

AGENTES ANTITUMORALES

Para ver esta película, debe
disponer de un lector de DVD
o un ordenador con un lector de DVD.

Miguel F. Braña
INSTITUTO CANARIO DE INVESTIGACION DEL CANCER
REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA

CANCER

...DESPUES DE TODO ESTO LE HIRIÓ YAHVEH EN LAS ENTRAÑAS CON
UNA
ENFERMEDAD INCURABLE, QUE FUE CRECIENDO DE DIA EN DIA Y HASTA
QUE
AL FIN DEL AÑO SEGUNDO SE LE SALIERON A JORAM LAS ENTRAÑAS
POR
LA VIOLENCIA DEL MAL. MURIO EN MEDIO DE LOS MAS ACERBOS
DOLORES...

Joram, Rey de Judá, asesinó a sus hermanos e incitó a los
habitantes de Jerusalén a la prostitución
2 Paralipómenos o Crónicas 21, 18-19

CAUSAS

INTERNAS

PREDISPOSICION GENETICA

DESEQUILIBRIOS HORMONALES

FRACASO SISTEMA INMUNE

EXTERNAS

VIRUS

RADIACION

PRODUCTOS QUIMICOS

INDICE DE CURACIONES > 50%

TRATAMIENTO

CIRUJIA (35%)

RADIOTERAPIA (10%)

QUIMIOTERAPIA (5-10%)

PREVENCION

"EL 70-80 % DE TODOS LOS CANCERES SE DEBEN AL ESTILO DE VIDA Y A FACTORES AMBIENTALES"

" EL 30% DE LOS CANCERES (PULMON, CAVIDAD ORAL, ESOFAGO, VEJIGA, RIÑON Y PANCREAS) SE DEBEN AL TABACO"



DIETAS RICAS EN GRASA SE ASOCIAN CON CANCER DE MAMA, COLORECTAL Y PROSTATA.



ALGUNOS ALIMENTOS REDUCEN EL RESGO DE CANCER:

