

علم تأثير الأدوية ٣

المحاضرة الثالثة

د. طلة الملي

مضادات السرطان (٢)



المواد المؤلكلة Alkylating agent:

غير
نموذجية

نموذجية

A. المواد المؤلكلة النموذجية Typical Alkylating agent:

تتشارك في آلية العمل وجزء من البنية.

تصنف حسب البنية الكيميائية الى:

1. مشابهاً غاز الأعصاب Nitrogen mustards:

Ifosfamide – Mechlorethamine – Chlorambucil – Melphalan – Cyclophosphamide

2. مشابهاً النتروزو يوريا Nitrosourea:

Lomustine – Carmustine – Streptozocin

3. مركبات Ethylenimine:

Thiotepa

4. مركبات Alkylsulfonate:

Busulfan

جميع هذه المركبات تشترك بجزء من بنيتها، حيث أنها تحتوي على أزوت N مرتبط بمجموعة كلورإيثيل.

آلية عمل المركبات المؤلكلة:

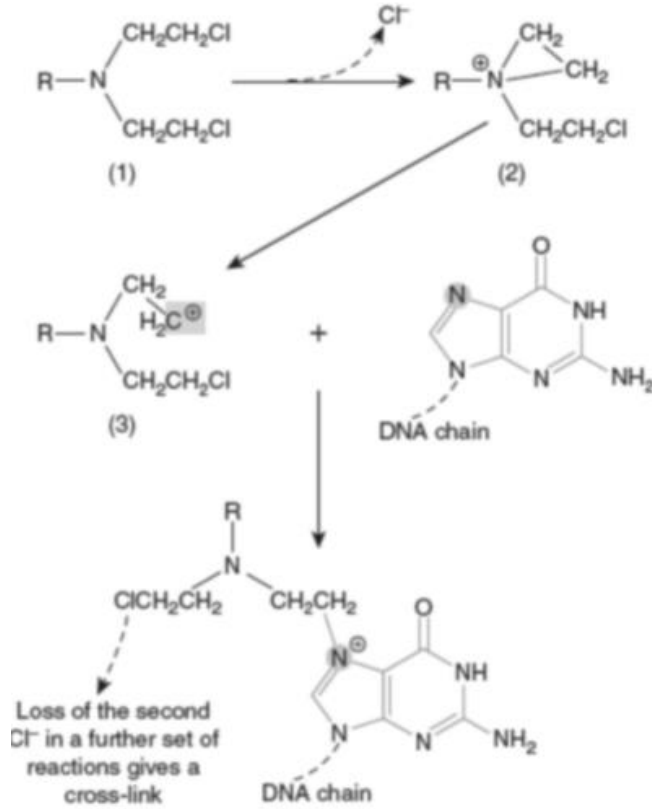


Fig. 56.4 An example of alkylation and cross-linking of DNA by a nitrogen mustard. A bis(chloroethyl)amine (1) undergoes intramolecular cyclisation, forming an unstable ethylene immonium cation (2) and releasing Cl^- , the tertiary amine being transformed to a quaternary ammonium compound. The strained ring of the ethylene immonium intermediate opens to form a reactive carbonium ion (in yellow box) (3), which reacts immediately with N7 of guanine (in green circle) to give 7-alkylguanine (bond shown in blue), the N7 being converted to a quaternary ammonium nitrogen. These reactions can then be repeated with the other $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ to give a cross-link.

❖ عند خروج الكلور من الصيغة تشكّل

هذه المركبات حلقة داخلية.

❖ تعطي الحلقة الداخلية بانفتاحها

ذرة كوربونيوم فعال C^+ .

❖ تهاجم ذرة الكربونيوم الأماكن

الغنية بالإلكترونات (ذرة O, N, S)

بما فيها الحموض النووية.

❖ أغنى مركب بالإلكترونات من

الحموض النووية هو البورين

فيتعرض للهجوم من قبل ذرة

الكربونيوم، ويتم تشكيل رابط

تشاركي.

❖ البورين الأكثر عرضة لهذه

المركبات هو الغوانين G وتحديداً

على N^7 .

❖ بالنهاية تشكّل المركبات المؤلكة رابطتين بواسطة ذراعي كلور إيتيل مع مجموعتي غوانين G متقابلتين على طاقّي الـ DNA ← فتربط الطاقين ← إعاقَة عملية النسخ Replication والترجمة Translation ← مشاكل بالـ DNA تحرّض عملية الاستماتة.

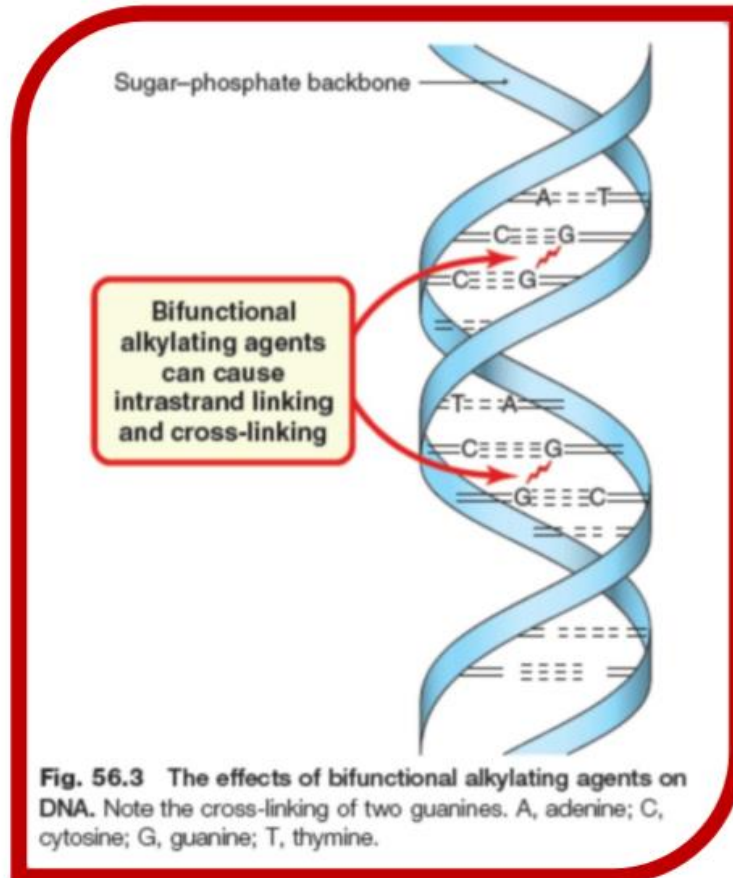
ملاحظة 1:

عدد الروابط المتشكلة مع الغوانين يكون تبعاً لعدد الأذرع الموجودة ضمن هذا المركب المؤلك.

مثلاً: النتروزويوريا حاو على ذراع وحيد، فيشكّل رابط واحد مع مجموعة غوانين G، فيحوّلها إلى غوانين شاذّ.

ملاحظة 2:

في حال وجود ذراعين للمركب المؤلك، مثل Nitrogen mustards، فهناك احتمالين للربط:



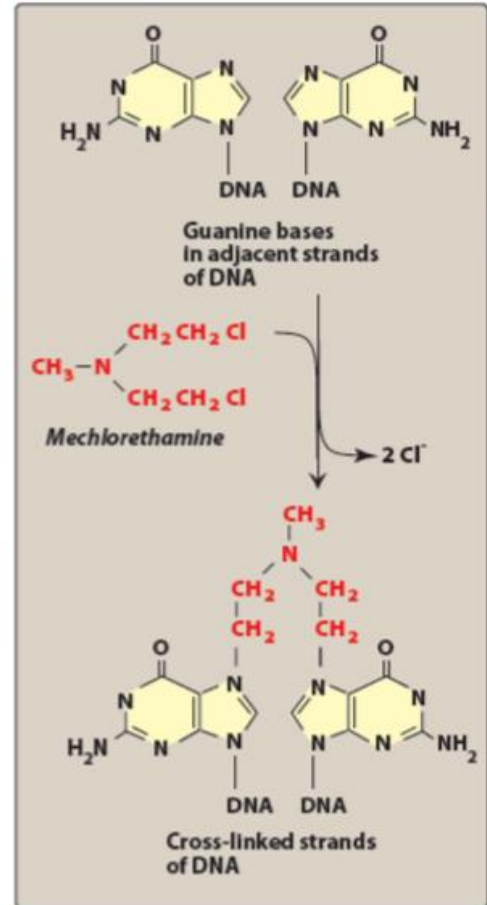
← إما أن يربط مجموعتي G متقابلتين فيعيق عملية النسخ والترجمة Inter-stand linking.
 ← أو يربط مجموعتي G متتاليتين على نفس الطاق، فتسمى العملية Intra-stand linking.

في الطاق (الواحد Intra.

بين الطاقين Inter.

