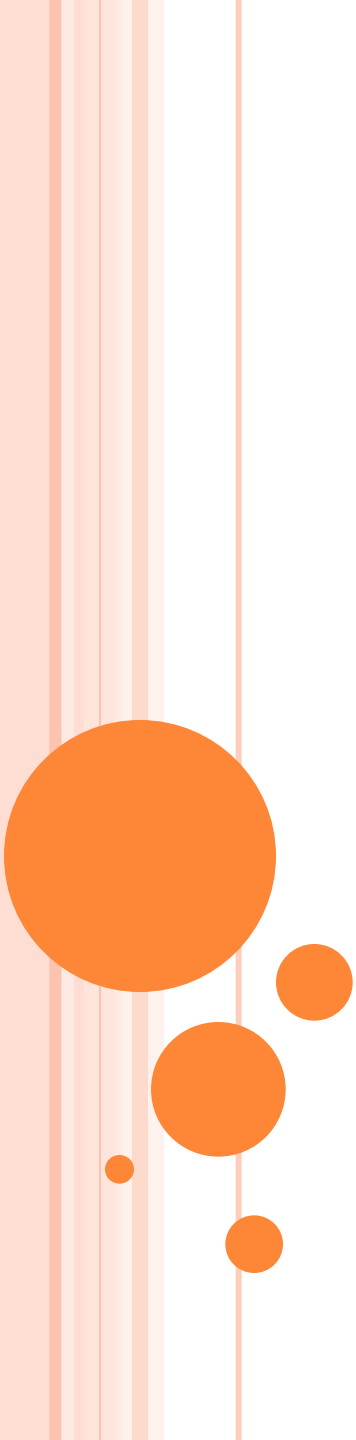
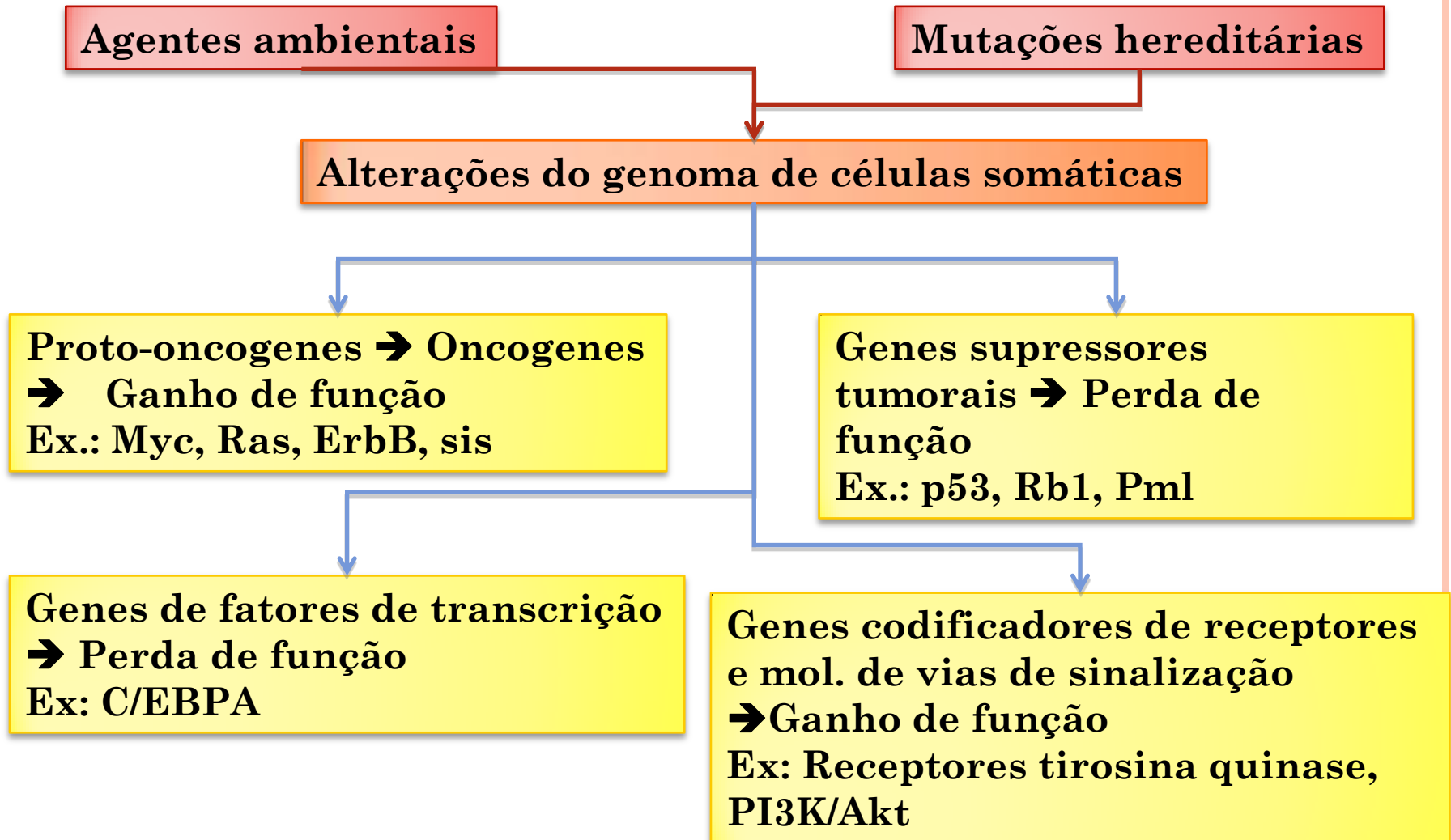




