleré, investigadora del grupo Química Médica y Síntesis del IQAC, y autora principal de este estudio.

Nuevos avances hacia fármacos regulados con luz

El uso de luz es especialmente atractivo en la investigación de nuevos fármacos antitumorales direccionables, ya que permite un control de la actividad antitumoral ajustando parámetros como la longitud de onda, la intensidad y el tiempo de exposición.

Así, las moléculas fotosensibles cambian su estructura al ser iluminadas bajo condiciones de luz particulares, de forma que se puede inducir efecto sobre receptores diana concretos bajo control de luz. Esto puede permitir un control externo del efecto terapéutico del fármaco con mayor precisión.

“Hasta la fecha, este tipo de fármacos se encuentran en fase experimental para aplicaciones en retina o dolor, pero por ahora no hay muchos estudios con buenos resultados en oncología”, aclara Laia Josa Culleré.

Este estudio se centró en una diana común en oncología, las enzimas histonas desacetilasas (HDAC). Cuando estas enzimas son reguladas erróneamente, impiden la expresión de ciertos genes, como los supresores de tumores, y por lo tanto en estas circunstancias, las células son más propensas a convertirse en célula cancerosa. Por ello se están desarrollando múltiples medicamentos orientados a la inhibición de las HDAC mal reguladas para así frenar el avance de esta enfermedad. En la actualidad existen fármacos convencionales que actúan sobre estas enzimas, pero tienen una baja selectividad y efectos tóxicos. Por esta razón, esta investigación se centró en diseñar moléculas basadas en estos fármacos convencionales, pero que pudieran regularse de manera reversible mediante luz, permitiendo controlar su actividad cambiando las condiciones de iluminación.

Los primeros resultados mostraron que cuando estas moléculas eran activadas por luz inhibían a las HDAC en contraposición a cuando estaban inactivas en oscuridad. La limitación de estas primeras moléculas es que necesitaban luz ultravioleta para activarse, que puede ser dañina para las células y tiene baja penetración en tejidos biológicos. Por tanto, se optimizaron las moléculas para que se activaran con luz verde (luz visible), obteniendo también mejores resultados bajo iluminación que a oscuras.

Finalmente, se comprobó la actividad de estas moléculas en cuatro líneas celulares de cáncer: cérvix, mama, leucemia y colon. Los resultados mostraron un aumento de la muerte de las

células cancerosas tras la iluminación con luz verde, pero no tuvieron ningún efecto cuando se mantenían en oscuridad. “Uno de los puntos fuertes del estudio es que estas moléculas se han conseguido activar con luz visible (de color verde), mientras que casi todas las moléculas que están descritas contra el cáncer se activan con luz ultravioleta, que es menos eficaz, y limita la aproximación a ensayos in vivo y en pacientes”, explica Amadeu Llebaria, responsable del grupo de Química Médica y Síntesis del IQAC.

Objetivo: terapias más específicas y controladas

Como resultado del estudio, los investigadores han desarrollado una pequeña biblioteca de fármacos, moléculas fotosensibles, que permiten controlar la viabilidad celular sólo al iluminarlos con luz visible, más permeable y menos dañina para las células. Se piensa que estos resultados permitirán allanar el camino para, en un futuro, poder estudiar el efecto de estas moléculas in vivo, en peces cebra o en ratones, iluminando selectivamente la zona del tumor para activar el fármaco, mientras se mantiene en el resto del cuerpo en su forma inactiva, evitando así efectos secundarios no deseados en tejidos sanos.

“Creemos que el estudio de estas moléculas fotosensibles es importante para llegar a establecer una prueba de concepto in vivo sobre el uso de la fotofarmacología para tratar el cáncer de forma más eficaz y más segura”, concluye Josa Culleré.

Laia Josa and Amadeu Llebaria. **Visible-Light-Controlled Histone Deacetylase Inhibitors for Targeted Cancer Therapy**. *Journal of Medicinal Chemistry*. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.2c01713

Ana Sotres / IQAC-CSIC Comunicación

comunicacion@csic.es