TE VERDE

VITAMINA A

VITAMINAS C Y E

SELENIO, CALCIO

VEGETALES CON ISOCIANATOS AROMATICOS

FIBRAS

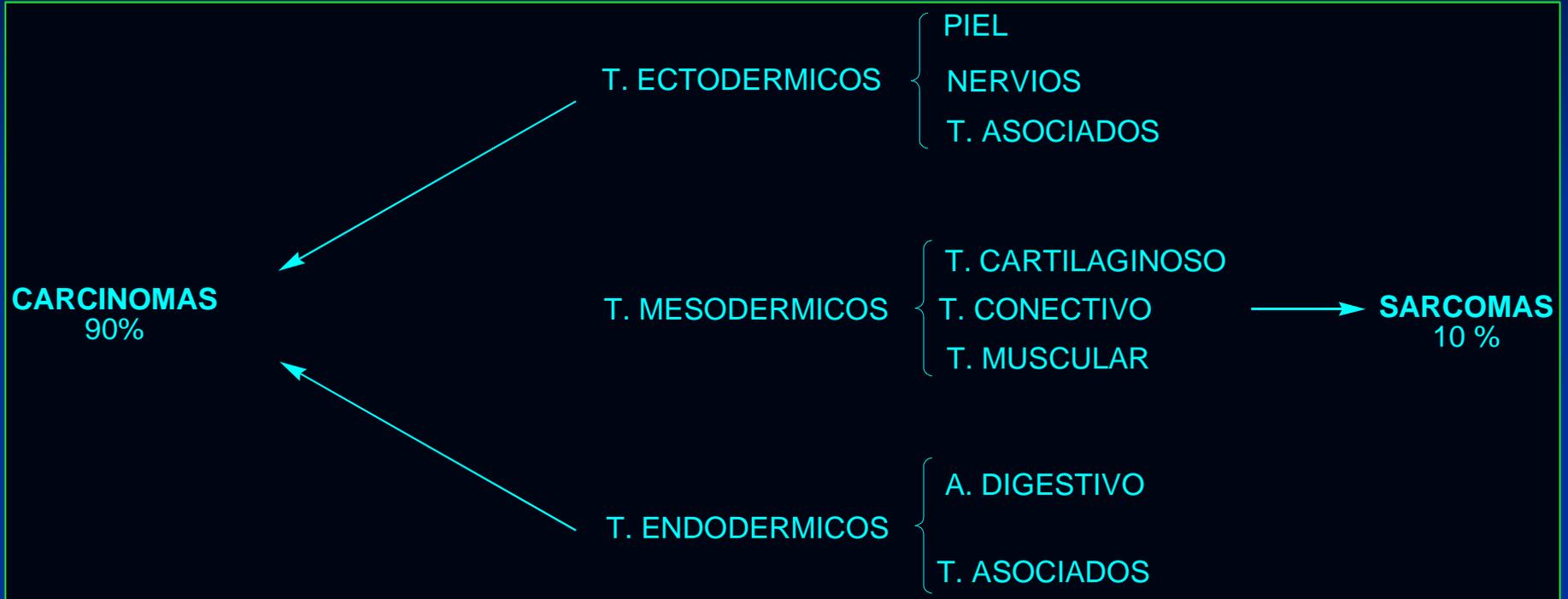


DIAGNOSTICO PRECOZ

EXAMENES PERIODICOS

MARCADORES TUMORALES

ESTIRPE TUMORAL



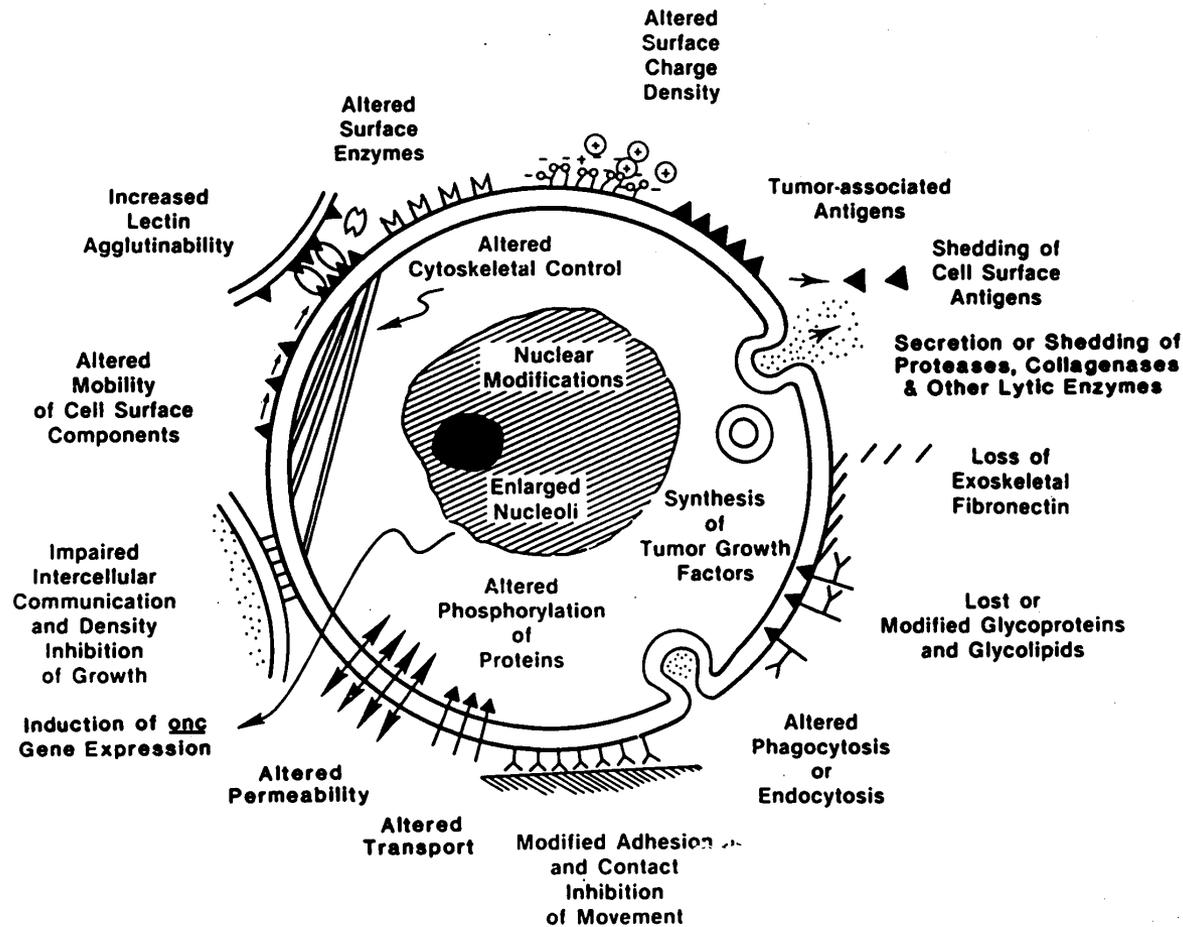
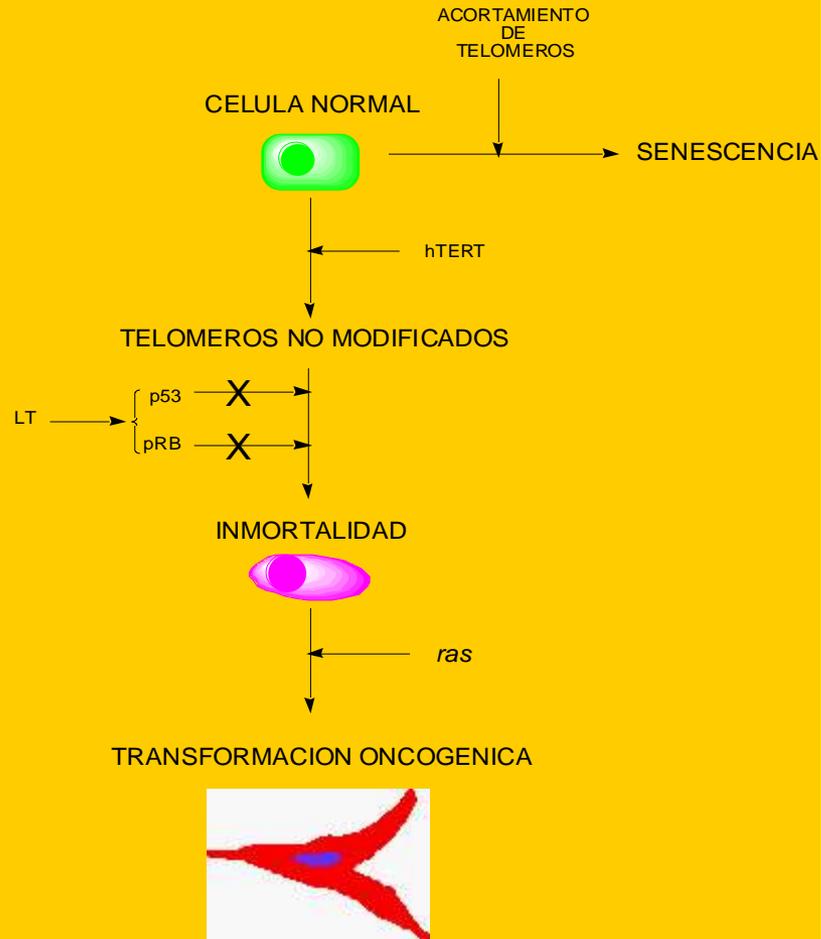


Figure 1-5 Some cellular alterations observed after neoplastic transformation. (Modified from Nicolson.²⁹)

PASOS NECESARIOS PARA CONVERTIR UNA CELULA NORMAL EN CANCEROSA



J.B. Weitzman y M. Yaniv. *Nature* **400**, 401 (1999)
nº del 29 de Julio

hTERT = subunidad catalítica de telomerasa
LT = antígeno Large-T del SV40 que inactiva p53 y pRB
ras = oncogen

