Vall d'Hebron
Hospital

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA

PROGRAMA DE FORMACIÓN

FEHH
FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA

TRATAMIENTO ANTINEOPLÁSICO EN HEMATOLOGÍA: MUCHO QUE APRENDER, MUCHO QUE RECORDAR

ORGANIZADO POR LA FEHH
COORDINADORES: Dr. Francesc Bosch y Dra. Dolores Caballero

Bases para combinar agentes quimioterápicos

Andrés López

Servei d'Hematología

H. U. Vall d'Hebron. VHIR (UAB)

Barcelona

Madrid, 23-24 Octubre, 2014

Modelos para comprobar la actividad de fármacos antineoplásicos

La terapia presente y furura se basa en la actuación sobre **dianas específicas en la activación y regulación celular**, para verificar su actividad frente a tumores concretos se utilizan:

- Líneas celulares específicas con alteraciones seleccionadas

- Y el animal de experimentación *("Knock out mouse")* al que se le transplanta el tumor xenográfico en estudio

Pero, hasta hace poco, los fundamentos han sido más hipotéticos y basados en **modelos "empíricos"**

Mucho que aprender, mucho que recordar

¡Vamos a recordar!

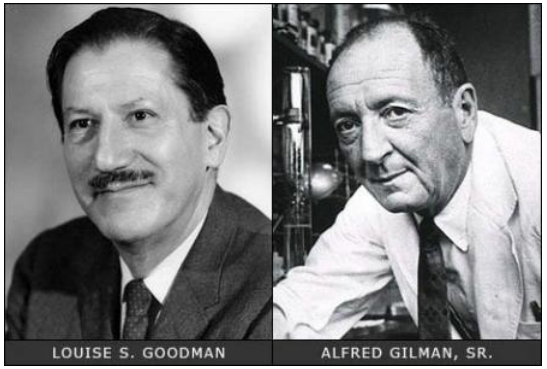
Antecedentes históricos

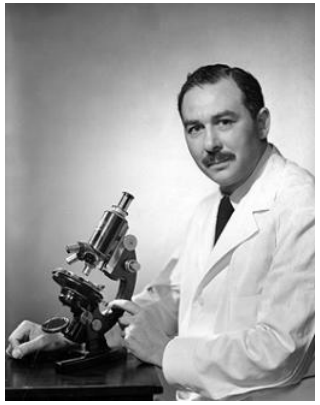
- El término **"Quimioterapia"** (*Chemotherapy*) fué acuñado por **Paul Ehrlich** a principios del siglo XX: ***"magic bullets"*** en el tratamiento de las infecciones bacterianas

- Los **agentes alquilantes** derivan de un programa secreto de guerra química. En el Yale Cancer Center constataron que los militares expuestos a gas mostaza presentaban hipoplasia medular y depleción linfocitopenia.

Antecedentes históricos

- En **1943** en el mismo centro se comienza a aplicar **mostaza nitrogenada** a los pacientes con linfoma de Hodgkin y otros linfomas
- Fueron **Luis Goodman** y **Alfred Gillmen** los que demostraron su actividad por primera vez





- El padre de la quimioterapia moderna es **Sidney Farber**

Antecedentes históricos

- **1948**, Sidney Farber utiliza los antifolatos (la aminopterina sintetizada por Y Subbarao) con éxito en la LLA infantil
- **1955**, Comienza un programa nacional de quimioterapia en el NCI para el *screenig* sistemático de fármacos
- **1958**, Roy Hertz y Min Chu Li demuestran la actividad del Metotrexato con agente único en el coriocarcinoma, el primer tumor sólido curable con quimioterapia
- **1959**, La FDA aprueba el alquilante Ciclofosfamida

Antecedentes históricos

- **1965**, Comienza la era de la **poliquimioterapia**.
- **1970**, la edad de oro de la **poliquimioterapia**:
  - Se desarrollan nuevas clases de fármacos: **antraciclinas**, **platinos**
  - Se consiguen las primeras **curaciones** (linfomas, leucemias, cancer de testículo)
  - Se comienzan a prevenir las recaídas

Antecedentes históricos

Algunos hitos de la poliquimioterapia en Hematología:

- **MOPP**: Primer régimen curativo del Hodgkin (*De Vita III et al, 1970*)
- **POMP**: primera combinación que consigue remisiones duraderas en la LLA infantil (*Berry et al, 1975*)
- **ABVD**: Primer estudio comparativo MOPP vs ABVD en Hodgkin (*Bonadona et al, 1975*)
- **CHOP±Bleo**: Primer régimen curativo en linfomas agresivos (*McKelvey et al, 1976; Rodriguez et al, 1977*)

Historia más reciente

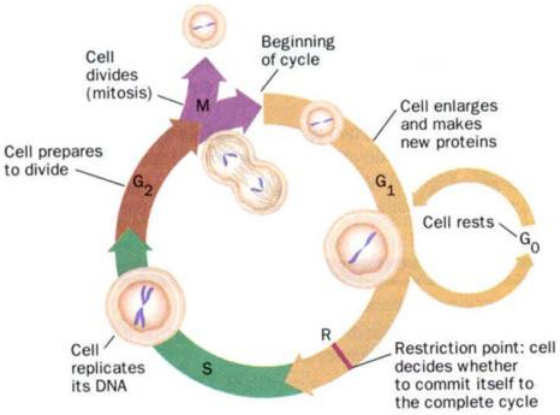
Hoy en día, casi todos los buenos resultados en el tratamiento del cáncer se basan en el paradigma de la utilización de múltiples fármacos, llamada **combinación quimioterápica** o **poliquimioterapia**

Pero, ¿en qué se basaron, empiricamente (o no tan empiricamente) para utilizar la poliquimioterapia?

