

FARMACOLOGIA DE LOS ANTINEOPLASICOS

-Mecanismos de acción-

Pf. Rosario Carreño

Lesion y reparación del ADN

Errores de replicación

Errores de emparejamiento de un par de bases
Bucles de inserción/delección

Reparación de error de emparejamiento

Radicales de oxígeno
Radiación ionizante
Sustancias químicas (nitrosaminas)
Antineoplásicos (agentes alquilantes, temozolomida)

Sitios abásicos
Modificaciones de bases
Roturas de una sola cadena

Reparación por escisión de bases

Radiación ultravioleta
Sustancias químicas (2-AAF, benzo(a)pireno)
Antineoplásicos (compuestos de platino)

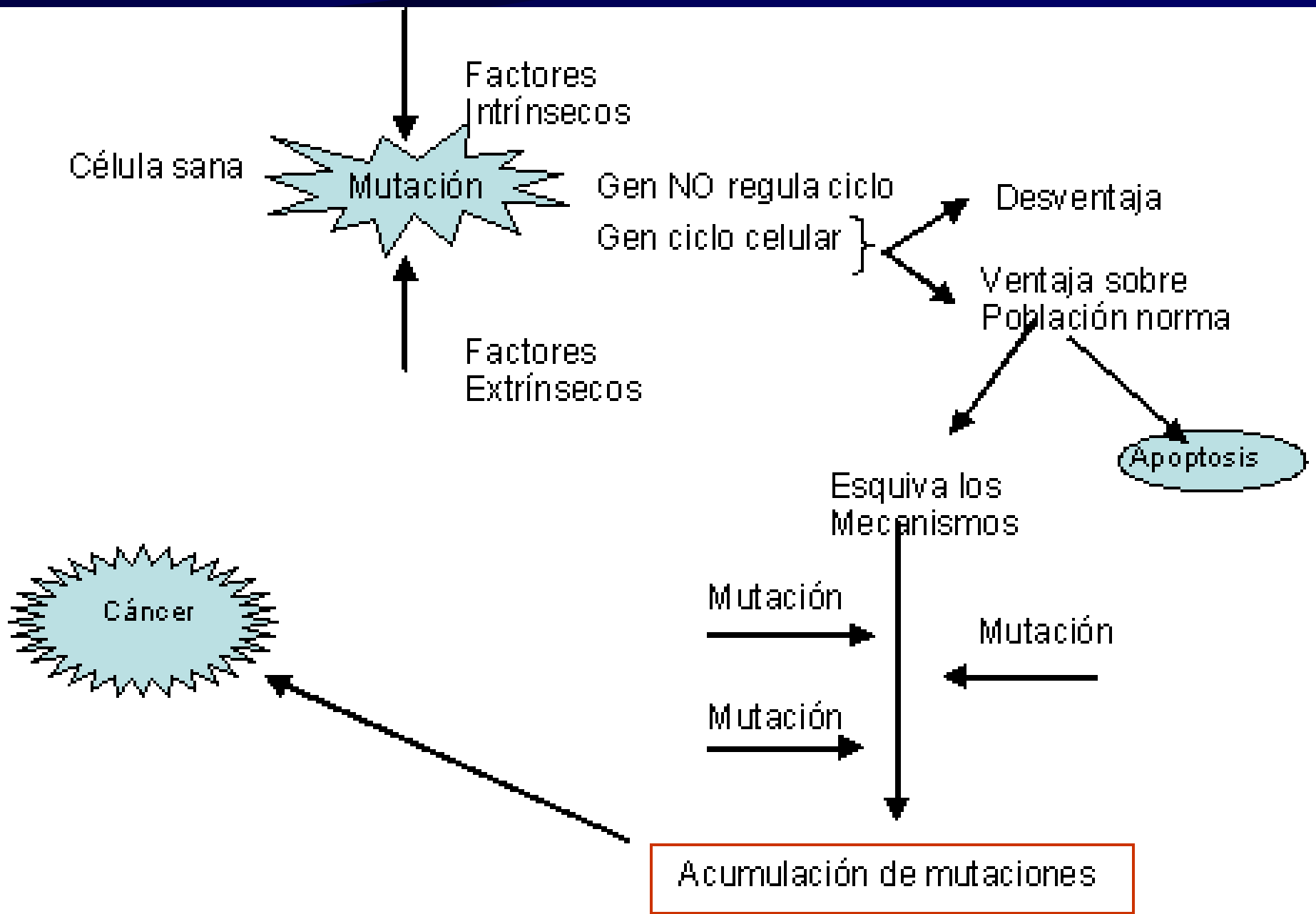
Aductos voluminosos

Reparación por escisión de nucleótidos

Radiación ionizante
Sustancias químicas (bioflavonoides, sustancias químicas radiomiméticas)
Antineoplásicos (bleomicina, inhibidores de las topoisomerasas I y II)

