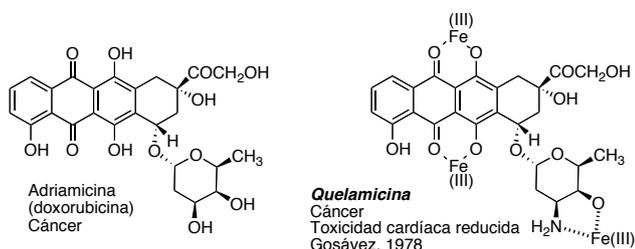


El extraño caso del Norgamen y del Revercan

José Elguero

PRELIMINARES

En el campo de los compuestos anticancerígenos, a principios de los ochenta se publicaron una serie de trabajos según los cuales la adición de una sal férrica a la *adriamicina* (doxorubicina) disminuía considerablemente sus nocivos efectos cardiovasculares.^[1,2,3] El producto era un polvo amorfo al que sus descubridores llamaron *quelamicina* por su supuesta estructura de quelato.



Su estructura real era desconocida, ya que no era posible obtener monocristales, y sus descubridores se limitaban a postular una estructura con dos Fe(III) en forma quelada y el tercero unido al aminoazúcar, la L-daunosamina. Para determinar su estructura el doctor Mario Gosálvez (1940–2014) de la Clínica Puerta de Hierro de Madrid contactó con nosotros en el Instituto de Química Médica (IQM) del



J. Elguero

Profesor de Investigación
"Ad Honorem"
Instituto de Química Médica, CSIC
C-e: iqmbe17@iqm.csic.es

Recibido: 12/11/2018. Aceptado: 22/11/2018.

CSIC. Era el año 1980 y los medios de que disponíamos para estudiar sólidos amorfos no eran los adecuados y fue un grupo de Polonia, en colaboración con el doctor Gosálvez, el que realizó el primer trabajo, que no resultó enteramente satisfactorio.^[4]

Trabajos posteriores aportaron más información,^[5,6,7] pero lo más importante a nivel estructural es que en solución acuosa la *quelamicina* es una mezcla de *adriamicina* y de oxihidróxidos de hierro(III) poliméricos.^[5] A nivel farmacológico la disminución de la cardiotoxicidad no se pudo confirmar, a la vez que aparecían otros efectos indeseables.^[8]

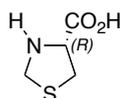
Hoy día la *quelamicina* ha caído en el olvido.

Sirvan estos preliminares para explicar como conocimos al doctor Mario Gosálvez y porque iniciamos una colaboración en el campo de los antitumorales.

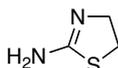
EL NORGAMEN Y EL REVERCAN

La historia del *Norgamen* y del *Revercan* es muy diferente. La *quelamicina* correspondía a una manera de reducir la peligrosidad (la famosa "muerte roja") de un fármaco muy conocido, la doxorubicina. Donde ahora nos adentramos constituyó una verdadera revolución conceptual.

En el año 1980 la mayoría de los diarios españoles dedicaron muchas páginas a un anticanceroso revolucionario, no solo curaba el cáncer de piel, sino que revertía la enfermedad. Invitamos al doctor Gosálvez, al que ya conocíamos por la *quelamicina*, a dar una charla en el IQM. En dicha charla mostró unas imágenes atroces, obtenidas por el doctor Brugarolas, de pacientes con cánceres en la cara y cuello que tratados con *Norgamen* recuperaban su aspecto normal. Tal fue la impresión causada que le propusimos sintetizar nuevas moléculas que él había diseñado.



ácido (*R*)-tiazolidin-4-carbóxico
(L-tioprolina)
Norgamen
Cáncer de la piel



4,5-dihidrotiazol-2-amina
(2-aminotiazolina)
Revercan
Cáncer de vejiga

Norgamen (tioprolina)^[9,10,11,12] y *Revercan* (2-aminotiazolina)^[11,13,14] se desarrollaron en paralelo.

