

NEOPLASIA

(nuova formazione)

Processo di alterata proliferazione cellulare

Le cellule neoplastiche sfuggono ai normali meccanismi di controllo della crescita e divisione cellulare

Il tumore rappresenta la terza causa di mortalità

Esistono circa 200 tipi diversi di tumore derivanti da differenti difetti cellulari

Le **neoplasie benigne** rimangono confinate, possono essere asportate chirurgicamente e non si riformano facilmente

I **neoplasie maligni** possono invadere i tessuti circostanti e anche formare **metastasi** con formazione di tumori secondari in tessuti più lontani

Nomenclatura dei tumori

Alcune neoplasie hanno assunto il **nome di colui che le ha descritte per primo** (tumore di Wilm, morbo di Hodgkin, sarcoma di Kaposi)

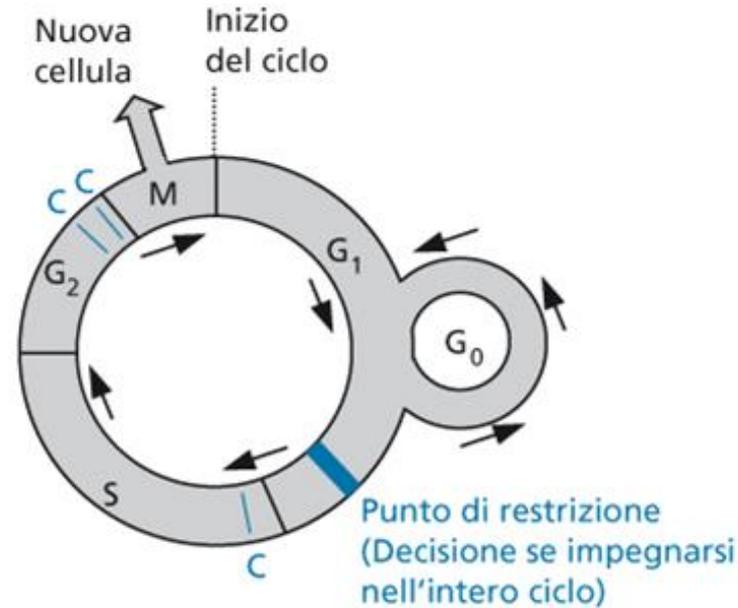
Alcune dal **tessuto colpito** (tumore follicolare, papillare, cistico...)

Neoplasie dei tessuti derivanti embriologicamente dal mesoderma (tessuto muscolare, osseo, cartilagineo) vengono chiamati **sarcomi**

Neoplasie dei tessuti e organi derivanti dall'ectoderma (tessuto nervoso, epitelio) vengono chiamati **carcinomi**

Le neoplasie del tessuto emolinfopoietico vengono chiamate **leucemie** se si originano dalle cellule staminali del midollo osseo, o **linfomi** se si originano dai linfociti

CICLO CELLULARE



1. Fase G₁ o *gap* 1 – la cellula cresce e sintetizza nuove proteine
 2. Fase S - viene replicato il DNA
 3. Fase G₂ la cellula si prepara alla divisione
 4. Fase M, mitosi – la cellula si divide
 5. Fase G₀ - stato dormiente della cellula
- C = checkpoint che accertano l'integrità del processo

La trasformazione di una cellula sana in una tumorale può essere innescata da fattori (chimici, fisici o biologici) denominati **carcinogeni od oncogeni**. I fattori oncogeni provocano nella cellula mutazioni nei geni **proto-oncogeni** e nei **geni soppressori di tumore**

I **proto-oncogeni** sono geni che codificano per proteine coinvolte nel controllo della divisione e differenziazione cellulare. Se si convertono in **oncogeni**, la loro normale funzione viene alterata e la cellula può trasformarsi in cellula tumorale

I **geni soppressori di tumori** codificano per le proteine coinvolte nei processi di controllo, riparazione e suicidio cellulare (**apoptosi**). Se questi geni perdono la loro efficacia aumenta la possibilità che la cellula diventi cancerosa

Alcune mutazioni geniche possono essere trasmesse da una generazione all'altra, con aumento del rischio di tumore nelle generazioni successive.