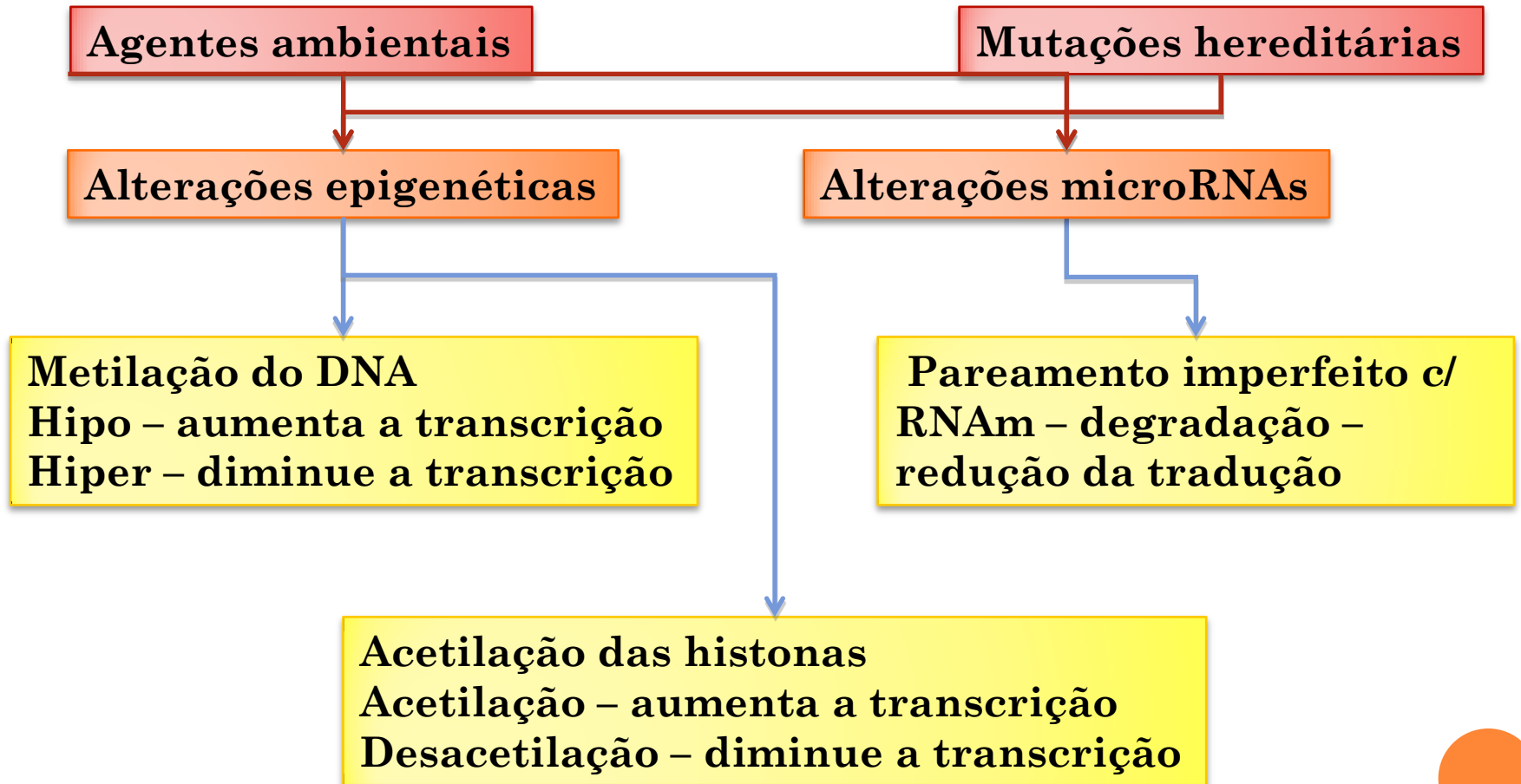
BASES DA QUIMIOTERAPIA

Eduardo M. Rego
Professor Titular
FMRP-USP

UMA VISÃO SIMPLIFICADA (E SIMPLISTA) DA BIOLOGIA DO CÂNCER



UMA VISÃO SIMPLIFICADA (E SIMPLISTA) DA BIOLOGIA DO CÂNCER



Aumento da proliferação

Resistência a apoptose

Perda da diferenciação

Desenvolvimento do Tu primário

Produção de metaloproteinases
Produção de fatores angiogênicos: VEGF, angiogenina, angiopoetina

**Crescimento da massa tumoral
Invasão do tecido vizinho**

Produção de metaloproteinases
Produção de fatores angiogênicos
Alteração de moléculas de adesão
Escape da vigilância imunológica

Metástase



TRATAMENTO DO CÂNCER

- Cirurgia
- Radioterapia
- Quimioterapia
- Hormonio terapia
- Imunoterapia
- Terapia com biológicos



TRATAMENTO DO CÂNCER

- Cirurgia
- Radioterapia
- Quimioterapia
- Hormonio terapia
- Imunoterapia
- Terapia com biológicos



CLASSIFICAÇÕES DA QUIMIOTERAPIA

- Curativa : erradicação completa das células do câncer. Ex: tumores testiculares, coriocarcinoma gestacional, Wilms, doença de Hodgkin
 - Paliativa:
 - Alívio dos sintomas (dor, perda funcional)
 - Prevenção de toxicidades graves (distúrbios hidroeletrolíticos)
 - Prolongar a sobrevida com boa qualidade de vida
- Ex: câncer de pâncreas, glioblastomas avançados,



CLASSIFICAÇÕES DA QUIMIOTERAPIA

○ Adjuvante

- Erradicação de células remanescentes (micrometástases) de tratamento prévio (cirurgia, radioterapia), mas que agora estão em quantidades microscópicas. Ex: câncer colorctal, mama

○ Neoadjuvante

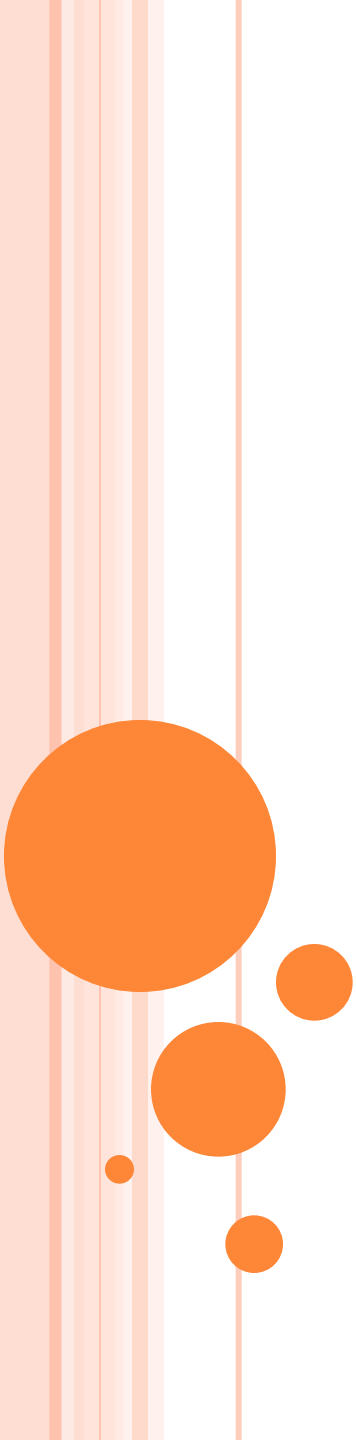
- Objetiva a erradicação de micrometastases, mas é realizada ANTES da cirurgia/radioterapia.
Vantagens: exposição precoce ao quimioterápico, possibilita aferir-se a sensibilidade do tumor ao tratamento (monitoramento s/n tratamento alternativo) e a redução da massa do tu primário facilita a cirurgia. Ex uso de inibidores da aromatase em ca de mama localmente avançado, osteosarcoma, sarcomas de partes moles, tu do anus



CLASSIFICAÇÃO DOS QUIMIOTERÁPICOS

- De acordo com sua ação no ciclo celular
 - Dependentes do ciclo celular
 - Independentes do ciclo celular
- De acordo com sua estrutura química
 - Agentes alquilantes e compostos relacionados
 - Antibióticos citotóxicos
 - Antimetabólicos
 - Derivados de plantas
 - Hormônios e seus antagonistas
 - (modificadores da resposta biológica)
 - (enzimas)





AGENTES ALQUILANTES

AGENTES QUIMIOTERÁPICOS.

Tipo	Nome	Aplicações
Mostardas nitrogenadas	Mecloretamina	Linfoma Hodgkin
	Ciclofosfamida /ifosfamida	Leucemias agudas, linfomas, mieloma múltiplo, neuroblastomas, mama, ovário, pulmão, Wilms, colo de útero, sarcomas
	Melfalan	Mieloma múltiplo
	Clorambucil	LLC, linfomas não Hodgkin
Etileniminas metilmelaminas	Hexametilmelamina	Ovário
	Tiotepa	Bexiga, mama e ovário
Alquilsulfonados	Busulfan	(LMC)
Nitrosúreias	Carmustina (BCNU)	Linfomas Hodgkin e não Hodgkin, Tu SNC, melanoma
	Lomustina (CCNU)	Linfomas Hodgkin e não Hodgkin, Tu SNC pulmonar pequenas células
	Semustina (metil-CCNU)	Tu SNC, estômago, colón
Triazenos	Dacarbazina (DTIC)	Hodgkin, melanoma, sarcomas

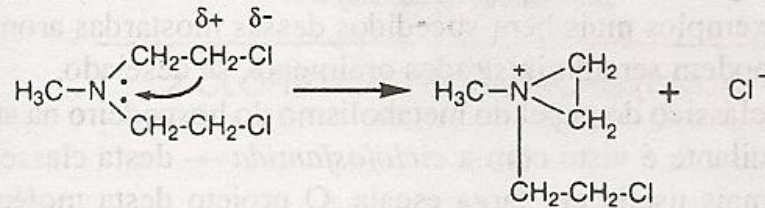
MECANISMO DE AÇÃO

- Agem sobre tecidos de proliferação rápida
- Ação não é específica de uma fase do ciclo celular
- Alquilação do DNA – inibe a progressão na fase S
- Oligonucleotídeos não pareados são mais sensíveis que os pareados / hélice
- Ligações cruzadas entre as cadeias da dupla hélice
- O dano pode ser reparado ppalmente na presença de p53 normal



A

Ativação

**B**

Ataque nucleofílico ao anel aziridina instável
por um doador de elétrons
(—SH de proteína, —N— de proteína ou base do ADN,
= O de base do ADN ou fosfato)

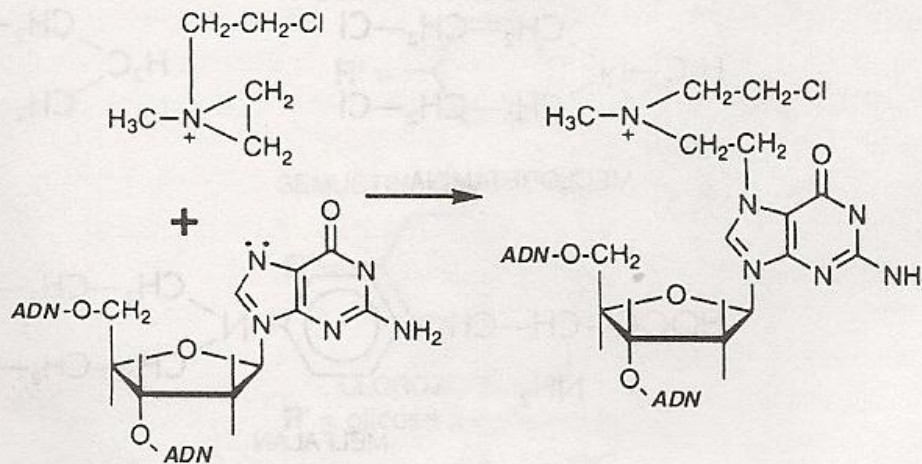


Fig. 51.1 Mecanismo de ação dos agentes alquilantes.