Bases históricas para la poliquimioterapia

1. En combinaciones sencillas (p.e.: 2 fármacos, como vincristina y prednisona, a los que se le fueron añadiendo nuevos)

2. Basados en el ciclo celular: utilizar fármacos que actúen en diferentes fases del ciclo celular

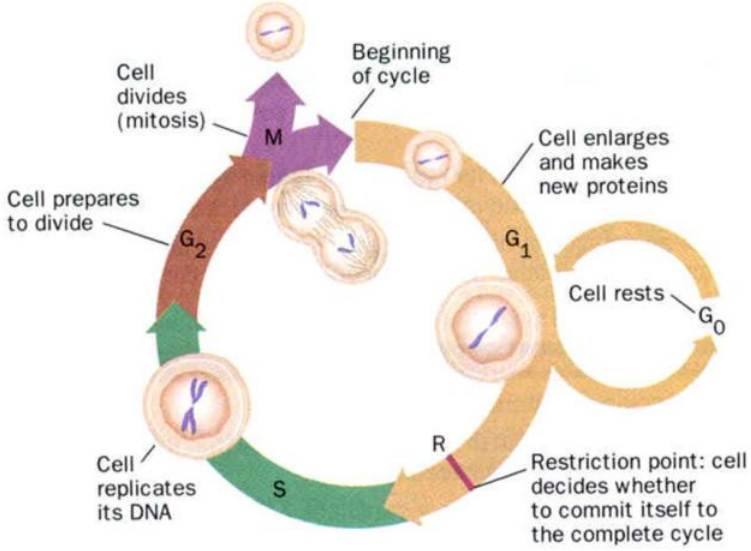


G_0: Growth or Gap 0
G_1: Growth or Gap 1
S: Synthesis
G_2: Growth or Gap 2
M: Mitosis or Meiosis

Ciclo celular

- **Fase G0**: La célula no ha comenzado a dividirse. En dependencia del tipo de célula, esta fase puede durar desde unas horas hasta varios años. Cuando la célula recive la señal de reproducirse, pasa a fase G1

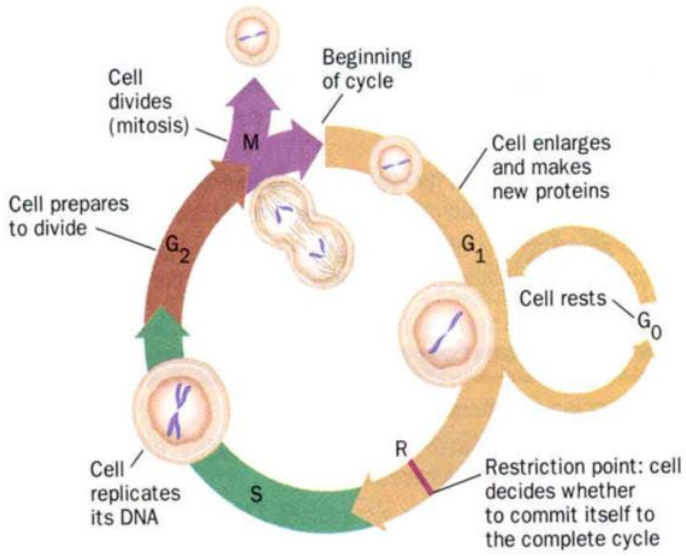
- **Fase G1**: La célula comienza a crecer: sintetiza nuevas proteinas y RNA. Suele durar entre 6 y 30 horas



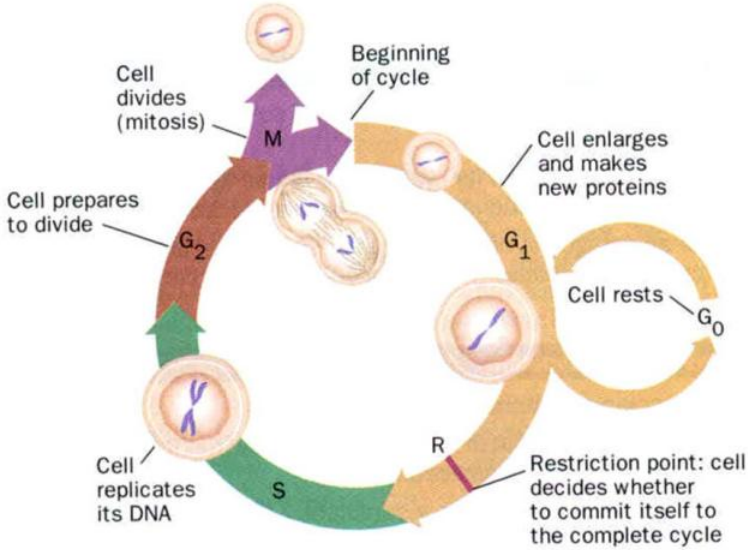
Ciclo celular

- **Fase S**: Los cromosomas, que contiene el código genético (DNA), comienzan a copiarse, así se forman 2 cromátidas idénticas y las futuras células tendrán las mismas hebras de DNA. Dura alrededor de 10 y 20 horas

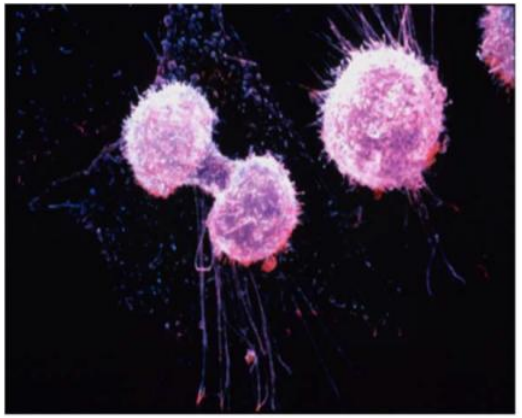
- **Fase G2**: Las células comprueban el DNA, se condensan y se preparan para dividirse. Dura entre 2 y 10 horas



Ciclo celular



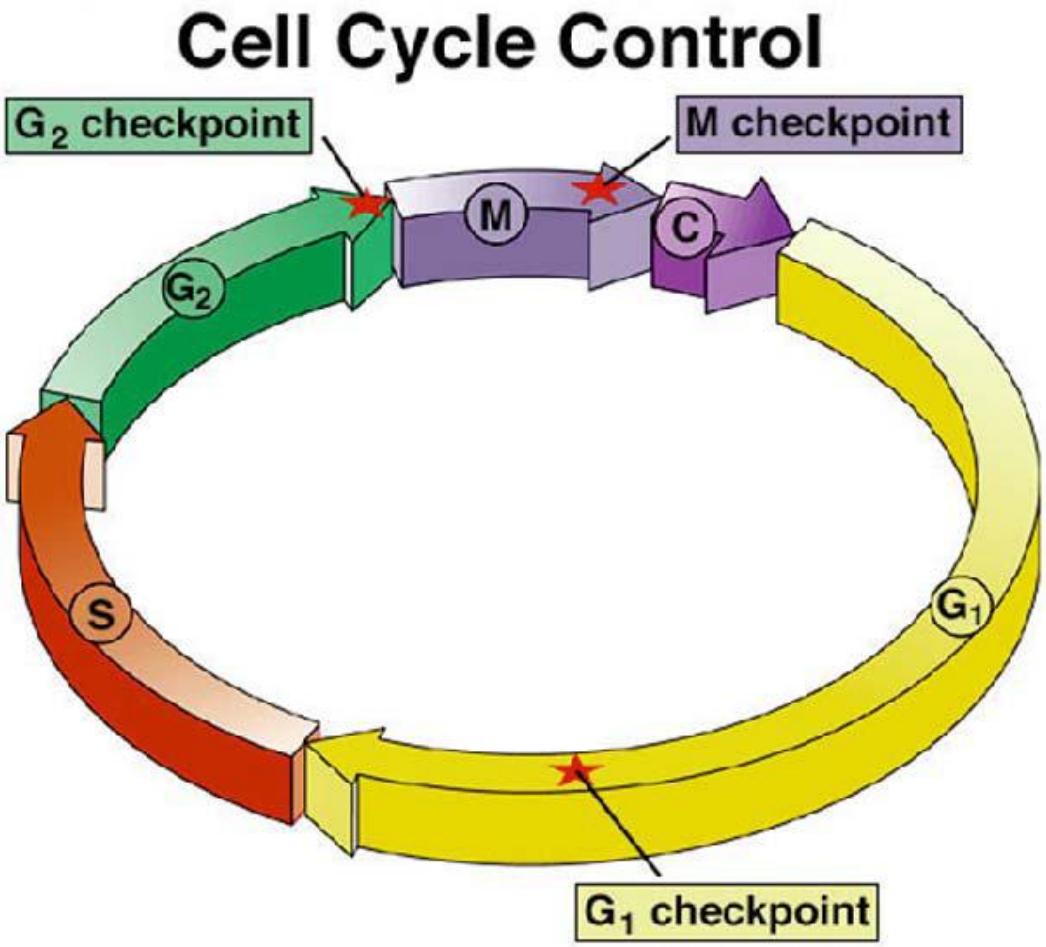
- **Fase M**: La célula se divide en 2 nuevas células iguales. Esta fase dura 30 a 60 minutos



