

## RESEÑA

## MECANISMOS QUE SUSTENTAN LA EFICACIA DEL D-004, EXTRACTO LIPÍDICO DEL FRUTO DE LA PALMA REAL, EN MODELOS EXPERIMENTALES DE HIPERPLASIA PROSTÁTICA

Lic. Yohani Pérez Guerra, Investigadora Agregada.

Departamento de Farmacología, Centro de Productos Naturales, Centro Nacional de Investigaciones Científicas,  
Playa, Ciudad de La Habana, Cuba.

20 de noviembre de 2009.

TRABAJO PRESENTADO EN OPCIÓN AL GRADO CIENTÍFICO DE DOCTOR EN CIENCIAS DE LA SALUD.

La hiperplasia prostática benigna (HPB), enfermedad común en hombres a partir de los 50 años, produce diversos síntomas del tracto bajo urinario (STBU) que afectan la calidad de vida. Su etiología multifactorial involucra fundamentalmente el incremento de la conversión de testosterona (T) en dihidrotestosterona (DHT) por acción de la  $5\alpha$ -reductasa prostática, lo que desencadena eventos que propician el incremento en el tamaño de la próstata (componente estático de la HPB) y el aumento del tono del músculo liso de vejiga y próstata (componente dinámico) regulado por los adrenoreceptores (ADR)- $\alpha_1$ . El tratamiento farmacológico de la HPB incluye los inhibidores de la  $5\alpha$ -reductasa, antagonistas de ADR- $\alpha_1$ , su terapia combinada y la fitoterapia [fundamentalmente los extractos lipídicos de los frutos de la palma saw palmetto (*Serenoa repens*) (ELSP)].

El D-004 consiste en un extracto lipídico de los frutos de la palma real (*Roystonea regia*) consistente en una mezcla de ácidos grasos, dentro de los cuales los ácidos oleico, láurico y mirístico son los más abundantes, cuya composición presenta similitudes y diferencias con la del ELSP. Este trabajo demuestra los mecanismos que sustentan los efectos del D-004 en modelos experimentales de hiperplasia prostática (HP) y su eficacia potencial en el tratamiento de la entidad HPB/STBU.

La originalidad científica del tema se sustenta no solo porque el D-004 es una nueva sustancia, hecho avalado por el gran número de patentes concedidas, sino porque esta tesis demuestra, por primera vez, los mecanismos que contribuyen a su eficacia potencial en el manejo de la HPB, tales como la inhibición de la actividad de la  $5\alpha$ -reductasa prostática y el antagonismo de respuestas mediadas por los ADR- $\alpha_1$ . Además, se demuestra que el D-004 produce efectos antiinflamatorios y antioxidantes que pueden contribuir adicionalmente a su eficacia.

En los estudios de esta tesis se utilizaron ratas Sprague Dawley, excepto los experimentos que investigaron los efectos antioxidantes en los que se utilizaron ratas Wistar) procedentes del Centro Nacional para la Producción de Animales de Laboratorio (CENPALAB, La Habana). Para la evaluación de los posibles efectos antiandrogénicos del D-004 se estudiaron los efectos *in vitro* sobre la actividad de la enzima  $5\alpha$ -reductasa y sobre los receptores a la DHT en la fracción citosólica de tejido prostático de ratas. Para la evaluación de los posibles efectos del D-004 sobre las respuestas mediadas por los ADR- $\alpha_1$ , un primer experimento evaluó los efectos del D-004 *in vitro* sobre las contracciones mediadas por los ADR- $\alpha_1$  en próstatas aisladas de ratas, para lo cual las contracciones se indujeron mediante la adición acumulativa de varias concentraciones de fenilefrina (FE) ( $10^{-6}$  -  $10^{-4}$  mol/L). Para determinar la especificidad de esta acción, también se evaluaron los efectos del D-004 sobre las contracciones inducidas por KCl (50 mmol/L).

Los efectos anti-inflamatorios del D-004 se evaluaron en los modelos de granuloma por algodón y pleuresía inducida por carragenina en ratas, así como también, se evaluó su efecto *in vitro* sobre la actividad enzimática de la 5-LOX en leucocitos polimorfonucleares (PMN). Los efectos antioxidantes del D-004 fueron evaluados *in vitro* en microsomas de hígado de ratas, mediante la cuantificación de las sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (SRATB) (indicador de peroxidación lipídica) en los sistemas oxidativos enzimático, no enzimático y por  $CCl_4$  y la capacidad secuestradora de los radicales  $HO^{\bullet}$ . Además, se evaluaron los posibles efectos del D-004 *in vivo* sobre la peroxidación lipídica y oxidación proteica basal en plasma, en microsomas hepáticos de ratas y en próstatas de ratas normales y de ratas con HP por T, así como los efectos sobre el sistema antioxidante endógeno en ratas con HP por T mediante la cuantificación del estado antioxidante total del plasma y las actividades de las enzimas superóxido dismutasa y catalasa.

