

# FÁRMACOS QUE ACTÚAN SOBRE PTKs Y SUS APLICACIONES TERAPÉUTICAS

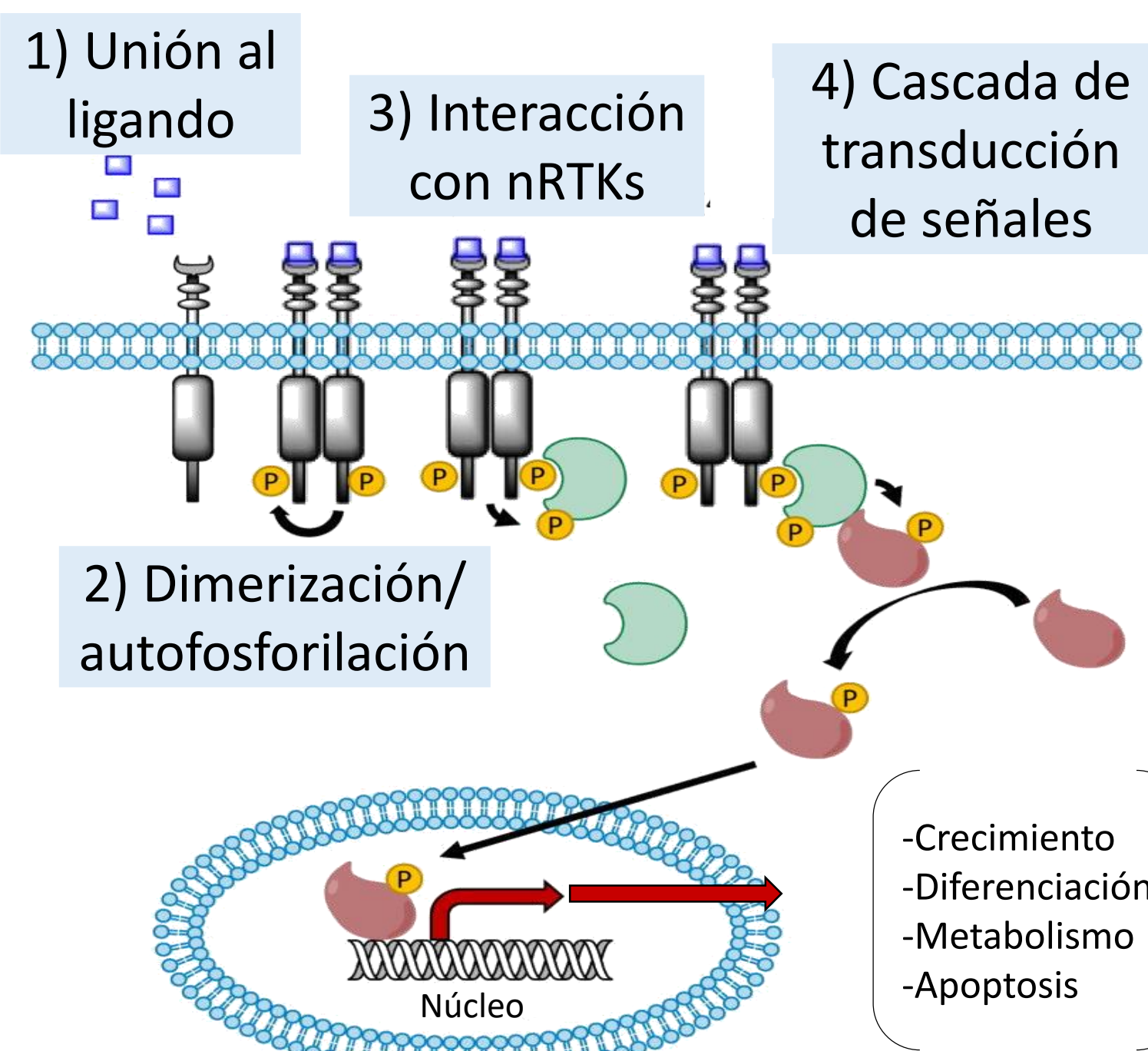
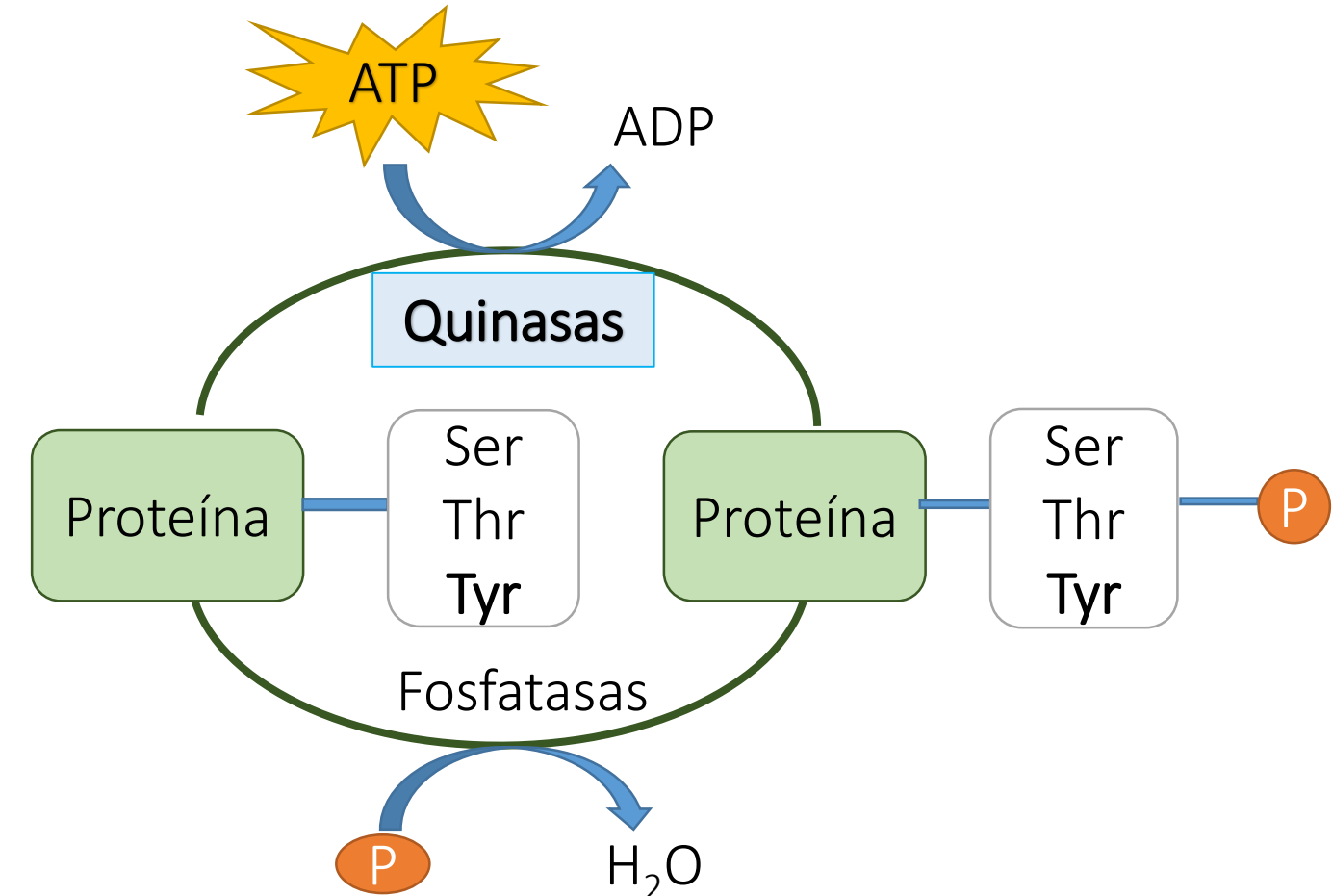
Autor: Lara Plaza, Isabel

Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid

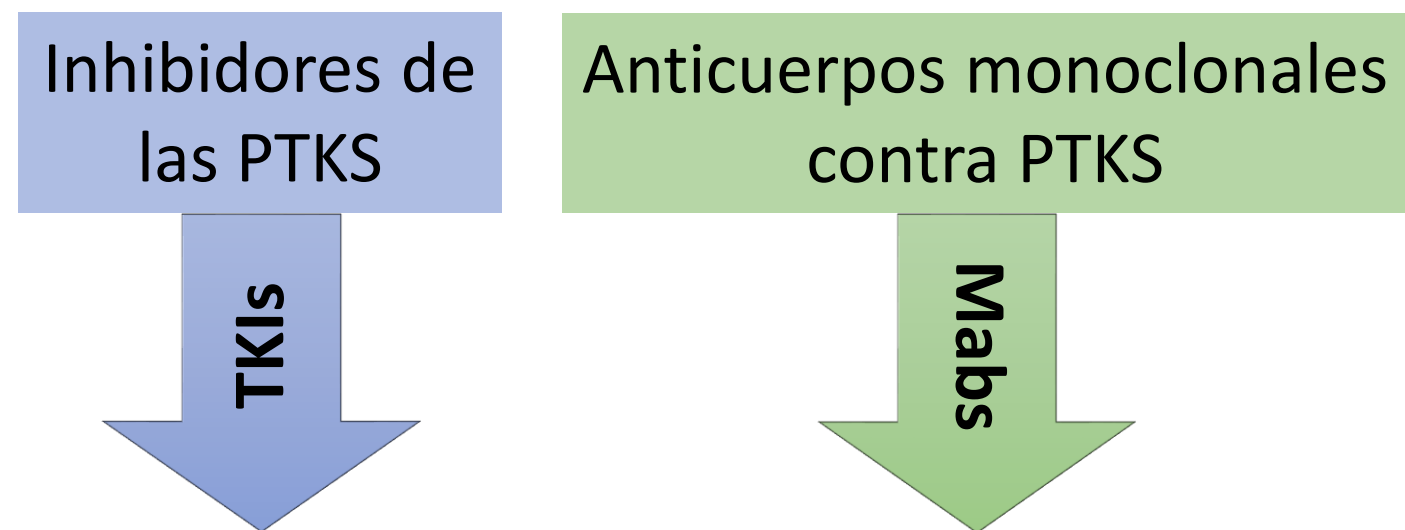
## INTRODUCCIÓN

Las PTKs pueden ser receptores (RTKs) o citoplasmáticas (nRTKs):

- RTKs: transmembrana. 20 familias
- nRTKs: citosólicas. 9 familias



EXISTEN 2 GRANDES GRUPOS DE FÁRMACOS QUE ACTÚAN SOBRE PTKs:



Su **DESREGULACIÓN**, por tanto dará lugar a **PROCESOS FISIOPATOLÓGICOS**.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Revisión bibliográfica. Fuentes: artículos publicados en revistas científicas indexadas (Ej.: *Molecular Cancer* y *Science*) obtenidas de bases de datos como *Medline*, *Science Direct*, *Google Scholar* y *Cochrane*...

