VISIÓN DE CONJUNTO DE LA QUIMIOTERAPIA:

BASES DE LA QUIMIOTERAPIA

Rafael Martínez Martínez

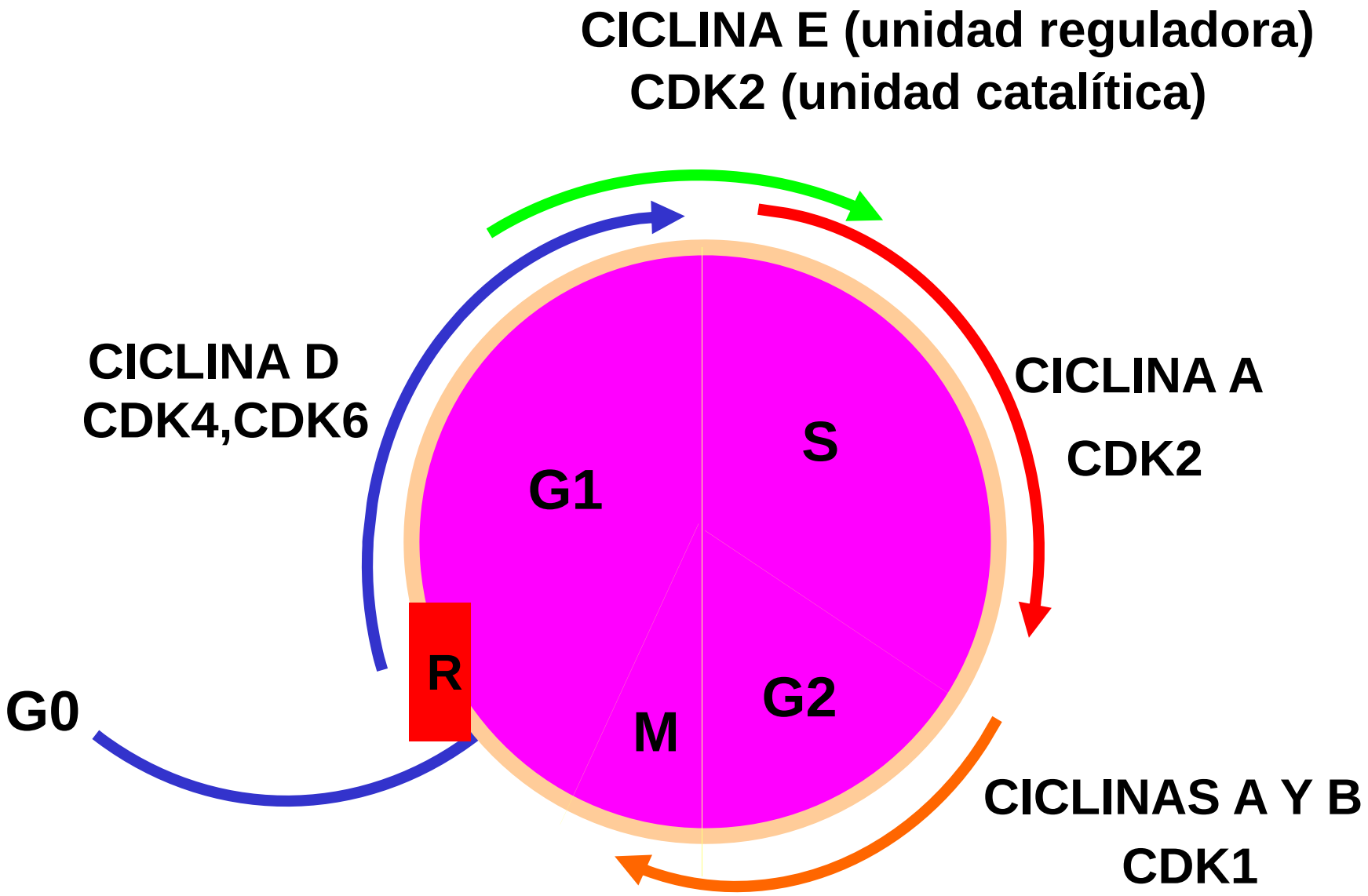
SERVICIO DE HEMATOLOGIA Y HEMOTERAPIA.
HOSPITAL CLÍNICO DE SAN CARLOS

BASES DE LA QUIMIOTERAPIA

La eficacia de los fármacos antineoplásicos depende de:

- Las características proliferativas de las células tumorales
- Estos fármacos modifican temporalmente la conducta proliferativa de las células normales y neoplásicas
- Es preciso conocer la cinética celular
- Los mecanismos por los que los fármacos inciden la cinética celular
- Sólo las células en período proliferativo añaden masa tumoral:
- Proceso secuencial: Crecimiento y división