La tioprolina era un compuesto muy conocido que se usaba en Francia desde 1964 con el nombre de *Hepaldine* para el tratamiento de desórdenes hepáticos y biliares,^[15] bien que moderadamente tóxica en muchos aspectos (epilepsia, sordera, temblores, toxicidad renal).^[15,16]

Al principio aparecieron publicaciones demostrando su citotoxicidad *in vitro* en linfocitos,^[17,18,19] pero pronto surgieron muchos trabajos indicando que no solo no revertía el cáncer de piel, sino que carecía totalmente de actividad anticancerosa.^[15,16,20,21,22,23]

Sin embargo, el hecho de que la tioprolina es un potente antioxidante y un secuestrante de radicales óxido nítrico (NO·, relacionados con las diferentes isoformas de la NOS) llevó a estudiar su papel en un tipo de cáncer, el adenocarcinoma esofágico;^[24,25] también ha sido señalado que las personas que ingieren leguminosas que contienen tioprolina muestran protección frente al cáncer de estómago.^[26] Derivados de la tioprolina (2-aryl-4-carboxamidas) han mostrado ser eficaces frente a melanomas.^[27,28]

La 2-aminotiazolina es también un compuesto muy común (neutro o en forma de sales). Su uso como anticanceroso ha sido mucho más limitado y ha despertado mucha menos controversia. El Revercan tiene actividad antitumoral pero carece de propiedades de transformación reversa.^[29]

LAS NUEVAS MOLÉCULAS

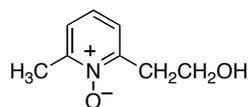
Conservo en una carpeta una serie de moléculas, solo una de ellas con una actividad definida (probablemente, las otras también la tenían, pero no lo recuerdo). Varias corresponden a estructuras desconocidas y algunas claramente extrañas.

El *N*-óxido de piridina, al que el doctor Gosálvez bautizó como *Sinapet* por su supuesto carácter de inhibidor del apetito, no es conocido (hay un medicamento con ese nombre y esa indicación pero con una estructura totalmente diferente). La *N*-aminotiazolidina es una hidracina cuya estructura parece sencilla y fácil de preparar pero que no es conocida. La fenantrolina es comercial pero no hay ninguna referencia sobre ella en la base de datos Scifinder. El producto más corriente es el *N*-aminopiridinio en forma de zwitterion.^[30,31] Finalmente, aunque los químicos son capaces de sintetizar cualquier molécula, incluidas las que violan alguna regla empírica, la sal de diazonio de un compuesto azo parece una estructura poco atractiva, tanto desde el punto de vista químico como farmacológico.

¿Ensayará alguien algún día las nuevas moléculas del doctor Mario Gosálvez?

CONCLUSIONES

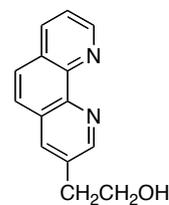
Quizá si el *Norgamen* y el *Revercan* no hubiesen despertado tanta esperanzas (en 1980 el cáncer era mucho más temible que hoy día) y se hubiesen seguido los protocolos bien establecidos para el desarrollo de cualquier medicamento, la decepción no hubiese sido tan terrible y quizá, convenientemente modificados, se hubiese podido llegar a algo útil.



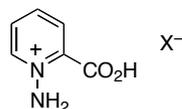
2-(2-hidroxiethyl)-6-metilpiridina 1-óxido
Sinapet (otro medicamento
lleva ese nombre)
Obesidad



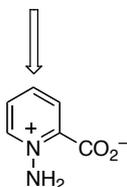
tiazolidin-3-amina
SciFinder = 0



1,10-fenantrolin-3-etanol
CAS RN = 1000550-65-1
Comercial

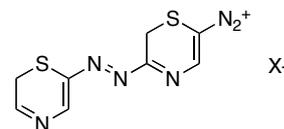


1-amino-2-carboxypyridinio



1-aminopiridinio-2-carboxilato

CAS RN = 120332-59-4



(*E*)-3-((2*H*-1,4-thazin-6-il)diazenil)-
2*H*-1,4-tiazina-6-diazonio
SciFinder = 0

CIENCIA

Expectativa mundial ante los nuevos fármacos anticancerosos

ALFONSO GARCIA PEREZ

Una oleada de llamadas telefónicas y cartas está siendo provocada por el anuncio, hecho por los medios de comunicación de masas, desde diversos puntos del planeta, de que nuevos productos químicos pueden estar a punto de resolver una de las más tremendas pesadillas de la humanidad actual: el cáncer. La atención despertada en todo el planeta por el Interferon, el AU-8 soviético, el Norgamen español o la droga israelí de David Rubin, son sólo un ejemplo de la activación internacional de la investigación científica para erradicar el cáncer, esta vez, a través de una de las más prometedoras vías de trabajo, la basada en la quimioterapia.

La lucha contra el cáncer ofrece varias alternativas, pero actualmente se trabaja en todo el mundo en estas direcciones: cirugía, quimioterapia, empleo de radiactividad e inmunología. Todavía no se ha potenciado, sin embargo, a gran escala, la vía psicosomática, pese a que numerosos especialistas del campo de la psicología de las profundidades han apuntado la idea de que problemas de tipo emocional, como la depresión, propia de personas jubiladas o que han perdido el *objeto amoroso* o el sentido de la vida, podrían ser agentes activadores de ese proceso de autodestrucción orgánica que es el cáncer.