MECANISMOS DE RESISTÊNCIA

- Diminuição da entrada da droga na célula (ex: melfalan / bomba específica)
- Produção aumentada de substâncias como o glutathione que competem com o metabólito ativo intracelular pelo DNA
- Atividade aumentada de enzimas de reparação (ex: como a guanina O6-alquiltransferase)
- Aumento do metabolismo das formas ativadas da ciclofosfamida para seus metabólitos inativos



ALGUNS AGENTES ALQUILANTES IMPORTANTES

- Ciclofosfamida
- Absorvida oralmente ou pode ser usada EV
- É ativada pelo sistema do citocromo P450 hepático formando aldofosfamida
- Metabólito com atividade antitumoral é a fosforamida (o outro composto é a acroleína)
- Toxicidade: alopecia, cistite hemorrágica (previnível pela infusão de MESNA, que se liga a acroleína), cardíaca, imunossupressora, náuseas e vômitos





CYCLOPHOSPHAMIDE



ALDOPHOSPHAMIDE

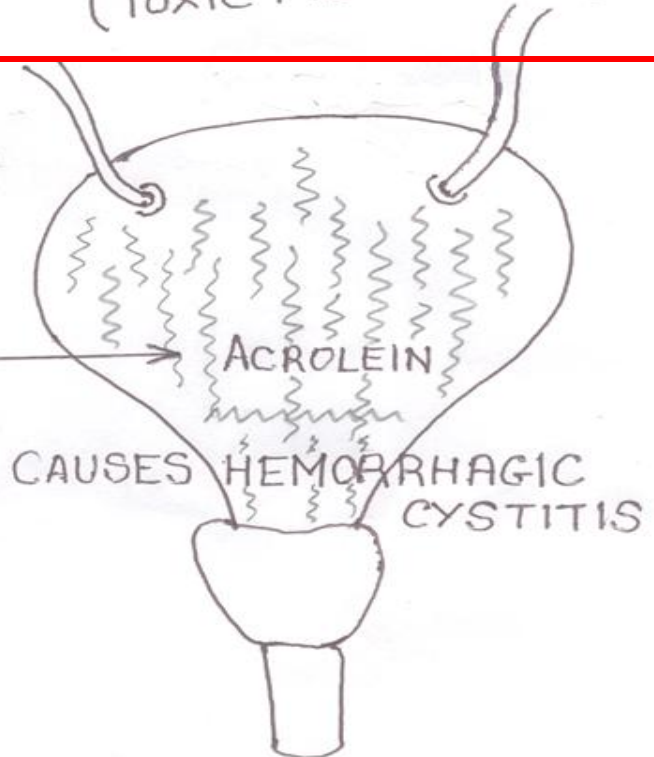


PHOSPHORAMIDE
MUSTARD
(CYTOTOXIC EFFECT)



ACROLEIN
(TOXIC METABOLITE)

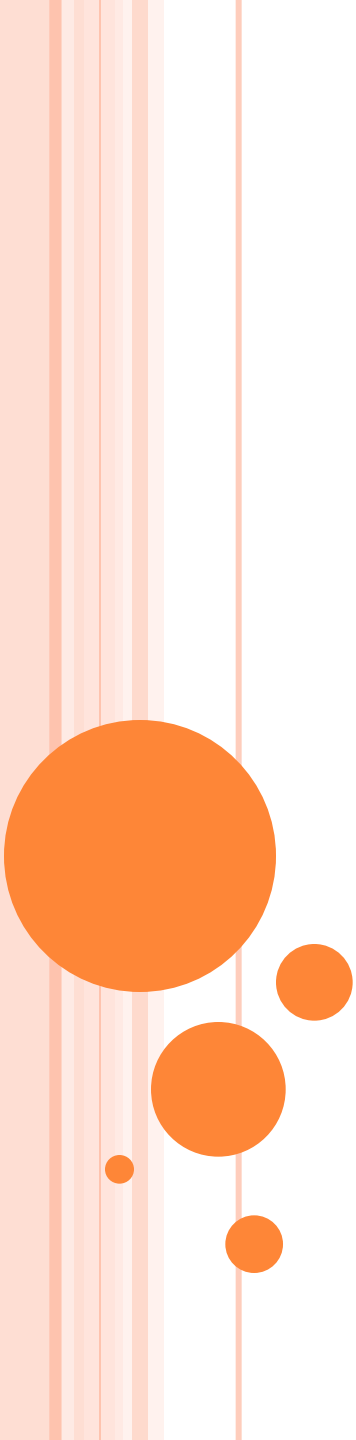
Mesna
(SH-Compound)



ALGUNS AGENTES ALQUILANTES IMPORTANTES

- Nitrosuréias
- Importante no tratamento de tumores cerebrais e neoplasias gastrointestinais
- A carmustina inibe a síntese do DNA, RNA e proteínas
- Dada EV
- Altamente lipofílica (boa penetração no SNC)
- Toxicidade: mielosupressão, náuseas e vômitos, insuf. renal e hepática





ANTIMETABÓLITOS

ANTIMETABÓLITOS

Análogos do ácido fólico	Metotrexato	LLA, coriocarcinoma, mama, cabeça e pescoço, pulmão
Análogos da pirimidina	5-fluoracil	Mama, cólon, estômago, pâncreas, ovário, cabeça e pescoço, bexiga, algumas lesões pré malignas de pele
	Citarabina	LMA e LLA
Análogos das purinas	6-mercaptopurina	LLA,
	Tioguanina	LMA, LLA
	pentostatina	Hairy cell leukemia