Roturas de doble cadena

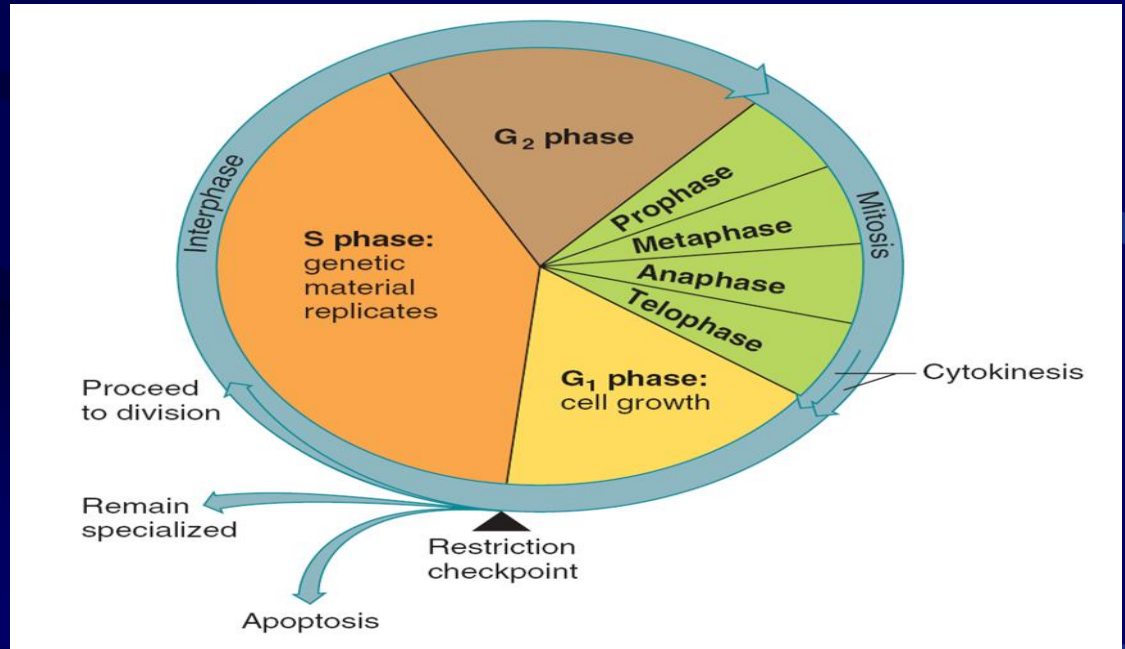
Reparación de roturas de doble cadena

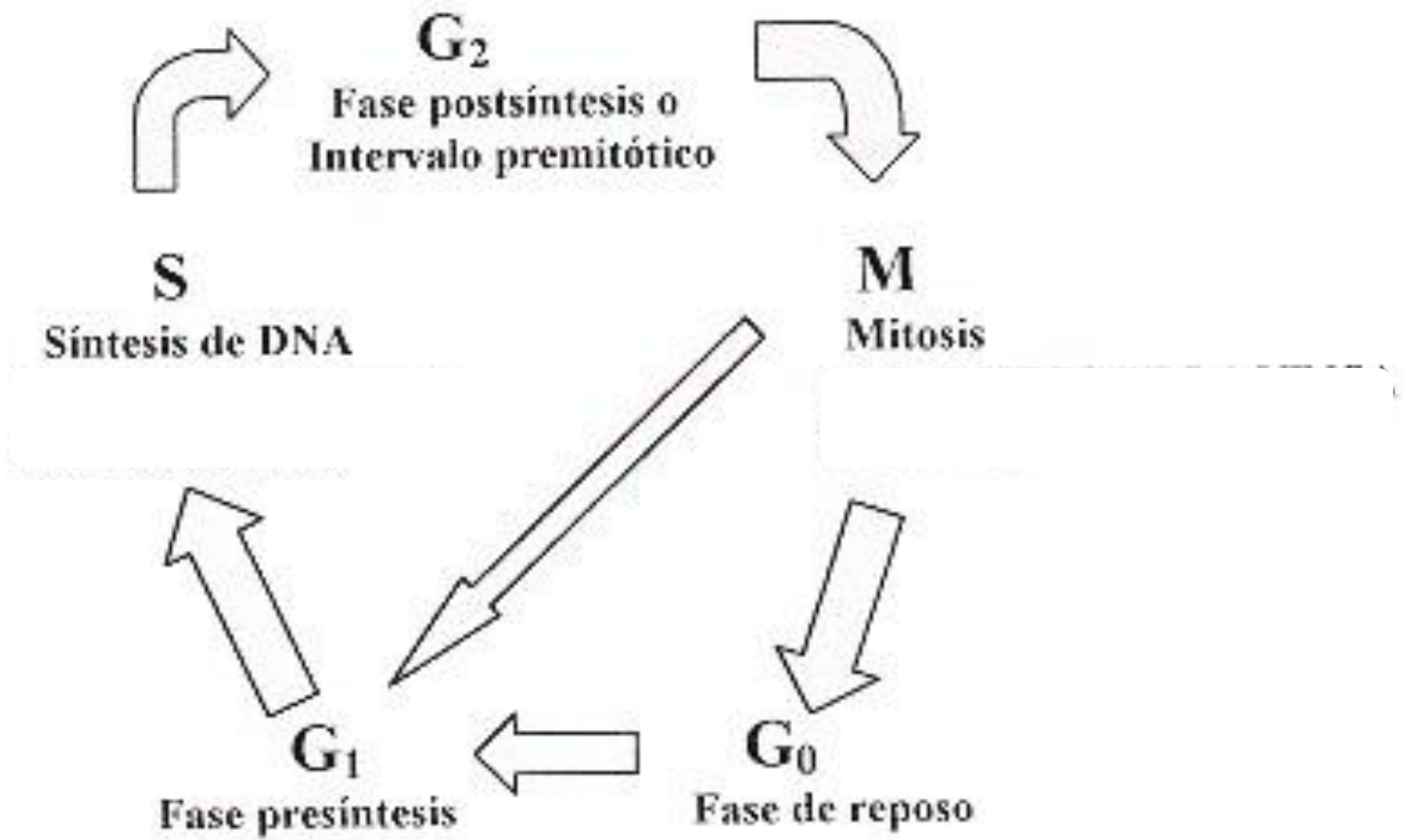


CANCER

Se caracteriza por la existencia de células que han sufrido un cambio en los **mecanismos de control** que regulan su capacidad de diferenciación y **proliferación.**

- Cada célula proliferativa atraviesa un **proceso secuencial de crecimiento y diferenciación** durante el ciclo celular.
- El ciclo celular tiene las siguientes fases:
 - * Fase G₁: reposo **pre-síntesis** de ADN
 - * Fase S : **síntesis** de ADN
 - * Fase G₂: periodo **post-síntesis** de ADN
(durante el cual se sintetiza ARN y proteínas)
 - * Fase M : mitosis





MECANISMOS DE ACCIÓN DE LA QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLASICA

Características cardinales de los tumores (crecimiento, invasión de órganos vecinos, diseminación) dependientes de la capacidad reproductiva de las células → BLOQUEO DE LA SÍNTESIS DE DNA

1. FÁRMACOS CITOTÓXICOS

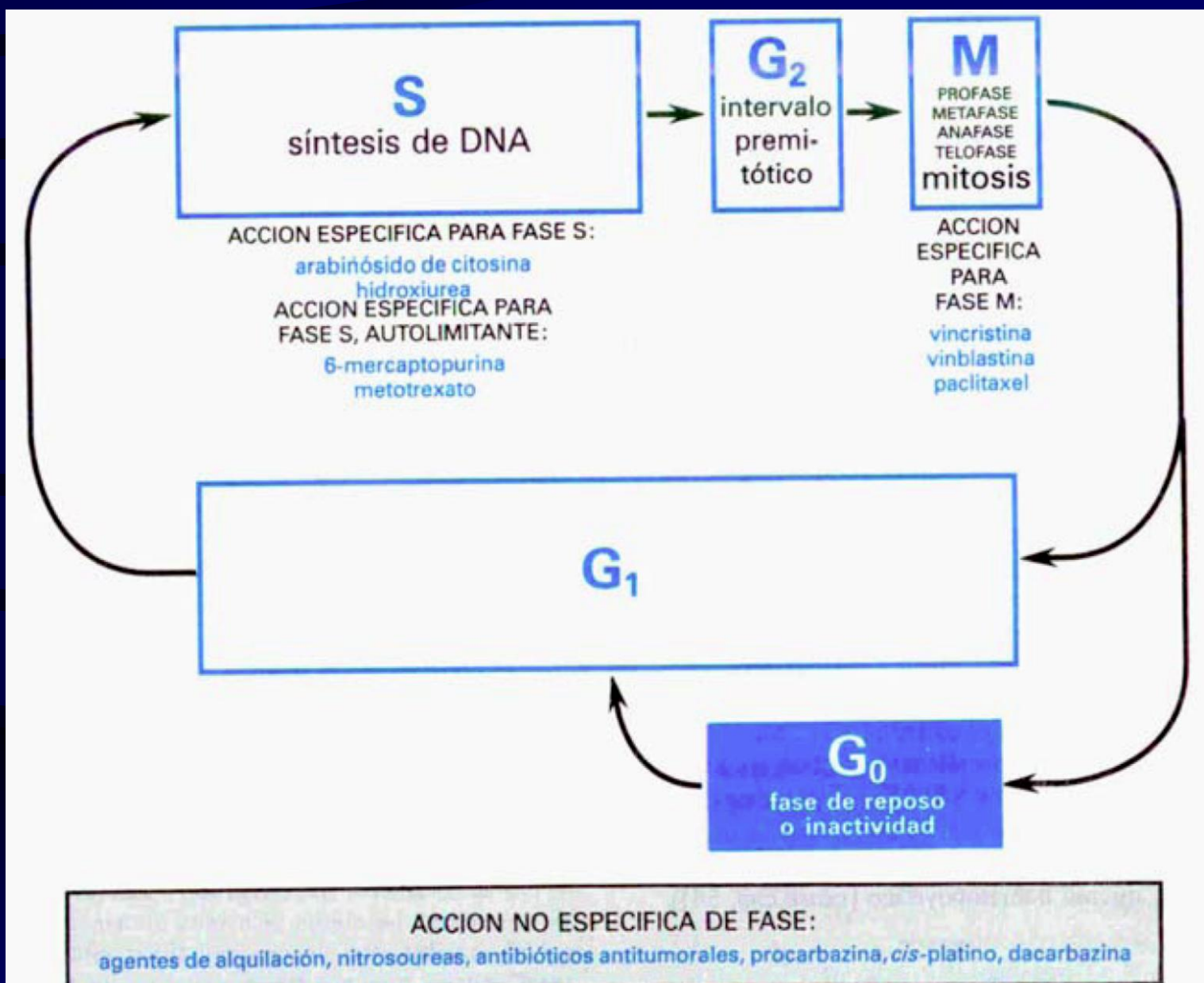
Bloqueo de la síntesis de DNA → MUERTE CELULAR

2. FÁRMACOS INESPECÍFICOS

Efectos TERAPÉUTICOS sobre tejidos tumorales.
Efectos SECUNDARIOS sobre tejidos sanos.



Limitación
de efectividad



Síntesis de Bases nitrogenadas

Purinas Pirimidinas

Ribonucleotidos

Dexosirribonucleotidos

DNA

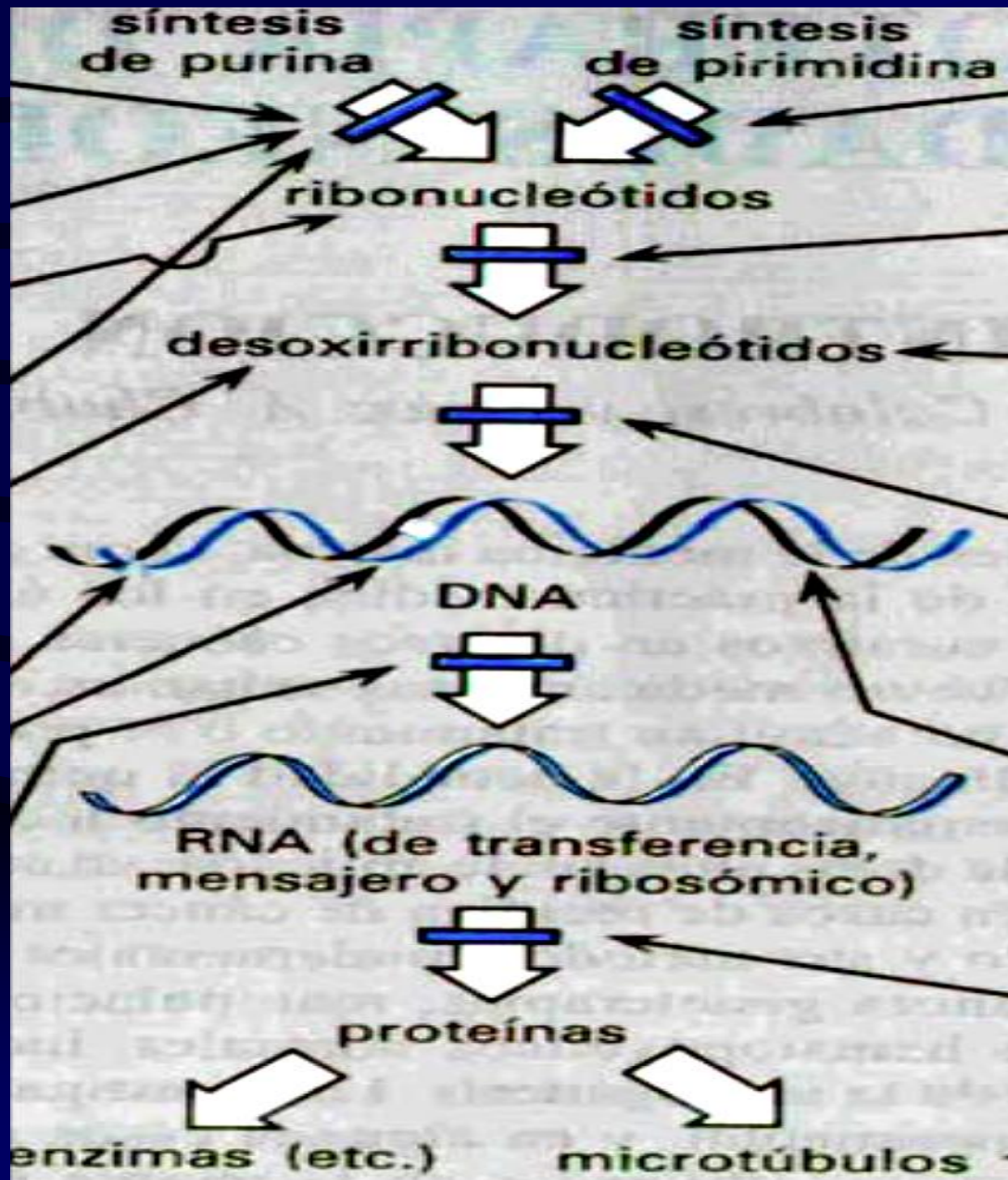
Transcripción

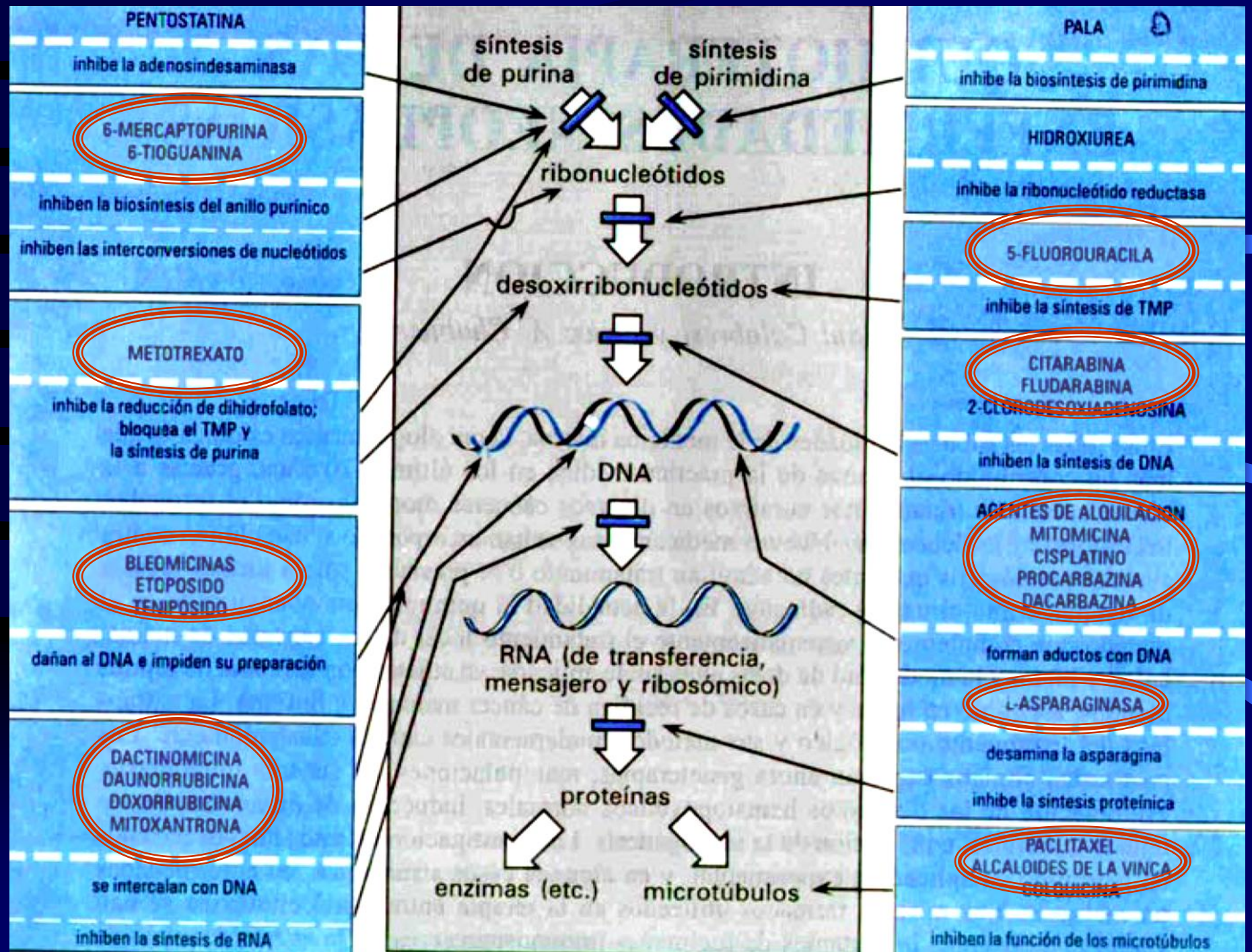
RNA

Traducción

Proteínas

Enzimas,etc. Microtúbulos





8.2 Citotóxicos y medicamentos adyuvantes

PNUME RM N°399/2015 MINSA

- ASPARAGINASA
- BLEOMICINA
- BUSULFANO
- CAPECITABINA
- CARBOPLATINO
- CARMUSTINA
- CETUXIMAB
- CICLOFOSFAMIDA
- CISPLATINO
- CITARABINA
- CLORAMBUCILO
- DACARBAZINA
- DACTINOMICINA
- DASATINIB
- DAUNORUBICINA
- DEXRAZOXANO
- DOCETAXEL
- DOXORUBICINA
- EPIRUBICINA
- ETOPOSIDO
- FILGRASTIM
- FLUDARABINA
- FLUOROURACILO
- FOLINATO CALCICO
- GEMCITABINA
- HIDROXICARBAMIDA
- IFOSFAMIDA
- IMATINIB
- IRINOTECAN
- MELFALAN
- MERCAPTOPURINA
- MESNA
- METOTREXATO
- MITOMICINA
- MITOXANTRONA
- OXALIPLATINO
- PACLITAXEL
- PROCARBAZINA
- RITUXIMAB
- TALIDOMIDA
- TEMOZOLOMIDA
- TIOGUANINA
- TRASTUZUMAB
- TRETINOINA
- VINBLASTINA
- VINCRISTINA
- VINOURELBINA

8.2 Citotóxicos y medicamentos adyuvantes

PNUME RM N°399/2015 MINSA

Agentes alquilantes

Mostaza nitrogenada

- CLORAMBUCILO
- CICLOFOSFAMIDA
- IFOSFAMIDA
- MELFALAN

Alquil-sulfonato

- BUSULFANO

Nitrosourea

- CARMUSTINA

Complejos de platino

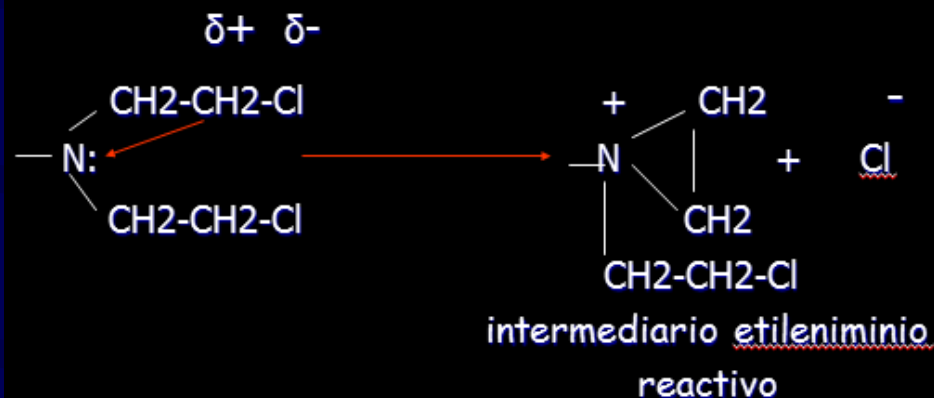
- CISPLATINO
- CARBOPLATINO
- OXALIPLATINO

Alquilantes no clásicos

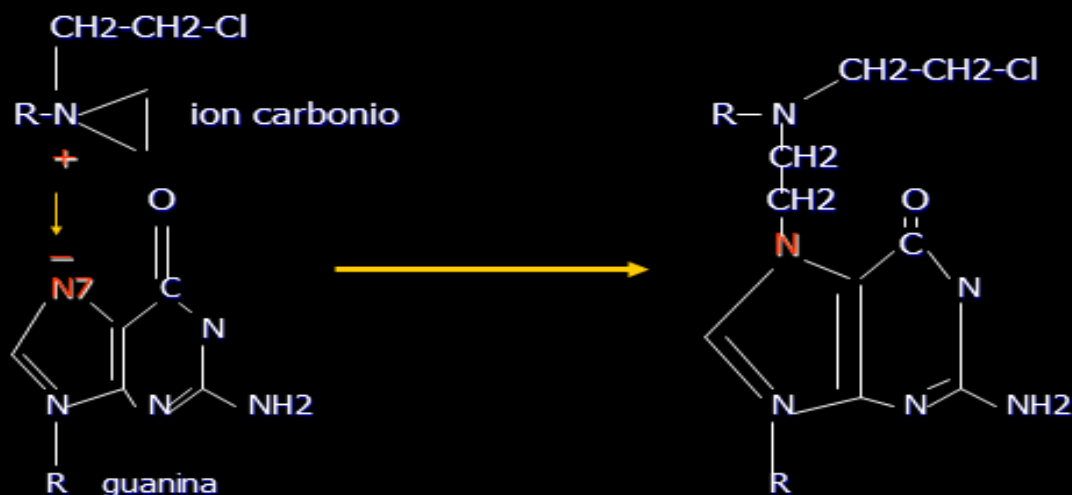
- DACARBAZINA
- PROCARBAZINA
- TEMOZOLOMIDA

MECANISMO DE ACCIÓN

• Reacción S_N1:



• Reacción S_N2



8.2 Citotóxicos y medicamentos adyuvantes

PNUME RM N°399/2015 MINSA

Productos naturales

Antimitóticos

Alcaloides de la vinca

- VINBLASTINA
- VINCRISTINA
- VINOURELBINA

Taxanos

- PACLITAXEL
- DOCETAXEL

Inhibidores de la topoisomerasa I

- IRINOTECAN

Inhibidores de la topoisomerasa II

- ETOPOSIDO

Antibióticos

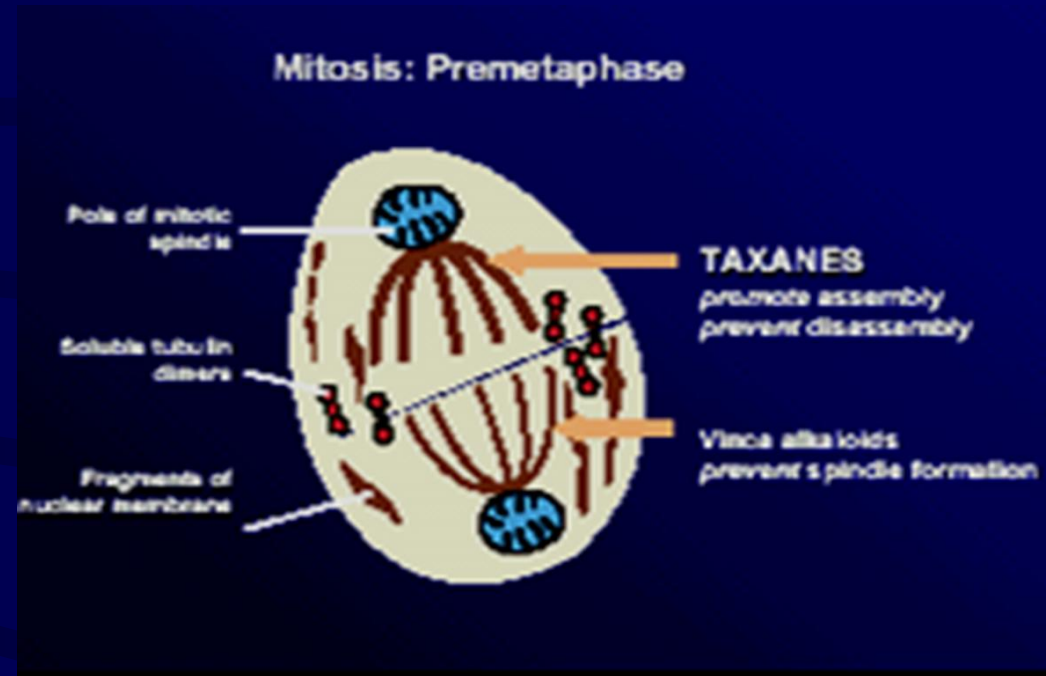
DACTINOMICINA
MITOMICINA
MITOXANTRONA

Antraciclinas

- DOXORUBICINA
- DAUNORUBICINA
- EPIRUBICINA

Enzimas

- ASPARAGINASA



8.2 Citotóxicos y medicamentos adyuvantes

PNUME RM N°399/2015 MINSA

Antimetabolitos

Análogos del ácido fólico

- METOTREXATO

Análogos de pirimidinas

- FLUOROURACILO
- CAPECITABINA
- CITARABINA
- GEMCITABINA

Análogos de purinas

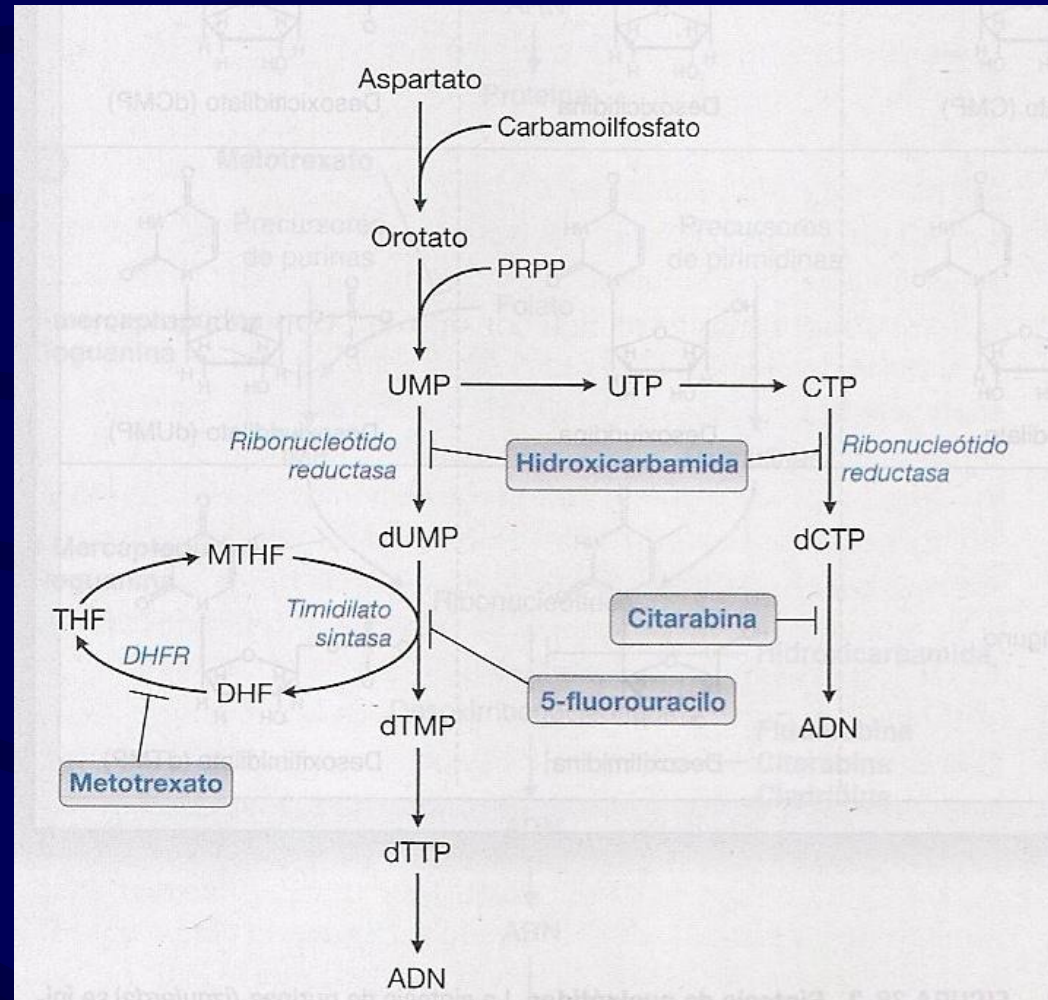
- MERCAPTOPURINA

Otros antineoplásicos

- TALIDOMIDA

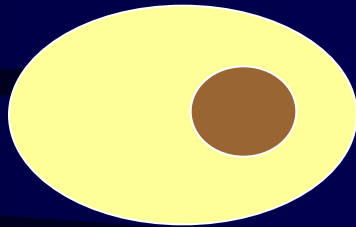
Agentes diferenciadores

- TRETINOINA

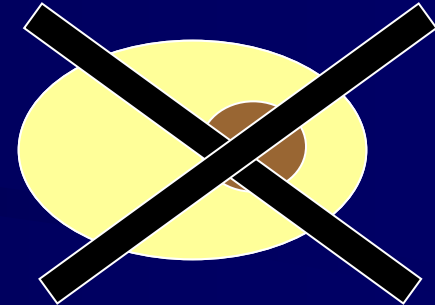


NUEVAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

QUIMIOTERAPIA CLÁSICA (CITOTÓXICOS)

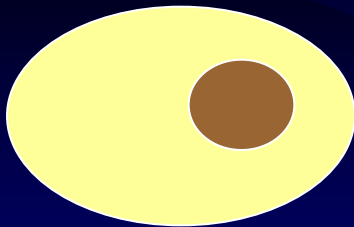


Célula tumoral



DNA
MICROTÚBULOS

NUEVOS FÁRMACOS (CITOSTÁTICOS)



VÍAS DE SEÑALIZACIÓN
APOPTOSIS
ANGIOGÉNESIS

Nuevas terapias en el cáncer

- Pobres resultados terapéuticos en los carcinoma.
- Beneficio modesto de la quimioterapia; no clara repercusión en la supervivencia de los pacientes.
- **NECESIDAD DE PROFUNDIZAR EN NUEVOS ENFOQUES TERAPÉUTICOS: NUEVOS FÁRMACOS DIANA-ESPECÍFICOS.**

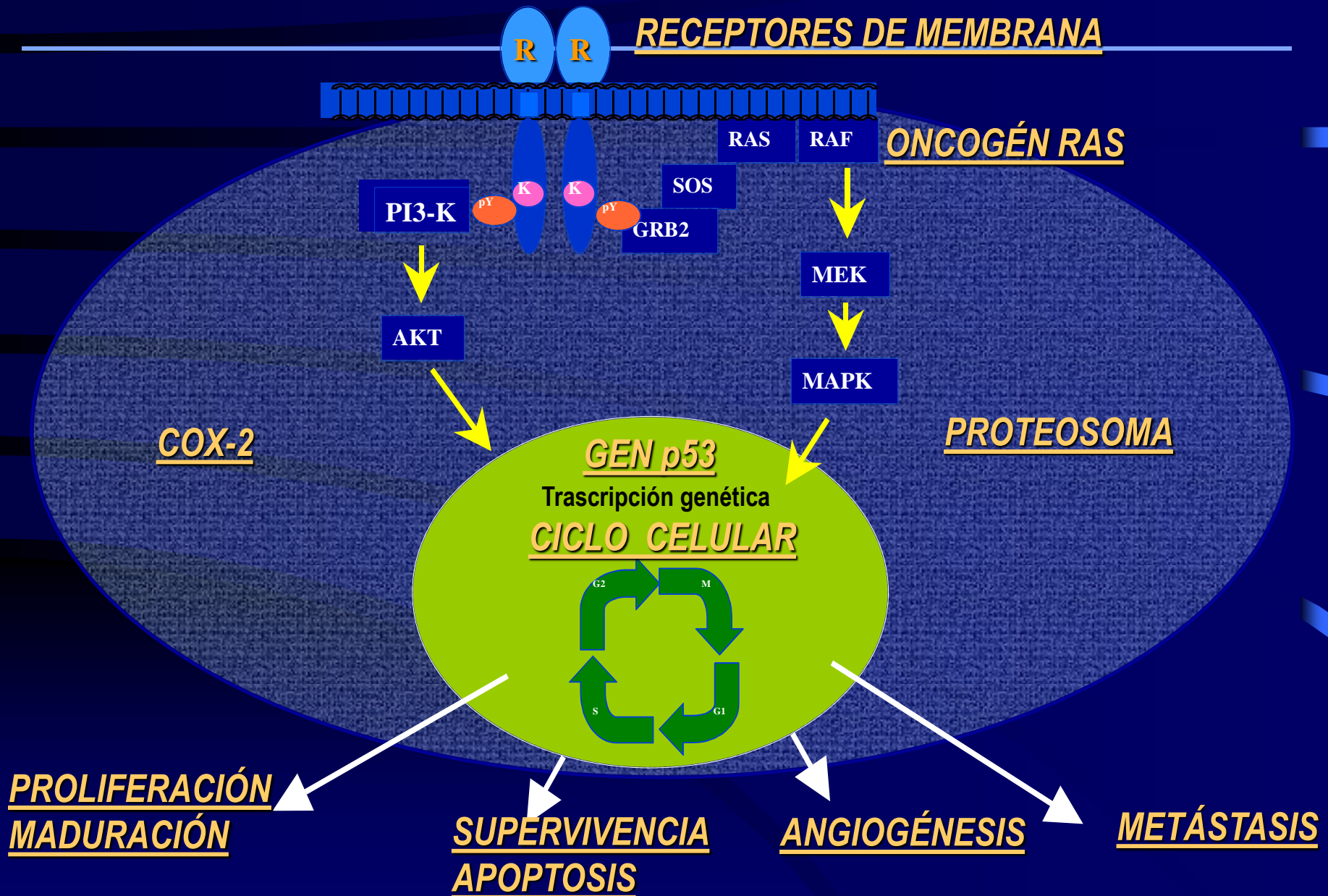
CARACTERÍSTICAS NUEVOS FÁRMACOS

- Efectos inhibitorios del crecimiento (citostáticos).
- Fármacos **diana-específicos**.
- Pueden ser administrados de forma crónica.
- Poco tóxicos a dosis efectivas.
- Capacidad de acción sinérgica agentes con citotóxicos ,
quimioterapia, radioterapia..
- Posibilidad de acción sinérgica de ellos entre sí.