Pero, consideraciones psicoanalíticas al margen, en el campo de la terapéutica objetiva y verificable contra el cáncer, propia de las ciencias empíricas, se constata que una de cada tres personas afectadas de cáncer puede alcan-

zar la curación. La vía quirúrgica y la radiológica han encontrado, al parecer, su techo. Un eminente especialista soviético declaraba recientemente a EL PAIS que las posibilidades técnicas de la cirugía, mediante la extirpación de las masas tumorales, encuentran su techo en las limitaciones de la instrumentación quirúrgica, incluida la microscópica, y de las posibilidades de supervivencia de los pacientes a esas verdaderas *carnicerías* que son algunas intervenciones en personas cancerosas.

El reto bioquímico

El reto planteado, pues, a la investigación es el de la bioquímica: la elaboración de productos que ayuden al organismo, bien a destruir las células cancerosas, bien a reconstruirlas o bien a inmunizar al organismo frente a su posible aparición. Y aquí es

donde incide el reciente anuncio mundial de la creación de nuevos y esperanzadores productos. ¿Estamos, tal vez, ante un nuevo bombardeo de productos mágicos, *soluciones milagrosas*, que encubren otras carencias? ¿Por qué no siendo el cáncer ni la única ni la más grave causa de mortalidad, suscita ese terror colectivo? ¿Por qué no plantear con el mismo rigor la lucha contra el tabaquismo, el alcoholismo, la accidentalidad o los problemas cardiovasculares?

Abandonemos de nuevo la psicología y volvamos a la praxis de los laboratorios. El científico español Mario Gosálvez, creador del producto Norgamen, que inicia la revolucionaria vía quimioterapéutica de intentar que las células cancerosas dejen de serlo, en lugar de destruirlas y, con ellas, destruir también el debilitado organismo del paciente, acaba de declarar en el semanario *Interviú* algo así como una llamada de esperanza a los enfermos expresada en la frase «Aguanten, aguanten. En cinco años les curamos.»

Norgamen nos remite, de un modo relativamente similar, aunque distinto, al costosísimo Interferon y al esperanzador producto soviético AU-8, del que informó el pasado domingo el corresponsal de EL PAIS en Moscú, **Ismael López Muñoz**. A raíz de la publicación en nuestro diario de la

noticia de que millones de ciudadanos están siendo curados de cáncer en la URSS, decenas de personas se han dirigido a EL PAIS solicitando más información. La embajada soviética en Madrid ha facilitado la poca información de que disponía a estas personas y algunas de ellas han optado por solicitar que sea la embajada española en la URSS la que se ocupe de recabar más información de las autoridades sanitarias de aquel país. Hemos podido saber que se pueden dirigir a B/OSA. Medexport, en la ciudad de Moscú-113461, calle Ul. Kvjobka, 31. Teléfono 1210154.

Ahí están, pues, los nuevos fármacos contra el cáncer. Sólo la constante experimentación con estos y otros similares dará la respuesta definitiva a la petición mundial de solución al problema.

El común denominador de estos productos tal vez sea que se plantean la lucha contra el cáncer no en términos de destruir lo destruido, sino de repararlo. Norgamen, actuando sobre la membrana celular, puede devolver la normalidad a la célula cancerosa. Interferon interfiere el desarrollo del maligno mal y AU-8, sustancia hidrolítica natural que contiene casi todos los compuestos bioquímicos y moleculares que son indispensables para la existencia normal del organismo, ayuda a éste a sobrevivir. Una vía común dentro de la quimioterapia: ayudar al organismo a salir adelante por sí mismo, o, en palabras de Mario Gosálvez, «hacer que el cáncer sea un proceso reversible».

El País, 14 de abril de 1980

Pero proponer “hacer que el cáncer sea un proceso reversible”: era algo extremadamente peligroso. A pesar de ello, tan tarde como en 1982, el gran Aberto Sols escribió en *El País* (18 de octubre) cosas como “aunque alguien en España, como el doctor Gosálvez, jefe del servicio de bioquímica experimental de la Clínica Puerta de Hierro, de Madrid, y descubridor del Norgamen, piense, a contracorriente del resto de los investigadores españoles y enarbolando un radical optimismo, que el plazo fijado por Nixon, y que termina en 1986, marcará el comienzo de la nueva era esperada: “Esa fecha –dice–, no está explícita, pero todo el mundo lo sabe, y los norteamericanos en particular la tienen muy presente. Por otra parte, creo que ya existe la masa crítica de conocimientos necesarios para que dentro de ese plazo podamos dar el salto”.

