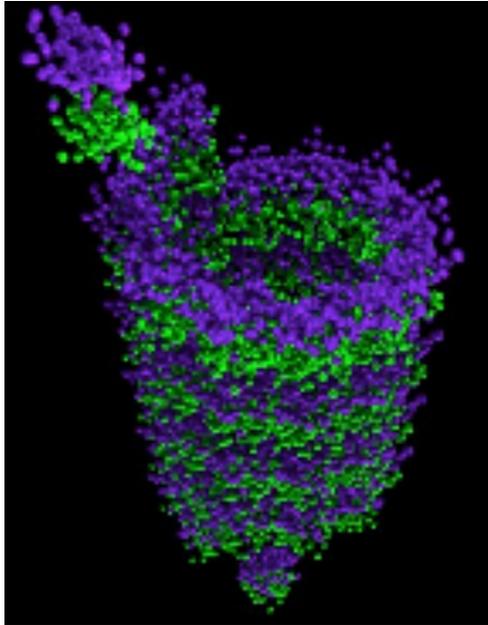


Inibitori della mitosi

- I microtubuli sono dei polimeri reversibili della tubulina.
- Funzioni dei microtubuli:
 - ✓ Mantenimento della integrità e della forma cellulare.
 - ✓ Spostamento organelli e vescicole all'interno del citoplasma.
 - ✓ Segregazione cromosomi durante la mitosi.
- L'inibizione della loro dinamica di polimerizzazione/depimerizzazione blocca la divisione cellulare.
- Il sistema tubulina/microtubuli è un target nella terapia antitumorale.

Tubulina, target antitumorale

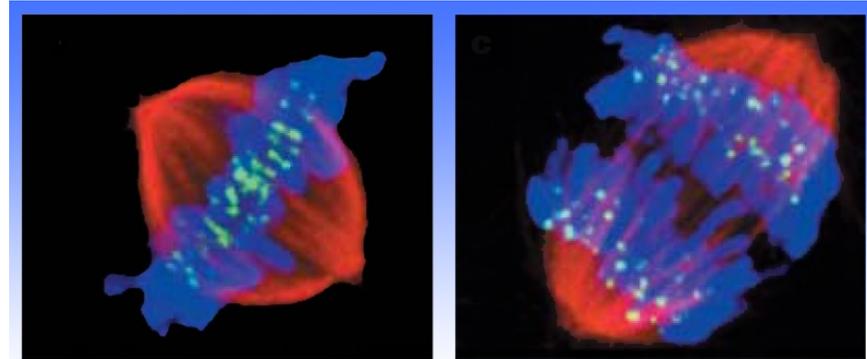
Microtubuli sono polimeri di eterodimeri di α - and β -tubulina



 α -tubulina
 β -tubulina } 80 Å

Equilibrio dinamico dei microtubuli

Citoplasma



Fuso mitotico

Eterodimeri liberi di tubulina



Agenti antimitotici

- Prodotti naturali ottenuti da una grande varietà di organismi
- Prodotti semisintetici ottenuti per modificazione chimica di prodotti naturali
- Prodotti sintetici (small molecules)

Attualità degli antimitotici

- Il successo clinico dei taxoidi (taxani) paclitaxel (taxolo) e docetaxel come farmaci anticancro ha dato grande impulso alla ricerca sugli agenti antimitotici
- Nuovi agenti sono in grado di superare la farmaco-resistenza gli agenti antimitotici
- Nuovi agenti hanno dimostrato ridotto effetto citotossico nei pazienti
- Combinazioni di agenti anti-tubulinici possono produrre effetto clinico sinergico (ripetutamente osservato in test cellulari)
- Trattamento di infezioni parassitarie nell'uomo e negli animali
- La colchicina è utile nel trattamento delle febbre mediterranea e di altre condizioni infiammatorie.

Inibitori del dominio della Vinca

Inibitori competitivi

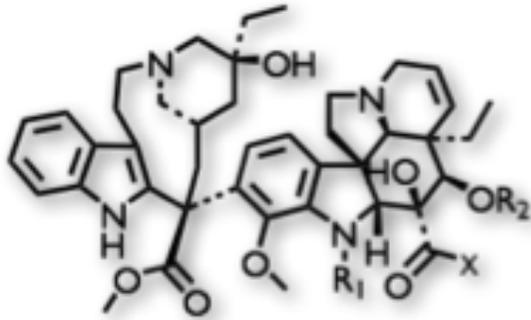


Dominio *Vinca*

Inibitori non-competitivi

- macrocicli polieteri
 - peptidi/depsipectidi
- } inibitori alcaloidi *Vinca*
non-inibitori alcaloidi *Vinca*

Inibitori competitivi della Vinca



Vincristina: in combinazione, leucemia acuta,
linfoma di Hodking, carcinoma polmonare

Vinblastina: in combinazione: linfomi, cancro del testicolo e ovaie

Vindesina: in combinazione, vari tipi di leucemia e linfomi

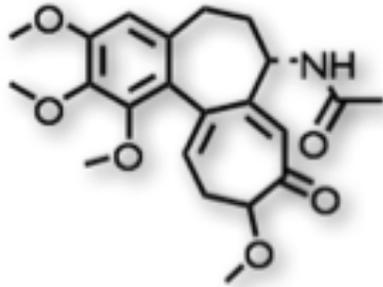
- ✓ Vincristine ($R_1 = \text{CHO}, R_2 = \text{COMe}, X = \text{OMe}$)
- ✓ Vinblastine ($R_1 = \text{Me}, R_2 = \text{COMe}, X = \text{OMe}$)
- ✓ Vindesina ($R_1 = \text{Me}, R_2 = \text{H}, X = \text{NH}_2$)



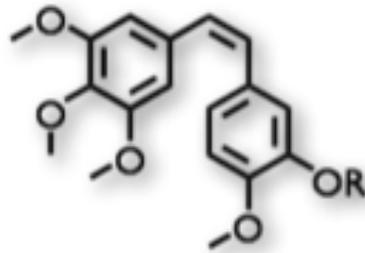
Vinca rosea

Inibitori della polimerizzazione della tubulina ad alte concentrazioni

Colchicina e colchicinoidi naturali



Colchicine



CSA4, R=H

✓ (I - III) Profarmaco di CSA4, R=fosfato



Colchicum autumnalis

Taxani



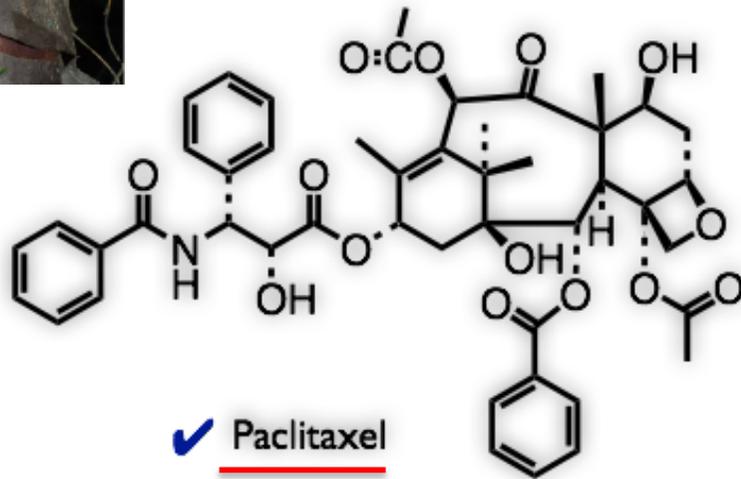
Taxus brevifolia (Pacific Yew)



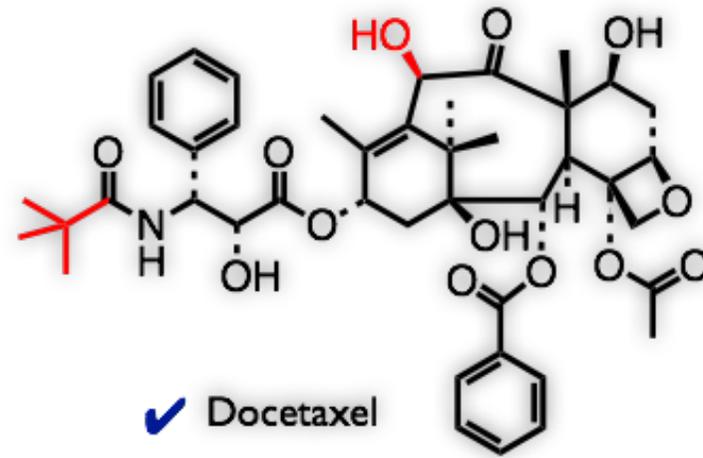
Taxus brevifolia
(Pacific Yew)

