

ANTIMITOTICI

IN QUESTO GRUPPO CONSIDERIAMO COMPOSTI DI NATURA MOLTO DIVERSA AVENTE, PERO', SIMIGLIANZA DI ATTIVITA' BIOLOGICA: ESSI SONO CAPACI DI PRODURRE L'ARRESTO IN METAFASE DEL CICLO CELLULARE

- Alcaloidi della Vinca: *Vinblastina, Vincristina, Vindesina, Vinorelbina*
- Epipodofillotossine: *Etoposide, Teniposide*
- Frassino (derivati della corteccia): *Paclitaxel, Docetaxel*
- Tasso (derivati della corteccia): *Taxol, RP56976*

ALCALOIDI DELLA VINCA

Informazioni generali

- La *Catharantus Roseus* (Vinca Rosea) è una piccola erba originaria del Madagascar coltivata nei tropici come pianta ornamentale. La pianta era, originariamente, usata per la preparazione di tisane per diabetici per la sua proprietà ipoglicemizzante. Nell'accingersi a valutare i presunti effetti terapeutici, si osservò, nei ratti, granulocitopenia e leucopenia.
- Partendo da queste osservazioni si valutò l'azione antineoplastica di alcune frazioni alcaloidee: il frazionamento di questi estratti portò all'isolamento di quattro alcaloidi dimerici attivi: **Vinblastina, Vincristina, Vindesina, Vinorelbina.**

ALCALOIDI DELLA VINCA

Relazione Struttura-Attività

- Da un punto di vista strutturale, gli alcaloidi della vinca sono molto simili tra di loro.
- Essi sono composti dimerici asimmetrici
- Le piccole differenze strutturali che esistono tra gli alcaloidi della vinca danno luogo a notevoli differenze sia nella tossicità che nello spettro antitumorale.

Vedi lucido formula di struttura

ALCALOIDI DELLA VINCA

Meccanismo d'azione

- Sono farmaci ad azione ciclo-specifica; bloccano le cellule durante la mitosi. Pare che ciò sia dovuto alla loro capacità di legare la tubulina e di impedirne la polimerizzazione a microtubuli. In assenza del fuso mitotico integro, i cromosomi possono disperdersi nel citoplasma o possono associarsi in raggruppamenti anomali a forma di palla o di stella. Quando le cellule sono incubate con Vinblastina, si osserva la dissoluzione dei microtubuli e la formazione di cristalli regolari che contengono 1 mole di vincristina legata a 1 mole di tubulina. L'impossibilità di segregare correttamente i cromosomi, durante la mitosi, porta a morte cellulare.

Sia le cellule normali che le cellule tumorali, quando esposte agli alcaloidi della vinca, vanno incontro ad alterazioni tipiche della apoptosi.

Oltre al loro ruolo chiave nella formazione dei fusi mitotici, i microtubuli sono coinvolti in altre funzioni cellulari quali movimento, fagocitosi e trasporto assonale. Gli effetti collaterali degli alcaloidi della vinca, come la loro neurotossicità, possono derivare dal deterioramento di tali funzioni.

I segni di neurotossicità più precoci sono insensibilità e formicolio alle estremità, perdita dei riflessi tendinei profondi e debolezza della muscolatura degli arti.

VINCRISTINA

Impieghi terapeutici

- La Vincristina solfato è disponibile in fiale per somministrazione endovenosa
- Impiegata, in associazione con mecloretamina, prednisone e procarbazine (regime MOPP) è efficace nei confronti del morbo di Hodgkin e di altri linfomi.
- E' impiegata nel trattamento della leucemia linfoblastica acuta, nel tumore di Wilms.

Vedi lucido

VINCRISTINA

Effetti tossici

- La somministrazione endovenosa di vincristina solfato porta a rapidi effetti citotossici; ciò provoca la liberazione di purine (da cui si produce acido urico) e ciò dà luogo a iperuricemia. Questa condizione viene migliorata dalla somministrazione di *allopurinolo*, che impedisce la xantina ossidasi.

La sua tossicità è essenzialmente neurologica.
Meno frequentemente si ha mielosoppressione

VINBLASTINA

Impieghi terapeutici

- La Vinblastina solfato è disponibile in fiale per somministrazione endovenosa
- Impiegata in associazione con bleomicina e cisplatino è utilizzata nel trattamento del carcinoma dei testicoli.

