

NEOPLASIA

(da νέος, nèos, «nuovo», e πλάσις, plásis, «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

Le neoplasie maligne 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)

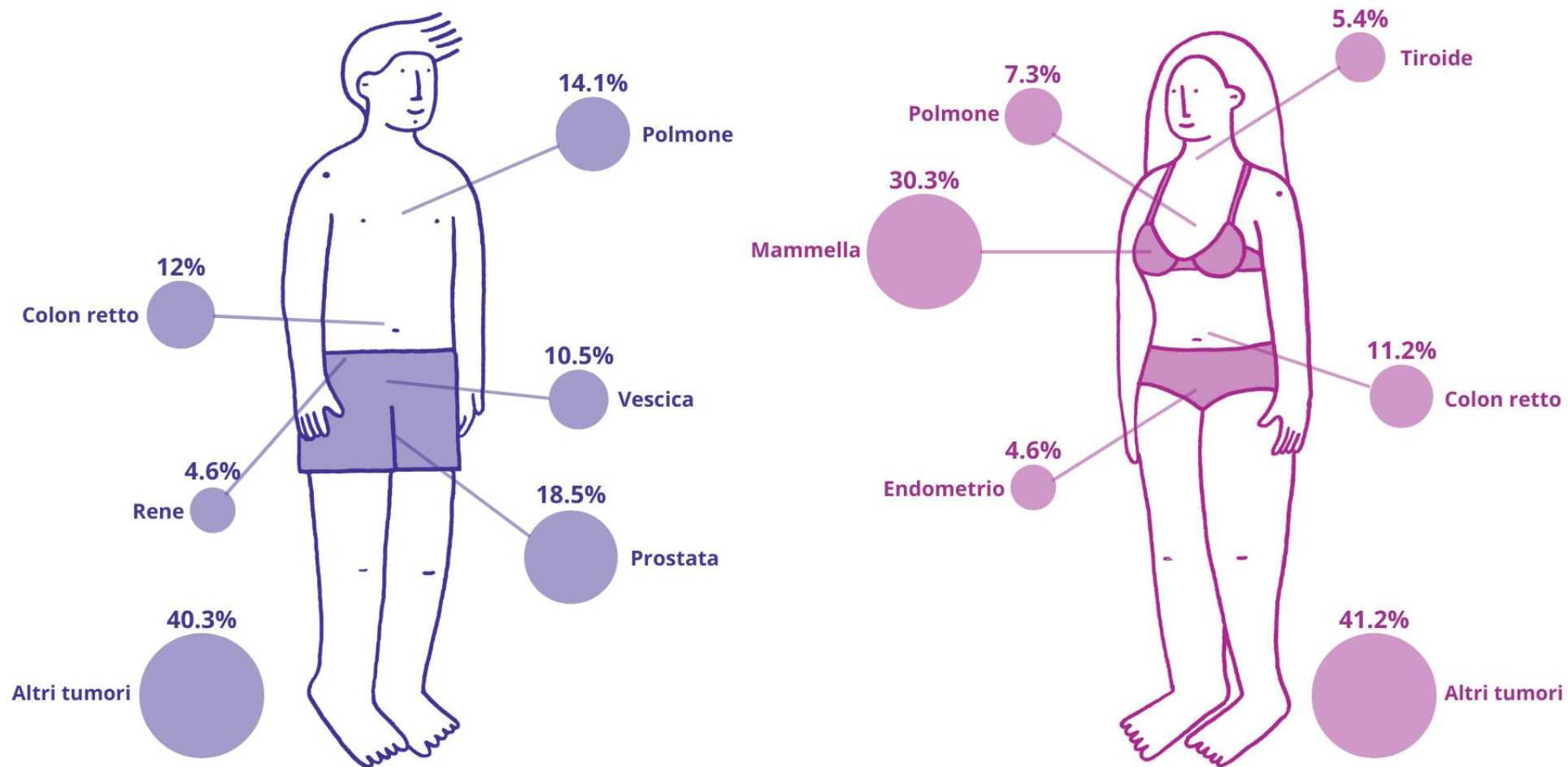
Alcune dal tessuto colpito (tumore follicolare, papillare...)

