

**CTF**  
**Corso Farmaci Biologici**

# **Terapia mirata**

**Prof. Patrizia Romualdi**

I farmaci antitumorali possono essere suddivisi in quattro macrocategorie, in base al loro profilo farmacologico:

Farmaci chemioterapici  
Terapia ormonale  
Anticorpi monoclonali  
Terapie biologiche

# Chemioterapia antineoplastica terapie mirate

Nuove strategie per lo sviluppo di farmaci antitumorali sono state messe a punto negli ultimi 20 anni soprattutto sulla base delle conoscenze acquisite riguardo alle basi molecolari della trasformazione neoplastica.

Lo studio della biologia dei tumori ha portato a scoprire bersagli completamente nuovi e specifici (terapia mirata).

Sebbene alcuni farmaci per la terapia mirata abbiano effetti straordinari contro specifici tumori e' poco probabile che nell'immediato futuro le terapie innovative rimpiazzino i classici farmaci citotossici (ma bisogna esser cauti nel far previsioni). Piuttosto terapie mirate e agenti citotossici continueranno a essere usati in associazione.

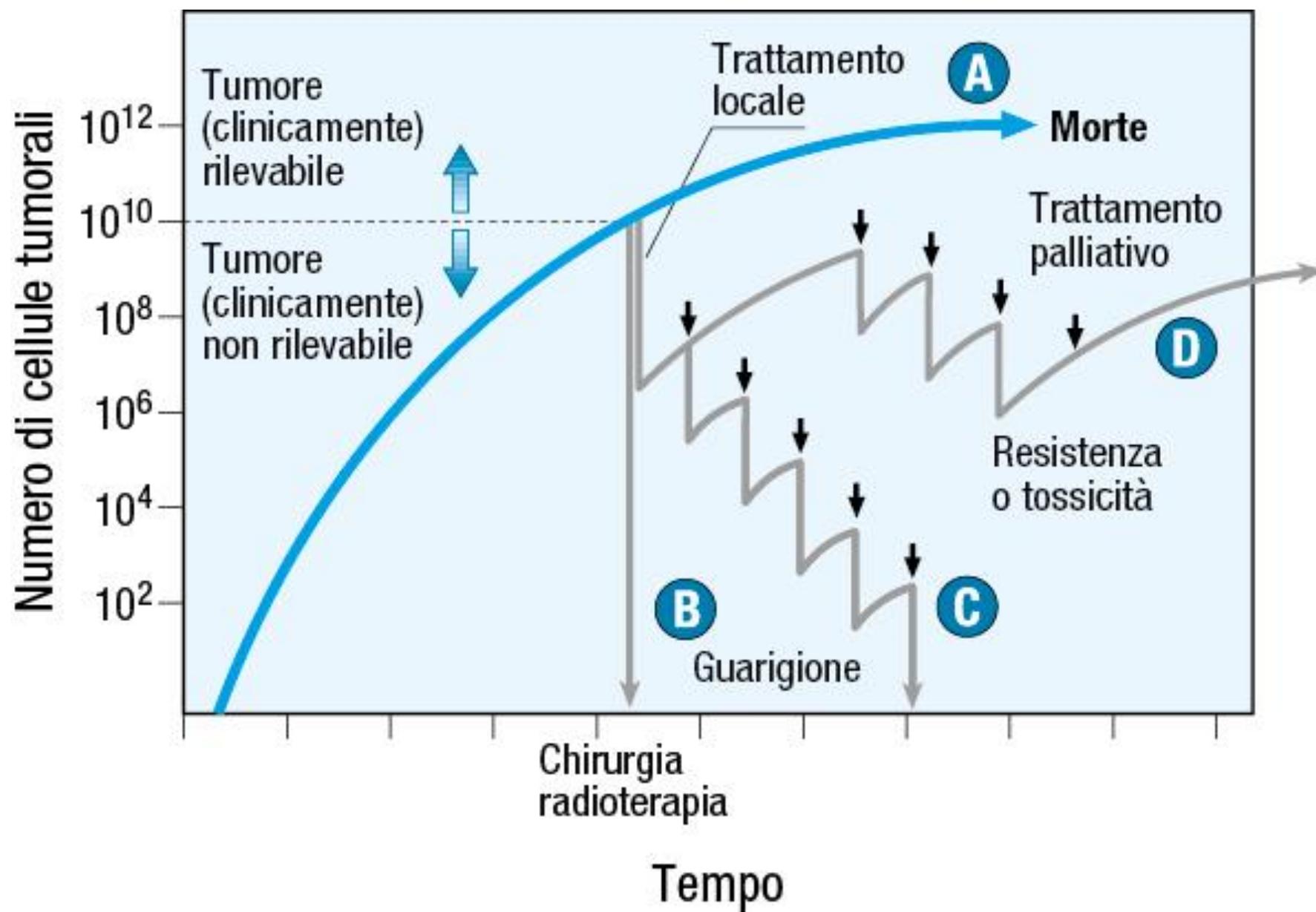
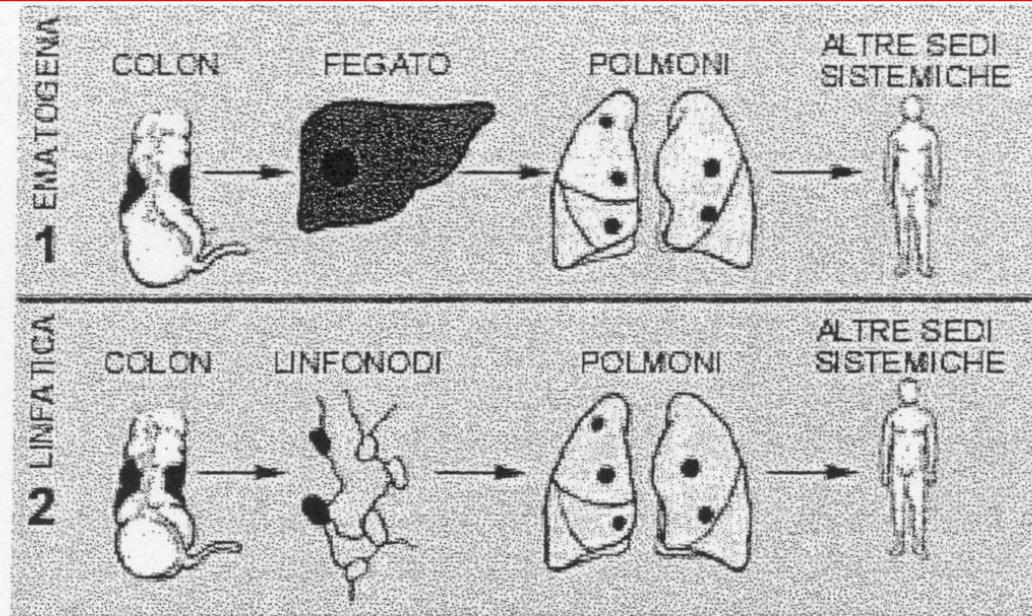


Figura 43.1 Ipotesi dell'uccisione logaritmica delle cellule tumorali (*log cell kill*).

# ANTITUMORALI

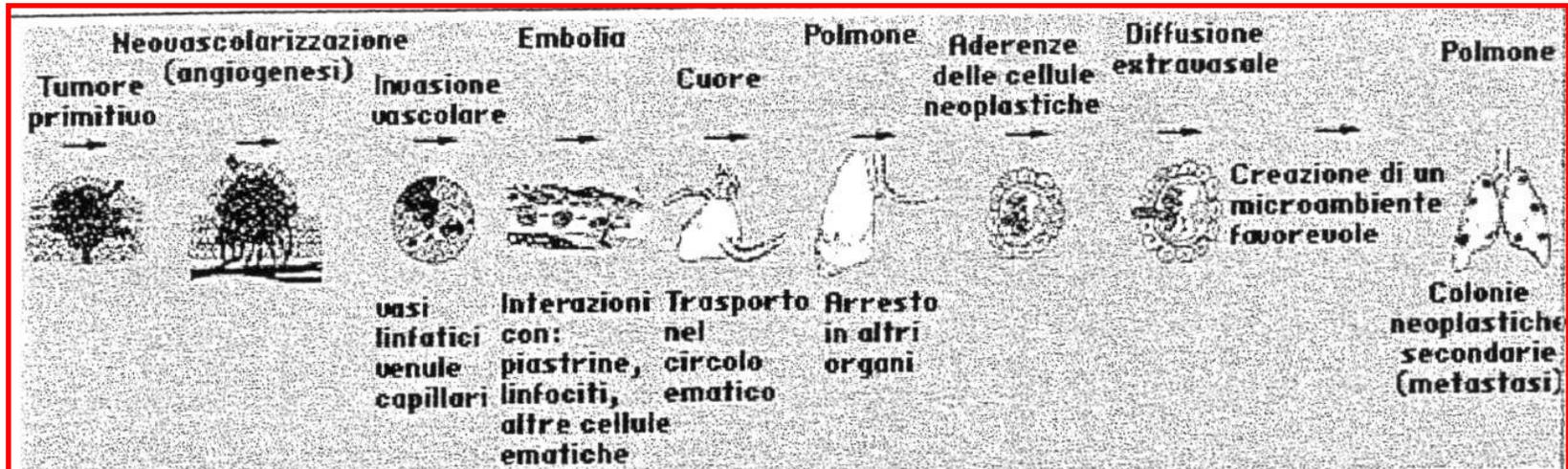


## VIE DI DIFFUSIONE DELLE METASTASI

Le metastasi possono diffondersi ad altre sedi utilizzando due strade principali:

- 1) Attraverso i vasi sanguigni che escono da un determinato territorio e vanno a un altro (esempio, dall'intestino al fegato e dal fegato ai polmoni).
- 2) Attraverso la linfa di un organo (esempio, il colon) sino ai linfonodi e da questi anche a organi distanti, non direttamente connessi da vasi sanguigni al punto di partenza del tumore. È interessante notare che diversi tipi di tumore seguono preferibilmente l'una o l'altra strada.

# ANTITUMORALI



ECCO LE PRINCIPALI TAPPE DEL PROCESSO CHE DALL'ORIGINE DI UN TUMORE PORTA ALLA SUA DIFFUSIONE E AL SUO IMPIANTO (METASTASI) IN ALTRE SEDI.

In una prima fase intorno al “nido” originario di cellule tumorali si sviluppa una rete di piccoli vasi in grado di “nutrire” il tumore.

Poi le cellule tumorali entrano nei capillari più vicini e da questi, di passaggio in passaggio, arrivano nella grande circolazione, sino al cuore e quindi (in questo esempio) ai polmoni, dove le cellule malate, dopo essersi arrestate nei vasi più piccoli, da questi penetrano nel tessuto circostante ricostruendo intorno un “ambiente” favorevole al loro sviluppo.

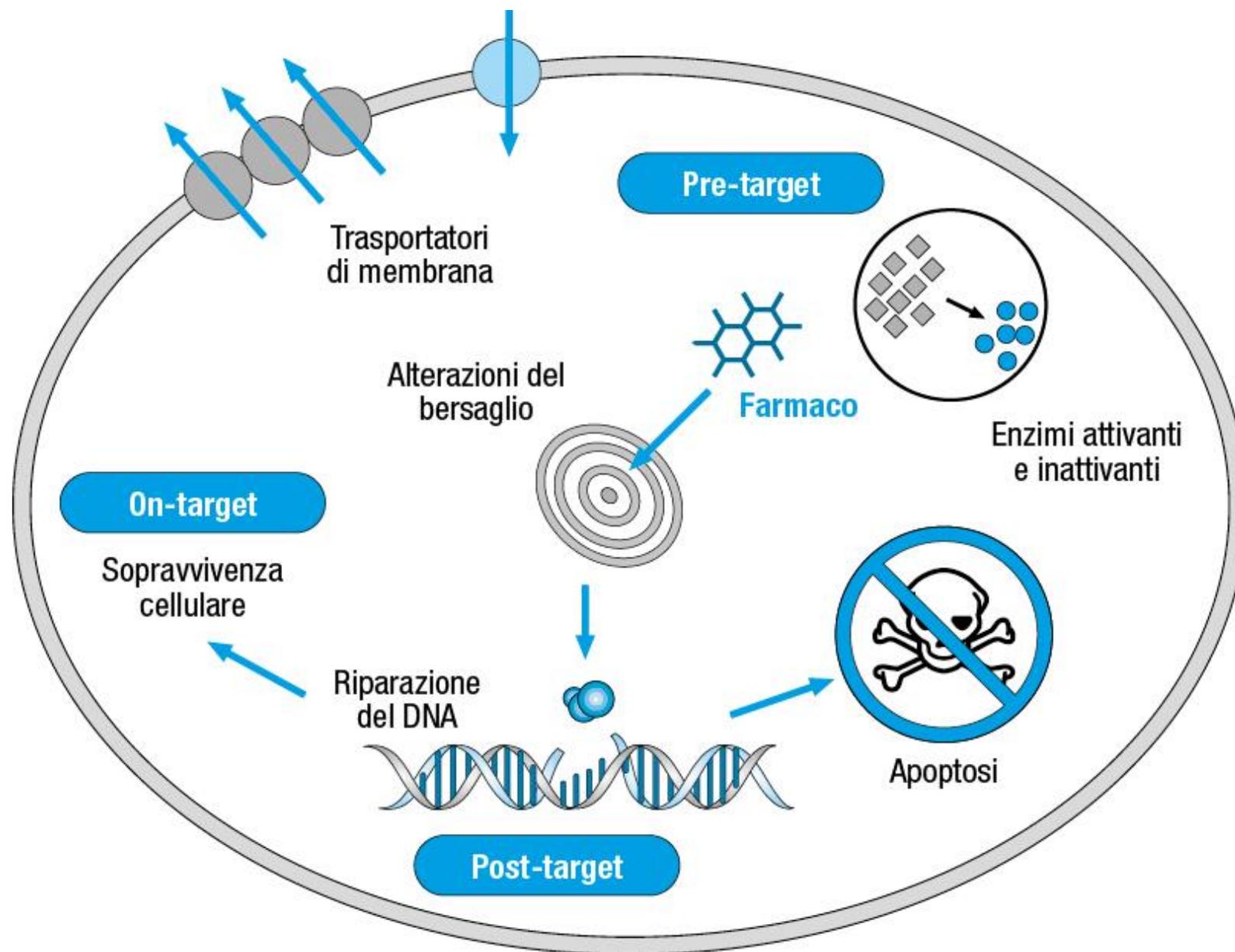


Figura 43.2 Meccanismi di resistenza agli agenti citotossici.

**Tabella 60.5** Altri farmaci utilizzati nella chemioterapia antineoplastica

Tipo di farmaco	Principio attivo	Patologia
Urea sostituita	Idrossiurea	Leucemia mieloide cronica; policitemia vera; trombocitosi essenziale
Agenti differenzianti	Tretinoina, triossido di arsenico	Leucemia promielocitica acuta
	Inibitori delle istone deacetilasi (vorinostat)	Linfoma cutaneo a cellule T
Inibitori delle tirosinchinasi	Imatinib	Leucemia mieloide cronica; GIST; sindrome di ipereosinofilia
	Dasatinib, nilotinib	Leucemia mieloide cronica
	Gefitinib, erlotinib (inibitori dell'EGFR)	Cancro del polmone non a piccole cellule
	Sorafenib	Cancro epatocellulare, cancro del rene
	Sunitinib	GIST, cancro del rene
	Lapatinib	Cancro della mammella
Inibitori del proteosoma	Bortezomib	Mieloma multiplo
Modificatori della risposta biologica	Interferone $\alpha$ , interleuchina 2	Leucemia a cellule capellute; sarcoma di Kaposi; melanoma; carcinoide; carcinoma a cellule renali; linfoma non Hodgkin; micosi fungoide; mieloma multiplo; leucemia mieloide cronica
Immunomodulatori	Talidomide	Mieloma multiplo
	Lenalidomide	Mielodisplasia (sindrome 5q); mieloma multiplo
Inibitori di mTOR	Temsirolimus, everolimus	Cancro del rene
Anticorpi monoclonali		(Vedi Tabb. 62.1 e 62.2)

GIST (*gastrointestinal stromal tumor*), tumore stromale gastrointestinale; EGFR (*epidermal growth factor receptor*), recettore del fattore di crescita dell'epidermide; mTOR (*mammalian target of rapamycin*) bersaglio della rapamicina nei mammiferi.

**Tabella 44.1 Farmaci antitumorali bersaglio-specifici (esclusi gli anticorpi monoclonali).**

	Farmaco	Usi terapeutici	Meccanismo d'azione	Effetti collaterali
Inibitori di Bcr-Abl	Imatinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib, ponatinib	CML Ph+, ALL Ph+, GIST, MDS	Inibizione di Bcr-Abl, c-Kit, chinasi della famiglia Src, PDGFR $\beta$ (il ponatinib è attivo anche su Bcr-Abl <sup>T315I</sup> )	Mielosoppressione, ritenzione idrica, nausea, diarrea, affaticamento, dolori muscolari, crampi, febbre, orticaria, cefalee, emorragie, ipertensione (ponatinib)
Inibitori delle RTK	Lapatinib	Tumori della mammella HER2-positivi (seconda linea)	Inibizione di HER2 ed EGFR	Diarrea, vomito, orticaria, dolore
	Erlotinib, gefitinib, afatinib	NSCLC con mutazioni di EGFR, CA del pancreas (erlotinib)	Inibizione di EGFR (irreversibile per l'afatinib)	Orticaria, anoressia, nausea, diarrea, affaticamento
	Crizotinib	NSCLC EML4/ALK-positivi	Inibizione di EML4/ALK	Disturbi della vista, nausea, vomito, diarrea, edema, affaticamento
Inibitori multi-chinasici	Sorafenib	mRCC, HCC	Inibizione di VEGFR1,2,3, PDGFR, c-Raf	Trombocitopenia, anemia, diarrea, orticaria
	Sunitinib	mRCC, GIST, PNET	Inibizione di VEGFR1,2,3, PDGFR, RET	Dispnea, ipertensione, affaticamento, orticaria
	Pazopanib	mRCC, sarcomi dei tessuti molli	Inibizione di VEGFR1,2,3	Alterazione enzimi epatici, iperglicemia, ipertensione
	Axitinib	RCC (seconda linea)	Inibizione di VEGFR1,2,3, PDGFR, c-Kit	Diarrea, nausea, ipertensione, affaticamento, disfonia
	Regorafenib	CA colorettales, GIST	Inibizione di VEGFR1,2,3, c-Kit, PDGFR, FGFR1,2, BRAF, B-RAF <sup>V600E</sup>	Anemia, alterazione enzimi epatici, astenia, proteinuria
	Cabozantinib, vandetanib	CA midollare della tiroide	Inibizione di VEGFR1,2,3, PDGFR, RET, MET, TrkB (cabozantinib), EGFR (vandetanib)	Alterazione enzimi epatici, diarrea, orticaria, nausea, ipertensione
Inibitori di vie di trasduzione dei segnali intracellulari	Vemurafenib, dabrafenib	Melanoma metastatico B-RAF <sup>V600E</sup> -positivo	Inibizione di B-RAF <sup>V600E</sup>	Artralgia, orticaria, affaticamento, fotosensibilità, iperglicemia, ipofosfatemia, ipercheratosi
	Trametinib	Melanoma metastatico B-RAF <sup>V600E</sup> - o RAF <sup>V600K</sup> -positivo	Inibizione di MEK	Alterazione enzimi epatici, orticaria, diarrea
	Temsirolimus, everolimus	RCC, CA della mammella e PNET (everolimus)	Inibizione di mTOR	Stomatite, costipazione, affaticamento, $\uparrow$ glicemia, TG, colesterolo, creatinina, $\downarrow$ Hb, mielosoppressione
Farmaci antiangiogenici	Aflibercept	CA colorettales	Sequestro di VEGF	Mielodepressione, diarrea, proteinuria, alterazione enzimi epatici, stomatite
Farmaci epigenetici	Azacitidina, decitabina	MDS (AML)	Inibizione della metilazione degli istoni	Mielodepressione, febbre, nausea
	Vorinostat, romidepsina	CTCL, PTCL	Inibizione della deacetilazione degli istoni	Diarrea, affaticamento, nausea

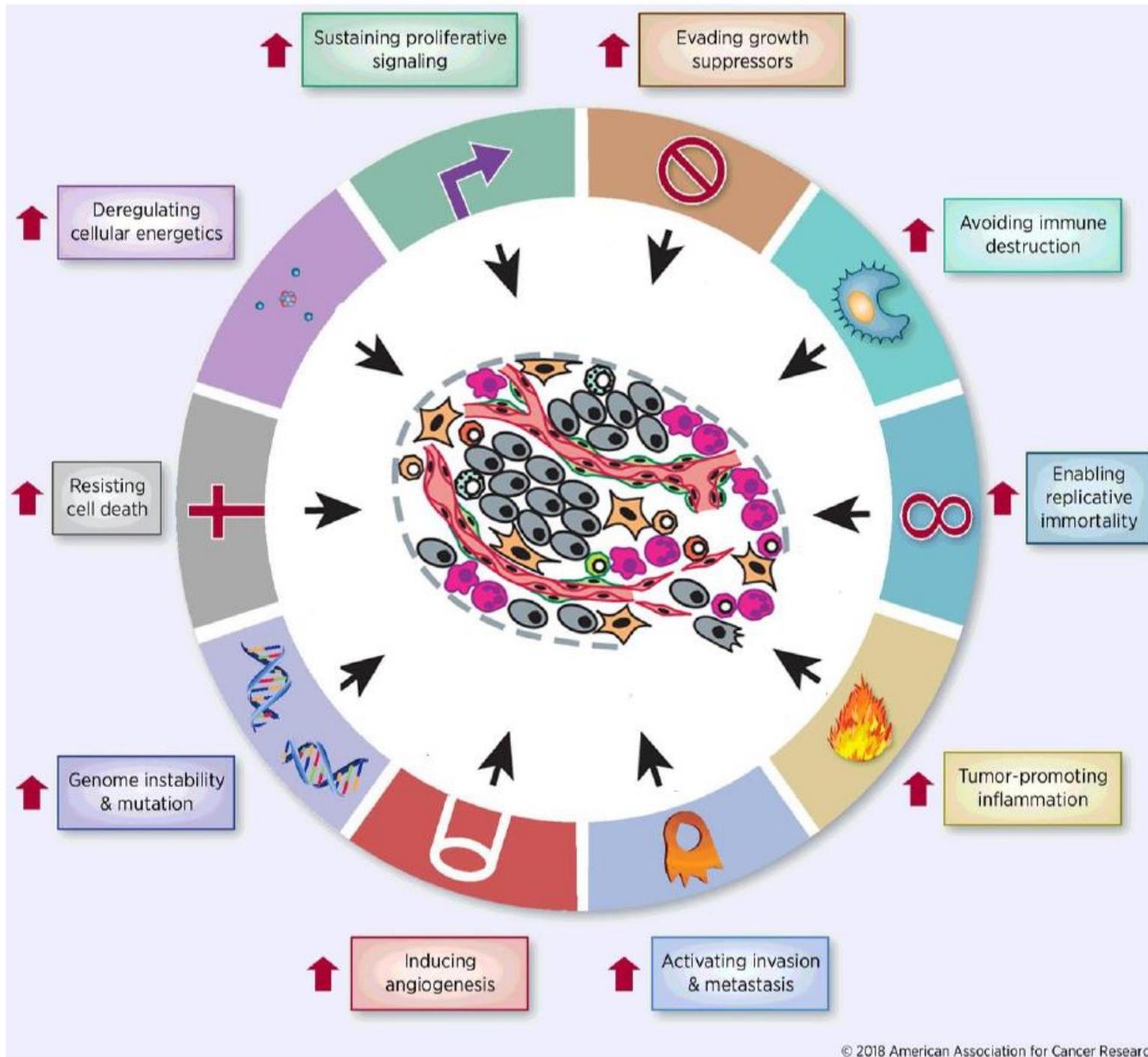
**Tabella 44.1 Farmaci antitumorali bersaglio-specifici (esclusi gli anticorpi monoclonali).**

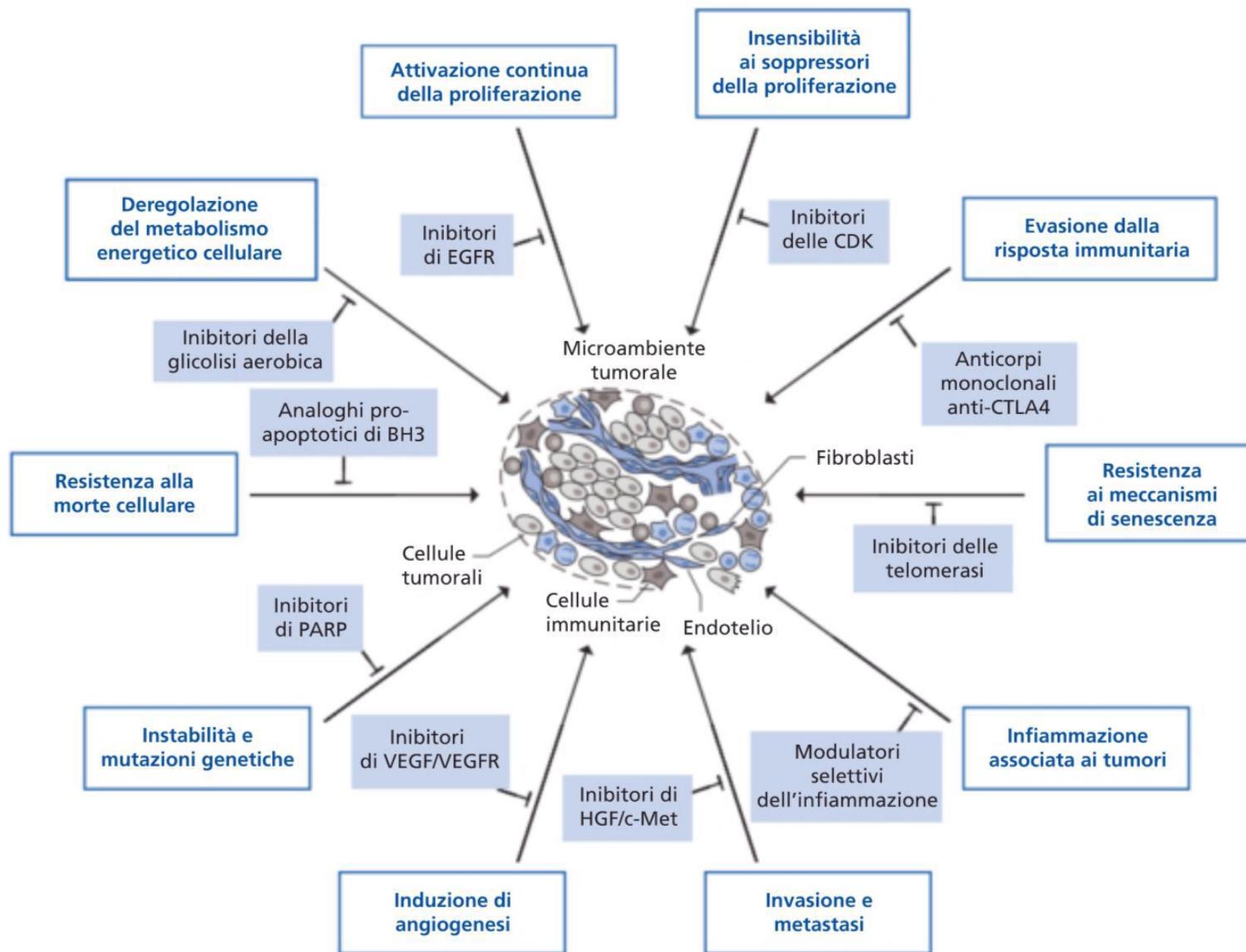
	Farmaco	Usi terapeutici	Meccanismo d'azione	Effetti collaterali
Farmaci immuno-modulatori	Talidomide, pomalidomide, lenalidomide	Mieloma multiplo, MDS (lenalidomide)	↓ Migrazione linfocitaria e produzione di citochine, co-stimolazione dei linfociti T, ↓ angiogenesi	Sonnolenza, orticaria, mielosoppressione, diarrea, affaticamento
Inibitori del proteasoma	Bortezomib, carfilzomib	Mieloma multiplo, MCL (bortezomib)	Inibizione dell'attività chimotriptica del proteasoma	Affaticamento, nausea, diarrea, orticaria, mielosoppressione
<b>Terapie endocrine del carcinoma della prostata e della mammella</b>				
Modulatori dell'asse ipotalamo/ipofisi/gonadi	Leuprolide, triptorelina, goserelina	CA prostatico ormone-responsivo, CA della mammella ER+ (goserelina)	Analoghi di GnRH	Disturbi vasomotori, dolori articolari, ↓ libido, disturbi dell'umore, <i>tumor flare</i>
	Degarelix	CA prostatico ormone-responsivo	Antagonisti del recettore per GnRH	Disturbi vasomotori
Modulatori del recettore androgenico (AR)	Ciproterone acetato	CA prostatico ormone-responsivo (anche CPRC), BPH	Antagonisti di AR	Alterazione enzimi epatici, ↓ funzionalità surrenale, disturbi vasomotori
	Flutamide, bicalutamide, nilutamide	CA prostatico ormone-responsivo (anche CPRC)		
	Enzalutamide	CA prostatico ormone-responsivo (anche CPRC)	Antagonista di AR, attivo anche su forme mutate	Astenia
Modulatori del recettore estrogenico (ER)	Tamoxifene	CA della mammella ER+	Modulazione selettiva di ER	Disturbi vasomotori, amenorrea, cataratte
	Raloxifene	Osteoporosi, prevenzione CA della mammella		Disturbi vasomotori, cefalee, dolori articolari
	Fulvestrant	CA della mammella ER+	Antagonista di ER	Nausea, astenia
Inibitori della sintesi degli androgeni	Abiraterone	CA prostatico ormone-responsivo (anche CPRC)	Inibitore di CYP17A1	Disturbi articolari, ipertensione, disturbi vasomotori
	Finasteride, dutasteride	BPH, alopecia androgenica, irsutismo femminile	Inibitori della 5 $\alpha$ -reduttasi	Orticaria, impotenza, ↓ libido, ginecomastia
Inibitori della sintesi degli estrogeni	Formestano, exemestano	CA della mammella ER+	Inibitori irreversibili dell'aromatasi (CYP19A1)	Affaticamento, nausea, disturbi vasomotori
	Letrozolo, anastrozolo (aminoglutetimide)	CA della mammella ER+	Inibitori reversibili dell'aromatasi	Disturbi vasomotori, affaticamento, disturbi dell'umore

Abbreviazioni: CML, leucemia mieloide cronica; ALL, leucemia linfoblastica acuta; Ph+: cromosoma Philadelphia-positiva; GIST, tumori stromali gastrointestinali; NSCLC, *non-small cell lung cancer*; mRCC, CA (carcinoma) metastatico a cellule renali; HCC, CA epatocellulare; PNET, tumori neuroendocrini del pancreas; MDS, sindromi mielodisplastiche; AML, leucemia mieloide acuta; CTCL, linfoma cutaneo a cellule T; PTCL, linfoma periferico a cellule T; MCL, leucemia a cellule mantellari; CPRC, CA prostatico resistente alla castrazione; BPH, iperplasia prostatica benigna; ER+, positivo per la presenza di recettori per gli estrogeni.

**Tabella 44.1** Farmaci antitumorali bersaglio-specifici (esclusi gli anticorpi monoclonali).

# Target Therapy





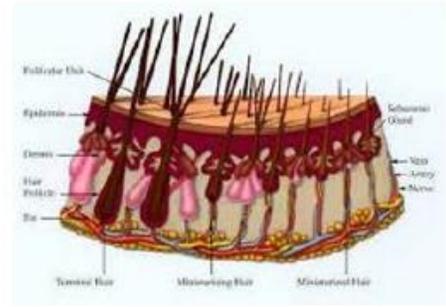
I farmaci convenzionali interagiscono con il DNA per prevenire la replicazione cellulare, ma non sono specifici per le cellule tumorali

→ Terapie mirate che colpiscono specificatamente le cellule tumorali

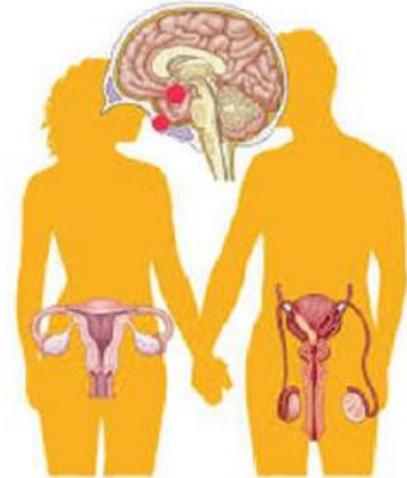
# Bersaglio preciso vs DNA/cellule in attiva replicazione

## TOSSICITÀ

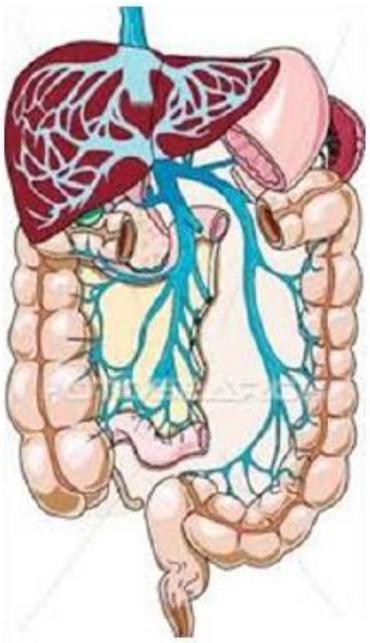
Bulbi piliferi



Midollo osseo

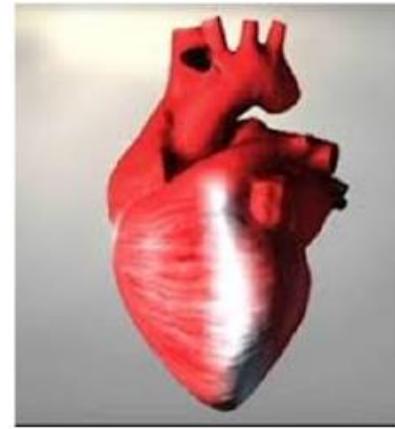


Fegato e tratto GI

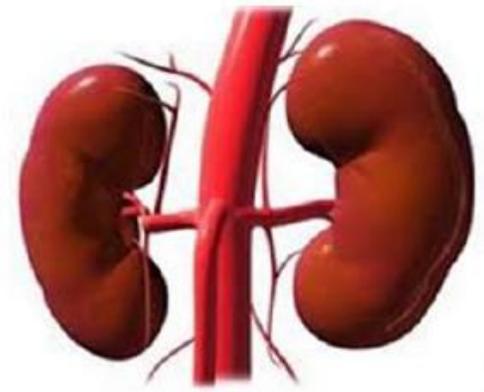


gonadi

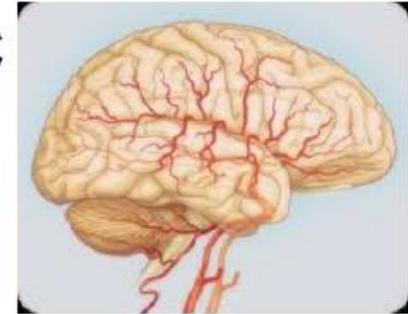
cuore



reni



SNC



# Terapia mirate: inibitori delle kinasi e Ab monoclonali

Gli anticorpi monoclonali verranno trattati in una lezione dedicata

Nel genoma umano troviamo 55 geni che codificano per kinasi

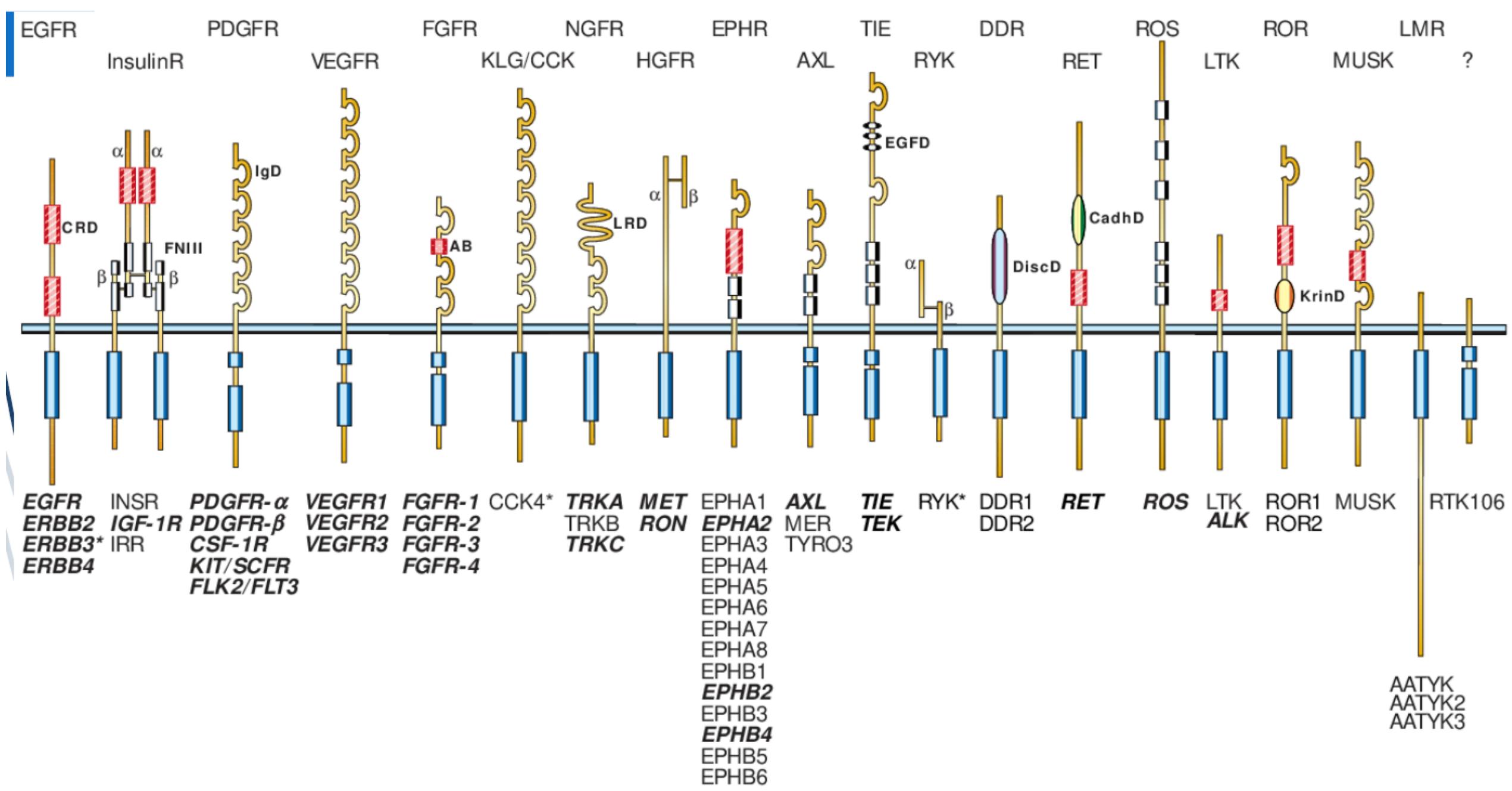
Possiamo classificare le chinasi in tre categorie

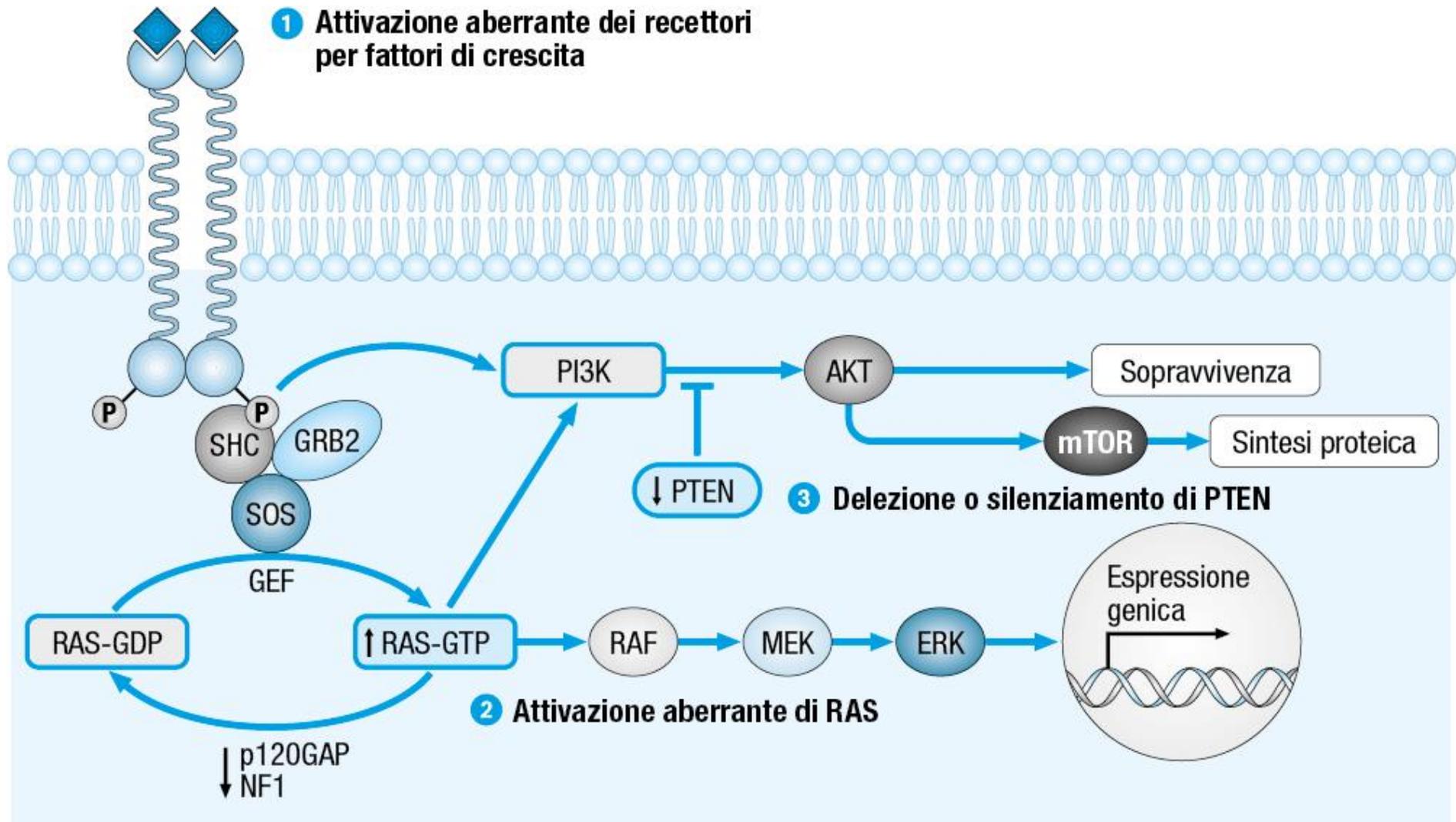
Tyr PK (recettori e proteine citoplasmatiche)

Ser/Thr PK

Tyr - Ser/Thr PK

# RECETTORI TIROSIN-CHINASICI (TKR)

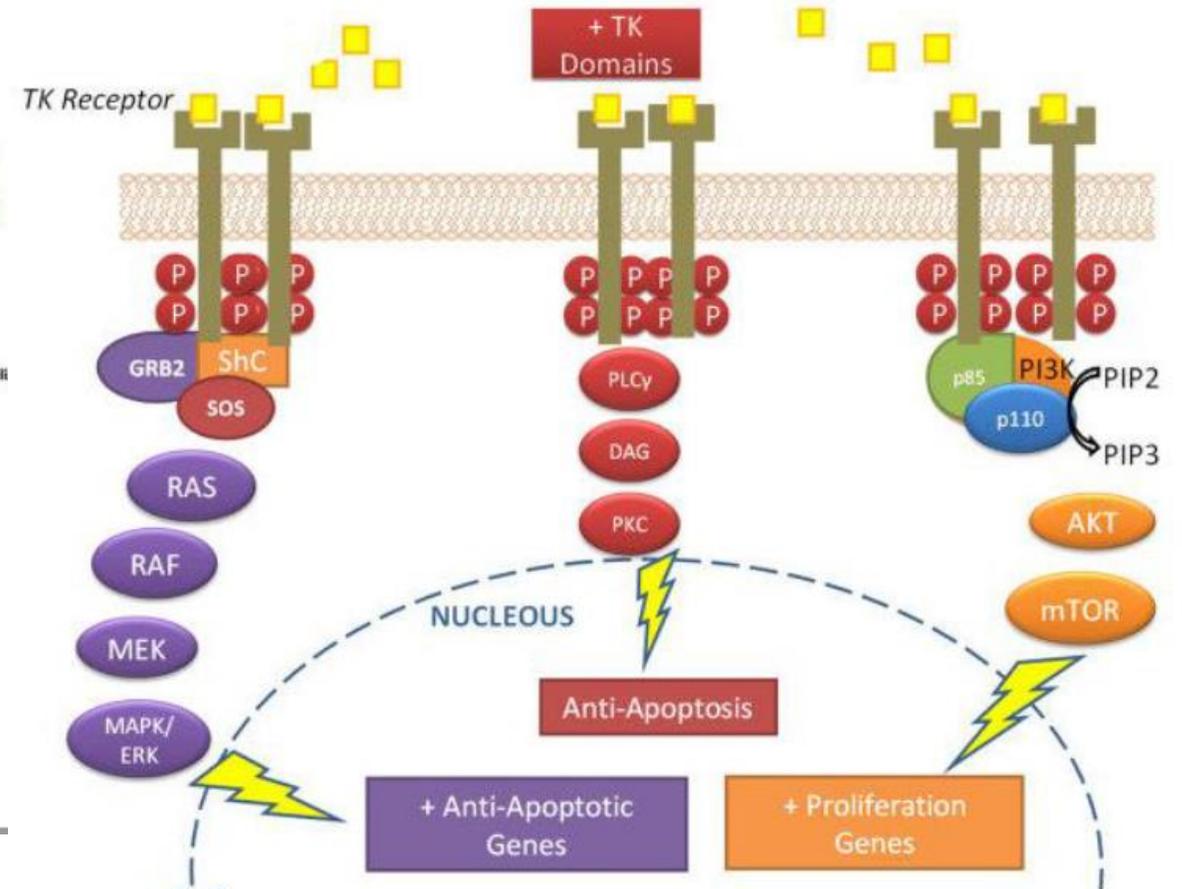
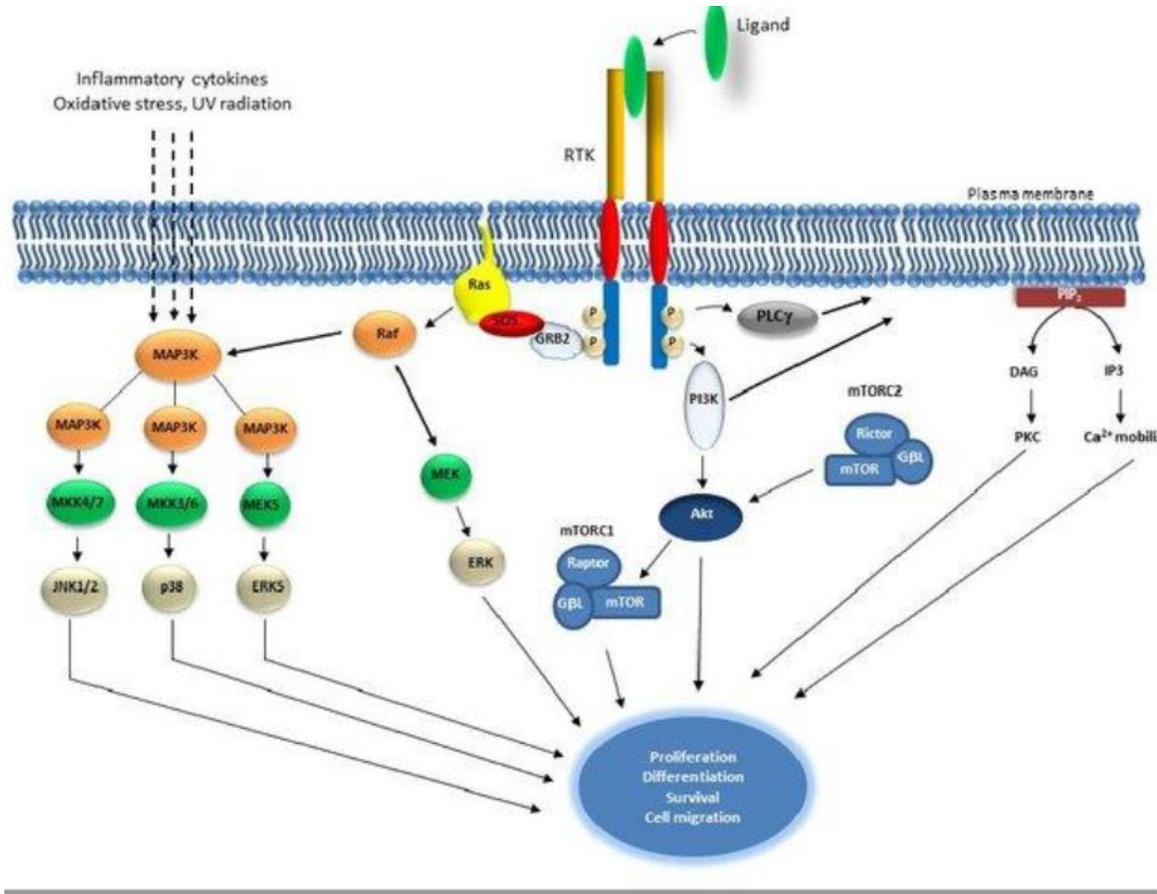




**Figura 44.2** Meccanismi di attivazione oncogenica delle vie di trasduzione dei segnali intracellulari che dipendono dai recettori tirosin-chinasici per i fattori di crescita.

# Recettori Tyr Kinasi : trasduzione del segnale

## Sistema a «secondi messaggeri»



mutazioni

# Mutazioni: biomarcatori diagnostici e prognostici

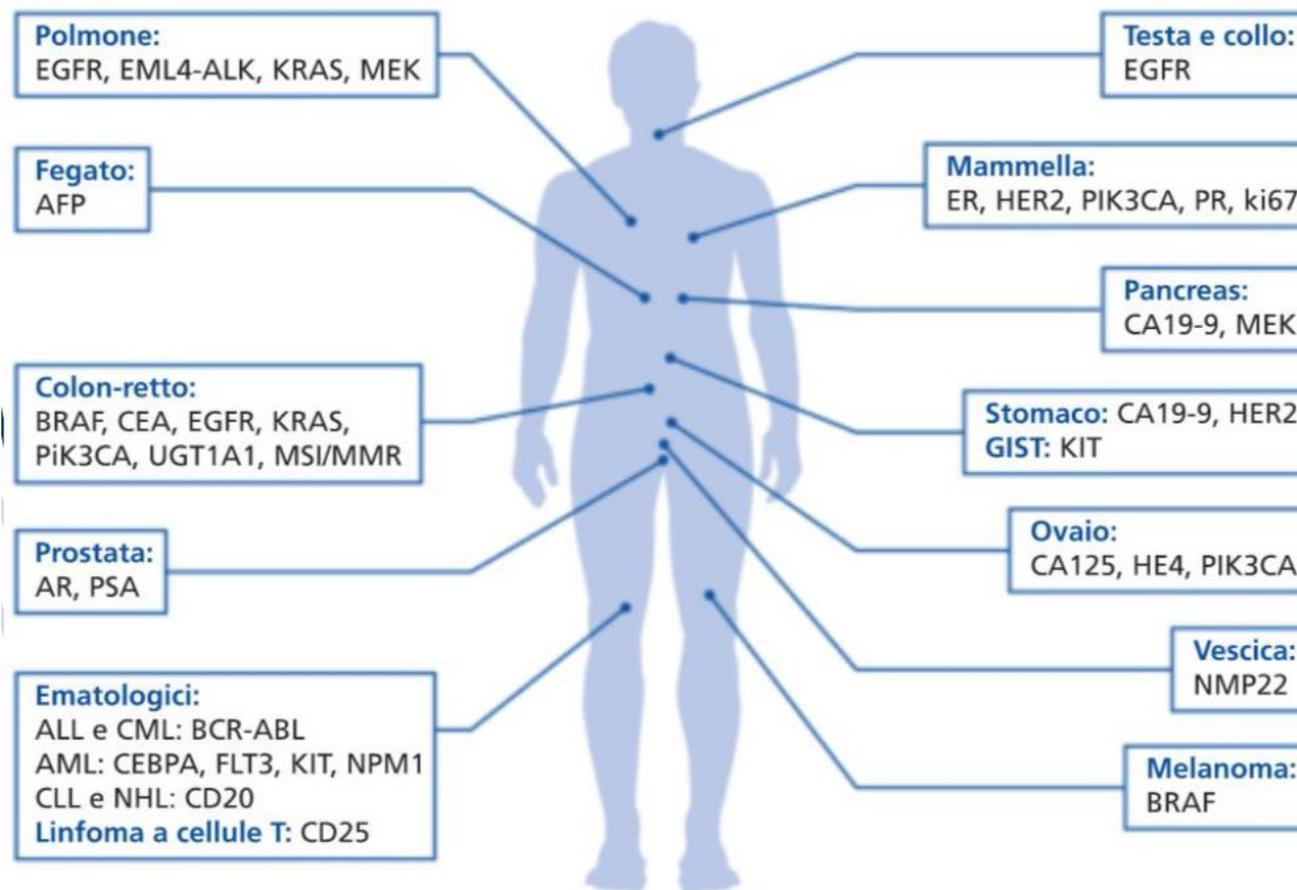
## Biomarcatori prognostici:

→ EGFR; CEA; ER, HER2, PSA, PR

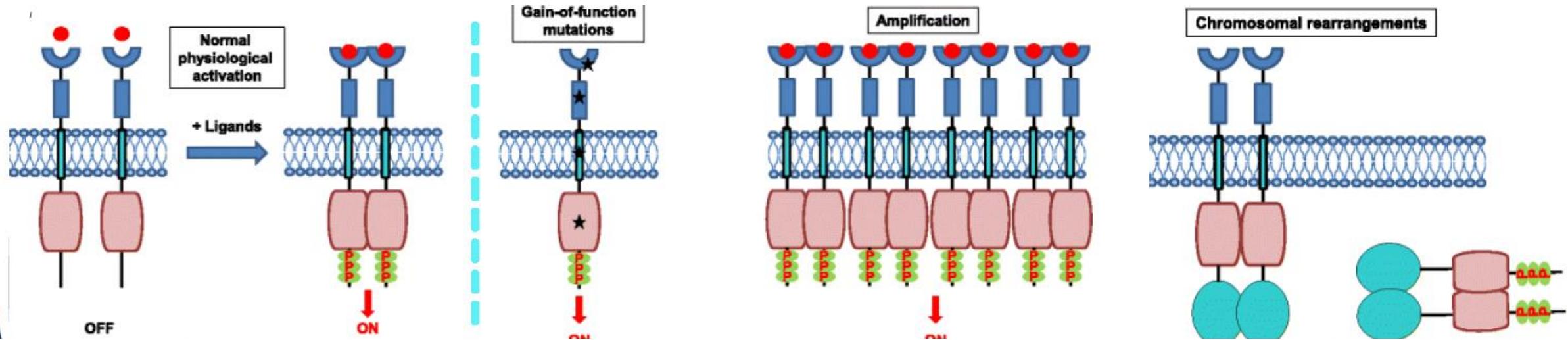
## Biomarcatori di risposta

→ EGFR; HER2; EML-ALK, KRAS, PI3KCA,

*Enormi vantaggi!!!!*



# Alterazioni genetiche correlate ai tumori



## 1. Mutazioni

nel TKR → puntiformi (dominio catalitico) o delezioni (dominio extracellulare)  
nei trasduttori → Ras (30% tumori; 90% pancreas); Raf, mTOR, PI3K

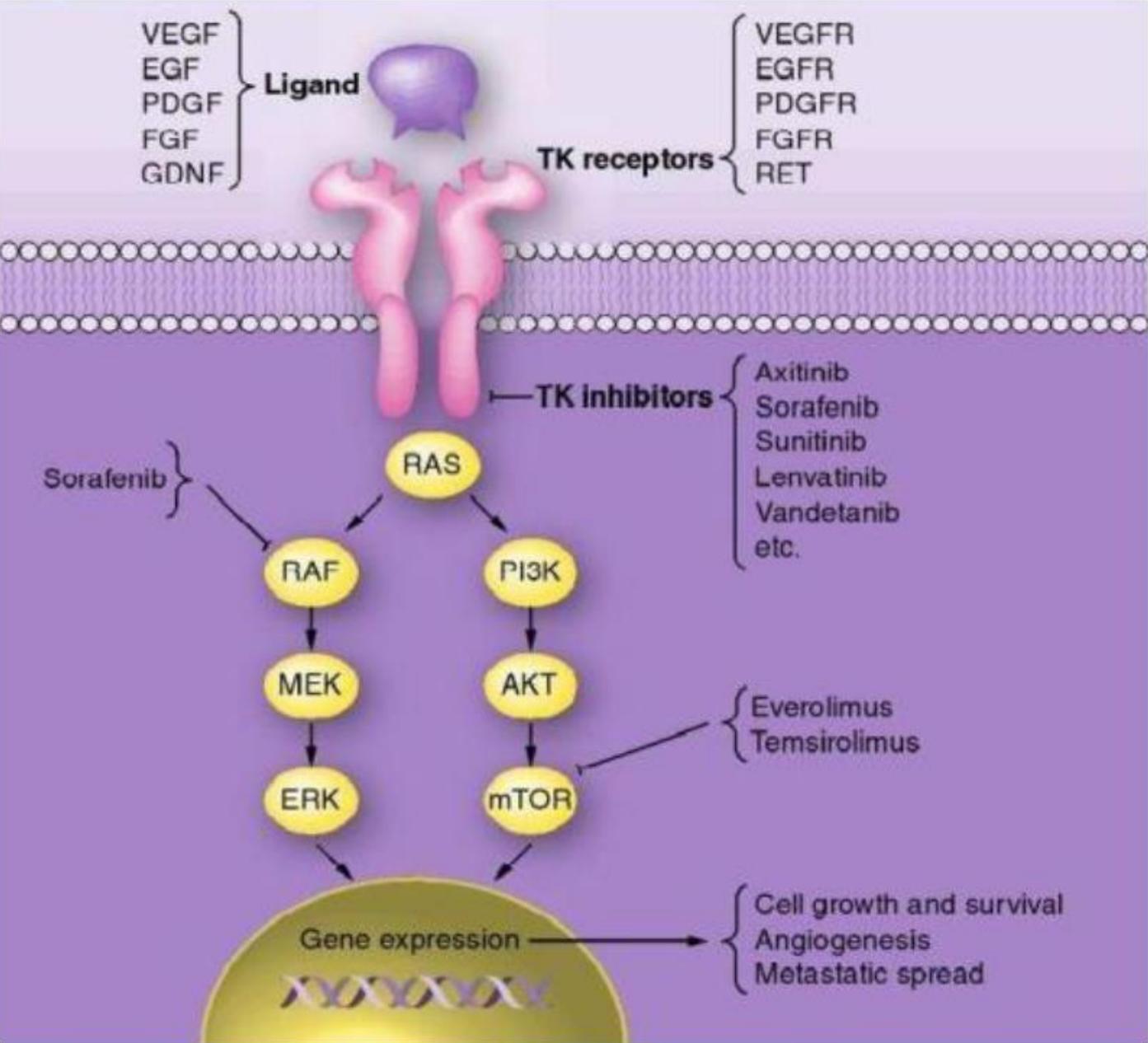
## 2. Amplificazione genica

## 3. Riarrangiamento cromosomico → Traslocazioni

- Ligands
- Extracellular domain
- Transmembrane domain
- Tyrosine kinase domain
- Phosphorylation
- ★ Gain-of-function mutation
- Fusion partner

# Meccanismi di resistenza agli Inib dei TK

- Compensatori: amplificazione genica, overespressione proteica, circuiti di signaling alternativi (MAPK vs PI3K)
- Trasporto in cellule tumorali (farmacogenetica dei trasportatori)
- Resistenza primaria
- Mutazioni secondarie (follow-up determinante)



# Tyr K e anticorpi monoclonali

Druggable target

—  
Dominio di legame dell'ATP



Inibitori a piccola molecola  
(TKI; «inib»)  
Orale/die; metabolismo epatico  
(! Interazioni)

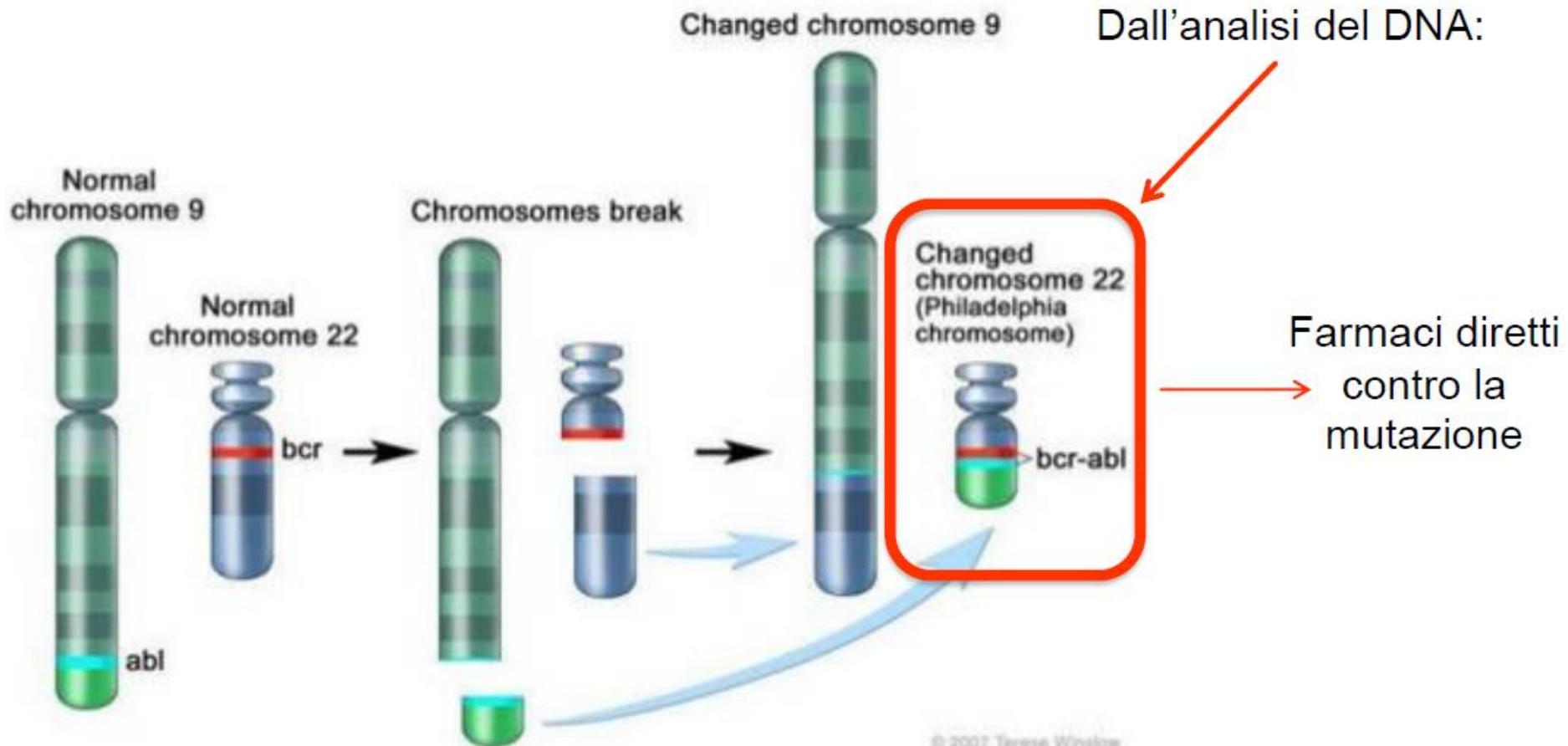
Dominio extracellulare



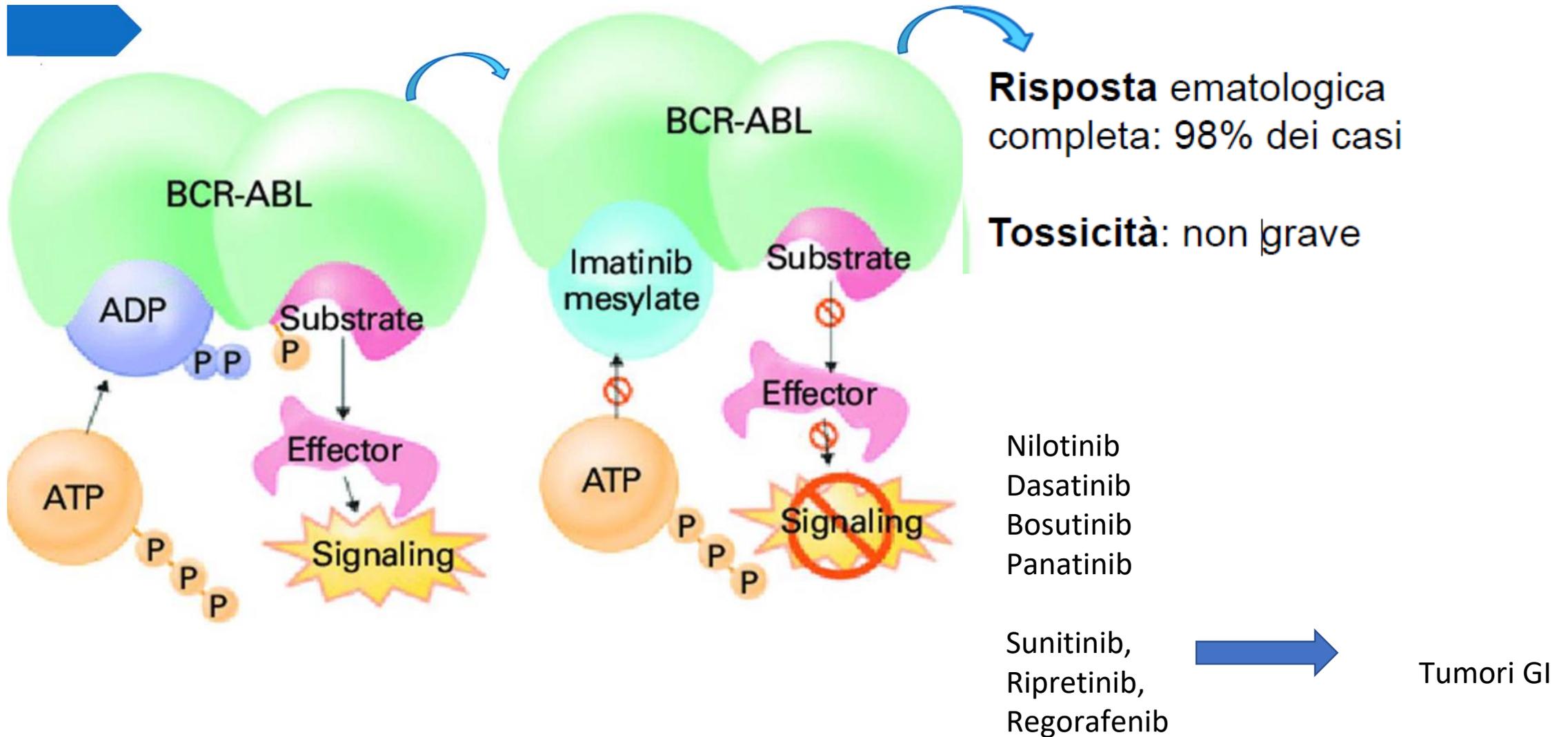
Anticorpi monoclonali  
(«umab»)  
Endovena/week  
Reclutamento sistema  
immunitario

Sono inibitori dei R a TK

# Patologia: Leucemia mieloide cronica **Bcr-Abl**

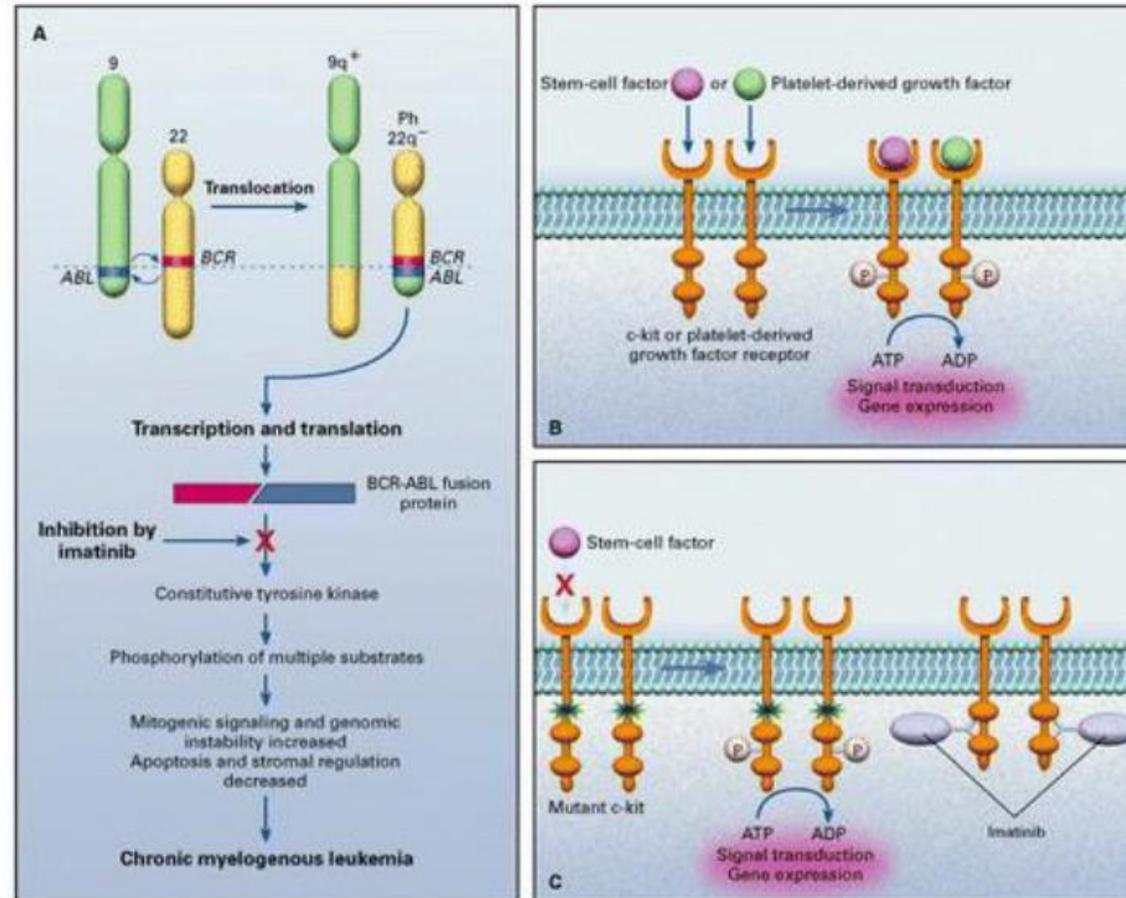
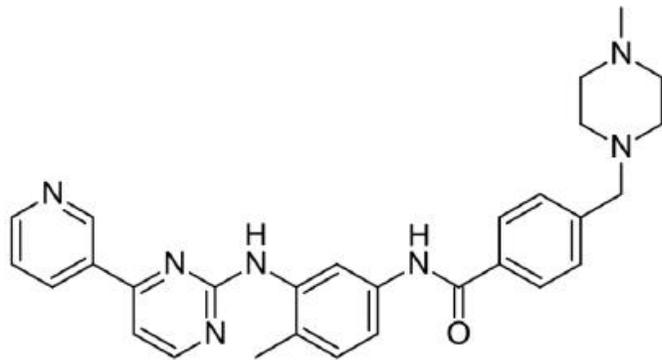


# Meccanismo d'azione di IMATINIB



# BCR-ABL kinasi - Imatinib

Imatinib e' stato il primo inibitore di TK a ricevere approvazione da FDA (leucemia mieloide cronica)



# BCR-ABL kinasi - Imatinib

Usi terapeutici: leucemia mieloide cronica, imatinib e composti correlati (dasatinib e nilotinib) induce remissione nel 90% dei pazienti nella fase cronica di malattia.

tumori stromali gastrointestinali (GIST) (mutazione c-KIT),  
leucemia mielomonocitica cronica (mutazione PDGFR)

Tossicità:

Disturbi GI

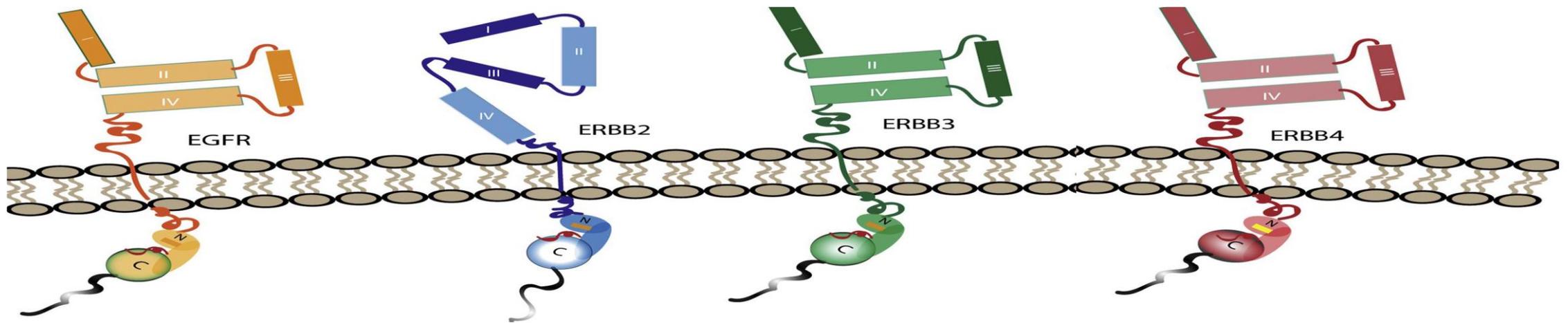
Edemi

Mielosoppressione rara

epatotossicità

# Famiglia dei Recettori Tyr K EGFR (HER)

- Hanno un ruolo fisiologico (attiva la ciclina D1  $G1 \rightarrow S$ )
- Il 90 % dei tumori solidi esprime una proteina della famiglia HER
- Il 60 % dei tumori presenta alterazioni di 1 membro di questa famiglia con fenotipo maligno.



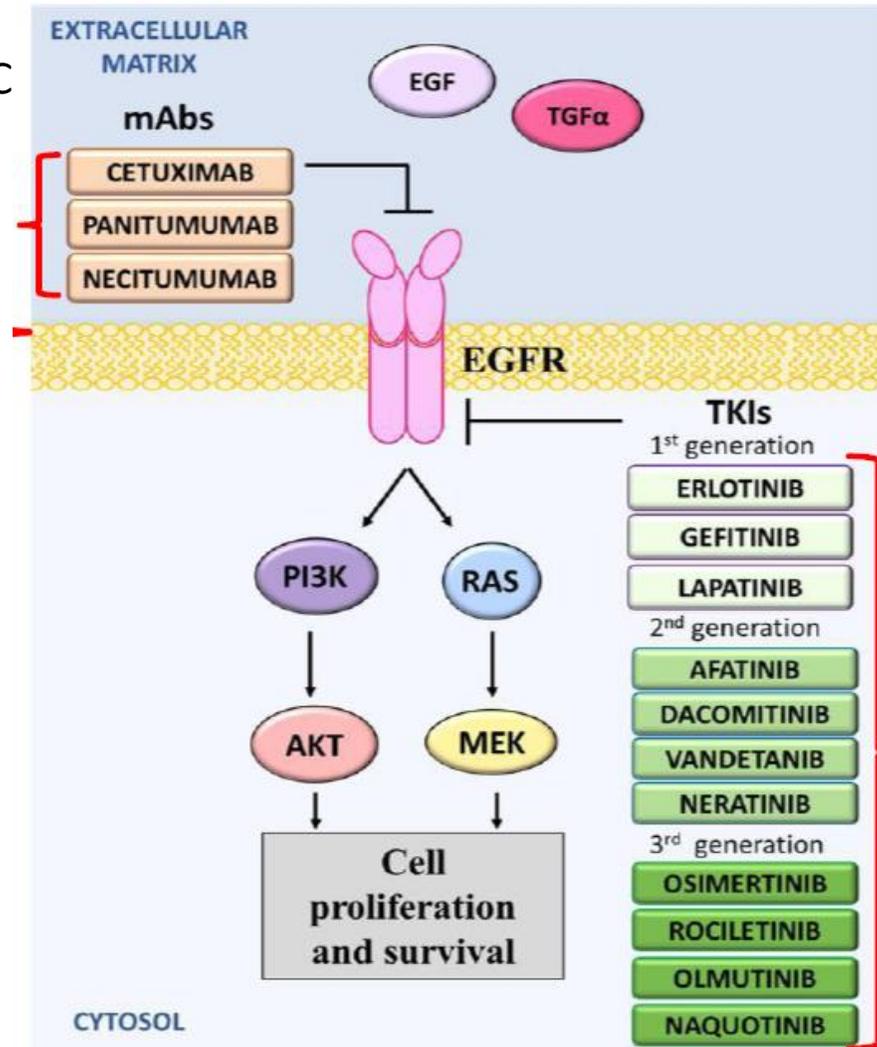
# Terapia mirata su EGFR1

Cetuximab: chimerico , uso CTC  
in ass a chemioterapici/radiot

(attivo se assente  
mutazione di RAS)

Panitumumab: umano

Eff.coll. dermatologiche



Impiego in  
associazione  
a chemioterapici,

Tox cutanea e GI

# Inibitori EGFR

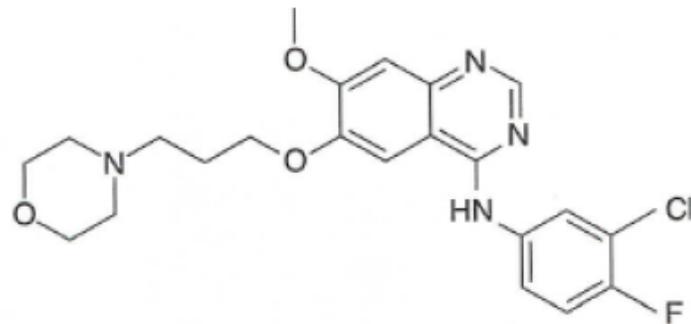
EGFR noto anche come Erb1 e' un recettore di membrana essenziale per crescita e differenziamento delle cells epiteliali. La attivazione del recettore stimola diverse vie di signaling incluse MAPK, PI3K/Akt, e STAT. Molti tumori epiteliali mostrano sovraespressione o mutazioni attivanti di EGFR.

Due classi distinte di farmaci hanno come bersaglio EGRF:

Gli inibitori delle kinasi gefitinib e erlotinib  
mAb (cetuximab e panitumab)

Gefitinib

MoA: inibisce la TK di EGFR in modo competitivo bloccando il sito di legame di ATP.



GEFITINIB

## **Erbix, un anticorpo monoclonale diretto contro EGFR**

Erbix è una soluzione incolore da somministrare tramite fleboclisi, che contiene il principio attivo Cetuximab. Erbix può essere usato assieme ad un altro farmaco antitumorale, l'Irinotecan, nei pazienti con tumore metastatico del colon-retto, se la terapia precedente a base di Irinotecan ( Campto, Camptosar ) non ha avuto successo. È indicato esclusivamente per i tumori del colon-retto che esprimono l'EGFR, ossia per un particolare tipo di tumore che produce i recettori del fattore di crescita epidermica.

Erbitux è inoltre indicato in associazione alla radioterapia per il trattamento dei pazienti con tumore alla testa e al collo localmente avanzato. In particolare è indicato per i carcinomi a cellule squamose, ovvero tumori che colpiscono le cellule del tessuto che riveste la bocca e la gola oppure altri organi, come la laringe.

Prima della somministrazione di Erbitux il paziente deve assumere un antistaminico per evitare eventuali reazioni allergiche..

Il principio attivo di Erbitux è il Cetuximab, un anticorpo monoclonale, realizzato per riconoscere una struttura specifica ( antigene ) presente su alcune cellule e legarsi ad esso.

Il Cetuximab è stato studiato per legarsi al recettore del fattore di crescita epidermica ( EGFR ), che appunto è presente sulla superficie di alcune cellule tumorali. Una volta avvenuto il legame, la cellula tumorale non può più ricevere i messaggi necessari per crescere, progredire e diffondersi E' noto che la maggior parte dei tumori del testa-collo, e tra il 79 e l'89% dei tumori coloretali esprimono EGFR, ossia presentano il recettore sulla superficie delle cellule.

Pertuzumab rallenta la progressione del carcinoma avanzato della prostata

Una nuova classe di farmaci antitumorali mirati in grado di bloccare la famiglia dei ricettori del fattore di crescita epidermico ( HER ) ha dimostrato di prolungare la sopravvivenza nei pazienti con carcinoma della prostata recidivante.

L'anticorpo monoclonale Pertuzumab si lega ai ricettori HER2, inibendo la loro funzione, ed interrompendo un pathway che conduce alla crescita tumorale.

Uno studio ha coinvolto 41 pazienti con tumore della prostata resistente al trattamento, con progressione della loro malattia dopo precedente chemioterapia.

I pazienti sono stati trattati con Pertuzumab ogni 3 settimane fino a progressione della malattia.

Mentre i farmaci di prima linea, come il Docetaxel ( Taxotere ), hanno mostrato benefici nel trattamento del carcinoma prostatico avanzato, finora nessun farmaco di seconda linea aveva mostrato di prolungare la sopravvivenza.

Altri studi hanno indicato che Pertuzumab sembra essere associato ad attività in diversi altri tipi di tumore, come il tumore della mammella, il tumore ovarico ed il tumore del polmone.

# Gefitinib

Somministrazione orale. 250 mg, Emivita 40 ore. Metabolismo epatico CYP3A4

Usi terapeutici:

K polmonare non a piccole cells. Efficacia molto variabile. Gli studi in cui i pazienti sono stati stratificati in base a mutazioni attivanti di EGFR hanno dimostrato benefici nel 70% dei pazienti con mutazione (1% in quelli senza mutazioni attivanti).

Terapia di prima linea solo nei pazienti con mutazioni attivanti.

Tossicità:

Diarrea e eruzioni cutanee (50% dei pazienti).

Nausea e vomito, prurito, anoressia e affaticamento

Pneumopatia interstiziale rara ma potenzialmente fatale

# Erlotinib

Somministrazione orale (lontano dai pasti). 150 mg, Emivita 36 ore.  
Metabolismo epatico CYP3A4

MoA: come gefitinib

Usi terapeutici:

K polmonare non a piccole cells (seconda linea).

K pancreatico non operabile (in associazione a gemcitabina)

Tossicità:

Diarrea e eruzioni cutanee, anoressia e affaticamento

Preumopatia interstiziale rara ma potenzialmente fatale

La resistenza agli inibitori di EGFR si sviluppa frequentemente.

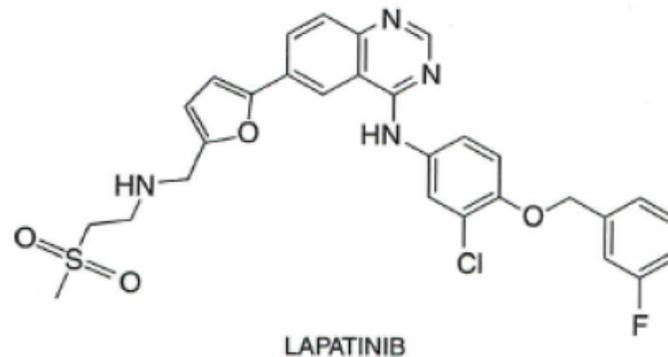
# Inibitori di HER2 / neu

HER2 e' sovraespresso nel 30% dei K della mammella nei quali causa scarsa risposta alle terapie ormonali e ai farmaci citotossici. In questi pz le recidive sono piu frequenti e la sopravvivenza globale minore.

Due farmaci hanno come bersaglio HER2:  
inibitore delle kinasi lapatinib  
mAb (trastuzumab)

lapatinib

MoA: inibisce la TK di HER2 in modo competitivo bloccando il sito di legame di ATP. E' attivo su forme tronche del recettore che sono resistenti a trastuzumab.



# lapatinib

Somministrazione orale. 1250 mg, Emivita 14 ore. Metabolismo epatico CYP3A4

Usi terapeutici:

K mammella con amplificazione HER2 refrattario a trastuzumab in combinazione con capecitabina. In studi di fase III ha diminuito incidenza di metastasi cerebrali.

Tossicità:

Diarrea e crampi.

Acne

L'FDA ha approvato Tykerb nel trattamento del tumore alla mammella avanzato

L'FDA ( Food and Drug Administration ) ha approvato Tykerb ( Lapatinib ), un nuovo farmaco antitumorale, da impiegarsi assieme alla Capecitabina ( Xeloda ) nei pazienti con tumore alla mammella metastatico, avanzato, HER2+.

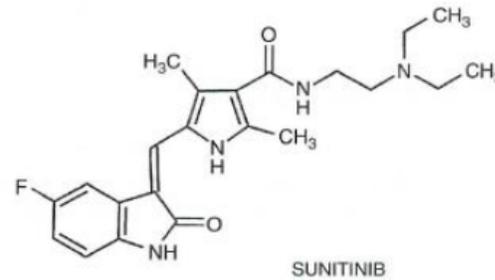
Il trattamento di combinazione Capecitabina + Lapatinib è indicato nelle donne che hanno già ricevuto una precedente terapia con altri farmaci antitumorali, tra cui un'antraciclina, un taxano e Trastuzumab ( Herceptin ).

Tykerb è un inibitore della chinasi, attivo su diversi pathway, in grado di impedire che le cellule tumorali ricevano segnali necessari per la crescita.

Rispetto al Trastuzumab, un anticorpo monoclonale che ha come target la proteina HER2 sulla parte esterna della cellula, Tykerb è una piccola molecola che entra nella cellula e ne blocca la funzione.

Per questo motivo, Tykerb è attivo in alcuni tumori HER2 positivi che sono stati trattati con Trastuzumab e che non possono più beneficiare del trattamento con l'anticorpo monoclonale.

# sunitinib



Somministrazione orale. 50mg/die (4 settimane di trattamento seguite da 2 senza terapia). Substrato del CYP3A4 e formazione di un metabolita attivo la cui emivita e' di 80 ore.

MoA: inibisce in modo competitivo il legame di ATP a TK di VEGFR. E' attivo anche su altre kinasi (PDGFR, RET, c-KIT)

Usi terapeutici:

K renale metastatico,

GIST resistenti a imatinib

Tossicità:

Sanguinamento, ipertensione, proteinuria

Meno frequenti tromboembolie e perforazione intestinale.

Insuff cardiaca (associata e ipertensione) e sindrome mani/piedi

- L'obiettivo degli **inibitori dei fattori di crescita**, utilizzati da soli o associati alle terapie convenzionali, è di cercare di cronicizzare il decorso della malattia avanzata; possono anche essere dati a scopo preventivo nei pazienti ad alto rischio dopo un intervento chirurgico. Hanno dunque dei vantaggi considerevoli: sono farmaci molto selettivi e permettono una terapia personalizzata e hanno la capacità di potenziare l'effetto delle terapie convenzionali. Inoltre, poiché sono privi di importanti tossicità, possono essere somministrati per lungo tempo.

## Anticorpi monoclonali

Gli anticorpi monoclonali sono delle molecole di immunoglobulina che reagiscono specificamente contro un bersaglio, un antigene, che è una proteina, un'elicoproteina e una lipoproteina che ha la capacità di sviluppare una risposta immunologica. Questi anticorpi distruggono alcuni tipi di cellule tumorali, senza danneggiare in misura rilevante le cellule normali.

La loro funzione è quella di riconoscere certi tipi di proteine che sono presenti sulla superficie di alcune cellule tumorali. Quando l'anticorpo monoclonale riconosce la proteina, si unisce saldamente a essa, stimolando il nostro sistema immunitario ad aggredire le cellule neoplastiche, inducendole ad autodistruggersi.

Si è dimostrato molto efficace associare all'anticorpo un farmaco antitumorale o una sostanza radioattiva. C'è da dire che i meccanismi di azione di queste proteine sono ancora piuttosto sconosciuti, in quanto l'uso diffuso degli anticorpi monoclonali è di quest'ultimo decennio.

**Tabella 44.A1 Anticorpi e immunoconiugati approvati per l'uso clinico.**

Anticorpo	Bersaglio	Tipo	Indicazione terapeutica	Prima approvazione
<b>Anticorpi "nudi"</b>				
<b>Rituximab</b>	CD20	Chimerico	Linfoma non-Hodgkin	1997
<b>Trastuzumab</b>	HER2	Umanizzato	Carcinoma della mammella	1998
<b>Alemtuzumab</b>	CD52	Umanizzato	Leucemia linfocitica cronica	2001
<b>Cetuximab</b>	EGFR	Chimerico	Carcinoma coloretale	2004
<b>Bevacizumab</b>	VEGFA	Umanizzato	Carcinoma coloretale, glioblastoma, NSCLC, mRCC	2004
<b>Panitumumab</b>	EGFR	Umano	Carcinoma coloretale	2006
<b>Ofatumumab</b>	CD20	Umano	Leucemia linfocitica cronica	2009
<b>Pertuzumab</b>	HER2	Umanizzato	Carcinoma della mammella	2012
<b>Ipilimumab</b>	CTLA4	Umano	Melanoma metastatico	2012
<b>Immunoconiugati</b>				
<b><sup>90</sup>Y-Ibritumomab tiuxetano</b>	CD20	Murino	Linfoma	2002
<b>Tositumomab e <sup>131</sup>I-tositumomab</b>	CD20	Murino	Linfoma	2003
<b>Brentuximab vedotin</b>	CD30	Chimerico	Linfoma di Hodgkin	2011
<b>Trastuzumab-DM1</b> (trastuzumab-emtansina)	HER2	Umanizzato	Carcinoma della mammella	2013

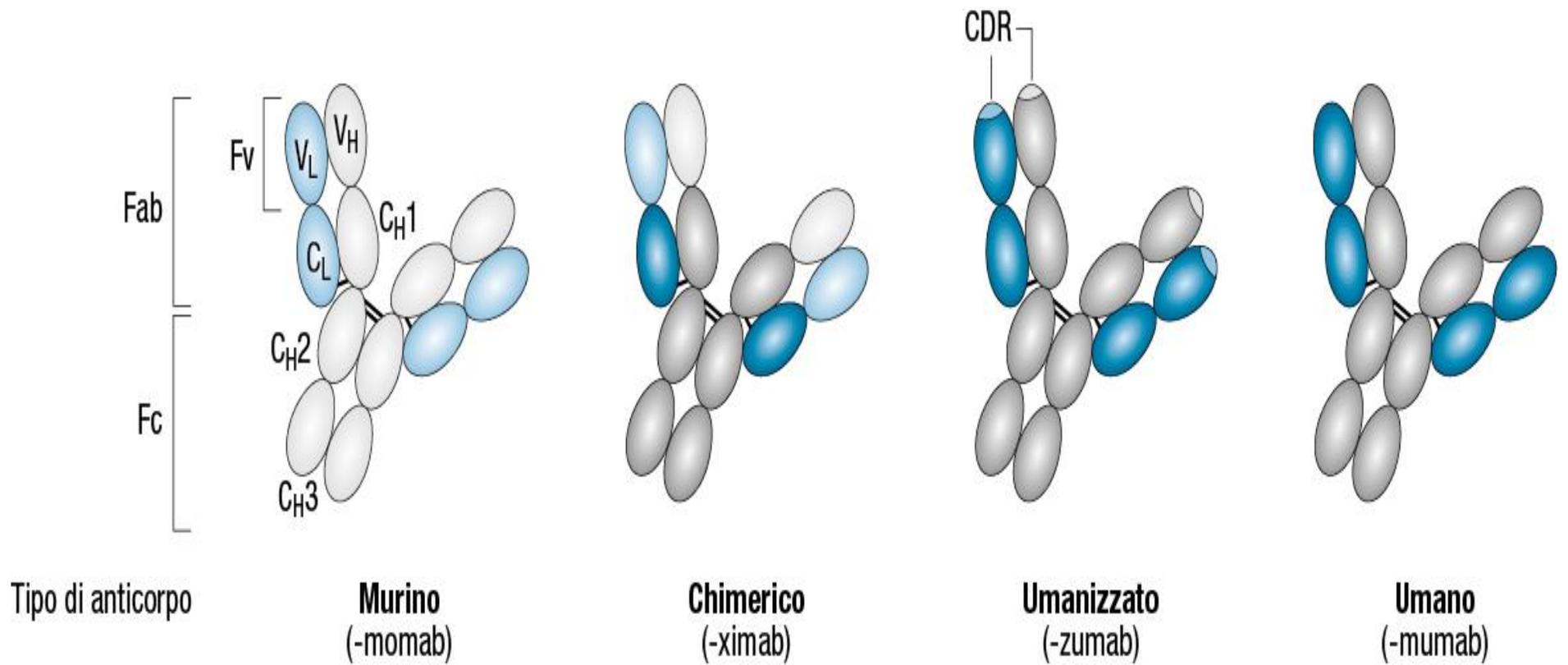
Abbreviazioni: EGFR, *epidermal growth factor receptor*; HER2, *human epidermal growth factor receptor 2*; VEGF, *vascular endothelial growth factor*; CTLA4, *cytotoxic T-lymphocyte antigen-4*; mRCC, carcinoma renale metastatico.

**Tabella 44.A1 Anticorpi e immunoconiugati approvati per l'uso clinico.**

**Tabella 44.2** Anticorpi monoclonali e inibitori catalitici a confronto.

	<b>Anticorpi monoclonali</b>	<b>Inibitori catalitici a basso peso molecolare</b>
Peso molecolare	~ 150 kDa	≤ 500 Da
Penetrazione nei tessuti	scarsa	buona
Permeabilità cellulare	molto scarsa	buona
Biodisponibilità orale	assente	buona
Metabolismo epatico	assente	elevato
Livelli plasmatici	bassa variabilità inter/intraindividuale	variabilità inter/intraindividuale elevata
Emivita plasmatica	1-3 settimane	1-2 giorni
Selettività per il bersaglio	assoluta	limitata

**Tabella 44.2** Anticorpi monoclonali e inibitori catalitici a confronto.



**Figura 44.1** Evoluzione degli anticorpi monoclonali terapeutici.

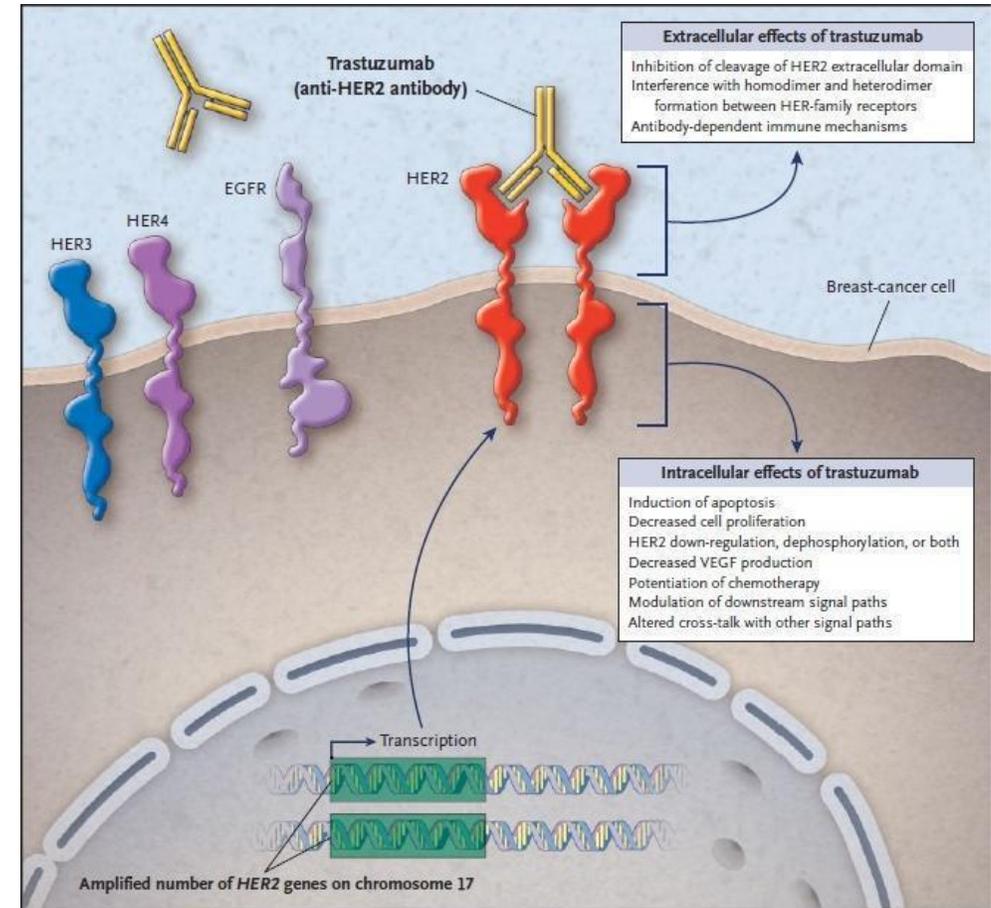
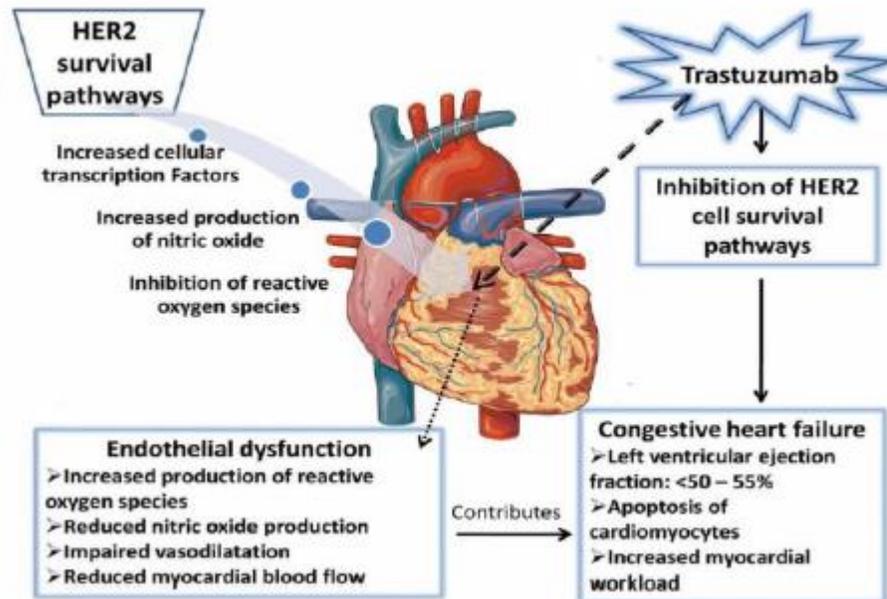
# Trastuzumab HER2 (EGFR2, Neu, ErbB2)

Anticorpo Umanizzato.

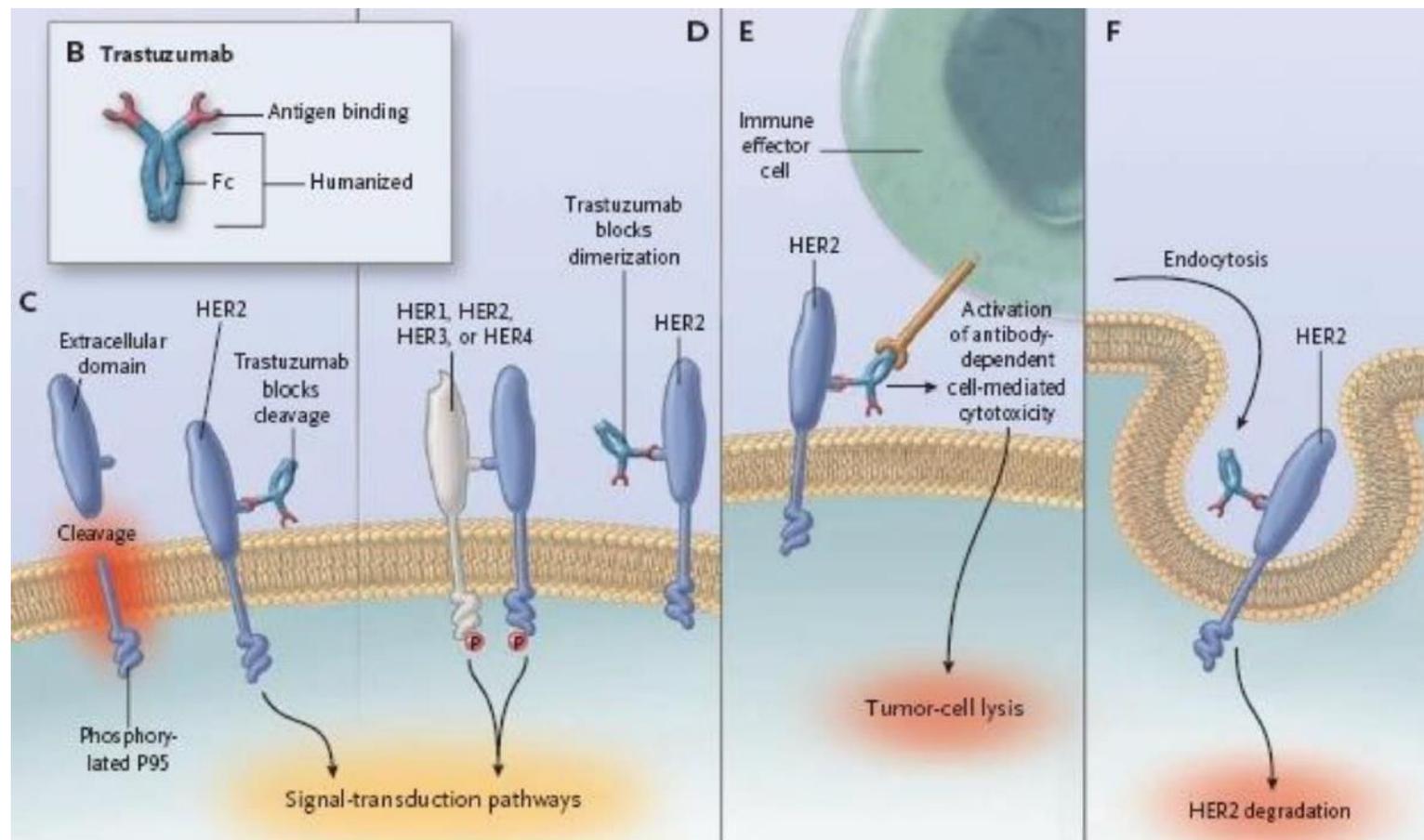
Uso in T. mammella

Monoterapia o in associazione se metastatico  
(tassani, doxorubicina)

Tox: cardiaca



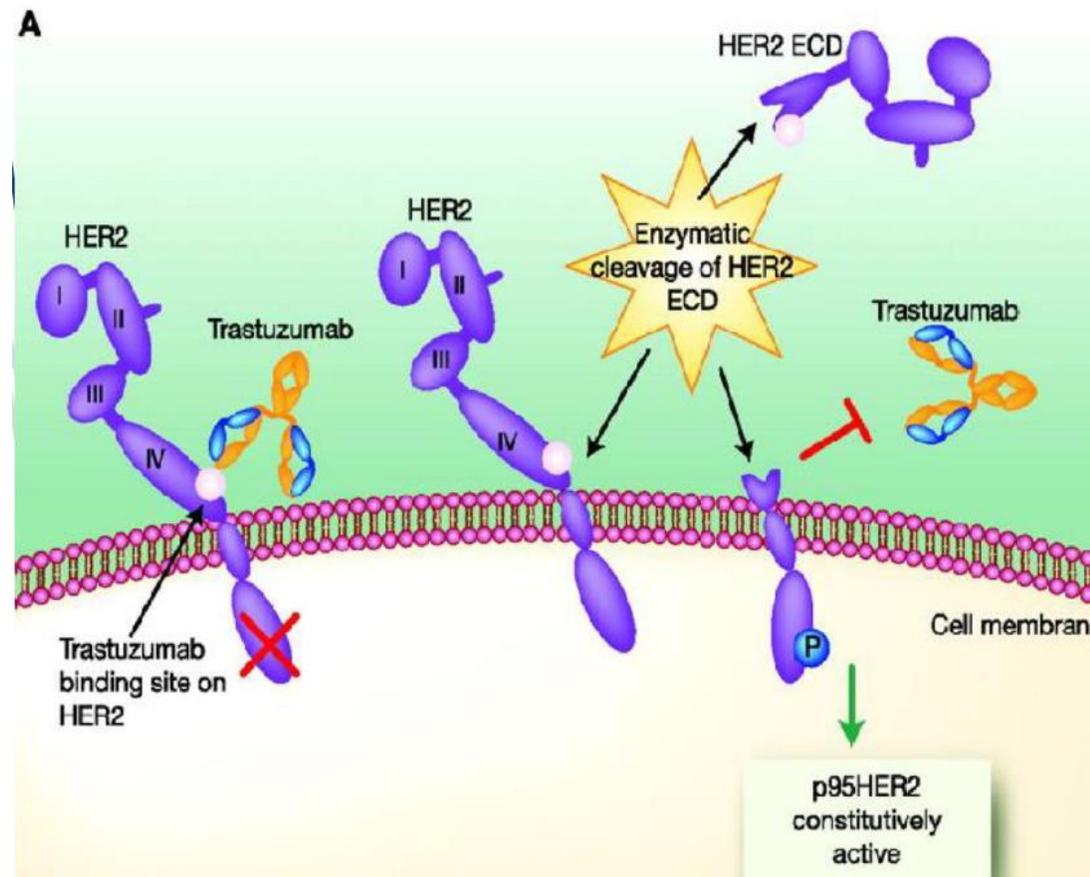
# Meccanismo d'azione del Trastuzumab



# Meccanismo di resistenza al trastuzumab

Tumore al seno HER2+  
in fase avanzata

Resistenza:  
70% monoterapia  
30% in assoc con  
altri chemioterapici

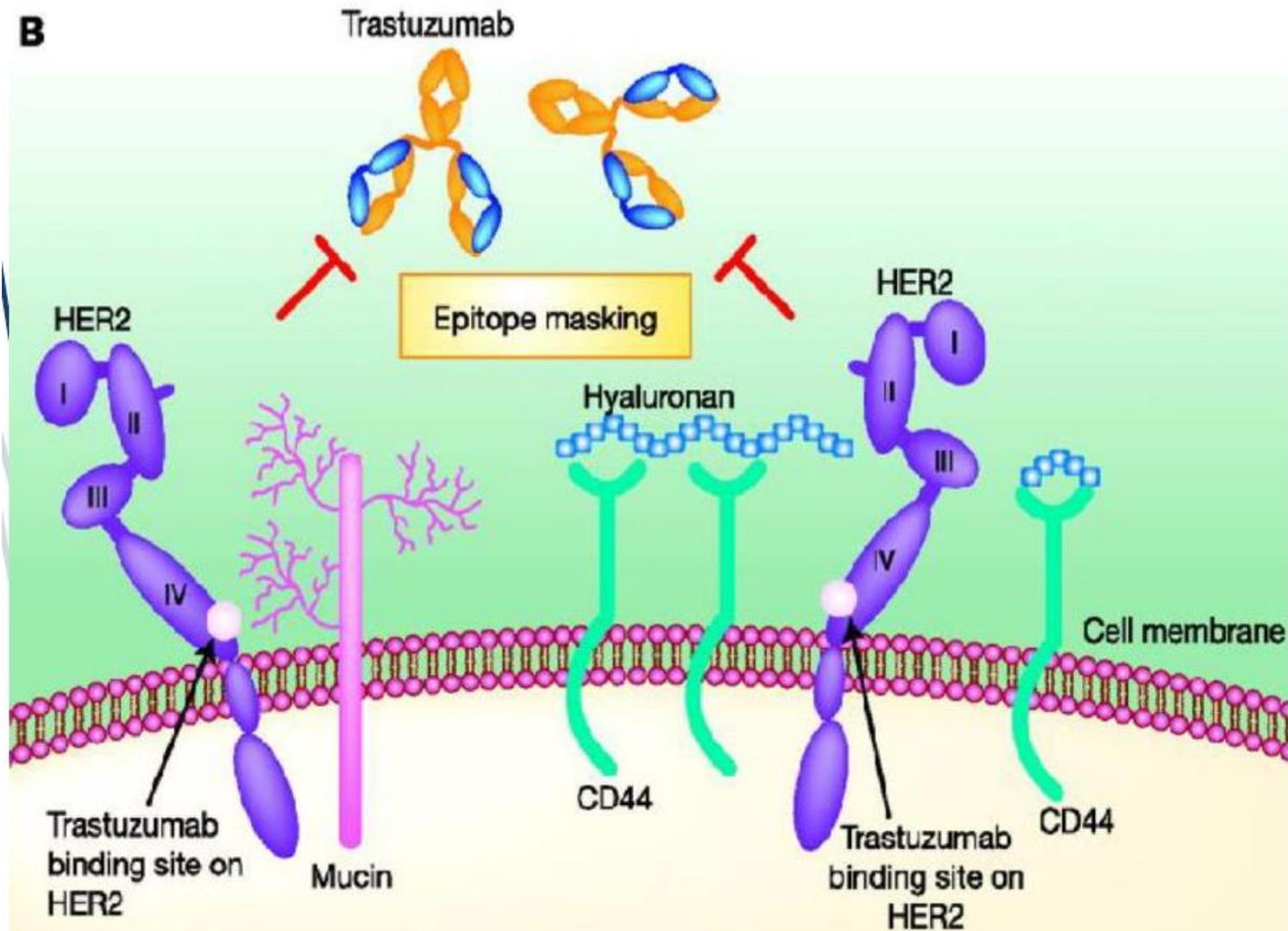


In alternativa: Lapatinib con Capecitabina (passano la BEE)

## 1. Forma tronca di HER2

Manca di porz. Extracell a cui non si lega il Trastuzumab.

segue....Resistenza



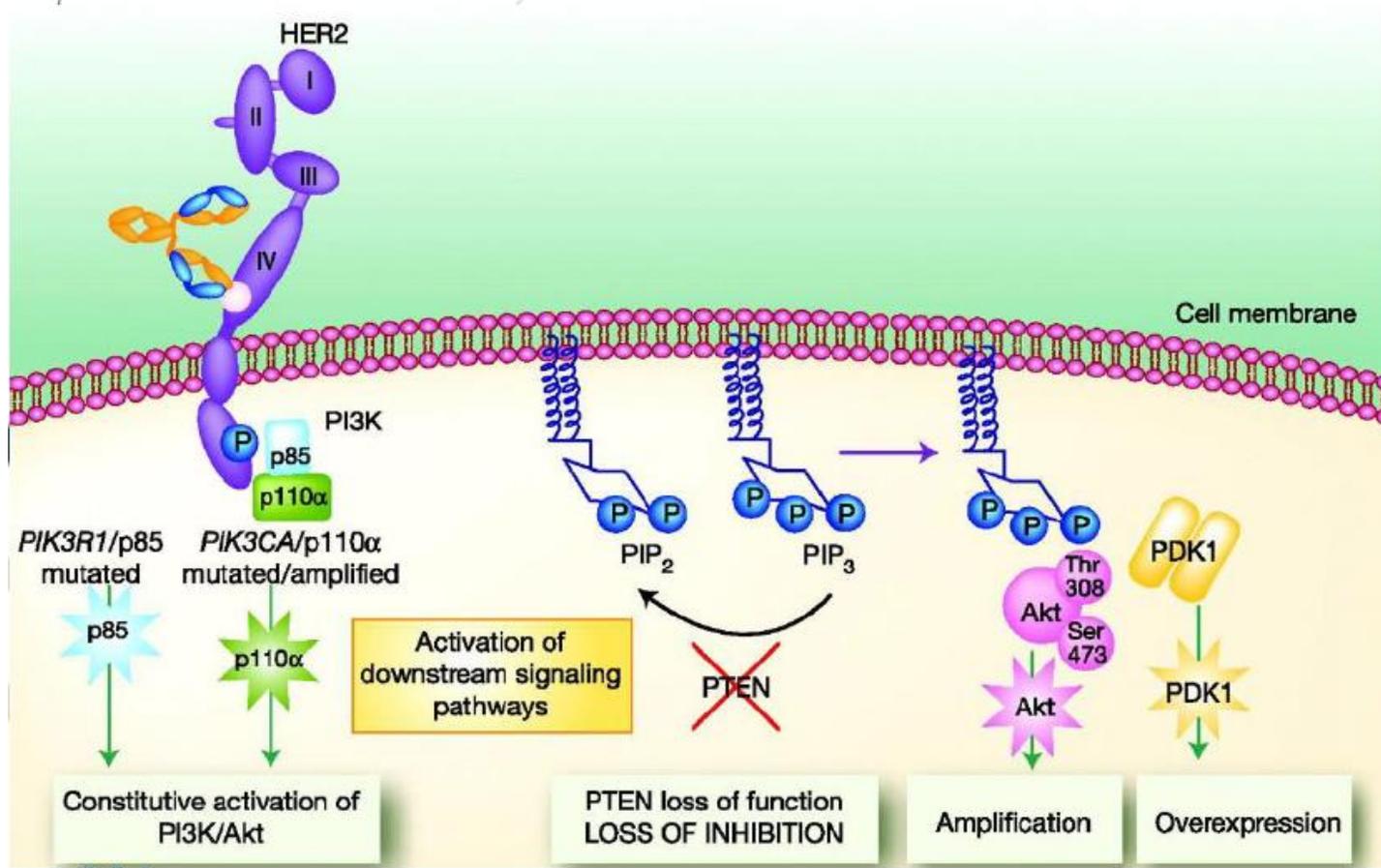
## 2.Mascheramento dell'Epitopo

CD44

Mucina

nascondono l'accesso  
che viene ostacolato

## Segue....Resistenza



3. Attivazione della segnalazione a valle di HER2.

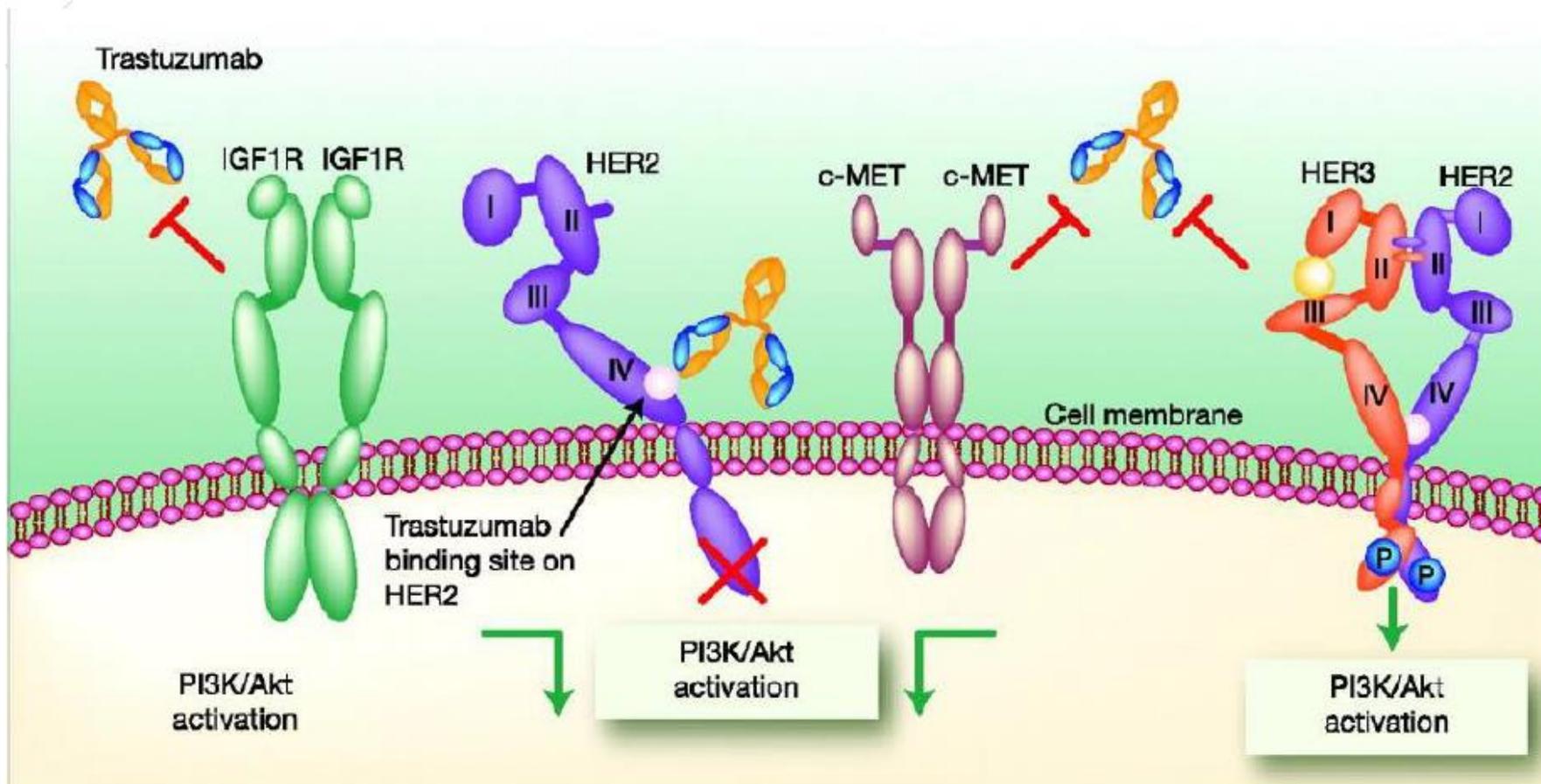
Perdita di PTEN

Mancata inibizione di PI3K

Up-regulation della via PI3K/AKT

Mutazione/amplificazione della via PI3K/Akt

Segue...Resistenza



4. Attivazione di vie di segnalazione alternative

**IGF1R**

Compensa l'inibizione indotta

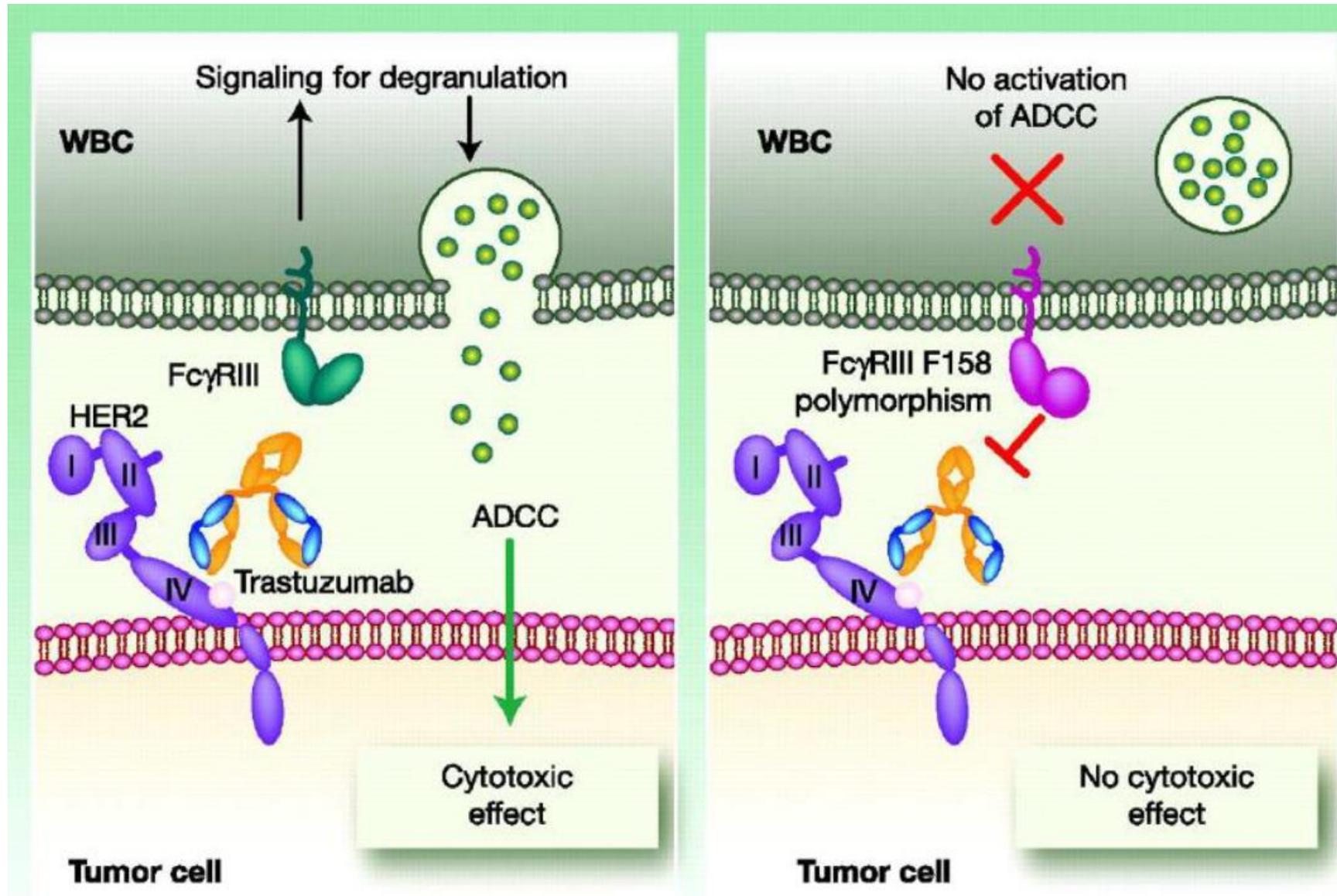
**c-Met**

coespresso con HER2, attiva AKT

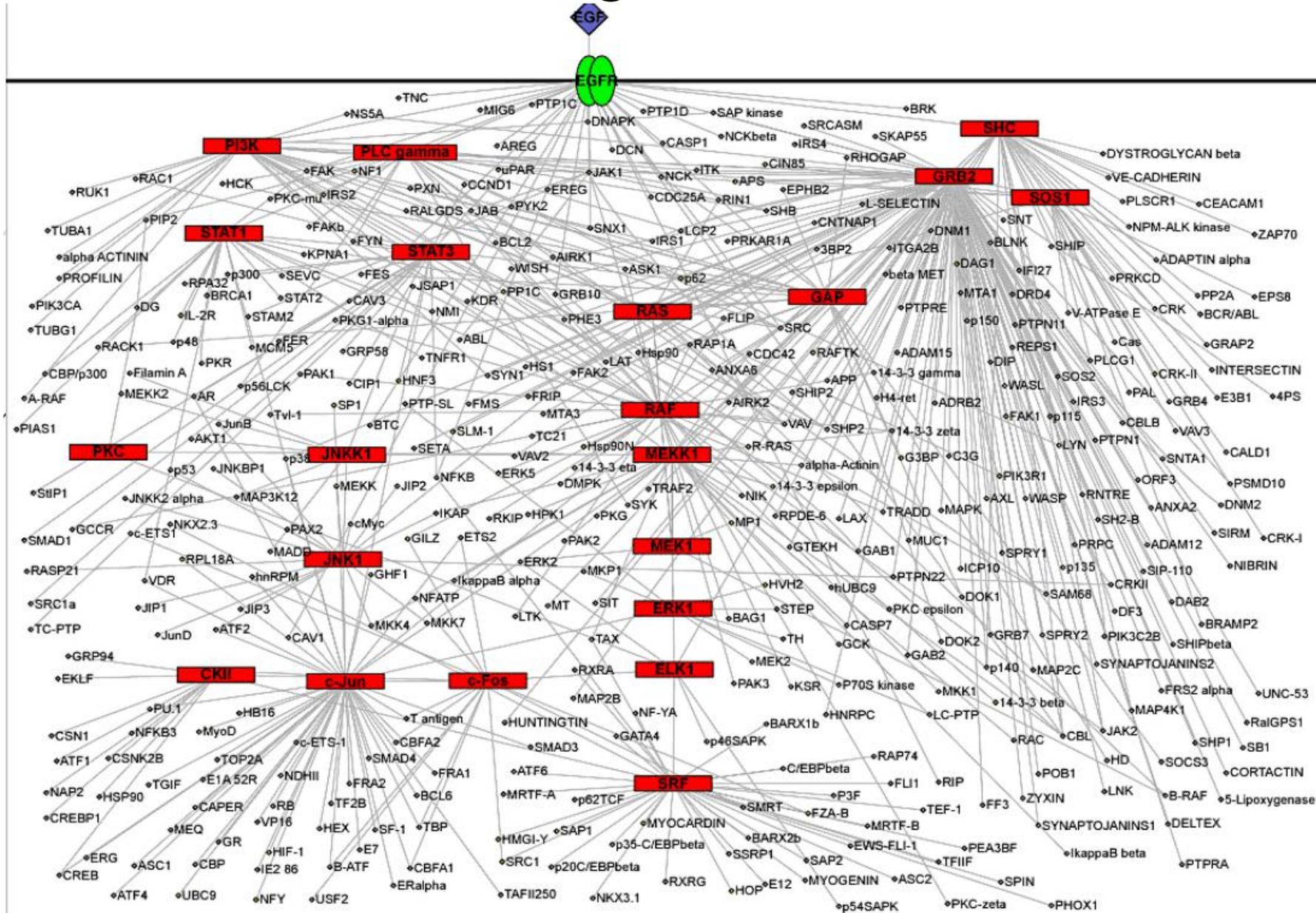
**HER2/HER3**

non agisce sull'eterodimero

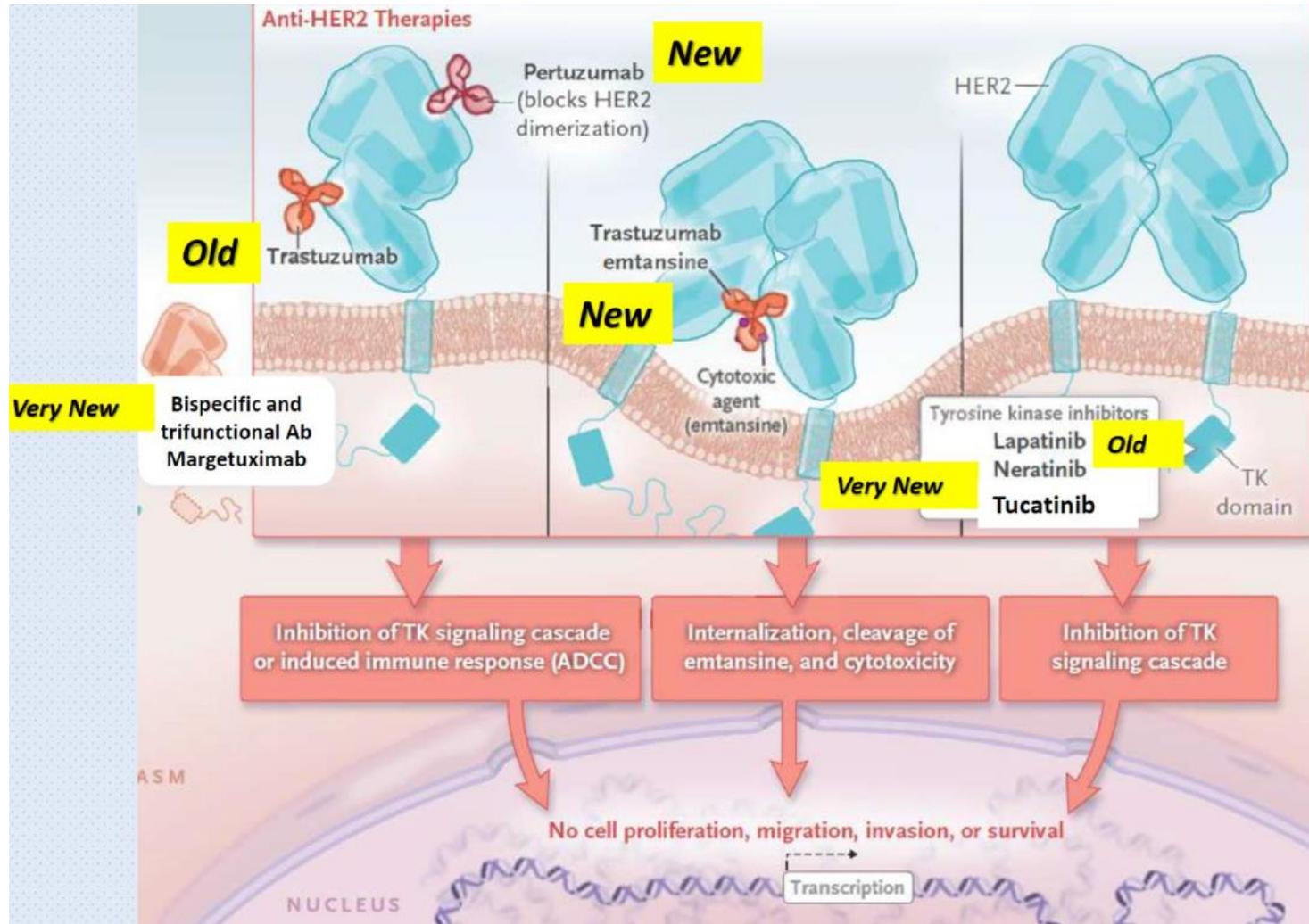
# Segue... Mancata attivazione dei meccanismi immuno-mediati



# Vie di segnalazione di EGFR



## Nuovi farmaci Anti HER2:



**Margetuximab**  
maggior sensibilità

**Pertuzumab**  
Blocca la dimerizz

**Trastuzumab-Emtansine**  
Coniugato farmaco-anticorpo

**Tucatinib**

- I farmaci contro l'angiogenesi si dividono in due grandi classi: quelli che bloccano la formazione dei nuovi vasi sanguigni (farmaci anti-angiogenici veri e propri) e quelli che invece provocano la rapida distruzione dei vasellini sanguigni già presenti (farmaci antivascolari).
- Uno dei più utilizzati è il Bevacizumab (che fa parte della prima categoria). Con questo farmaco, usato in combinazione con la chemioterapia tradizionale, si sono ottenuti risultati significativi nei pazienti con tumore del colon avanzato.

# Inibitori angiogenesi

Folkman nel 1971 ha aperto il campo della terapia antiangiogenetica ipotizzando che l'induzione della formazione dei nuovi vasi fosse un tratto essenziale della patologia neoplastica.

Le cellule cancerose secernono fattori angiogenetici che inducono la formazione di nuovi vasi che assicurano il flusso di sostanze al tumore. Tali fattori includono

VEGF

FGR

TGFbeta

PDGR

In molti modelli animali il blocco di queste molecole arresta la crescita del tumore.

Un ulteriore meccanismo è stato proposto da Jain (2009). I capillari tumorali hanno una elevata permeabilità con conseguente aumento della pressione interstiziale. Ciò inibisce gli scambi sanguigni nei tessuti. Gli Ab anti VEGF normalizzano la pressione interstiziale e migliorano gli scambi. Aumentando anche la capacità dei farmaci antineoplastici di raggiungere il tumore. Tale ipotesi sembra convalidata dalla sinergia osservata quando la chemioterapia citotossica è combinata con anticorpi anti VEGF

Tre classi di sostanze hanno come bersaglio VEGFR

mAB bevacizumab

Recettore solubile esca, aflibercept (in studio)

Inibitori della TK di VEGFR, sunitinib

## *Talidomide*

La Talidomide viene impiegata di norma nel trattamento del mieloma recidivante.

Si ritiene che la Talidomide agisca arrestando la crescita di nuovi vasi sanguigni promossi dal tumore.

Gli effetti indesiderati della Talidomide comprendono: costipazione, stato di sonnolenza, trombolisi venosa profonda e neuropatia periferica.

Poiché la Talidomide può causare difetti alla nascita, il farmaco non dovrebbe essere somministrato nelle donne in gravidanza e le donne attive sessualmente che assumono Talidomide dovrebbero far uso di metodi anticoncezionali.

## *Lenalidomide*

La Lenalidomide è strutturalmente simile alla Talidomide. Trova indicazione nel trattamento dei pazienti con anemia trasfusione-dipendente dovuta a sindromi mielodisplastiche a basso rischio o a rischio intermedio associate a delezione 5q con o senza altre anomalie citogenetiche.

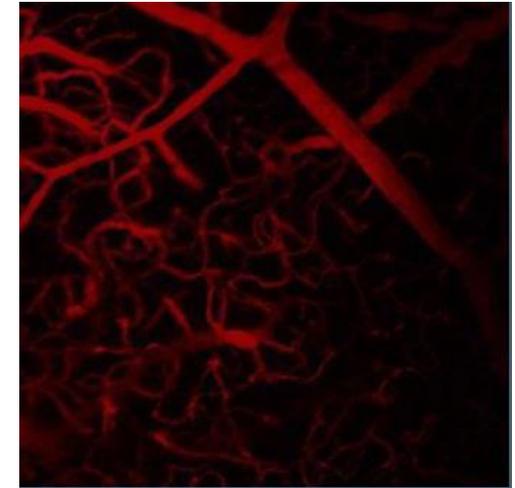
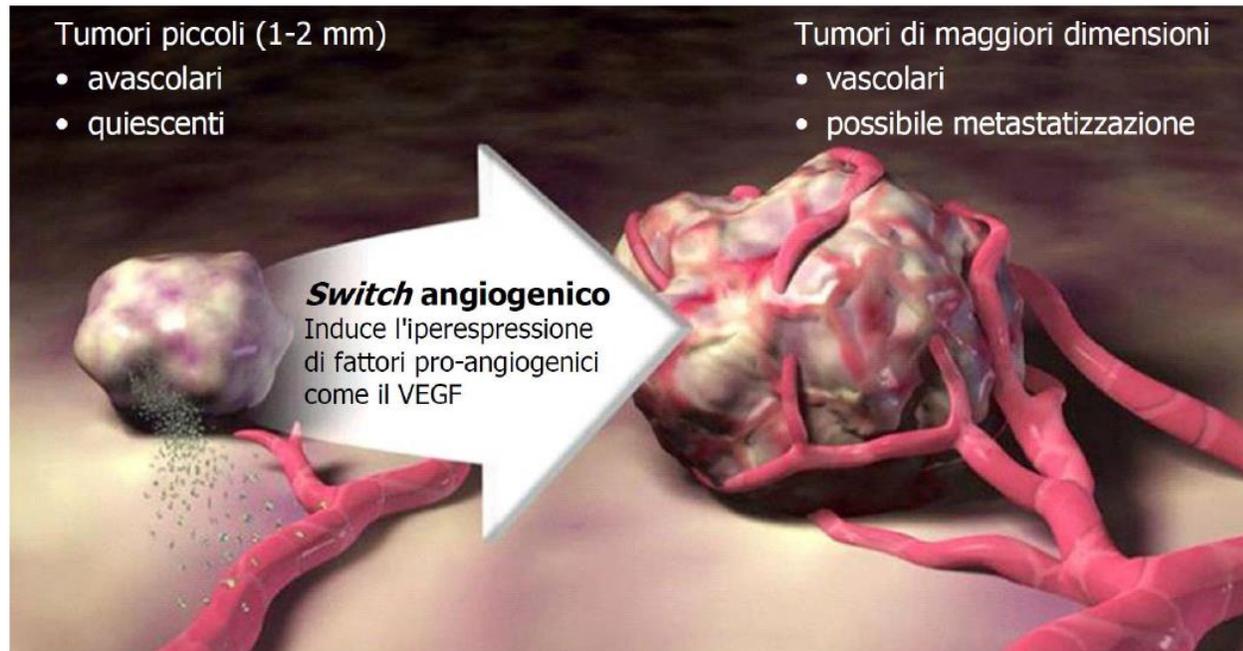
Non è noto se la Lenalidomide causi difetti alla nascita. Sono in corso studi su animali per accertare se la Lenalidomide assunta in gravidanza abbia un effetto teratogeno.

Oltre al black box warning riguardante l'esposizione fetale, l'FDA ha imposto altri 2 black box warning:

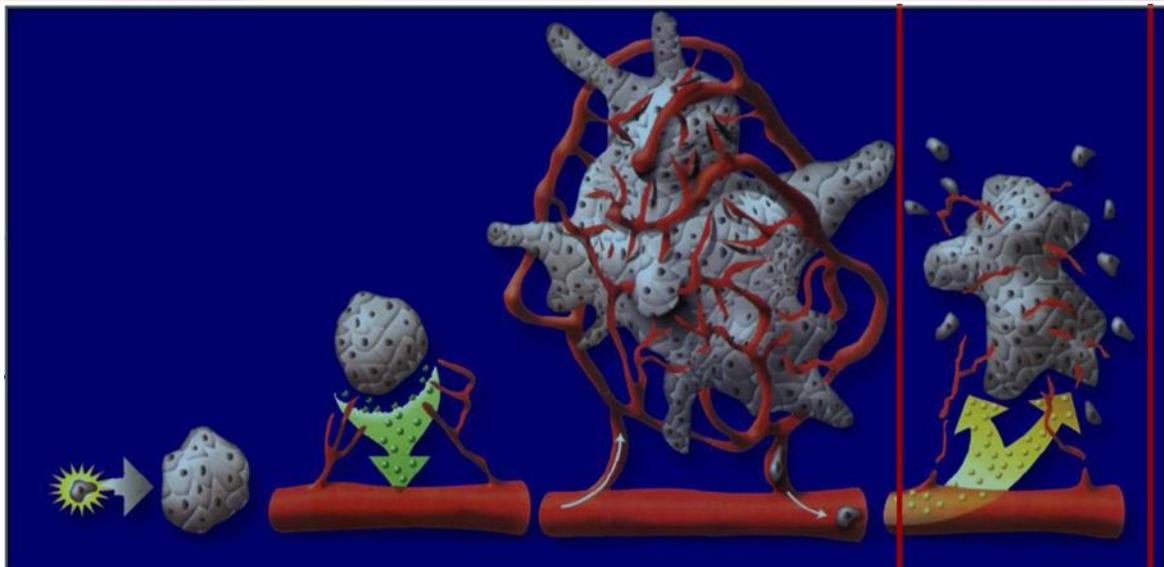
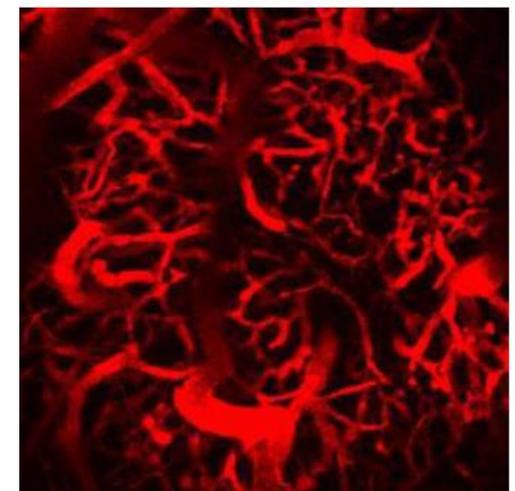
- potenziale necessità di abbassare il dosaggio qualora si abbia soppressione della conta ematica;
- 
- aumentato rischio di trombosi.

I più comuni effetti indesiderati riportati con Lenalidomide comprendono trombocitopenia, neutropenia, diarrea, prurito, rash, fatica.

# NEOANGIOGENESI terapia anti-VEGF



Tessuto normale  
tessuto tumorale



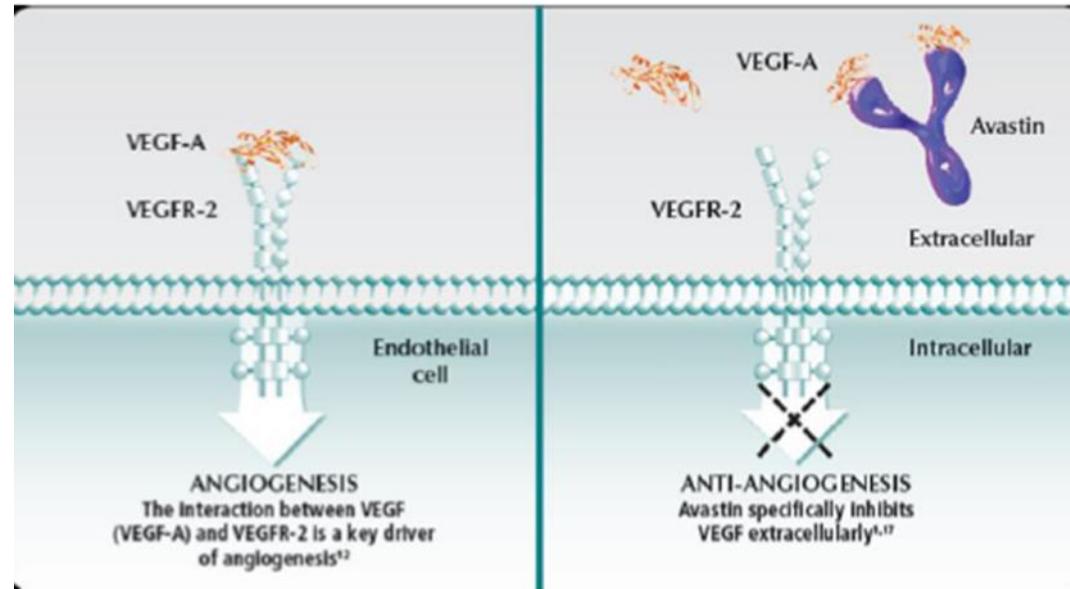
# BEVACIZUMAB anticorpo ANTI-VEGF A

umanizzato 93% umano, 7% murino

Monoterapia: reni, neuroblastoma

Ass. con Chemioterapici: TestaCollo, polmone, seno

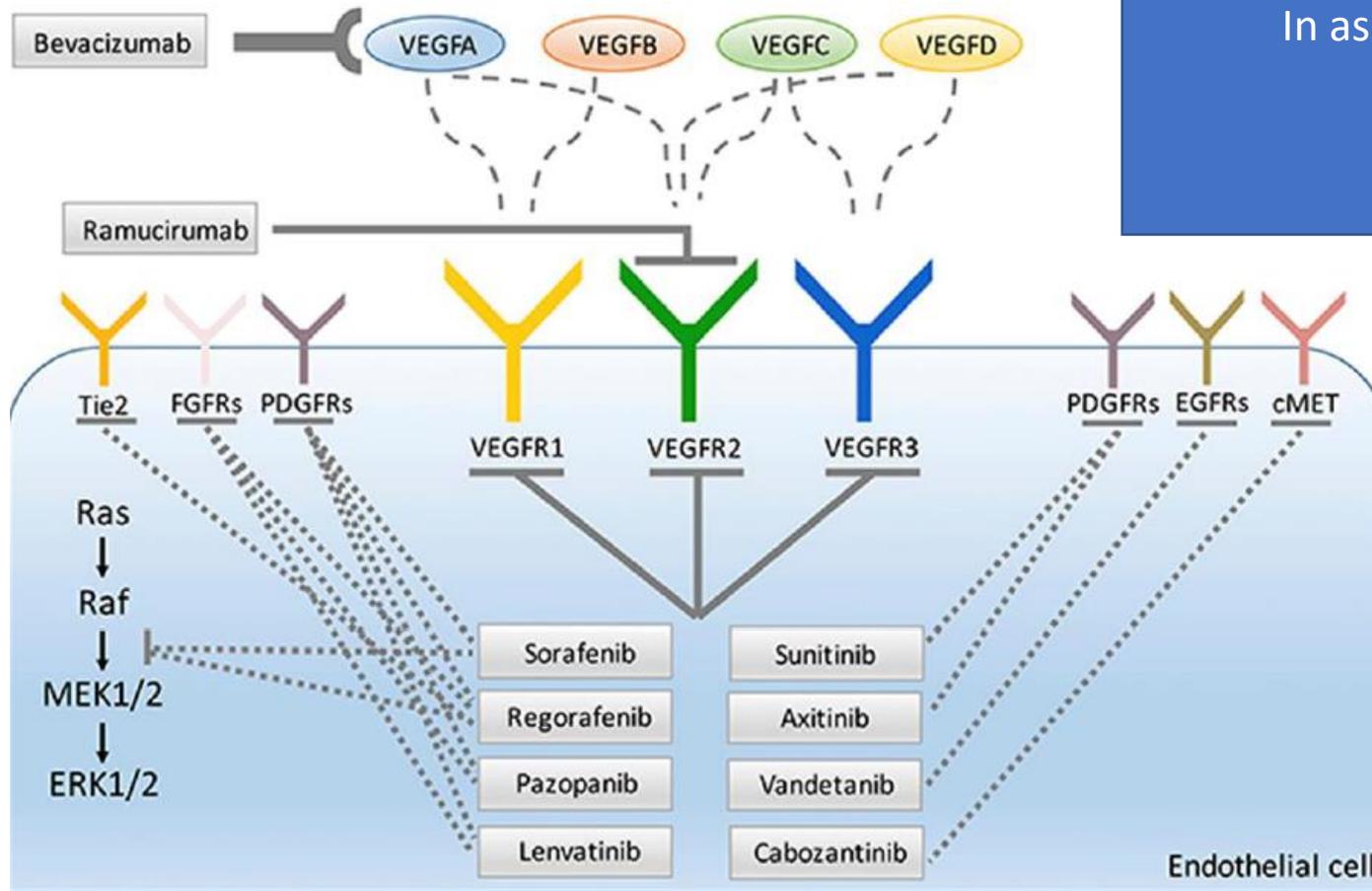
Ben tollerato



Rischio: terapia antiangiogenica ....Elevata ipossia.....stimolazione di HIF-1,.....

Come conseguenza: aumento geni metastasi, aumento geni invasività, aumento geni proangiogenesi.

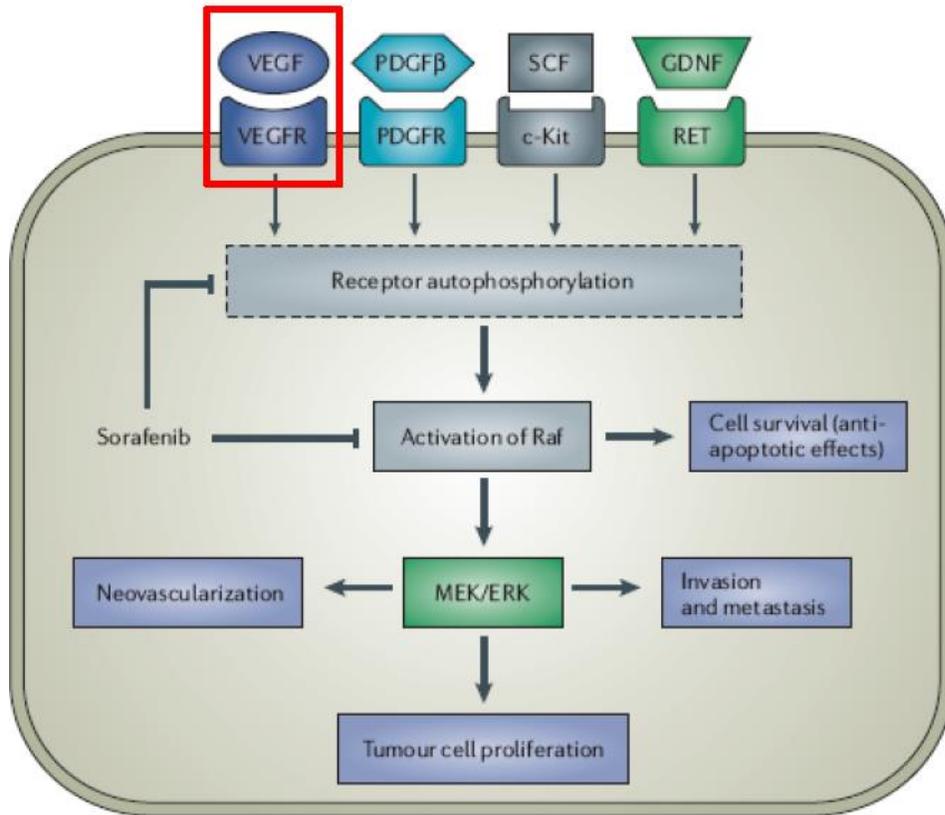
# Anti-VEGFR2 RAMUCIRUMAB



In associazione con chemioterapici:  
Tumore Testacollo  
Polmone  
Gastrico

# Terapia ANTI-VEGF TKI multitarget

## SORAFENIB



Vantaggi: maggior compliance

Minori interazioni

Minor numero di farmaci assunti

- **Terapie biologiche**

Con il termine terapia biologica si intende qualsiasi trattamento oncologico diretto verso una caratteristica ben definita del tumore, che lo differenzia dal tessuto sano di origine. Sono terapie mirate alle alterazioni tipiche tumorali. Possiamo distinguere diverse categorie all'interno di questo tipo di terapie.

- Le principali sono:
- gli immunoterapici e vaccini,
- la terapia anti-angiogenica,
- gli inibitori di fattori di crescita tumorale e la terapia genica

Gli immunoterapici sono farmaci che hanno lo scopo di stimolare l'immunità del paziente per contrastare la crescita tumorale con un attacco di tipo immunologico. Il loro obiettivo lo raggiungono stimolando l'attività immunitaria dell'organismo. Questa può essere di due tipi: anticorpale, cioè la cosiddetta immunità sierologica; oppure immunità cellulo mediata, che è stimolata attivando i linfociti o macrofagi o cellule dendritiche.

## **I farmaci più diffusi all'interno**

di questa categoria sono l'Interferone di tipo alfa e l'Interleuchina 2. L'Interferone è prescritto per il trattamento di alcune patologie neoplastiche, tra le quali il cancro del rene, il melanoma e anche per alcune forme di linfoma e di leucemia. L'Interleuchina 2 per il melanoma e il carcinoma renale metastatico.

Per i vaccini esistono diverse strategie;

la più usata è quella di prelevare cellule tumorali dal paziente, coltivarle in vitro e modificarle in modo da renderle più facilmente attaccabili dal sistema immunitario. A questo punto le cellule vengono re-iniettate nell'organismo per stimolare una risposta di tipo immunitario. I tentativi terapeutici si fanno prevalentemente per il melanoma, i tumori del rene e i tumori del colon.

## **I due nuovi antitumorali**

"Nemorubicina e Brostallicina sono due nuovi antitumorali diretti contro neoplasie rare, ma molto aggressive"

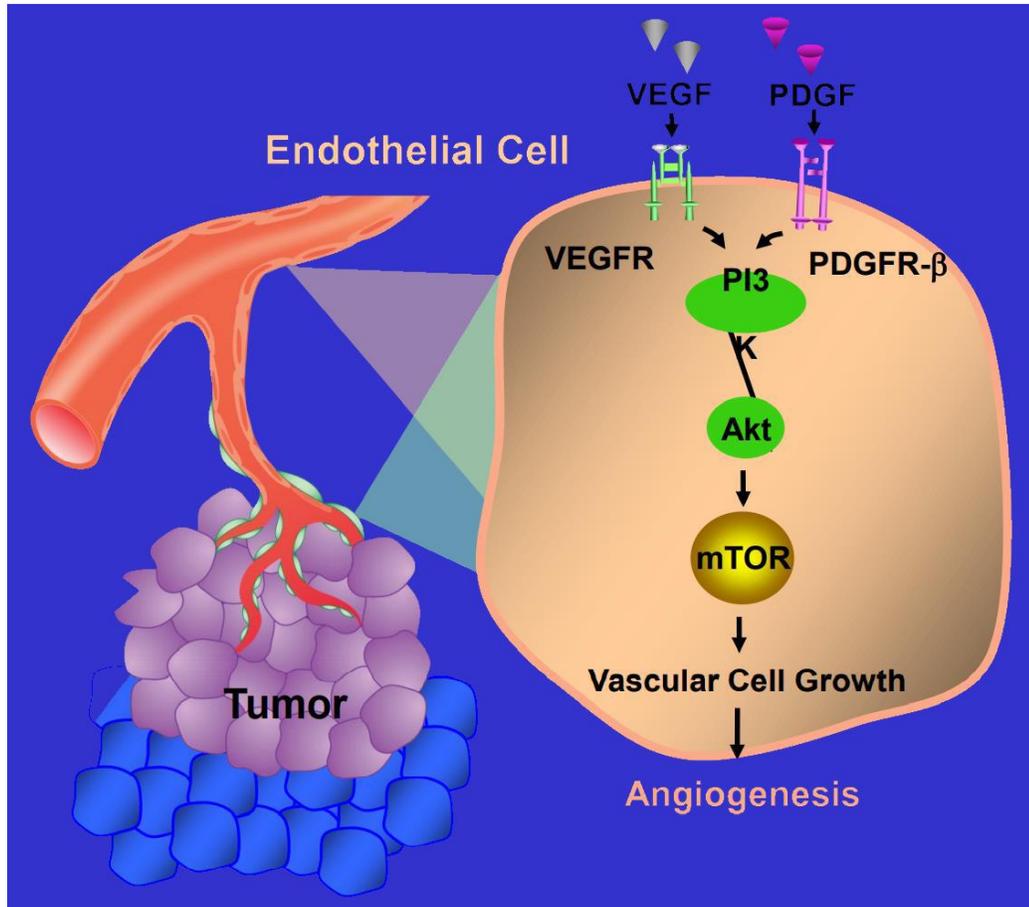
Tuttora esiste l'esigenza di identificare antitumorali più efficaci e meglio tollerati. Per questa tipologia di tumori le terapie attualmente in uso sono insufficienti sia per il numero limitato di molecole disponibili, che per la loro scarsa efficacia. Le due molecole si sono dimostrate efficaci e ben tollerate in un'ampia serie di modelli sperimentali e dopo essere state caratterizzate in studi preclinici, sono ora in studio nei pazienti oncologici. Sono otto le strutture cliniche coinvolte negli studi clinici sull'epatocarcinoma; mentre per i sarcomi è in corso, in collaborazione con l'Eortc (European Organisation for Research and Treatment of Cancer), uno studio che coinvolge 24 centri ospedalieri in Europa e 19 centri in Italia.

I risultati promettenti ottenuti negli studi clinici condotti ad oggi nelle menzionate patologie di nicchia, hanno permesso di ottenere il riconoscimento di “Orphan Drug” per entrambi i prodotti. I due nuovi antitumorali si differenziano per indicazione e modalità di somministrazione.

Nemorubicina è indicata per il trattamento loco-regionale del tumore primario del fegato,

mentre Brostallicina trova un’applicazione nella terapia sistemica dei tumori dei tessuti molli, in particolare dei sarcomi. Entrambe le molecole sono attualmente in sperimentazione clinica (studi di fase I-II).

# Angiogenesi e Inibitori di mTOR



**SIROLIMUS**

IMMUNOSOPPRESSORE

**EVEROLIMUS**

SENO, ENDOCRINO, INTESTINO,  
STOMACO, PANCREAS, POLMONI, RENE

**TEMSIROLIMUS**

CARCINOMA RENALE E LINFOMI

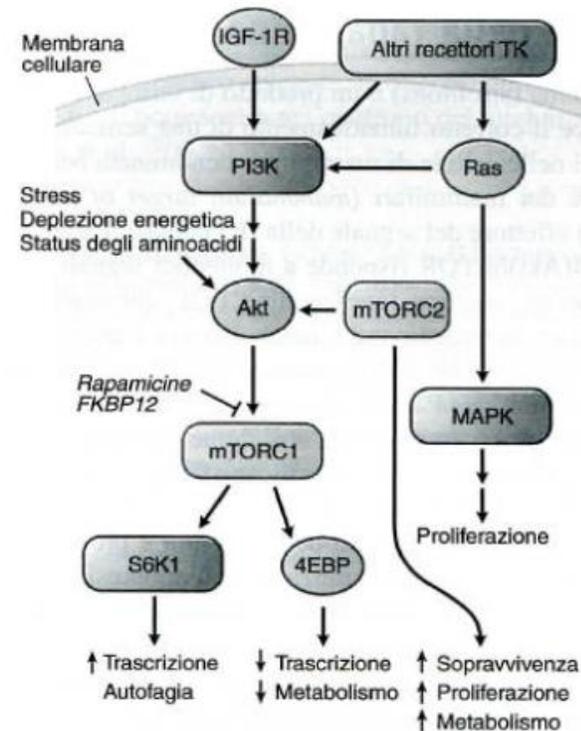
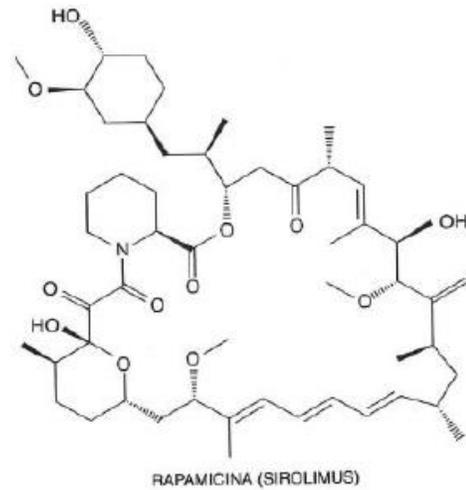
# Inibitori mTOR

mTOR (mammalian target of rapamycin) e' una Ser/Thr kinasi. mTOR e' un effettore della via IP3K/Ark/mTOR che risponde a molteplici fattori di crescita (insulina, interleuchine, EGF).

Le cells tumorali mostrano frequentemente alterazioni di questa via che contribuiscono alla perdita del controllo della crescita e all'aumento della sopravvivenza per riduzione della apoptosi.

Rapamicina viene utilizzata da tempo per l'immunosoppressione post trapianto.

Piu recentemente inibitori di mTOR hanno trovato impiego come antitumorali



# EVEROLIMUS SIROLIMUS → rapamicina

Somministrazione iv. Emivita 30 ore. Metabolismo epatico CYP3A4

Usi terapeutici:

Carcinoma renale

Linfoma a cellule mantellari

Tossicità:

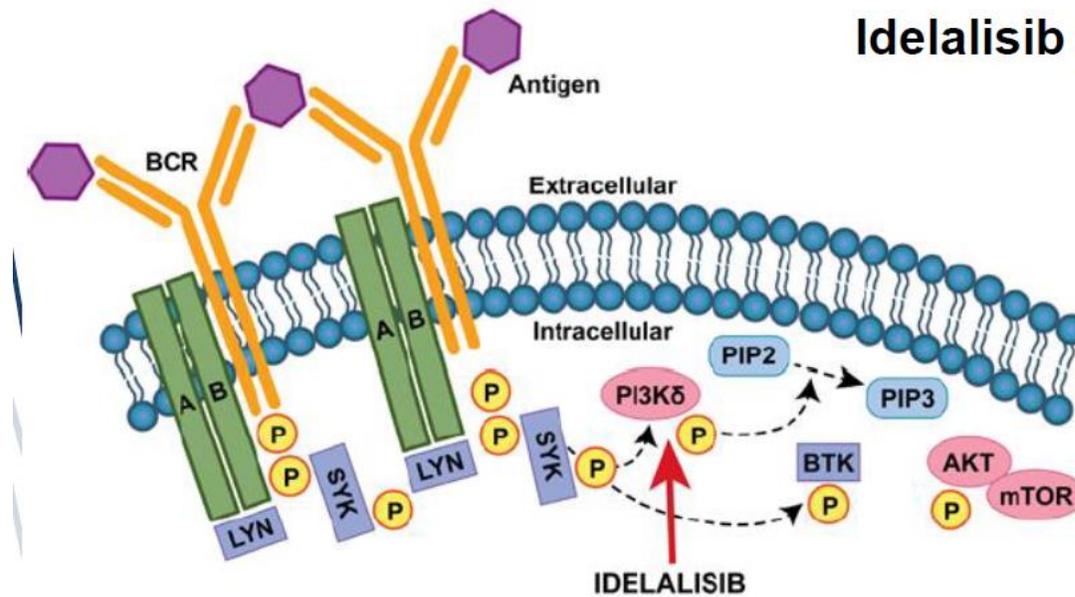
Eruzioni cutanee

Anemia e Affaticamento

Iperglicemia e ipertrigliceridemia

Infiltrati polmonari (con tosse e dispnea sospendere la terapia)

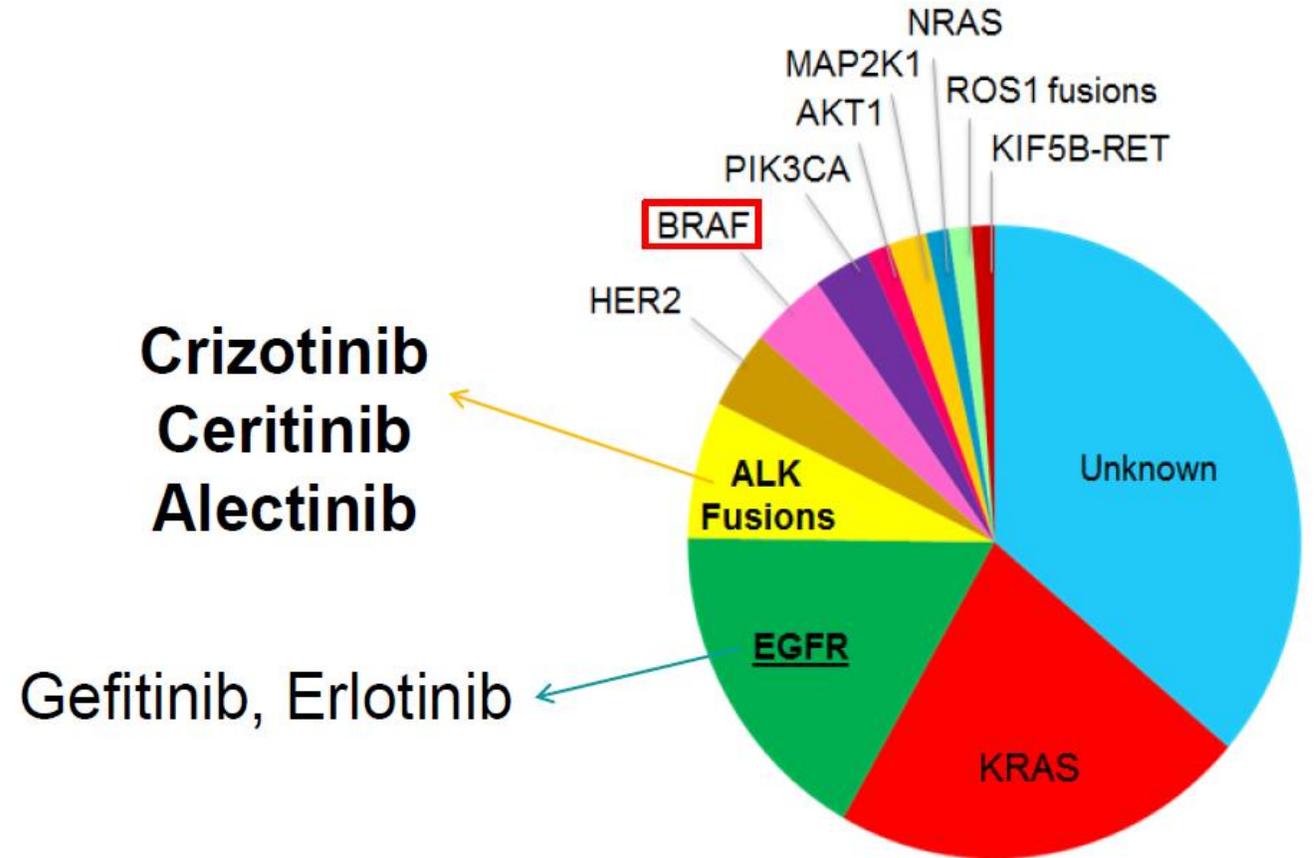
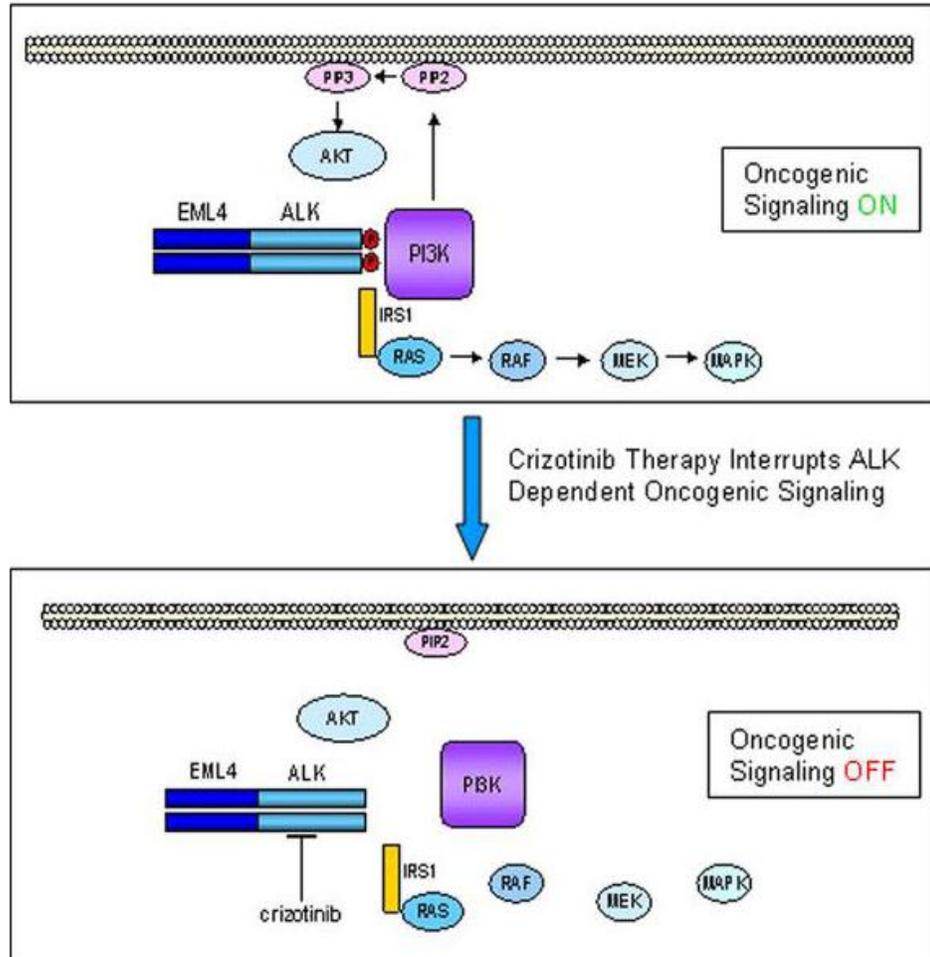
# PATHWAY PI3K



**Idelalisib** → selettivo PI3K $\delta$  (sangue)

**Linfoma follicolare**  
**LLC** in associazione con rituximab

# Nuovi farmaci ALK linfoma anaplastico



## Novità per il Melanoma

- Vemurafenib
- Trametinib
- Cobimetinib

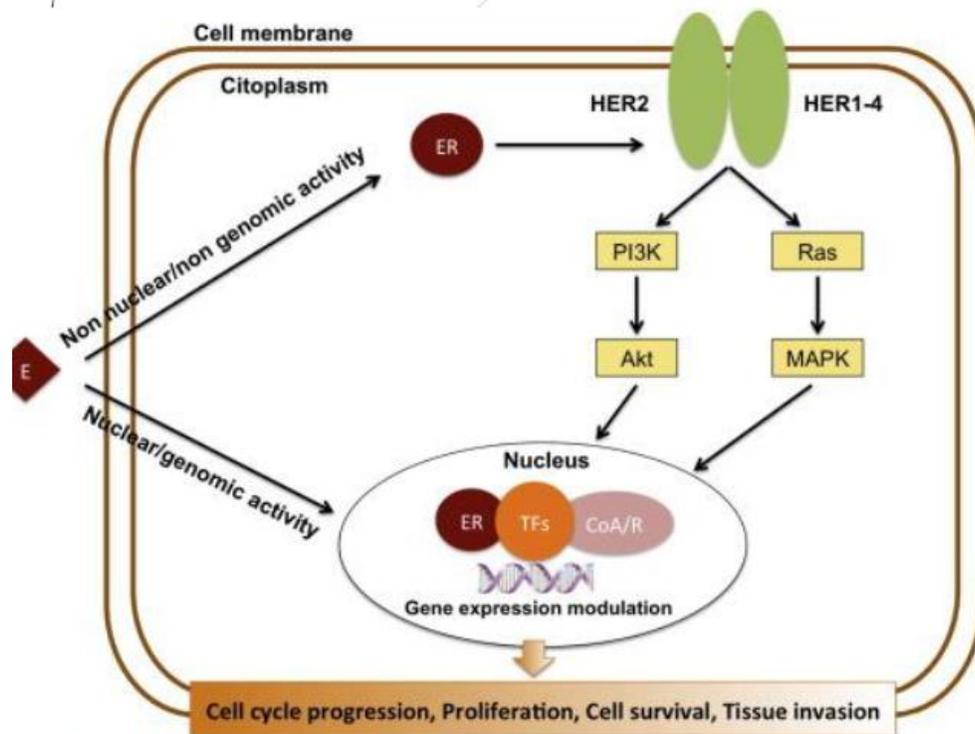
inib. di BRAF nella cascata

RTK → RAS → BRAF → MEK → ERK

che porta alla cellular proliferation

# Terapia antitumorale mirata nei tumori femminili

- T ormono-dipendenti del seno, in presenza di resistenza a Tamoxifene e altri, si possono usare:
- Inibitori di CDK4/6           **Palbociclib, Ribociclib, Abemaciclib**
- Inibitori di mTOR           **Everolimus, Temsirolimus**



# Terapia antitumorale mirata nel tumori ormono-dip della prostata

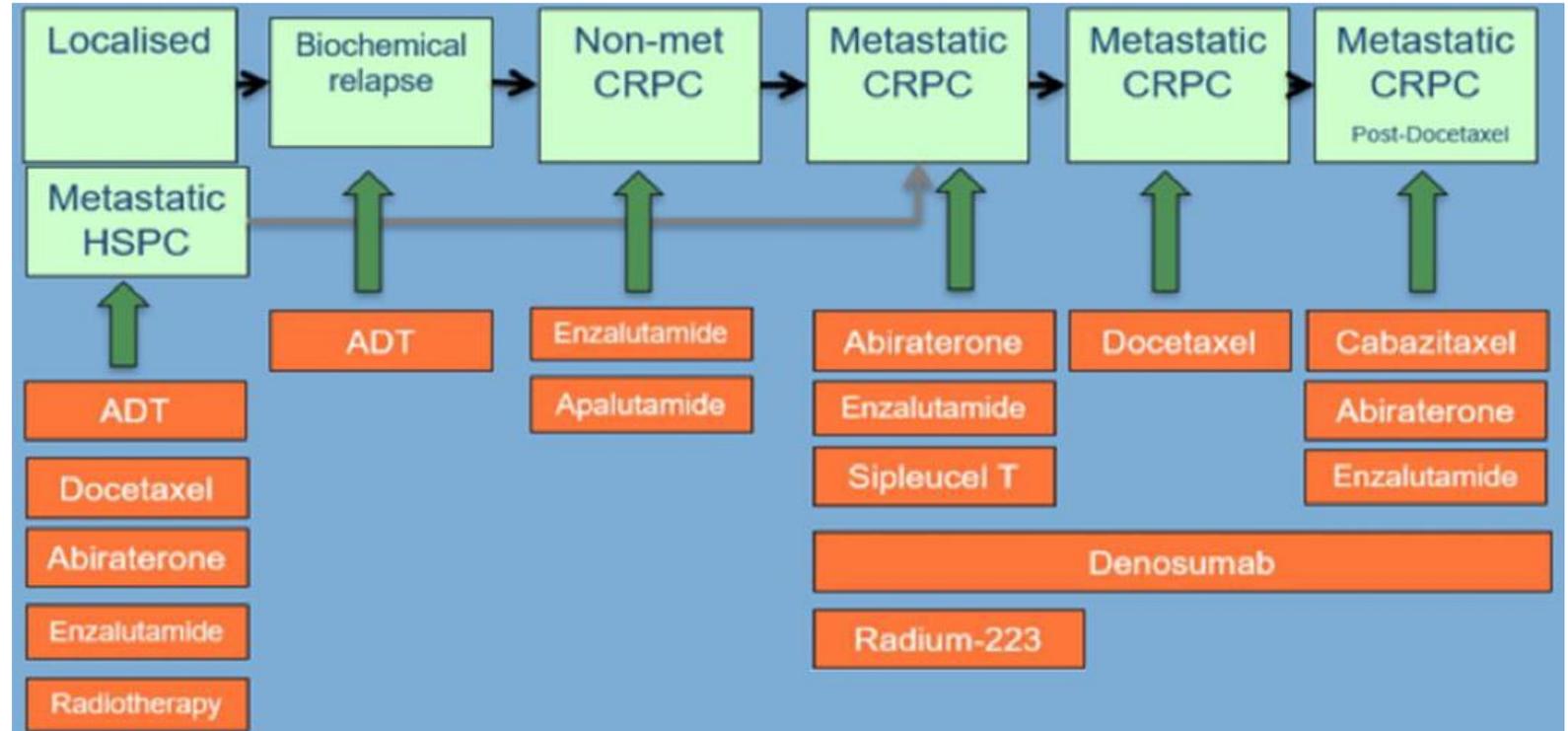
Farmaci Anti-Androgeni 2°gen.

**Enzalutamide**  
**Apalutamide**

**Abiraterone**  
*(inib Idrolasi Cyp17A)*

**Denosumab**  
*(in pres di metastasi ossee)*

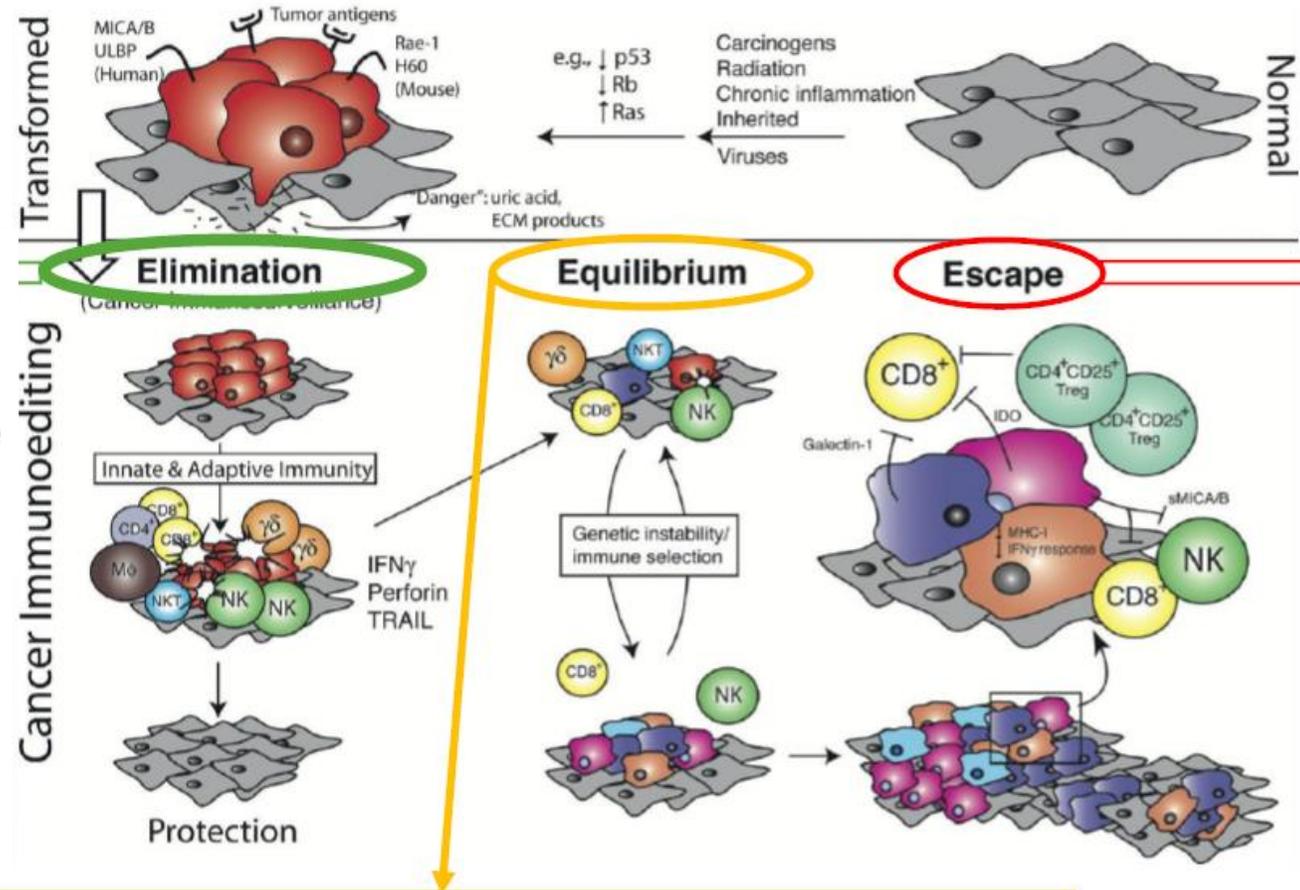
**SIPULEUCEL-T**



Vaccino terapeutico in cui cellule dendritiche del paziente vengono utilizzate ed istruite a riconoscere i PAP Fosfatasi acida prostatica

# Immunoterapia: 3 fasi dell'immunità nel cancro

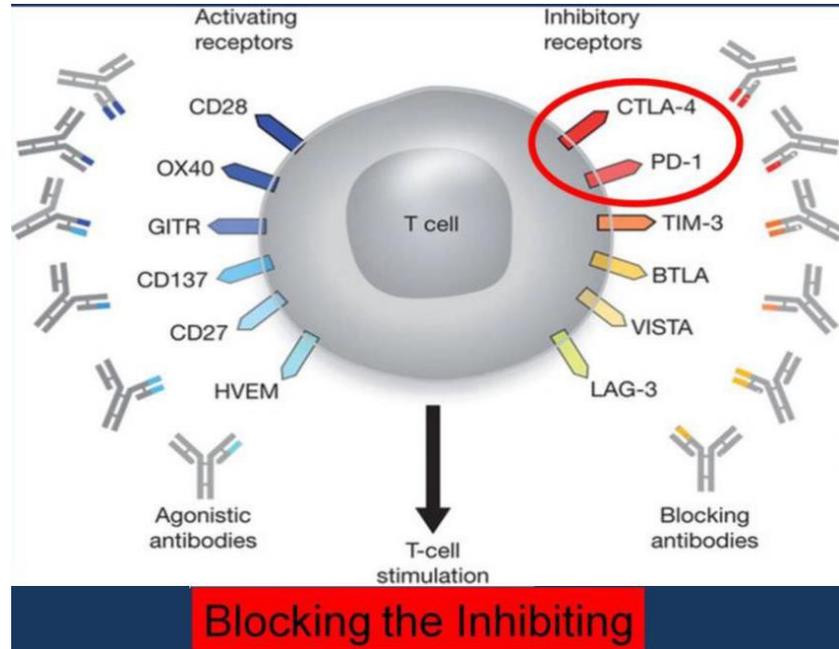
**Fase di eliminazione:** le cellule tumorali sono identificate e distrutte efficacemente dal sistema immunitario.



**Fase di fuga:** il sistema immunitario non è in grado di controllare la crescita del tumore  
→ le cellule tumorali si sono evolute e hanno acquisito la capacità di eludere la risposta immunitaria e continuano a proliferare e a diffondersi.

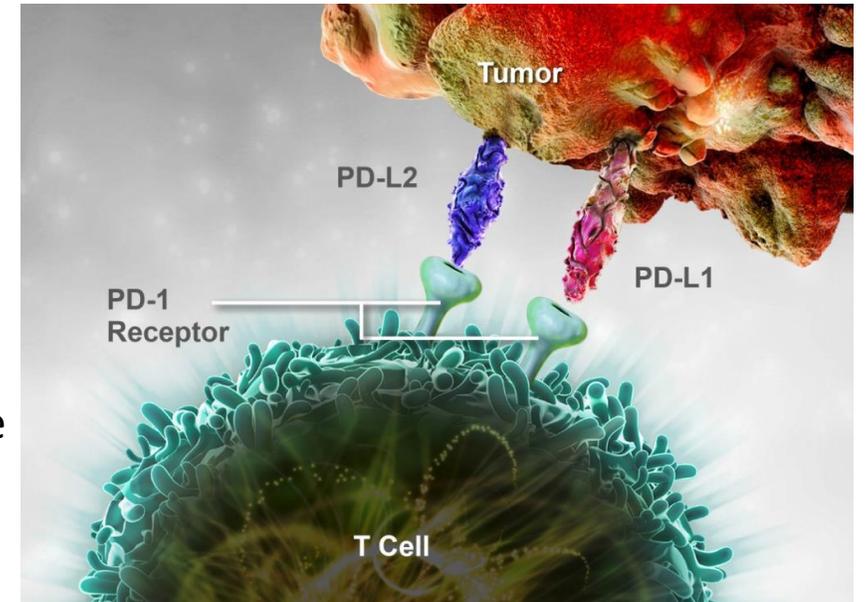
**Fase di equilibrio:** il sistema immunitario non è in grado di eliminare completamente tutte le cellule tumorali, ma è in grado di controllare o prevenire ulteriori crescite.

# Active immunotherapy



Proteine PD-L1  
PD-L2

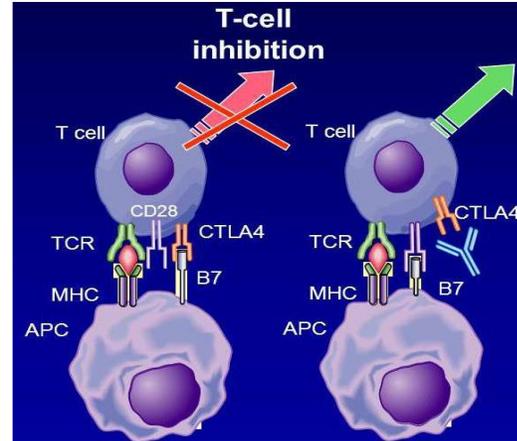
Inibiscono l'attivazione  
delle cellule T



# Immunoterapia e melanoma

## IPIILIMUMAB

Meccanismo: anti CTLA4



### Tossicità:

Eventi avversi immunocorrelati

- **GI** (diarrea, dolore addominale, sangue/muco feci, calo appetito, perforazione intestinale)
- **Epatica**
- **Cute** (rush, prurito)
- **Reazioni neurologiche gravi** (rare)
  - Guillain-Barrè fatale 1%
  - Miastenia grave <1% (alti dosaggi, studi clinici)

### Anti PD1

#### PEMBROLIZUMAB

MONOTERAPIA per melanoma, linfoma non Hodgkin, NSCLC

Eff. Collaterali: effetti GI, cutanei, polmonite interstiziale, epatiti, insuff. Renale

#### NIVOLUMAB

monoterapia e in assoc.con Ipilimumab per melanoma metastatico, NSCLC,

K testa-collo, linfoma non Hodgkin

Eff. Collaterali: effetti GI, cutanei, polmonite interstiziale, endocrinopatie

### Anti PD-L1

#### ATEZOLIZUMAB, DURVALUMAB, AVELUMAB

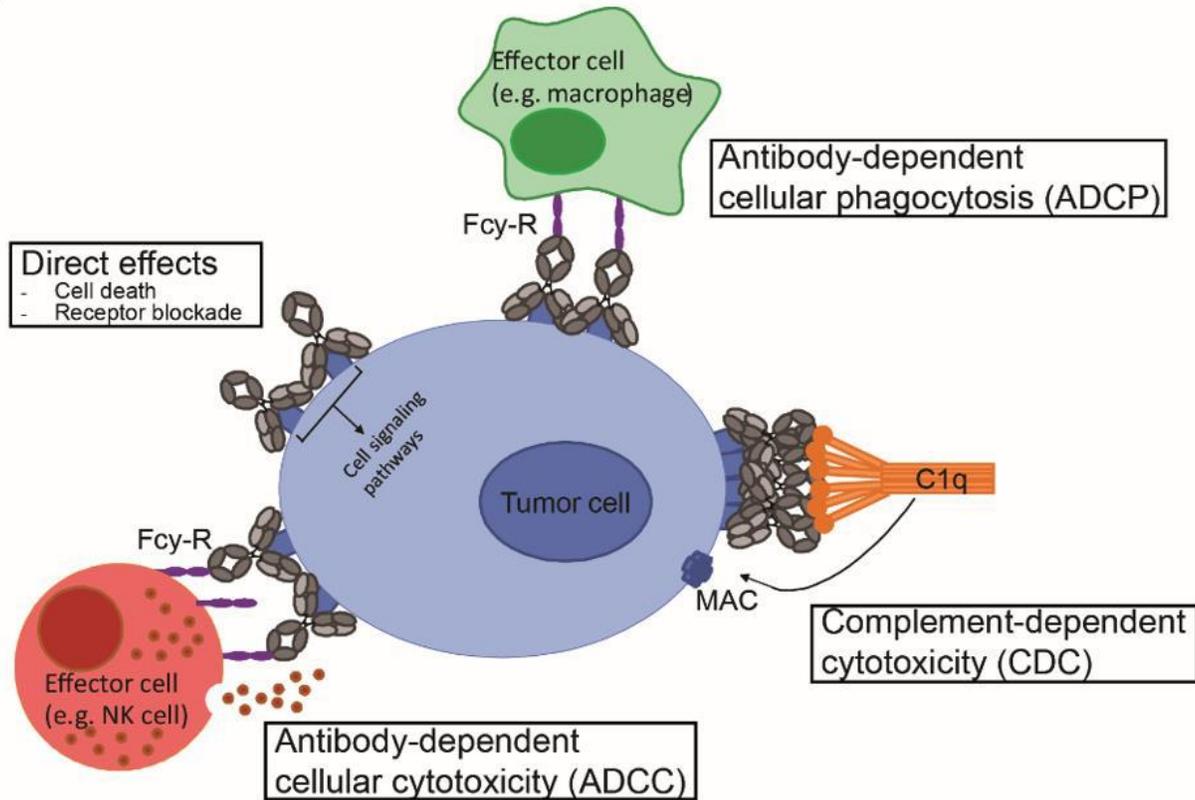
per K uroteliale, NSCLC, K al seno triplo negativo

(no terapia mirata poiche noHER2, no ER, no PR)

Tox: immuno correlati, GI, cutanei, epatiti, polmoniti, pancreatiti, miocarditi, endocrinopatie)

# Passive immunotherapy

Anticorpi monoclonali citotossici



Anti CD20

## OFATUMUMAB

Linfoma non Hodgkin

(infezioni, tachicardia, ipotensione, febbre, astenia, infarto, aritmia, epatiti)

## RITUXIMAB

(riattivazione virus Epatite B, leucoencefalopatia multifocale progressiva → demielinizzazione, debolezza, incoordinazione)

↓  
Malattia autoimmune dopo 6 mesi di tratt.

## Malattie Autoimmuni/inflammatorie

TNF $\alpha$  citochina proinfiammatoria, prodotta da monociti, macrofagi  
In risposta a stimoli, microorganismi e da linfociti B, T, NK e da cell. Tumoral

Il TNF $\alpha$  e' solubile, legato alla membrana

TACE e' il TNF $\alpha$  Converting Enzyme per proteolisi il TNF $\alpha$  e' libero di circolare nel plasma

Induce APOPTOSI, sorveglianza immunitaria come ruolo fisiologico

Come ruolo patologico puo indurre: Infiammazione, artriti reumatiche, Psoriasi, malattia di Chron, sarcoidosi

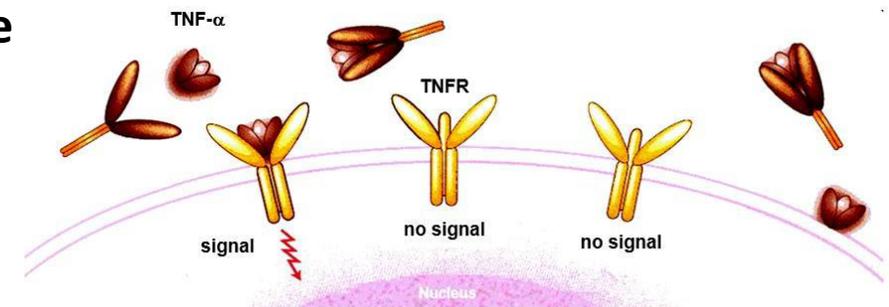
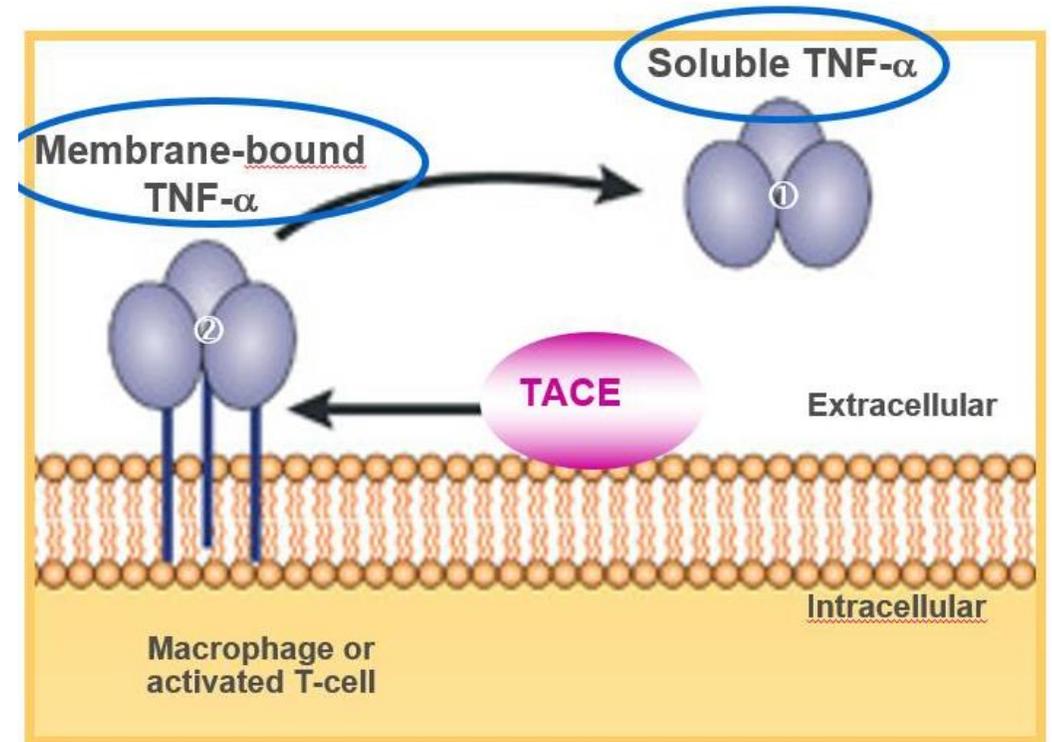
ANTICORPI: INFLIXIMAB, ADALIMUMAB,  
ETANERCEPT, GOLIMUMAB, CERTOLIZUMAB

Indicazioni: **Artrite reumatoide, Psoriasi, Chron, Spondilite anchilosante**

I primi due legano sia il TNF $\alpha$  libero che il legato alla membrana e danno citotossicità  
Il terzo lega solo il TNF $\alpha$  solubile

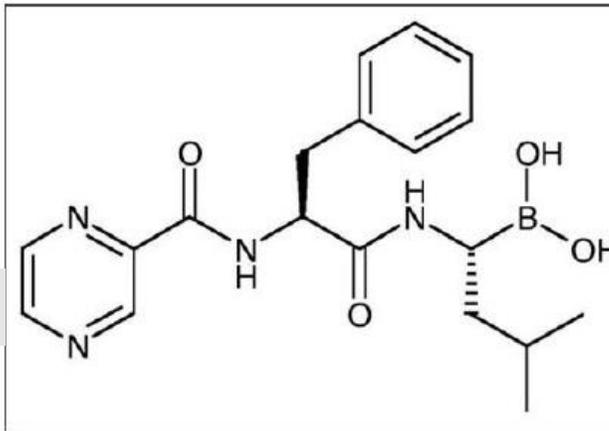
Tox: ridotta sorveglianza immunitaria per infezioni, riattivazione di TBC e Epatite C  
Tumori secondari da linfoma

## Anti-TNF $\alpha$



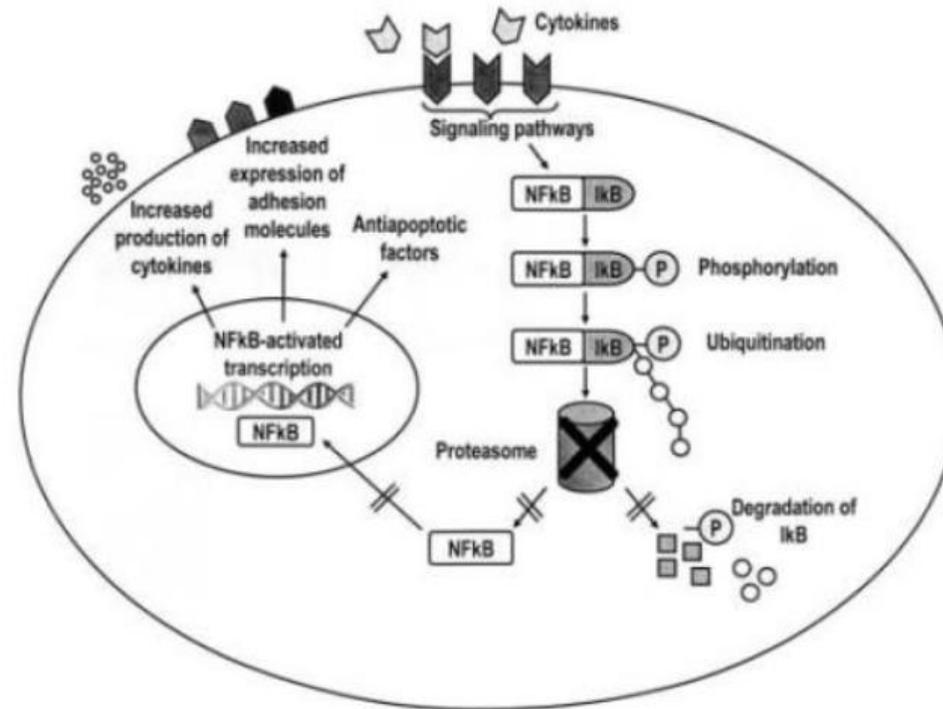
# Inibitori proteosoma

BORTEZOMIB



MoA: inibitore della attività chimotripsino simile del proteosoma. I $\kappa$ B non viene piú degradato sequestrando NF $\kappa$ B nel citoplasma e quindi prevenendo la sua attività antiapoptotica.

Bortezomib sensibilizza le cells tumorali agli agenti citotossici.



Viene somministrato iv 1250mg  
Emivita 24 ore  
Metab. epatico CYP3A4

Usi: mieloma multiplo  
Linfoma  
Anche in associazione  
Doxorubicina  
e desametasone

Toss:  
Trombocitopenia  
Affaticamento  
Neuropatia  
ipotensione

## **Nuove scoperte contro il mieloma multiplo**

I ricercatori del San Raffaele di Milano hanno scoperto un meccanismo che potrà essere sfruttato contro il mieloma multiplo, un grave tumore del midollo osseo.

Tutte le cellule presenti nel nostro corpo hanno un meccanismo naturale che consente loro di eliminare le proteine di scarto prodotte dall'attività cellulare. Se sovraccaricato, questo meccanismo genera stress. Gli studiosi hanno scoperto che questo stress può essere sfruttato nelle cellule tumorali del mieloma multiplo per renderle più sensibili al bortezomib, un nuovo farmaco di recente introduzione, e per disegnare nuove terapie

## *Bortezomib*

Bortezomib è il capostipite di una nuova classe di farmaci antitumorali, noti come inibitori del proteasoma.

La sicurezza e l'efficacia del Bortezomib sono state valutate nei pazienti che avevano ricevuto almeno 2 precedenti terapie e che presentavano progressione della malattia.

In questa popolazione, il 28% dei pazienti ha mostrato una risposta al Bortezomib.

I più comuni eventi avversi riportati con Bortezomib comprendono: nausea, senso di fatica, diarrea, costipazione, cefalea, riduzione dell'appetito, riduzione della conta piastrinica ed eritrocitaria, febbre, vomito e neuropatia periferica.

# Farmaci Epigenetici

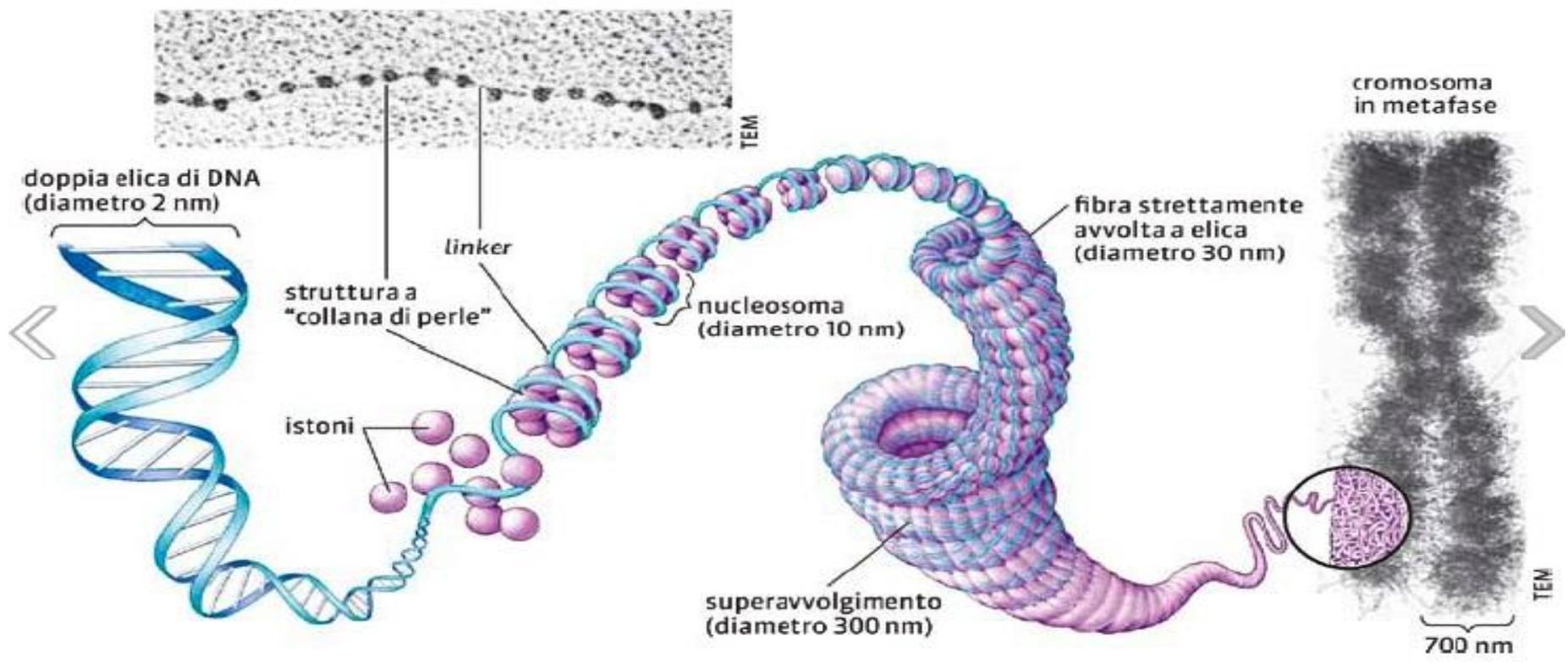
Vorinostat

nel trattamento del linfoma cutaneo a cellule T, avanzato, refrattario

Uno studio pilota di fase IIb in aperto ha valutato Vorinostat ( Zolinza ) nei pazienti con linfoma cutaneo a cellule T, in fase avanzata e refrattario al trattamento.

Il 30% dei pazienti ( 22 di 74 ) trattati con Vorinostat ha risposto al trattamento.

Lo studio ha interessato 74 pazienti con malattia in fase avanzata, che avevano precedentemente fallito in media 3 terapie sistemiche. Ai pazienti è stata somministrata una dose di 400mg una volta al giorno di Vorinostat fino alla progressione della malattia o a tossicità intollerabile, con modificazione del dosaggio in base alla necessità ( 300mg una volta al giorno o 300mg una volta al giorno per 5 giorni alla settimana ).



doppia elica di DNA  
(diametro 2 nm)

struttura a  
"collana di perle"

istoni

linker

nucleosoma  
(diametro 10 nm)

superavvolgimento  
(diametro 300 nm)

fibra strettamente  
avvolta a elica  
(diametro 30 nm)

cromosoma  
in metafase

700 nm

TEM

TEM

### 3 Main epigenetics mechanisms:

1. Histone modifications

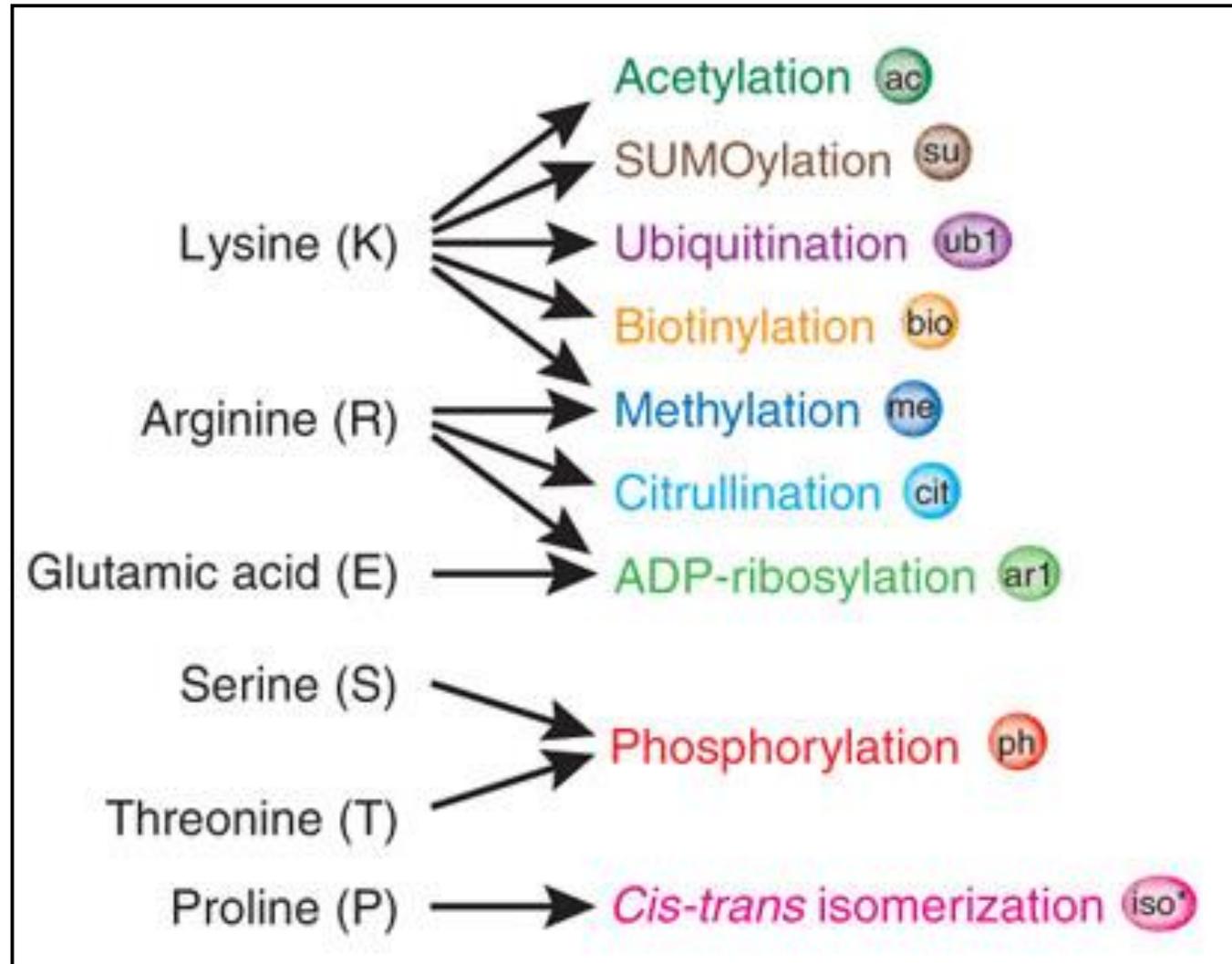
2. DNA methylation

They are **reversible** and **dynamic** also in adults.

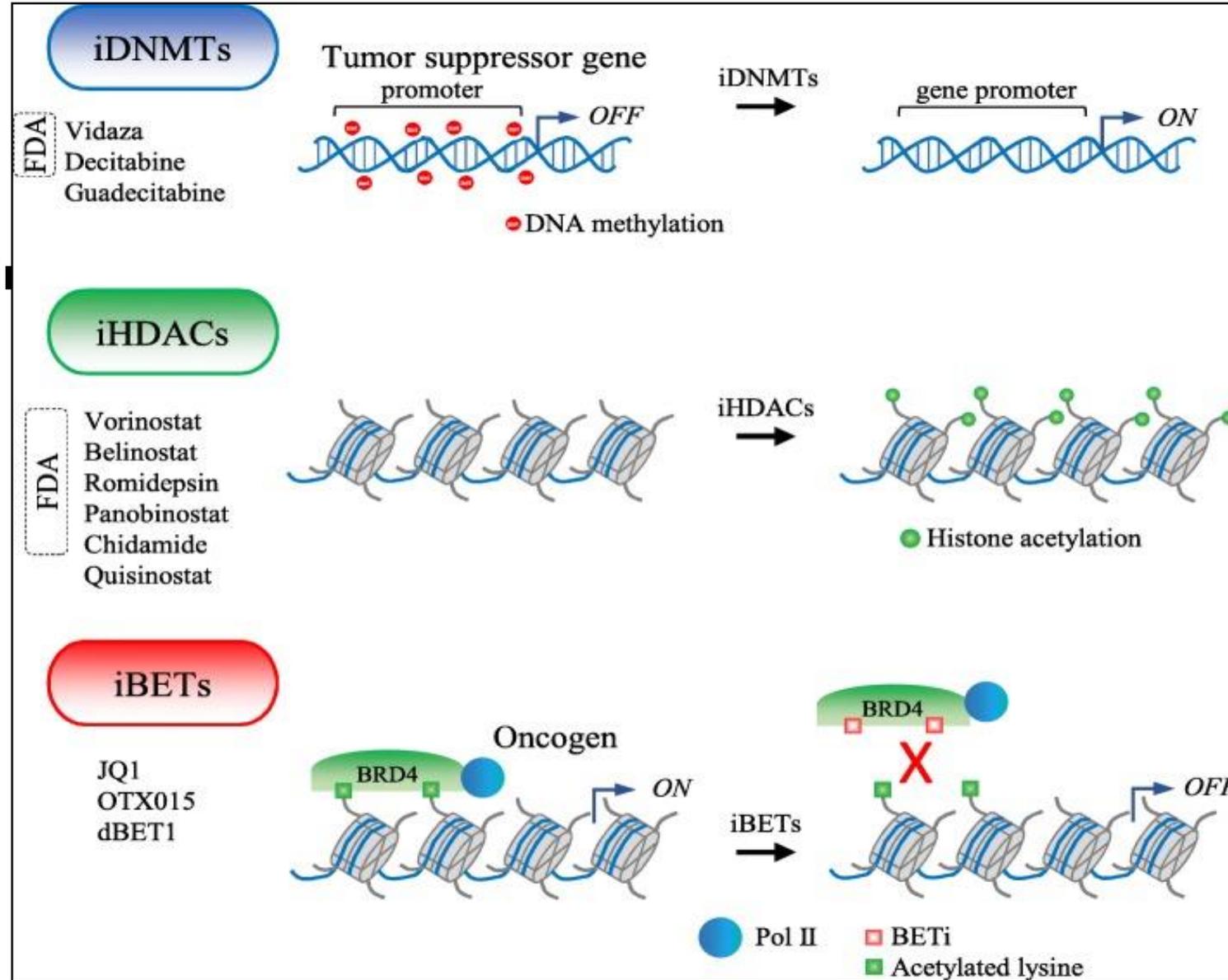
3. **non-coding RNA (ncRNA)** = functional RNA encoding from DNA but not translated in protein → **regulation of gene expression at transcriptional and post-transcriptional level.**

**ncRNA related to epigenetic include short-ncRNA** (microRNAs (miRNAs), short interfering RNAs (siRNAs) and **long-ncRNA.**

# 1. Histone modifications are post-transcriptional



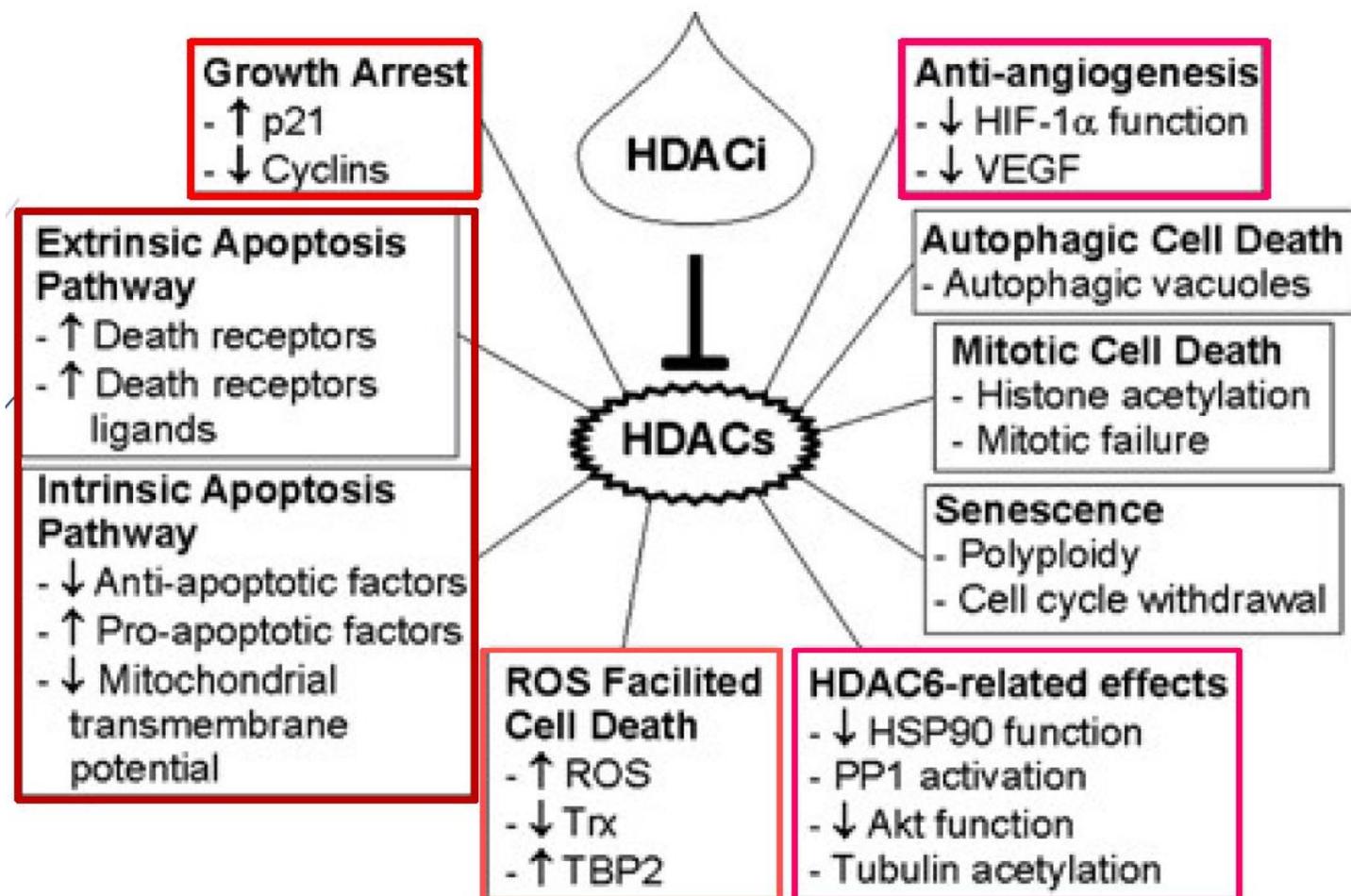
# EPIGENETICS and cancer



# epigenetic: therapy

## DNA methyltransferase inhibitors

Name	Chemical nature	Clinical status
Azacitidine	Nucleoside analogue	Approved myelodysplastic syndrome Phases I, II, III
Decitabine	Nucleoside analogue	Approved myelodysplastic syndrome Phases I, II, III
Zebularine	Nucleoside analogue	Not yet in clinical trial
5-fluoro-2'-deoxycytidine	Nucleoside analogue	Phase I
(-)-epigallocatechin-3-gallate	Non-nucleoside analogue	Phases I, II
Hydralazine	Non-nucleoside analogue	Phases I, II, III
RG108	Non-nucleoside analogue	Phase



## epigenetic: therapy

Among the iHDAC, FDA has approved **vorinostat**, for the treatment of cutaneous lymphoma T-cell.

HDAC inhibitors discussed within this review.

Name	Chemical nature	Clinical status
Sodium phenylbutyrate	Short-chain fatty acid	Phases I, II
Sodium butyrate	Short-chain fatty acid	In clinical trial
Valproic acid	Short-chain fatty acid	Phases I, II
OSU-HDAC42	Short-chain fatty acid	Not yet in clinical trial
Trichostatin A	Hydroxamic acid	Not in clinical trial
Vorinostat	Hydroxamic acid	Approved (CTCL) Phases I, II, III
Panobinostat	Hydroxamic acid	Phases I, II, III
Belinostat	Hydroxamic acid	Phases I, II
Romidepsin	Cyclic peptide	Phases I, II
Entinostat	Benzamide	Phases I, II
MGCD-0103	Benzamide	Phases I, II

I più comuni effetti indesiderati, osservati nello studio sono stati: diarrea ( 49% ), fatica ( 46% ), nausea ( 43% ), anoressia ( 26% ), disgeusia ( 24% ) e trombocitopenia ( 20% ).

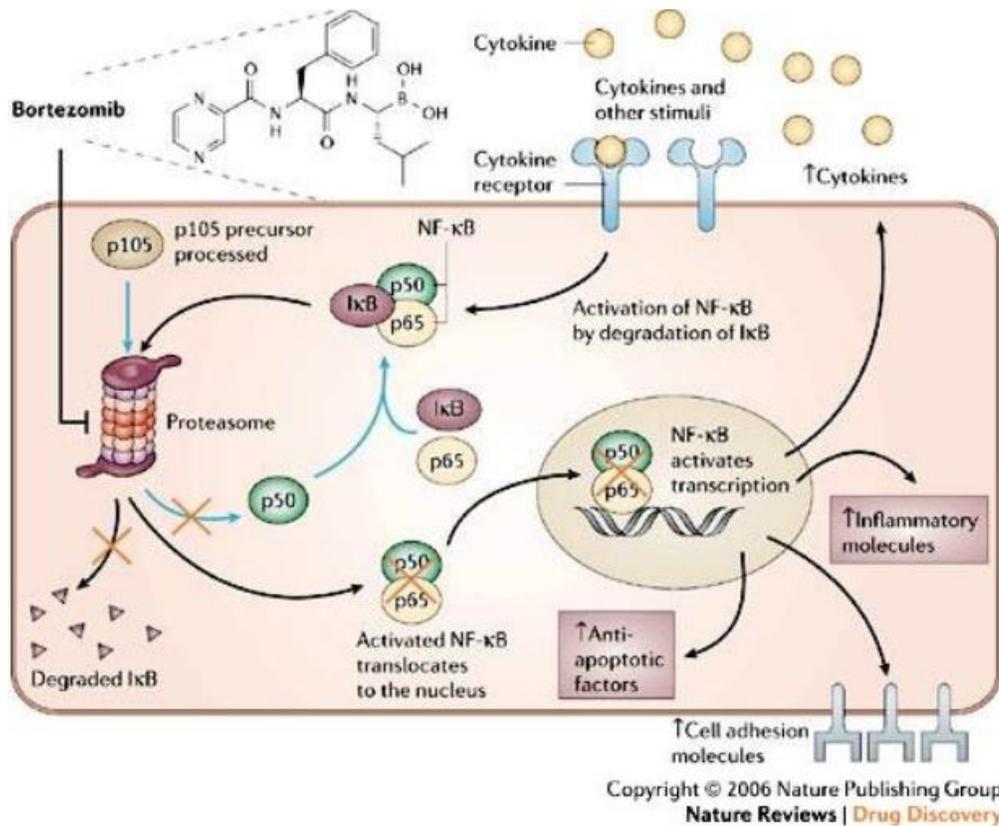
Vorinostat, noto anche come SAHA ( Acido Idrossamico Suberoilanicilide ), appartiene ad una nuova classe di farmaci antitumorali mirati, gli inibitori HDAC ( istone-deacetilasi ).

La deacetilazione dell'istone è ritenuta un meccanismo per il silenziamento di alcuni geni soppressori tumorali, e di altri geni responsabili della progressione del ciclo cellulare, della progressione cellulare, della morte cellulare programmata ( apoptosi ) e della differenziazione

# Associazione tra HDACi e Inib. Proteasoma

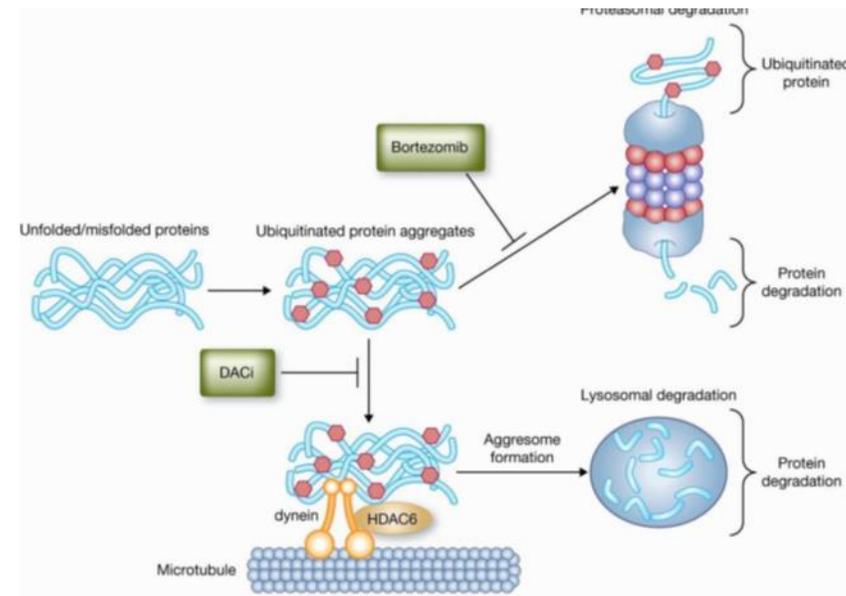
Bortezomib  
*(Blocca l'attivazione di NF-κB)*

Mieloma Multiplo



**Nelle cellule tumorali:** il proteasoma degrada il precursore inattivo associato a Ikb → NF-κB attivo → via di segnalazione

**Inibitore del proteasoma** → ↓ fattori anti-apoptotici, molecole infiammatorie, molecole di adesione cellulare e citochine, che promuovono la crescita delle cellule mielomatose



Aumento di stress cell e apoptosi cell

# Silenziamento associato ai non-coding RNA

# Micro-RNA

*(degradano l'mRNA e bloccano la traduzione)*

## miRNA

1993 first miRNA isolated in C.elegans Lin4

1998 second miRNA in C.elegans Lin-7

In 15 years more than 2000 miRNA identified

smallRNA

siRNA

miRNA

smRNA

tncRNA

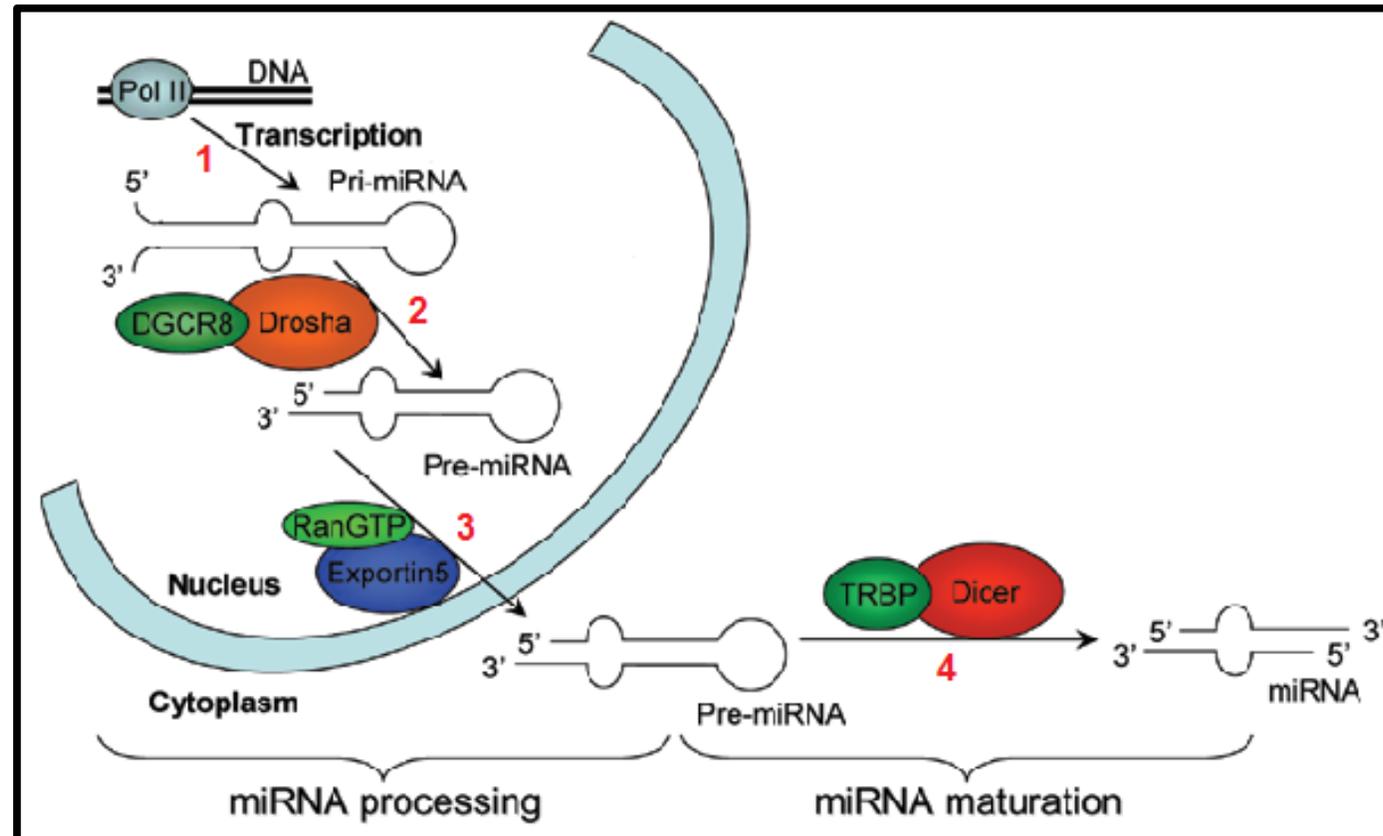
# miRNA:

## miRNA (MicroRNA)

- small molecule of single strand RNA
- 19-25 nucleotides length
- non coding but regulating of translation without degradation
- non perfectly complementary to their mRNA target.
- genes codifying for miRNA are 1% out of the total.

# miRNA: how are born

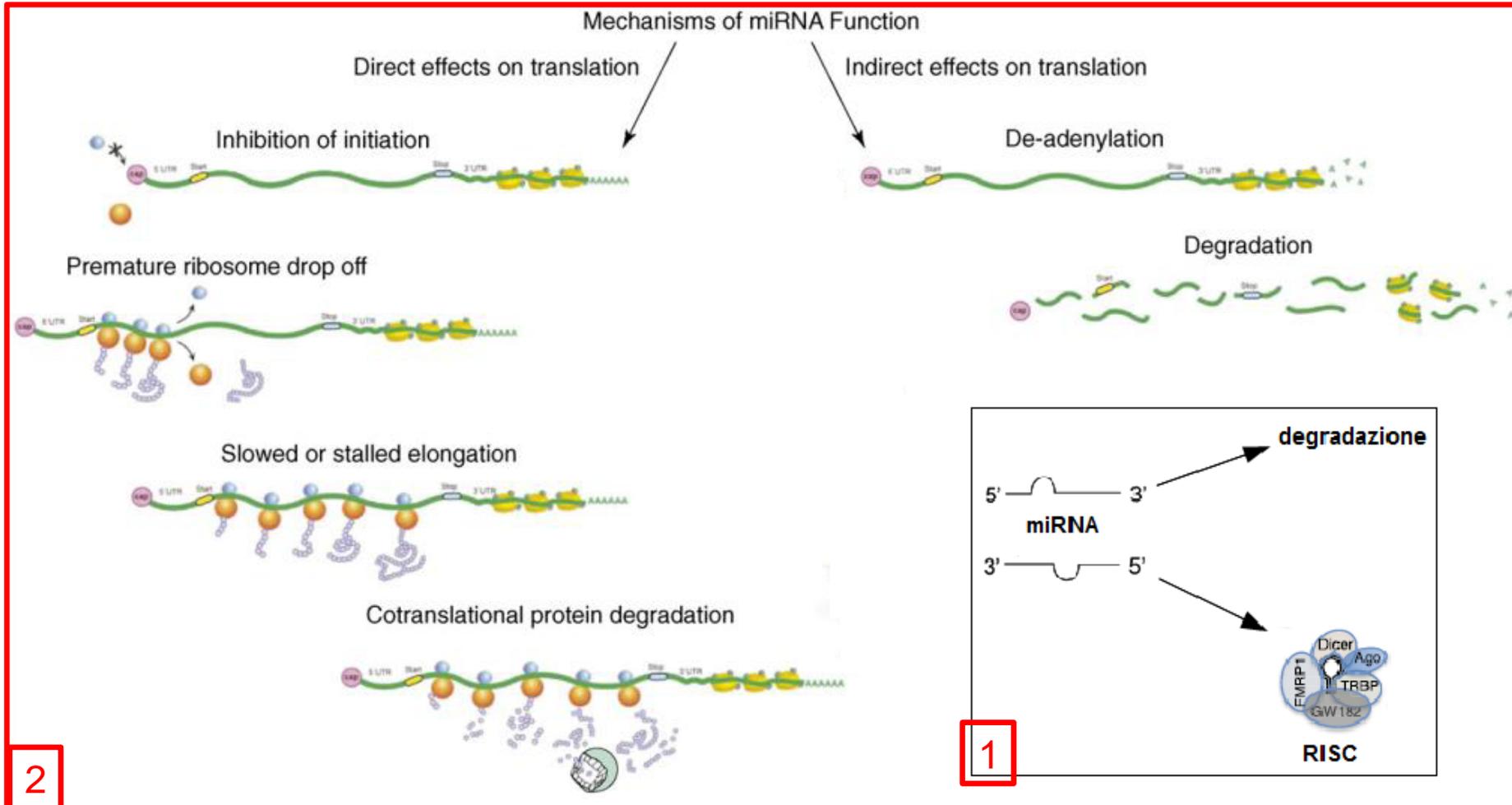
1. transcription from RNA pol II to form pri-miRNA
2. cleavage from Drosha to form pre-miRNA
3. translocation out of nucleus by exportin 5
4. cleavage from Dicer to miRNA mature



# miRNA: how do they work

After formation of silencing complex induced by RNA (RISC):

- a. inhibition of mRNA-ribosome complex formation
- b. protein synthesis alterations
- c. degradation of the poliA tail of mRNA



# miRNA: functions

- embrional development
- haematopoiesis
- apoptosi
- neoplastic genesis and progression
- cardiac elettrophysiology
- cardiac myopathies
- Endocrine mechanisms

Abnormal miRNA expression profiles have been identified in several pathologies, suggesting their role in cellular events underlying start and progression of the illness.

- cancer
- autoimmune diseases
- SNC diseases

**Table I.** miRNAs implicated in select human malignancies

Condition	Overexpressed	Downregulated
Lung cancer	miR-155, miR-21, miR-17-92, miR-221/222	let-7, miR-1, miR-29, miR-126
Breast cancer	miR-155, miR-21, miR-182, miR-17-92, miR-200, miR-9	let-7, miR-143/145, miR-10b, miR-125b, miR-126, miR-9
Hepatocellular cancer	miR-21, miR-221/222	miR-1, miR-26a,
Colorectal cancer	miR-155, miR-21, miR-17-92	let-7, miR-34
Pancreatic cancer	miR-21, miR-155	let-7, miR-15a/16-1, miR-34
Prostate cancer	miR-21	let-7, miR-15a/16-1, miR-221
CLL	miR-155	miR-15a/16-1, miR-29b, miR-181b, miR-34
AML	miR-10a/b, miR-29, miR-155	miR-181, miR-204

↓ let-7 **increase of tum. growth**

↓ miR-15a/16-1 **decrease of apoptosis**

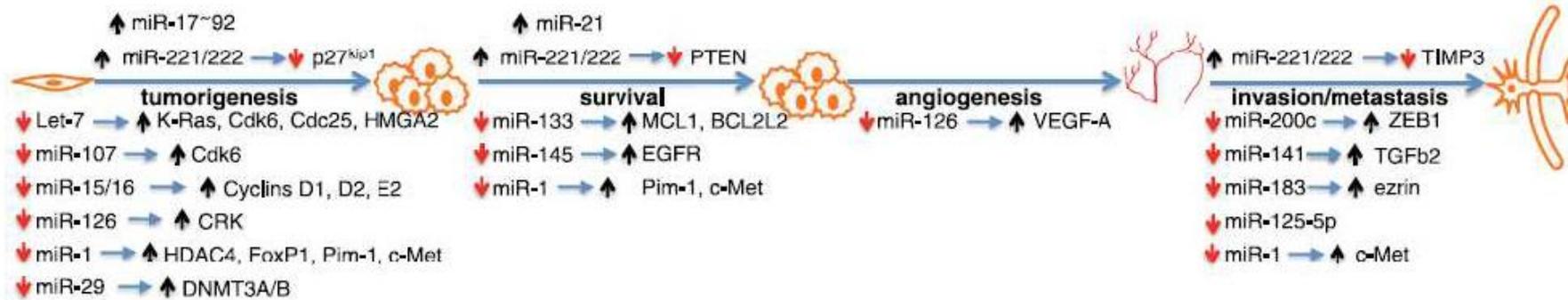
↑ miR-424 **increase of angiogenesis**

↑ mirR-103/107

↓ miR-200 **metastasis**

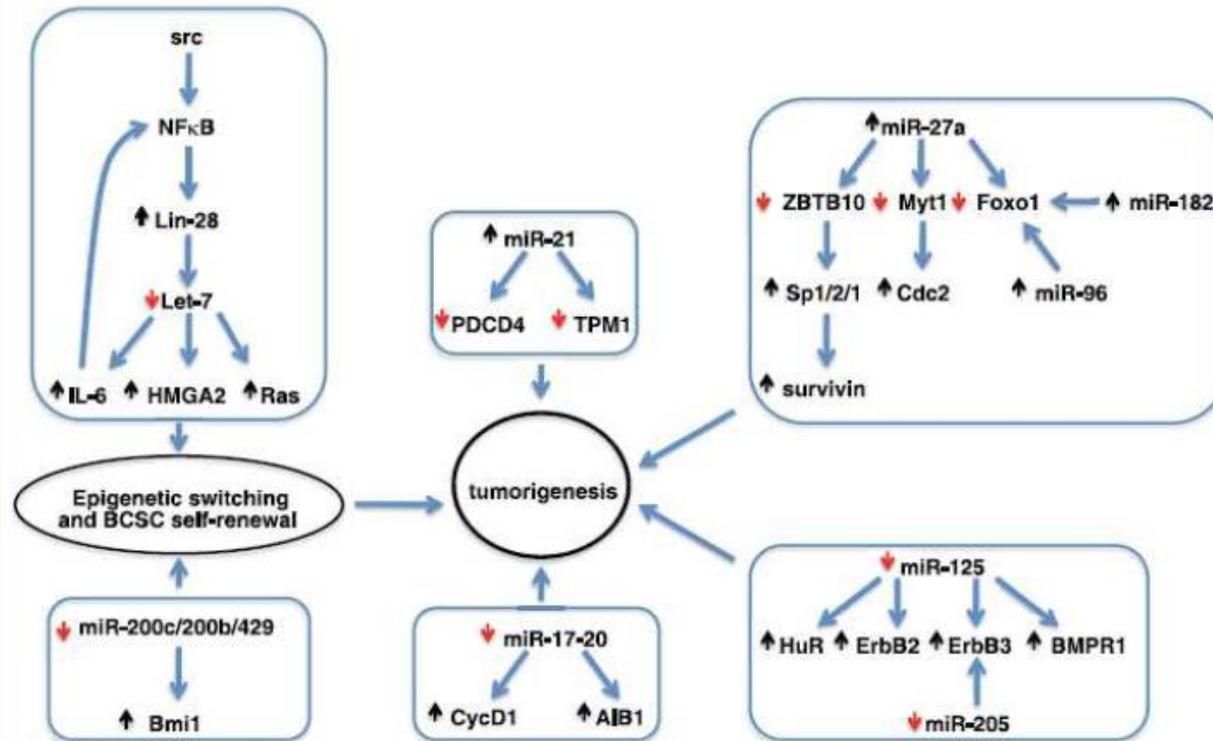
↑ miR-21 **gemcytabine resistance**

## miRNAs in lung cancer



**FIGURE 7** A diagram showing miRNAs and their targets in lung cancer. The diagram displays the different miRNAs and their targets that are involved in transformation, survival, angiogenesis, and invasion/metastasis of lung cancer. Upregulation or downregulation of a specific miRNA is represented by an upward (black) or a downward (red) arrow, respectively. The changes in the expression levels of a target gene inversely correlate with that of the targeting miRNA and are similarly represented by an up or down arrow. All listed targets have been validated. These include the following: cell division cycle 25 (Cdc25), cyclin-dependent kinase 6 (Cdk6), high mobility group AT-hook 2 (HMGA2), K-Ras, v-crk sarcoma virus CT10 oncogene homolog (CRK), histone deacetylase 4 (HDAC4), forkhead box P1 (FoxP1), proviral integration site 2 (Pim-1), hepatocyte growth factor receptor (c-Met), DNA methyltransferase 3A/B (DNMT3A/B), myeloid cell leukemia sequence 1 (MCL1), Bcl2-like 2 (BCL2L2), epidermal growth factor receptor (EGFR), vascular endothelial growth factor A (VEGF-A), zinc finger E-box binding homeobox 1 (ZEB1), and transforming growth factor beta 2 (TGFβ2).

### miRNAs in tumor initiation and growth of breast cancer



**FIGURE 9** A diagram showing miRNAs and their targets in initiation and growth of breast cancer. The diagram displays the different miRNAs and their targets that are involved in breast cancer stem cells (BCSC) self-renewal and tumor growth. This also includes some of the identified upstream molecules that regulate their expression. Upregulation or downregulation of a specific miRNA is represented by an upward (black) or a downward (red) arrow, respectively. The changes in the expression levels of a target gene inversely correlate with that of the targeting miRNA and are similarly represented by an up or down arrow. All listed targets have been validated. The targets listed include the following: v-src sarcoma (Schmidt-Ruppin A-2) viral oncogene homolog (src), nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells 1 (NFκB), interleukin-6 (IL-6), high mobility group AT-hook 2 (HMGA2), Ras oncogene, signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3), programmed cell death 4 (PDCD4), tropomyosin 1 (TPM1), zinc finger and BTB domain containing 10 (ZBTB10), myelin transcription factor 1 (Myt1), forkhead box O1 (Foxo1), Sp1 transcription factor, cell division cycle 2 protein (Cdc2), Hu antigen R (HuR), v-erb-b2 erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 2 (ErbB2) and homolog 3 (ErbB3), bone morphogenetic protein receptor type 1B (BMPR1B), cyclin D1 (CycD1), and amplified in breast cancer 1 protein (AIB1).

### miRNAs in breast cancer cell invasion and metastasis