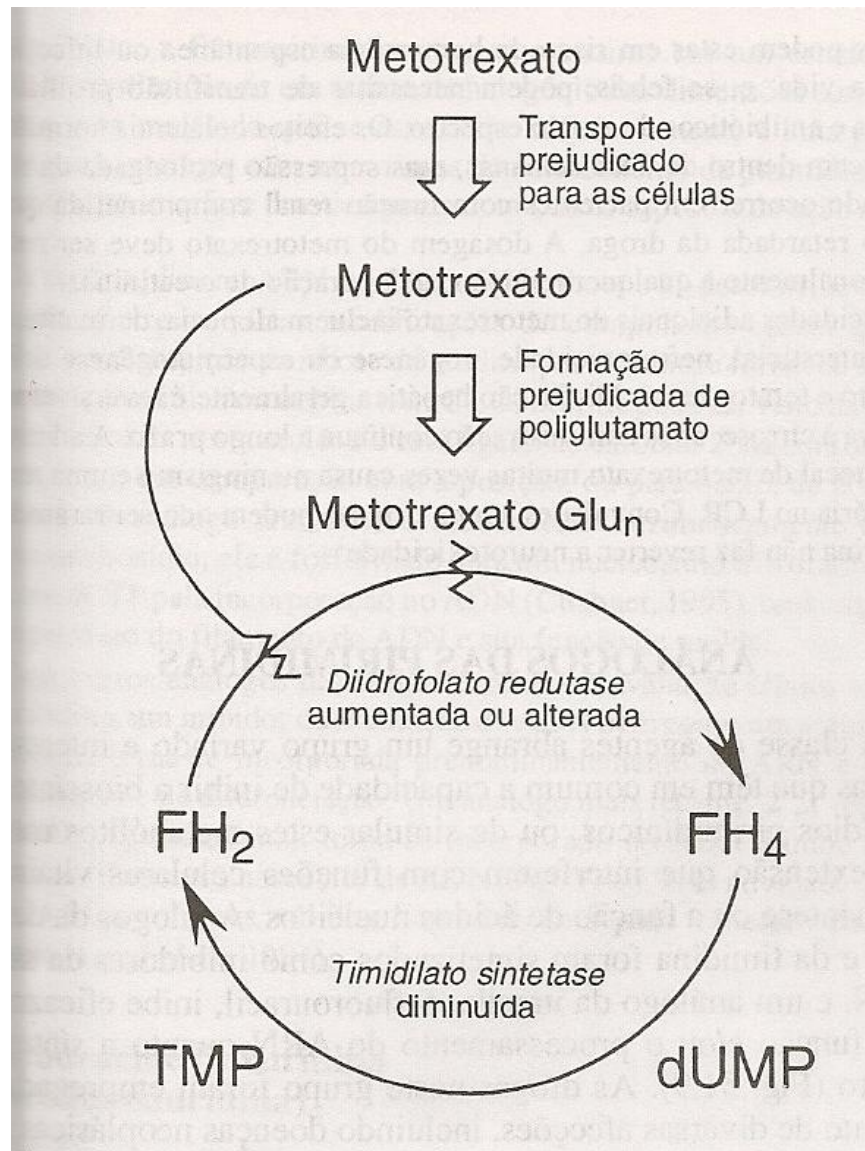


ANÁLOGOS DO ÁCIDO FÓLICO

- Mecanismo de ação:
- MTX atua na fase S
- Impedem a formação do tetraidrofolato (FH4) ao se ligarem a tetraidroredutase
- A FH4 é um cofator de várias enzimas (inclusive a timidilato sintetase do ciclo celular)
- Interrupção da síntese de DNA e RNA
- A acúmulo de FH2 poliglutamato que é tóxico



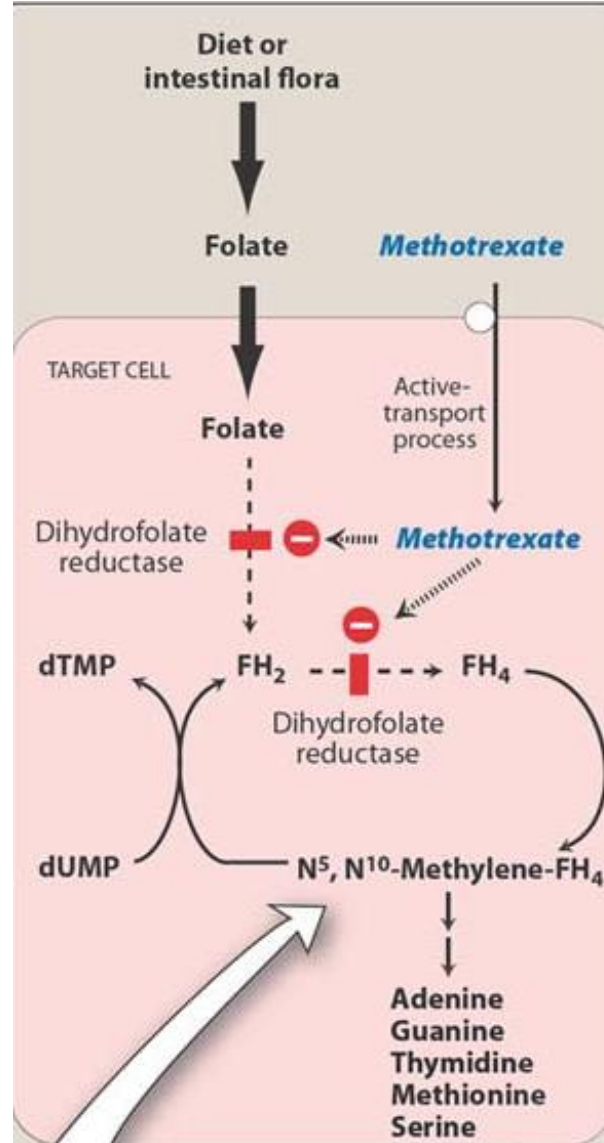
MECANISMO DE RESISTÊNCIA



METOTREXATO

- Toxicidade
- Afeta todas as células em rápido replicação: TGI, alopecia, mucosite, mielosupressão
- Os efeitos colaterais podem ser revertidos pelo resgate com leucovorina





Leucovorin rescue

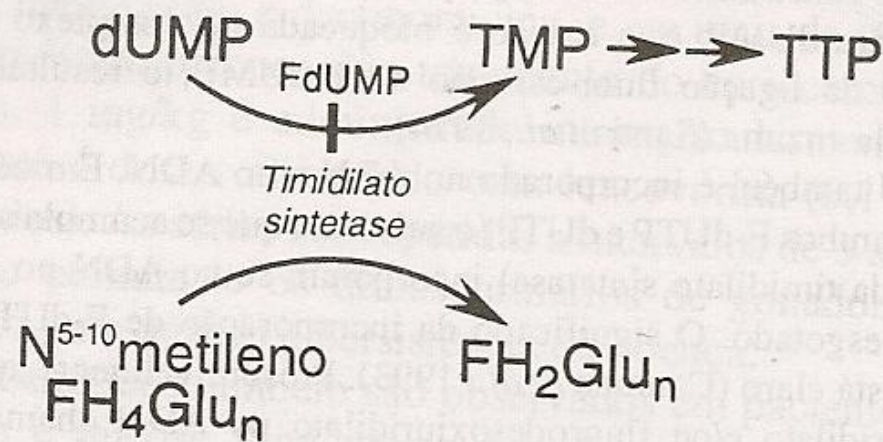
Administer N⁵-formyl-FH₄ (leucovorin or folinic acid) which is converted to N⁵, N¹⁰-methylene-FH₄ and, therefore, bypasses the inhibited reductase.



ANÁLOGOS DA PIRIMIDINA

- Mecanismo de ação
- Precisa ser ativado a FUTP ou fdUTP
- 5-FU é semelhante a uracila e ela é fosforilada e incorporada ao DNA
- Entretanto a ligação Fluor – Carbono é muito mais firme que a Ch e impede a metilação da posição 5 do 5-FU pela timidilato sintetase, e esta enzima é inibida
- Também é incorporado ao DNA e RNA – quebra da cadeia, que não pode ser reparada (falta TTP)





Outras ações dos 5-FU nucleotídios:

- Inibição do processamento do ARN
- Incorporação no ADN

MECANISMOS DE RESISTÊNCIA E TOXICIDADE

- Diminuição de atividade das enzimas que ativam o 5_FU
- Amplificação da Timidilato sintetase
- Toxicidade: náuseas, vômitos, anorexia, diarreia, mucosite, mielosupressão
- Os efeitos colaterais podem ser revertidos pelo resgate com leucovorina