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

Tumori più diffusi per genere



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

a) Terapia con farmaci citotossici

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

b) Terapia endocrina

1. Ormoni ed analoghi ormonali
2. Antagonisti ormonali

c) Terapia biologica

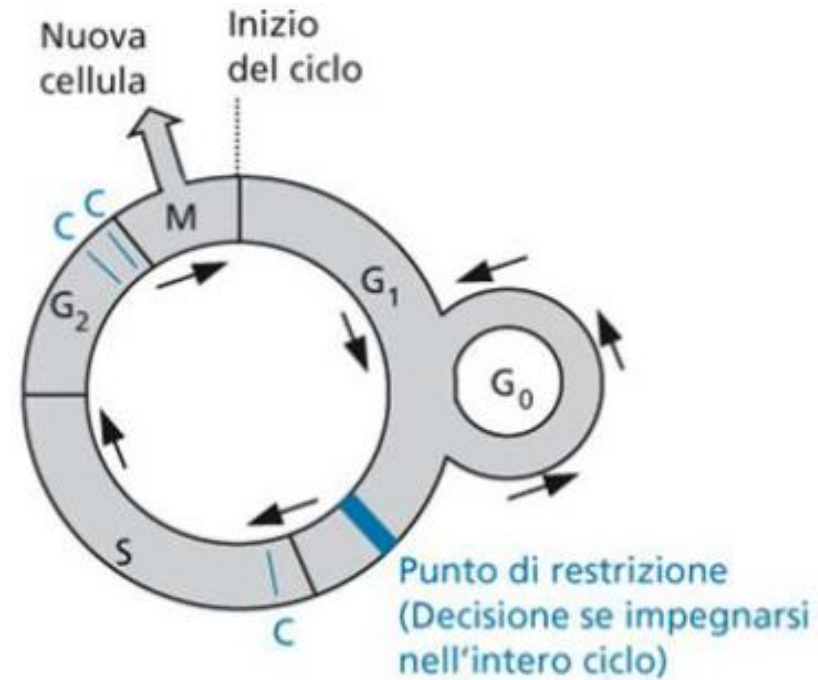
1. Inibitori di protein chinasi
2. Modificatori della risposta biologica

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



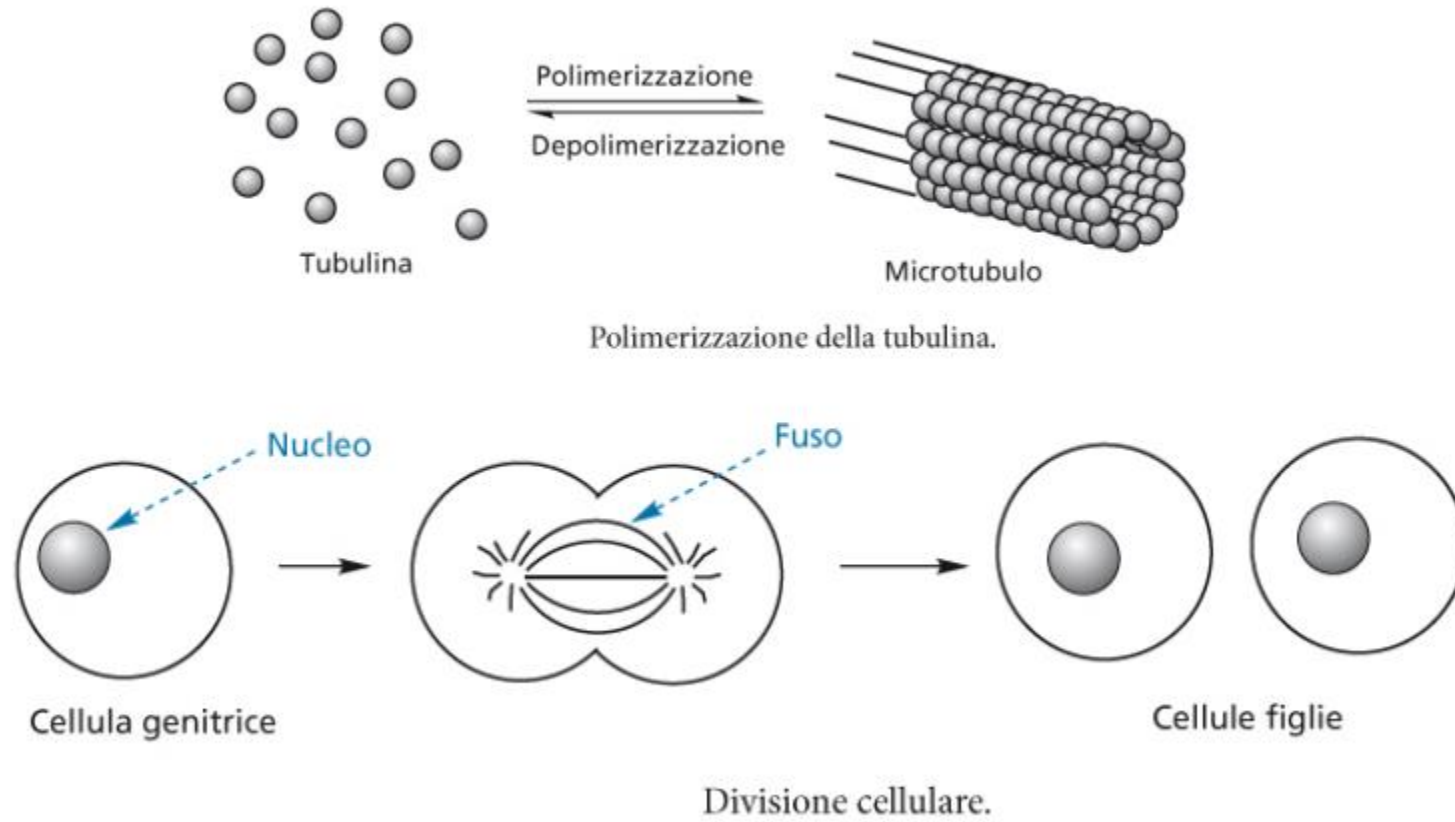
I farmaci fase-specifici agiscono durante una fase specifica del ciclo cellulare

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

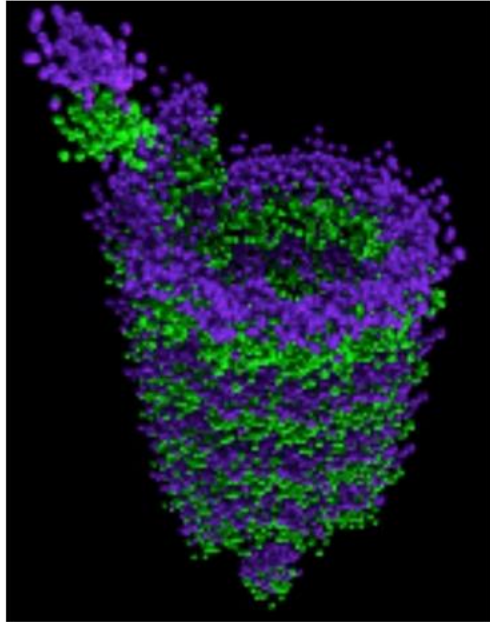
I farmaci ciclo-aspessifici agiscono su tutto il ciclo cellulare



- Alchilanti
- Antibiotici citotossici
- Complessi del platino

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



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

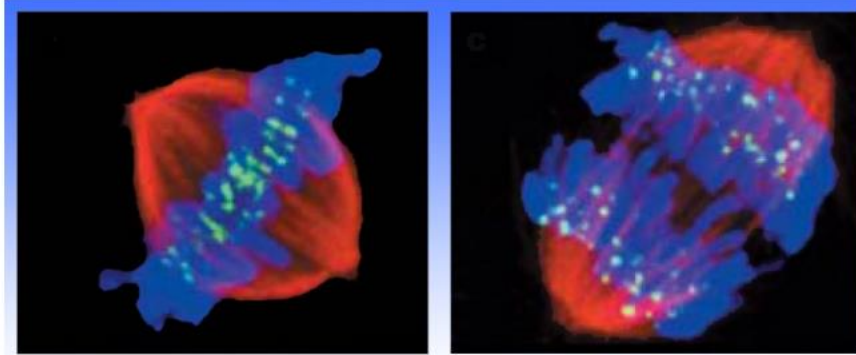


 α -tubulina
 β -tubulina

80 Å

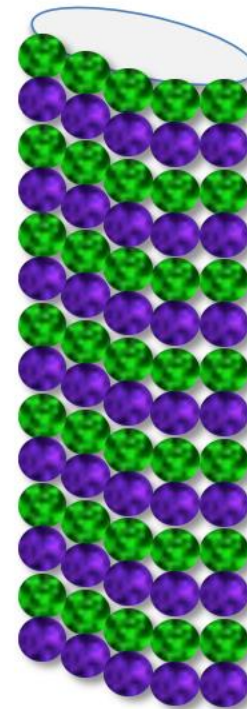
Equilibrio dinamico dei microtubuli

Citoplasma



Fuso mitotico