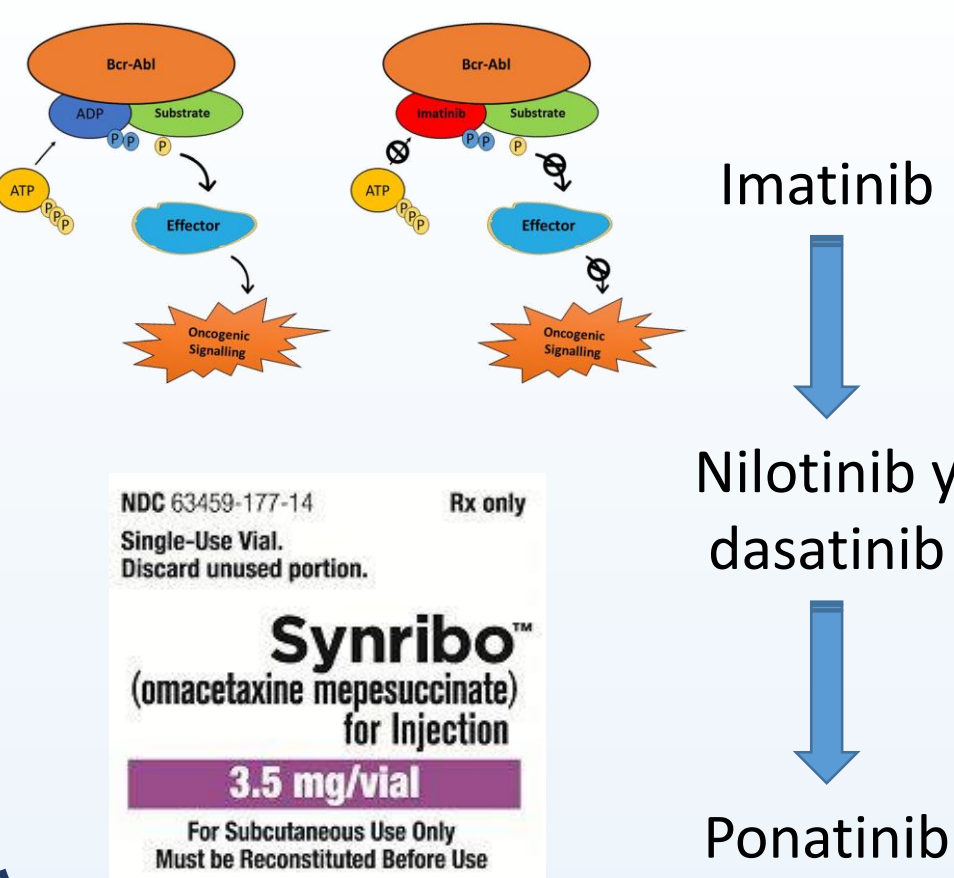
Estudio del estado actual del desarrollo y uso de fármacos que actúan sobre PTKs y sus extensas aplicaciones terapéuticas, así como su toxicidad y mecanismos de resistencia

## OBJETIVOS

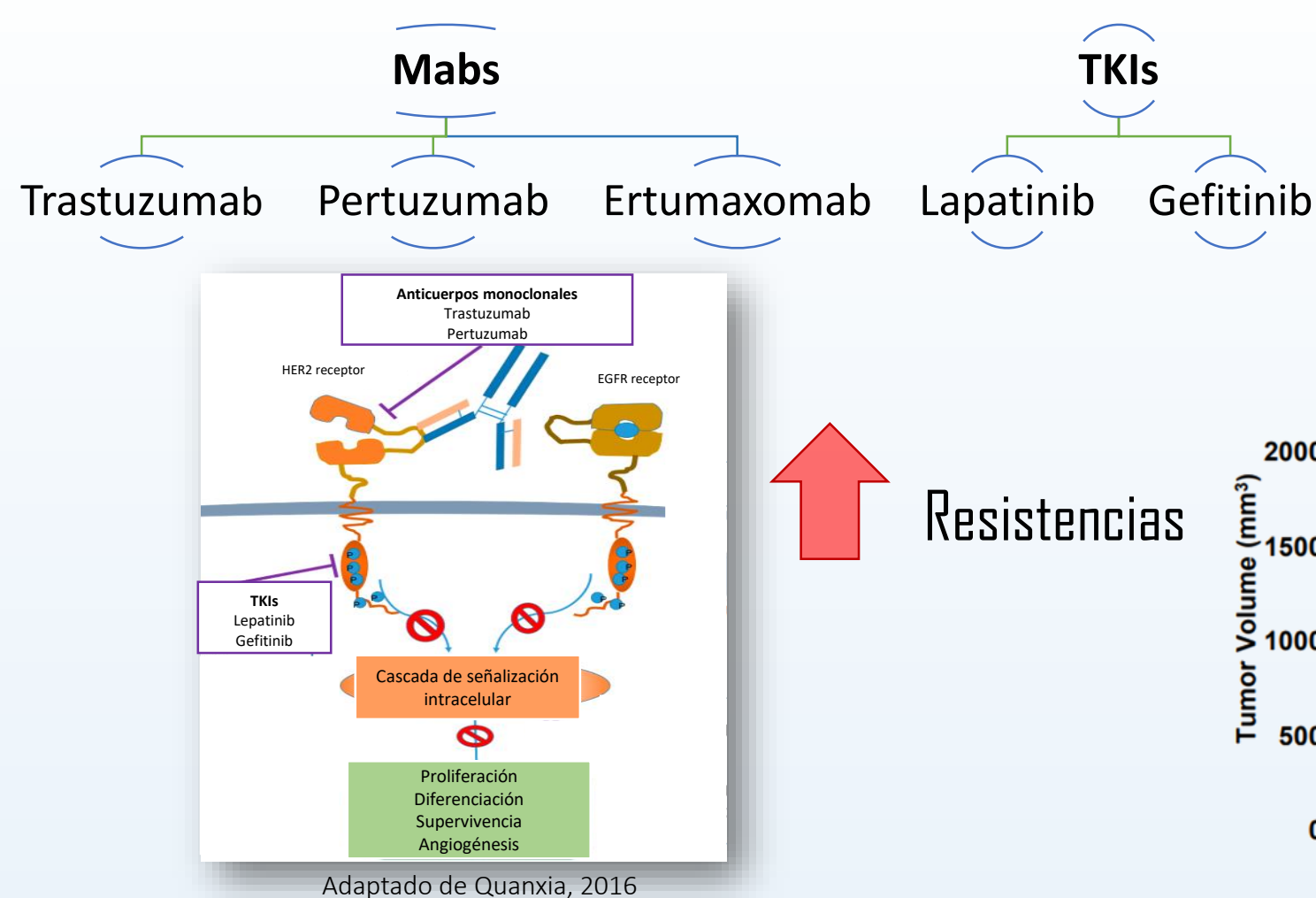
## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### TERAPIAS CONTRA EL CÁNCER

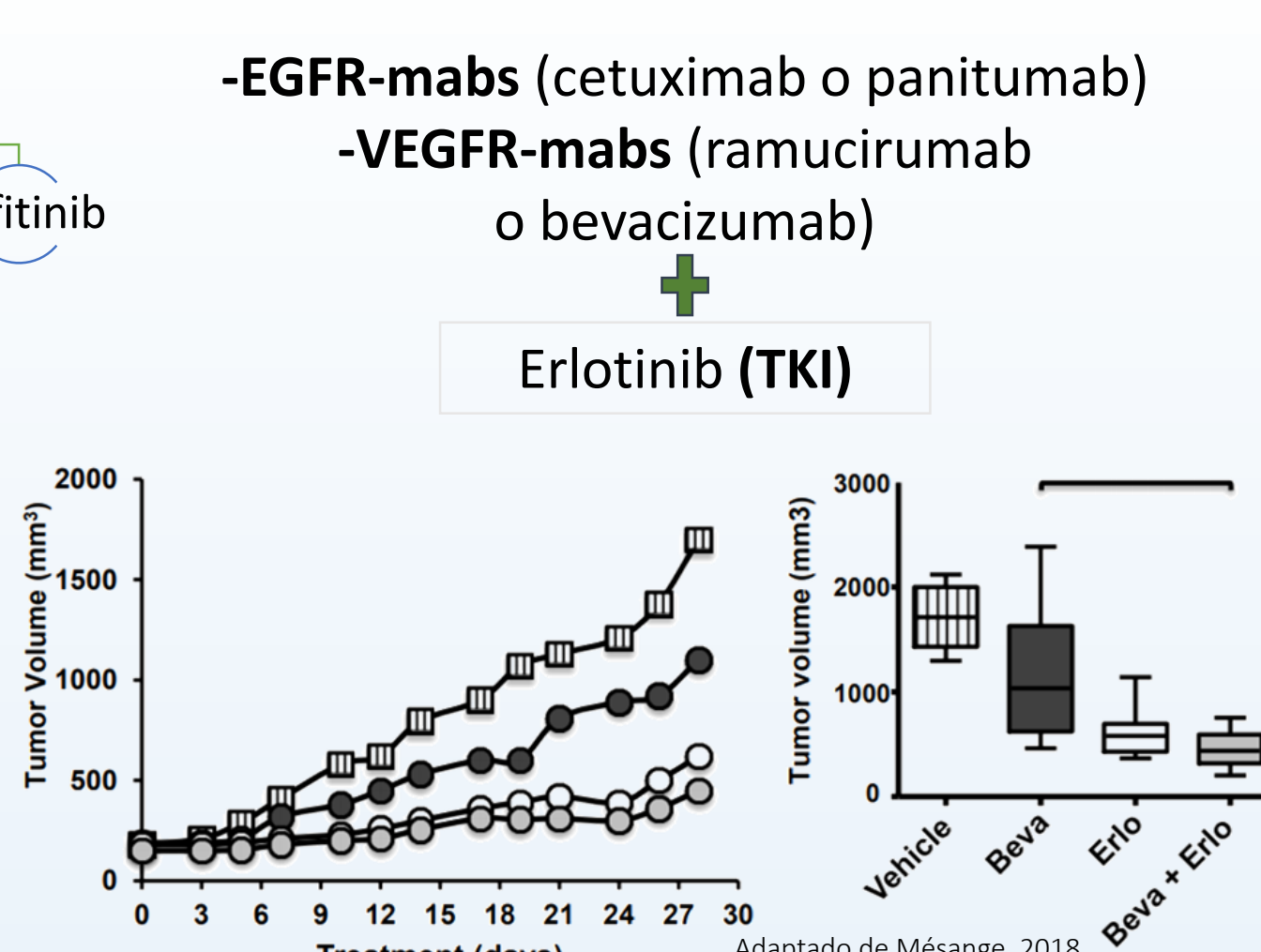
#### 1. Leucemia mieloide crónica



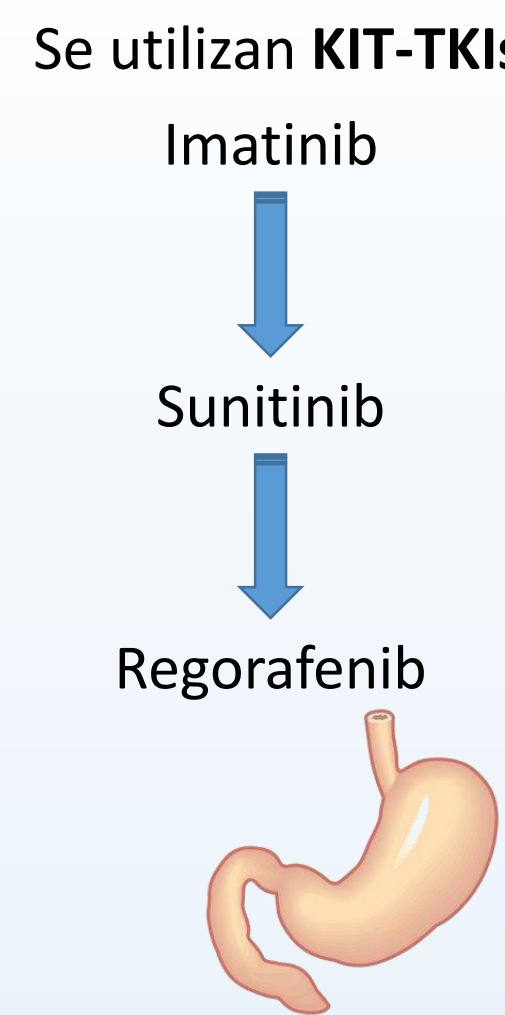
#### 2. Cáncer de mama (HER2+)



