

# Antineoplásicos activos sobre el ADN

Los **ácidos nucleicos** guardan en su estructura química toda la información biológica precisa para el crecimiento y desarrollo de cada ser vivo. Están formados por una (ARN) o dos (ADN) cadenas de **nucleótidos** enlazados secuencialmente. El modelo de **ADN** implica la existencia de dos hebras paralelas de polinucleótido, enrolladas en sentido opuesto.

La mayor parte de las células presentes en el organismo se encuentran en fase de reposo o  $G_0$ . Cuando se activan los distintos receptores de los factores de crecimiento, las células entran en el **ciclo celular**, que consta de las siguientes fases:

- **Fase  $G_1$ .** Se inicia la producción de las organelas y de la energía que se van a requerir durante la multiplicación celular.
- **Transición  $G_1$ -S.** Si hay alteraciones genéticas, ciertas proteínas inducen la reparación del ADN o la apoptosis si éste no se puede reparar.
- **Fase S.** Se produce la duplicación del ADN.
- **Fase  $G_2$ .** Los centriolos se orientan para formar el huso mitótico y dirigir la división celular.
- **Fase M.** División propiamente dicha. Se forman dos células semejantes a la célula de la que derivan.

El proceso de **malignificación** celular comienza con la aparición de un daño estructural en la molécula de ADN. Este daño del ADN puede ser provocado por elementos físicos (radiación ionizante, ultravioleta, etc.), elementos químicos (determinadas sustancias capaces de actuar y/o fijarse sobre la cadena de ADN) o elementos biológicos (virus). Si este daño se mantiene dentro de un ADN todavía funcional, se consolida como una **mutación**.

En un mismo tumor es posible identificar células progenitoras y células en distintos estadios de diferenciación celular. Esta heterogeneidad justifica por qué los tumores tienen un comportamiento dispar y por qué no todas las células responden de igual manera a una determinada terapia.

## Agentes antineoplásicos que actúan sobre el ADN

- **Agentes electrofílicos.** Forman especies químicas de carácter **electrofílico**, que les orienta hacia las bases nucleicas del ADN (**nucleófilos**).
  - **Mostazas nitrogenadas**  
Inducen la formación de iones de aziridinio altamente reactivos entre bases de una misma o de diferentes hebras de la doble hélice de ADN provocando una grave interferencia con los procesos de transcripción y replicación del ADN. Producen un efecto citotóxico durante todo el ciclo celular, aunque su mayor actividad tiene lugar sobre las células en rápida división. Actualmente se encuentran disponibles:
    - Fosforamidas. **Ciclofosfamida** e **ifosfamida**. Son inactivas y deben ser activadas en hígado por el sistema del citocromo P-450. Sus efectos adversos más característicos son: mielosupresión, cistitis hemorrágica y, excepcionalmente, cuadros neurológicos.
    - Análogos de aminoácidos. **Melfalán**. Posee acción selectiva sobre las células tumorales que emplean de forma activa fenilalanina o tirosina, como las células productoras de melanina en el melanoma. Su efecto adverso fundamental es la mielosupresión.
    - Análogos de bases nucleicas. **Bendamustina**. Inhibe la síntesis de ADN en el núcleo celular. Ejerce un potente efecto citotóxico especial-

mente sobre las células sanguíneas y el epitelio intestinal.

### • Aziridinas

Son análogos estables de las formas reactivas de las mostazas nitrogenadas. Entre ellas se encuentran:

- **Tiotepa.** En el SNC alcanza concentraciones similares a las plasmáticas. Su principal toxicidad es la mielosupresión. A altas dosis produce mucositis, toxicidad cutánea y encefalopatía.
- **Mitomicina.** Es un antibiótico muy tóxico que precisa activación enzimática previa. Forma uniones cruzadas entre las dos hebras de ADN pudiendo fragmentar la cadena y generar radicales libres. Sus principales efectos adversos son anorexia, náuseas, vómitos, diarrea y mielosupresión. En ocasiones puede producir neumonitis intersticial.
- **Metanosulfonatos**  
Poseen al menos dos grupos activos, capaces de formar puentes cruzados entre las hebras de ADN. El único comercializado actualmente es **busulfán**. Provoca una intensa mielosupresión por lo que se emplea como tratamiento de acondicionamiento previo al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Otros efectos adversos son: cataratas, elevación de enzimas hepáticas, astenia y fibrosis retroperitoneal y pulmonar.
- **Metilhidrazinas (carbазinas)**  
Su efecto alquilante se debe a la formación de iones carbonio tras un proceso de activación metabólica. La **dacarbазina** es uno de los quimioterápicos más emetógenos. Provoca mielosupresión moderada y fotosensibilidad. La **temozolomida** provoca fundamentalmente mielosupresión (neutropenia y trombocitopenia).
- **Nitrosoureas**  
El auténtico agente alquilante es un ion carbonio que se libera

tras el ataque electrofílico de las nitrosoureas. Dentro de este grupo se encuentran **fotemustina** y **carmustina**. Su principal efecto adverso es la mielosupresión (trombopenia, leucopenia). Su empleo prolongado provoca toxicidad acumulativa en la médula ósea.

