

FARMACI ANTINEOPLASTICI

1. **ALCHILANTI**: hanno in comune la capacità di divenire potenti elettrofili in seguito alla formazione di intermedi carbocationici e di complessi di transizione con le molecole bersaglio. Queste reazioni portano alla formazione di legami covalenti attraverso l'alchilazione di gruppi nucleofili.
2. **INTERCALATORI**: sono grosse molecole aromatiche o eteroaromatiche che si inseriscono tra un paio di basi del DNA; ne consegue l'allargamento delle basi e dunque lo srotolamento della catena. Sono inibitori reversibili in quanto formano legami non covalenti con le basi del DNA.

3. **STRAND BRAEKERS**: generano radicali reattivi che producono danno ai filamenti della catena del DNA.
4. **ANTIMETABOLITI**: sono analoghi strutturali. Essi sono in grado di legarsi con l'enzima allo stesso modo del metabolita naturale per svolgere la sua azione.
5. **ANTIMITOTICI**: sono composti di natura chimica diversa ma di eguale azione biologica. Essi sono capaci di produrre l'arresto in metafase del ciclo dello sviluppo cellulare: si ipotizza che ciò sia dovuto alla capacità di queste molecole di legarsi specificamente alla alfa e beta tubuline.

AGENTI ALCHILANTI

Gli agenti alchilanti sono gruppi di composti che hanno la capacità di donare gruppi alchilici a macromolecole di importanza biologica come il DNA.

1. **MOSTARDE AZOTATE:** l'attività biologica si basa sulla presenza del gruppo bis-2cloroetile. Sono composti relativamente liofili che attraversano le membrane cellulari mediante trasporto attivo.
2. **NITROSOUREE:** sono molecole che, attraverso una scissione enzimatica, spontanea, danno origine a residui alchilanti e carbammati; esse hanno la capacità di formare un carbocatione 2-cloroetilico. questo potente elettrofilo ha la capacità di alchilare macromolecole come il DNA.

3. **ETILENIMMINE:** l'attività biologica è dovuta alla formazione dello ione etileniminio. L'anello aziridinico si apre dopo protonazione dell'atomo di N dando origine ad una molecola reattiva.
4. **ALCHILSOLFONATI:** sono derivati esterei dell'acido alcansolfonico, il cui maggiore rappresentante è il Busulfan. L'attività biologica degli alchilsolfonati varia con la lunghezza del ponte metilenico (da 2 a 10). I composti a lunghezza intermedia sono più attivi ed hanno indici terapeutici più elevati.
5. **TRIAZENI:** L'attività biologica è dovuta alla formazione dello ione etileniminio.
6. **COMPLESSI DI COORDINAZIONE DEL PLATINO:** possono reagire con il DNA, formando legami crociati intracatena e intercatena.

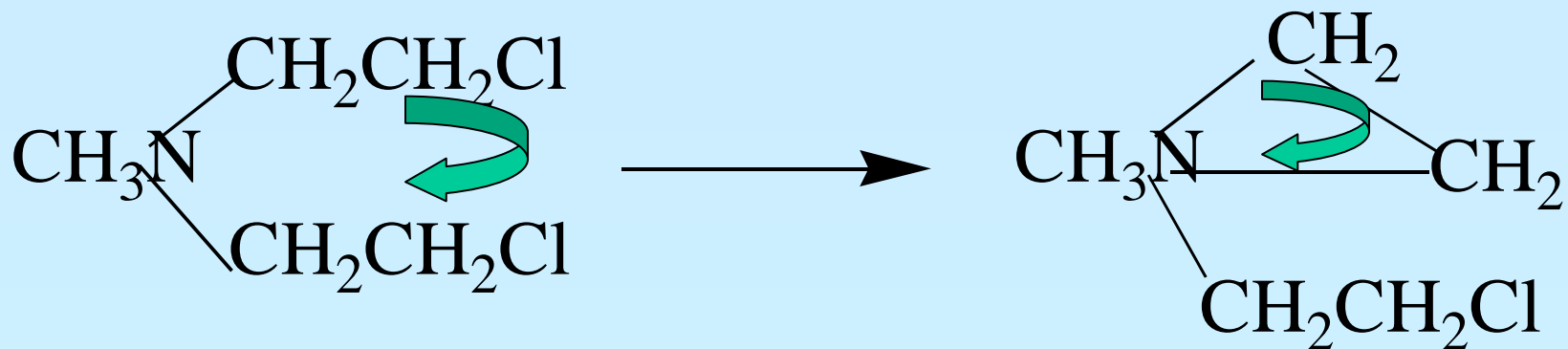
AGENTI ALCHILANTI

CHIMICA

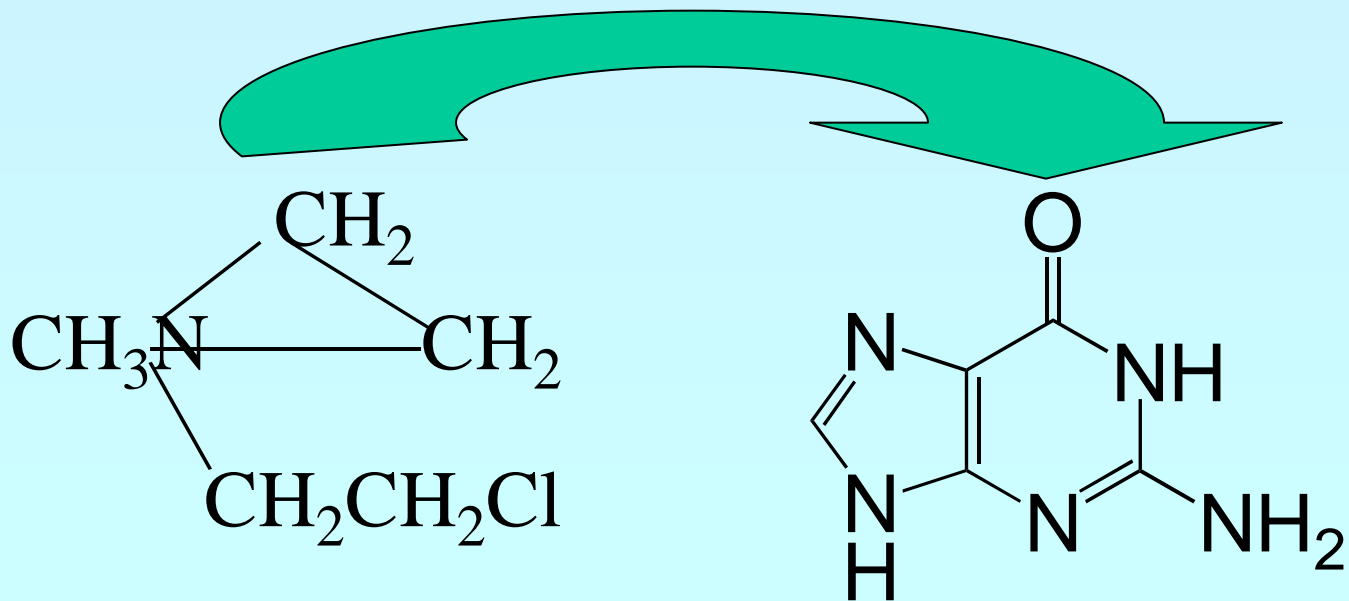
- Gli agenti Alchilanti hanno in comune la proprietà di divenire potenti elettrofili in seguito alla formazione di intermedi carbocationici e di complessi di transizione con le molecole bersaglio. Queste reazioni portano alla formazione di legami covalenti attraverso l'alchilazione di gruppi nucleofili. I target degli A.A. sono: 1) l'atomo di N in posiz. 7 della guanina, 2) gli atomi di N in posizione 1 e 3 dell'adenina, 3) l'atomo di N in posiz. 3 della citosina, 4) l'atomo di O in posiz. 6 della guanina. Agiscono tramite reazioni S_n1 e S_n2 . II

MECCANISMO D'AZIONE

- *Mostarde Azotate*: la catena laterale 2-cloroetilica va incontro a ciclizzazione intramolecolare di primo ordine (S_N1) con liberazione di ioni Cl e formazione di un intermedio etileniminico molto reattivo carico positivamente. Attraverso questa reazione l'ammina terziaria viene convertita in composto ammonico quaternario, che può reagire avidamente, per mezzo della formazione di un carbocatione o complesso di transizione intermedio, con numerosi composti nucleofili ad alta densità elettronica mediante una reazione S_N2

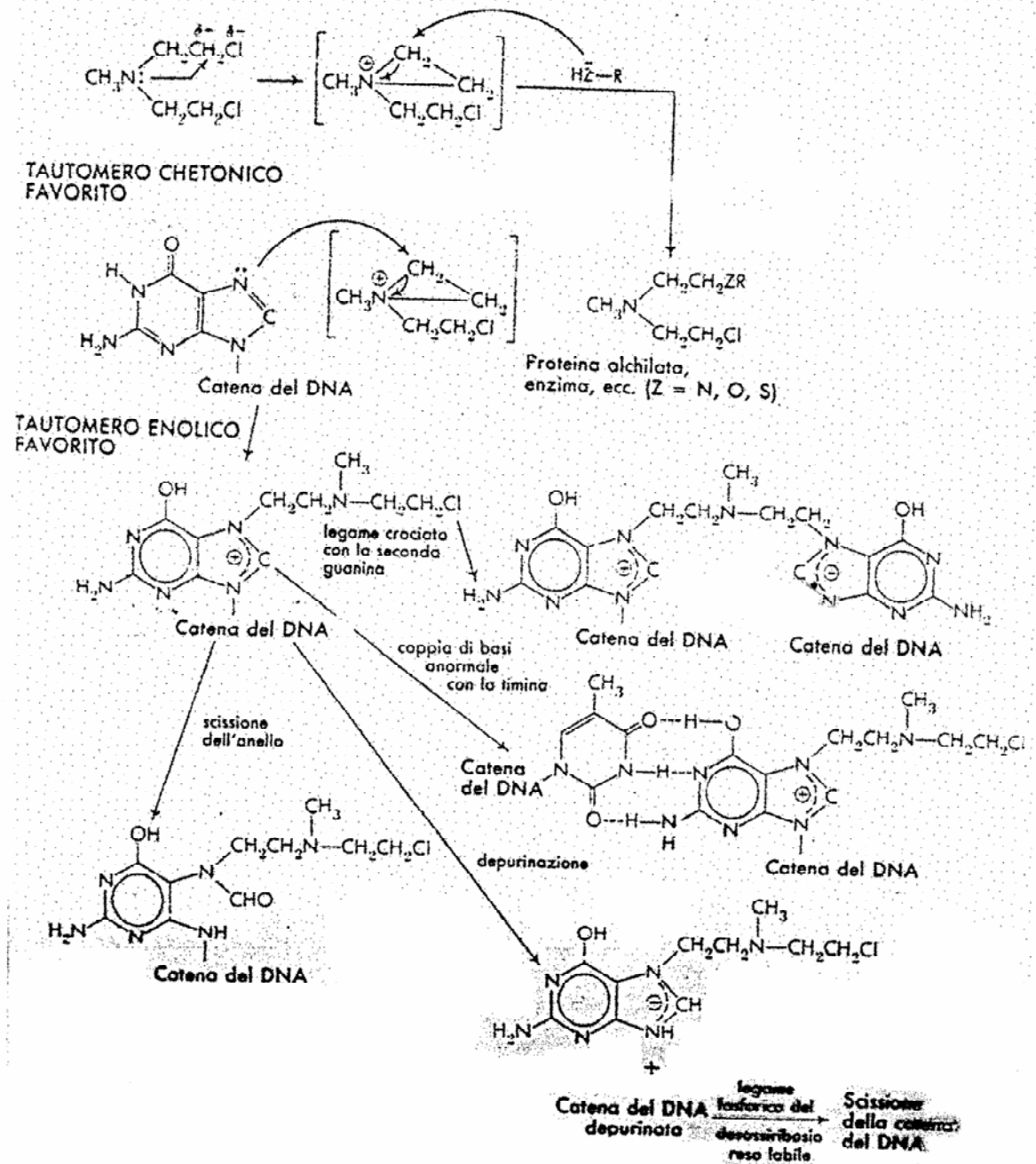


MECLORETAMINA



Guanine

Meccanismo d'azione Mostarde Azotate



Relazione struttura – attività

Mostarde Azotate

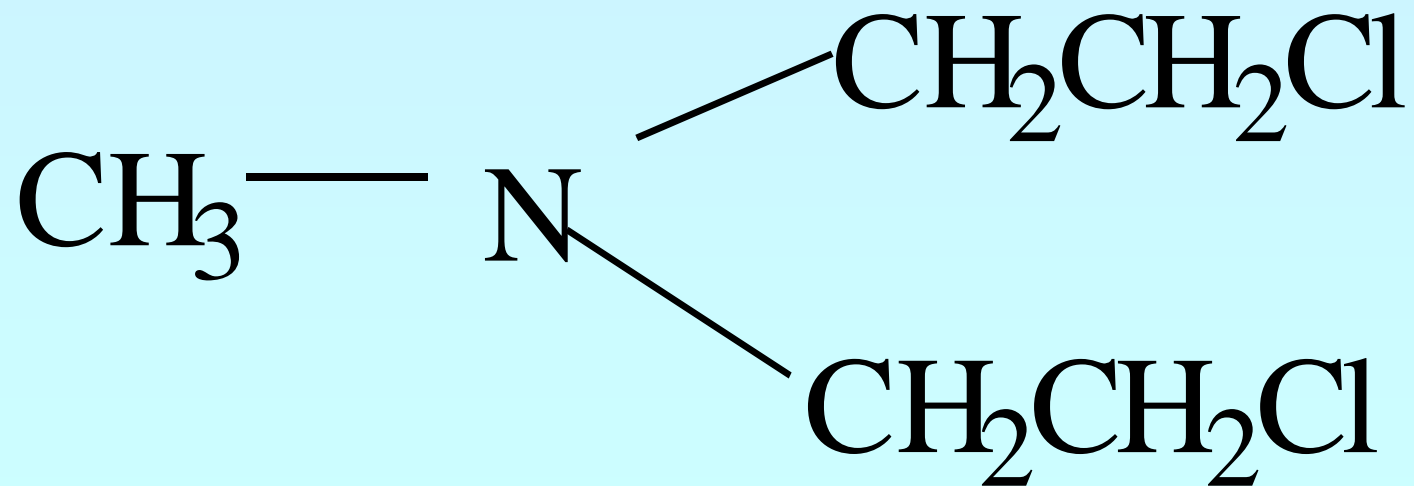
- L'attività biologica di questa classe di composti si basa sulla presenza del gruppo bis-(2-cloroetile). Il composto base è la mecloretamina che, data la sua struttura, è molto poco selettiva e stabile nonché tossica. Per questo motivo sono stati sintetizzati nuovi composti più stabili e selettivi e meno tossici, in cui i gruppi bis-(2-cloroetile) sono stati associati ad aminoacidi (Melfalan), gruppi fenolici sostituiti (Clorambucil), gruppi fosfamidici ciclici (Ciclofosfamide e Ifosfamide).

- L'introduzione di gruppi fenilici sostituiti e fosfamidici ha prodotto dei derivati stabili somministrabili oralmente, la proprietà di attrarre elettroni da parte dell'anello aromatico e dei gruppi fosfamidici rallenta la velocità di ciclizzazione e formazione del carbocatione, per cui questi composti possono raggiungere siti distanti dell'organismo, in cui vengono attivati, prima di reagire con i propri targets. Sono composti relativamente liofili che attraversano le membrane cellulari mediante trasporto attivo.

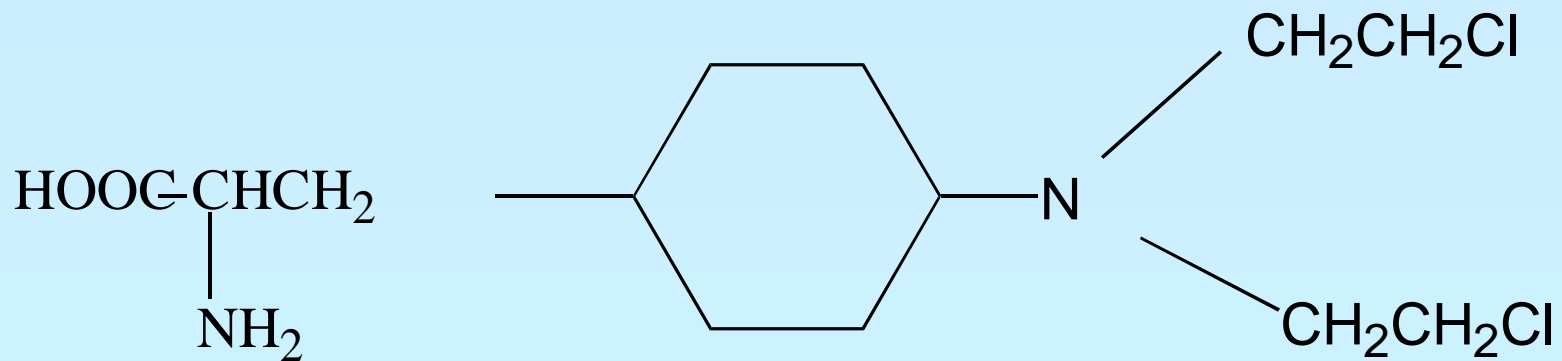
Elenco Mostarde Azotate

- MECLORETAMINA
- MELFALAN
- CLORAMBUCIL
- CICLOFOSFAMIDE
- IFOSFAMIDE

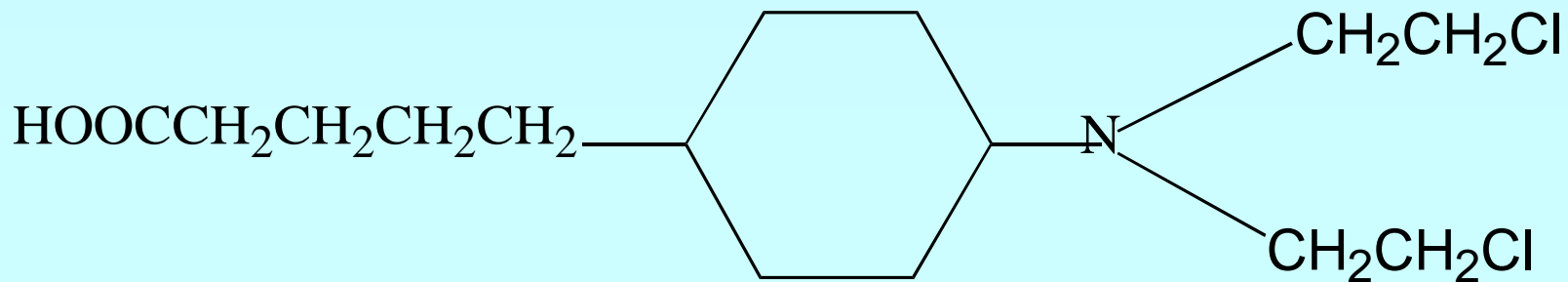
MECLORETAMINA



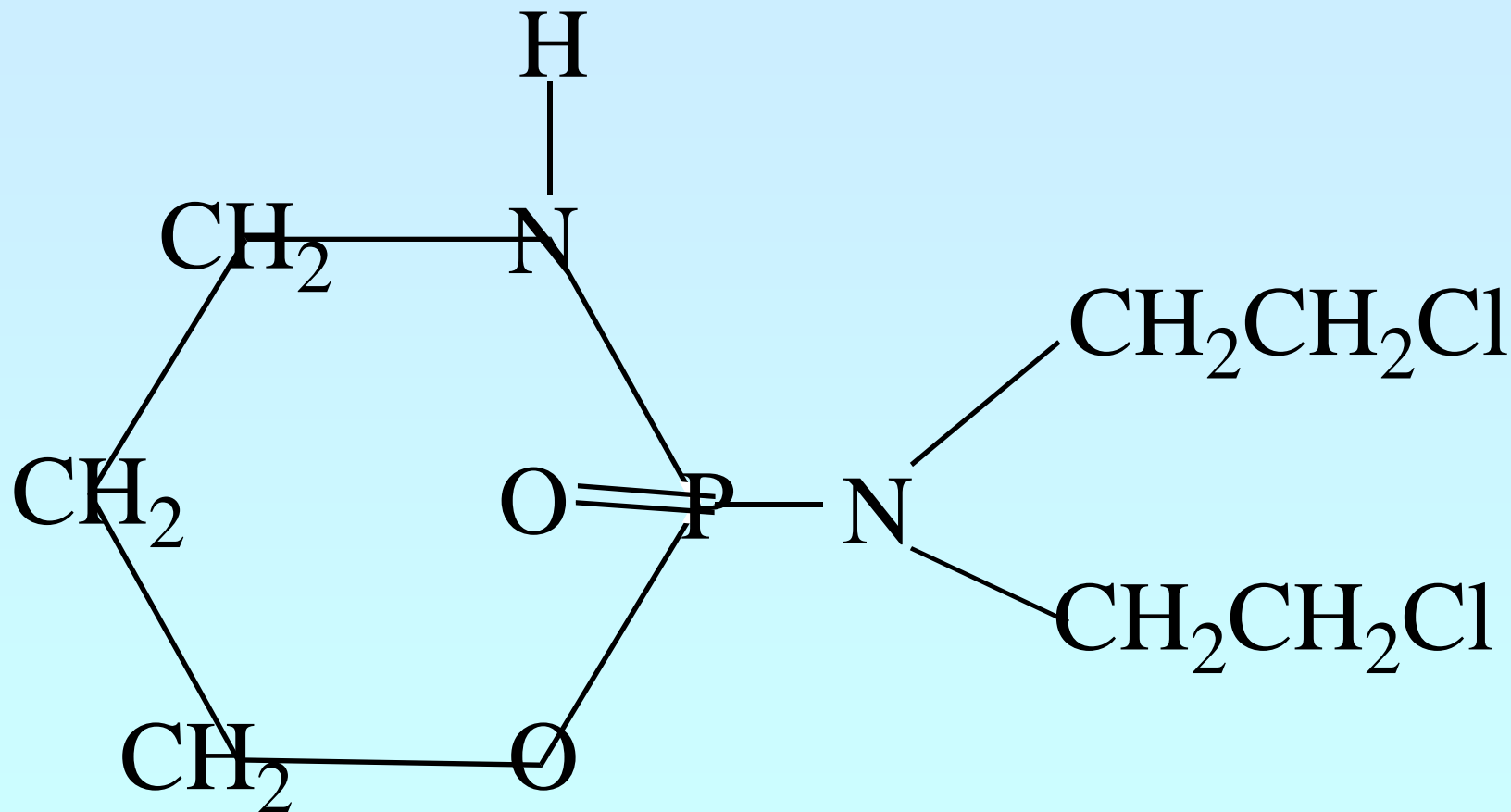
MELFALAN



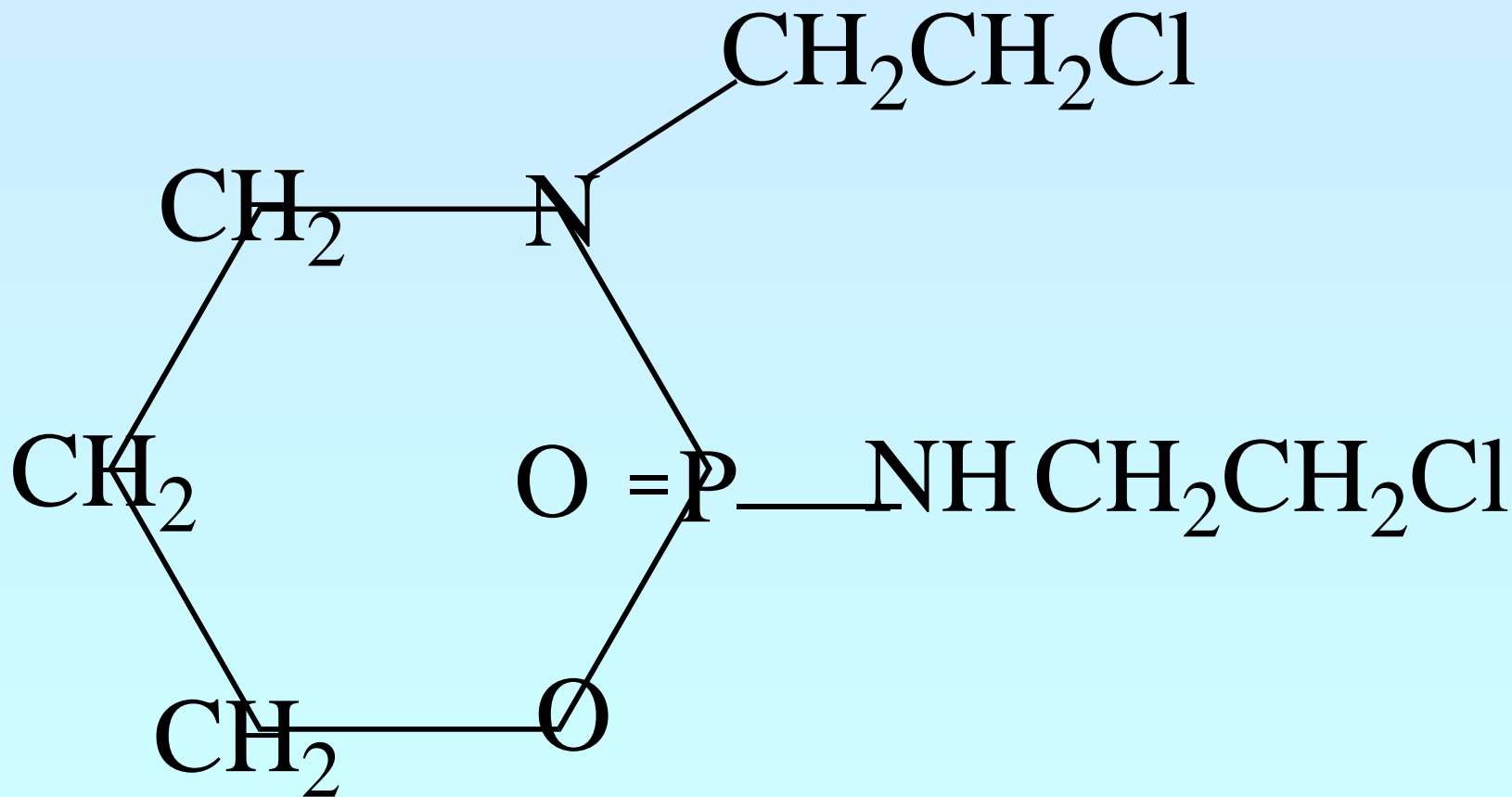
CLORAMBUCILE



CICLOFOSFAMIDE



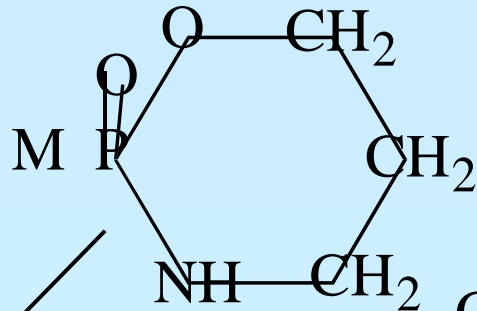
IFOSFAMIDE



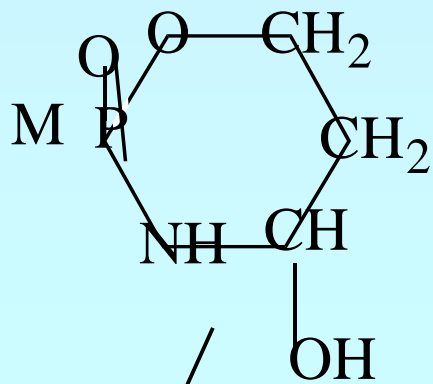
CICLOFOSFAMIDE



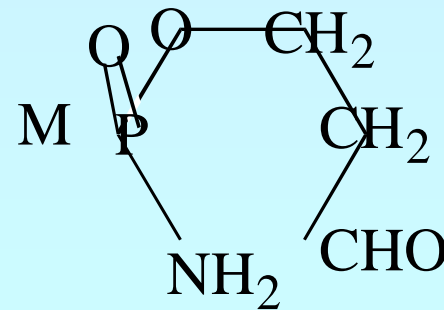
Sistema epatico
citocromoP-450



Ciclofosfamide



4-idrossiciclofosfamide



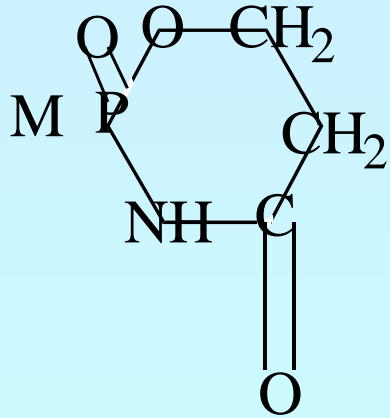
Aldofosfamide

Aldeide ossidasi epatica

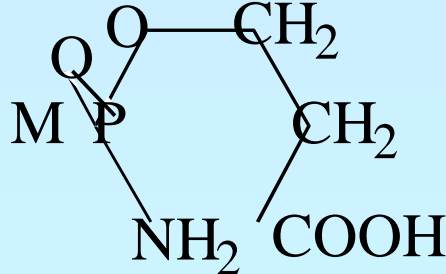
Aldeide ossidasi epatica



Reazione enzimatica

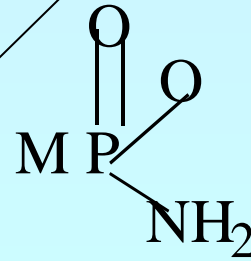


4-chetociclofosfamide



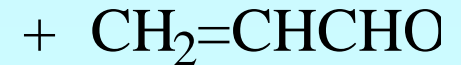
Carbossifosfamide

Aldofosfamide
(reaz. non enzimatica)



Mostarda fosforamide

Acroleina



METABOLITI TOSSICI

IMPIEGHI TERAPEUTICI

in associazione

- **MECLORETAMINA:** in assoc. con Vincristina, Procarbazina e Prednisone, nel morbo di Hodgkin.
- **MELFALAN:** in assoc. con Vinblastina e Cisplatino, nel tumore del testicolo.
- **CLORAMBUCIL:** oppure ciclofosfamide + prednisone, nel mieloma multiplo.
- **CICLOFOSFAMIDE.** in assoc.. con vincristina e prednisone nei linfomi. (CVP). In assoc. con doxorubicina e vincristina nel carcinoma broncogeno.

ATTIVITA' FARMACOLOGICA

- La più importante azione farmacologica degli agenti alchilanti è l'alterazione della sintesi del DNA e la divisione cellulare. Essi esercitano la loro tossicità maggiore a livello dei tessuti rapidamente proliferanti per cui la loro tossicità è aumentata se il DNA viene danneggiato al termine della fase S del ciclo cellulare, mentre è minore se gli enzimi di riparazione riescono ad intervenire prima che la mutazione venga incorporata nel DNA. Il DNA è più suscettibile in forma svolta che appaiata.
- Nelle cellule normali, in risposta al danno viene attivato il gene p53 che induce le cellule in apoptosi; in quelle tumorali il gene p53 risulta mutato, per cui proliferano all'infinito.
- La resistenza ai F. alchilanti è dovuta a modificazioni biochimiche presenti nelle cellule tumorali: ridotta permeabilità ai farmaci trasportati attivamente, aumento di produzione di sostanze nucleofile (glutathione), in grado di competere per l'alchilazione.

AZIONI CITOTOSSICHE

- Gli agenti alchilanti hanno numerosi effetti collaterali: causano tossicità dose-limitante agli elementi del midollo osseo ed alla mucosa intestinale, mielosoppressione prolungata e grave, immunosoppressione grave a dosi elevate, effetti tossici sulle cellule in fase di divisione con conseguenti ulcerazioni, sepsi batteriche nel tratto gastrointestinale ad alte dosi.
- A livello degli organi causano: fibrosi polmonare, occlusione venosa del fegato.
- A livello centrale causano nausea e vomito.
- Tutti gli agenti alchilanti causano leucemia.
- Gli effetti tossici si manifestano anche sull'apparato riproduttivo maschile e femminile con amenorrea permanente e azoospermia irreversibile.

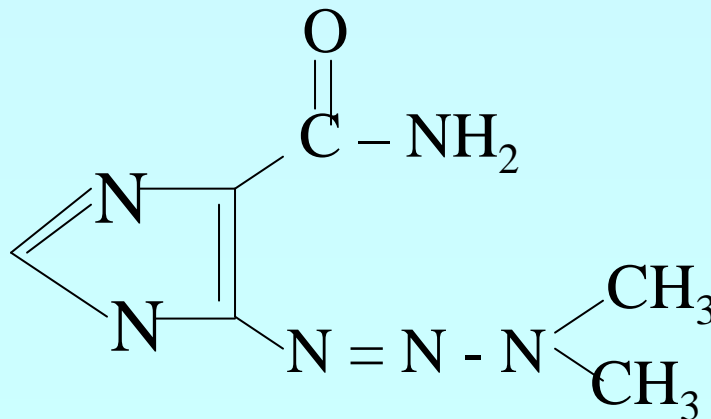
Triazeni

Dacarbazina

La dacarbazina è un analogo strutturale dell'amino-5-imidazol-4-carbossamide, precursore delle basi puriniche. Ha un'attività citostatica non ciclodipendente.

Tre sono le ipotesi formulate sul suo meccanismo d'azione:

1. Inibizione della sintesi del DNA (attività antimetabolica).
2. Attività alchilante sul DNA già formato (dovuta al diazometano, metabolita della dacarbazina)
3. Interazione con i gruppi SH, che vengono così sequestrati ai processi di sintesi proteica cellulare.



La dacarbazina subisce una N-metilazione a livello epatico, con formazione di un derivato instabile che si trasforma in **diazometano** e in **amino-5 imidazol-4 carbossamide**, metabolita principale.

Via di somministrazione: via endovenosa

Impieghi terapeutici: melanoma maligno,
linfoma di Hodgkin
sarcomi dei tessuti molli

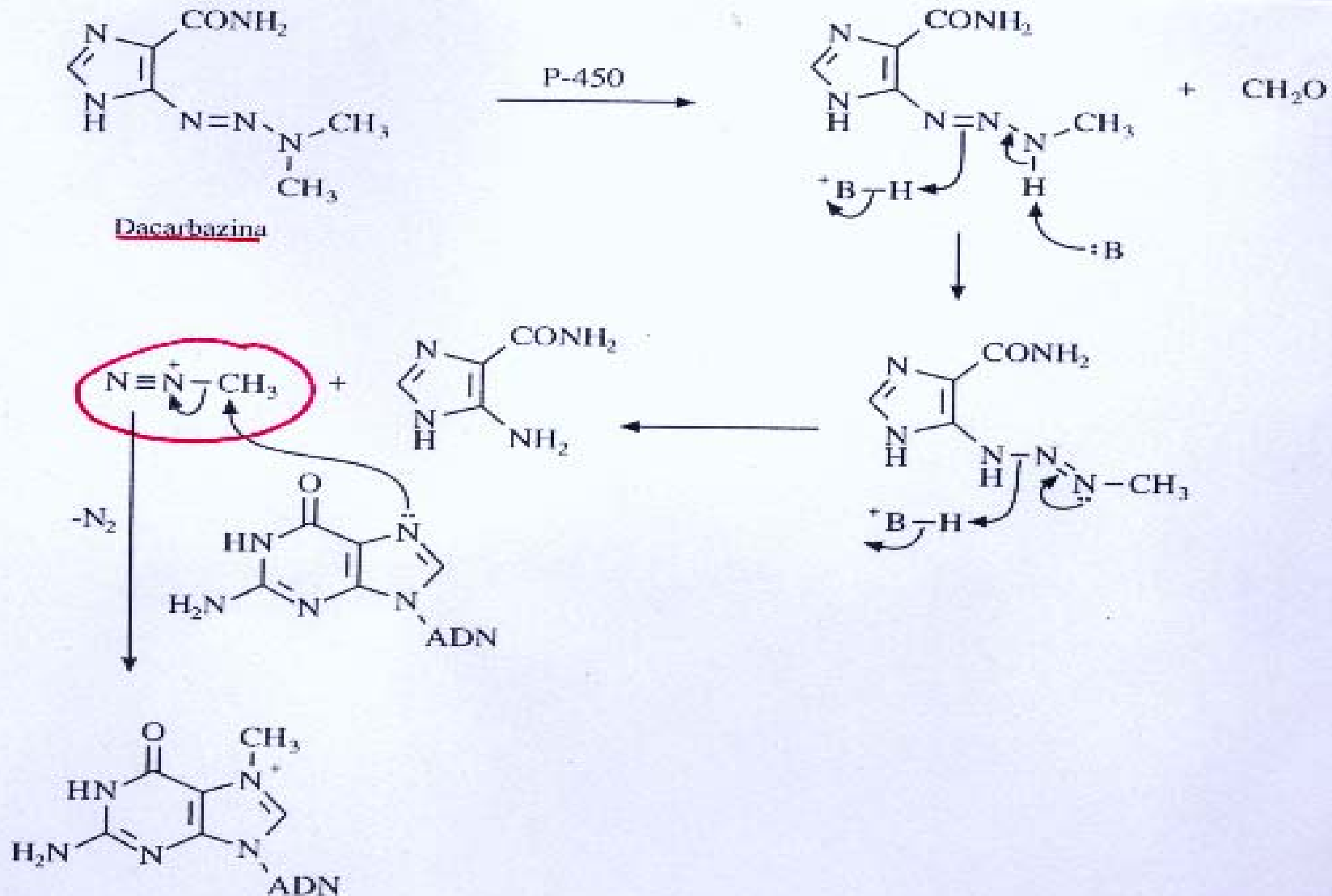
Dosaggio: 3,5 mg/Kg al die per 10gg ogni 28 gg

Effetti indesiderati:

1. Depressione midollare: che richiede un accurato monitoraggio dei leucociti, degli eritrociti e delle piastrine.
2. Disturbi digestivi: anoressia, nausea, vomito e diarrea. Per attenuare tali disturbi può essere consigliabile non somministrare nè liquidi nè solidi da 4 a 6 ore prima del trattamento.
3. Disturbi generici: tipo sindrome pseudo-influenzale (astenia, cefalea, mialgie). Alopecia, arrossamento del volto. Tali sintomi possono perdurare da 1 a 3 settimane.
4. Dermatiti medicamentose e reazioni cutanee da fotosensibilizzazione.
5. Tossicità epatica: trombosi della vena epatica con necrosi epatocellulare, centrolobulare e massiva.
6. Dolori nella sede di iniezione.

Si ritiene che parte degli effetti collaterali della dacarbazina siano imputabili al prodotto per processo di fotodegradazione del farmaco, che avviene rapidamente (anche in pochi minuti di esposizione alla luce).

DACARBAZINA



Mecanismo propuesto para la alquilación del ADN por dacarbazina.

DACARBAZINA

- La dacarbazina è un analogo strutturale dell'amino-5-imidazol-4-carbossamide, precursore delle basi puriniche. Ha un'attività citostatica non ciclodipendente.
- Tre sono le ipotesi formulate sul suo meccanismo d'azione:
- Inibizione della sintesi del DNA (attività antimetabolica).
- Attività alchilante sul DNA già formato (dovuta al diazometano, metabolita della dacarbazina)
- Interazione con i gruppi SH, che vengono così sequestrati ai processi di sintesi proteica cellulare.

DACARBAZINA Effetti tossici

- Depressione midollare: che richiede un accurato monitoraggio dei leucociti, degli eritrociti e delle piastrine.
- Disturbi digestivi: anoressia, nausea, vomito e diarrea. Per attenuare tali disturbi può essere consigliabile non somministrare nè liquidi nè solidi da 4 a 6 ore prima del trattamento.
- Disturbi generici: tipo sindrome pseudo-influenzale (astenia, cefalea, mialgie). Alopecia, arrossamento del volto. Tali sintomi possono perdurare da 1 a 3 settimane.
- Dermatiti medicamentose e reazioni cutanee da fotosensibilizzazione.
- Tossicità epatica: trombosi della vena epatica con necrosi epatocellulare, centrolobulare e massiva.
- Dolori nella sede di iniezione.

PROCARBAZINA

- $\text{CH}_3 \text{ NH NH CH}_2 \quad \text{CONH CH (CH}_3)_2$
- Per azione del sist. citocromoP450 libera un composto simile al diazometano .che è il responsabile dell'inibizione della sintesi del DNA .
- Essa è assorbita dal tratto gastrointestinale.
- E' utilizzata nel morbo di Hodgking in associazione con Mecloretamina, vincristina e prednisone (regime MOPP)
- E' importante il fatto che la P.non mostra resistenza crociata con altri alchilanti
- Essa è efficace anche nel trattamento dei tumori cerebrali,del carcinoma del polmone del mieloma e del melanoma.

ALCHILSOLFONATI

L'unico farmaco appartenente a questa categoria utilizzato in clinica è il busulfan.

Non richiede una trasformazione in un intermedio attivo per la reazione di alchilazione. La sua maggiore tossicità è la mielotossicità in particolare verso la linea mieloide che giustifica del resto anche la sua principale indicazione terapeutica: la leucemia mieloide cronica.

E' somministrato per via orale.

Sono necessari frequenti controlli dell'emocromo perché una mielodepressione prolungata può condurre all'aplasia midollare irreversibile.

Un effetto indesiderato comune è rappresentato dall'iperpigmentazione cutanea e, di rado, può verificarsi una fibrosi polmonare progressiva.

COMPLESSI DI COORDINAZIONE DEL PLATINO

Sono stati scoperti quando si vide che mandando una corrente da elettrodi di Platino in un terreno di coltura, si bloccava la crescita delle cellule.