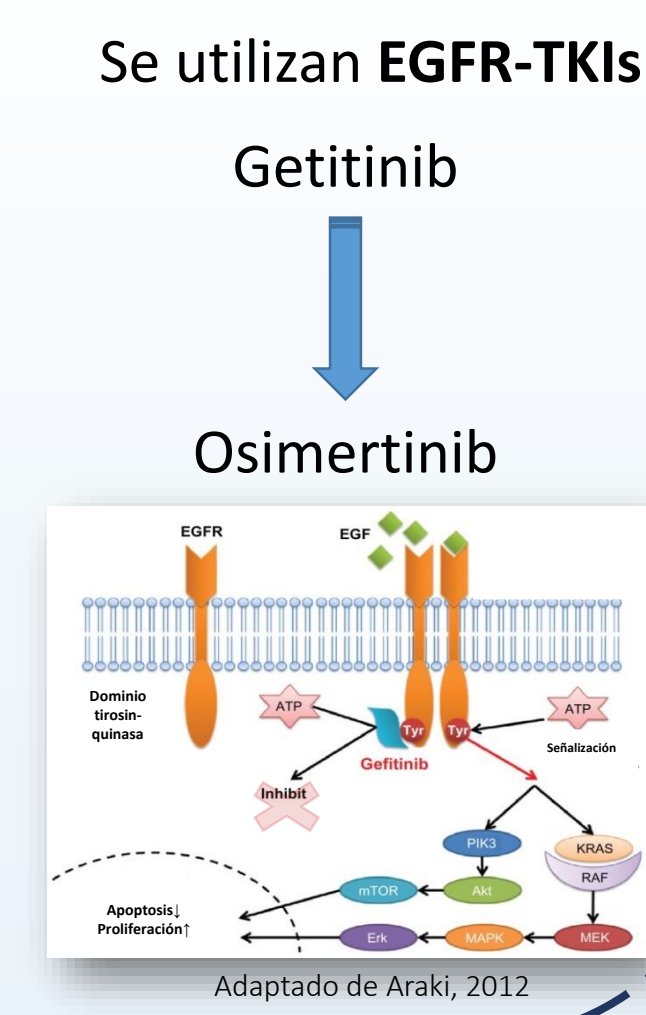
#### 3. Cáncer colorrectal metastásico



#### 4. Cáncer de estroma GI



#### 5. Cáncer de pulmón

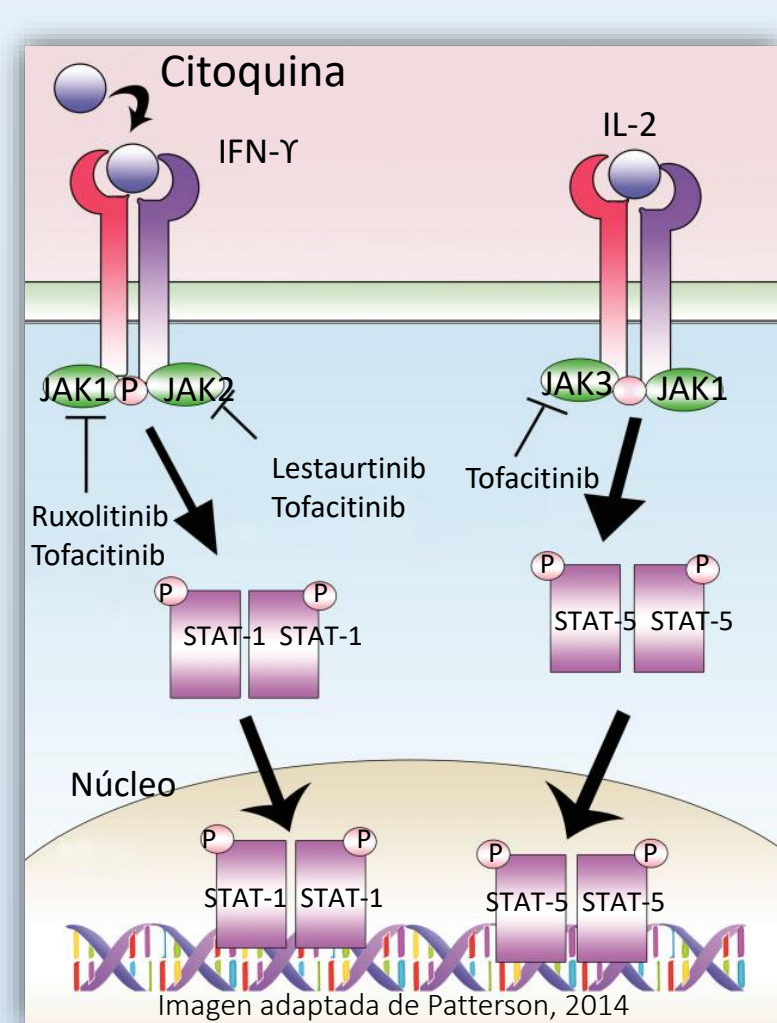


## TERAPIAS ANTIINFLAMATORIAS Y AUTOINMUNES

### 1. Familia JAK: jakinibs

TOFACITINIB, LESTAURTINIB, RUXOLITINIB  
Inhiben vía JAK-STAT desencadenada por citoquinas  
Tratamiento de enfermedades autoinmunes:

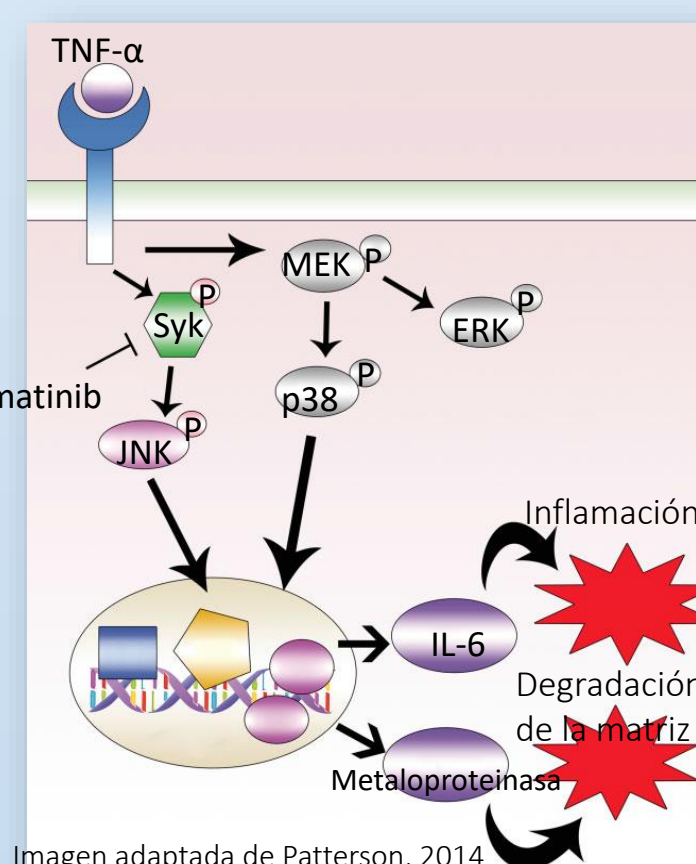
- Artritis reumatoide
- Psoriasis
- Lupus
- Enfermedad del intestino irritable