Agent or Circumstance	Type of Exposure ^b			Site of Cancer
	Occupation	Medical	Social	
Aflatoxin			+	Liver
Alcoholic drinks			+	Mouth, pharynx, larynx, esophagus, liver
Alkylating agents:				
Cyclophosphamide		+		Bladder
Melfhalan		+		Marrow
Aromatic amines:				
4-Aminodiphenyl	+			Bladder
Benzidine	+			Bladder
2-Naphthylamine	+			Bladder
Arsenic ^b	+	+		Skin, lung
Asbestos	+			Lung, pleura, peritoneum
Benzene	+			Marrow
Bis(chloromethyl) ether	+			Lung
Busulphan		+		Marrow
Cadmium ^b	+			Prostate
Chewing (betel, tobacco, lime)			+	Mouth
Chromium ^b	+			Lung
Chlornaphazine		+		Bladder
Furniture manufacture (hardwood)	+			Nasal sinuses
Immunosuppressive drugs		+		Recticuloendothelial system
Ionizing radiations ^c	+	+		Marrow and probably all other sites
Isopropyl alcohol manufacture	+			Nasal sinuses
Leather goods manufacture	+			Nasal sinuses
Mustard gas	+			Larynx, lung
Nickel ^b	+			Nasal sinuses, lung
Estrogens:				
Unopposed		+		Endometrium
Transplacental (DES)		+		Vagina
Overnutrition (causing obesity)			+	Endometrium, gallbladder
Phenacetin		+		Kidney (pelvis)
Polycyclic hydrocarbons	+	+		Skin, scrotum, lung
Reproductive history:				
Late age at 1st pregnancy			+	Breast
Zero or low parity			+	Ovary
Parasites:				
<i>Schistosoma haematobium</i>			+	Bladder
<i>Clonorchis sinensis</i>			+	Liver (cholangioma)
Sexual promiscuity			+	Cervix uteri
Steroids:				
Anabolic (oxymetholone)		+		Liver
Contraceptives		+		Liver (hamartoma)
Tobacco smoking			+	Mouth, pharynx, larynx, lung, esophagus, bladder
UV light	+		+	Skin, lip
Vinyl chloride	+			Liver (angiosarcoma)
Virus (hepatitis B)			+	Liver (hepatoma)

^aA plus sign indicates that evidence of carcinogenicity was obtained.

^bCertain compounds or oxidation states only.

^cFor example, from X rays, thorium, Thorotrast, some underground mining, and other occupations.

LA QUIMIOTERAPIA

¿PROTAGONISTA?

CANCER

MOMENTOS ESTELARES DE LA QUIMIOTERAPIA

1865.- **LISSAUER** OBSERVA MEJORIA EN UNA LEUCEMIA CON EL LICOR DE **FOWLER** (arsenito sódico)

1946.- **GILMAN** DESCRIBE LA ACTIVIDAD ANTIPROLIFERATIVA DE LAS MOSTAZAS NITROGENADAS (MECLORETAMINA)

1953.- LOS DOS PRIMEROS ANTIMETABOLITOS. **ELION** DESCRIBE LA 6-MERCAPTOPURINA Y **SEGER** EL METOTREXATO

1955.- SE INICIA EL TRATAMIENTO HORMONAL. **DODDS** INTRODUCE EL DIETILESTILBESTROL

1956.- **HATA** DESCUBRE EL PRIMER ANTIBIOTICO ANTITUMORAL: LA MITOMICINA

1958.- **NOBLE** DESCRIBE LA VINBLASTINA, EL PRIMER ALCALOIDE ANTIMITOSICO

1967.- SE LANZA LA PRIMERA ANTRACICLINA: LA DAUNORUBICINA, AISLADA POR **CASSINELLI** EN 1963.

1994.- SE LANZA EL PACLITAXEL DESCUBIERTO POR **WALL** EN 1963

2001.- EL AÑO DE GLEEVEC

EN LA INVESTIGACION DEL CANCER SE AVANZA mm a mm

**FUTURO: BUSQUEDA DE NUEVAS DIANAS DONDE PODER
ACTUAR**

NIVELES:

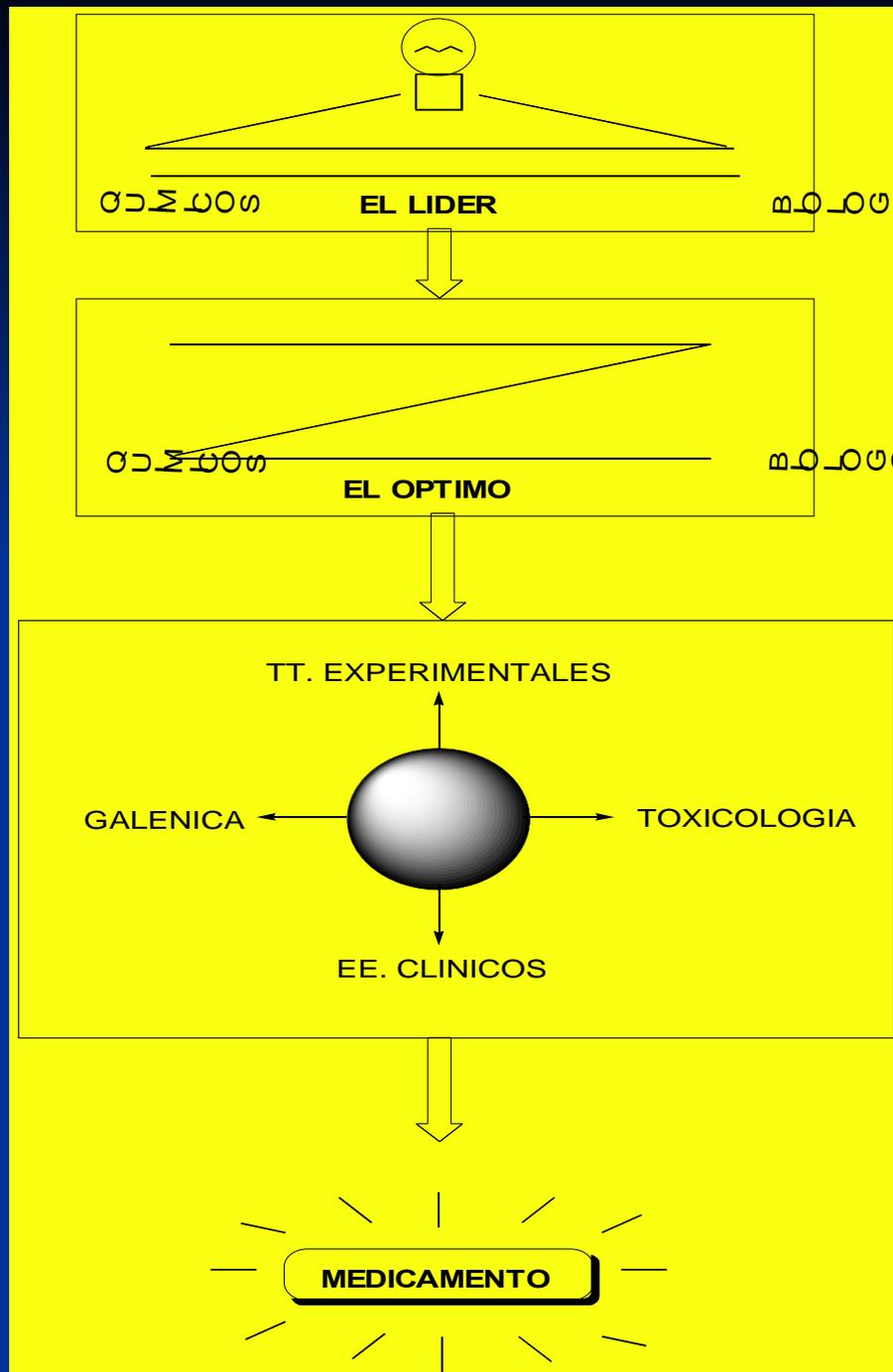
**SUBCELULAR
CELULAR
ORGANICO**

**" OBJETIVO PRIMARIO: EXPLOTAR LAS DIFERENCIAS ENTRE LAS
CELULAS CANCEROSAS Y LAS NORMALES"**

DISEÑO DE ANTITUMORALES

OBTENER UNA MOLECULA ACTIVA COMETIENDO
EL MENOR NUMERO POSIBLE DE ERRORES
ESTRUCTURALES

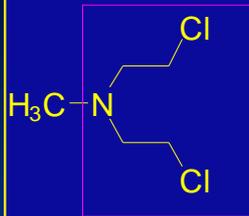
“LEAD COMPOUND”