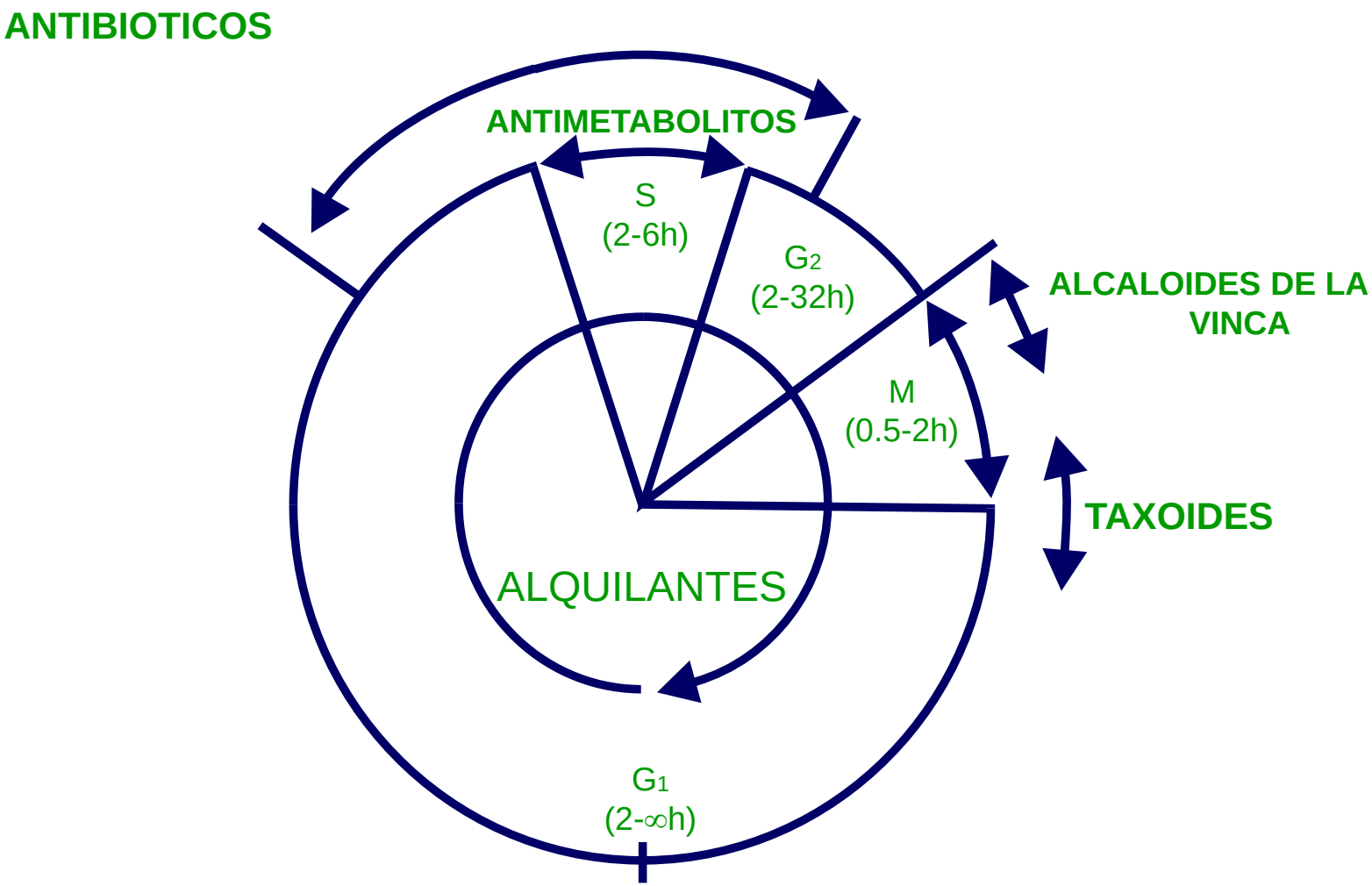
CONTROL DEL CICLO CELULAR

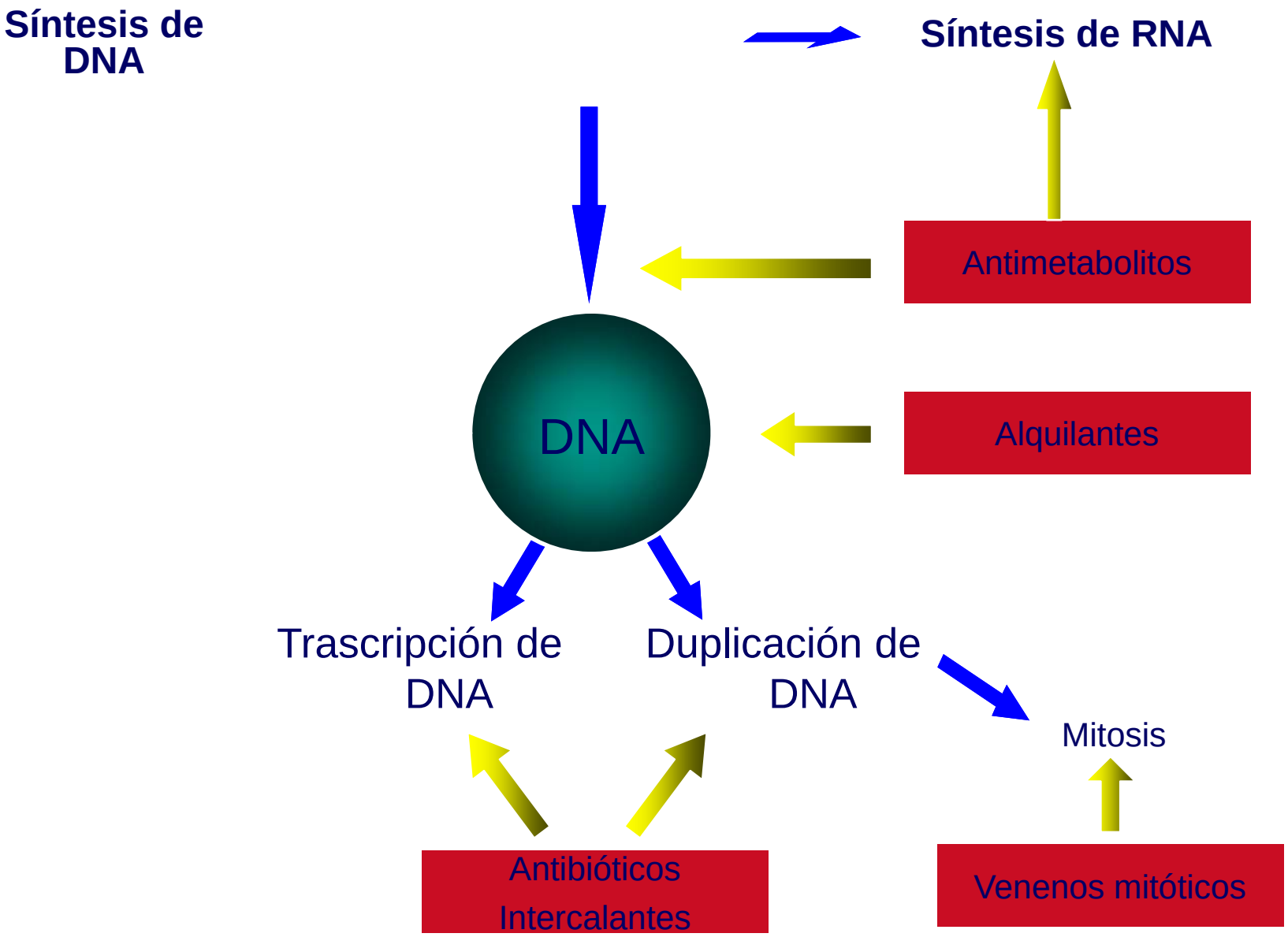


AGENTES QUIMIOTERÁPICOS

- ANTIMETABOLITOS
  - síntesis DNA y RNA
- ANTIBIÓTICOS INTERCALANTES
  - impiden la duplicación del DNA
- AGENTES ALQUILANTES:
  - cruzamientos DNA y reparación DNA
- AGENTES ANTIMICROTÚBULOS:
  - bloquean polimerización o despolimerización tubulina
- INHIBIDORES TOPOISOMERASA:
  - inhiben la topoisomerasa II
- MISCELÁNEA

CICLO CELULAR




Síntesis de DNA
Síntesis de RNA
Antimetabolitos
DNA
Alquilantes
Trascripción de DNA
Duplicación de DNA
Mitosis
Antibióticos Intercalantes
Venenos mitóticos