لذلك تسمى المركبات المؤلكة بـ:

Bifunctional Alkylating agents



وكنتيجة لما سبق:

- عوامل مؤلكة ← تعطي أيون كربونيوم فعال ← يهاجم المواقع الغنية بالالكترونات في أسس الـ DNA ← مما ينتج عنه:
1. انكسار طاقي الـ DNA (DNA strand breakage) ← فتتوقف عملية انقسام الخلية.
 2. ارتباط شاذ بين الأسس Abnormal base pairing ← شذوذ بتسلسل النيكليوتيدات.

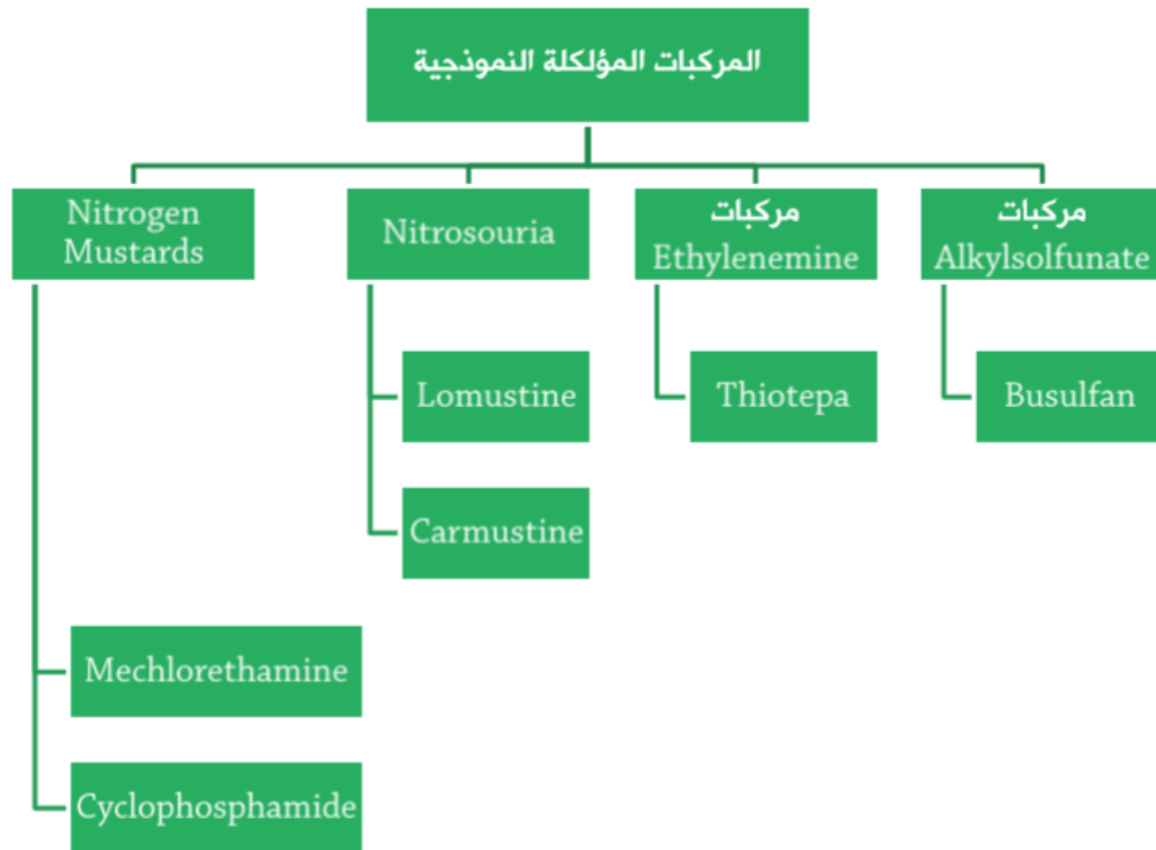
3. ربط في الـ DNA إما بين الطاقين Cross linking أو على طاق واحد ← إيقاف عملية نسخ الـ DNA والترجمة ← إيقاف اصطناع الـ mRNA والبروتينات ← موت الخلية.

الآثار الفارماكولوجية للأدوية المؤلكلة:



- ❖ التأثير السمي للمركبات السرطانية هو التأثير الدوائي حيث تعتبر مواد سامة للخلية السرطانية، إلا أن هذه السمية تطال الخلايا السليمة وتسبب التأثيرات الأخرى.
- ❖ المركبات المؤلكلة تؤثر على الخلايا المنقسمة Cell-cycle specific وخصوصاً في الطور S.

لنبدأ بالمركبات المؤلكلة بالتفصيل:



أولاً: Nitrogen mustards:

1. Mechlorethamine:

☀ أو كما يُسمّى Mustine، وهو العنصر الأم في هذه المجموعة. عند تعديله تظهر هذه اللاحقة -mustine في نهاية اسم الدواء الجديد، مثل:

Estramustine

☀ من المركبات المخرشة جداً.

استخدامه:

☀ سرطانات الدم Hematological cancers.

☀ السرطانات اللمفاوية Lymphomas.

☀ السرطانات الصلبة Solid cancers.

☀ سرطان Hodgkin's.

ملاحظة:

السرطانات التي تصيب الدم Hematological cancers متعددة، ولها أسماء كثيرة تبعاً لنوع الخلية الدموية أو النقوية المصابة، لذلك:



التأثيرات الجانبية:

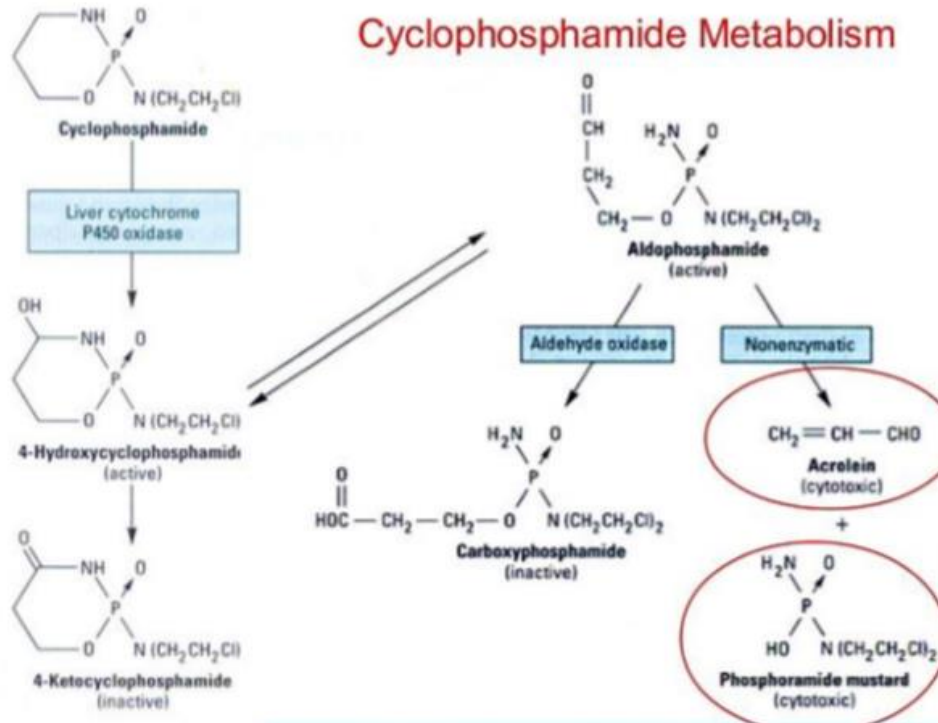
غثيان، إقياء، قهم، تثبيط نقي العظام، العَرَضُ المَمَيَّنُ هو اضطرابات الدورة الشهرية.

Estramustine:

دواء مُعَدَّل من الـ Mechlorethamine، حيث قمنا بربطه بإستروجين بهدف تحريض الخلايا الداخلية في الكتلة السرطانية التي تكون في الطور G_0 للدخول في الطور G_1 والبدء بحلقة الانقسام الخلوي حتى تستطيع الأدوية المؤثرة على الحلقة الخلوية التأثير على هذه الخلايا.

2. Cyclophosphamide :

هو عبارة عن طليعة دوائية prodrug تُستَقَلَّب في الكبد وتعطي مركب فعال Aldophosphamide.



Phosphoramidate mustard ← يعطي فعل الألكلة .

الثاني:

Acrolein ← سام للجسم (السليم، فهو يسبب قصور كلوي).

الحل:

نستعمل مادة دوائية تُسمى MESNA ترتبط مع الأكرولين ← تحوُّله لمركب منحل وتساعد على طرحه وتخفيف سميّته.

استعماله:

استعمالات سرطانية:

- سرطان هودجكين Hodgkin
- والسرطانات اللمفاوية الأخرى.
- السرطانات الدماغية والعصبية
- Neuroblastoma.
- سرطان الثدي، المبيض، السرطانات الظهارية
- Breast, Adenocarcinoma of ovaries.
- سرطان الشبكية Retinoblastoma.
- Burkitt lymphoma نوع من أنواع السرطانات اللمفاوية.
- ALL, CLL، السرطان النقوي المتعدد Multiple Myeloma.

ALL :Acute Lymphocytic Leukemia.
CLL :Chronic Lymphocytic Leukemia.