Ciclo celular

Checkpoints

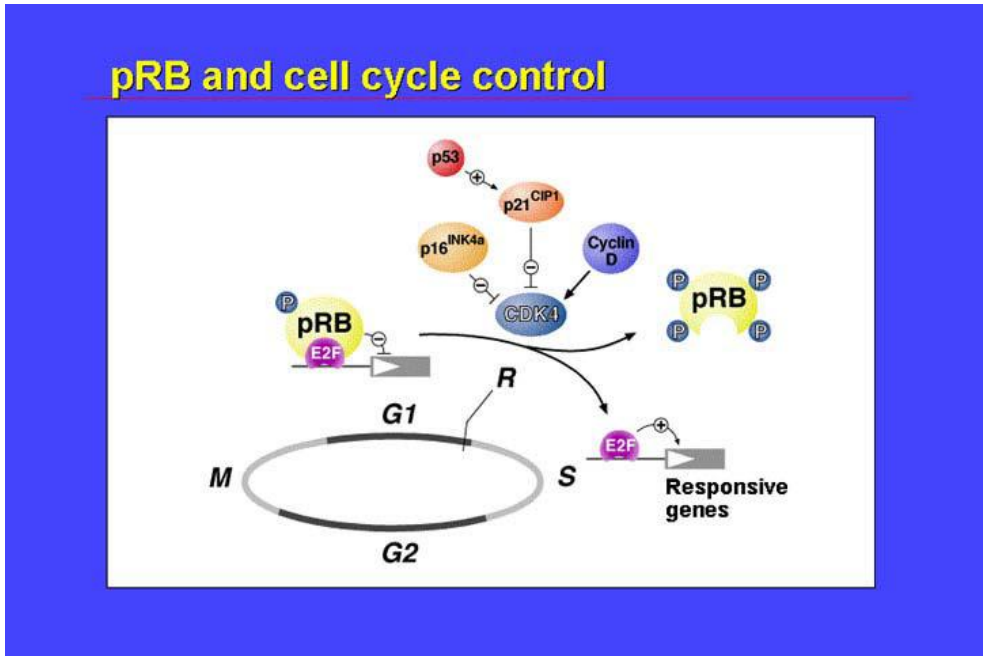
- **G1 checkpoint**: aquí se puede parar el ciclo celular, hace una pausa o continúa a fase S. Algunas células se paran de forma permenente



Ciclo celular

G1 Checkpoints

- La proteína supresora de tumores **Rb** se une a la familia **E2F** (factores de transcripcción) en la fase G1.
- Hay 3 activadores (E2F1, E2F2 y E2F3a) y 6 supresores (E2F3b y E2F4-8)

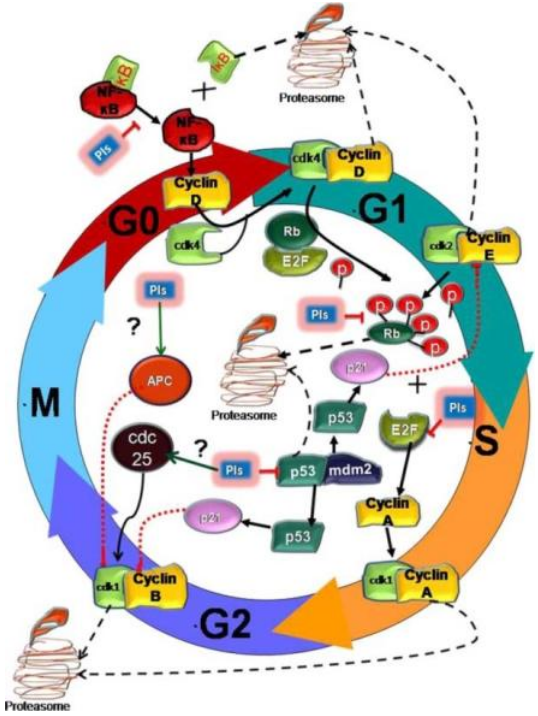


- Si, tras esa unión la pRb se fosforila, la transcripción se inhibe y no se activa la fase S

Ciclo celular

G1 Checkpoints

- El gen **p53** impide que las células dañadas se dividan (inhibiendo la vía de activación del pRb e iniciando la apoptosis)