- **Complejos de platino (II)**

Son los agentes electrofílicos más utilizados en clínica. No son alquilantes, pero su mecanismo es químicamente idéntico a éstos. Actúan como agentes electrofílicos sobre las bases nucleicas del ADN provocando la desnaturalización local de las hebras y la destrucción de los puentes de hidrógeno entre las hebras. Entre ellos se encuentran:

- **Cisplatino.** Desarrolla su actividad como agente electrofílico sobre las cadenas de ADN y también se une a diferentes proteínas nucleares y citoplasmáticas, alterando el transporte de aminoácidos esenciales, la función del canal de calcio, la respiración mitocondrial y el transporte de folatos. Es el agente antineoplásico más nefrotóxico y emetógeno. También es neurotóxico (provoca ototoxicidad, neuropatía periférica y neurotoxicidad central).
- **Carboplatino.** Su principal toxicidad es la mielosupresión.
- **Oxaliplatino.** Bloquea de manera más eficaz la replicación del ADN, por lo que provoca una mayor citotoxicidad. Su principal toxicidad es la neuropatía periférica.

- **Agentes intercalantes de ADN e inhibidores de topoisomerasas.** Actúan intercalándose entre los nucleótidos de la doble hebra de ADN, provocando la deformación o la ruptura de la cadena, además de otros importantes cambios químicos. El resultado es el bloqueo de dos enzimas intranucleares determinantes para el correcto desarrollo de los procesos de replicación y reparación del ADN: las topoisomerasas I y II.

La topoisomerasa I está implicada en el desenrollamiento de las hebras de ADN, proceso

previo a la replicación y transcripción del ADN. La topoisomerasa II o ADN girasa facilita la realización de un giro reversible alrededor de la horquilla de replicación, evitando que la nueva cadena de ADN que se está formando durante el proceso de replicación se enrede durante la separación mitótica, lo que supondría la inactivación del nuevo ADN.

- **Antraciclinas y antracenodionas**

En este grupo se incluyen **daurorubicina**, **doxorubicina**, **epirubicina**, **idarubicina**, **mitoxantrona** y **pixantrona**. Su principal toxicidad es la cardiotoxicidad (insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias o muerte súbita). Otros efectos adversos son mielosupresión, mucositis, emesis y alopecia. Existen formulaciones liposomales de doxorubicina. El riesgo de cardiotoxicidad con estas formulaciones parece ser menos intenso y menos frecuente, aunque existe el riesgo de eritrodisestesia palmoplantar o síndrome mano-pie.

- **Isoquinolinas**

La **trabectedina** es un producto de origen natural obtenido a partir del tunicado *Ecteinascidia turbinata*. Se une al ADN provocando la deformación de la doble hélice de ADN, doblándose hacia el surco mayor, lo que afecta significativamente a la transcripción, a la unión a las proteínas ligadas al ADN y a los sistemas de reparación del ADN, dando lugar a la detención del ciclo celular en la interfase G<sub>2</sub>/M (inmediatamente previa a la mitosis). Es un fármaco ciertamente tóxico. Las reacciones adversas más comunes son de tipo hematológico y digestivo.

- **Inhibidores selectivos de topoisomerasas**

- **Camptotecinas.** **Irinotecán** y **topotecán** son dos agentes antitumorales desarrollados a partir de la camptotecina, un alcaloide obtenido a partir del árbol *Camptotheca acuminata*. Actúan inhibiendo de forma selectiva la topoisomerasa I. La unión al complejo ADN-topoisomerasa I produce su estabilización y, aunque permite el primer paso

de la acción enzimática, se impide el segundo (la reconstrucción de la hebra de ADN). Con ello, queda paralizada la síntesis de nuevas moléculas de ADN.

El principal efecto adverso de irinotecán es la diarrea tardía, que puede ser grave. En el caso de topotecán es la mielosupresión.

- **Epipodofilotoxinas** (lignanos del podofilo). **Etopósido.** Actúa inhibiendo la topoisomerasa II, aunque lo hace mediante la unión directa a la enzima, sin intercalarse en el ADN. Su toxicidad limitante de dosis es la mielosupresión (neutropenia).