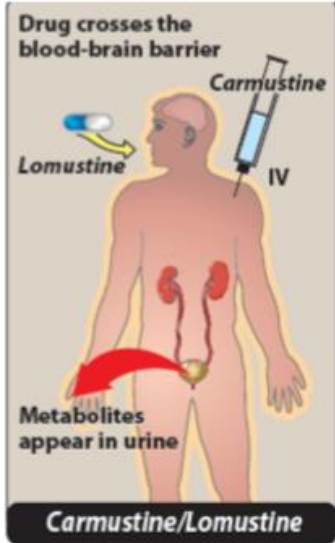
استعمالات غير سرطانية:

- تثبيط الرفض المناعي عند زرع الأعضاء.
- علاج التهاب المفاصل الروماتويدي.
- متلازمة النفرونت (التهاب النفرونت) .

طرق إعطائه:	التأثيرات الجانبية:
حقن وريدي IV	التهابات كلوية نازفة Hemorrhagic Cystitis
حقن عضلي IM	تساقط الشعر Alopecia
داخل الجنب Intrapleural IP	غثيان وإقياء
داخل الشرايين Intra arterially	مشاكل كبدية
حقنه داخل الورم مباشرة	

ثانياً: مجموعة النيتروزويوريا Nitrosourea:

هذه المجموعة تملك ذراع وحيد، أي أنها تُحدث Intra-strand linking. تتميز هذه المجموعة بأنها محبة للدهن ← تعبر الحاجز الدماغي الدموي ← يمكن استخدامها للسرطانات الدماغية والنخاعية.



Lomustine

يُعطى فمويًا

Carmustine

يُعطى حقن وريدي IV

التأثيرات الجانبية:

- تثبيط نقي العظم.
- مشاكل كلوية .
- تليفات حشوية Visceral fibrosis.

آليات المقاومة للعوامل المؤلفة النموذجية:

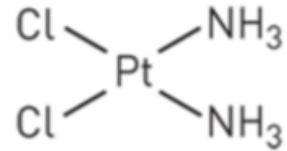
- إنقاص معدل دخول الدواء للخلية السرطانية.
- تعطيل الدواء عبر تحويله إلى شكل غير فعال inactive.
- زيادة فعالية الإصلاح للـ DNA المنكسر والمتخرب.
- إنتاج نكليوفيل وهمي يرتبط بالدواء ويبعده عن الـ DNA.

B. المواد المؤلفة غير النموذجية Atypical Alkylating agent:

مركبات البلاتين Platinum Compounds

Cisplatin

Carboplatin



1. Cisplatin:

- يحتوي على ذرتي كلور مرتبطتين ببلاتين Pt بدلاً من النتروجين.
- يتبع نفس آلية المركبات المؤلفة ويرتبط بالنكليوفيل.

• تُعطى حقن وريدي ← IV يرتبط ببروتينات البلازما

الإعطاء

• الكبد، الكلية، الجهاز الهضمي، الخصية

التوزع

• ببطء عن طريق الجهاز البولي

الإخراج

لا يجتاز الحاجز الدماغي الدموي ← لا يُستخدم للسرطانات العصبية إلا بالحقن المباشر ضمن النسيج العصبي.

الاستطباب:

- استخدام شافي لسرطان الخصية Testicular cancer حيث تصل نسبة الشفاء إلى 85-95%. (استخدام هام)
- سرطان المبيض Ovarian cancer.

★ سرطانات صلبة أخرى: سرطان الرئة، السرطانات المعوية وسرطان المريء
.Esophagus cancer

الآثار الجانبية:

- ★ سمية كلوية Nephrotoxicity
- ★ التهابات عصبية محيطية Peripheral neuropathy
- ★ مشاكل بالسمع Ototoxicity
- ★ إقياء Emesis

2. Carboplatine:

- ★ مركّب معدل كيميائياً عن Cisplatin
- ★ يملك نفس الآلية لكن آثاره الجانبية أقل
- ★ جيد التحمل
- ★ من الممكن أن يسبب تأثيرات على صيغة الدم، مثل:
 - ✓ انخفاض أو انعدام الصفائح Thrombocytopenia
 - ✓ قلة اللمفاويات Leukopenia

الاستطباب:

- ★ سرطان المبيض
- ★ سرطان الخلايا الظهارية
- ★ يُستعمل في سرطان الرأس والعنق

المضادات الحيوية Antibiotics:

مركبات تأثيرها غير مرتبط بالحلقة الخلوية Cell-cycle nonspecific drugs

آليات التأثير MOA:

A. تصالب الـ intercalation of DNA بشكل مشابه لآلية المواد المؤلكلة.

B. تشكيل الجذور الحرة Oxygen radicals: الأكثر شيوعاً:

تتفاعل هذه المركبات مع الأوكسجين وتشكل الجذور الحرة التي لا تستطيع الخلايا السرطانية التخلص منها ← كسر طاق الـ DNA وإيقاف عملية النسخ.

في الحالة الطبيعية: عند تشكيل الجذور الحرة في الخلايا السليمة تقوم

الأنزيمات المرجعة بإبطال فعاليتها.

بينما في الخلايا السرطانية هناك عوز في أنزيمات الإرجاع نتيجة استنفاد طاقة

الخلية في الانقسام.

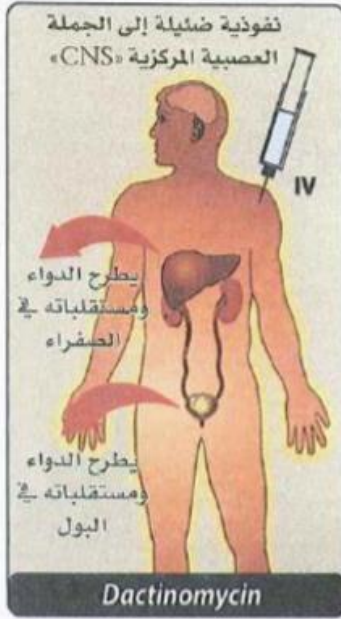
C. تثبيط أنزيم Topoisomerase II:

في الحالة الطبيعية: يعمل الـ Topoisomerase على كسر طاق من الـ

DNA بغية إعادة لفّه بطريقة معاكسة لتخفيف الارتصاص والارتباط بين

الطاقين، وللسماح باستمرارية النسخ دون عوائق.

1. Dactinomycin :



أو ما يُسمى Actinomycine D.

الحركية الدوائية:

- ❁ حقن وريدي IV.
- ❁ قليل النفوذية إلى الجهاز العصبي.
- ❁ يُستقلب في الكبد ويُطرح جزء منه مع مستقلباته عبر الكبد في الصفراء وجزء في البول عبر الكلية.

الاستطباب:

- ❁ سرطان Wilms tumor: أحد السرطانات التي تصيب نفرونات الأطفال .
- ❁ سرطان المشيمة Gestational choriocarcinoma.

التأثيرات الجانبية:

- ❁ تثبيط نقي العظم ← تثبيط مناعي.
- ❁ اضطرابات هضمية.
- ❁ تخريش.
- ❁ يسبب التهابات موضعية إذا ترافق مع الإشعاع radiation.

2. الانتراسيكلينات Anthracyclines

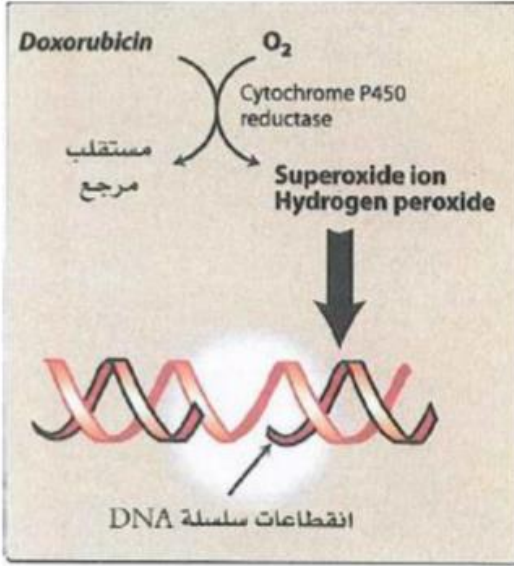
Doxorubicin, Daunorubicin

:MAO

تعمل على تشكيل الجذور الحرة.

يتشكل الماء الأوكسجيني الذي يكسر

الـ DNA.



الاستطبابات:

Daunorubicin	Doxorubicin
ALL	اللوكيميا الحادة
سرطانات الخلايا المحببة Granulocytic leukemia	الليمفوما
	السرطانات الصلبة
	يمكن أن يتم تسريبه مباشرة ضمن سرطان المثانة Bladder cancer

السمية:

تسبب سمية قلبية .

تثبيط مناعي.

تساقط الشعر Alopecia.

وكتعديل لهذه البنية بغرض التخفيف من التأثيرات الجانبية، ظهر الدواء:

Mitoxantrone

• مشابه لـ Doxorubicin.

• له سمية قلبية أقل.

الاستطابات:

• سرطان الدم النخاعي المزمن CML.

• اللوكيميا الحادة.

• السرطانات اللمفاوية Non-Hodgkin's Lymphoma.

3. Bleomycin:

:MOA

يعمل بآليتين:

• يشكّل الجذور الحرة ← كسر الطاق.

• Intercalation يسبب تصالب للطاقيين.

الاستطابات:

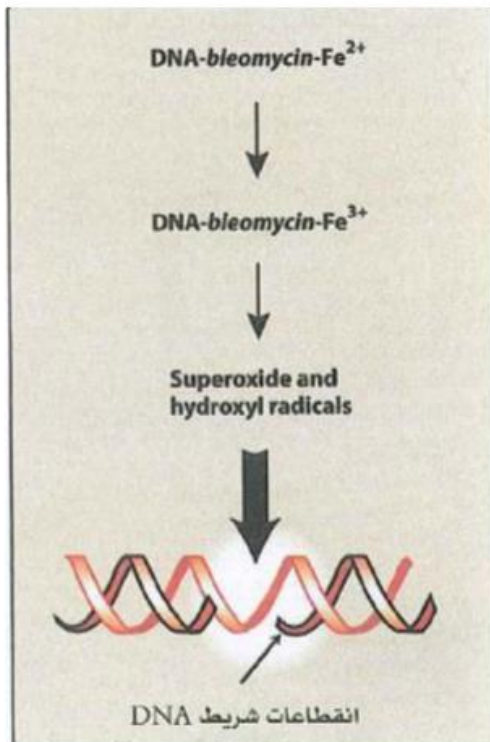
• سرطان الجلد.

• سرطان الفم.

• السرطانات الجنسية البولية.

• سرطان الخصية.

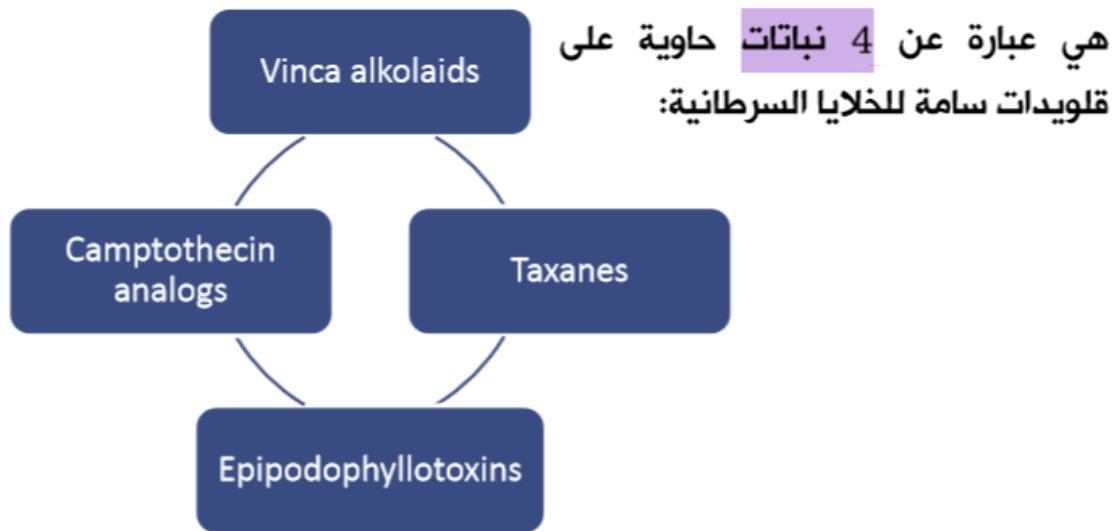
• Hodgkin's Lymphoma.



الآثار الجانبية:

- ☼ التهابات رئوية Pneumonitis.
- ☼ تليفات رئوية وخاصة عند الجنين Fatal pulmonary fibrosis.
- ☼ تصبغات جلدية.

القلويدات النباتية:



1. Vinca alkaloids:

- ❖ تنتمي هذه النباتات للفصيلة الدفلية.
- ❖ تحتوي على عدة قلويدات:



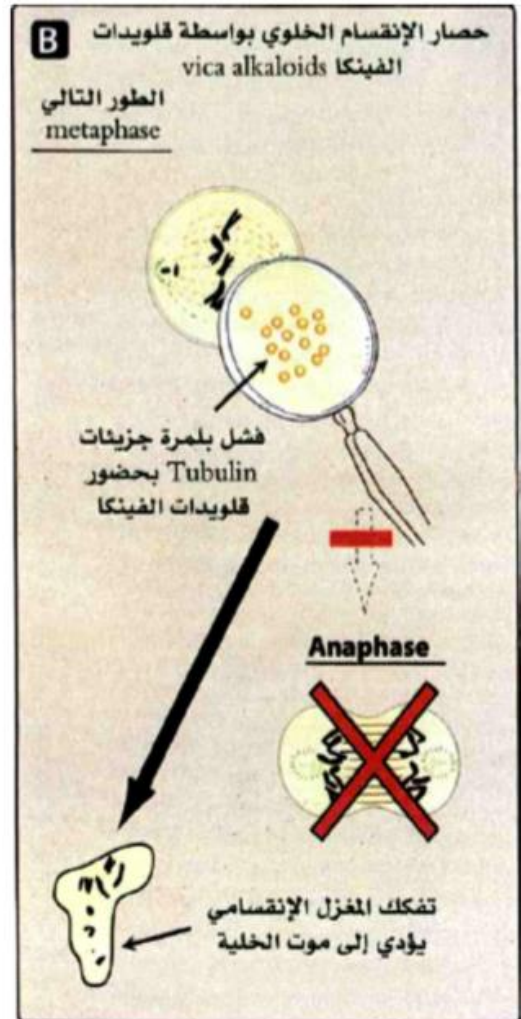
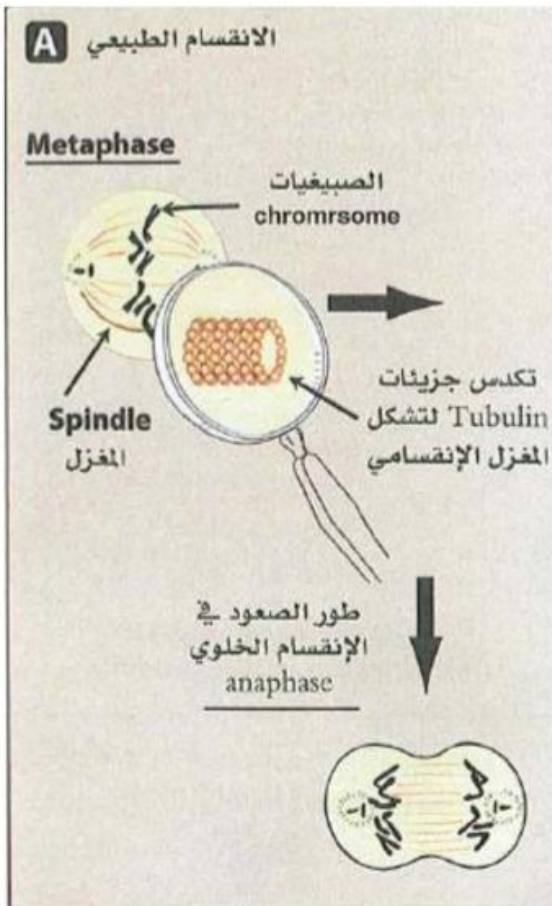
- ❖ تعتمد على تثبيط الطور miosis .

في الحالة الطبيعية:

عند الوصول إلى طور الانقسام M، تتوضع الصبغيات على الخيوط* لتتم عملية الانقسام، حيث تتشكل هذه المغازل من وحدات بروتينية (توبولين) تتبلر مع بعضها وتشكل الخيوط.

في الخلية السرطانية:

عند إعطاء قلويدات الفينكا ← تثبط عملية البلمرة Polymerization لوحيدات التوبولين ← يتوقف تشكل البنى الخيطية أي المغازل ← تتوقف عملية الانقسام.



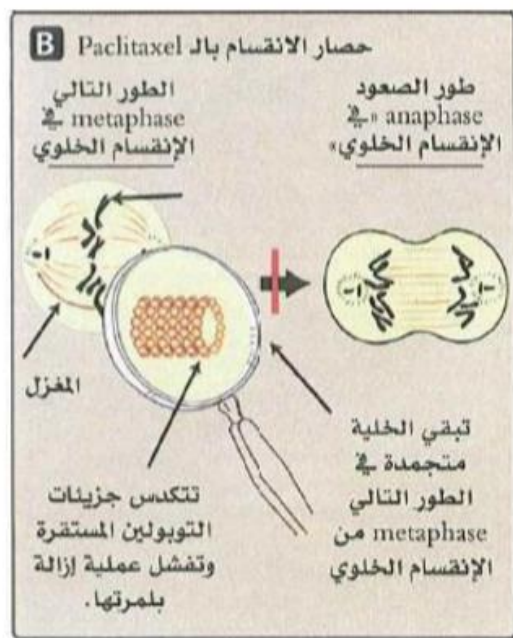
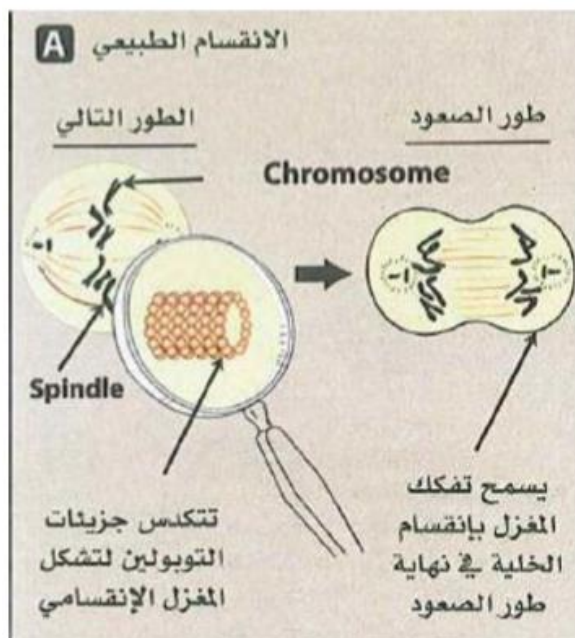
Vincristine	Vinblastine
تشبيط أقل لنقي العظام.	تشبيط نقي العظام.
<u>الاستطباب:</u> ❖ يُستخدم بشكل أساسي في علاج سرطانات الأطفال. ❖ ALL, Hodgkin's Lymphoma, Lymphosarcoma, Wilms tumor.	<u>الاستطباب:</u> ❖ سرطان الثدي Breast cancer. ❖ Hodgkin's Lymphoma. ❖ Other Lymphomas. ❖ سرطان الخصية Testicular cancer.
يُستخدم بشكل أكبر.	أقل شيوعاً.
<u>الآثار الجانبية:</u> ❖ تساقط الشعر. ❖ اضطرابات عصبية مركزية ومحيطية. ❖ إمساك. ❖ مشاكل عضلية.	<u>الآثار الجانبية:</u> ❖ اضطرابات هضمية. ❖ اضطرابات عصبية مؤقتة.

2. قلويدات الطقسوس Taxanes:

تضم: Doxetaxel, Paclitaxel.

آلية عملها:

- ❖ تمنع فك البلمرة Depolymerization للخيطوط، أي تمنع انحلال الخيطوط ← تبقى الصبغيات على ارتباط مع المغازل ويتوقف الانقسام.
- ❖ تُستعمل بشكل عام في سرطان الثدي وسرطان المبيض.



Doxetaxel	Paclitaxel	
فمويًا	حقناً IV	الإعطاء
❖ علاج سرطان الثدي المقاوم للعلاجات الأخرى Refractory breast cancer. ❖ سرطانات المبيض.	❖ سرطان الثدي المتقدم. ❖ سرطان المبيض. ❖ سرطان البروستات	الاستطباب
❖ نقص العدلات Neutropenia. ❖ انخفاض في الضغط.	❖ يسبب تأثيرات تحسسية Anaphylactoid reaction ناتجة عن حامل الدواء (المحل) وهو Cremaphor، لذلك تم الاستعاضة عنه حديثاً بحل الدواء بوسط بروتيني). ❖ آلام عضلية Myalgia. ❖ تثبيط مناعي. ❖ اعتلال أعصاب محيطي.	الآثار الجانبية

ملاحظة:

سرطان الثدي المتقدم أي السرطان المشكل للنقائل (العقد اللمفاوية أو غيرها).

3. Etopodophyllotoxins:

❖ تنتهي هذه المجموعة باللاحقة -poside:



❖ MOA:

تعمل على تثبيط Topoisomerase II.

Etoposide:

❖ يعمل في الطور $S+G_2$.

❖ يثبط Topoisomerase II ← انكسار طاقي الـ DNA ← موت الخلية.

❖ الاستطباب: علاج سرطان الخصية - سرطان الرئة.

4. Camptothecin analogs:

❖ مشتقة من شجرة الحياة أو السعادة أو شجرة السرطان camptotheca

accuminata.

❖ MOA:

تعتبر من مثبطات Topoisomerase I.

❖ من المركبات التي تنتمي لهذه الجملة:

Irinotecan	Topotecan
يُستخدم في سرطان القولون وسرطان المستقيم في حالاتها المتقدمة والمشكلة للنقائل.	يُستخدم لمعالجة سرطان المبيض المتقدم والمشكلة للنقائل metastatic.
سميته: إسهال شديد، نقص العدلات، نقص الصفائح.	السمية الرئيسية هي تثبيط لنقي العظم.

الأدوية الهرمونية Hormones:

تُستخدم في السرطانات المعتمدة على الهرمونات، مثل سرطان الثدي، حيث تنقسم خلايا الثدي وتتكاثر بتحفيز هرموني، أي بتحفيز هرموني الإستروجين والبروجسترون.

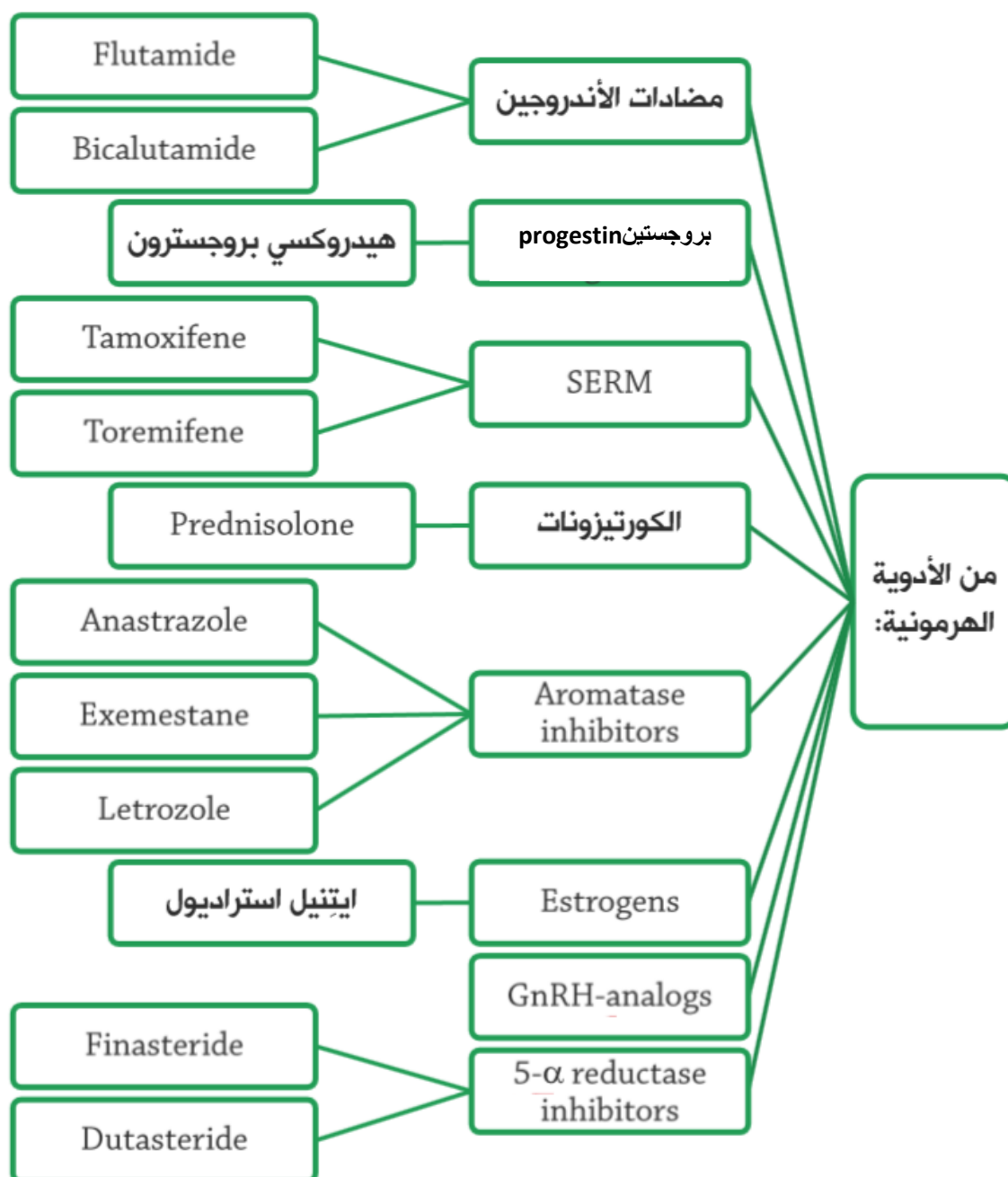
ملاحظة:

- ❖ أثناء الحمل تتكاثر خلايا الحليب في الثدي ← يتضخم الثدي بتأثير هرموني الإستروجين والبروجسترون، حيث تملك الخلية مستقبلات لهذه الهرمونات.
- ❖ في حال كانت هذه الخلايا متسرطنة، فهي ستكون بحاجة للهرمونات كي تتابع انقسامها.

تعتمد استراتيجية العلاج على حرمان الخلية السرطانية من الهرمون الضروري لنموها
عبر:

- تثبيط عملية اصطناعه.
- استعمال مضادات الهرمون Antagonists.
- التأثير على الطريق التنظيمي للهرمون.

هناك سرطانات تعتمد في علاجها على إعطاء الهرمونات وليس الحرمان منها،
 مثل سرطان البروستات عند الذكر حيث يتم إعطاء هرمون الإستروجين بحد ذاته
 ← فيعمل على معاكسة وظيفة الأندروجين ومنعه من الارتباط بمستقبله ←
 يتوقف انقسام خلايا البروستات المتطلبة للأندروجين.
 إذا ← يتم العلاج تبعاً لطبيعة السرطان والهرمونات التي يحتاجها.



1. الكورتيزونات Glucocorticoids:

✿ الأكثر استخداماً هو Prednisolone.

شائعة الاستخدام في سرطان الليمفوما والوكيميا الحاد.

✿ كما تفيد في:

- زيادة الشهية والوزن.
- تقى من فقر الدم.
- تعتبر من خافضات الحرارة غير النوعية.
- التحكم بالنزوفات و رفع مستوى الكالسيوم في الدم.
- تعطي إحساس بالصحة.
- تثبط تفاعلات فرط التحسس.
- مضادات التهاب.
- تزيد من تأثير الأوندانسيرون المضاد للإقياء ← تخفيف الأثر الجانبي للأدوية السرطانية.

2. الإستروجين Estrogen (ايتنيل استراديول):

يُستعمل للتعاكس الوظيفي لسرطان البروستات ✨ المعتمد على الأندروجين.

ملاحظة:

في حال وجود سرطان الثدي، بروتستات....يتم أخذ خزعة نسيجية من السرطان وتلوينها وفحصها، ثم البحث عن مستقبلات الهرمونات (بروجسترون، إستروجين ومستقبل هرمون النمو HGR) وعند إيجاد إحدى المستقبلات يُسمى السرطان إيجابي تبعا لهذا المستقبل.

مثلاً: خزعة نسيجية لسرطان البروستات تحوي على مستقبلات الأندروجين ← يسمى سرطان البروستات **إيجابي الأندروجين**، أي تتم المعالجة بإعطاء **مضادات الأندروجين**. يمكن أن يستعمل Stilbestrol عوضاً عن الإيتنيل إستراديول.

Stilbestrol:

❁ استعمل منذ القدم **كمانع إجهاض** ومع الوقت تطور **سرطان مبيض** عند المواليد الإناث عندما أصبحن بعمر الـ 20، فتوقف استعماله عند هذا الحد، إلا أنه بقي مُستخدماً في العلاجات السرطانية.

❁ يُستعمل Stilbestrol في سرطان البروستات كما يمكن استخدام طليعته Fofesterol.

3. Aromatase Inhibitors:

تثبط اصطناع الإستروجين ← تُستخدم في علاج سرطان الثدي.

❁ يُصنع الإستروجين طبيعياً من التستوستيرون بعملية حلقة بواسطة أنزيم الأروماتاز Aromatase، وبثبيط هذا الأنزيم تتوقف عملية الاصطناع.

❁ تُستخدم هذه المركبات فموياً عند مرضى سرطان الثدي بعد الجراحة أي بعد استئصال الثدي.

❁ تنتهي هذه الأدوية باللاحقة -ozole.

Anastrozole:	Letrozole:
أقوى من غيره.	فعال فموياً. يثبط عملية حلقة التستوستيرون وتحويله إلى إستروجين.
يُستعمل في علاج سرطان الثدي ER^+ .	يُستخدم لعلاج سرطان الثدي.

4. مضادات مستقبلات الاستروجين: Estrogen antagonists:

Fulvestrant:

حاجب نقي للإستروجين Pure estrogen antagonist.

- يرتبط بمستقبل الإستروجين ويوقف عمله ← تتوقف عملية نسخ الـ DNA ويتوقف نسخ الجينات المرتبط بـ Cell-cycle.
- يُستخدَم في علاج سرطان الثدي ER^+ في الحالات المتقدمة.

ملاحظة:

السرطانات المتقدمة تصيب النساء بعد سن اليأس نتيجة تناول موانع الحمل الفموية خلال سنواتهم الحياتية.

5. Selective Estrogen Rreceptor Modulator SERM:

- مزيج من مضاد ومشابه للإستروجين.
- تعتبر مركبات SERM مشابهة للإستروجين في أنسجة:

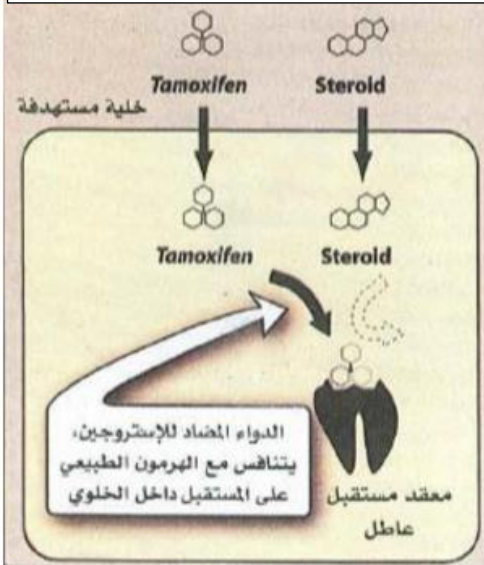
الرحم - العظام - الكبد.

- ومضادة للإستروجين في بقية الانسجة.

Tamoxifen:

- ينافس الإستروجين على الارتباط بمستقبله ويعمل كحاجب Antagonist لفعاليته في علاج سرطان الثدي.

أفعال الأدوية المضادة للإستروجين



❁ المشكلة في استخدامه:

يعمل كمشابه للإستروجين Agonist على خلايا الرحم مما يسبب تطور سرطان الرحم .

ملاحظة:

الإستروجين مسؤول عن تكاثر خلايا بطانة الرحم وزيادة كثافتها في الطور الأول من الدورة الشهرية.

❁ دواء فموي.

❁ يُستعمل في حالات **العقم**، ويُعتبر الدواء العلاجي الأساسي Standard في علاج سرطان **الثدي** Breast cancer.

❁ يمكن الاستعاضة عنه باستخدام Raloxifen الذي يملك فعالية مضادة للإستروجين على كل من الرحم والثدي، وفعالية مشابهة له على العظام.

Raloxifen هو دواء معدّل من التاموكسيفين.

الآثار الجانبية:

تأتي الآثار الجانبية من فعاليته المشابهة للإستروجين على بعض الأنسجة، والفعالية المضادة له على أنسجة أخرى.

هبات السخونة	إقياء	خثرات وعائية
نزوفات رحمية.	اضطرابات بالدورة الشهرية.	تغيرات في الجلد.
	سرطان بطانة الرحم.	



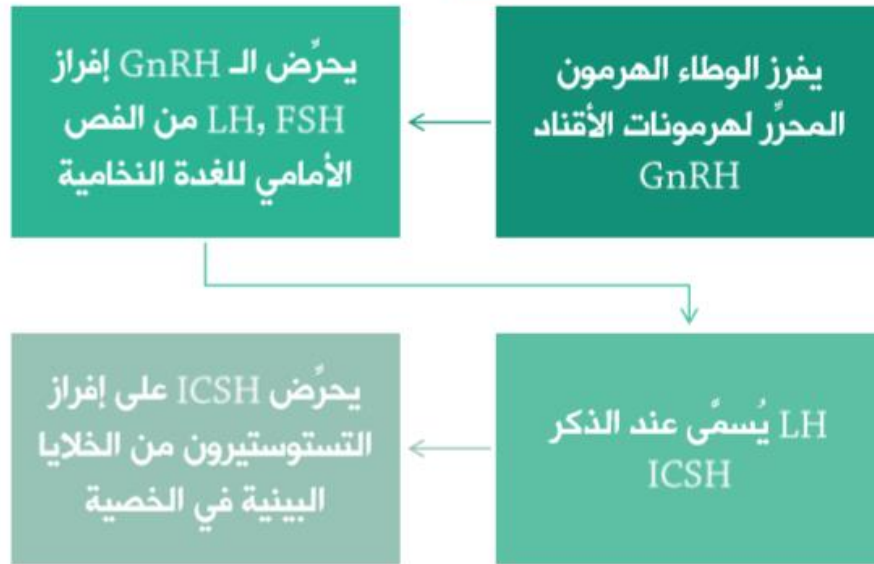
ملاحظة:

- ❖ هبات السخونة تصيب النساء بعد سن اليأس بسبب انخفاض الإستروجين.
- ❖ الإستروجين يسبب خثرات وعائية.

6. Anti-Androgens:

التستوستيرون هو الهرمون المسؤول عن سرطانات البروستات والخصية.

