

Classificazione farmaci antitumorali

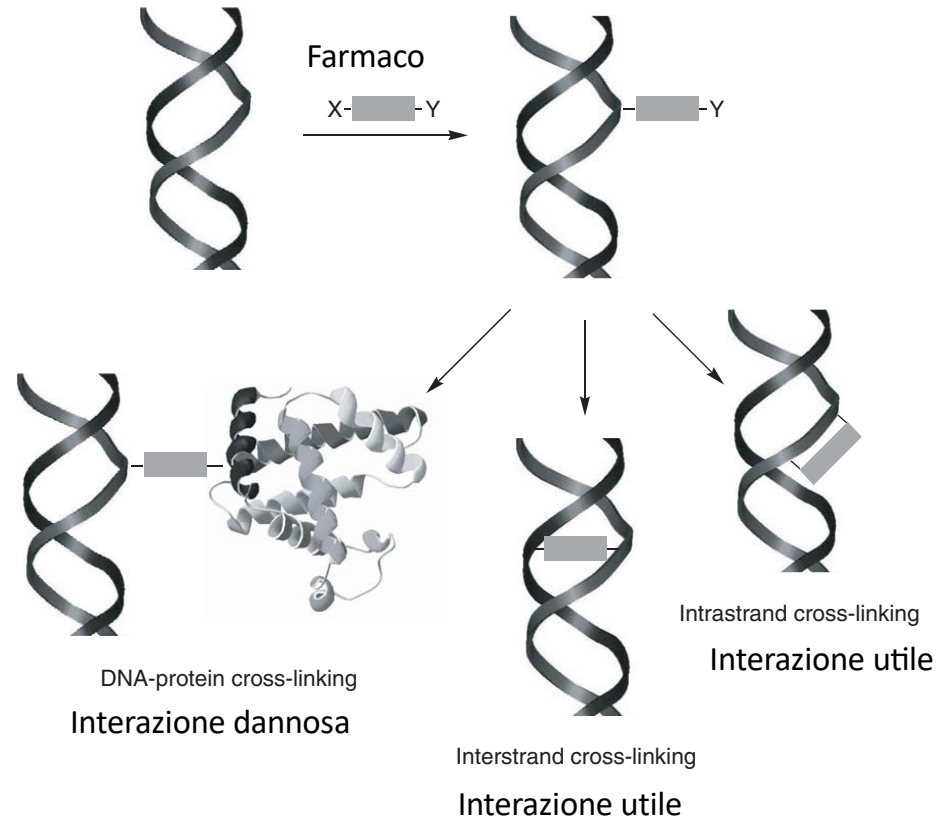
I farmaci antitumorali possono essere classificati in base al loro meccanismo d'azione in:

- Farmaci che agiscono sugli acidi nucleici
 - ✓ Farmaci che formano legami con il DNA
 - ✓ Inibitori della topoisomerasi
- Antimetaboliti
- Ormoni e anti ormoni
- Farmaci antimitotici
- Inibitori delle protein chinasi

Farmaci che formano legami con il DNA

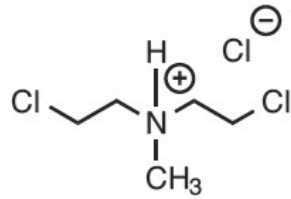
- **AGENTI ALCHILANTI:** farmaci che reagiscono covalentemente alchilando il DNA, inibendo così la trascrizione e la duplicazione
- **AGENTI INTERCALANTI:** sono farmaci caratterizzati nella struttura dalla presenza di un sistema aromatico planare che si inserisce fra le basi del DNA, inibendo gli enzimi adibiti alla sua trascrizione e duplicazione

Farmaci alchilanti

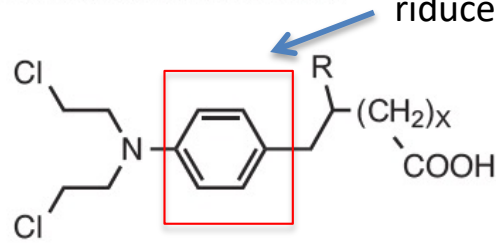


Varie forme di interazione con il DNA

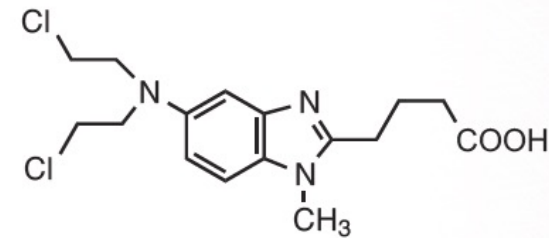
Mostarde azotate e alchilanti aziridinici:



Mecloretamina cloridrato

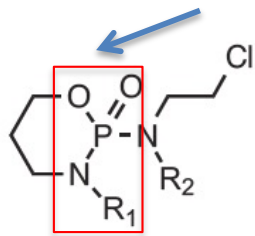


Melfalan (R = NH₂, X = 0)
Clorambucile (R = H, X = 1)

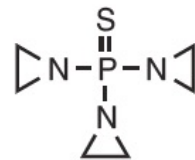


Bendamustina

riduce la reattività

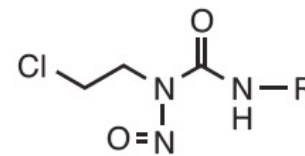


Ciclofosfamida
(R₁ = H, R₂ = CH₂CH₂Cl)
Ifosfamida
(R₁ = CH₂CH₂Cl, R₂ = H)



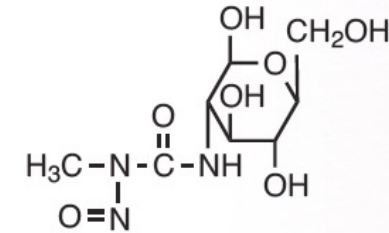
Tiotepa

Nitrosourea:



Carmustina (R = CH₂CH₂Cl)

Lomustina (R =)

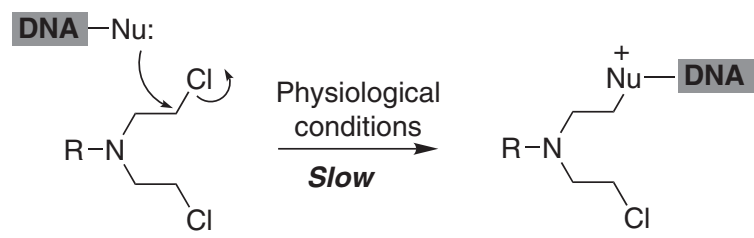


Streptozocina

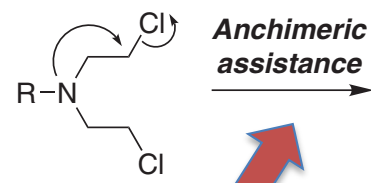
- Mecloretamina: troppo reattiva, non può essere somministrata per via orale
- Melfalan: la presenza del gruppo aromatico riduce la reattività, può essere somministrato per via orale
- Clorambucile: utilizzato per via orale nella leucemia

Meccanismo mostarde azotate

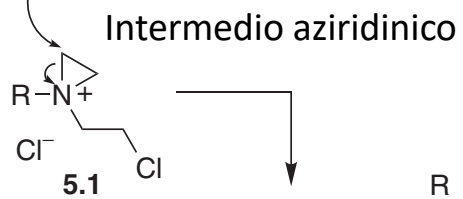
Nu = N7-guanina



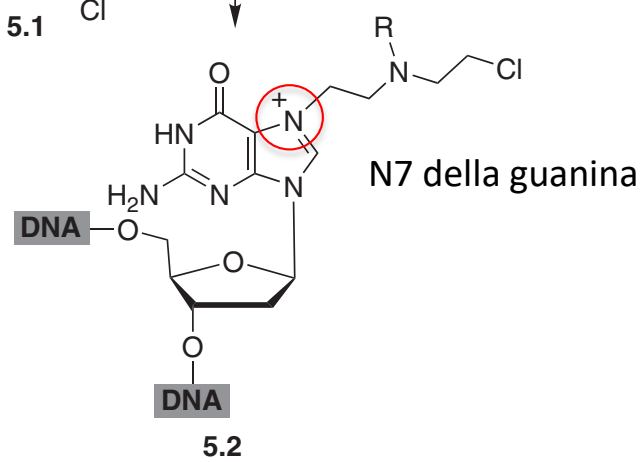
R modula la densità elettronica sull'azoto



Anchimeric assistance

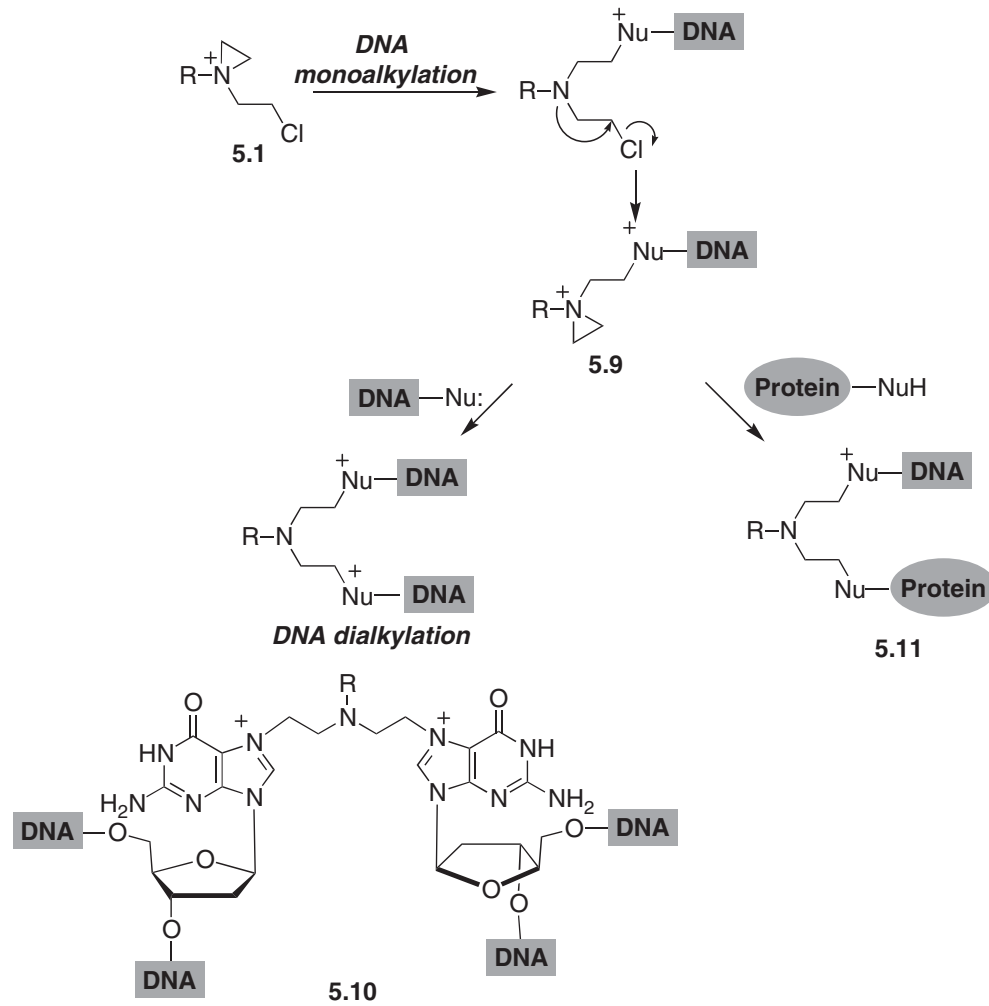


Intermedio aziridinico

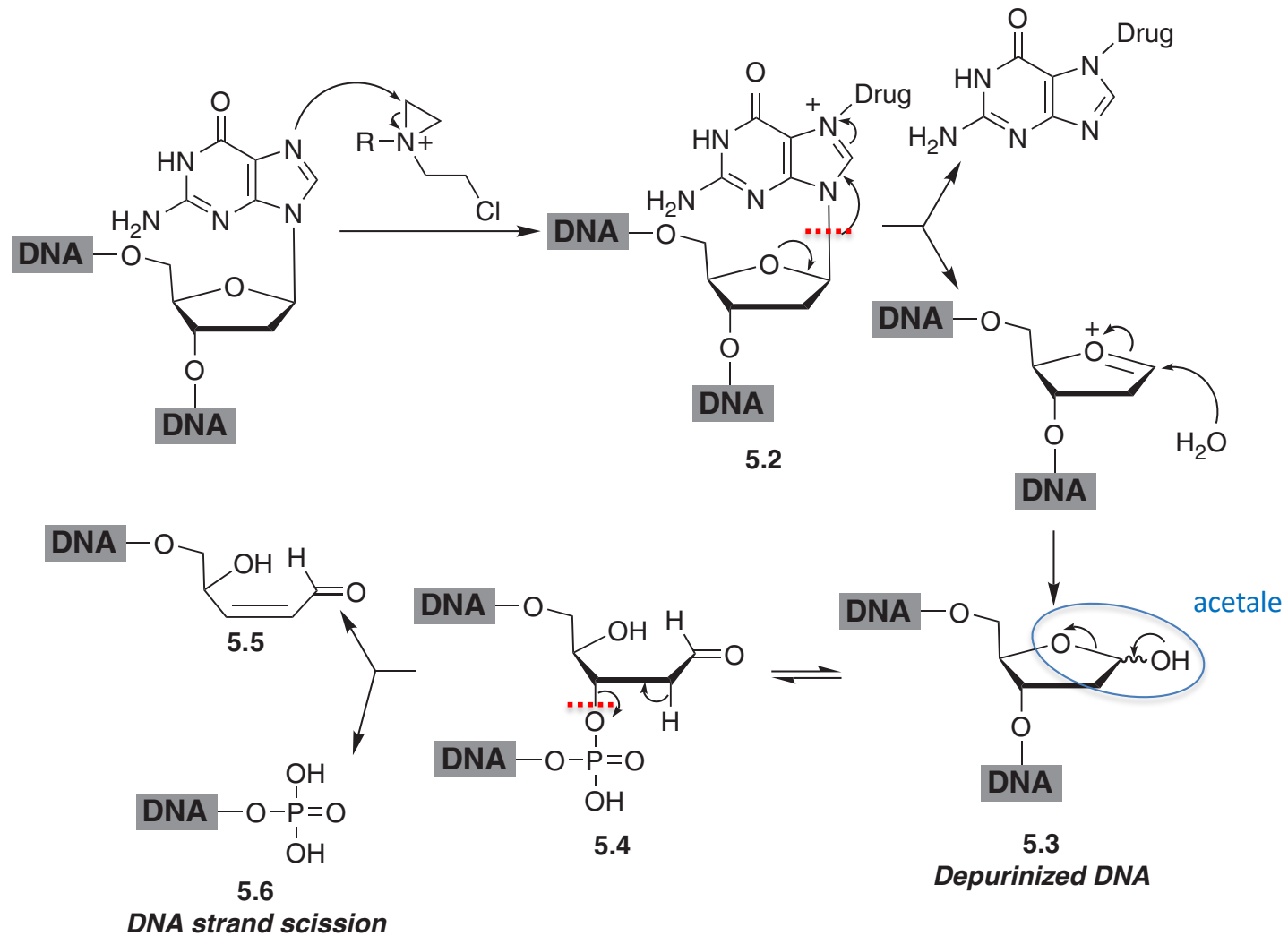


Partecipazione di un gruppo vicino in una reazione S_N intramolecolare

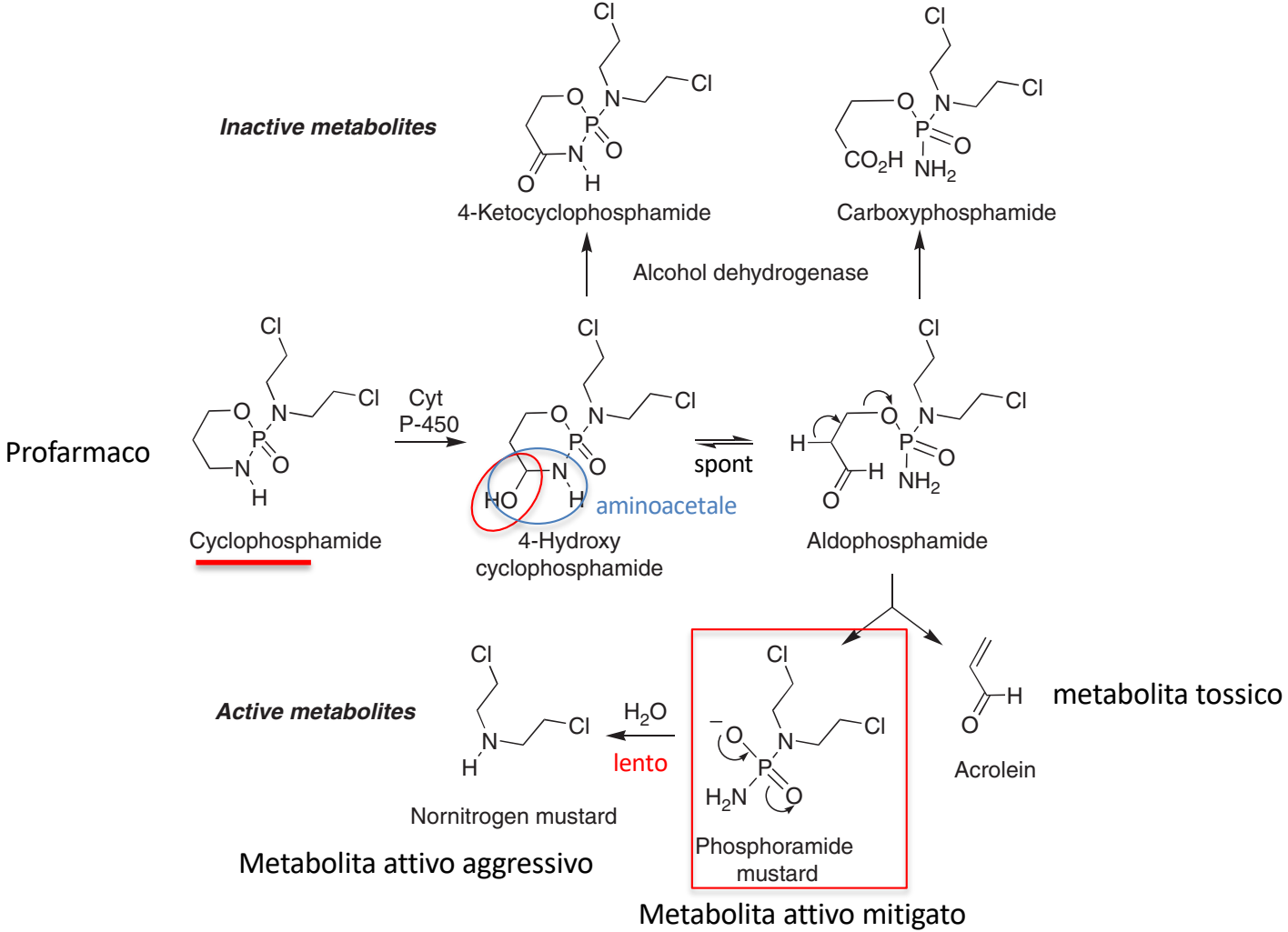
Legami crociati delle mostarde



Frammentazione del DNA in seguito all'alchilazione dell'N7 della guanina

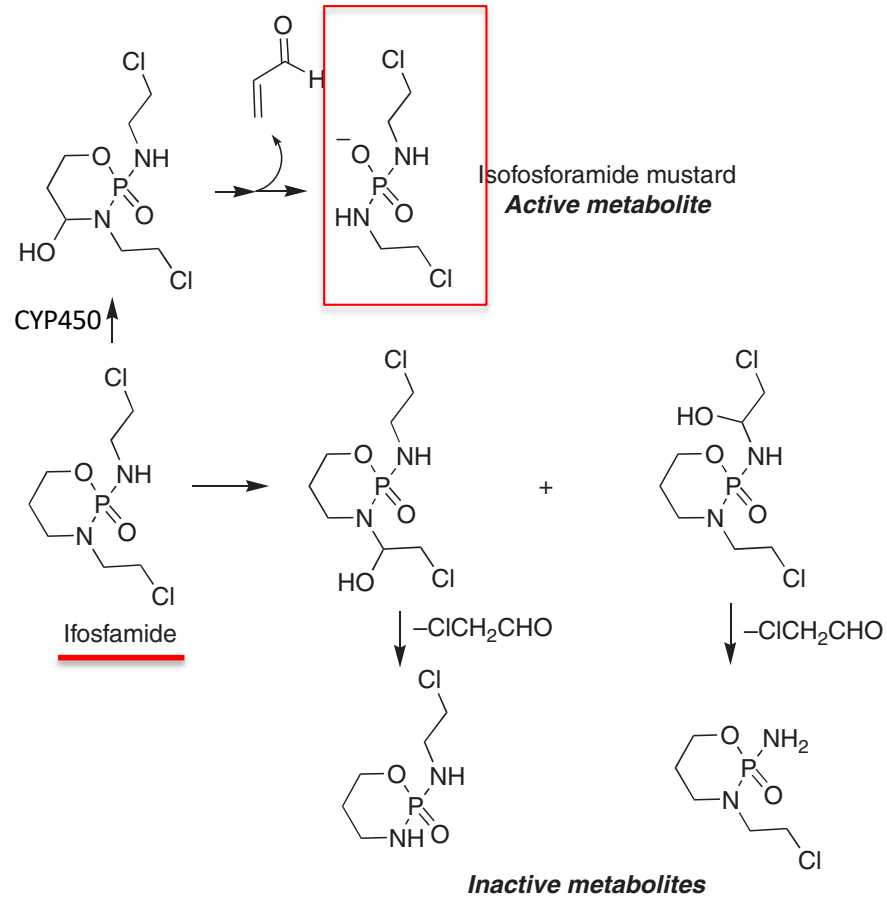


Ciclofosfamide



- 1 legame fosforamidico mitiga la reattività della mostarda azotata.
- È relativamente non tossico e può essere somministrato per via orale.

Ifosfamide



Nonostante la similitudine, genera metaboliti sostanzialmente differenti dalla ciclofosfamide