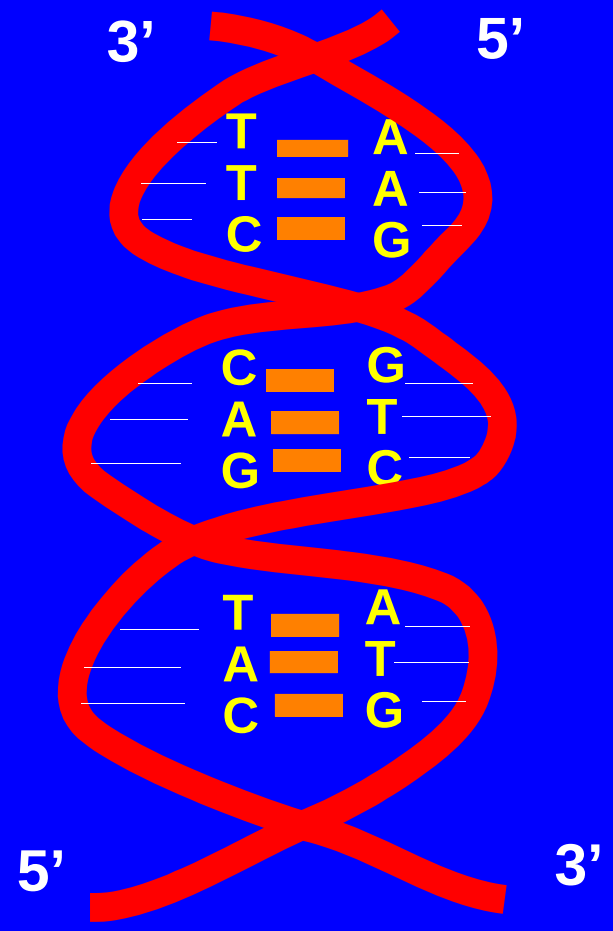
AGENTES ALQUILANTES

enlaces covalentes

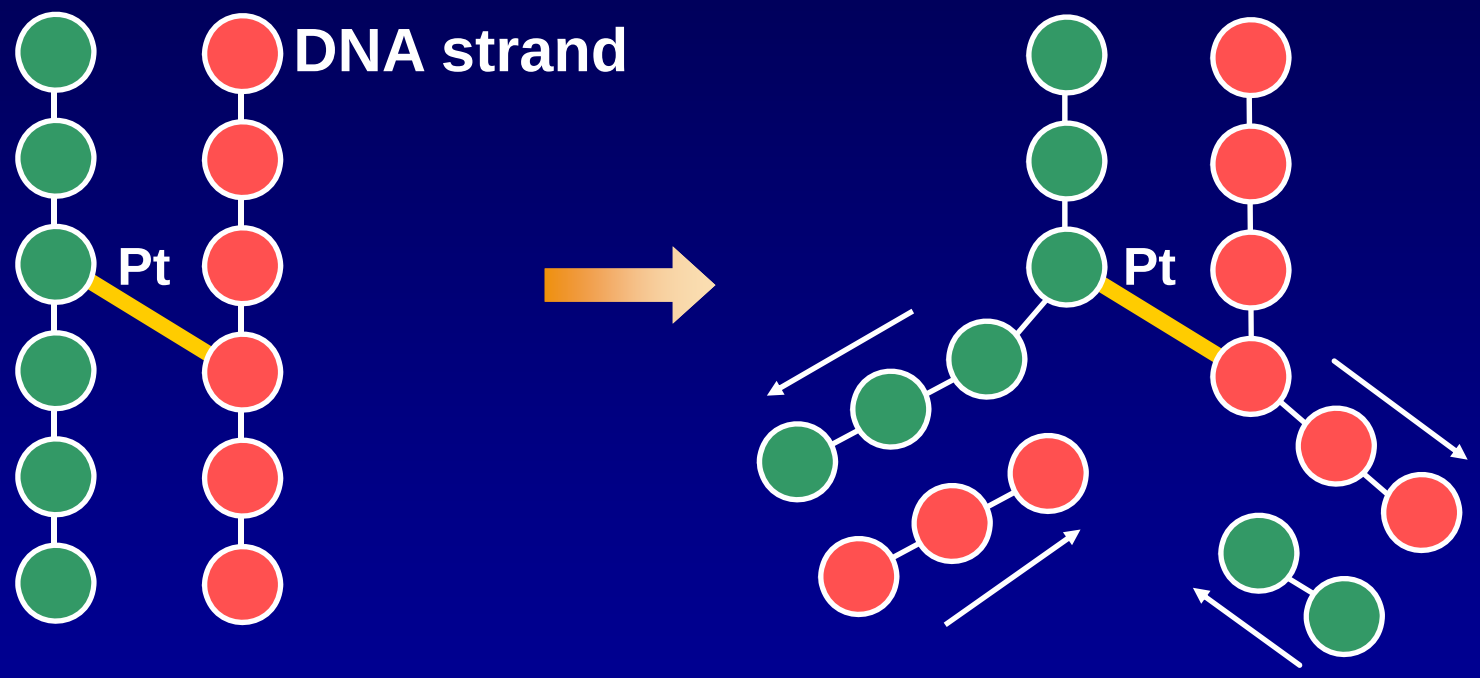
(cruzamientos DNA y reparación DNA)