Le cellule cancerose sono caratterizzate da:

- **Illimitata proliferazione**
- **Evasione dalla morte cellulare programmata (apoptosi)**
- **Riduzione o perdita della capacità di differenziazione**
- **Invasione di tessuto e metastasi**

TERAPIE ANTITUMORALI

- *Chirurgia*
- *Radioterapia*
- *Terapia farmacologica*

Terapia farmacologica del tumore

✓ **Terapia con farmaci citotossici**

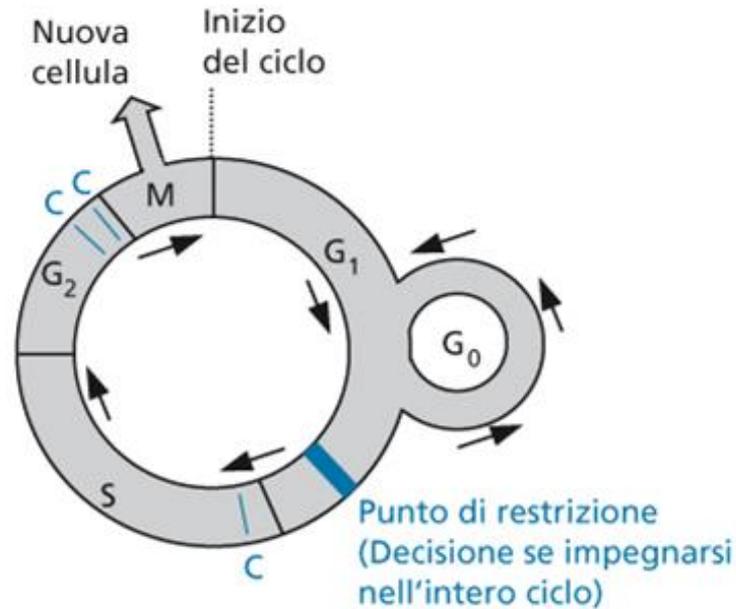
1. **Agenti alchilanti**
2. **Complessi del platino**
3. **Antimetaboliti**
4. **Composti di origine vegetale**
5. **Antibiotici citotossici**

✓ **Terapia endocrina**

1. **Ormoni ed analoghi ormonali**
2. **Antagonisti ormonali**

✓ **Terapia biologica**

1. **Inibitori di protein chinasi**
2. **Modificatori della risposta biologica**



I **farmaci fase-specifici** agiscono durante una fase specifica del ciclo cellulare

- Antimetaboliti (**fase S**)
- Alcaloidi della Vinca e Taxani (**fase M**)

I **farmaci ciclo-specifici** agiscono su tutto il ciclo cellulare

- Alchilanti
- Antibiotici citotossici
- Complessi del platino

4. Composti d'origine vegetale

a) Alcaloidi della Vinca:

vinblastina
vincristina
vinorelbina

b) Taxani:

paclitaxel
docetaxel
carbazitaxel

c) Derivati della podofillotossina:

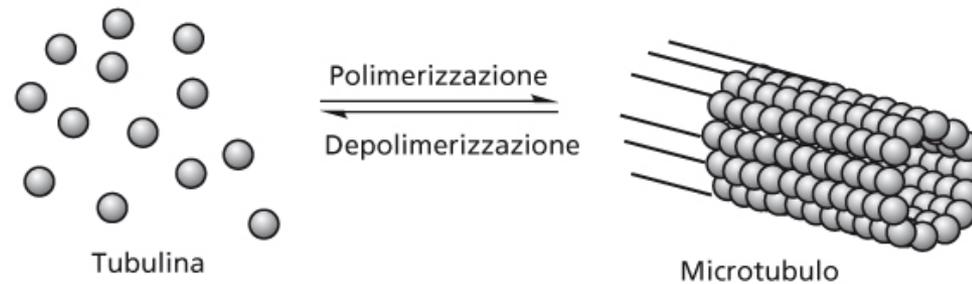
etoposide

d) Camptotecine:

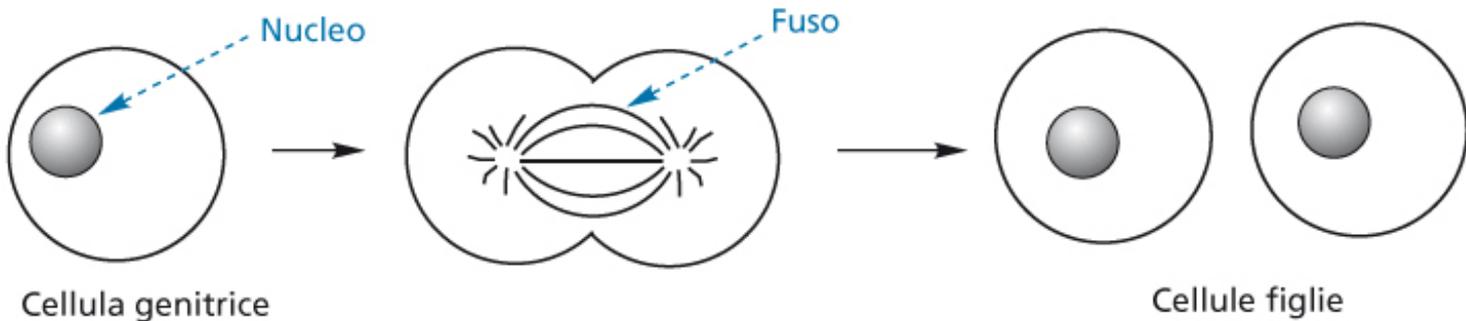
topotecan
irinotecan

Meccanismo d'azione degli alcaloidi della Vinca e dei Taxani

Inibiscono l'instabilità dinamica dei microtubuli con arresto della divisione cellulare a livello di metafase e induzione di apoptosi



Polimerizzazione della tubulina.



Divisione cellulare.

Terapia con farmaci citotossici

- Agiscono su bersagli terapeutici che sono presenti sia nelle cellule sane che in quelle tumorali
- Sono relativamente più concentrati nelle cellule tumorali perché crescono più rapidamente di quelle sane

Non tutte le cellule tumorali crescono rapidamente (le cellule al centro del tumore possono essere dormienti)

Alcuni tessuti normali sono in rapida crescita:

- midollo osseo
- epitelio intestinale
- follicoli piliferi
- tessuti riproduttivi

Caratteristiche farmacocinetiche degli Alcaloidi della Vinca

- Solo la vinorelbina è anche utilizzabile per via orale (biodisponibilità ~30%)
- Sono estesamente metabolizzati nel fegato ed i metaboliti sono secreti nella bile
- I $t_{1/2}$ sono 23 ore (vinblastina), 20 ore (vincristina), 24 ore (vinorelbina)

Impieghi terapeutici degli Alcaloidi della Vinca

Vinblastina: Carcinoma testicolare

Vincristina: Leucemie pediatriche

Vinorelbina: Cancro polmonare non a piccole cellule

Tossicità degli Alcaloidi della Vinca

Vinblastina: Mielodepressione (leucopenia)

Vincristina: Neurotossicità, alopecia

Vinorelbina: profilo intermedio tra i due precedenti

b) Taxani

Paclitaxel o Taxolo:

1962: Estratto della corteccia del Tasso del Pacifico (*Taxus brevifolia*) che evidenziò una azione citotossica