- **Inhibidores de las poli (ADP-ribosa)-polimerasas (PARP).**

Las PARP son proteínas implicadas en un gran número de procesos celulares y se encuentran en el núcleo de la célula. Su activación es una respuesta celular inmediata al daño de ADN monocatenario de origen metabólico, químico o por radiación. Ejercen un papel fundamental en los procesos de reparación del ADN y de apoptosis de la célula.

**Olaparib** actúa como inhibidor de varias isoenzimas de la familia de las PARP. Posee efectos adversos frecuentes (gastrointestinales y hematológicos), aunque de bajo grado y manejables clínicamente.

- **Desnaturalizantes de ADN**

- **Bleomicina.** Actúa como quelante de metales, incorporando hierro ferroso, tras lo cual interacciona con oxígeno, facilitando la oxidación hasta el estado férrico y dando lugar a la formación de radicales superóxido e hidroxilo, intensamente reactivos, que son responsables del daño directo de la cadena de ADN, lo que en última instancia acaba desencadenando los procesos de apoptosis celular. Asimismo, la bleomicina impide la incorporación de timina a los ácidos nucleicos, especialmente al ADN. Actúa especialmente durante las fases G<sub>2</sub> y M. Su principal efecto adverso es la fibrosis pulmonar.

## INFORMACIÓN DE INTERÉS

INFORMACIÓN E INSCRIPCIONES (CENTRO DE ATENCIÓN COLEGIAL)		
<a href="mailto:cac@redfarma.org">cac@redfarma.org</a>	902 460 902 / 91 431 26 89	L-J: 9:00-14:00 / 16:00-17:30 h / V: 9:00-14:30 h
LÍNEA DIRECTA DEL PNFC <sup>(1)</sup>		
<a href="mailto:pnfc@redfarma.org">pnfc@redfarma.org</a> / <a href="mailto:tutoriafc@redfarma.org">tutoriafc@redfarma.org</a>	91 432 81 02	L-V: 9:00-14:30 h
SECRETARÍA TÉCNICA ADMINISTRATIVA <sup>(2)</sup>		
<a href="mailto:secretariatecnicacgcof@redfarma.org">secretariatecnicacgcof@redfarma.org</a>	91 432 41 00 / Fax 91 432 81 00	L-J: 9:00-14:00 / 16:00-17:30 h / V: 9:00-14:30 h

<sup>(1)</sup> Consultas sobre contenidos técnico-científicos.

<sup>(2)</sup> Consultas sobre corrección de exámenes y certificados.

## DIRECCIONES DE INTERÉS

<b>CUESTIONARIOS / SUGERENCIAS</b>	<b>CGCOF / PNFC:</b> C/ Villanueva, 11, 7.º - 28001 Madrid
<b>SECCIÓN DE FORMACIÓN EN PORTALFARMA</b>	<a href="http://www.portalfarma.com/inicio/formacioncontinuada">http://www.portalfarma.com/inicio/formacioncontinuada</a>
<b>PLATAFORMA DE FORMACIÓN ON LINE</b>	<a href="https://formacion.nodofarma.es">https://formacion.nodofarma.es</a>

## CURSOS

CALENDARIO PREVISTO DEL PLAN NACIONAL DE FORMACIÓN CONTINUADA CONSEJO GENERAL DE COLEGIOS OFICIALES DE FARMACÉUTICOS			
Curso	Plazos de Inscripción	Inicio	Cierre
<i>Trastornos oncológicos</i>	Cerrado	12/6/17	18/3/18
<i>Trastornos oncológicos (2ª ed.)</i>	Cerrado	18/9/17	18/3/18
<i>Trastornos osteoarticulares, musculares e inmunológicos</i>	Hasta 30/12/17	19/3/18	21/9/18
<i>Buenas Prácticas de Distribución de Medicamentos y Principios Activos (4ª ed.)</i>	Hasta 9/10/17	16/10/17	18/12/17
<i>Farmacia Asistencial y Salud Ocular (2ª ed.)</i>	Hasta 9/10/2017	16/10/17	18/12/17

ACREDITACIÓN DE LOS CURSOS DEL PLAN NACIONAL DE FORMACIÓN CONTINUADA	Créditos asignados (*)
<i>Trastornos infecciosos y parasitarios</i>	12,5
<i>Buenas Prácticas de Distribución de Medicamentos y Principios Activos (3ª Ed)</i>	8
<i>Trastornos oncológicos</i>	Pendiente
<i>Farmacia Asistencial y Salud Ocular</i>	Pendiente

(\*) Acreditados por la Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid.