

Antineoplásicos activos sobre señalización celular

La **comunicación celular** se lleva a cabo generalmente a través de **mensajeros**, sustancias químicas de muy diversa naturaleza. Entre los **mensajeros primarios** pueden distinguirse básicamente cuatro tipos fundamentales:

- **Neurotransmisores:** Permiten la comunicación y coordinación entre neuronas y de éstas con células de otros órganos diferentes al sistema nervioso.
- **Hormonas:** Sustancias producidas generalmente por glándulas y cuya misión es regular la actividad de células y órganos distantes, en mayor o menor grado, de su lugar de producción.
- **Factores de crecimiento:** Moléculas complejas cuya misión biológica es facilitar la regulación de los procesos de proliferación, de diferenciación y/o apoptosis.
- **Citocinas:** Sustancias de estructura proteica o glucoproteica implicadas en la actividad y control del sistema inmune, tanto frente a potenciales agresiones exteriores (microorganismos) como internos (células neoplásicas o malignificadas).

A nivel intracelular, los **segundos mensajeros** o moléculas de señalización están constituidos por proteínas G, GTP-asas, nucleótidos cíclicos como el AMPc y GMPc, el ion calcio, ciertos fosfoinositoles como el PIP2 (fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato), el DAG (diacilglicerol), el IP3 (inositoltrifosfato), así como ciertas proteína cinasas y fosfatasa.

Los **receptores** son las estructuras celulares capaces de captar selectivamente e interactuar con el ligando. Pueden ser transmembrana o intracitoplasmáticos, de-

pendiendo de la naturaleza química del ligando. Los receptores transmembrana pueden ser de diferentes tipos:

- **Receptores ionotrópicos:** Permiten –o no– el paso selectivo de determinados iones.
- **Receptores metabotrópicos:** Están asociados, en la parte interior de la célula, con una proteína G que, a su vez, activa o inhibe un enzima específico que es capaz de catalizar la formación de un segundo mensajero o modular la actividad de un canal iónico.
- **Receptores enzimáticos:** El propio receptor actúa como un enzima, por lo que su activación por el ligando o mensajero primario provoca la realización de un proceso químico.
- **Receptores no enzimáticos asociados a tirosina cinasas citosólicas:** Tras su activación por el ligando específico, se unen a proteínas presentes en el citoplasma con actividad tirosina cinasa.

ANTINEOPLÁSICOS INHIBIDORES DE PROTEÍNA CINASAS (PKI)

- **Receptores con y sin actividad proteína cinasa intrínseca**

La mayoría de los receptores de los factores de crecimiento celular tienen actividad enzimática de tipo cinasa. Los que carecen de actividad enzimática intrínseca poseen menos interés como potenciales dianas farmacológicas en quimioterapia anticancerosa.

- **ALK (cinasa del linfoma anaplásico).** Desempeña un papel importante en el de-

sarrollo del cerebro y ejerce sus efectos sobre neuronas específicas. Sin embargo, el gen *ALK* puede actuar como un oncogén. Un determinado trasvase de material genético o translocación entre determinados cromosomas está asociada con casos de linfoma anaplásico no microcítico.

- **BCR-ABL (cinasa de la proteína de fusión BCR-ABL).** El producto del gen *BCR/ABL* anormal desempeña un papel fundamental en la patogenia de la leucemia mieloide crónica.
- **BTK (tirosina cinasa de Bruton).** Su inhibición bloquea la transmisión de señales de supervivencia celular en las células B malignas. Se han encontrado también variantes de BTK asociadas a la supervivencia celular en algunos tumores sólidos (cáncer de mama, próstata o colon).
- **EGFR (HER; Receptor del factor de crecimiento epidérmico).** Es el tipo de proteína cinasa mejor estudiada hasta ahora en oncología. Actúa como reguladora de diversas funciones celulares especialmente implicadas en el crecimiento celular neoplásico (proliferación, supervivencia, reparación, adhesión, migración y angiogénesis), por lo que es un objetivo terapéutico de primer orden.
- **FGFR (Receptor del factor de crecimiento de fibroblastos).** Los FGFR son una familia de receptores de transmembrana con actividad tirosina cinasa. La mayor o menor expresión de distintas formas de FGFR se puede observar en un patrón específico de tejido o linaje de células.
- **FLT3 (CD135; tirosina cinasa-3 de tipo Fms).** Participa en la regulación de la hematopoyesis. Las mutaciones

que dan como resultado la activación constitutiva de este receptor se relacionan con leucemia mieloide aguda y leucemia linfoblástica aguda.

- **JAK (tirosina cinasas Janus).** Parecen ejercer un papel esencial en los procesos de transducción de señales bioquímicas de diversas citocinas hematopoyéticas implicadas en la proliferación de células sanguíneas.
- **KIT.** Es un receptor para el factor de células madre y juega un papel crítico en el desarrollo del sistema de células precursoras hematopoyéticas, mastocitos, melanocitos y células germinales. Las mutaciones que impiden la actividad tirosina cinasa del receptor KIT se asocian con hiperplasia y oncogénesis.
- **MAPK (cinasas activadas por mitógenos).** Forman parte de una cascada bioquímica que se sitúa por debajo de los receptores tirosina cinasas. Cada actividad biológica es inducida por una subfamilia MAPK y cada distinto estímulo determinará la actividad producida.
- **PDGFR (Receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas).** El factor de crecimiento derivado de plaquetas se asocia a diversas funciones biológicas, en especial para la angiogénesis.
- **RAF.** Su actuación es determinante en numerosos procesos ligados a la proliferación, diferenciación, apoptosis, supervivencia y transformación oncogénica de las células.
- **RET (Receptor del factor neurotrófico derivado de células gliales).** Es un gen protooncogénico que codifica un receptor tirosina cinasa cuyo ligando es el receptor natural del GDNF (factor neurotrófico derivado de líneas celulares gliales, fundamental para el desarrollo del riñón y de las células derivadas de la cresta neural).
- **SRC (tirosina cinasa SRC).** Su función biológica consiste en fosforilar específicamente

restos de tirosina de otras proteínas y su sobreexpresión se relaciona con la progresión de diferentes formas de cáncer.

- **TIE (Receptores de angio-poyetinas).** Se expresan casi exclusivamente por células endoteliales y concretamente en las células musculares lisas del endotelio, donde desarrolla funciones críticas relacionadas con la comunicación celular en el proceso de morfogénesis venosa, dentro de la angiogénesis.
 - **VEGFR (Receptor del factor de crecimiento endotelial vascular).** Desempeña un papel clave en el desarrollo vascular y en la regulación de la permeabilidad vascular.
- **Antineoplásicos inhibidores de tirosina cinasas (TKI)**
- Están registrados actualmente en España: **afatinib, axitinib, cabozantinib, ceritinib, cobimetinib, crizotinib, dabrafenib, dasatinib, erlotinib, gefitinib, ibrutinib, imatinib, lapatinib, lenvatinib, nilotinib, nintedanib, osimertinib, pazopanib, regorafenib, ruxolitinib, sorafenib, sunitinib, trametinib, vandetanib, vemurafenib.**
 - **Mecanismo de acción.** Su mecanismo citotóxico se basa en un proceso competitivo molecular con el ATP por el lugar de unión de éste sobre la tirosina. En definitiva, bloquean la fosforilación, indispensable en el proceso de transducción. La inhibición de la tirosina cinasa ligada al receptor del factor de crecimiento impide la activación o la sobreexpresión de diversas vías bioquímicas esenciales para las células malignas. Su perfil de selectividad y afinidad, específico para cada fármaco, determina el tipo de cáncer al que van dirigidos.
 - **Farmacocinética.** Se absorben bien en el tracto digestivo, con una biodisponibilidad oral relativa que en varios de estos fármacos llega casi al 100% (imatinib). La tasa de unión a proteínas plasmáticas

es superior al 90% en todos los fármacos y los volúmenes aparentes de distribución son elevados, lo que indica una amplia distribución tisular. Son metabolizados intensamente en el hígado mediante varios isoenzimas del sistema P450. La eliminación es muy variada.

- **Interacciones.** Existe riesgo de interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes con fármacos inhibidores o inductores de alguno de los isoenzimas del CYP450.
 - **Efectos adversos.** Su toxicidad es diversa, pero no son particularmente tóxicos. Los efectos adversos son de tipo hematológico, digestivo, dermatológico, osteomuscular, cardiovascular y endocrinológico.
- **Antineoplásicos inhibidores de la PI3Kδ.** La actividad enzimática de PI3Kδ está potenciada en las neoplasias de linfocitos B, al estar implicada en numerosas vías bioquímicas de señalización que impulsan la proliferación, supervivencia, migración y retención de las células tumorales en los tejidos linfoides y en la médula ósea. Su inhibición conduce a la inducción de la apoptosis y la inhibición de la proliferación de las células tumorales primarias y de las líneas celulares derivadas de los linfocitos B tumorales.
- **Idelalisib.** Inhibe selectivamente la PI3Kδ. Está indicado en pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica y linfoma folicular. Su perfil toxicológico es importante aunque controlable. Ha sido autorizado para el tratamiento de la **leucemia linfocítica crónica.**
- **Antineoplásicos inhibidores de la vía Hedgehog.** Alteraciones genéticas en esta vía de señalización se relacionan con la aparición de diferentes tipos de cáncer.
- **Vismodegib.** Se une e inhibe la proteína smo, bloqueando así la señal de transducción

- de la ruta *Hedgehog*. Presenta un perfil toxicológico notable y elevado potencial teratogénico. Ha sido autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con **carcinoma de células basales** metastásico.
- **Antineoplásicos inhibidores de Bcl-2.** Las proteínas Bcl-2 están implicadas en la permeabilización mitocondrial y forman parte esencial de la vía intrínseca de apoptosis celular.
 - **Venetoclax.** Inhibe de manera potente y selectiva la proteína antiapoptótica Bcl-2. Está indicado para el tratamiento de **leucemia linfocítica crónica.**
 - **Antineoplásicos inhibidores de cinasas dependientes de ciclinas.** Las ciclinas son enzimas que regulan el desarrollo correcto del ciclo celular.
 - **Palbociclib.** Inhibe selectiva y reversiblemente las cinasas dependientes de ciclinas 4 y 6. Está indicado en el tratamiento del cáncer de mama metastásico.
 - **Antineoplásicos inhibidores de la mTOR.** Son inhibidores de la diana de la rapamicina. Se unen a la proteína citosólica FKPb-12 inhibiendo la activación de la mTOR.
 - **Temsirolimús.** Está indicado en carcinoma de células renales y linfoma de células del manto.
 - **Everolimús.** Está indicado en carcinoma renal avanzado, cáncer de mama, tumores neuroendocrinos pancreáticos, angiomiolipoma renal y astrocitoma de células gigantes.
 - **Antineoplásicos activos sobre receptores retinoides.** El ácido retinoico y otros derivados de la vitamina A están implicados en la embriogénesis.
 - **Bexaroteno.** Actúa uniéndose selectivamente a los receptores RXR e inhibe el crecimiento de líneas celulares tumorales de origen hematopoyético y escamoso. Indicado en **linfoma cutáneo de células T.**
 - **Tretinoína.** Parece inducir la diferenciación y la maduración inicial de promielocitos derivados del clon de la leucemia. Inhibe la proliferación en las líneas celulares hematopoyéticas transformadas, incluidas las líneas celulares de la leucemia mieloide humana. Indicado en **leucemia promielocítica aguda.**
 - **Antineoplásicos activos sobre receptores y metabolismo de hormonas sexuales.**
 - **Supresión de la síntesis de estrógenos y andrógenos**
 - **Superagonistas de la GnRH. Buserelina, goserelina, leuprorelina y triptorelina.** Al principio del tratamiento se produce un incremento de los niveles de hormona luteinizante (LH) y de hormonas sexuales. Tras 2-4 semanas de tratamiento continuado en varones se registra un marcado descenso de los niveles sanguíneos de testosterona hasta alcanzar niveles propios de castración. Están indicados en: cáncer de próstata, de mama, mioma uterino, pubertad precoz, ovario poliquístico, endometriosis, hirsutismo, sangrado uterino anormal y técnicas de reproducción asistida.
 - **Antagonistas de la GnRH. Degarelix.** No induce la aparición de picos de LH. Está indicado en cáncer de próstata hormono-dependiente.
 - **Supresión selectiva de la síntesis de estrógenos**
 - **Progestágenos.**
 - **Medroxiprogesterona** está indicada en el tratamiento del cáncer de mama y de endometrio y en el cáncer avanzado de riñón.
 - **Megestrol** se utiliza en el tratamiento paliativo del cáncer avanzado de mama o de endometrio.
 - **Inhibidores de la aromatasa.** Indicados en el tratamiento de cáncer de mama.
 - Esteroides, inhibidores irreversibles de la aromatasa. **Exemestano**
 - No esteroides, inhibidores reversibles de la aromatasa. **Anastrozol y letrozol.**
 - **Supresión selectiva de andrógenos.** Indicados en el tratamiento de cáncer de próstata.
 - **Inhibidores de CYP17. Abiraterona.** Indicada en **carcinoma de próstata.**
 - **Inhibidores de la 5- α -reductasa. Dutasterida y finasterida.** Indicadas en el tratamiento de la **hiperplasia prostática benigna sintomática.**
 - **Antagonistas de receptores estrogénicos**
 - **Tamoxifeno.** Antagonista de receptores estrogénicos en tejido mamario y agonista parcial sobre endometrio y hueso. Indicado en cáncer de mama.
 - **Fulvestrant.** Antagonista estrogénico puro. Indicado en tratamiento de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico y con receptor estrógeno positivo.
 - **Antagonistas de receptores androgénicos**
 - **Flutamida.** Bloquea la unión de dihidrotestosterona con su receptor en la célula prostática. Indicada en combinación con los agonistas de la GnRH en el tratamiento del carcinoma metastásico de próstata.
 - **Bicalutamida.** Indicado en el tratamiento del cáncer de próstata avanzado en combinación con análogos LHRH o castración quirúrgica.
 - **Enzalutamida.** Indicado en el tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración cuya enfermedad ha progresado durante o tras el tratamiento con docetaxel.

INFORMACIÓN DE INTERÉS

INFORMACIÓN E INSCRIPCIONES (CENTRO DE ATENCIÓN COLEGIAL)		
cac@redfarma.org	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 ⁽¹⁾		
pnfc@redfarma.org / tutoriafc@redfarma.org	91 432 81 02	L-V: 9:00-14:30 h
SECRETARÍA TÉCNICA ADMINISTRATIVA ⁽²⁾		
secretariatecnicacgcof@redfarma.org	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

⁽¹⁾ Consultas sobre contenidos técnico-científicos.

⁽²⁾ Consultas sobre corrección de exámenes y certificados.

DIRECCIONES DE INTERÉS

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

CURSOS

CALENDARIO PREVISTO DEL PLAN NACIONAL DE FORMACIÓN CONTINUADA CONSEJO GENERAL DE COLEGIOS OFICIALES DE FARMACÉUTICOS			
Curso	Plazos de Inscripción	Inicio	Cierre
<i>Uso racional de antibióticos y gestión de residuos</i>	Hasta enero/18	2/2018	5/2018
<i>Trastornos musculares, articulares e inmunológicos</i>	Hasta 12/3/18	19/3/18	21/9/18
<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>Buenas prácticas de distribución de medicamentos y principios activos (4ª ed.)</i>	Cerrado	16/10/17	18/12/17
<i>Farmacia asistencial y salud ocular (2ª ed.)</i>	Cerrado	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</i>	8
<i>Trastornos oncológicos</i>	Pendiente
<i>Farmacia Asistencial y Salud Ocular</i>	Pendiente
<i>Uso racional de antibióticos y gestión de residuos</i>	Pendiente

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