

علم تأثير الأدوية ٣

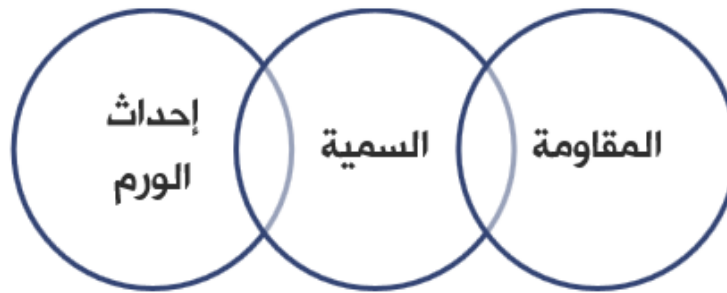
المحاضرة الثانية

د. طلة المللي

مضادات السرطان (١)



مشاكل العلاج الكيميائي Problems associated with chemotherapy



أولاً: المقاومة Resistance:

إما أن تكون المقاومة:

مقاومة وراثية Inherited resistance:

كما في سرطان الجلد Melanoma حيث تحدث طفرة في الخلايا السرطانية الجلدية تؤدي إلى نشوء مقاومة.

مقاومة مكتسبة Acquire resistance:

نجدها بشكل خاص عند استعمال جرعات منخفضة من الدواء ولفترة طويلة.

(الحل:

- استعمال الدواء بجرعات عالية ولفترات قصيرة، مع مراعاة مايلي:
- ✱ إعطاء الجرعات بشكل متقطع، وذلك للسماح للخلايا الطبيعية بالنمو.
- ✱ المشاركة الدوائية لنقل من نسبة حدوث المقاومة.

المقاومة للأدوية (المتعددة MDR Multidrug resistance

شكل من أشكال المقاومة تكون فيه الخلايا السرطانية مقاومة لأكثر من نوع دوائي معاً.

مثال: هناك نوع من أنواع السرطان مقاوم لجميع الأدوية التالية:

Vinca alkaloids, Doctinpmycine, Anthracycline, antibiotics, colchicine.

طرق تشكل المقاومة:

الخلية السرطانية خلية خبيثة تملك جميع الجينات البشرية وتوجهها بما يخدم حياتها، فمن طرق المقاومة نجد:

1. تقلل الخلية السرطانية من ألفة المستقبل أو الأنزيم للأدوية السرطانية*.

2. زيادة معدل إخراج الدواء:

تقوم الخلايا السرطانية بالتعبير عن بروتينات معينة تتوضع على سطح الخلية وتقوم بطرد جزيئات الدواء.

لكي يستطيع الدواء أن يؤثر يجب أن يدخل على سيتوبلازما الخلية السرطانية ويعمل على تعطيل الانقسام.

مثال: بروتين P-Glycoprotein أو ما يسمى PGP

أو Multidrug resistance protein MDR

أو ATP-binding cassette sub-family β memeber.

P-Glycoprotein

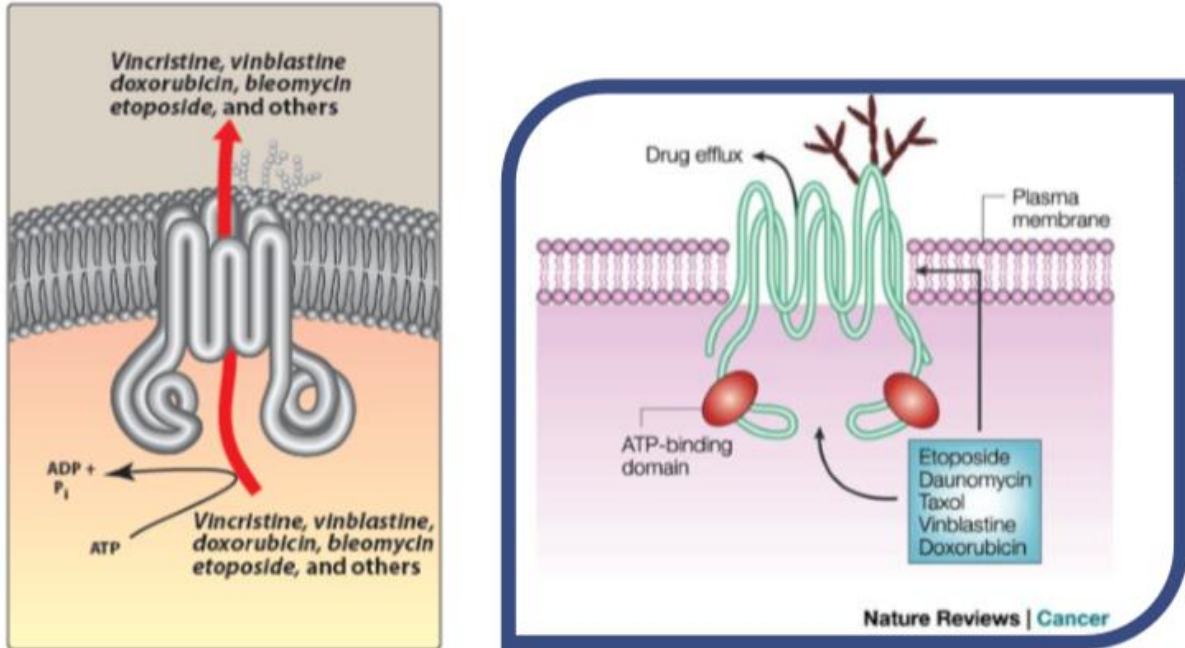


Figure 39.5

The six membrane-spanning loops of the P-glycoprotein form a central channel for the ATP-dependent pumping of drugs from the cell.

هو عبارة عن بروتين يتوضع على الغشاء، يوجد في الأنسجة (المسؤولة عن الإطراح) (الكلية، الكبد، الجهاز الهضمي) وفي الغدة (الظرية).

تقوم الخلايا السرطانية بالتعبير عن هذا البروتين على سطحها، فيساعدتها على التخلص من جميع المواد السامة القاتلة لها، أي الأدوية السرطانية. مثل: Taxol, Daunamycin, Etoposide.

3. تشكيل أنزيمات معينة تقوم بتعطيل الدواء ← دواء غير فعال.

4. إدخال الدواء ضمن تفاعلات كيميائية ليس لها علاقة بهدف الدواء، فيبعده عن طريق تأثيره.

5. زيادة قدرة الخلية السرطانية على إصلاح* عيوب الـ DNA.

6. توقّف تحوّل طليعة الدواء Prodrug إلى دواء فعال Drug أي توقّف عمل الأنزيم أو التفاعل المسؤول عن ذلك.

ثانياً: السميّة:

- هناك هامش سميّ عند المعالجة الكيميائية لا يمكن تجاوزه، حيث نتجنّب أثناء المعالجة التأثير على الخلايا الطبيعية قدر الإمكان.
- الخلية السرطانية تنقسم بمعدّل أكبر من الخلايا الطبيعيّة ← فتستقطب جزيئات الدواء بشكل أكبر ← معدل موت الخلية السرطانية أكبر.

كما أننا نقوم بإعطاء فترات انقطاع للسماح بانقسام الخلايا الطبيعية.

• تتظاهر أعراض السميّة بما يلي:

أعراض عامّة:

- تساقط الشعر.
- غثيان وإقياء.
- تثبّط مناعي.

أعراض خاصة بأنواع دوائية محددة على أنسجة محددة:

- سميّة قلبية، يسببها دواء Doxorubicin.
- سميّة رئوية، يسببها دواء Bleomycin.

كما تسبب الميتوتريكسات فقر دم كبير الخلايا، فنقوم بـ:

A. إعطاء مادة Leucovorin (folinic acid) بعد 24 ساعة من العلاج بالميتوتريكسات، فيقوم Leucovorin بالوصول إلى الخلايا الطبيعية ويحافظ على سلامتها.

B. إعطاء G-CSF (filgrastim): تحرض على تشكيل العدلات في حال نقص العدلات، فنحافظ على مناعة الجسم.

مللا الحظة:



Adeno ← خلايا ظهارية
Carci ← تعني سرطان

❁ ما الفرق بين Sarcoma و Carcinoma؟؟؟

الفرق حسب المنشأ الجنيني للخلايا:

Carcinoma	خلايا ظهارية (ثدي، كبد....).
Sarcoma	خلايا نسيج ضام (عظام، غضاريف....).
Lymphoma	سرطان خلايا لمفاوية.
Leukemia	سرطان الكريات البيضاء.

ثالثاً: إحداث الورم:

يمكن للأدوية المستخدمة في علاج السرطان أن تسبب أورام أخرى وذلك باعتبارها مواد مُطَفِّرة (مثل المواد المؤكسدة).

تصنيف الأدوية السرطانية التقليدية Traditional antineoplastic :drug classes

تصنف لـ:

☼ أدوية تؤثر على الانقسام Cell-cycle specific.

☼ أدوية لا تؤثر على الحلقة الخلوية Non cell-cycle specific.

يعتبر هذا التصنيف أوسع تصنيف.

1. الأدوية المؤثرة على الانقسام Cell-cycle specific drugs:

تُقسم إلى:

☼ أدوية تؤثر على الطور S: اصطناع الـ DNA ونسخه.

☼ أدوية تؤثر على الطور M: مؤثرة على تشكل المغازل الضرورية للانقسام.

A. الأدوية التي تؤثر على اصطناع ونسخ الـ DNA (الطور S):

تعمل بعدة آليات:

☼ تؤثر على الأنزيمات المصنعة للنكليوتيدات فتثبط اصطناع النكليوتيد.

☼ تثبط استقلاب أحد النكليوتيدات ← تراكمه على حساب غيره.

☼ تثبط تشكل الـ DNA:

هي أدوية ذات بنية مشابهة جداً للنكليوتيد، تدخل في تشكيل الـ DNA
الْمُنْتَسَخ، لكنها لا تستطيع الارتباط بنكليوتيدات أخرى ← تثبُّط ارتصاف
النكليوتيدات ← فتثبُّط تشكل الـ DNA ← تحطُّم الطاق.

☼ تثبيط أنزيمات:

Topoisomerase I

تخفيف التوتر على سلسلتي الدنا عند فتحهما بواسطة الهليكاز.
حيث يقوم بقص إحدى طاقى الدنا

Topoisomerase II

تخفيف التوتر على سلسلتي الدنا عند فتحهما بواسطة الهليكاز.
حيث يقوم بقص كلا طاقى الدنا في آن واحد

← ينتج عن تثبيط هذه الأنزيمات تثبيط لانتساخ الـ DNA.

☼ التأثير على متيلة الهيستونات وتثبطها ← يبقى الصبغي ملتف على الهيستون
← تثبيط النسخ.

B. الأدوية التي تؤثر على تشكل المغازل (الطور M):

☼ المغازل تتكون من وحيدات بروتينية متبلرة متكاثمة مع بعضها لتشكل جديلة
الانقسام.

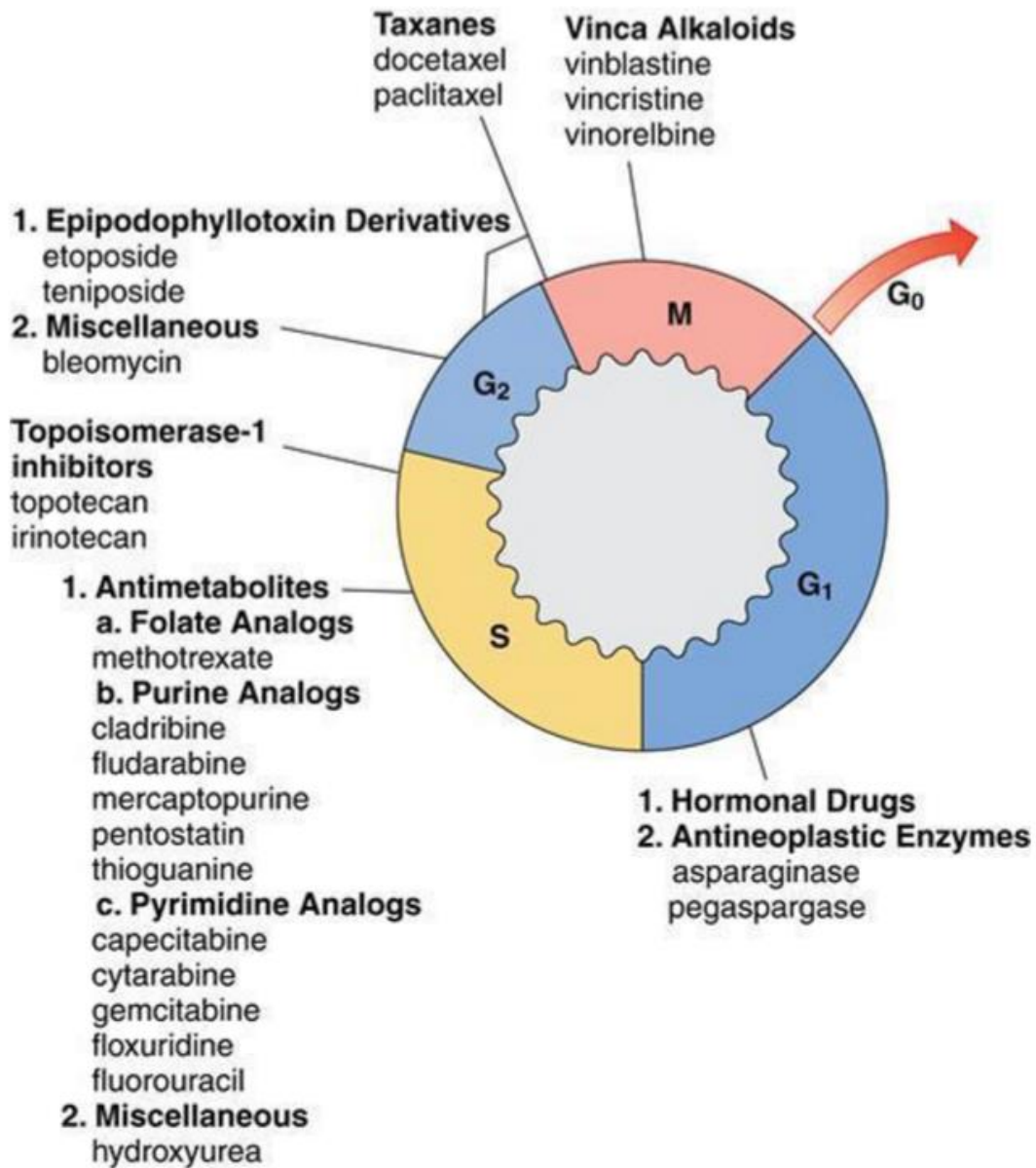
☼ تقوم هذه الأدوية بتثبيط الأنزيمات المسؤولة عن عملية البلرة، فتثبُّط تشكل
الخييطات ← يتوقف انقسام الخلية.

2. الأدوية التي لا تؤثر على الانقسام Non-cell cycle specific drugs:

☼ تملك آليات متعددة.

☼ أدوية تقوم بلحم طاقى الـ DNA فتمنع نسخه كما تسبب مشاكل في الـ DNA،
فتحرِّض عملية الاستماتة للخلية Apoptosis.