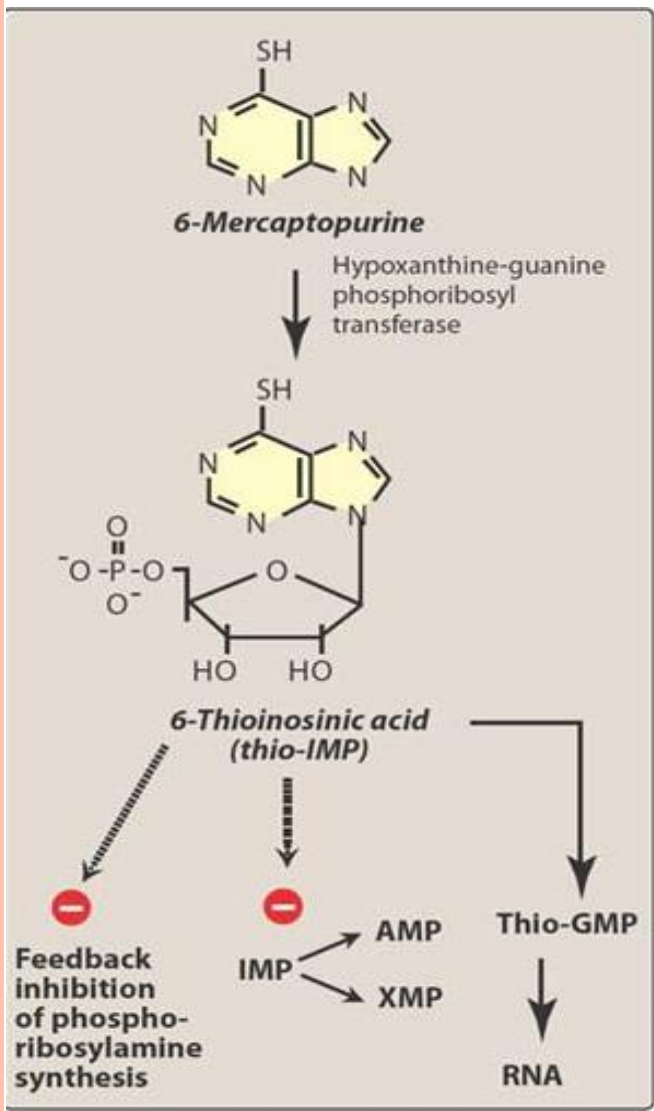
ANÁLOGO DAS PIRIMIDINAS: CITARABINA

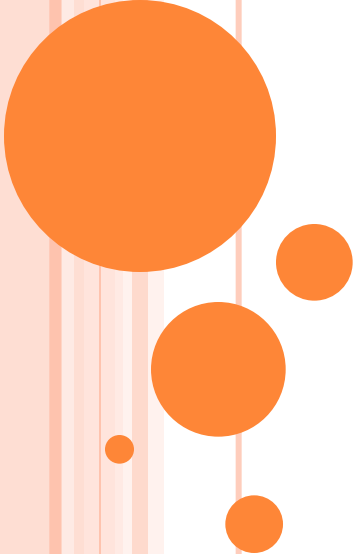
- Citarabina ou Ara-C
- É análoga a 2'-deoxicitidina, tem que ser ativada a AraCTP
- AraCTP é incorporada ao DNA inibindo a síntese do DNA
- Tem outras ações citotóxicas no citoplasma
- Resistência:
- Principal: deoxicitidina cinase que forma AraCTP – diminuição das concentrações OU aumento da citidina desaminase que converte AraCTP em metabólito inativo



6-MERCAPTOPURINA (6-MP) E TIOGUANINE

- Ambas são ativadas pela HGPRT a nucleotídeos tóxicos que inibem a purina nucleosídeo fosforilase e formam T-IMP
- Resistência está assicada a perda ou diminuição da atividade da HGPRT





ANTIBIÓTICOS CITOTÓXICOS

ANTIBIÓTICOS CITOTÓXICOS

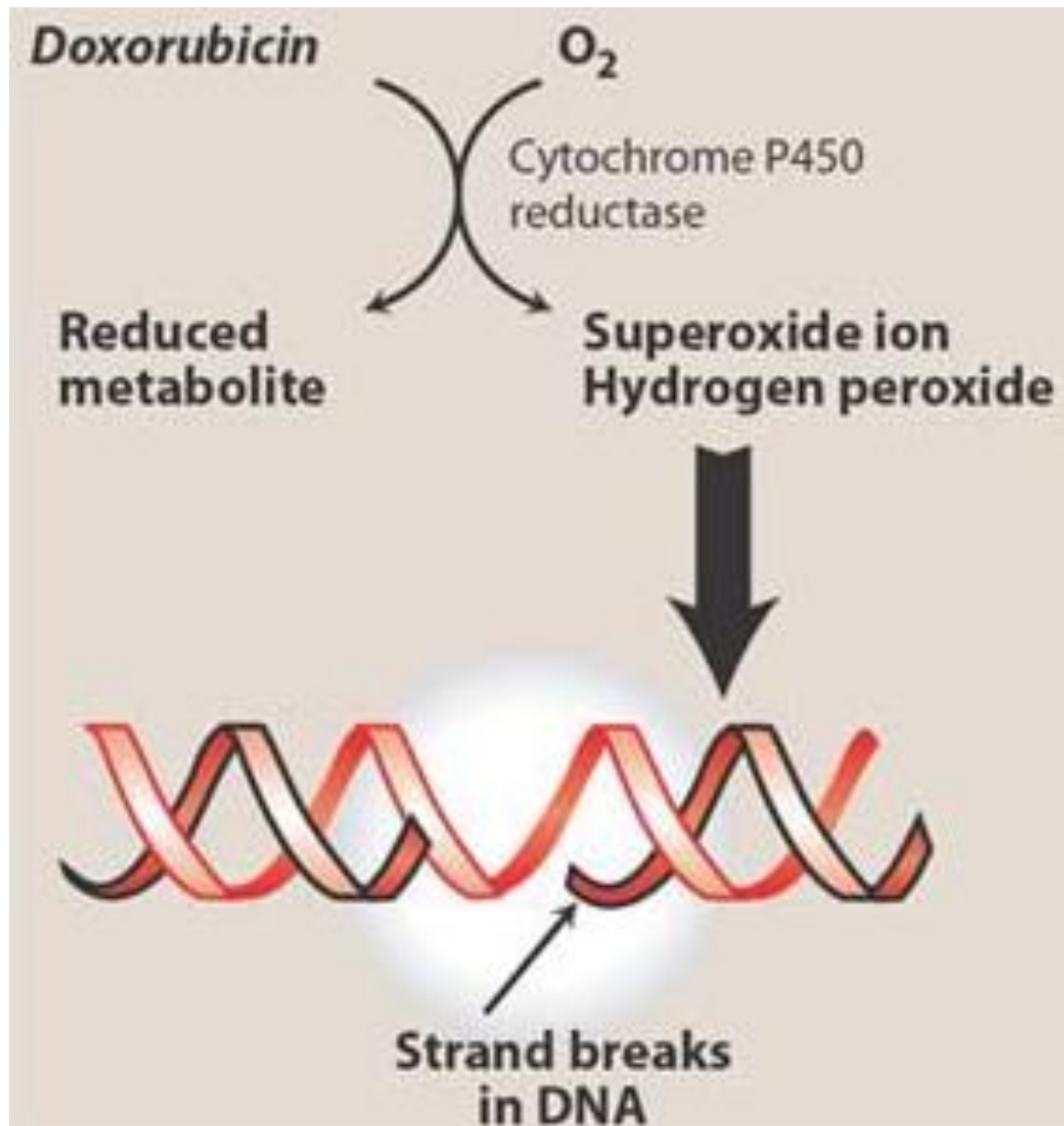
Actinomicina D	Coriocarcinoma, Wilms, rabdomiosarcoma, testículo
Daunorrubicina	LMA, LLA
Doxorrubicina	Sarcomas de partes moles, Hodgkin, não Hodgkin, leucemias agudas, mama, genitourinário, tireóide, pulmão, estomago, neuroblastoma
Bleomicina	Testículo, cabeça e pescoço, pele, esôfago, pulmão, linfomas
Mitramicina	testículo,
Mitomicina	estômago, colo de útero, cólon, mama, pâncreas, bexiga , cabeça e pescoço

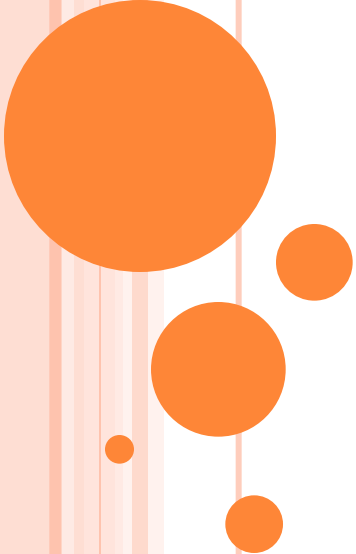


MECANISMO DE AÇÃO

- Ligam-se ao DNA de dupla fita intercalando-se entre pares de citosina-guanina
- A transcrição pela RNA polimerase é bloqueada
- Também induzem quebra das fitas (radicais livres)
- Dauno, doxo e idarrubicina são administradas EV
- Toxicidades: mielosupressão, cardiotoxicidade, alopecia, náuseas,