### 2. Familia SYK

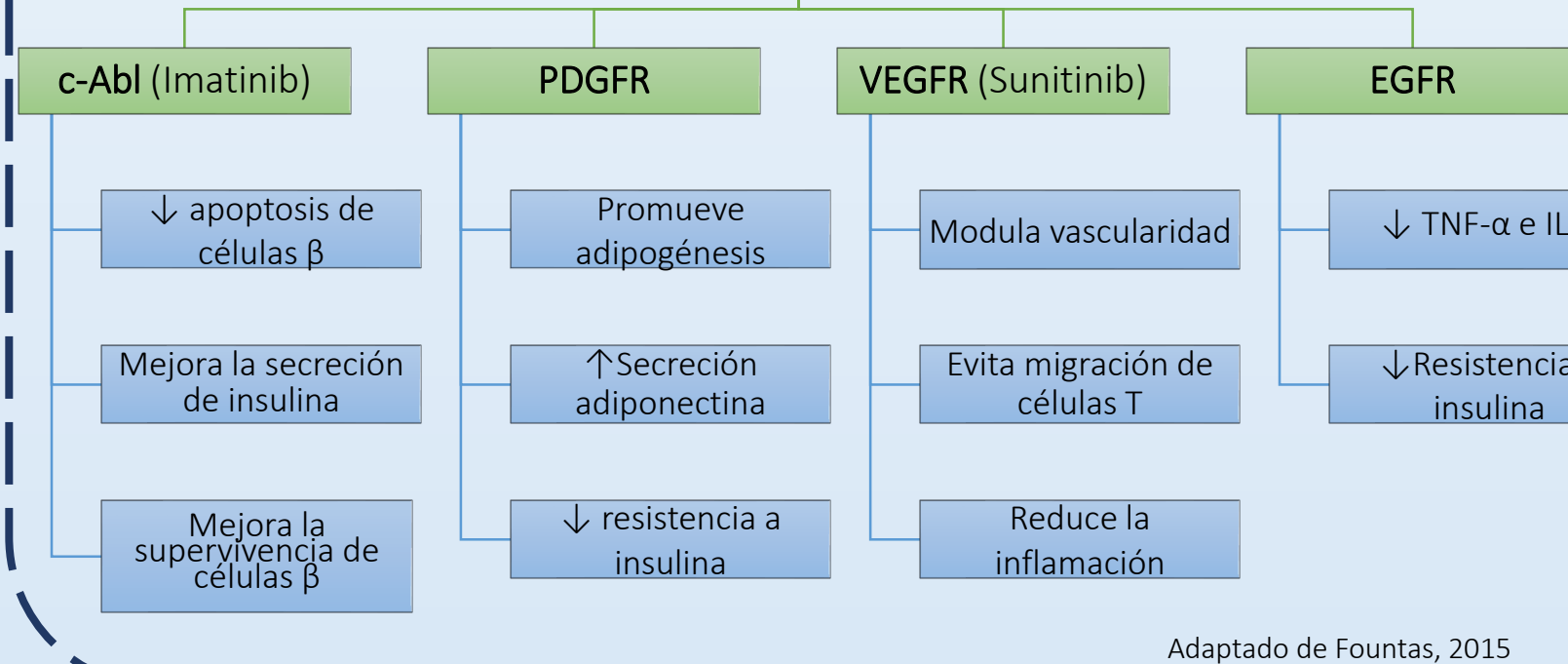
FOSFAMATINIB  
Inhiben a SYK (nRTK):

- Impiden desarrollo células B, mastocitos y neutrófilos
- Reducen inflamación
- Frenan degradación de la matriz
- Uso en artritis reumatoide



## TERAPIAS CONTRA LA DIABETES

### INHIBIDORES DE TIROSINA QUINASAS



### OTRAS TERAPIAS

#### MALARIA

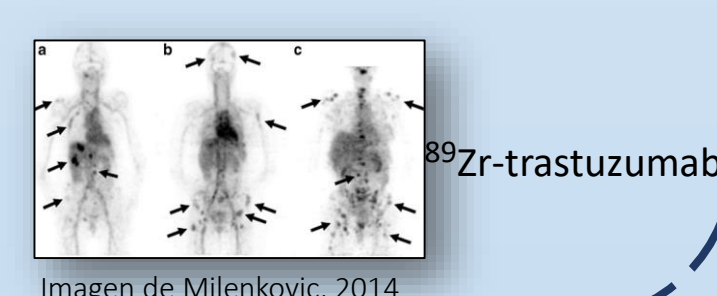
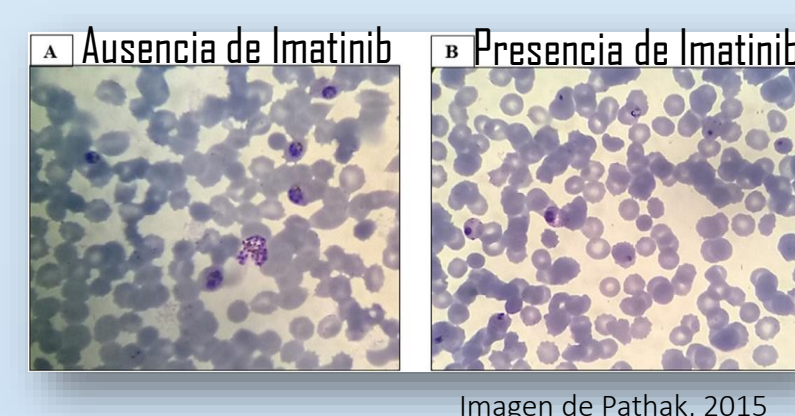
-Imatinib y sorafenib en 5 cepas de *Plasmodium falciparum*  
-Sinergia con artesunato

#### ANALGESIA

-Imatinib y nilotinib  
-Bloqueo del receptor Trk disminuyendo dolor  
-Bloqueo del receptor c-Kit: disminuye sensibilidad dolor térmico