كما تصنف الأدوية السرطانية إلى:



آلية عملها	المجموعة الدوائية
ربط طاقى ال DNA ← تمنع عملية النسخ ← تحرض التماوت.	المركبات المؤلكلة للـ DNA
تثبيط الأنزيمات المصنعة للنكليوتيدات كما تثبط ارتصاف النكليوتيدات. تثبيط اصطناع DNA و/أو RNA.	مضادات الاستقلاب Antimetabolite.
تؤثر بآليات متعددة على اصطناع الـ DNA واصطناع الـ RNA. كما أنها تؤثر على الـ Topoisomerase.	المضادات الحيوية السامة Cytotoxic antibiotics.
تؤثر على تشكل الخيوط وتمنع تشكل المغازل. تثبط الـ Topoisomerase.	مشتقات نباتية (قلويدات) Plant derivatives
تحرم الخلايا السرطانية من الهرمون الذي تحتاجه في عملية الانقسام والتضاعف.	مضادات مستقبلات الهرمونات
موجهة تجاه مستقبلات محددة، فتمنع انتقال الإشارات المحرّضة للمستقبل. تثبط انقسام الخلية واللمفاويات. تثبط تشكل الأوعية الدموية angiogenesis.	أضداد مناعية monoclonal antibodies
تثبط نقل الإشارة ضمن الخلية السرطانية.	مثبطات البروتين كيناز Protein kinase inhibitors

مثبطات الاستقلاب Antimetabolites

أدوية تثبّط الاستقلاب، أي أنها تثبّط الأنزيمات المسؤولة عن اصطناع الحموض النووية.

★ التصنيف

☹️ تُصنّف من حيث البنية:

● مركّبات مشابهة لبنية الفوليك أسيد.

● مركّبات مشابهة للبورين.

● مركّبات مشابهة للبيرييميدين.

★ أو تُصنّف حسب:

☹️ الأنزيم الذي تثبّطه:

● مثبّطات أنزيم ريبونكليوتيد ريدوكتاز.

● مثبّطات أنزيم ثيميديلات سينثاز.

● مثبّطات أنزيم أدينوزين دي أميناز.

☹️ أو تثبّط ارتباط مساعد الأنزيم co-factor or co-enzyme بالأنزيم:

مثل: مثبّطات الفولات أو مثبّطات الأنزيم المُرّجع للدي هيدروفولات.

☹️ أو تشكّل نكليوتيد شاذ يدخل في ارتصاف ال DNA ويوقف النسخ:

مثل:

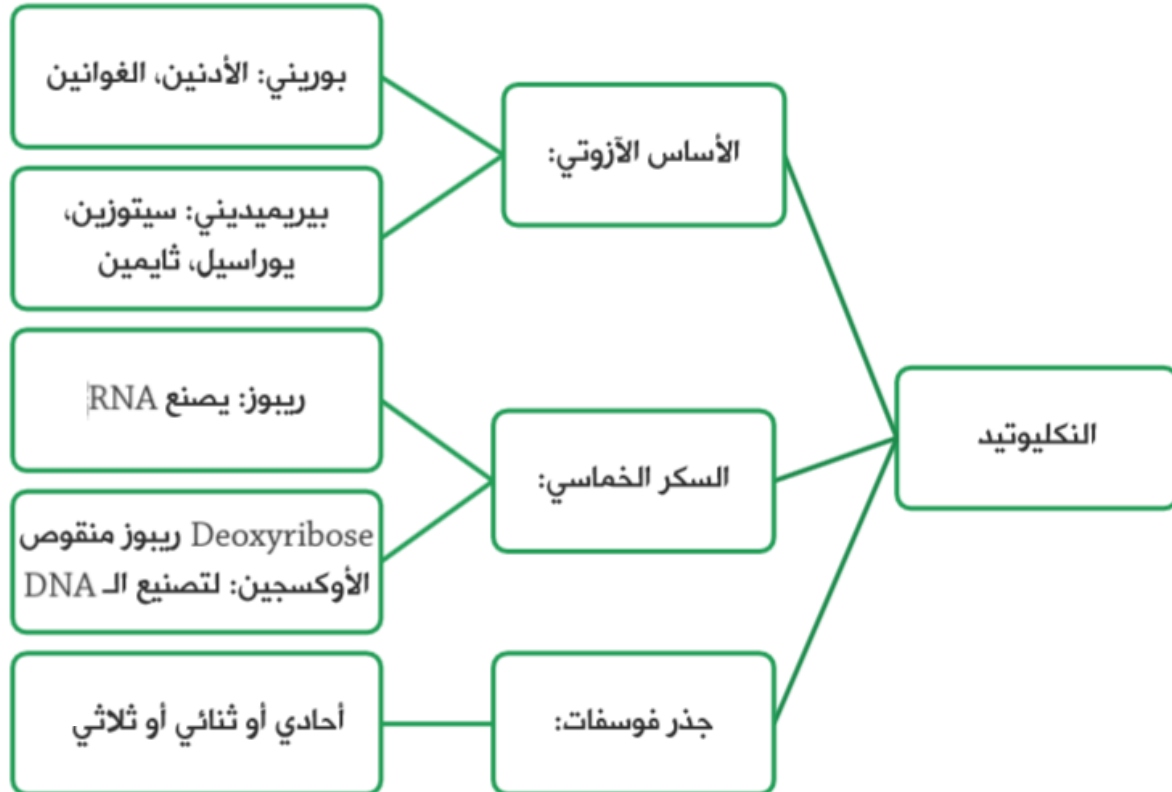
● مثبّطات مستقلبات البورين .