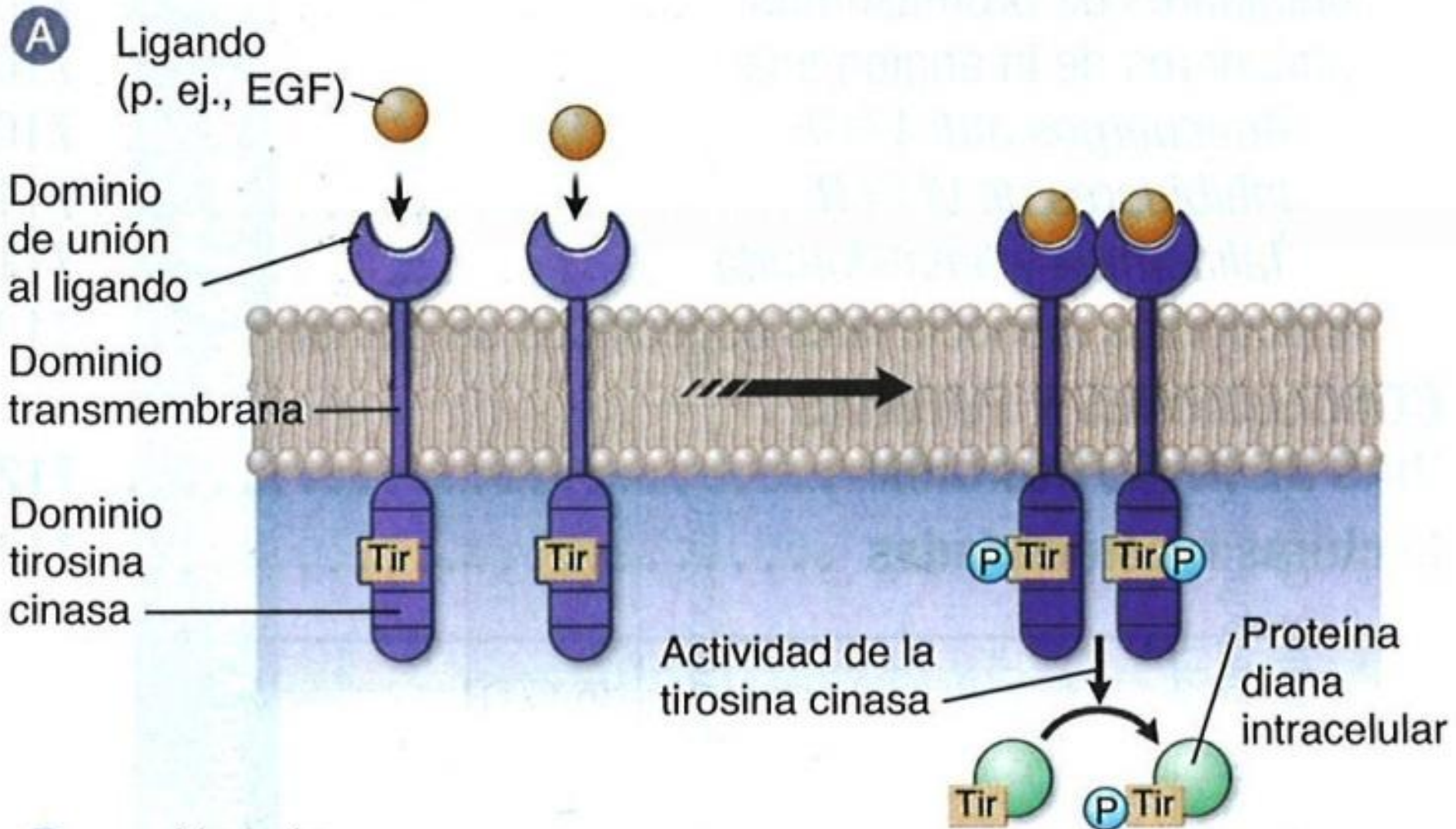
PRINCIPALES DIANAS TERAPÉUTICAS

1. RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO (EGFR).
2. ONCOGÉN RAS
3. REGULADORES DEL CICLO CELULAR.
4. ANGIOGÉNESIS.
5. COX-2.
6. ONCOGÉN p53.
7. PROTEOSOMA.

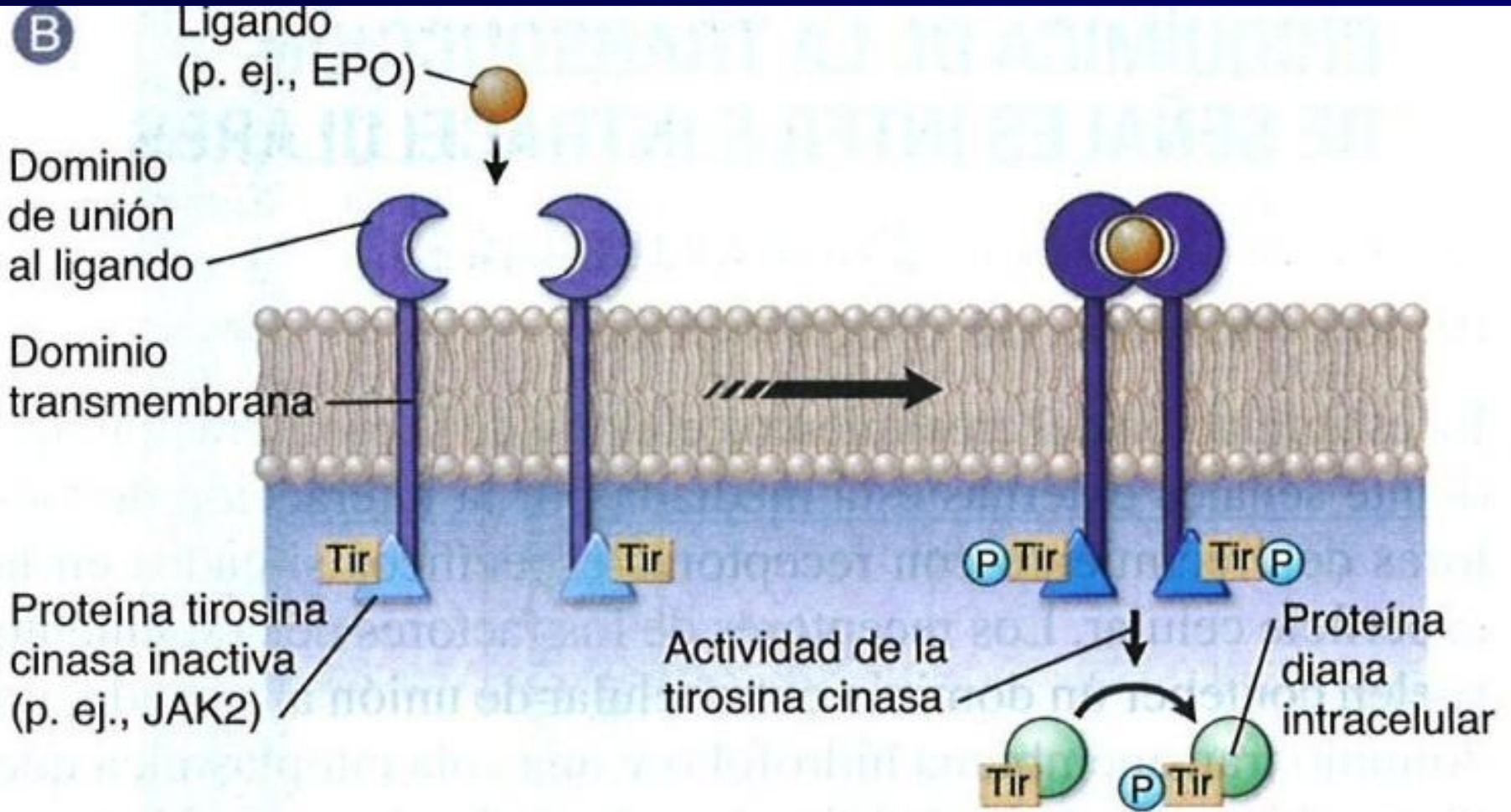
POTENCIALES DIANAS TERAPÉUTICAS



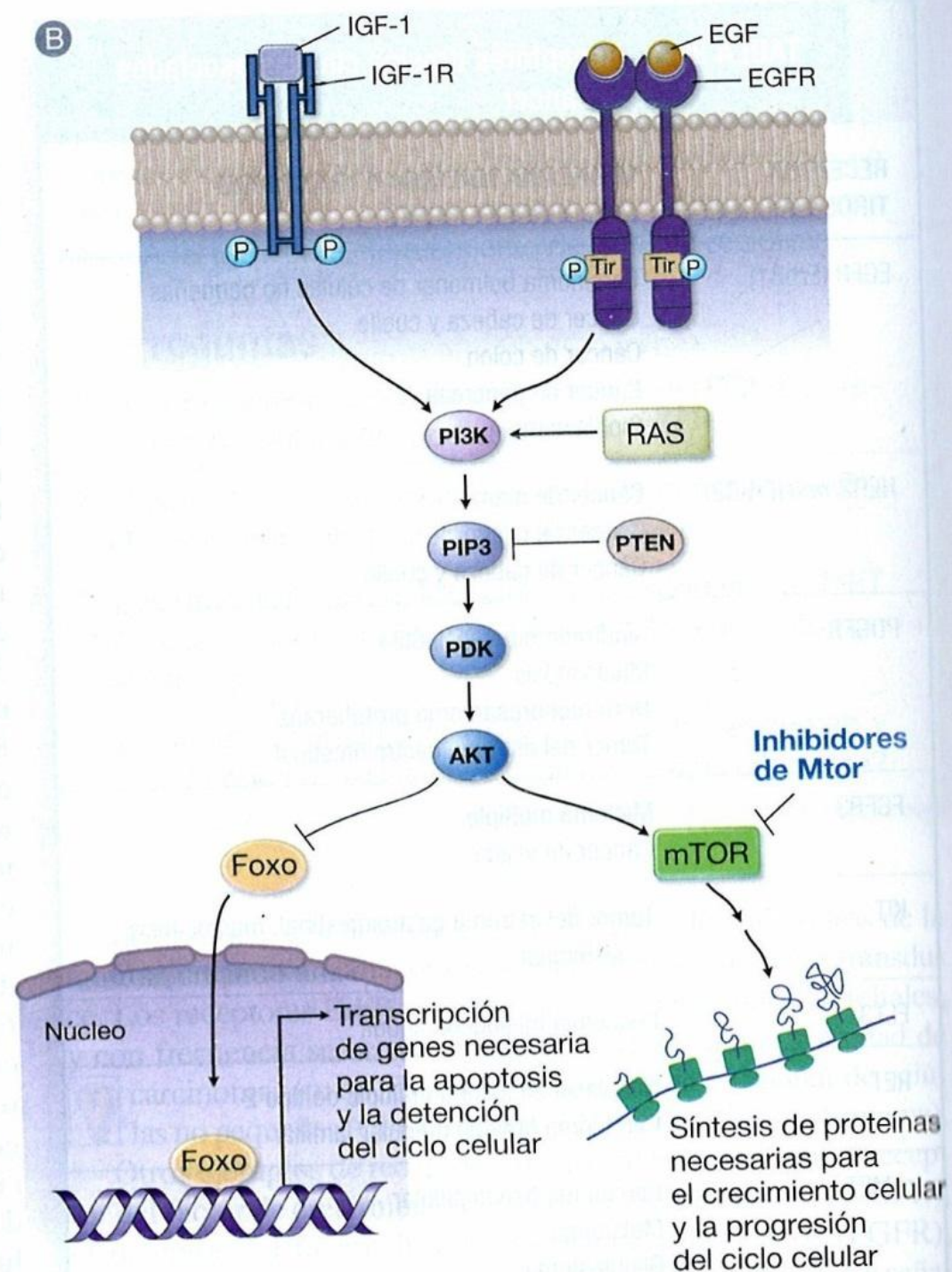
Estructura y función de los receptores del factor de crecimiento



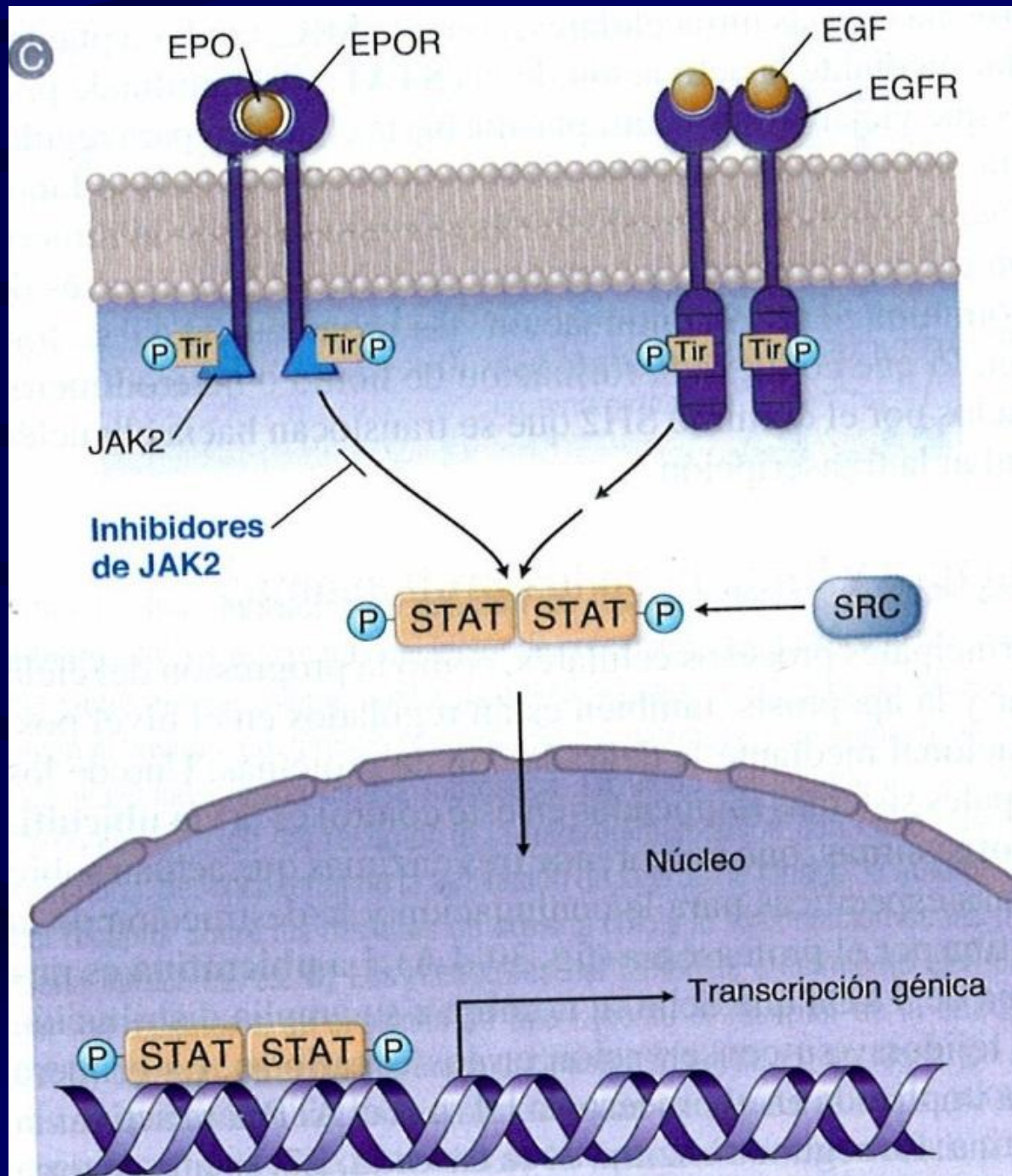
Estructura y función de los receptores del factor de crecimiento