Eterodimeri liberi di tubulina



Depolimerizzazione

Polimerizzazione

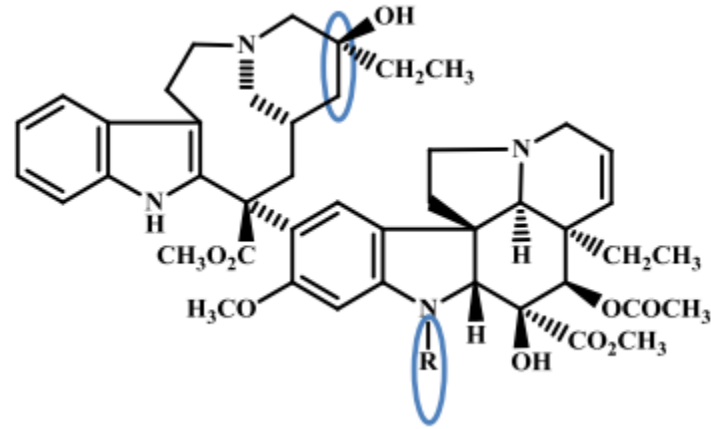
Microtubuli

Agente destabilizzante i microtubuli

Inibizione della stabilizzazione dei microtubuli

Agente stabilizzante i microtubuli

Alcaloidi della Vinca



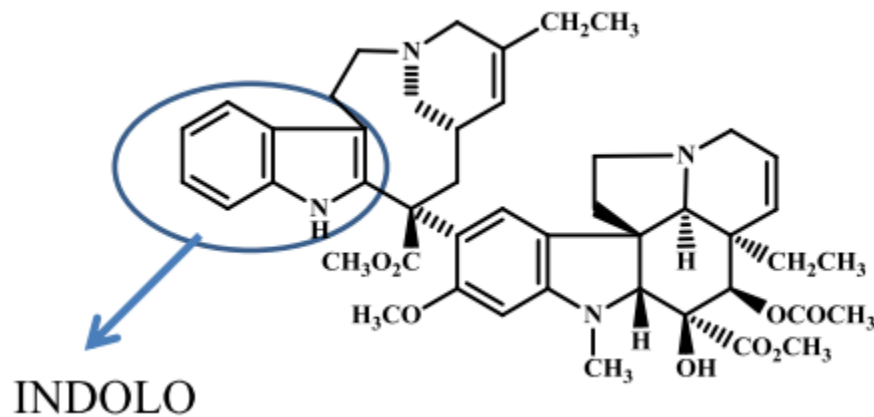
Vincristina: R = CHO

Vincristina, gener., ev

Vinblastina: R = CH₃

Velbe, sol. iniett.

Presenti nella pervinca (*Catharanthus roseus*)

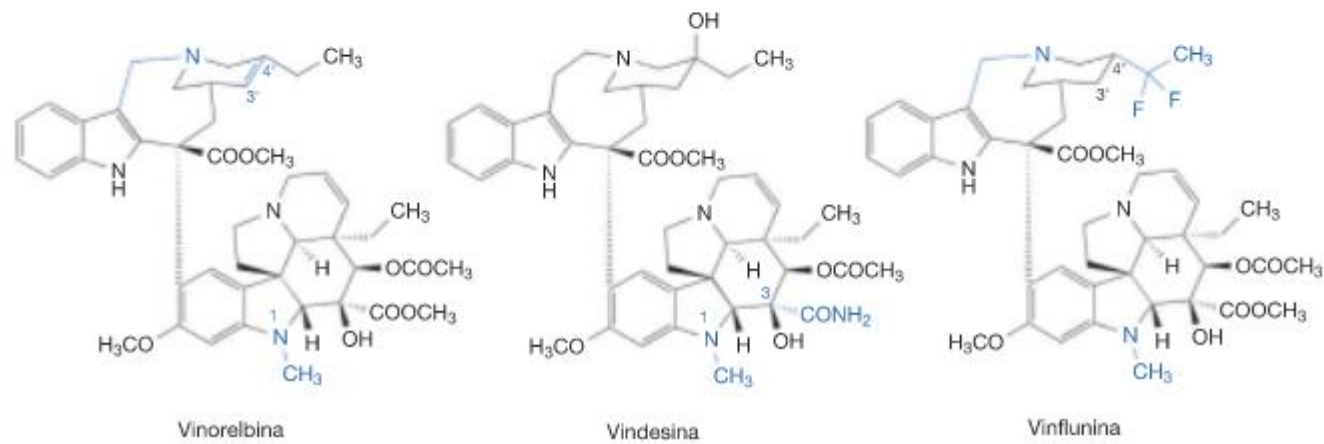
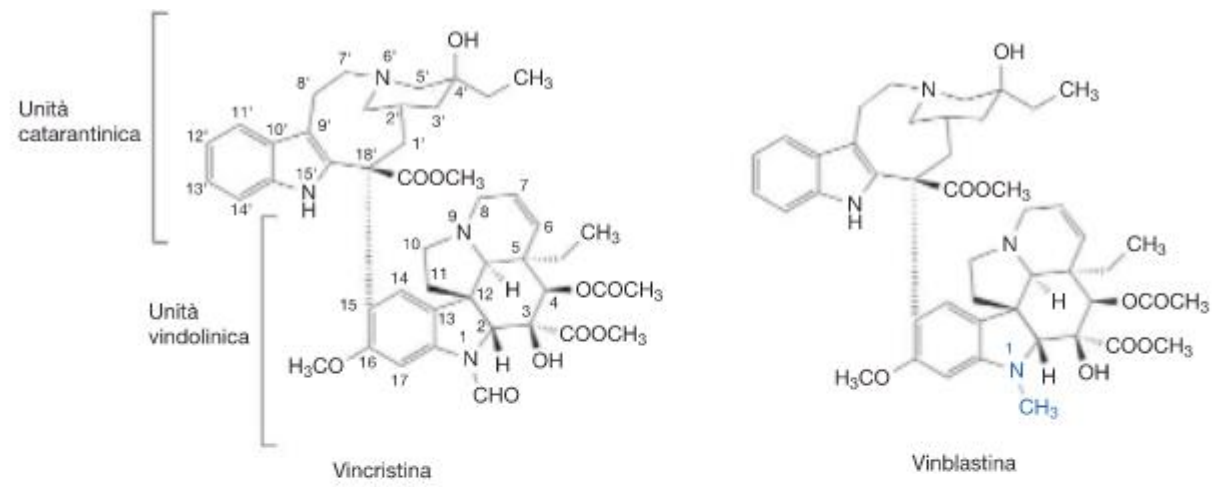