● مثبّطات مستقلبات البيرييميدين .

← يمكن اعتبار كل من مثبطات مستقلبات (البورين والبيريميدين: مثبطات لأنزيم Polymerase (المسؤول عن النسخ.

لمحة عن اصطناع النكليوتيدات:

النكليوتيد يتألف من: أساس آزوتي، سكر خماسي، جذر فوسفات.



← لاصطناع الـ RNA نحتاج نكليوتيدات حاوية على:

● سكر الريبوز.

● جذر فوسفات.

● سيتوزين، غوانين، أدينوزين، يوراسيل.

← لاصطناع ال DNA نحتاج نكليوتيدات حاوية على:

ريبوز منقوص الأوكسجين.

جذر فوسفات.

سيتوزين، غوانين، أدينوزين، تايمين.

خطوات عملية اصطناع النكليوتيدات:

1. الريبوز على شكل مفسفر يسمى Ribose-5-P:

يتحول إلى فوسفوريبو بروفوسفات

PRPP بواسطة أنزيم

PRPP synthase.

2. يتحول PRPP إلى اينوزين مونو

فوسفات IMP وهو عبارة عن طليعة

أساسية تخضع لـ:

A. عملية أكسدة:

تعطي Xanthilate $\leftarrow$ GMP

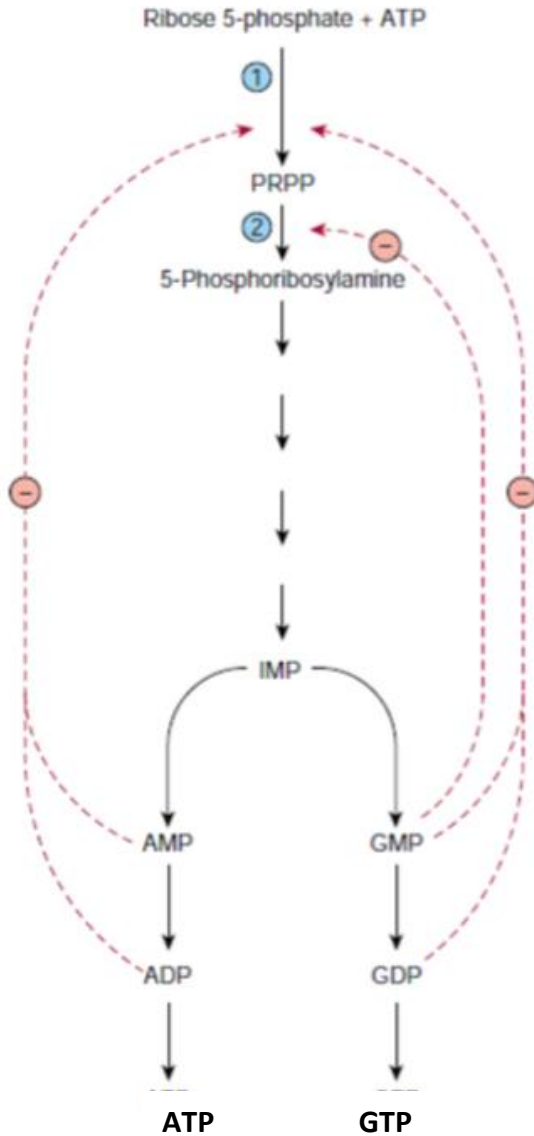
$\leftarrow$ GDP $\leftarrow$ GTP.

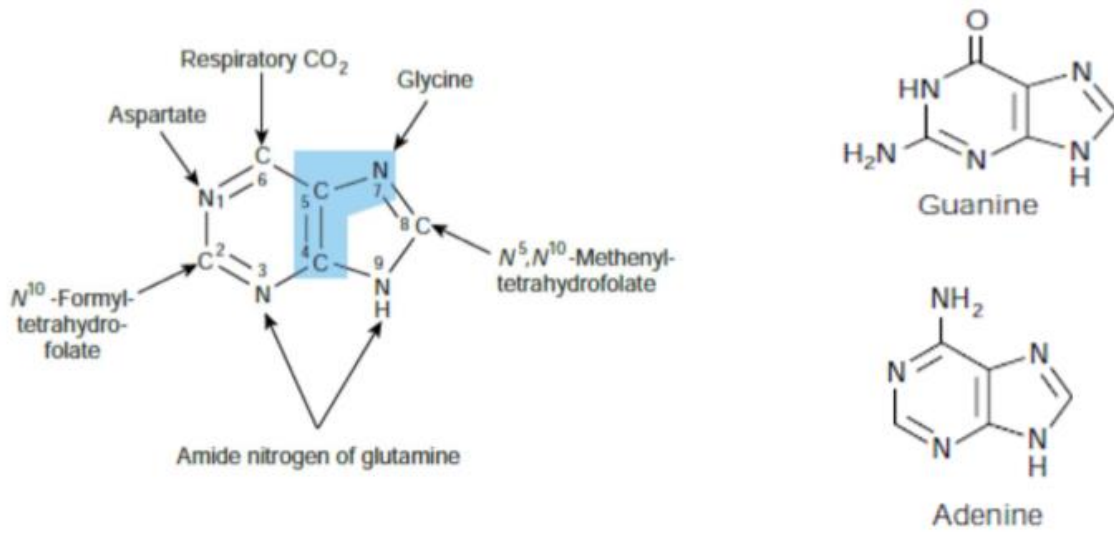
B. عملية أكسدة يتبعها عملية

إمتال:

تعطي Adenylsuccinate

$\leftarrow$ AMP $\leftarrow$ ADP $\leftarrow$ ATP.



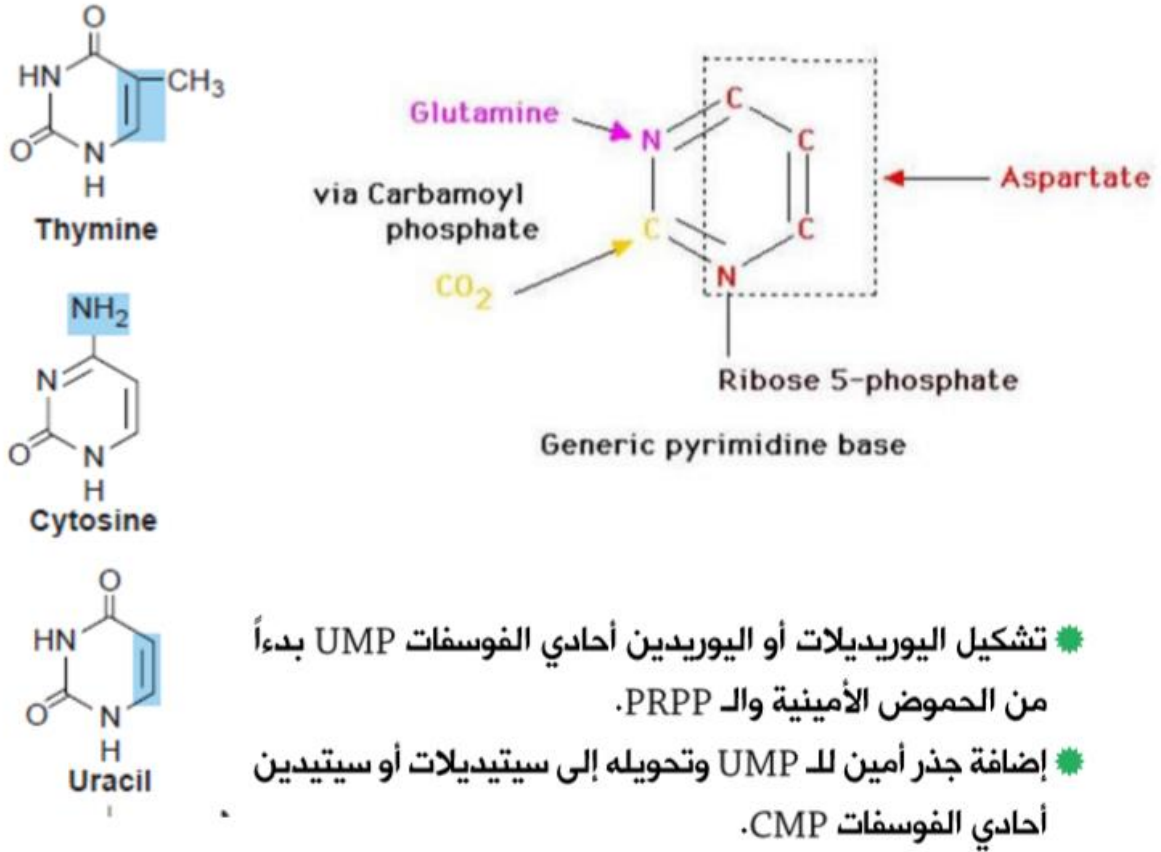


- تشكيل الإينوزين أحادي الفوسفات IMP Inosine monophosphate بدءاً من الحموض الأمينية وفوسفو ريبوزيل بيروفوسفات PRPP والفولات.
- إضافة جذر أمين للـ IMP وتحويله إلى أدينيلات أو أدينوزين أحادي الفوسفات AMP أو أكسدة الـ IMP وتحويله إلى غوانيلات أو غوانوزين أحادي الفوسفات GMP.

أو يتم إرجاعها إلى
ريبونكليوتيدات منقوصة
الأوكسجين dAMP, dGMP
لتدخل في تركيب الـ DNA

إما أن تدخل الريبونكليوتيدات
المتشكلة (الأدينيلات والغوانيلات)
في تركيب الـ RNA

2. مراحل اصطناع النكليوتيدات البيريميدينية (اليوراسيل، السيتوزين، الثايمين):



← إما أن تدخل الريبونكليوتيدات (المتشكلة) (اليوريديلات والسيتيديلات) في تركيب الـ RNA.

← أو أن يتم إرجاعها إلى ريبونكليوتيدات منقوصة الأوكسجين، dUMP، dCMP.

حيث يدخل الـ dCMP في تركيب الـ RNA، ويتم تحويل الـ dUMP إلى تيميديلات منقوصة الأوكسجين dTMP عن طريق تفاعل متيلة يعتمد على وجود الفولات.

آلية تأثير مثبطات المستقلبات:

1. تثبط الأنزيمات المسؤولة عن اصطناع النكليوتيدات.
2. مشابهة بنيوياً Analogues للأسس النكليوتيدية، فتنافس معها على اصطناع الـ DNA والـ RNA وتثبط الارتصاف ← انقطاع أو تحطم الطاق Breaks the strand.

تكون تأثيراتها السمية الأعظمية في الطور S ولذلك فهي نوعية للدورة الخلوية Cell-cycle specific.

الأنزيمات* التي تدخل في اصطناع النكليوتيدات:

هي عبارة عن 7 أنزيمات:

1. ريبونكليوتيد ريدكتاز Ribonucleotide Reductase:

❖ وهو الأنزيم المسؤول عن إرجاع الريبونكليوتيدات ثنائية الفوسفات ADP, GDP, CDP, UDP إلى ما يقابلها من الدينكليوتيدات منقوصة الأوكسجين dADP, dGDP, dCDP, dUDP.

2. أدينوزين دي أميناز Adenosine Deaminase ADA:

❖ وهو الأنزيم المسؤول عن نزع المجموعة الأمينية من الأدينوزين أو الأدينوزين منقوص الأوكسجين وتحويلها بشكل غير عكوس إلى إينوزين أو إينوزين منقوص الأوكسجين على التوالي.

❖ يؤدي تثبيط ADA إلى تراكم مخزون الأدينوزين والأدينوزين منقوص الأوكسجين على حساب البورينات الأخرى في الخلية، مؤدياً في النهاية إلى تأثيرات استقلابية سامة للخلية وبالتالي إلى موتها.

3. ثيميديلات سينثاز Thymidylate Synthase الأنزيم المصنّع للثيميديلات:

❖ وهو المسؤول عن متيلة dUMP إلى dTMP بوجود متيلين تترا هيدروفولات MTHF الذي يلعب دور الجزيء المعطي لجذر المتيل فيتأكسد إلى ديهيدروفولات DHF.

4. ديهيدروفولات ريدكتاز DHFR:

❖ وهو الأنزيم المسؤول عن إرجاع DHF إلى THF يتم تحويله لاحقاً إلى MTHF من جديد.
❖ ديهيدروريدوكتاز ← الـ Co-enzyme الخاص بالديهيدروفولات.

5. إينوزين مونو فوسفات ديهيدروجيناز IMPDH

❖ الأنزيم المسؤول عن أكسدة IMP بنزع الهيدروجين منه لإعطاء الغوانيلات GMP.

بالإضافة إلى الأنزيمات السابقة التي تعد الأهداف الجريئة لمعظم أدوية العلاج الكيميائي للسرطان، هناك أنزيمان هامان يدخلان في اصطناع الحموض النووية ويُسْتَهْدَفَان بالأدوية:

6. RNA Polymerase:

❖ وهو الأنزيم المسؤول عن إطالة طاق الـ RNA التنامي بإضافة نكليوتيدات جديدة إليه.

7. DNA Polymerase:

❖ وهو الأنزيم المسؤول عن إطالة طاق الـ DNA المتنامي بإضافة نكليوتيدات منقوصة الأوكسجين جديدة عليه.

مثبطات أنزيم ريبونكليوتيد ريدوكتاز Ribonucleotide reductase :inhibitors

Hydroxyuria (Droxia[®], Hydrea[®])

وهو ذو بنية مشابهة جداً لليوريا.

آلية عمله:

يثبط المركب جذر التيروسيل الموجود في الموقع الفعال للأنزيم، وفي غياب هذا الجذر الحر تتبطل قدرة الأنزيم على إرجاع الريبونكليوتيدات إلى ريبونكليوتيدات منقوصة الأوكسجين، وبالتالي يتبطل اصطناع الـ DNA.

طريقة الإعطاء:

من ميزاته أنه يُعطى فمويًا، وسميته لدى معظم المرضى تكون خفيفة ومحصورة بتثبيط نقي العظام myelosuppression.

أهم استطبباته:

1. سرطان العنق والرأس Head and neck:

حيث يُستخدم كعامل محسس للأشعة radiosensitizing agent أي أنه يزيد من فعالية العلاج بالأشعة.

2. الاضطرابات التكاثرية النقوية Myeloproliferative disorders:

مثل ابيضاض الدم النقوي المزمن Chronic Myeloid Leukemia CML، كثرة الكريات الحمر الحقيقية وكثرة الصفيحات المجهولة السبب Essential thrombocythemia بهدف تثبيط النمو السريع للخلايا النقوية في نقي العظام.

3. داء الكريات المنجلية Sickle cell disease:

يخفف من تواتر الهجمات المؤلمة لدى المرضى.

ملاحظة هامة:

يعد هذا الدواء من الأمثلة الهامة على ظاهرة الأدوية المُسرطنة، حيث أن بعض الأدوية المضادة للسرطان يمكن أن تكون بحد ذاتها مسرطنة كأثر جانبي لها، وقد وُجد بأن الاستخدام المديد لهذا المركب يمكن أن يسبب ابيضاض الدم، مما حدّ من استخدامه.