#### DIAGNÓSTICO (PET)

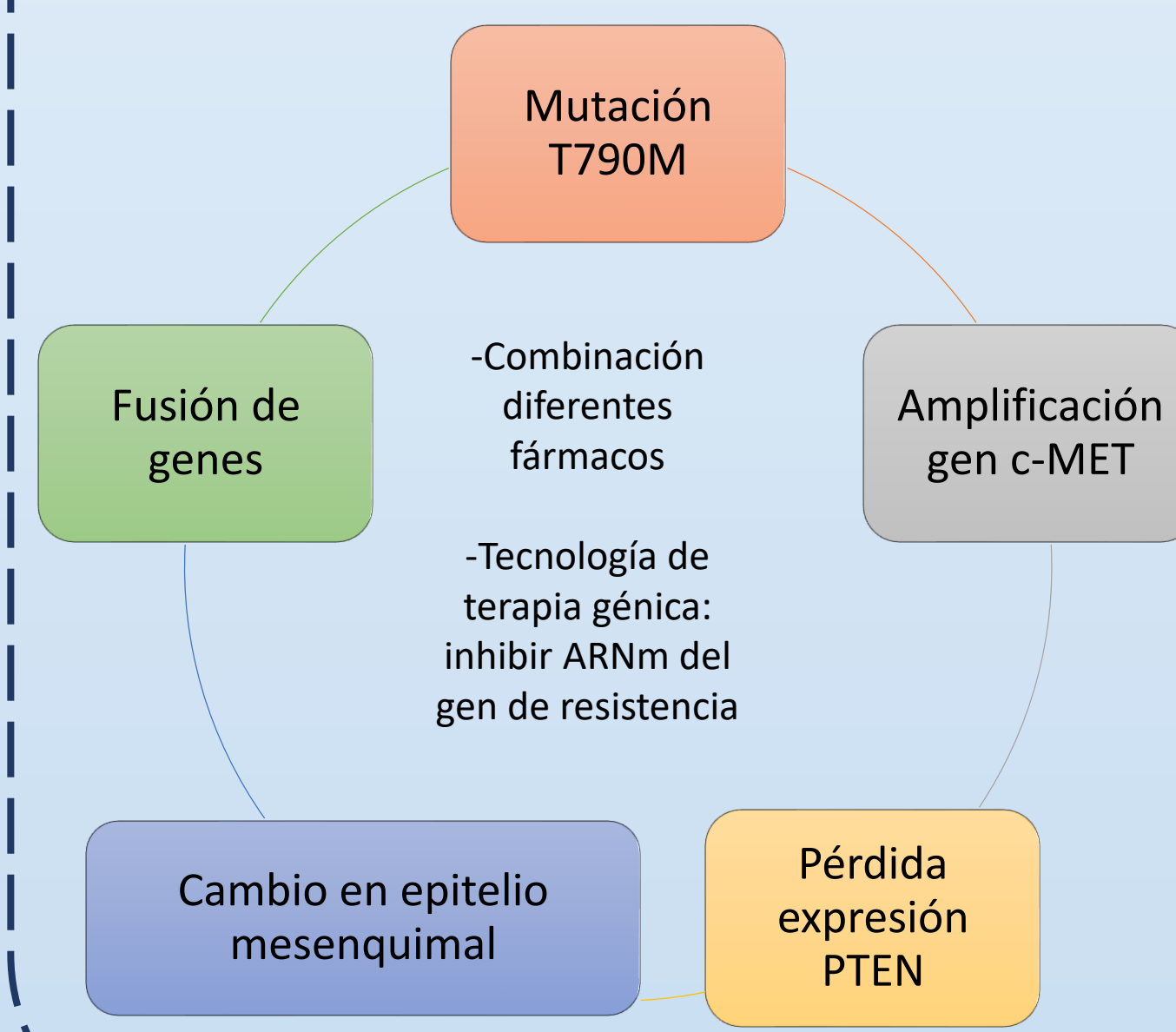
a) Metástasis de cáncer e hígado  
b) y c) Metástasis múltiple de hueso



## TOXICIDAD

- Toxicidad de la piel: foliculitis, vello, eritema...
- Edema parpebral (Imatinib)
- Hematológicos y no hematológicos
- Largo plazo: toxicidad cardíaca

## RESISTENCIAS



## CONCLUSIONES

- El desarrollo de estos fármacos ha abierto un campo prometedor
- Solo se ha estudiado una pequeña parte del kinoma. Hay muchas moléculas candidatas a ser descubiertas
- Se deben combinar varios inhibidores para obtener resultados terapéuticos positivos.
- Amplia gama de efectos adversos. Importante la selectividad

- Respuesta variable
- Se deben buscar soluciones al problema de las resistencias
- Futuro indudablemente prometedor. Grandes avances terapéuticos

## BIBLIOGRAFÍA RELEVANTE

- Bhullar KS, Lagarón NO, McGowan EM, Parmar I, Jha A, Hubbard BP, et al. Kinase-targeted cancer therapies: progress, challenges and future directions. *Mol Cancer*. 2018; 17(1): 1-20.
- Patterson H, Nibbs R, McInnes I, Siebert S. Protein kinase inhibitors in the treatment of inflammatory and autoimmune diseases. *Clin Exp Immunol*. 2014;176(1): 1-10
- Pathak V, Colah R, Ghosh K. Tyrosine kinase inhibitors: New class of antimalarials on the horizon? *Blood Cells, Mol Dis*. 2015;55(2):119-26
- Fountas A, Diamantopoulos LN, Tsatsoulis A. Tyrosine Kinase Inhibitors and Diabetes: A Novel Treatment Paradigm? *Trends Endocrinol Metab*. 2015;26(11):643-56.
- Jiao Q, Bi L, et al. Advances in studies of tyrosine kinase inhibitors and their acquired resistance. 2018; 1-12.
- Mésange P, Bouygues A; et al. Combinations of Bevacizumab and Erlotinib show activity in colorectal cancer independent of RAS status. *ClinCancer Res*. 2018.
- Lv Q, Meng Z, Yu Y, Jiang F, Guan D, Liang C, et al. Molecular mechanisms and translational therapies for human epidermal receptor 2 positive breast cancer. *Int J Mol Sci*. 2016.