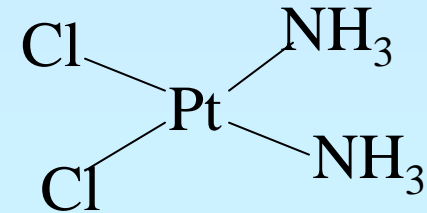
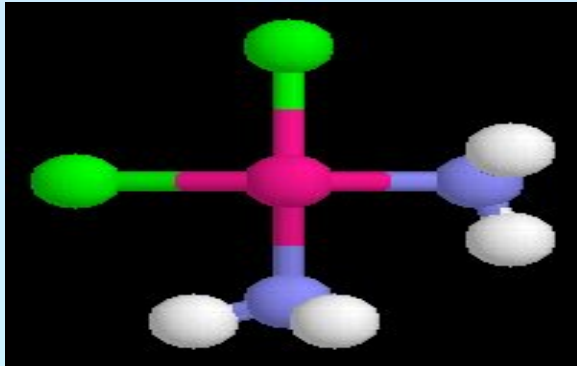
CisPlatino



CarboPlatino

I complessi del Pt reagiscono col DNA formando legami crociati tra Guanine dello stesso filamento o tra Guanine ed Adenine

Cisplatino

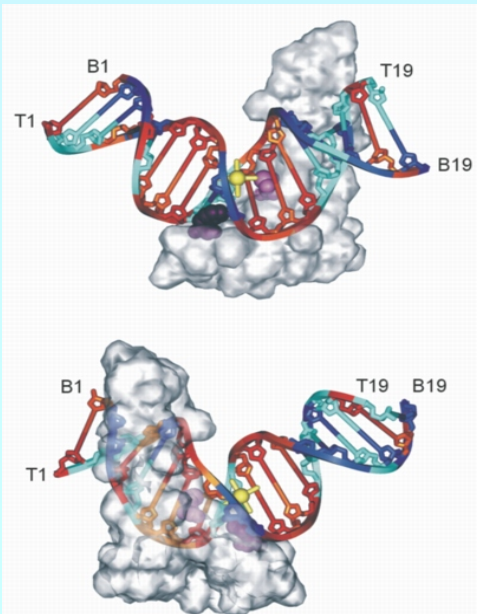


E' un complesso planare di coordinazione del platino, solubile in acqua, costituito da un atomo centrale di platino circondato da due atomi di cloro e due atomi di ammonio.

Entra nelle cellule per diffusione passiva.

Il suo effetto citotossico dipende dalla attivazione all'interno della cellula in diammino-platino, per sostituzione dei due atomi di cloro, favoriti dalla ridotta concentrazione degli ioni, con acqua che genera molecole di carica positiva, questo porta a formare ponti inter e intrafilamento nel DNA.

Il complesso inibisce la replicazione e trascrizione del DNA, causando un ripiegamento nell'elica riconosciuta da proteine che bloccano il ciclo



Via di somministrazione:

in particolare per via
endovenosa

Impieghi terapeutici: Carcinoma del testicolo e carcinoma ovarico. E' usato in monochemioterapia anche nel carcinoma della vescica, della cervice uterina, della testa e del collo, nell'osteosarcoma, nel neuroblastoma, nei linfomi (Hodgkin e non).

Dosaggio: 20 mg/m² al die per 5gg o 100 mg/m²
una volta ogni 4 settimane

Effetti tossici:

Più comuni:

- Nausea e vomito
- Diminuzione dei globuli rossi
- Cambio dell'udito
- Orecchie che fischiano
- Malfunzionamento dei reni (con aumento della creatinemia, azotemia, uricemia)
- Formicolio e intirizzimento di mani e piedi (mani e piedi si addormentano)

Meno comuni:

- Diminuzione dei globuli bianchi e delle piastrine
- Rigonfiamenti facciali, dispnea (fiato corto)
- Crampi ai muscoli o irritabilità (dovuta alla perdita di magnesio e di calcio)
- Dolore o rossore nel punto in cui è avvenuta l'iniezione
- Perdita di appetito

Molto rari:

- Problemi di equilibrio
- Vista offuscata
- Bocca e labbra dolenti

Indicazioni terapeutiche

La nausea ed il vomito sopraggiungono, normalmente, circa un'ora dopo la terapia e possono durare per diverse ore. Durante il periodo di somministrazione del farmaco, si assumono regolarmente medicinali **anti-nausea** come antagonisti dei recettori serotoninergici.

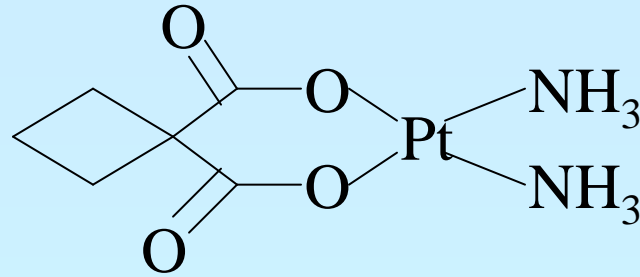
Durante e dopo la terapia, è importante bere molti liquidi per mantenere abbondante l'urina

Infezioni neutropeniche e nefrotossicità indotte dal platino sono curate con l'**AMIFOSTINA** che riduce il rischio di infezioni legate alla neutropenia e la nefrotossicità da cisplatino.

Altri farmaci impiegati per ridurre il rischio di infezioni associate a neutropenia includono i **fattori stimolanti le colonie granulocitarie e macrofagiche**

Carboplatino

Il meccanismo d'azione è simile a quello del cisplatino con la possibilità di sostituire i gruppi anionici.



Ha una minore tossicità rispetto al cisplatino (minore nefrotossicità e neurotossicità) giustificando il suo impiego anche in neoplasie ematologiche.

Inoltre il maggiore indice terapeutico rispetto al cisplatino ha permesso l'impiego di terapie ad alte dosi associate al trapianto di midollo autologo.

Vie di somministrazione: via parenterale

Impieghi terapeutici: Carcinoma ovarico e polmonare. Linfomi

Dosaggio: 360 mg/m² al die per 28gg

Effetti collaterali:

1. mielodepressione che può far aumentare il rischio di infezione e/o anemia.
2. nausea e vomito
3. anomalie degli elettroliti
4. dolore
5. debolezza
6. caduta dei peli/capelli