En esta historia se han omitido, por razones obvias, todos los detalles personales lo cual, inevitablemente, hace el relato más difícil de entender. Aún así, nos parece que la historia merecía ser contada. Es la historia de una gran

esperanza fallida y el fracaso es tan grande que se ha tratado y en gran parte conseguido que poca gente lo conozca. Han pasado cuarenta años y quedan pocos testigos de los sucesos aquí resumidos. Creo que es algo que no puede volver a ocurrir. Ni nuestra ciencia ni nuestra sociedad hoy día tolerarían algo similar.

REFERENCIAS

- [1] Quelamycin, a new derivative of adriamycin with several possible therapeutic advantages. M. Gosálvez, M. F. Blanco, C. Vivero, F. Vallés, *Eur. J. Cancer* **1978**, *14*, 1185-1190.
- [2] Preliminary Evaluation of a Phase I Clinical Study of Quelamycin. H. Cortés, J. Vicente, L. Baena, J. Otero, M. Gosálvez, *Eur. J. Cancer* **1978**, *14*, 1359-1361.
- [3] Quelamycin: A Summary of Phase I Clinical Trials. H. Cortés-Funes, H. Brugarolas, M. Gosálvez, *Recent Results Cancer Res.* **1980**, *74*, 200-206.

- [4] Mössbauer, Magnetic and Thermogravimetric Studies of Adriamycin Ferric Complexes. H. Kozłowski, K. Drabent, H. Szyszczak, M. Gosálvez, *Inorg. Chim. Acta* **1982**, *66*, 189-192.
- [5] Iron(III)-Adriamycin and Iron(III)-Daunorubicin Complexes: Physicochemical Characteristics, Interaction with DNA, and Antitumor Activity. H. Beraldo, A. Garnier-Suillerot, L. Tosi, F. Lavelle, *Biochem.* **1985**, *24*, 284-289.
- [6] Electron Paramagnetic Resonance and Mössbauer Studies of Metal Chelation by Adriamycin. J. L. Zweier, A. Levy, *Magn. Reson. Chem.* **1995**, *33*, S114-S122.
- [7] The Interactions of Fe³⁺ Ions with Adriamycin Studied by ⁵⁷Fe Mössbauer and Electronic Spectroscopies. F. Capolongo, M. Giomini, A. M. Giuliani, B. F. Matzanke, U. Rosso, A. Silvestri, A. X. Trautwein, R. Barbieri, *J. Inorg. Biochem.* **1997**, *65*, 115-122.
- [8] Murine Metabolism and Disposition of Iron:Adriamycin Complexes- M. J. Egorin, R. E. Clawson, L. A. Ross, R. D. Friedman, S. D. Reich, A. Pollak, N. R. Bachur, *Cancer Res.* **1983**, *43*, 3253-3262.
- [9] Restoration of "contact inhibition" in tumor cells in tissue culture by treatment with thiazolidine-4-carboxylic acid. M. Gosálvez, C. Vivero, I. Álvarez, *Biochem. Soc. Trans.* **1979**, *9*, 191-192.
- [10] Treatment of cancer by an induced of reverse transformation. A. Brugarolas, M. Gosálvez, *The Lancet* **1980**, *315*, Issue 8159, 68-70.
- [11] Preliminary Clinical Results with Norgamen (Thioprolina) and Rvercan (2-amino-2-thiazoline) - The First Inducers of Reverse Transformation. A. Brugarolas, M. Gosálvez, *Recent Results Cancer Res.* **1982**, *80*, 346-350.
- [12] Treatment of Leukemia 1210 intravenous transplants with tumor modifiers, redoubt cytotoxics and minor tranquilizers. M. Gosálvez, M. Blanco, M. Bueno, R. Balaguer, en *Amino Acids. Chemistry, Biology and Medicine*. Ed. G. Lubec, G. A. Rosenthal, ESCOM, Leiden, **1990**, 704-711.
- [13] Norgamen and Revercan - The 1st 2 inducers of reverse transformation (transrecers) in anti-cancer therapy. M. Gosálvez, *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.* **1980**, *21*, 132.
- [14] Preliminary clinical-results with Norgamen (thioprolina) and Revercan (2-amino-2-thiazoline) - The 1st inducers of reverse transformation. A. Brugarolas, M. Gosálvez, *Recent Res. Cancer Res.* **1982**, *80*, 346-350.
- [15] Thioprolina. R. Garnier, F. Conso, M. L. Efthymiou, E. Fournier, *The Lancet* **1980**, *315*, Issue 8164, 365.
- [16] Thioprolina toxicity. S. Nasca, V. Galichet, J. C. Jardillier, E. Garbe, P. Coninx, *The Lancet* **1981**, *317*, Issue 8223, 778.