VINBLASTINA

Effetti tossici

- La vinblastina è tra gli alcaloidi della vinca la meno neurotossica, ma il limite del suo utilizzo, in terapia antitumorale, è dato dalla sua alta attività mielosoppressiva

Differenze tra:

- **VINCRISTINA**
 - Impiego terapeutico: trattamento della leucemia linfoblastica acuta, nel tumore di Wilms e nel morbo di Hodgkin.
 - Tossicità: neurologica
- **VINBLASTINA**
 - Impiego terapeutico: trattamento del carcinoma metastatico testicolare in associazione con bleomicina e cisplatino.
 - Tossicità: attività mielosoppressiva

VINDESINA

Impieghi terapeutici

- La vindesina viene somministrata in infusione fisiologica attraverso infusione endovenosa.
- E' efficace contro alcuni tumori resistenti alla vincristina.
- Sembra avere attività contro i linfomi e la mastocitosi sistemica

VINDESINA

Effetti tossici

- Le principali manifestazioni tossiche consistono in una leucopenia moderata e una lieve neurotossicità
-
- Viene anche utilizzata nel trattamento del morbo di Hodgkin

EPIPODOFILLOTOSSINE

Informazioni generali

- La podofillotossina estratta dalla pianta della mandragola, (*Podophyllum peltatum*) veniva utilizzata dagli Indiani d'America per i suoi effetti emetici, catartici ed antielmintici.
- Sono stati sviluppati due glicosidi semisintetici del principio attivo denominati **Etoposide e Teniposide**. Essi hanno mostrato un'attività terapeutica significativa in molte neoplasie umane: leucemia pediatrica, carcinoma del polmone, tumore del testicolo, morbo di Hodgkin

EPIPODOFILLOTOSSINE

Relazione struttura-attività

- Etoposide e Teniposide sono glicosidi semisintetici e differiscono solo per un residuo(R):
 - Etoposide R=metile
 - Teniposide R=tiofene

Vedi lucido formula di struttura

EPIPODOFILLOTOSSINE

Meccanismo d'azione

- La podofillotossina, il principio attivo da cui sono derivati i glicosidi **Etoposide e Teniposide**, si lega alla tubulina in regioni diverse da quelle utilizzate dagli alcaloidi della vinca
- Etoposide e Teniposide non hanno effetti sulla struttura o funzione dei microtubuli ma formano un complesso ternario con la topoisomerasi II e il DNA. La formazione del complesso provoca la rottura del DNA; il passaggio e la richiusura della catena che normalmente fa seguito al legame della topoisomerasi al DNA sono inibiti dal farmaco. L'enzima resta legato all'estremità libera del DNA tagliato con accumulo dei frammenti di DNA e morte cellulare programmata.

ETOPOSIDE / TENIPOSIDE

- **Etoposide**
- *Impieghi terapeutici*
somministrata per via orale produce un assorbimento corrispondente a circa il 50% della dose somministrata. Viene utilizzata nel trattamento dei tumori del testicolo in associazione con bleomicina e cisplatino .
- *Effetti tossici*
- Leucemia indotta
- **Teniposide**
- *Impieghi terapeutici*
somministrata per via endovenosa viene utilizzata nel trattamento della leucemia linfoblastica acuta nei bambini.
- *Effetti tossici*
- Mielosoppressione, nausea, vomito

DERIVATI DELLA CORTECCIA DEL FRASSINO: **PACLITAXEL** Informazioni generali

- IL composto, inizialmente isolato dalla corteccia del frassino presenta azioni farmacologiche caratteristiche come inibitore della mitosi differenziandosi dagli alcaloidi della vinca: esso, infatti, favorisce anziché inibire la formazione dei microtubuli

RELAZIONE STRUTTURA-ATTIVITA'

- IL **Paclitaxel** è un composto diterpenico che contiene un
- anello taxanico complesso, in cui la catena laterale R1 è
- indispensabile all'attività antitumorale.
- La modificazione della catena laterale ha condotto all'identificazione di un prodotto più potente, il **Docetaxel**

Vedi lucido formula di struttura

Paclitaxel

Meccanismo d'azione

- IL Paclitaxel possiede la capacità di promuovere la formazione dei microtubuli a basse temperature ed in assenza di GTP. Esso si lega alla subunità di beta tubulina dei microtubuli e sembra antagonizzare il disassemblaggio di questa proteina del citoscheletro. La conseguenza di ciò è la comparsa di gomitoli di microtubuli e strutture aberranti nelle cellule trattate con Paclitaxel. La capacità di uccidere le cellule è indipendente dalle concentrazioni e dalla durata di esposizione del farmaco.

PACLITAXEL

Impieghi terapeutici

- Il Paclitaxel viene somministrato per infusione per un periodo di 3,4 ore.
- E' stato, inizialmente, studiato in pazienti con tumore metastatico dell'ovaio e del seno. Studi recenti indicano percentuali di risposta significativi anche nel carcinoma del polmone, della vescica e nel carcinoma esofageo.

PACLITAXEL

Effetti tossici

- Il Paclitaxel manifesta i suoi principali effetti tossici sul midollo osseo. Dopo una singola dose si manifesta neutropenia. Quest'ultima può essere limitata con somministrazione di G-CSF.
- Ricorrenti sono: mialgia e neuropatia