corteccia

Taxani



outstanding activity against solid tumours;
1992: breast and ovarian cancers



semisynthetic taxoid;
1996: advanced breast cancer

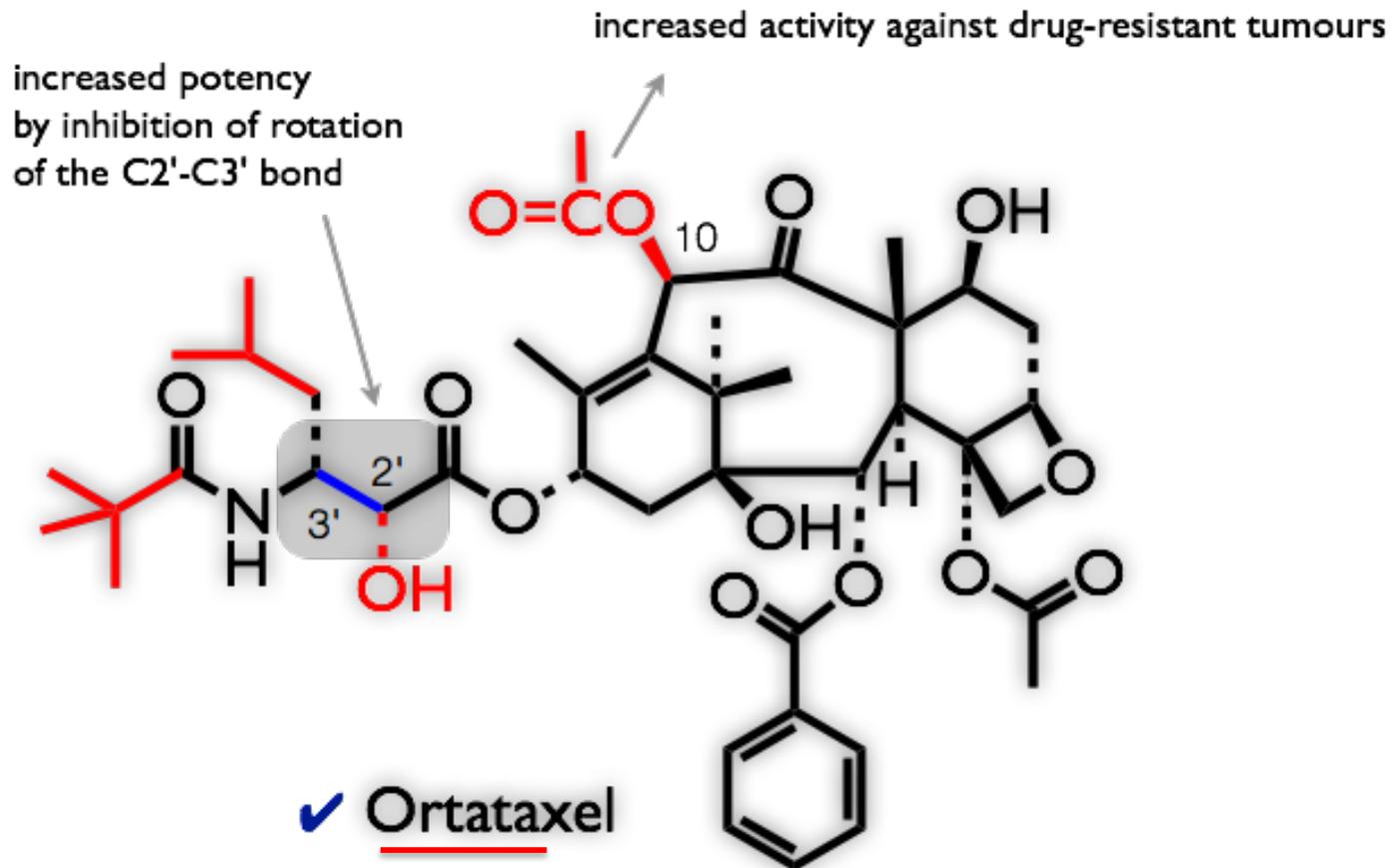
✓ Both drugs are in clinical trials for the treatment of a variety of other cancers

Problems:

- cannot be taken orally;
- have various undesirable side effects;
- lead to the development of multidrug resistance (mutation, overexpression of P-glycoprotein).