- [17] Effect of Thiazolidine-4-Carboxylic Acid (Thioprolina) on Sister Chromatid Exchanges in CHO cells and Human Lymphocytes, and on the Kinetics of Human Lymphocytes In Vitro. J. R. Teyssier, *Cancer Gen. Cytogen.* **1982**, *6*, 237-241.
- [18] Cytostatic Influence of Thioprolina on Peripheral Lymphocyte of Healthy Persons and Non-Hodgkin's Lymphoma Patients. T. Rozmysłowicz, *Haematol. Blood Transfus.* **1989**, *32*, 127-130.
- [19] Effect of thioprolina in vitro on selected functions of peripheral blood lymphocytes from healthy persons and patients with limpho-proliferative syndromes. T. Rozmysłowicz, *Acta Haematol. Pol.* **1991**, *22*, 208-222.
- [20] Toxicological study and phase I study of thioprolina on inducer reverse transformation. Y. Sahai, K. Imai, T. Ibuka, M. Hayahawa, *Proc. Congr. Jap. Soc. Canc. Therapy Tokyo* **1980**, pp. 595-596.
- [21] Thioprolina (norgamen): A useless drug in the treatment of squamous cell carcinoma. P. Alberto, *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* **1981**, *17*, 1061-1062.
- [22] Lack of reverse transformation after treatment of A 549 human alveolar carcinoma cells with thioprolina. O. Rigaud, J. Coppey, H. Magdelenat, *Cancer Lett.* **1983**, *20*, 93-96.
- [23] Pilot study on the treatment with thioprolina of 24 small animals with tumors. R. L. Grier, D. F. Merkle, J. A. Roth, *Am. J. Vet. Res.* **1984**, *45*, 2162-2166.
- [24] Thioprolina inhibits development of esophageal adenocarcinoma induced by gastroduodenal reflux in rats. H. Kumagai, K. Mukaisho, H. Sugihara, K. Miwa, G. Yamamoto, T. Hattori, *Carcinogenesis* **2004**, *25*, 723-727.
- [25] Ingestion of thioprolina suppresses rat esophageal adenocarcinogenesis caused by duodeogastroesophageal reflux. S. Sasaki, K. Miwa, T. Fujimura, M. Oba, T. Miyashita, S. Kinami, *Oncology Rep.* **2007**, *18*, 1443-1449.
- [26] Formation of thiazolidine-4-carboxylic acid (thioprolina), an effective nitrite-trapping agent in human body, in *Parkia speciosa* seeds and other edible leguminous seeds in Thailand. W. Suvachittanont, Y. Kurashima, H. Esumi, M. Tsuda, *Food Chem.* **1996**, *55*, 359-363.
- [27] Synthesis, in vitro structure-activity relationship, and in vivo studies of 2-arylthiazolidine-4-carboxylic acid amides as anticancer agents. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 477-495.
- [28] Esta nota es literalmente el comentario de un censor; ha sido añadida por la información que aporta: «Entiendo que las moléculas específicas tienen capacidad antioxidante e interferirían con el sistema ROS del retículo endoplasmático, si bien en el artículo inserto de El País se menciona que se asociaban a la membrana celular. En cualquier caso, en el caso específico del melanoma (al que se refiere principalmente el artículo), los avances en terapia inmunológica son tan espectaculares que se puede hablar ya de una cura efectiva. Prueba de ello es que el premio Nobel de Medicina o Fisiología de 2018 ha recaído en el profesor James P. Allison (Universidad de Texas, Austin), precisamente por sus trabajos en inmunoterapia y melanoma».
- [29] M. J. Pine, E. A. Mirand, J. L. Ambrus, F. G. Bock, Antitumor studies of 2-amino-2-thiazoline and other tumor-modifying agents. *J. Urol.* **1984**, *132*, 197-198.
- [30] Selective dimerizations of substituted N-aminopyridinium salts and their benzologs. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3062-3068.
- [31] New Ligands That Promote Cross-Coupling Reactions between Aryl Halides and Unactivated Arenes. Y. Qiu, Y. Liu, K. Yang, W. Hong, Z. Li, Z. Wang, Z. Yao, S. Yiang, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3556-3559.