El D-004 produjo una inhibición competitiva y marcada de la  $5\alpha$ -reductasa prostática, sin afectar el enlace de la  $^3H$ -DHT a sus receptores prostáticos. Además, antagonizó no competitivamente la respuesta contráctil inducida por FE en próstatas de ratas, mediada por los ADR- $\alpha_1$ .

El D-004 inhibió la actividad de la 5-lipooxigenasa de modo incompetitivo y marcado y redujo el peso del granuloma de algodón en ratas (modelo de inflamación crónica), efecto potencialmente útil sobre la inflamación crónica vinculada a la HPB. El D-004 redujo la peroxidación lipídica y la oxidación proteica en diversos tejidos y mostró capacidad secuestradora sobre los radicales  $HO^{\bullet}$  y estimuladora del sistema antioxidante endógeno al incrementar el estado antioxidante total del plasma y la actividad de la catalasa. A nivel de próstata, sus efectos antioxidantes fueron más pronunciados en las próstatas de ratas con HP por T que en próstatas normales.

Por tanto, el D-004 debe beneficiar el componente estático y el dinámico de la entidad HPB/STBU, sustentando la expectativa de su eficacia potencial y producir efectos pleiotrópicos (anti-inflamatorios y antioxidantes) que pueden constituir beneficios adicionales sobre el tejido prostático.

El documento de la tesis está conformado por un total de 95 páginas. Contiene también una dedicatoria, los agradecimientos, un listado de abreviaturas, la síntesis y el índice.

El cuerpo de la tesis está conformado por la Introducción que da lugar al problema, la hipótesis, los objetivos generales y específicos, seguida de una secuencia de cuatro capítulos correspondientes a: la Revisión Bibliográfica; los Materiales y Métodos; los Resultados y la Discusión, seguido a continuación, por las Conclusiones, las Recomendaciones y las Referencias Bibliográficas.

El Capítulo 1, Revisión Bibliográfica, incluye 359 referencias, de las cuales 278 (77,4 %) corresponden a la última década (1999-2009) y 175 (48,7 %) al periodo 2004-2009. Aborda el problema clínico de la HPB y su contexto, los factores de riesgo, la etiología y los tratamientos farmacológicos.

El Capítulo 2, Materiales y Métodos, brinda la información básica necesaria del soporte metodológico y material utilizado en el desarrollo de los experimentos.

El Capítulo 3, Resultados, está organizado en una secuencia experimental lógica que responde a los objetivos parciales propuestos de la tesis, lo cual facilita la comprensión del capítulo y su alcance. Los resultados se ilustran en forma de tablas y gráficos, según sea el caso, con un total de 19 tablas y 11 gráficos.

El Capítulo 4, Discusión, consta de 16 páginas en el que se logró hacer una concatenación y discusión crítica adecuada de los resultados, consistente con la bibliografía consultada. Las 9 conclusiones de la tesis se corresponden con los objetivos trazados y recogen los principales hallazgos derivados de los resultados experimentales de la tesis. Finalmente, como rutas futuras de trabajo se plantearon tres recomendaciones derivadas de los resultados.

La novedad de esta investigación se centra en que demuestra por primera vez los mecanismos bioquímicos y farmacológicos que sustentan la eficacia farmacológica del D-004 como candidato terapéutico de la HPB/STBU, que a su vez, resulta una nueva sustancia que ha sido objeto de varias patentes otorgadas. Asimismo, las publicaciones de los resultados en revistas de alto factor de impacto (4) y nacionales (4), hablan también de la originalidad de los resultados y del rigor con que fueron obtenidos. Estos estudios formaron parte de la documentación presentada al Centro para el Control Estatal de los Medicamentos que permitió obtener los permisos para realizar los ensayos clínicos fase I (voluntarios sanos) e iniciar la fase II, aspectos requeridos para su futura aprobación para su uso humano, con los beneficios sociales y económicos derivados de este proceso, de lograrse su aprobación, lo cual requiere aún de la culminación de los estudios clínicos. Debe destacarse que el D-004 proviene de fuentes naturales disponibles a nivel nacional, lo cual resulta coherente con la factibilidad de su producción y con la perspectiva potencial de sustitución de importaciones.