تنظيم الهرمونات:



يُعتبر التستوستيرون شكل فعال في بعض الأنسجة، بينما يجب أن يتحول إلى ديهيدروتستوستيرون ليؤثر على الأعضاء التناسلية بواسطة أنزيم ريدوكتاز.

ففي حال وجود سرطان خضية أو بروسات، فإننا نعتد في علاجه على:

حجب مستقبلات الديهيدروتستوستيرون.

تشبيط الأنزيم المسؤول عن تحويل التستوستيرون إلى الشكل الفعال (α -reductase).

إيقاف اصطناع التستوستيرون من الخضية مباشرة.

إيقاف إنتاج الهرمونات المحرّضة LH, FSH عبر استخدام مضادات GnRH (Gonirelex).

من الأدوية التي تعمل كمضاد أندروجين على مستوى المستقبلات:

☼ Bicalutamide

☼ Flutamide: الأقدم والأكثر استعمالاً

تُستعمل هذه الأدوية كعلاج مخفف في الحالات المتقدمة من سرطان البروسات (بعد الجراحة)، وذلك بالمشاركة مع مضادات أو مشابهاً LH. GnRH.

نستطيع استخدام مضادات GnRH، فهل يمكن استخدام مشابهاً LH؟؟؟

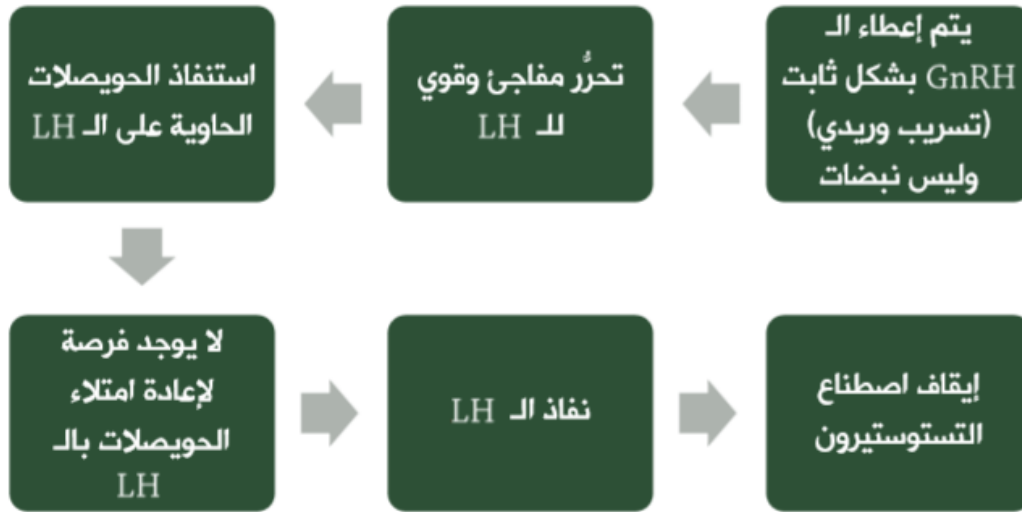
في الحالة الطبيعية:

يتم إفراز LH على شكل نبضات (كل 90 دقيقة نبضة).

وكل نبضة من GnRH تحرض على إفراز LH من النخامة.

هناك توافق بين تحرر LH و GnRH.

في العلاج:



إذًا: العلاج يعتمد على استخدام مشابهاً الـ GnRH.

لكن المشكلة:

التحرر القوي للـ LH ← اصطناع التستوستيرون ← تطور المرض.

لذلك لحل هذه المشكلة:

تتم المشاركة مع مضادات مستقبلات التستوستيرون بحيث نحجب المستقبل في الفترة التي تكون فيها تراكيز الـ LH مرتفعة (أسبوعين ← 3 أسابيع).

تتم المشاركة بين الأدوية التالية في علاج سرطان البروستات:

مضادات مستقبلات الأندروجين:	مشابهاً الـ GnRH:
Flutamide	Leuprolide
	Goserelin
	Naferelin ★

7. مشابعات البروجسترون:



ملاحظة:

مانعات الحمل الفموية هي عبارة عن مشاركة بين الإستروجين والبروجسترون:

✿ الإستروجين يحفز تكاثر خلايا بطانة الرحم.

✿ البروجسترون يكبح هذا التكاثر خوفاً من تطور سرطانات البطانة.

يُستَخدَم البروجسترون في سرطانات بطانة الرحم.

مثبطات البروتين كيناز

- ★ مستقبلات هرمونات النمو تفعل عند ارتباطها بالـ Ligand المناسب شلال فسفرة داخل لخلية، وهي غالباً من نمط المستقبلات المرتبطة بالبروتين كيناز.
- ★ عند ارتباط هرمون النمو وليكن EGF بمستقبله EGFR الموجود على سطح الخلية، يتحرّض شلال التخرّث الذي يمر ببروتينات Ras ← Raf ← Mec (Uec) ← Irc وصولاً إلى map kinase الذي يذهب إلى النواة محرّضاً عملية الانتساخ
- ★ أي طفرة في أي مستوى من هذا المسار تؤدي إلى استمرار انتساخ ومن ثم ترجمة بروتينات محرضة على الانقسام الخلوي ← السرطان !

ومنه استراتيجيات العلاج المتعلقة بهذا المسار:

استخدام أضداد موجّهة نحو عامل النمو لترتبط به وتمنعه من الارتباط بالمستقبل أو تثبّط اصطناعه

استخدام أضداد موجّهة نحو المستقبل ترتبط به وتمنعه من الارتباط بعامل النمو GH

استخدام مثبطات لشلال الفسفرة، أي مثبطات للبروتين كيناز

مثبطات البروتين كيناز:

★ تنتهي باللاحقة -inib.

★ ما يميز هذه المجموعة أنها غير نوعية .

Imatinib:

★ يثبط البروتين كيناز المتشكل عن صبغي فيلادلفيا (BCR-ABL gene).

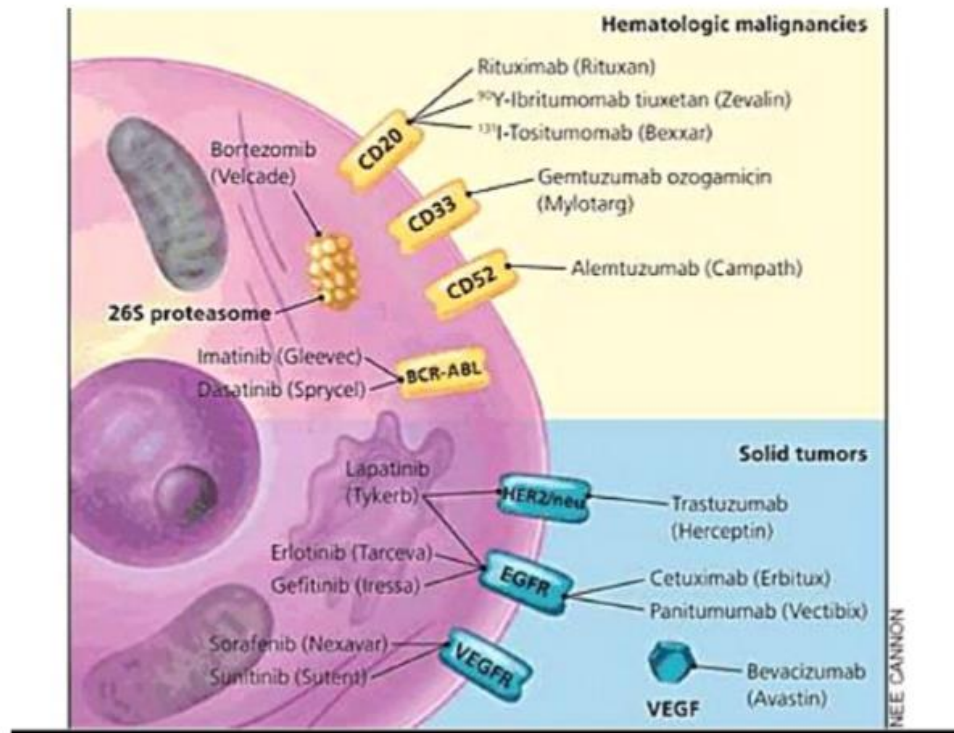
★ يُستخدم في علاج Chronic myeloid Leukemia CML.

ملاحظة

صبغي فيلادلفيا ينتج عن انتقال أجزاء بين الصبغي 9 و22 ← تتشكل جينات معينة ← يتم نسخها والتعبير عنها فتشكل بروتين فسفرة (بروتين كيناز) طافر يفعل شلال النسخ باستمرار ← تطور (السرطان النقوي).

Sunitinib	Lapatinib	Gefitinib
يثبط الشلال الناتج عن تفعيل VEGF بالخلايا الدموية.	يثبط الإشارة الناتجة عن HER (HER2/neu).	يثبط الشلال الناتج عن تفعيل مستقبل EGFR
يستخدم في علاج سرطان الكلية Renal cell carcinoma.	يستخدم في سرطان الثدي المتقدم والمشكل للنقائل Metastatic breast cancer.	يستخدم في سرطان الرئة غير صغير الخلايا Non-small cell cancer of lungs.