✓: marketed drug; ✓: agent ongoing clinical trials

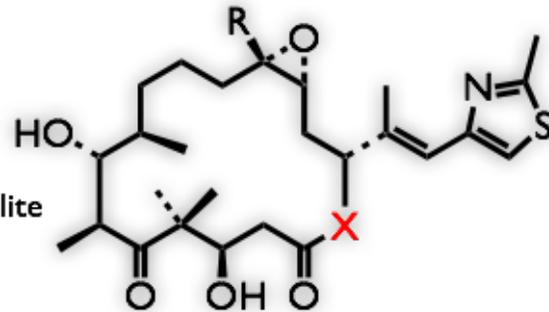
Taxani di 2a generazione



- potency increased by 2-3 orders of magnitude;
- inhibition of P-glycoprotein efflux pump;
- can be taken orally.

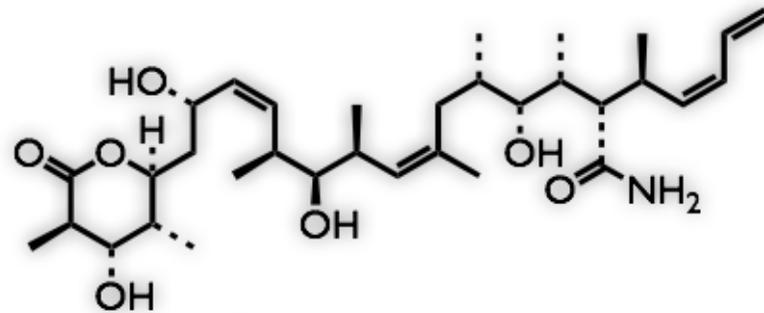
Altri agenti stabilizzanti

myxobacterium metabolite
of *Sorangium cellulosum*

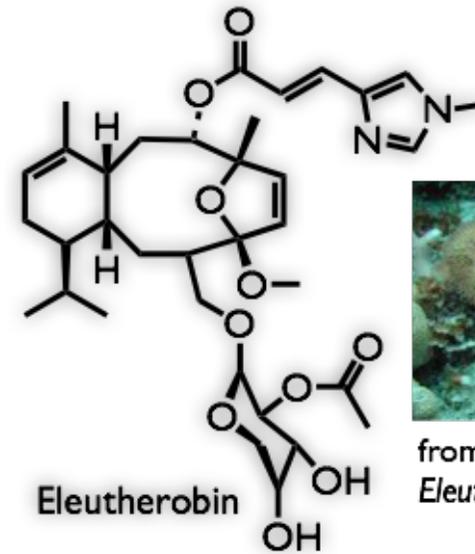


Epothilone-A (R = H, X = O)
Epothilone-B (R = CH₃, X = O)
BMS-247550 (R = CH₃, X = NH)

Ixabepilone ✓



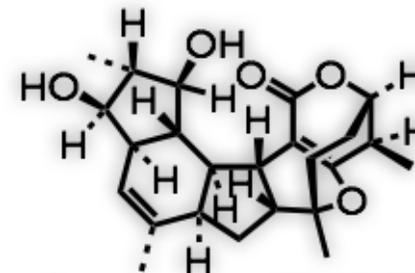
Discodermolide from a marine sponge



Eleutherobin



from soft coral
Eleutherobia sp



Cyclostreptin (FR182877)

These compounds show several advantages over paclitaxel:

- epothilones and discodermolide do not appear to be substrates for P-glycoprotein efflux system;
- discodermolide enhances the activity of paclitaxel;
- epothilones have better aqueous solubility than paclitaxel that allows better drug formulations;
- BMS-247550 has a more stable amidic bond which reduces metabolic transformations and cytotoxicity.