Analogo semisintetico

Vinorelbina:

Navelbine, sol. iniett, cps

Vinorelbina, gener., sol. iniett.



Sono formati da una porzione tetraciclica contenente un indolo fuso con un anello metano-azaciccloundecinico o metano-azecinico, detta unità catarantinica e una porzione pentaciclica detta vindolina, connesse con un legame carbonio-carbonio

Meccanismo d'azione: si legano agli eterodimeri di α e β -tubulina in siti ad alta affinità, portando ad una stabilizzazione dei protofilamenti (no allungamento o accorciamento). Il fuso mitotico risulta bloccato e non più funzionante.

Vincristina 1963: linfomi e altre leucemie. Solfato per via endovenosa. Neuropatia periferica, alopecia, costipazione intestinale

Vinblastina: molto costosa da estrarre anche a causa della bassa resa 10%, si ottiene per sintesi totale 22% Solfato per via endovenosa. Stesse indicazioni di Vincristina, in più carcinoma testicolare. Neuropatia meno spiccata. Mielodepressione dose-limitante.

Vinorelbina: semisintesi dalla vinblastina. 1989 per il tumore al polmone non a piccole cellule. 1991 cancro metastatico al seno. Unica anche per via orale. Stessi effetti collaterali.

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)

Colchicina

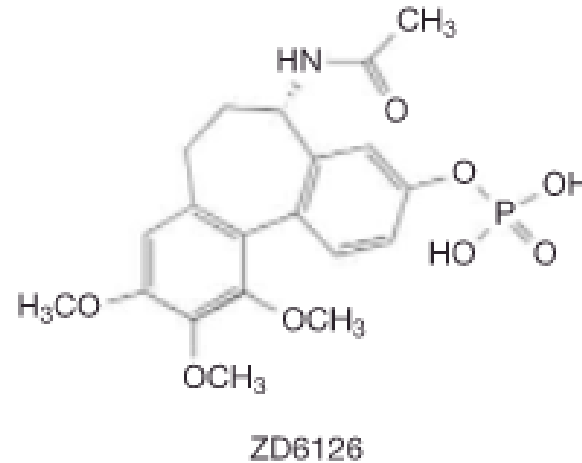
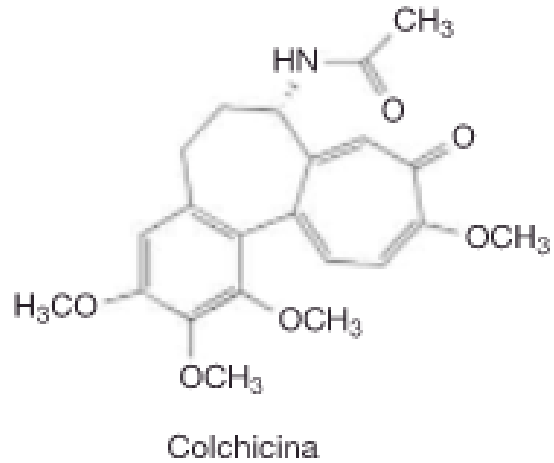


Figura 42.31 Struttura della colchicina e di ZD6126.

Inibitore della polimerizzazione della tubulina.

E' molto tossico, non è impiegata in terapia.

In fase di studio ZD6126 per il carcinoma renale e colon rettale.



Colchicum autumnalis

Taxani (inibitori della depolimerizzazione)



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

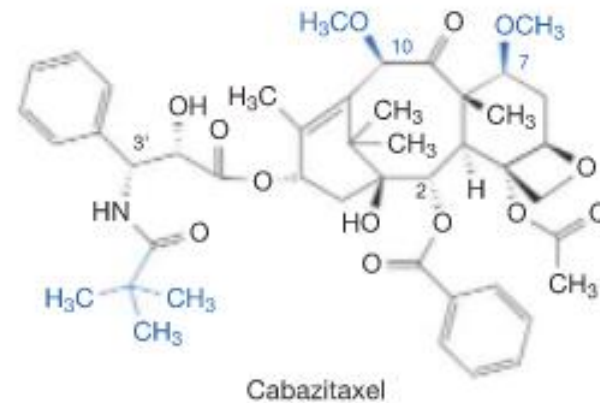
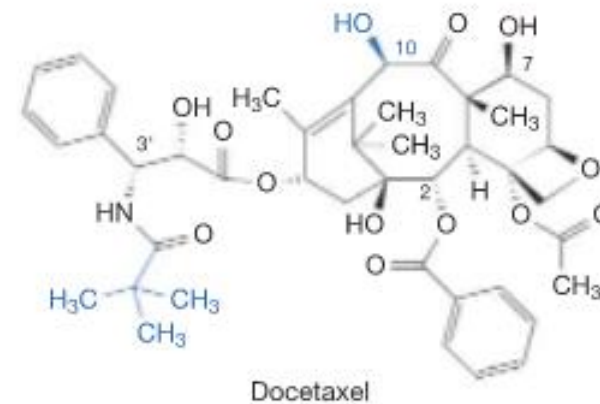
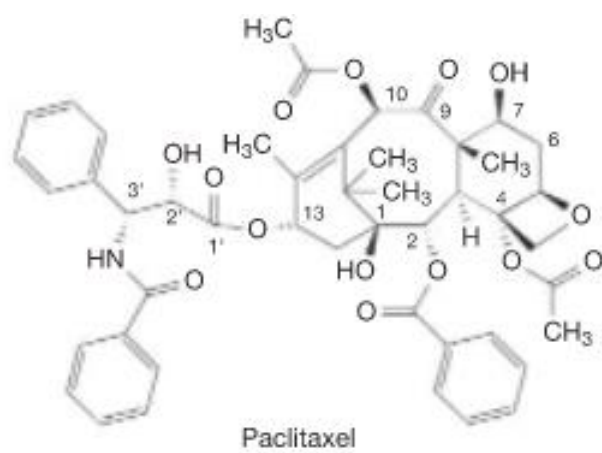
Paclitaxel o Taxolo:

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

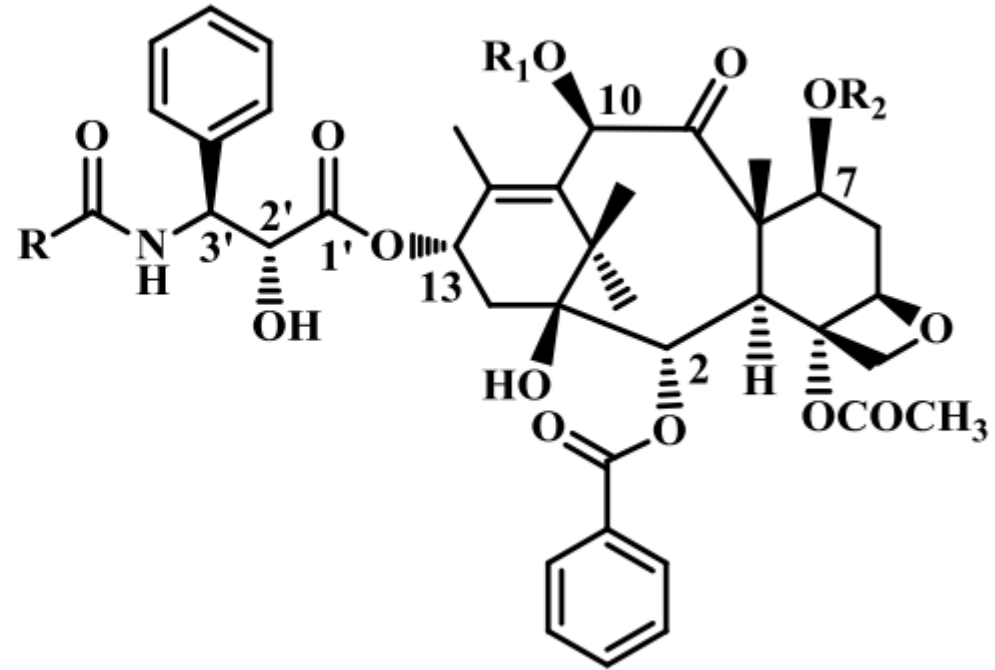
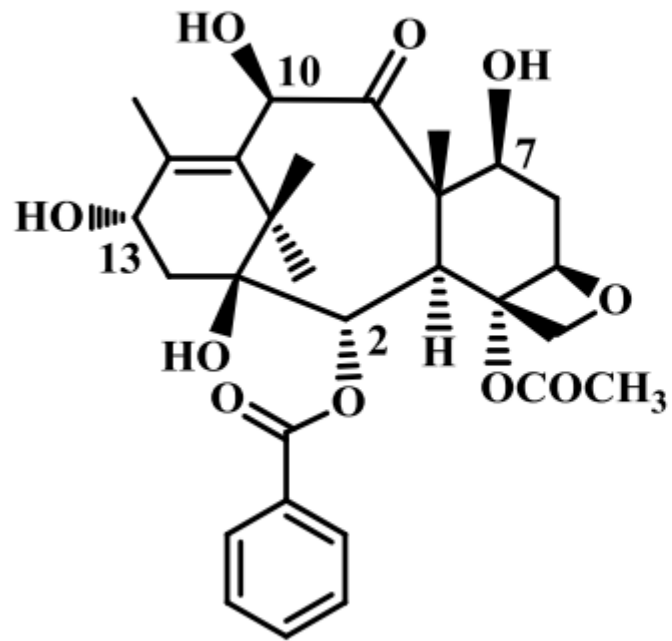