DERIVADOS DE PLANTAS

Alcalóides

```
graph TD; A[Alcalóides] --> B[da Vinca]; A --> C[Podofilotoxinas]; A --> D[Camptotecinas]; A --> E[Taxanos]; B --> F[Vinblastina]; C --> G[Etoposide]; D --> H[Topotecan]; E --> I[Paclitaxel];
```

da Vinca

Vinblastina

Podofilotoxinas

Etoposide

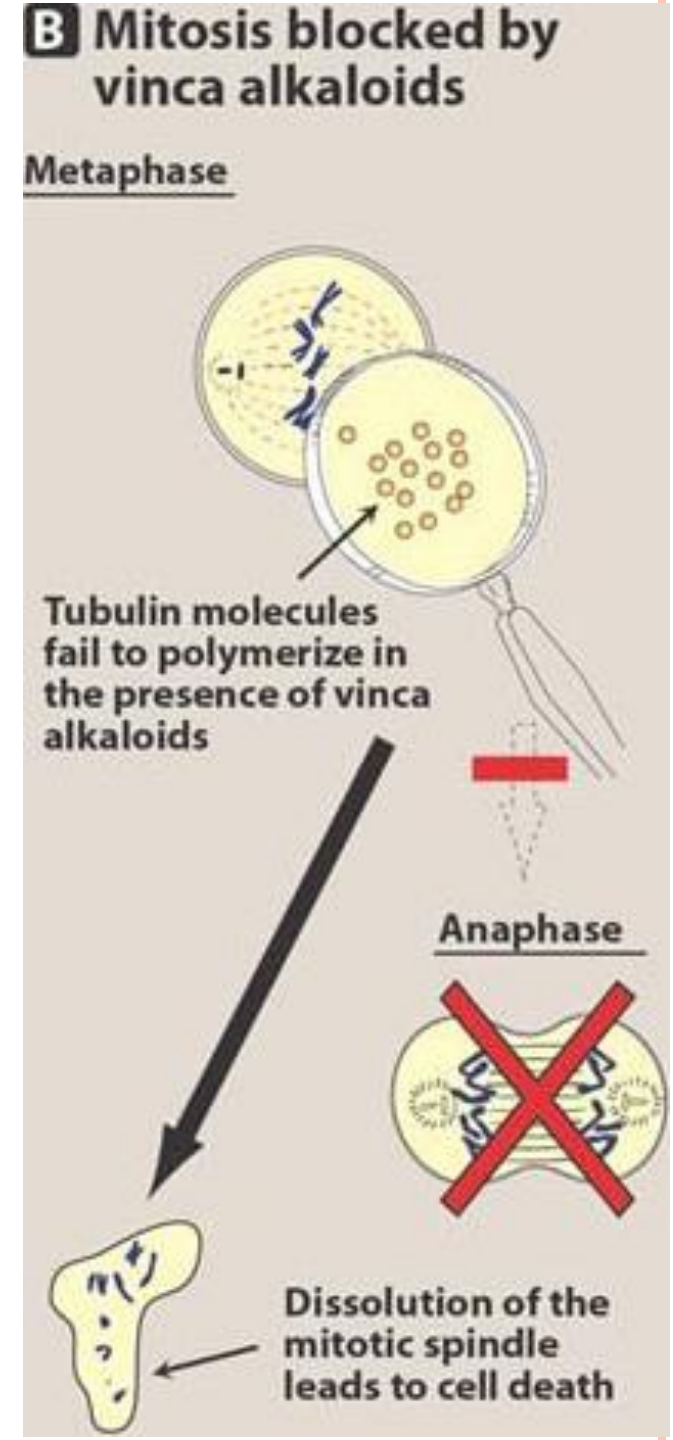
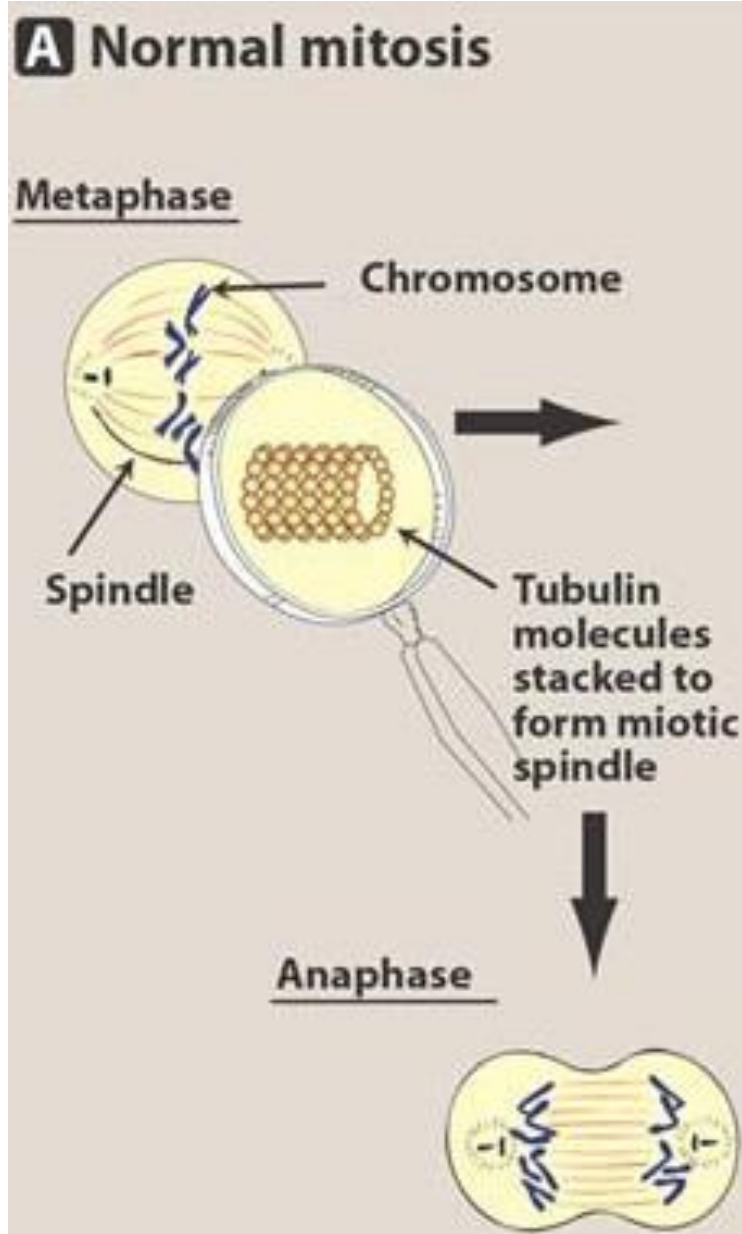
Camptotecinas

Topotecan

Taxanos

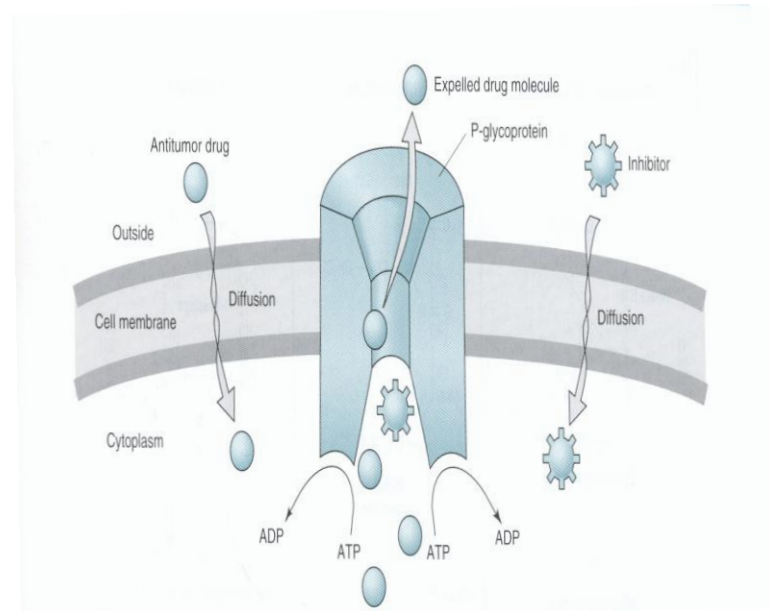
Paclitaxel

ALCALÓIDES DA VINCA

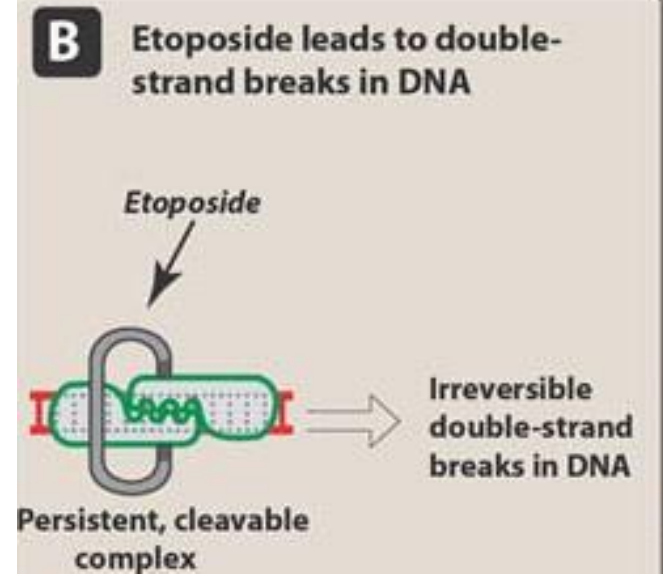
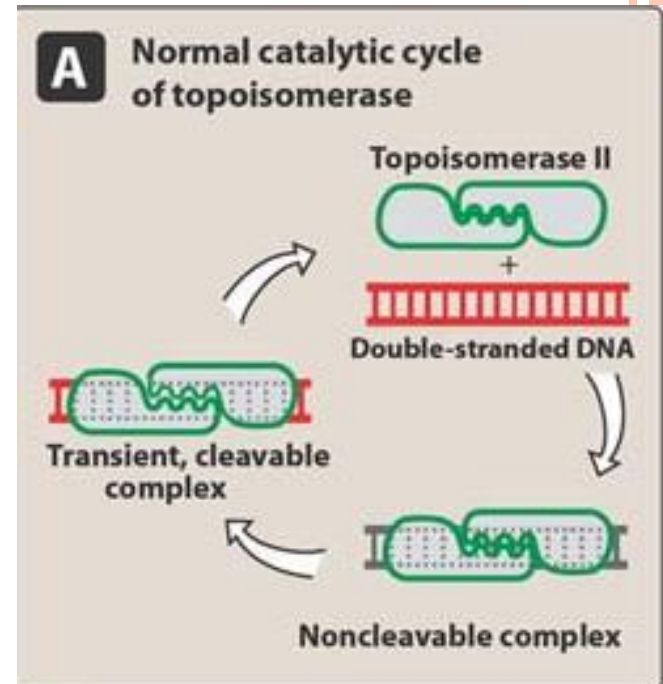
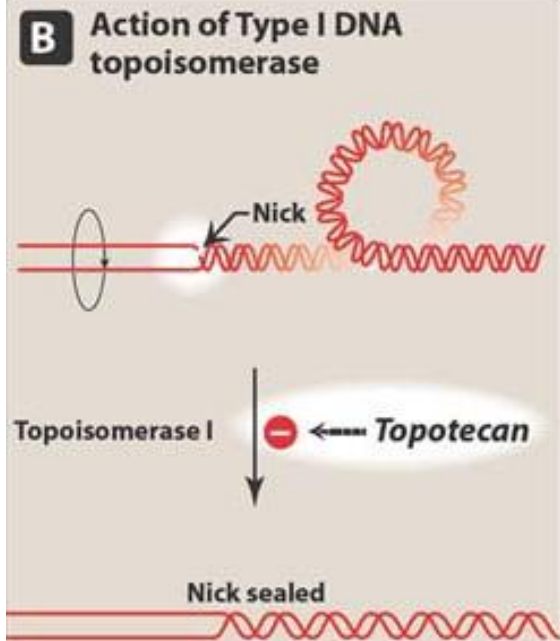
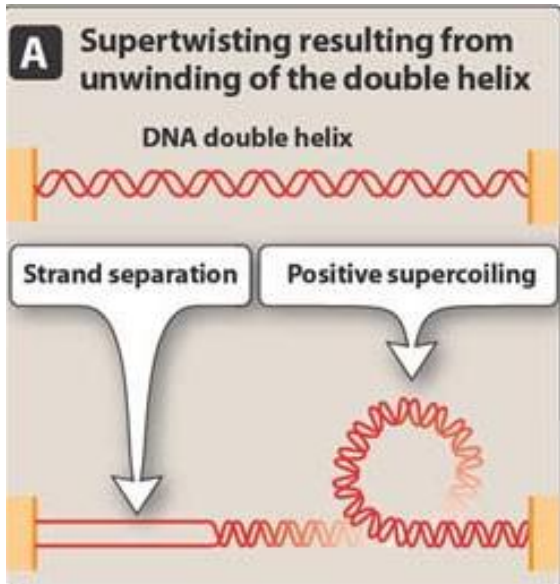


ALCALÓIDES DA VINCA

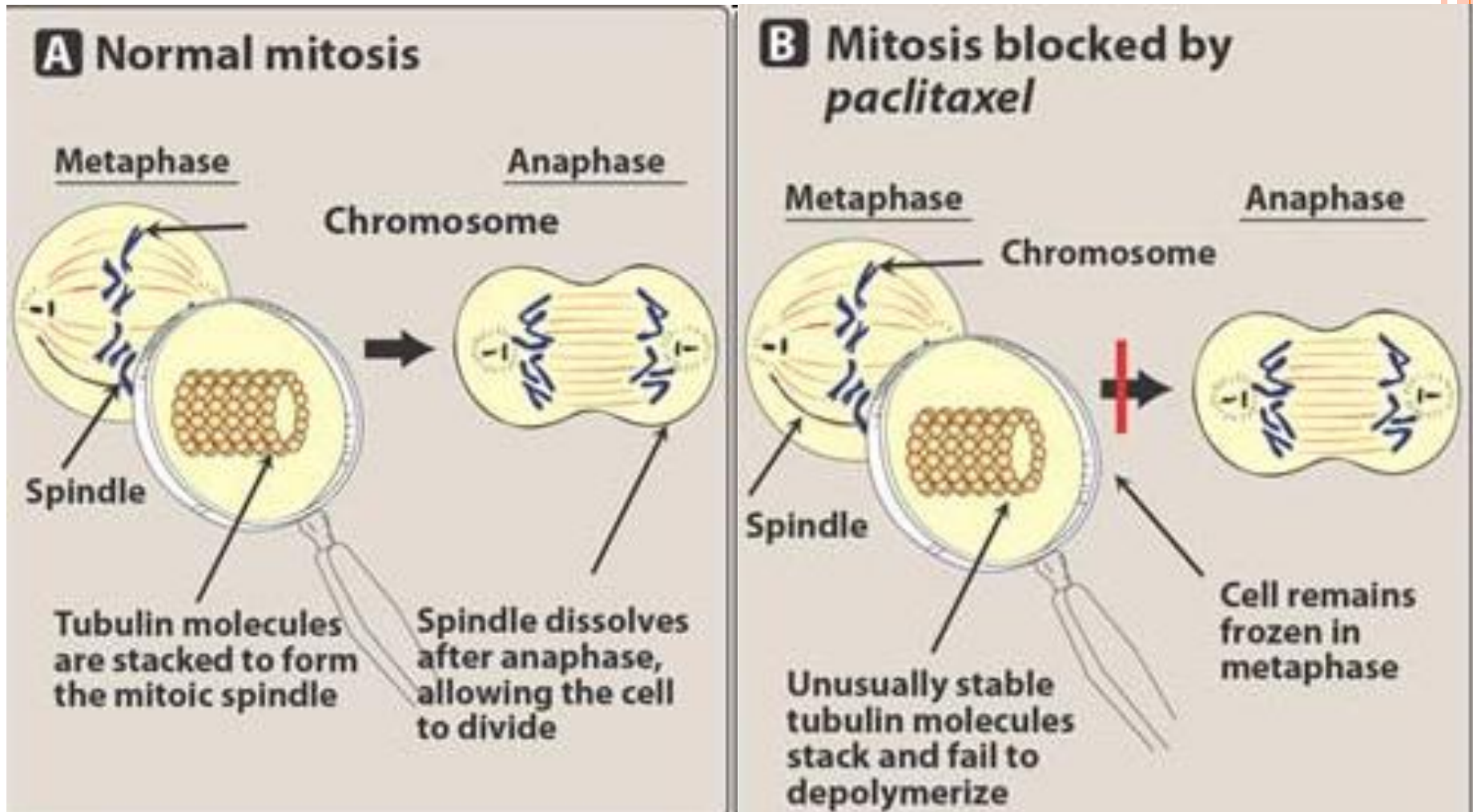
- Ligam-se a tubulina e impedem sua polimerização
- Atuam na fase de mitose
- Toxicidade: neuropatia
- Resistência: bombas de efluxo (P-gp, fenótipo MDR)

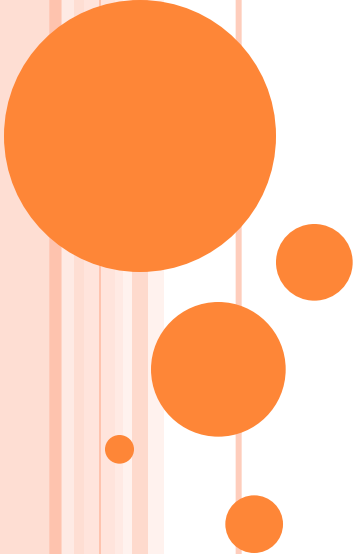


INIBIDORES DA TOPOISOMERASE



PACLITAXEL & DOCETAXEL



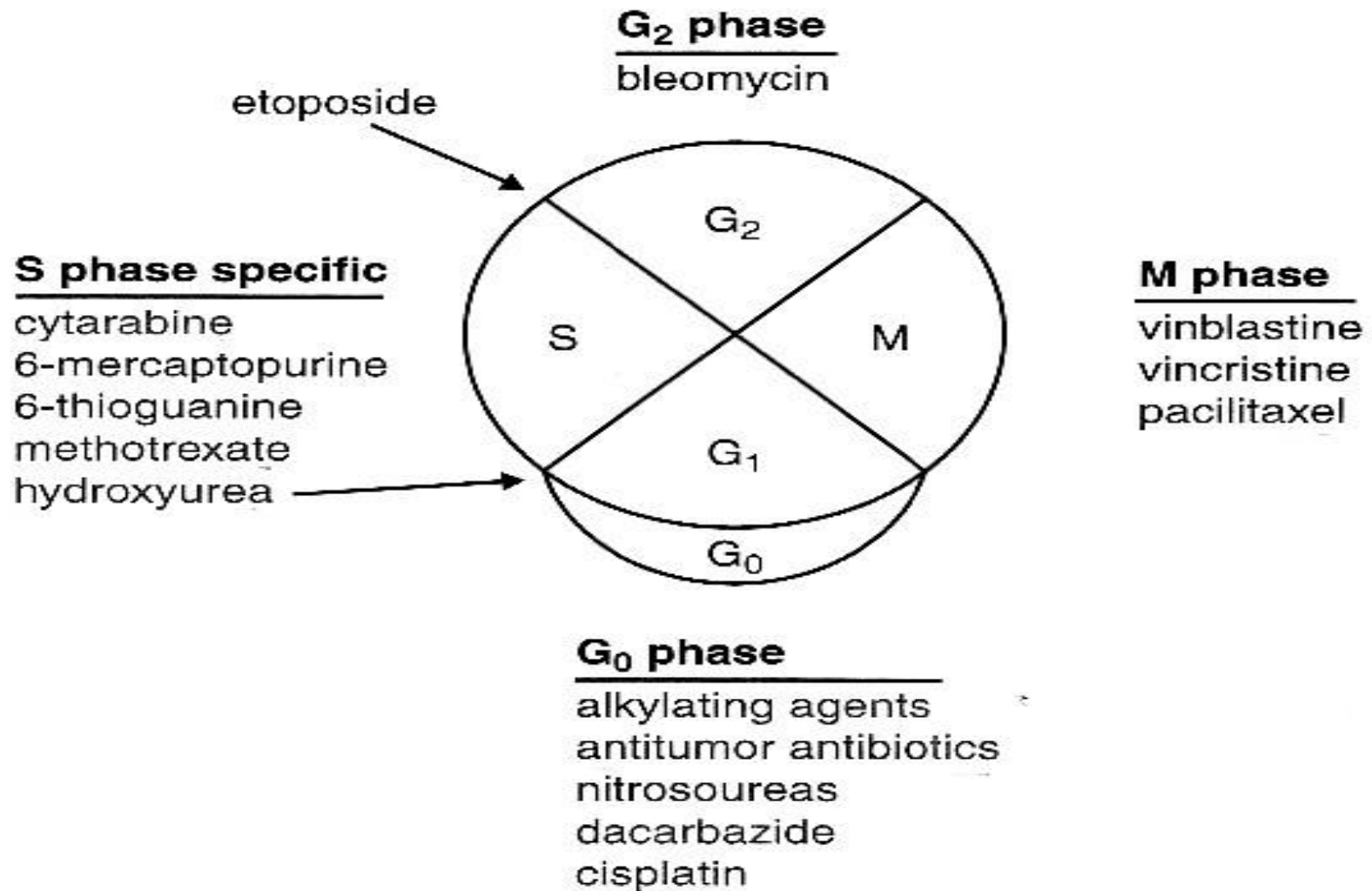


AGENTES DIVERSOS: CISPLATINA

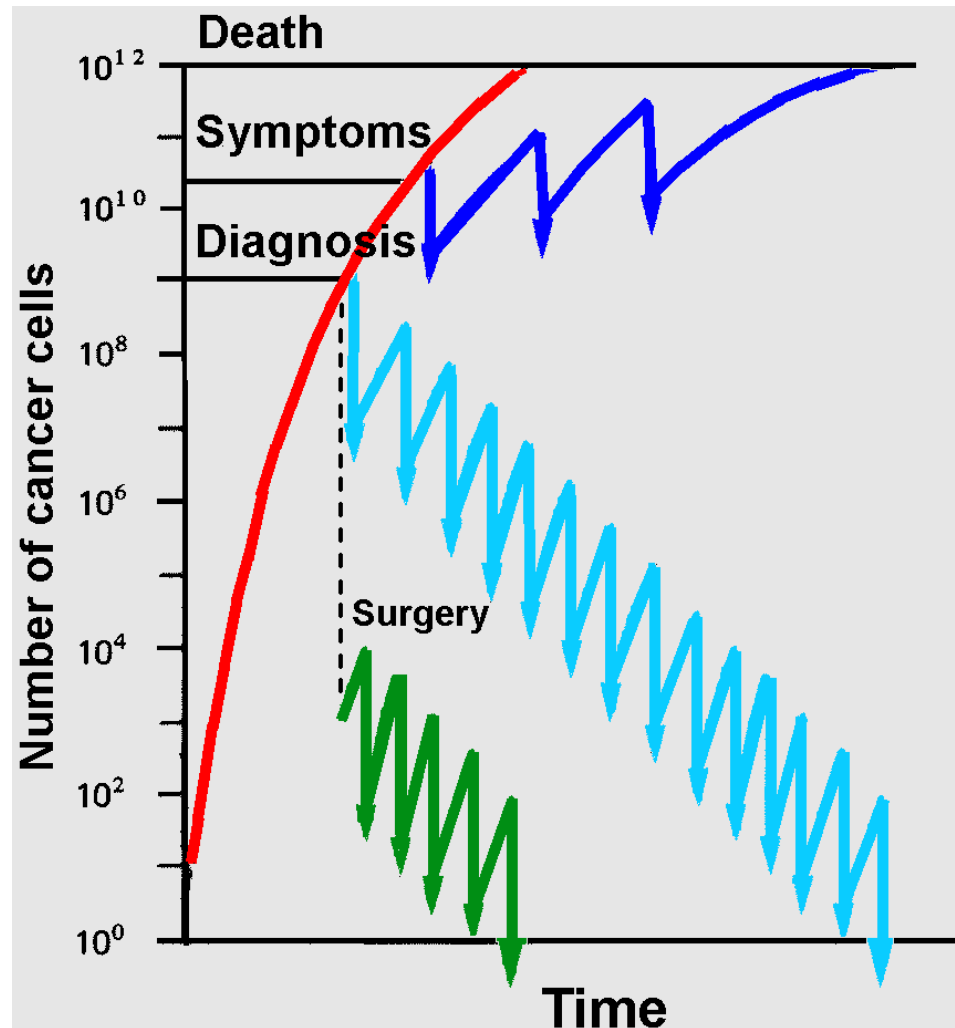
CISPLATINA

- Entra na célula por difusão
- Reage com ácidos nucleicos formando ligações cruzadas intra e inter fitas do DNA (G adjacentes ou G-A) – inibe replicação e transcrição
- A ligação é mais pronunciada na fase S
- Aumenta a sensibilidade a radioterapia
- Toxicidade: nefrotoxicidade, ototoxicidade, náuseas e vômitos, neuropatia periférica.





PORQUE USAR MÚLTIPLOS CICLOS: A HIPÓTESE DO CRESCIMENTO LOGARÍTMICO



PORQUE USAR COMBINAÇÕES DE DROGAS

- Para evitar o aparecimento de células resistentes (diferentes mecanismos de resistência – menor probabilidade)
- Aumentar a eficiência de eliminação da célula do câncer combinando diferentes mecanismos de ação
- Diminuir a toxicidade `a tecidos normais, através do uso com perfil de toxicidade diferentes obtenho maior efeito antitumoral que com uma só droga