الأضداد وحيدة النسيلة Monoclonal Antibodies:



أضداد موجّهة نحو المستقبلات	موجّهة نحو الـ Ligand	
ترتبط بها وتمنع تفعيلها.	ترتبط به وتمنع ارتباطه بالمستقبل	
Trastuzumab	Panitumumab	Bevacizumab
أضداد موجّهة نحو المستقبل HER2/neu	أضداد موجّهة نحو المستقبل EGFR	أضداد موجّهة نحو VEGF
يُستخدَم في علاج سرطان الثدي.	تُستعمل في سرطان القولون المتقدم.	يُستعمل في سرطان القولون المتقدم المشكّل للنقائل

جميع هذه الأضداد تنتهي باللاحقة mab لكن المقطع قبل اللاحقة mab يدل على منشأ هذا الضد:

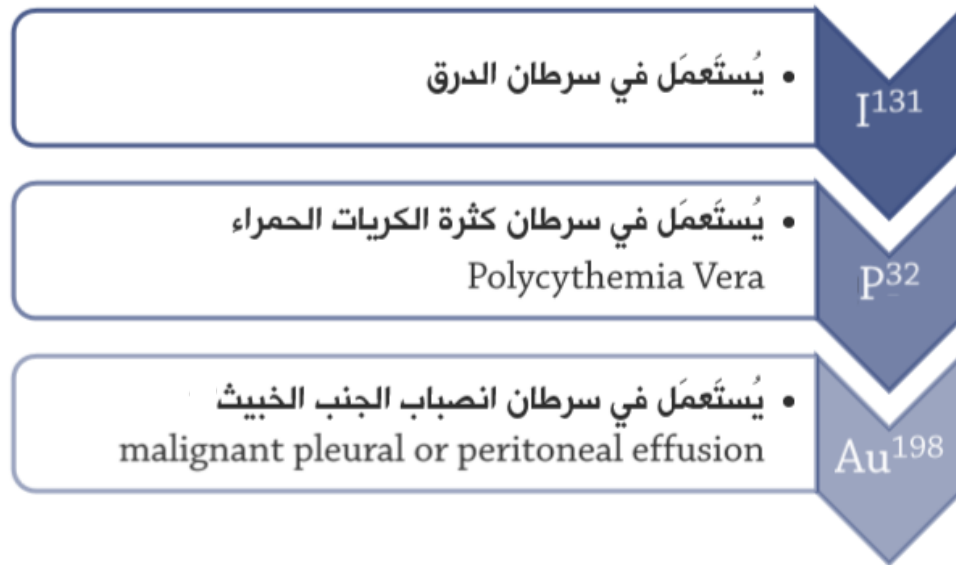


ملحقات العلاج السرطاني:

الأدوية المشعة:★

★ نظائر مشعة تميل للتوضع ضمن أنسجة معينة.

★ تقتل الخلايا السرطانية عن طريق الإشعاع.

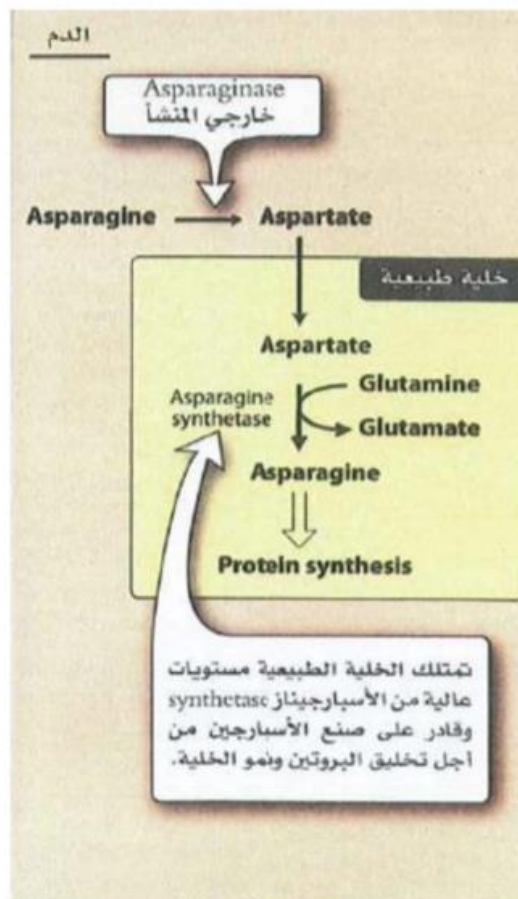
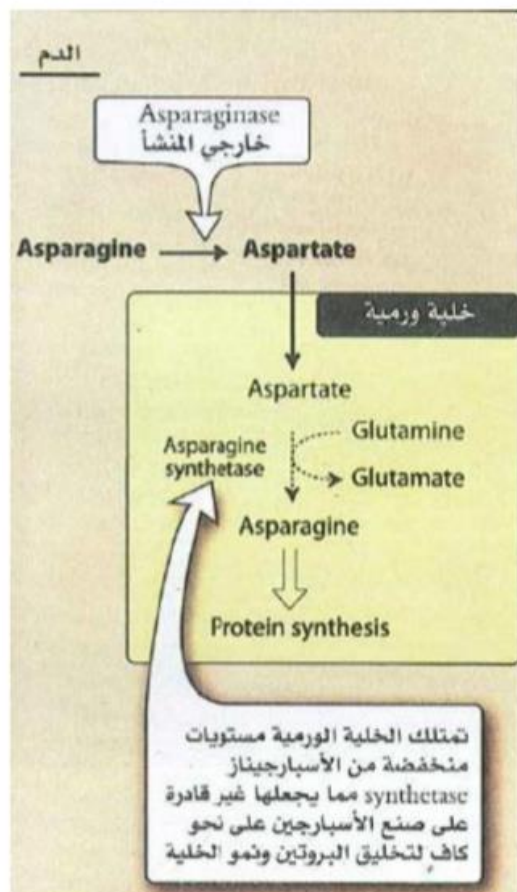


★ يمكن توجيه هذه العناصر المشعة بطرق مختلفة، مثل: توجيه الذهب بواسطة

مغناطيس وإيصاله للمكان الهدف ثم تعريضه لحرارة ← تسخينه ← قتل الخلايا.

الأسبارجيناز L-asparaginase:

★ هو أنزيم مخرب للأسبارجين.



الخلية السرطانية لديها عوز في الأنزيم الذي يحول الأسبارتات* إلى أسبارجين وهو أنزيم الأسبارجين سينثتاز.

* نقوم بإعطاء أنزيم الأسبارجيناز الذي يعمل على حل الأسبارجين الذي تملكه الخلية السرطانية.

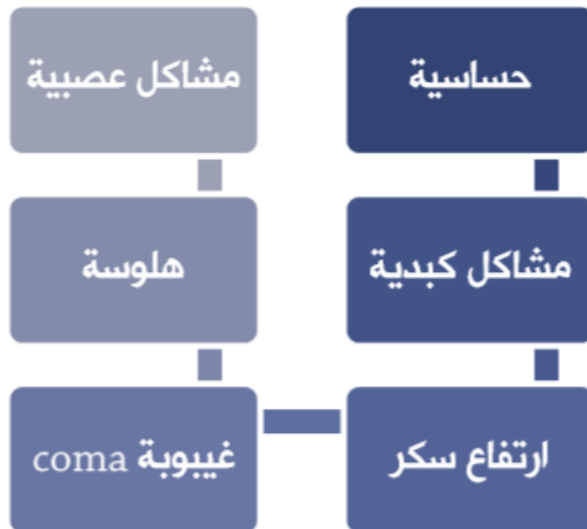
قد تتأثر الخلية الطبيعية بالأسبارجيناز ولكنها لديها القدرة على التعويض وإعادة تصنيع الأسبارجين من جديد بواسطة أسبارجين سينثتاز، على عكس الخلية السرطانية التي تفقد القدرة التعويضية بسبب عوزها لهذا الأنزيم.

★ تفقد الخلايا السرطانية الحمض الأميني الأسبارجين ← تتوقف قدرتها على تصنيع بروتينات الانقسام ← يتوقف انقسام الخلية.

★ يُستخرج من جرثومة E.coli.

★ يُستعمل في ALL، بالمشاركة مع Vincristine, Prednisolone.

★ يسبب:



بعض المشاركات الدوائية في العلاج الكيميائي:

Important drug combinations

REGIMEN	CANCER	DRUGS
MOPP	Hodgkins	Mechlorethamine, oncovin, prednisolone, procarbazine
ABVD	Hodgkins	Doxorubicin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine
CMF	Breast	Cyclophosphamide, methotrexate, 5-FU
CAF	Breast	Cyclophosphamide, doxorubicin, 5FU
	ALL	Vincristine, prednisolone, asparagine, daunorubicin
	AML	Cytarabine, methotrexate
	CML	Hydroxyurea, interferon
	Wilms	Actinomycin, vincristine, doxorubicin