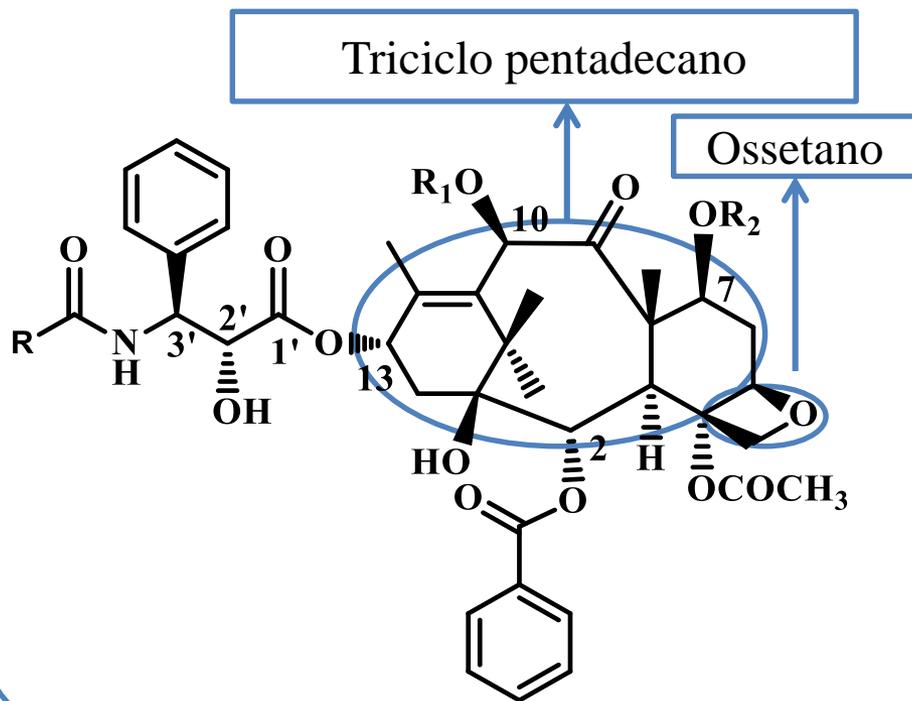
1972: delucidazione della struttura del principio attivo

1993: Approvato l'uso come antitumorale



I taxani attualmente utilizzati sono prodotti semisinteticamente da un precursore inattivo isolato dalle foglie del tasso europeo (*Taxus baccata*)





Paclitaxel:

$R = C_6H_5$, $R_1 = COCH_3$, $R_2 = H$

Anzatax, sol. iniett.

Paclitaxel, gener., sol. iniett.

Taxol, sol. iniett.

Docetaxel:

$R = OC(CH_3)_3$, $R_1 = R_2 = H$

Taxotere, sol. iniett.

Cabazitaxel:

$R = OC(CH_3)_3$, $R_1 = R_2 = CH_3$

Jevtana, ev

Caratteristiche farmacocinetiche dei taxani

- Somministrati per via parenterale (infusione lenta, di 3 o 24 ore per il paclitaxel, 1 ora per il docetaxel e il cabazitaxel).
- A causa della loro scarsa idrosolubilità, per il paclitaxel si utilizza come solvente una miscela al 50% di **etanolo e olio di ricino polietossilato** (Cremophor EL), per il docetaxel e il cabazitaxel (+idrosolubili) **Polisorbato 80** (una miscela di esteri dell'acido oleico con sorbitolo)
- Subiscono un esteso metabolismo microsomiale.
- Il $t_{1/2}$ del paclitaxel è 10-14 ore, quello del docetaxel ~12 ore, quello del cabazitaxel ~ 77 ore

Impieghi terapeutici dei taxani

Paclitaxel: carcinoma ovarico, del seno e polmonare non a piccole cellule

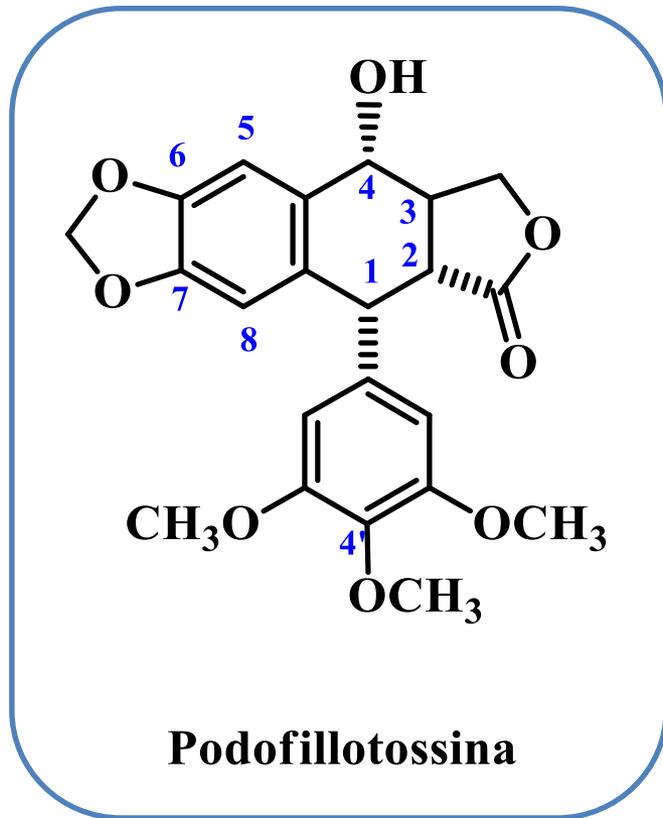
Docetaxel: carcinoma del seno, polmonare non a piccole cellule, prostatico

Cabazitaxel: carcinoma prostatico metastatico

Tossicità dei taxani

- Reazioni di ipersensibilità
- Mielodepressione (soprattutto neutropenia)

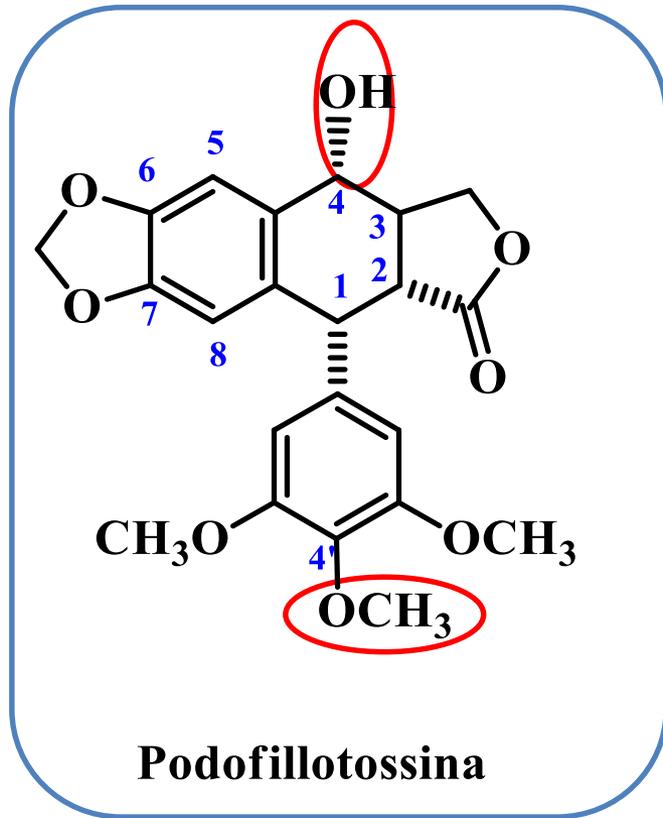
c) Derivati della podofillotossina



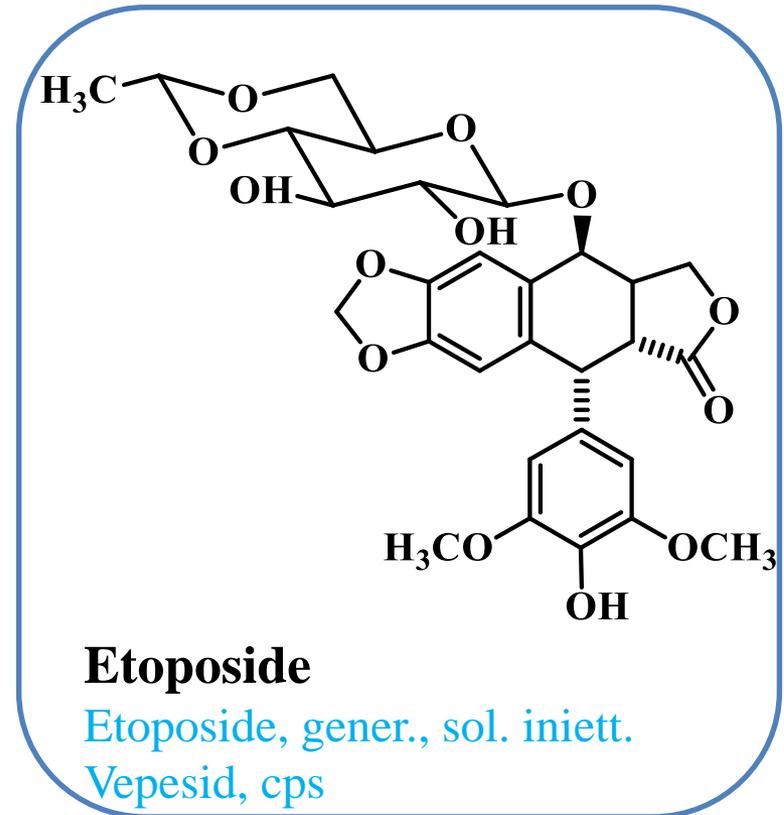
• La **podofillotossina** è un lignano isolato dalle radici e dai rizomi della pianta erbacea *Podophyllum peltatum* (mandragora)

- Utilizzata in passato come antitumorale ma abbandonata per i suoi gravi effetti collaterali
- Inibisce la formazione dei microtubuli

c) Derivati della podofillotossina



Isolata da *Podophyllum peltatum*
(mandragora)



Derivato semisintetico della
epipodofillotossina

Meccanismo d'azione dell'etoposide

Veleno delle topoisomerasi.

Si forma un complesso ternario stabile tra farmaco, topoisomerasi II e DNA nella zona d'interruzione dei due filamenti del DNA. La risaldatura viene inibita e l'accumulo di frammenti di DNA porta ad attivazione dell'apoptosi cellulare

Caratteristiche farmacocinetiche:

- Somministrato per via orale, ha un assorbimento variabile (~50%) dipendente dalla concentrazione
- Estesamente legato alle proteine (>96%)
- Diffonde scarsamente nel FCS
- $t_{1/2}$ ~6-8 ore

Impieghi terapeutici dell'Etoposide

- carcinoma testicolare (con bleomicina e cisplatino)
- polmonare a piccole cellule (con cisplatino)

Tossicità dell'Etoposide

Mielodepressione (leucopenia)

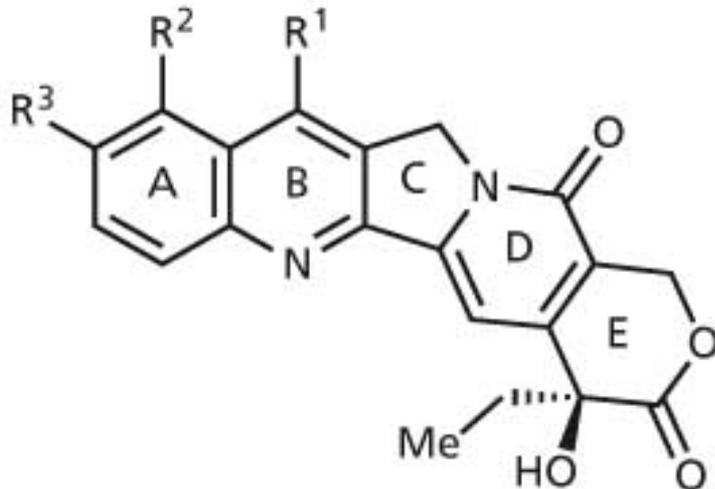
d) Camptotecine:

campotecina isolata da una pianta cinese (*Camptotheca acuminata*) nel 1966

Analoghi semisintetici:

topotecan (Hycamtin cps rig, HCl ev, topotecan generico ev)

irinotecan (Campto ev, irinotecan generico ev)



Camptotecina R¹=R²=R³=H

Topotecan R¹=H, R²=CH₂NMe₂, R³=OH

Irinotecan R¹=Et, R²=H, R³=



SN-38 R¹=Et, R²=H, R³=OH

profarmaco

La **Camptotecina** è un alcaloide estratto nel 1966 dalla pianta cinese *Camptoteca acuminata*

Meccanismo d'azione:

Veleni delle topoisomerasi.

Stabilizza il complesso formato tra DNA e **topoisomerasi I**

Utilizzi terapeutici:

topotecan – ev trattamento del tumore dell'ovaio in fase avanzata, dopo esito negativo delle altre terapie;

per os – nel carcinoma polmonare a piccole cellule recidivante

irinotecan – ev nel carcinoma metastatizzato dell'ovaio, dopo esito negativo delle altre terapie; nel carcinoma polmonare a piccole cellule recidivante;

in associazione con il cisplatino nel carcinoma della cervice uterina recidivante