Struttura tetraciclica a 17 termini, anello triciclico a 15 termini, fuso con anello ossetanico.

Meccanismo d'azione: si legano alla β -tubulina in un apposito sito nel lato luminale dei microtubuli. Stimolano la polimerizzazione della tubulina. Bloccano la mitosi e la divisione cellulare in fase G2/M

Sovraespressione della glicoproteina P, pompa d'efflusso che estrude il farmaco dalle cellule, o ad Alterazioni nella struttura della tubulina che rendono più difficile il legame con il farmaco.



10-deacetyl baccatina III

Inattiva

Utilizzata come precursore nella sintesi dei taxani utilizzati in terapia

- 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:

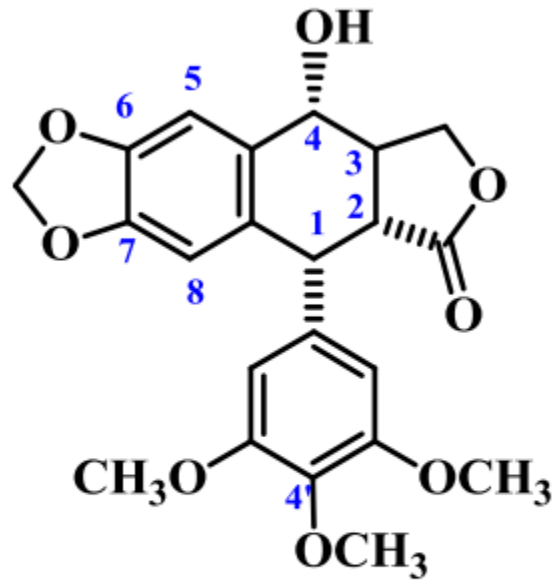
Paclitaxel: carcinoma ovarico, del seno e polmonare non a piccole cellule

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

Cabazitaxel: carcinoma prostatico metastatico

- Reazioni di ipersensibilità
- Mielodepressione (soprattutto neutropenia)