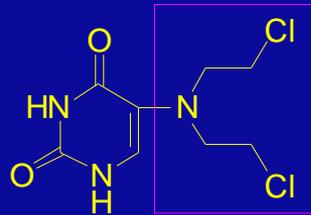
ESQUEMA DE GOODFORD

FARMACOFORO

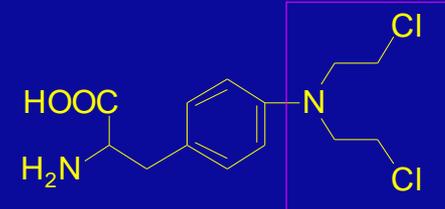
CONJUNTO ESTRUCTURAL QUE IMPRIME
UNA ACCION BIOLOGICA DETERMINADA



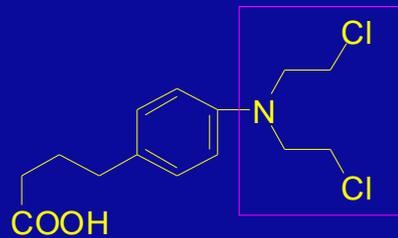
CLOROMETINA



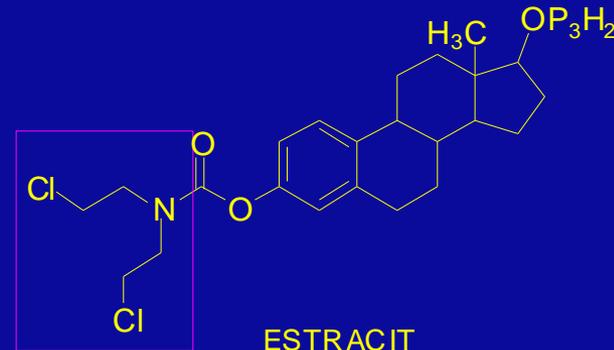
URACIL MOSTAZA



MELFALAN



CLORAMBUCILO



ESTRACIT

MOSTAZAS NITROGENADAS: EL FARMACOFORO EN EL RECUADRO

CANCER

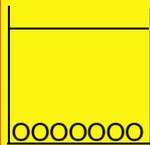
- MAS DE 200 ENFERMEDADES DIFERENTES
- EN LA MAYORIA LA ETIOLOGIA ES DESCONOCIDA
- ES DIFICIL CONSEGUIR FARMACOS SELECTIVOS
- SOSLAYO DE RESISTENCIAS (MDR)
- MODELOS PRECLINICOS POCO EXTRAPOLABLES

DETERMINACION DE LA ACTIVIDAD

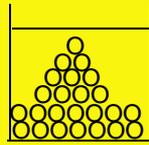
EX VIVO (DIANAS AISLADAS)

IN VITRO (CULTIVOS Y ESFEROIDES)

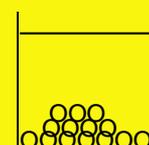
IN VIVO



CERO



CONTROL



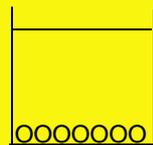
TEST

CRECIMIENTO CERO < CRECIMIENTO TEST

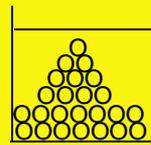
CRECIMIENTO CONTROL --- CRECIMIENTO CERO = 100% DE CRECIMIENTO CELULAR

$$\% \text{ INHIBICION} = \frac{\text{CRECIMIENTO TEST} \text{ --- } \text{CRECIMIENTO CERO}}{\text{CRECIMIENTO CONTROL} \text{ --- } \text{CRECIMIENTO CERO}} \times 100$$

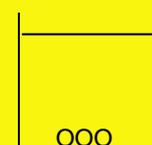
PRODUCTO CITOSTATICO



CERO



CONTROL



TEST

CRECIMIENTO CERO > CRECIMIENTO TEST

$$\% \text{ INHIBICION} = \frac{\text{CRECIMIENTO CERO} \text{ --- } \text{CRECIMIENTO TEST}}{\text{CRECIMIENTO CERO}} \times 100$$

PRODUCTO CITOCIDA