1) CICLOFOSFAMIDA
2) IFOSFAMIDA
3) MELFALAN
4) BUSULFAN
5) NITROSOUREAS
6) THIOTEPA
7) PLATINOS

- CDDP, LOHP, CARBO



ALQUILANTES: MECANISMO DE ACCIÓN

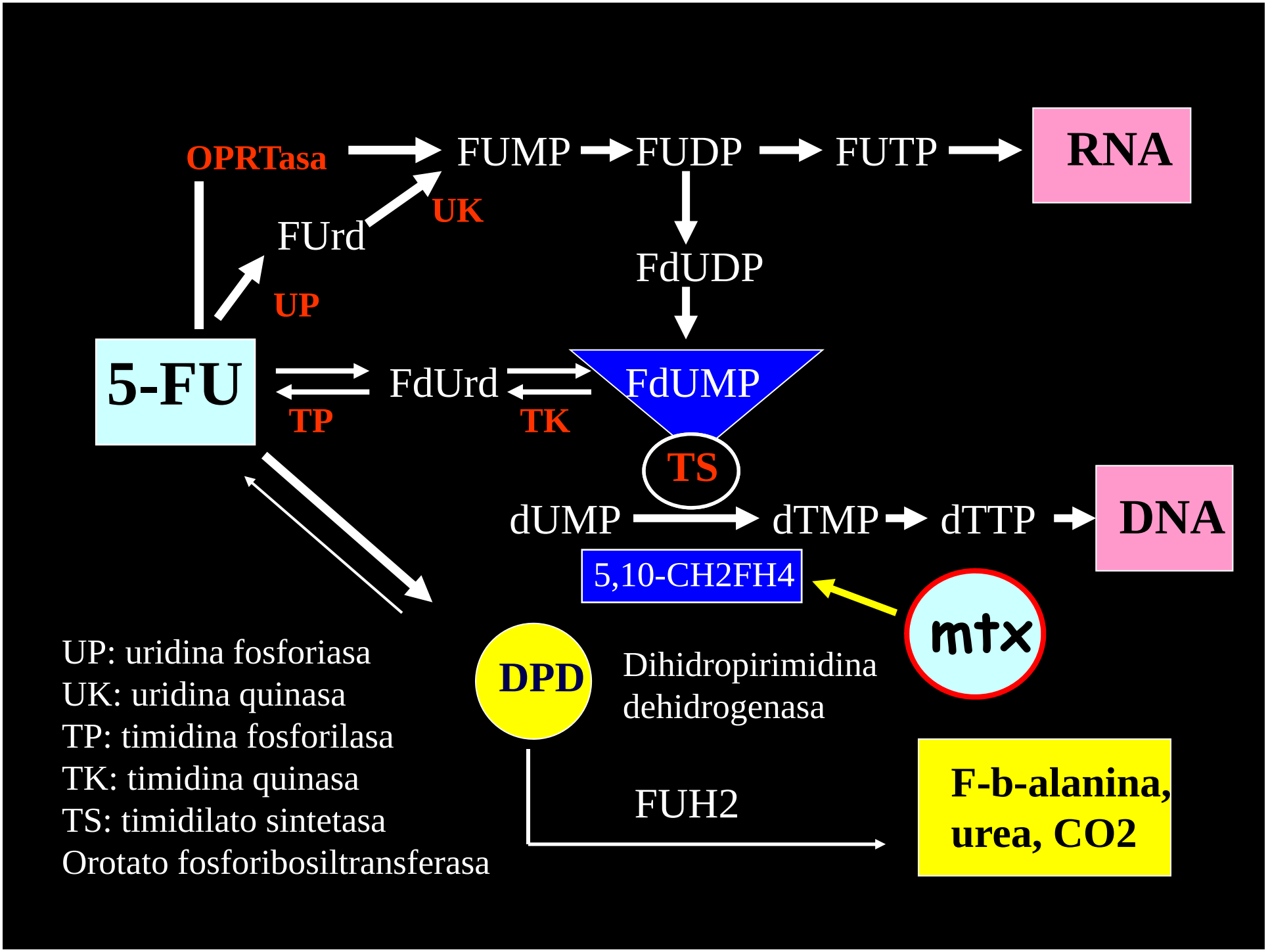


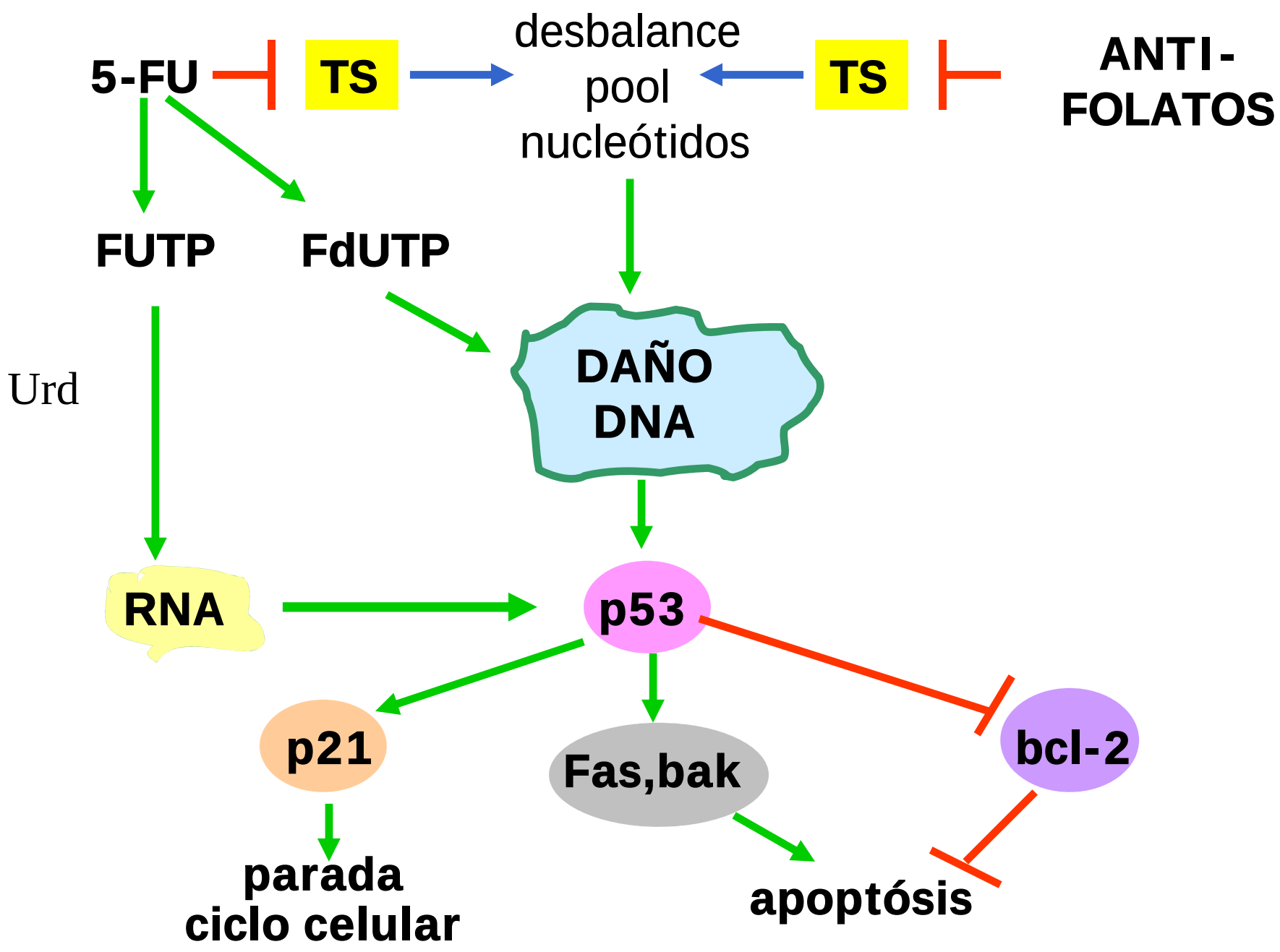
Replicación alterada

ANTIMETABOLITOS

interfieren síntesis DNA y RNA
(purinas y pirimidinas)

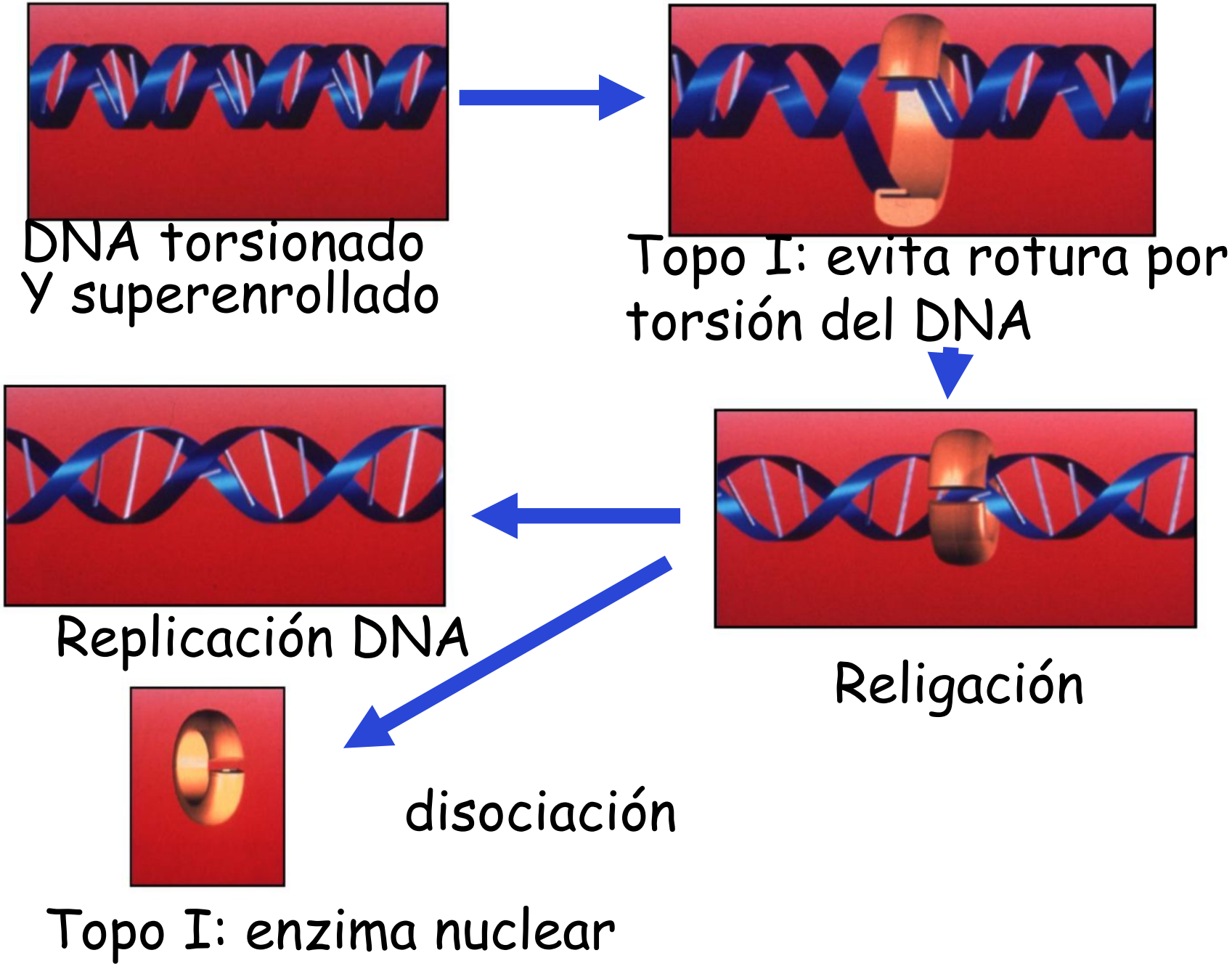
- ANTIFOLATOS: (MTX, Tomudex)
- FLUOROPIRIMIDINAS
  - 5-FU, UFT, Capecitabina
- CITARABINA
- PEMETREXED
- GEMCITABINA
- THIOPURINAS (6-mercaptopurina)
- HIDROXIUREA


OPRTasa
FUMP
FUDP
FUTP
RNA
UK
FUrd
FdUDP
UP
5-FU
FdUrd
FdUMP
TP
TK
TS
dUMP
dTMP
dTTP
DNA
5,10-CH2FH4
mtx
DPD
Dihidropirimidina dehidrogenasa
FUH2
F-b-alanina, urea, CO2
UP: uridina fosforiasa
UK: uridina quinasa
TP: timidina fosforilasa
TK: timidina quinasa
TS: timidilato sintetasa
Orotato fosforibosiltransferasa

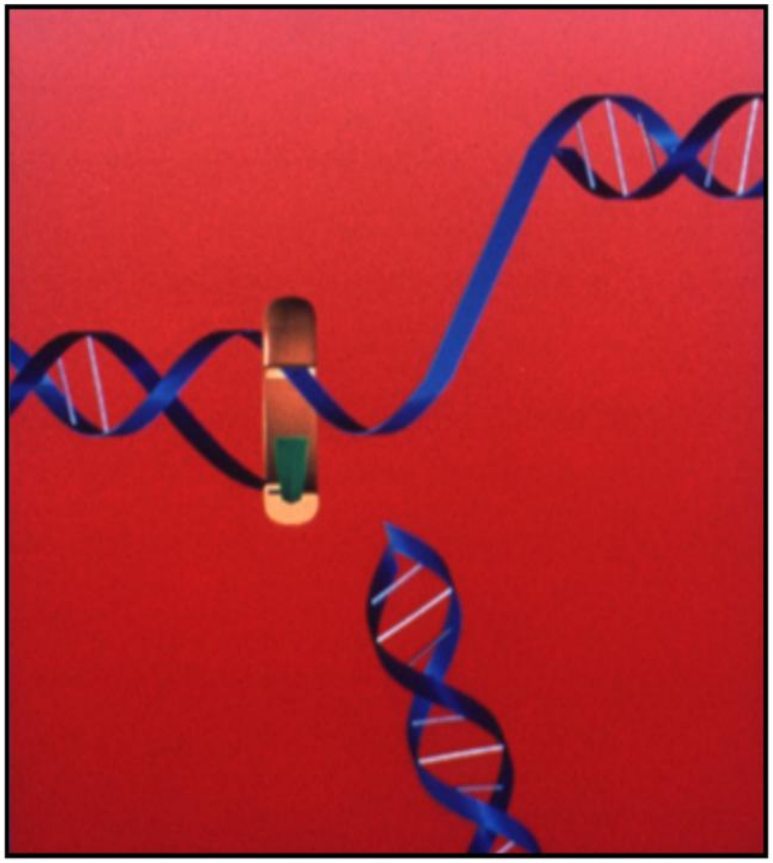

5-FU
TS
desbalance
pool
nucleótidos
TS
ANTI-
FOLATOS
FUTP
FdUTP
Urd
DAÑO
DNA
RNA
p53
p21
Fas,bak
bcl-2
parada
ciclo celular
apoptósis

INHIBIDORES TOPOISOMERASAS

- EPIPODOFILOTOXINAS (Etopósido)
- ANÁLOGOS CAMPTOTECINA
- ANTIBÓTICOS ANTITUMORALES
  - Antraciclinas
  - Mitoxantrone
  - Actinomicina D
  - Bleomicina


DNA torsionado
Y superenrollado
Topo I: evita rotura por
torsión del DNA
Replicación DNA
Religación
disociación
Topo I: enzima nuclear

Inhibidores de Topo I



Impiden la religación

↓

Parada ciclo celular

↓

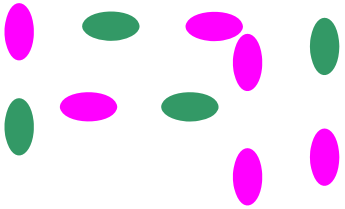
Muerte celular

AGENTES ANTIMICROTÚBULOS

Inhibición Polimerización:

- **Colchicine**
- **Vinca alkaloids**

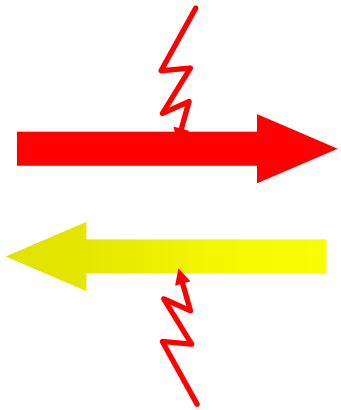
Tubulin



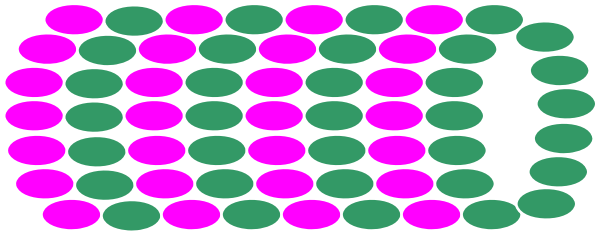
proteina
dimérica

α

β



Microtubule



20nm

formas
polimerizadas

Inhibición Depolimerización

- **Taxoids**

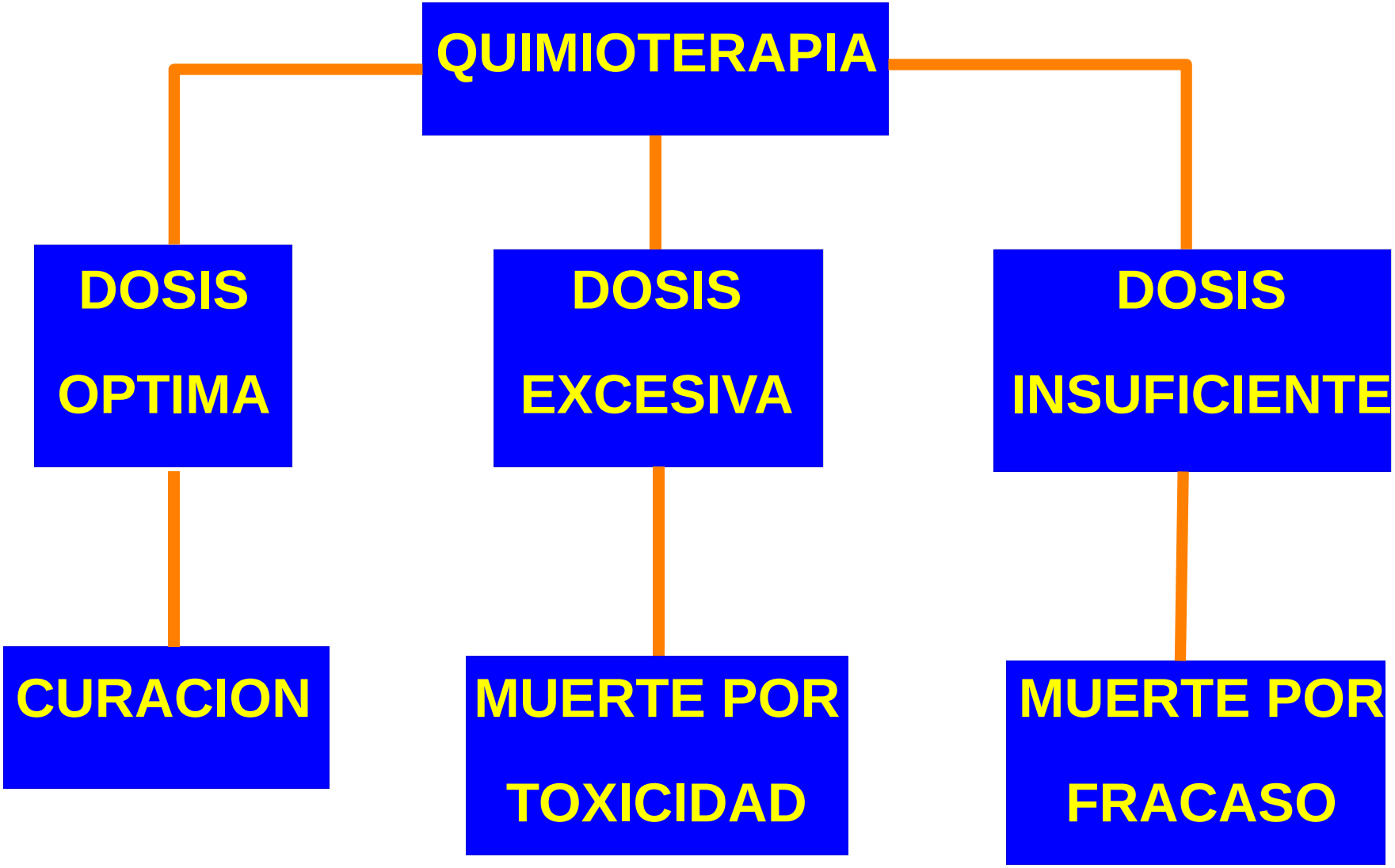
PRINCIPIOS POLIQUIMIOTERAPIA

- FÁRMACOS ACTIVOS EN MONOQUIMIOTERAPIA
- DIFERENTE MECANISMO DE ACCIÓN
- TOXICIDADES LIMITANTES DIFERENTES

Fármacos quimioterápicos

Tabla 4. Fármacos quimioterápicos utilizados en clínica.