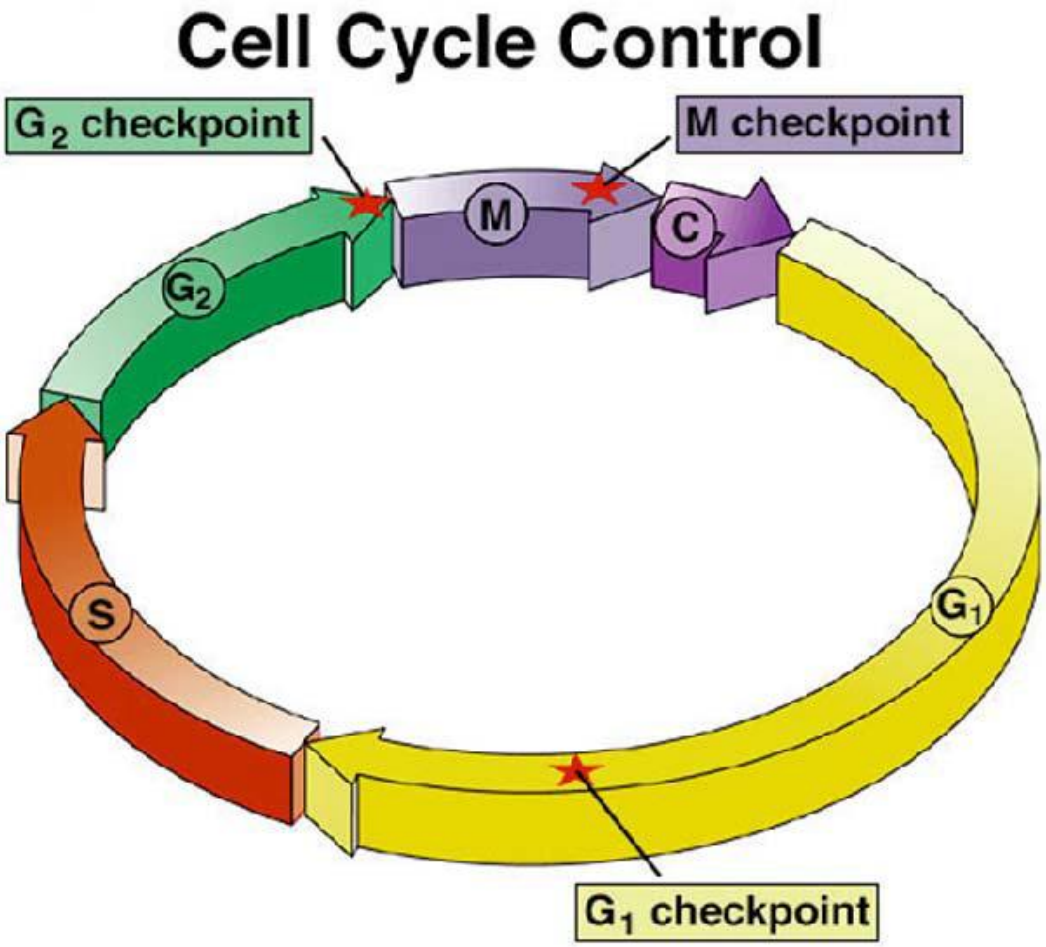
Anomalías en ambos genes suelen asociarse a ciertas formas hereditarias de cáncer

Ciclo celular

Checkpoints

- **G2 checkpoint**: se decide si la célula pasa a división (mitosis) o no

- **M checkpoint**: se decide la formación de nuevas células



Conceptos básicos del crecimiento celular del cáncer

Las células tumorales presentan una gran heterogeneidad inter- e intratumoral:

- En cuanto a la fase del ciclo celular en que se encuentran
- En las mutaciones adquiridas
- En los receptores

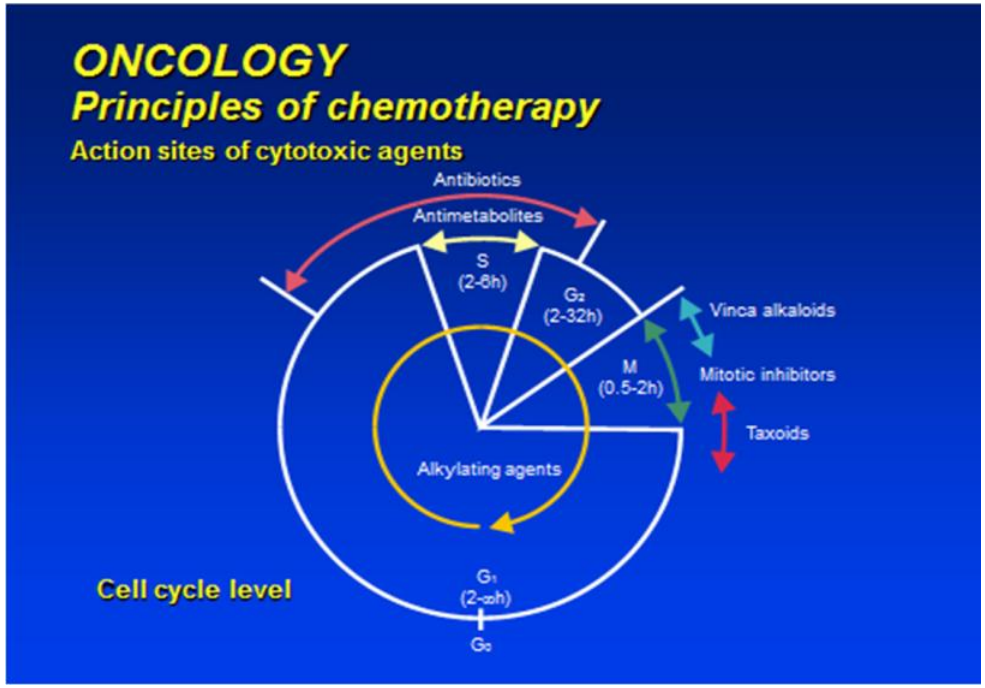
Bases para la poliquimioterapia "empírica"

1. Ciclo celular y qué fármacos actúan en cada fase del mismo
2. Hipótesis "log kill"
3. Fracción de crecimiento
4. Carga tumoral

Bases para la poliquimioterapia "empírica"

1. Ciclo celular y qué fármacos actúan en cada fase del mismo
2. Hipótesis "log kill"
3. Fracción de crecimiento
4. Carga tumoral

Bases para la poliquimioterapia "empírica"



G1 – L- Asparginase

S – ***Ciclofosfamida***
Metotrexato
6-Mercaptopurina
5-Fluorouracilo
Hidroxiurea
Doxorubicina

G2 – **Bleomicina**
Etoposido
Topotecan
Daunorubicina

M – **Vincristina**
Vinblastina
Paclitaxel,
Docetaxel

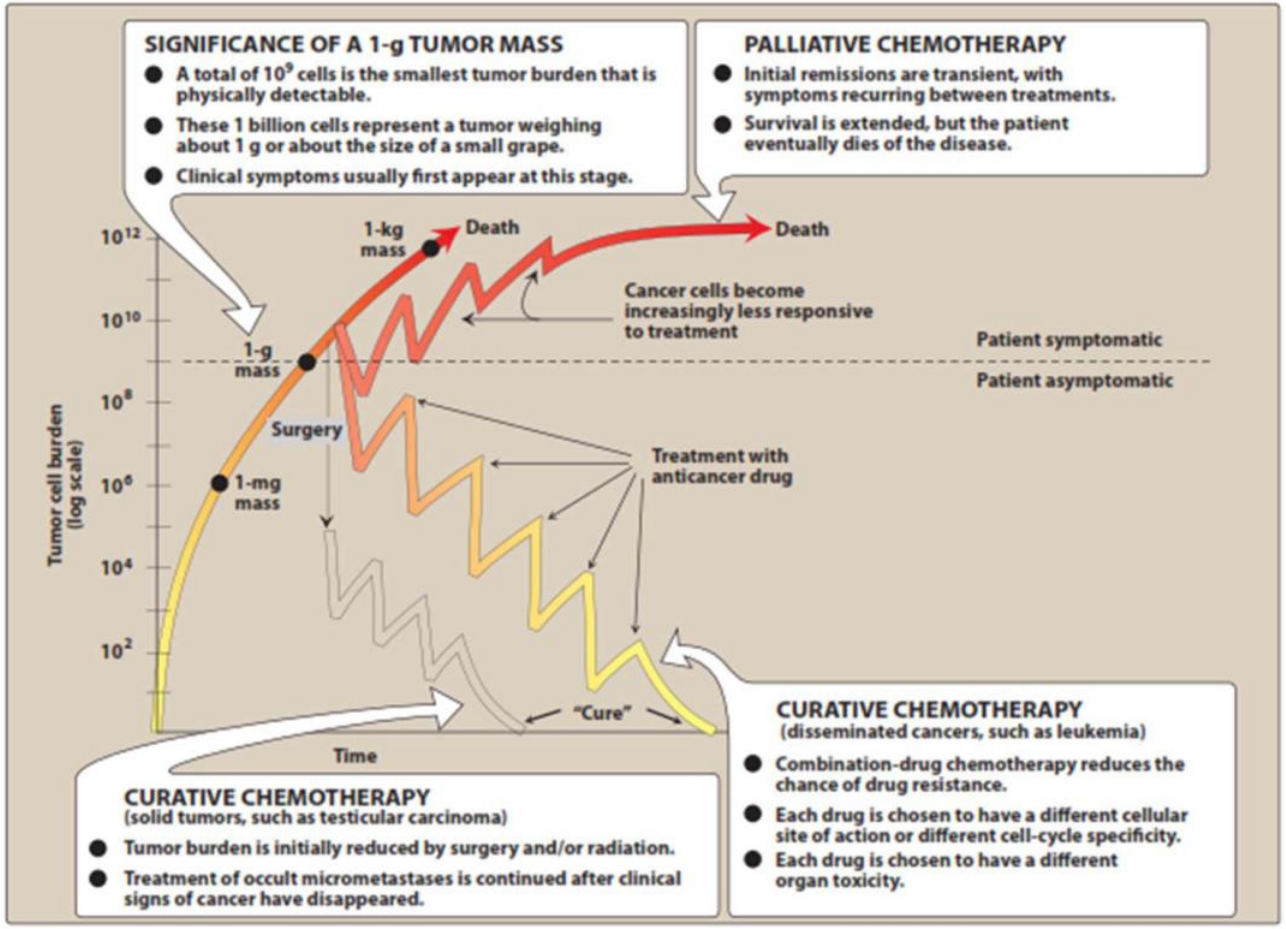
Bases para la poliquimioterapia "empírica"

1. Ciclo celular y qué fármacos actúan en cada fase del mismo
2. Hipótesis "log kill"
3. Fracción de crecimiento
4. Carga tumoral

Bases para la poliquimioterapia "empírica"

- La muerte celular se produce por cinética de primer orden (cinética constante de eliminación y vida media)
- Un fármaco concreto es capaz de matar una fracción constante de células, no un número constante de células
- Un porcentaje constante de células tumorales morirán en cada ciclo de quimioterapia, por lo que se han de utilizar dosis repetidas de quimioterapia para producir la muerte total de la neoplasia

Bases para la poliquimioterapia "empírica"



Bases para la poliquimioterapia "empírica"

1. Ciclo celular y qué fármacos actúan en cada fase del mismo
2. Hipótesis "log kill"
3. Fracción de crecimiento
4. Carga tumoral

Bases para la poliquimioterapia "empírica"

Fracción de crecimiento es el porcentaje de células en división activa en un periodo de tiempo concreto

a. Tumores con alta fracción de crecimiento son más sensibles a fármacos cicloespecíficos

b. Tumores con baja fracción de crecimiento son menos sensibles a fármacos cicloespecíficos

Bases para la poliquimioterapia "empírica"

1. Ciclo celular y qué fármacos actúan en cada fase del mismo
2. Hipótesis "log kill"
3. Fracción de crecimiento
4. Carga tumoral

Bases para la poliquimioterapia "empírica"

La carga tumoral es el tamaño de un tumor determinado por el número de células presentes

- Carga tumoral baja: mejor respuesta
- Carga tumoral alta: mayor probabilidad de resistencias

Las células cancerosas habitualmente siguen un patrón de crecimiento ***Gompertziano***

Patrón de crecimiento *Gompertziano*

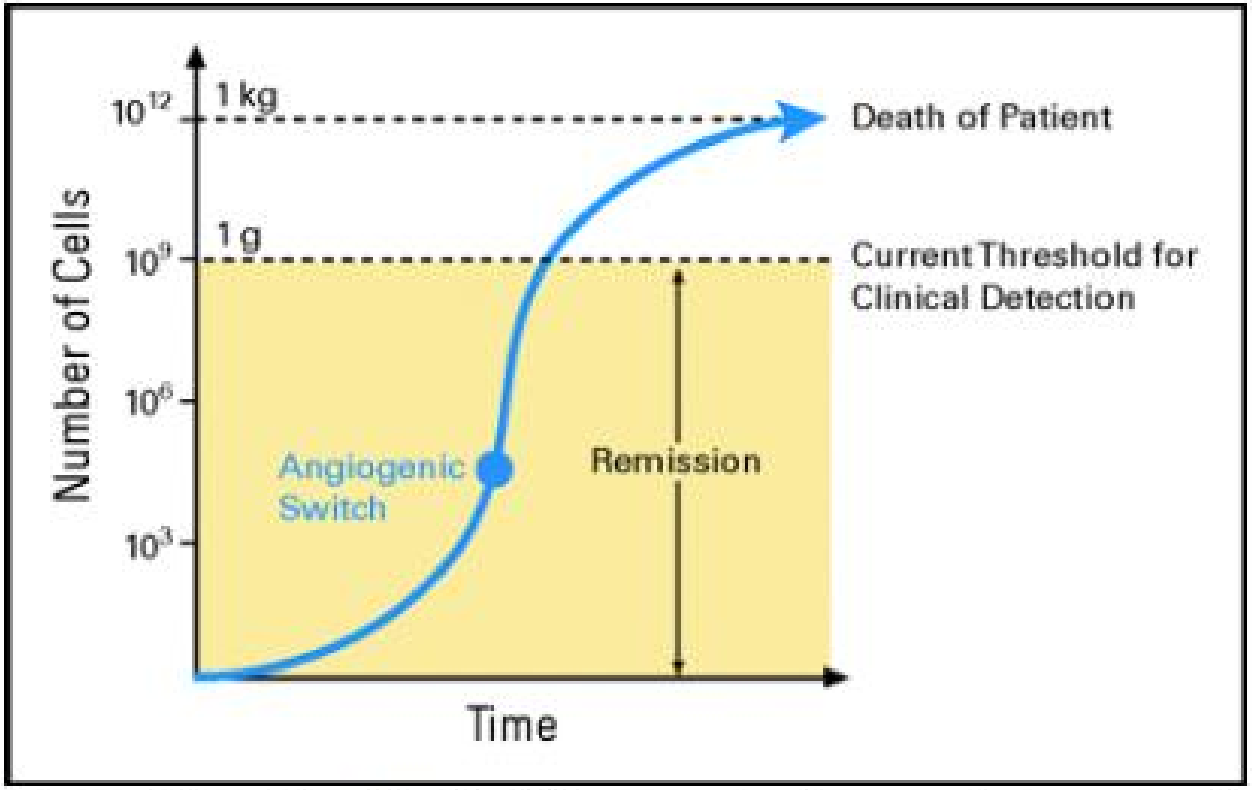
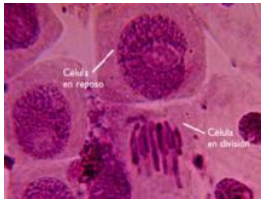


Figure 2: *Gompertzian Growth*. At 10^9, cancer is diagnosed; however at this stage cells are not in the cell cycle anymore, so they are not as responsive to treatment. 10^{12} levels are not compatible with life (death).

Objetivos de la combinación de quimioterápicos

- Prevención de clonas resistentes

- Citotoxicidad sobre las células en división, así como sobre las células en reposo



- Efecto sinérgico

Principios para la combinación de quimioterápicos

- Tener actividad frente al tumor como agente único
- Actuar por diferentes mecanismos de acción
- Presentar una dosis tóxica limitante diferente
- Utilizarlo en dosis y esquema óptimo
- Administrarlo en un intervalo adecuado
- Presentar diferentes mecanismos de resistencia
- Conocer sus sinergias, antagonismos e interacciones
- Asociarlos según su base cinética (ciclo o no cicloespecíficos)

Ventajas de la combinación de quimioterápicos

De esta forma, la combinación es superior a la monoterapia en términos de:

- Mayor respuesta tumoral
- Mayor duración de la respuesta
- Menor posibilidad de resistencia

Mecanismos de resitencia a la quimioterapia

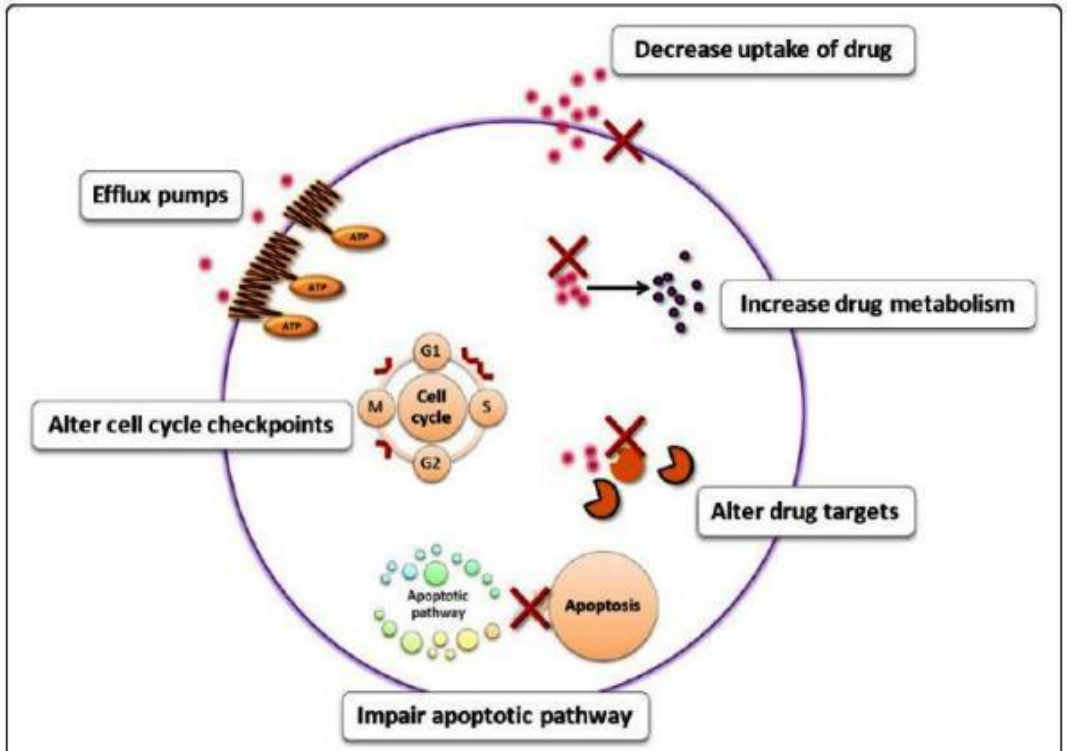
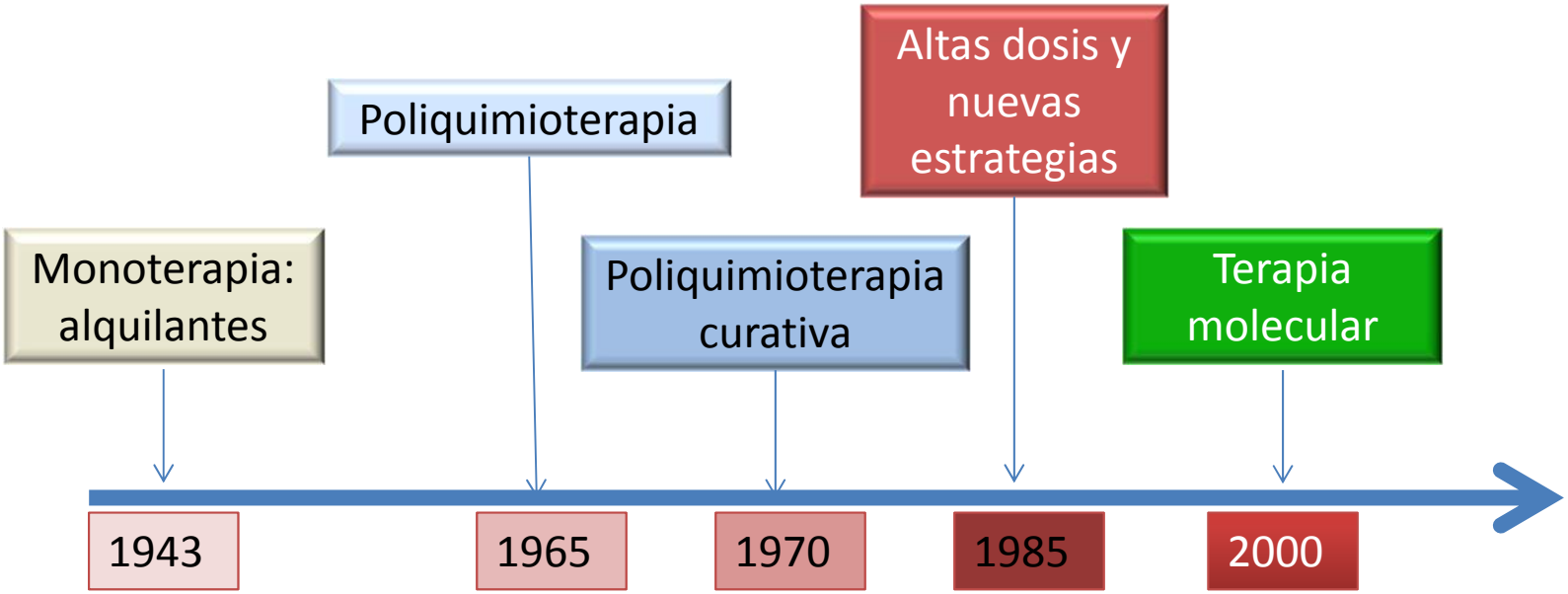
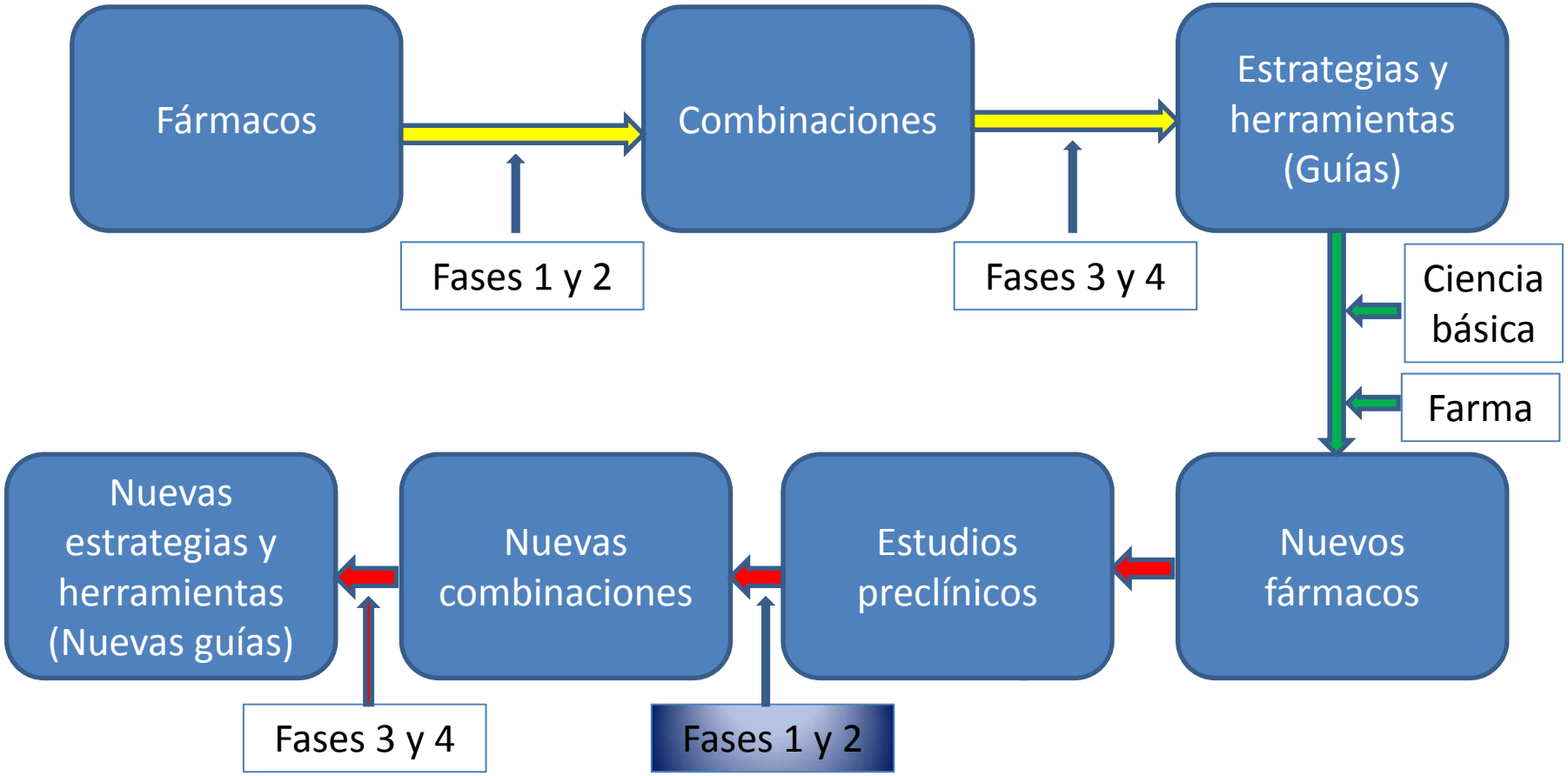


Figure 1 Mechanisms of MDR towards cancer chemotherapeutic drugs. Cancer cells can develop resistance to multiple drugs by various mechanisms as depicted. Mechanisms include (a) decreased uptake of drug, (b) reduced intracellular drug concentration by efflux pumps, (c) altered cell cycle checkpoints, (d) altered drug targets, (e) increased metabolism of drug and (f) induced emergency response genes to impair apoptotic pathway.

Mucho que aprender, mucho que recordar

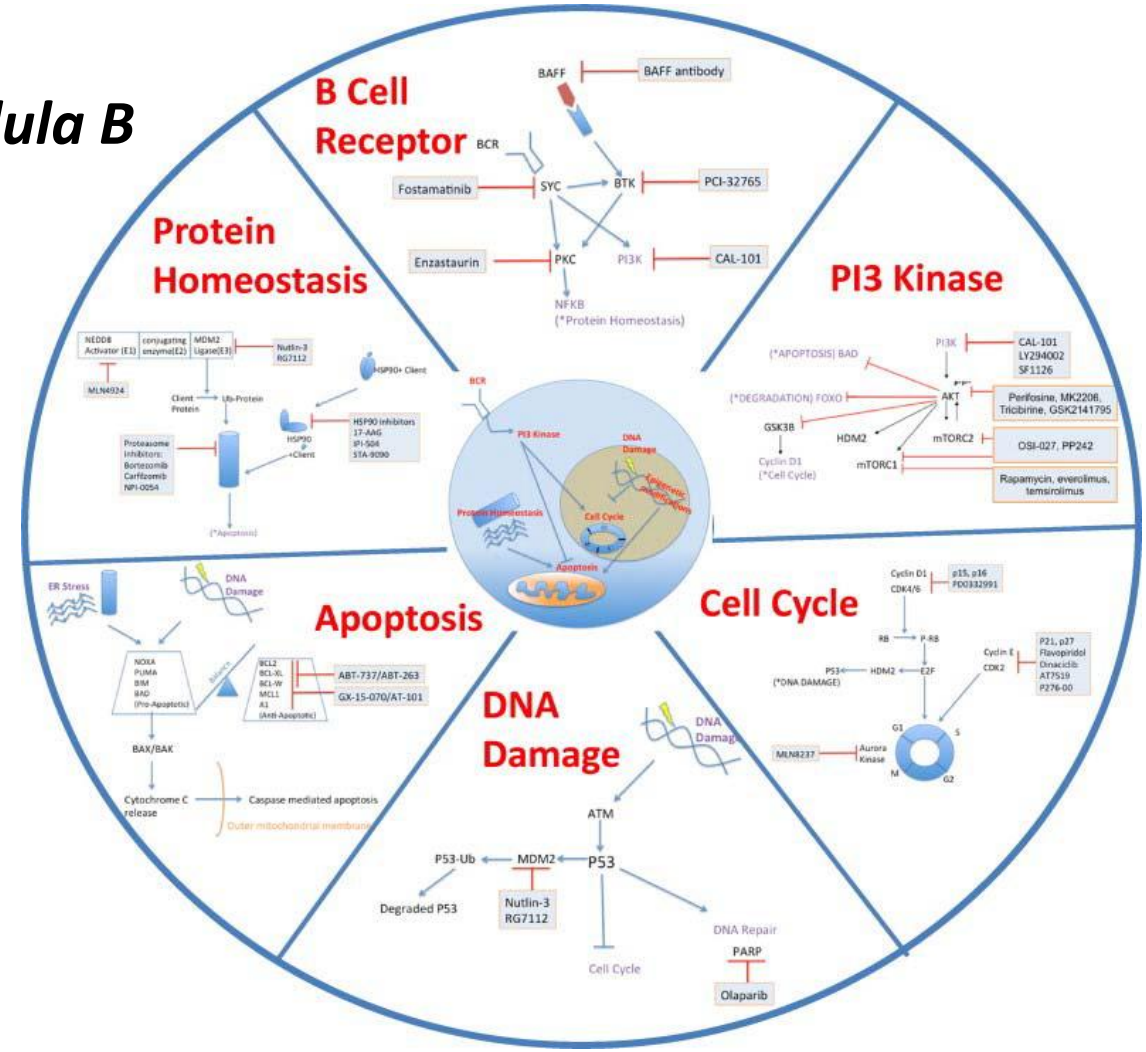


La evolución en el tratamiento de los linfomas



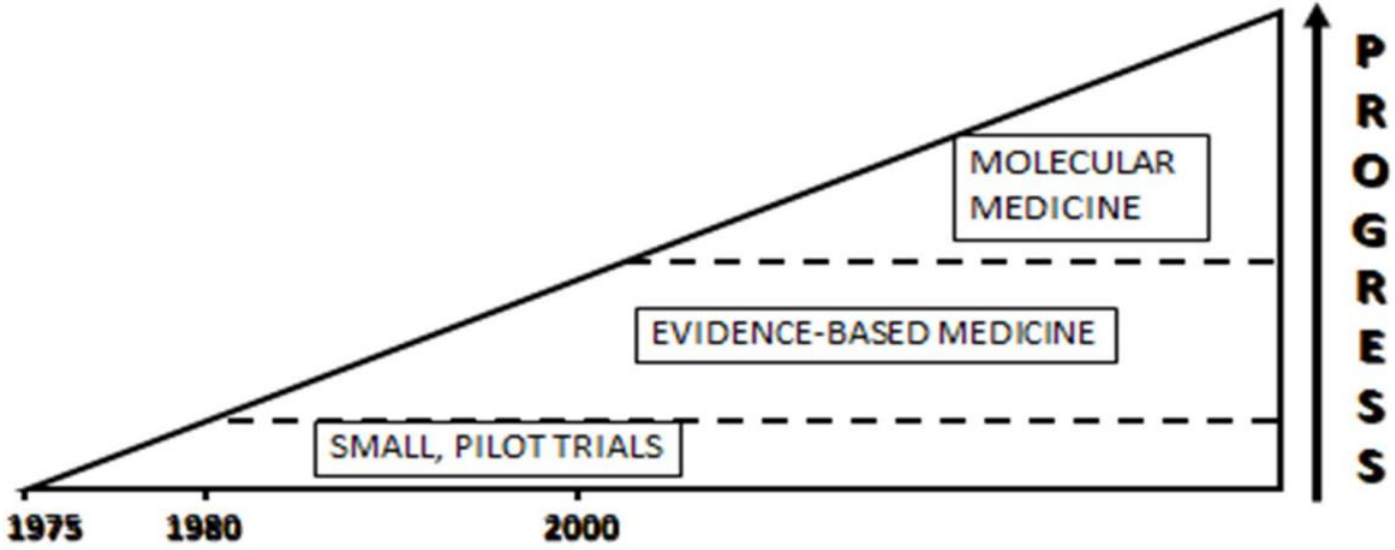
Un ejemplo de activación y regulación celular

El de la célula B



Mucho que aprender, mucho que recordar

PROGRESS IN MEDICAL ONCOLOGY
1975 → 2000 → 2025



Agradecimientos

Francesc Bosch
Pau Abrisqueta
Mercedes Gironella
Ana Marín

Cecilia Carpio
Brayan Merchán

Oriol Olivé
Eva Calpe

Marta Crespo
Noelia Purroy

Josep Castellví

Inma Fuentes
Olga Sánchez-Maroto
Esther Ramírez

SEHH
GELTAMO
PETHEMA
European MCL Network

¡Muchas gracias por su atención!

¡Abuelo Cebolleta!
(Manuel Vázquez)