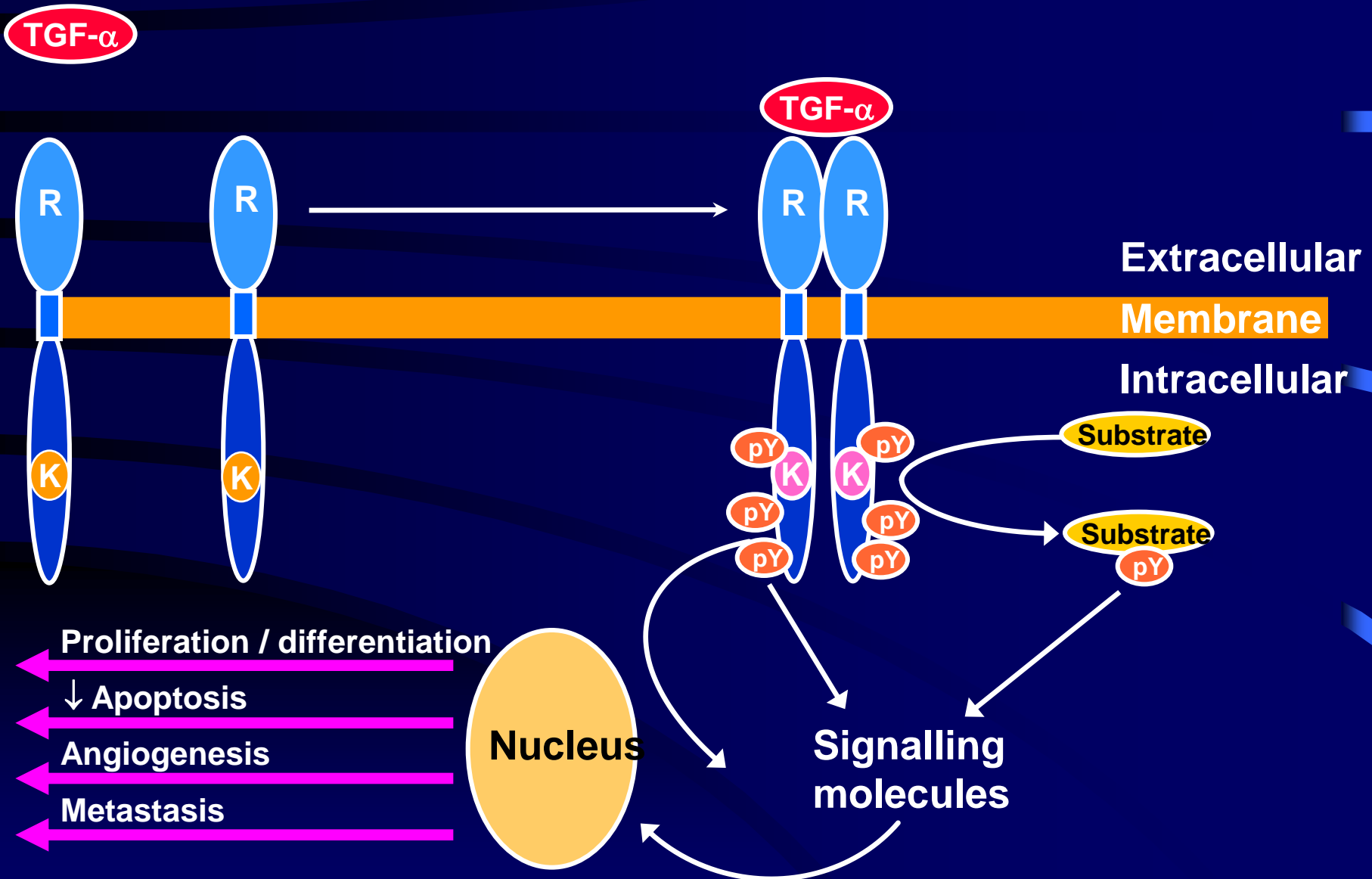
Vías de señalización intracelular



Vías de señalización intracelular



EGFR: SU FUNCIÓN EN EL CRECIMIENTO



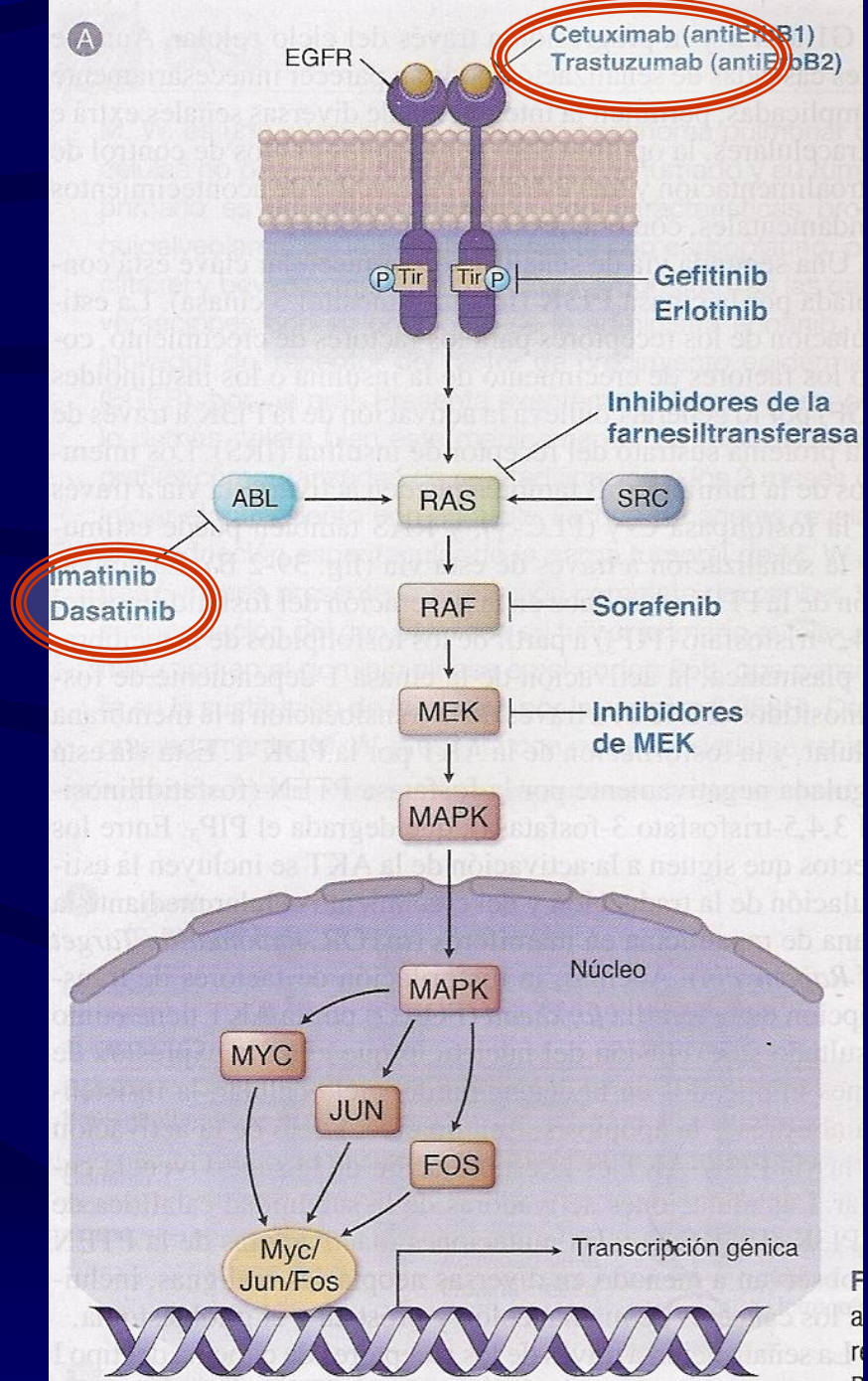
8.2 Citotóxicos y medicamentos adyuvantes PNUME RM N°399/2015 MINSA

Inhibidores de proteincinasas

- IMATINIB
- DASATINIB

Anticuerpos monoclonales

- TRASTUZUMAB
- CETUXIMAB
- RITUXIMAB



Farmacología Molecular

Mejor conocimiento
del proceso tumoral

Diagnóstico patológico-
molecular más ajustado

Fármacos dirigidos
frente a dianas
específicas

NUEVAS DIANAS
TERAPEÚTICAS