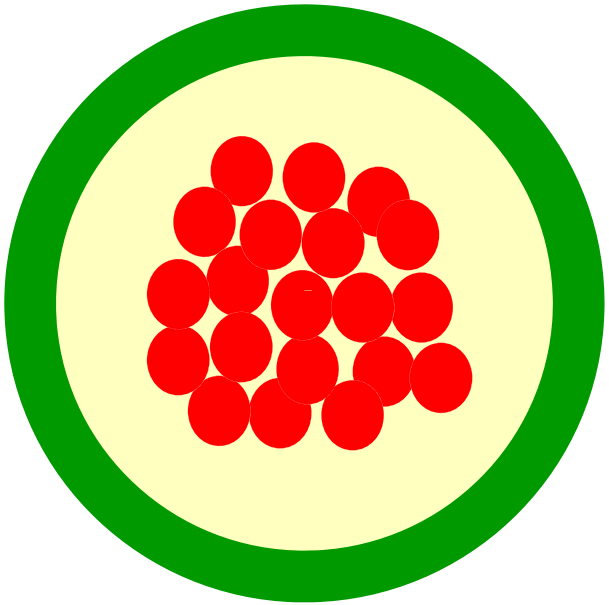
Clase de compuesto	Mecanismo de acción	Compuestos prototipo	Impacto en el ciclo celular
Agentes que dañan el DNA	Inducción de alquilación de DNA o entrecruzamiento clastogénico	- Cisplatino - Mostazas nitrogenadas - Ciclofosfamida - Clorambucilo	Parada en G1/S o apoptosis mediada por p53 o parada en G2/M. Regulación de p21 y secuestro de PCNA
Inhibidores de microtúbulos	Inhibición de polimerización de tubulina e interrupción de formación del huso	- Taxol/paclitaxel - Nocodazol - Vincristina/vinblastina	Parada en el punto de control de ensamblamiento del huso mitótico
Depleción de ribonucleótidos	Análogos de nucleósidos de purina que inhiben: - DNA polimerasa - Ribonucleótido reductasa - Elongación cadena DNA	- Hidroxiurea - Gemcitabina - Difluorodesoxiuridina	Aumento de p21 inducido por p53 y parada en punto de control G1. Muerte celular de células defectuosas que pasan a fase S
Antimetabolitos	Inhibición de la timidilato sintasa y de la síntesis de DNA	- Metotrexato - Arabinósido de citosina - 5-Fluorouracilo	Parada en puntos de control de S y G2/M mediada por p53
Inhibidores de la topoisomerasa	Inhibición de la DNA topoisomerasa y de la replicación de DNA	- Camptotecina - Etopósido - Bufalina	Daño en fase S que causa parada en puntos de control de fase S y G2/M. Aumento de p16 y parada en G1/S