Derivati della podofillotossina

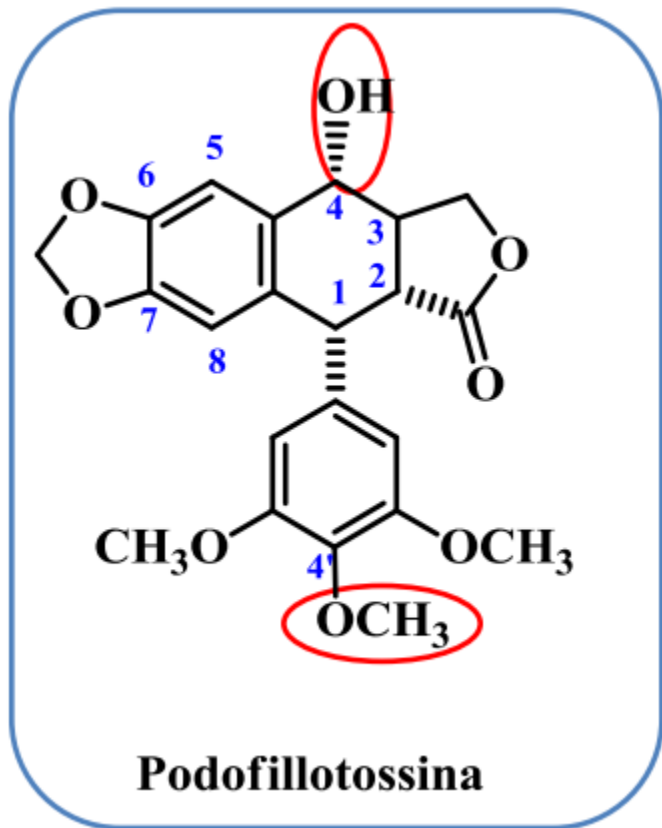


Podofillotossina

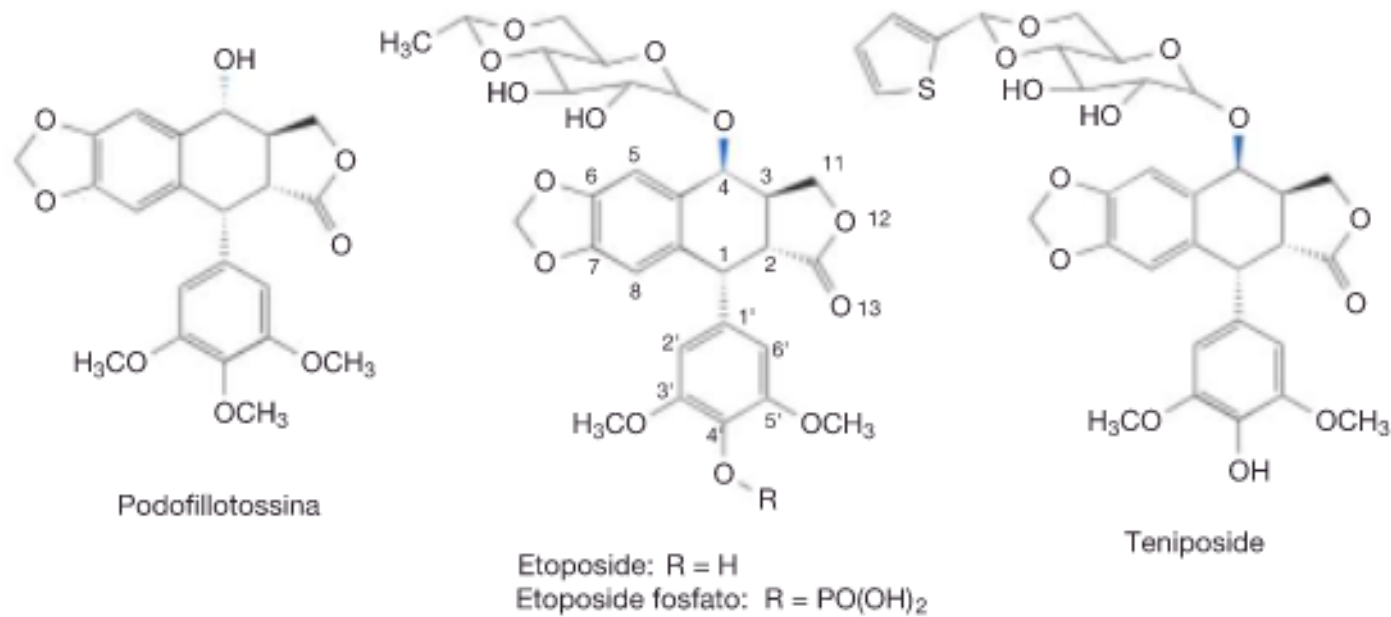


- La **podofillotossina** è un lignano isolato dalle radici e dai rizomi della pianta erbacea *Podophyllum peltatum* (mandragora)
- Utilizzata in passato come antitumorale ma abbandonata per i suoi gravi effetti collaterali
- Inibisce la formazione dei microtubuli

Derivati della podofillotossina



Isolata da *Podophyllum peltatum*
(mandragora)



Derivati semisintetici della podofillotossina

Meccanismo d'azione dell'etoposide

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

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

Effetti avversi : Mielodepressione (leucopenia)

Teniposide: presenza del ciclo tienilico è più lipofilo, penetra meglio, 10 volte più potente.

Solo endovena veicolato da Cremophor EL

Leucemia linfoblastica acuta

Ipersensibilità a Cremophor EL, leucemia indotta nei bambini