QUIMIOTERAPIA
DOSIS OPTIMA
DOSIS EXCESIVA
DOSIS INSUFICIENTE
CURACION
MUERTE POR TOXICIDAD
MUERTE POR FRACASO

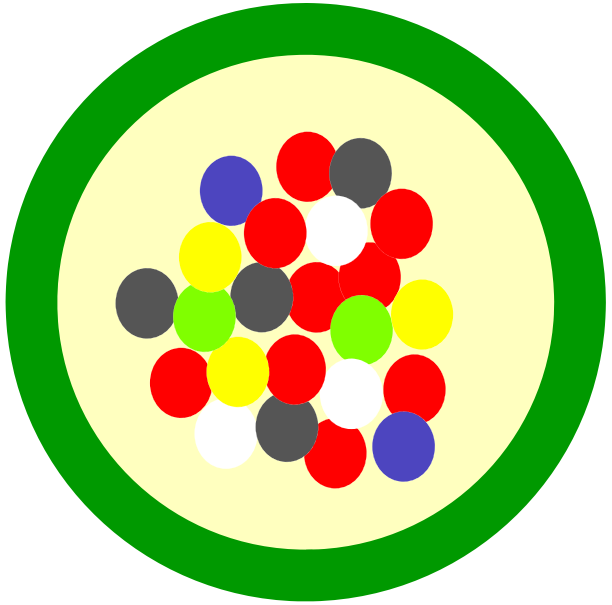
QUIMIOTERAPIA LIMITACIONES

- EFECTOS SECUNDARIOS
- RESISTENCIA A LA QT

HETEROGENEIDAD CELULAR

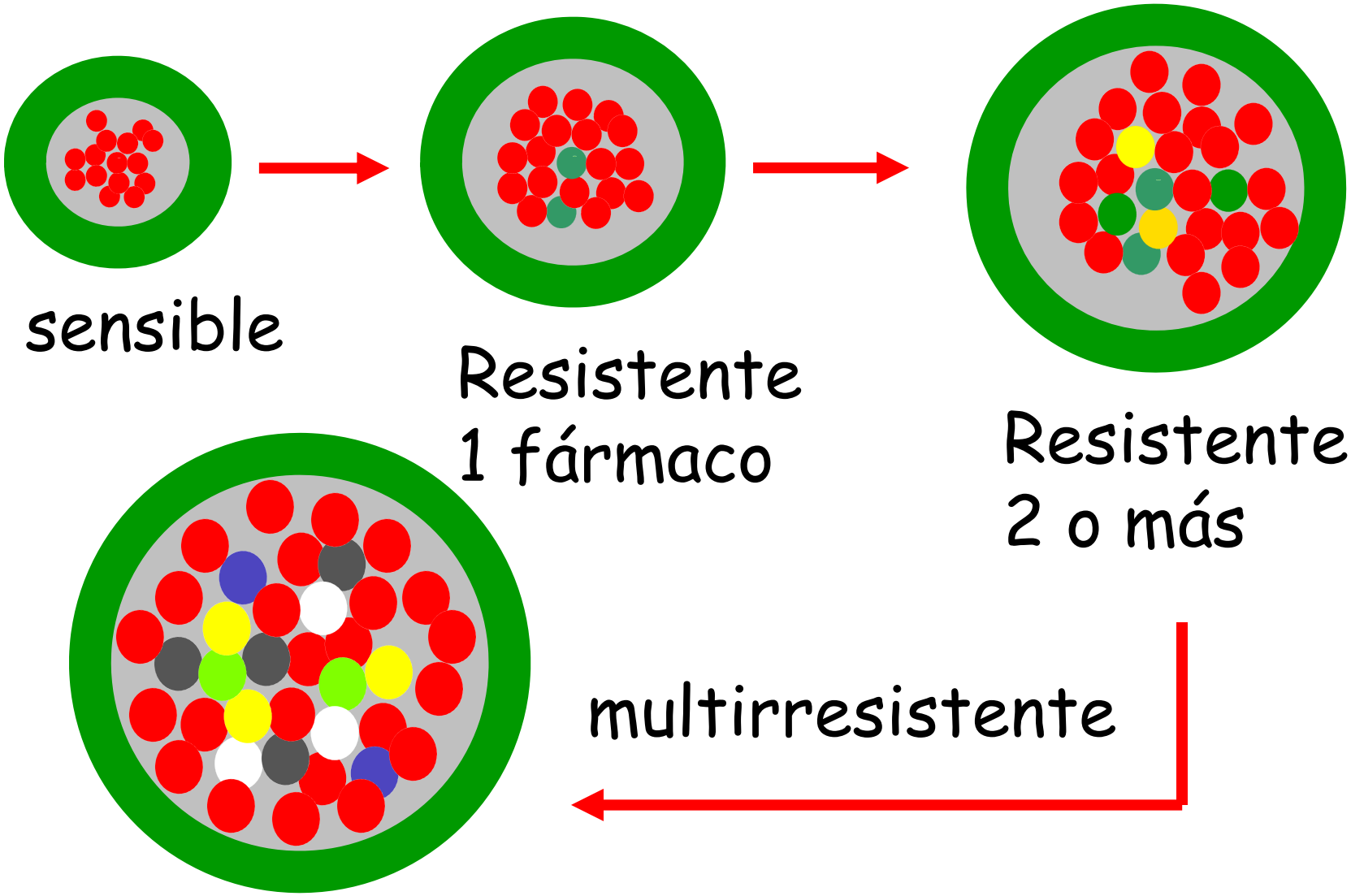


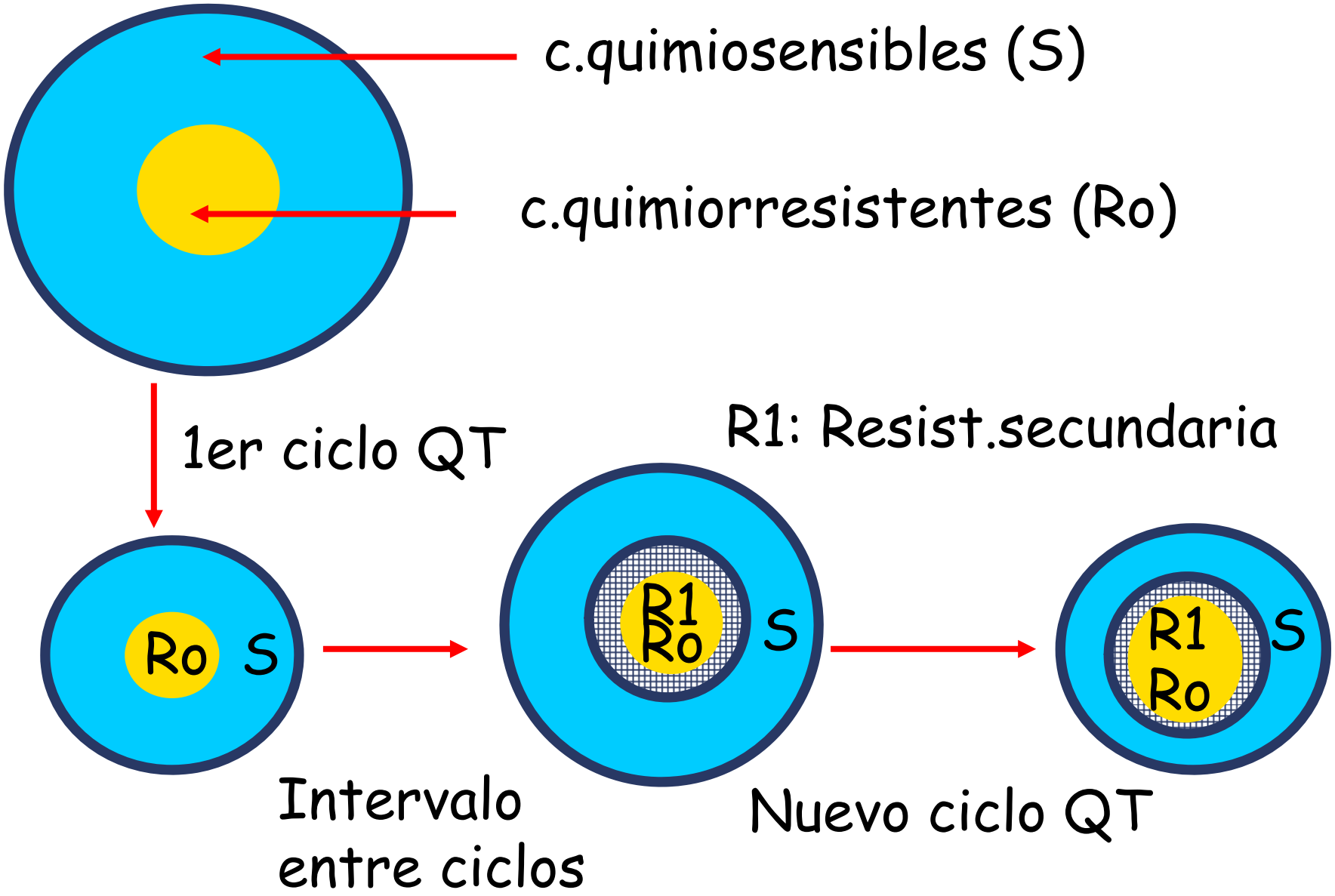
TUMOR HOMOGÉNEO



TUMOR HETEROGÉNEO

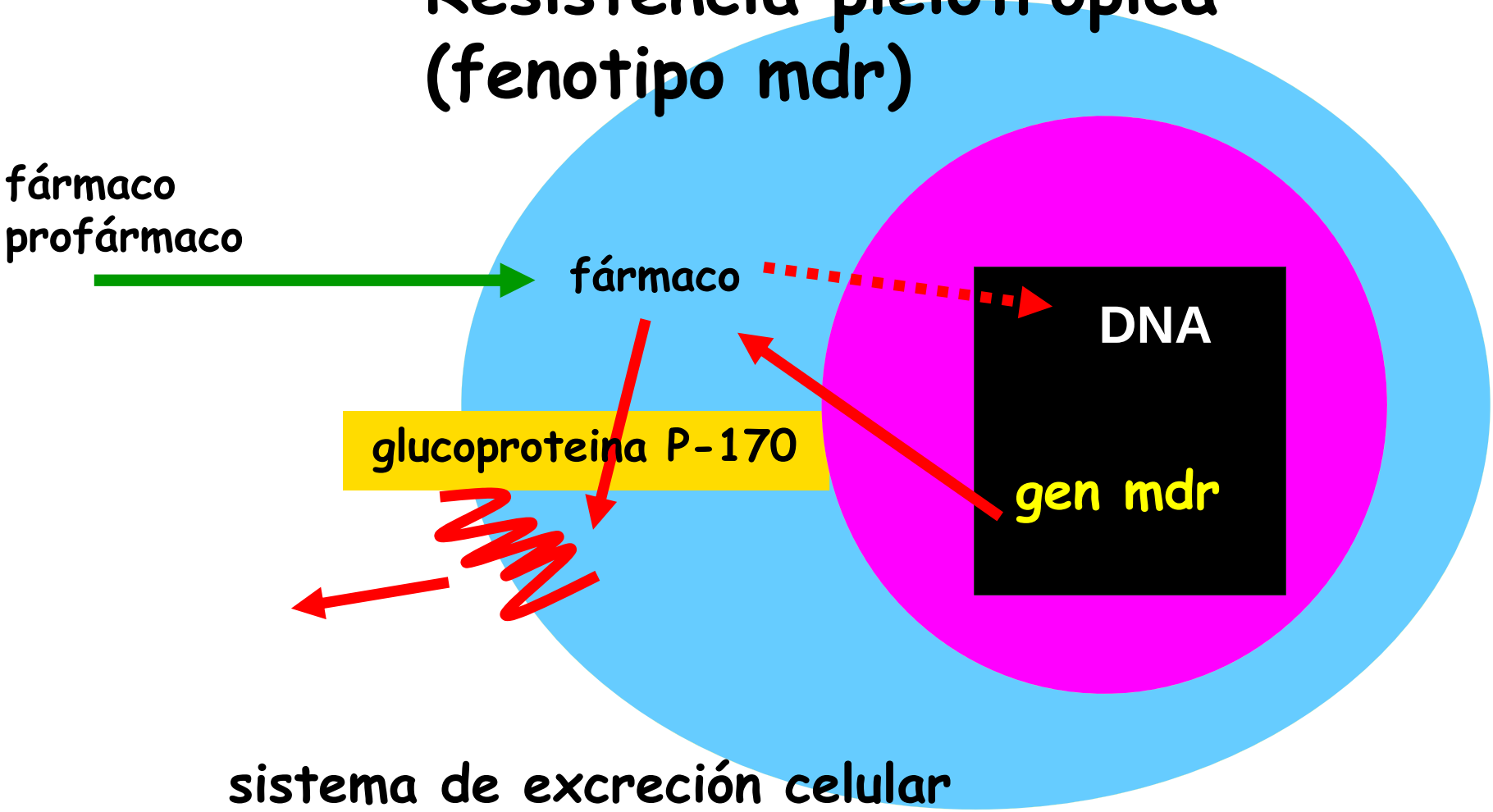
Modelo mutación somática de resistencia
Goldie-Coldman 1979




c.quimiosensibles (S)
c.quimiorresistentes (Ro)
1er ciclo QT
R1: Resist.secundaria
Ro
S
R1
Ro
S
R1
Ro
S
Intervalo
entre ciclos
Nuevo ciclo QT

Resistencia a múltiples fármacos (multidrug resistance)

Resistencia pleiotrópica (fenotipo mdr)



Agentes alquilantes

Mostazas nitrogenadas
Mecloretamina
Clorambucilo
Ciclofosfamida
Ifosfamida
Estramustina
Melfalán
Aziridinas
Tiotepa
Altretamina
Alquil-sulfonatos
Busulfano
Nitrosoureas
Lomustina
Carmustina
Semustina
Estreptozotozina
Complejos de platino
Cisplatino
Carboplatino
Oxaliplatino
Alquilantes no clásicos
Dacarbazina
Hexametilmelamina
Procarbazina
Temozolomida

Productos naturales

Antimitóticos
Alcaloides de la Vinca
Vinblastina
Vincristina
Vindesina
Vinorelbina
Taxanos
Paclitaxel
Docetoxel
Inhibidores de topoisomerasa I
Irinotecán
Topotecán
Inhibidores de topoisomerasa II
Podofilotoxinas
Etopósido
Tenipósido
Antibióticos
Actinomicina D
Antraciclinas
Daunarubicina
Doxorubicina
Epirubicina
Idarubicina
Mitomicina C
Mitoxantrona
Enzimas
L-asparraginasa

Antimetabolitos

Análogos del ácido fólico
Metotrexato
Raltitrexed
Lometrexol
Pemetrexed
Análogos de pirimidinas
5-Fluorouracilo
Floxuridina
Ftorafur
Capacitaban
Citarabina (Ara-C)
Gemcitabina
Análogos de purinas
6-Mercaptopurina
6-Tioguanina
Análogos de adenosina
Cladribina
Pentostatina

Hormonas, antihormonas e inhibidores de síntesis

Inhibidores de proteincinasas

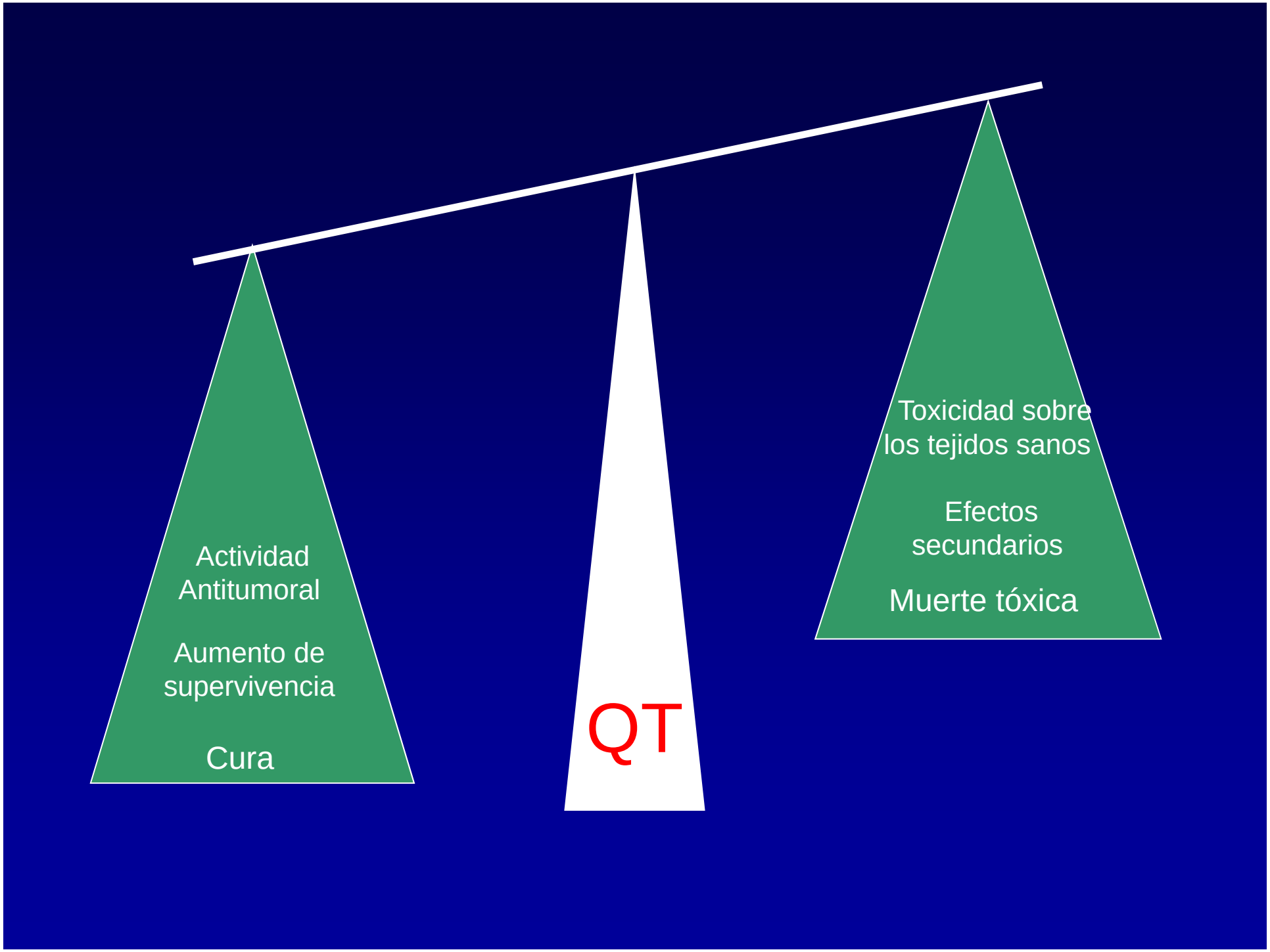
Imatinib
Desatinib
Erlotinib
Gefitinib
Sorafenib
Suntinib

Anticuerpos monoclonales

Trastuzumab
Bevacizumab
Cetuximab
Rituximab
Ibritumomab/tiuxetam
Alemtuzumab

Otros antineoplásicos

Hidroxiurea
Anagrelida
Inhibidor de proteasoma
Bortezomib
Agentes diferenciadores
Tretinoína
Bexaroteno
Arsénico trióxido
Citocinas
Interleucina 2
Interferón
Tasonermina
Miltefosina
Talidomida
Lenalidomida
Pomalidomida


Actividad
Antitumoral
Aumento de
supervivencia
Cura
QT
Toxicidad sobre
los tejidos sanos
Efectos
secundarios
Muerte tóxica