نعود للتصنيف حسب البنية:

مشابهات حمض الفوليك Folic acid Analogs

1. Methotrexate MTX. (المركب الأساسي).
2. Trimethotrexate.
3. Pemetrexed.
4. Pralatreaxate.

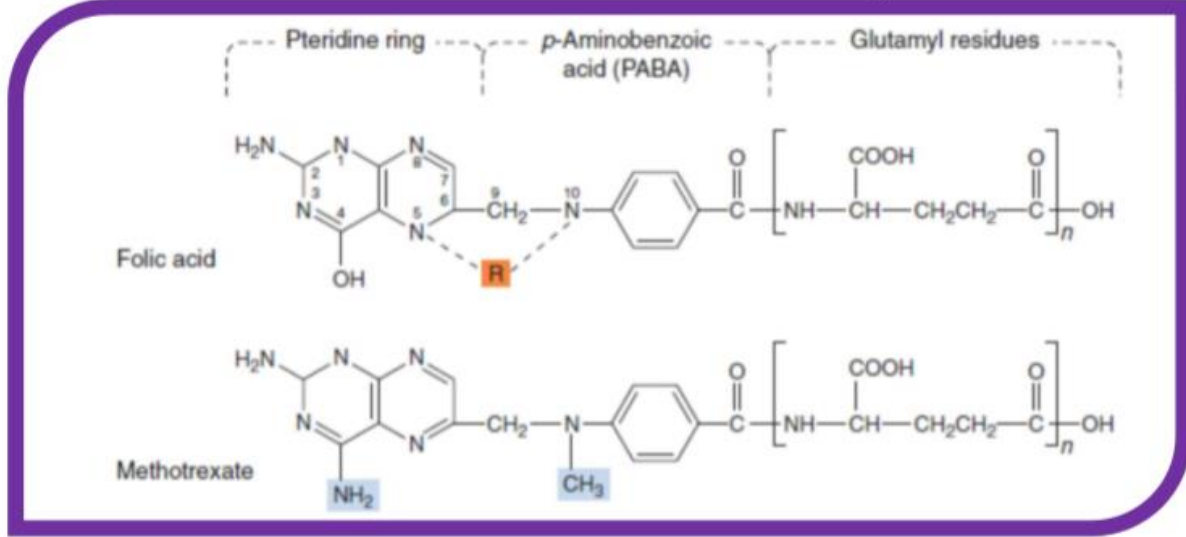
الأدوية ② ③ ④ هي مشتقات من الميتوتريكسات تمّ التعديل عليها.

الميتوتريكسات Methotrexate MTX

مشابه بنيوي لحمض الفوليك، والذي يعتبر مساعد أنزيمي Co-enzyme في عملية الاصطناع.

البنية والآلية:

بالمقارنة بين صيغتي الفوليك أسيد والميتوتريكسات:



✿ الفوليك أسيد يتكون من ثلاث أقسام:

- ✦ جذر غلوتامات.
- ✦ بارا أمينو بنزويك أسيد.
- ✦ حلقة البتيريدين.

✿ الميتوتريكسات يملك نفس البنية إلا أنه يملك

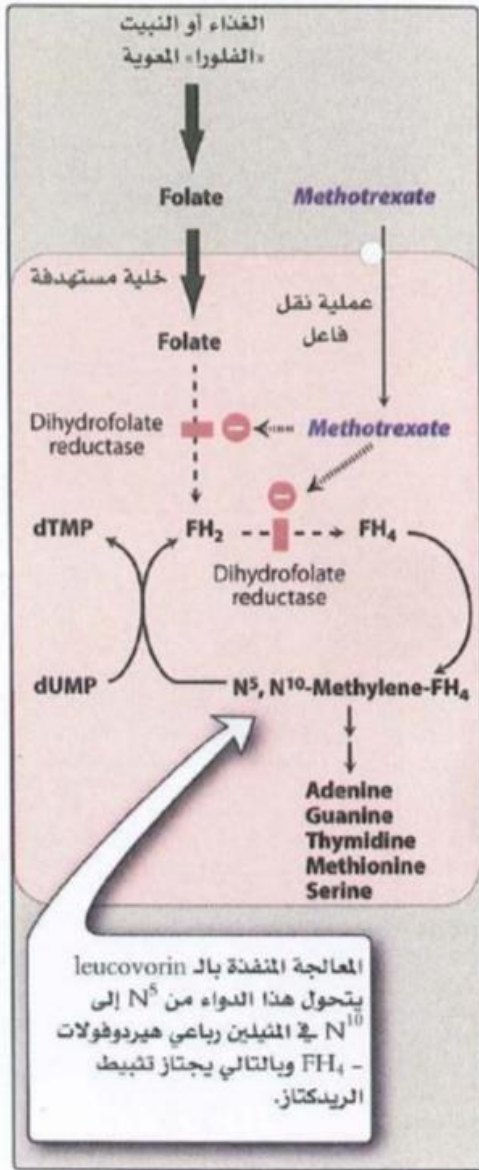
جذر متيل على الموقع 10 فيفقد القدرة على

تشكيل الروابط التي يشكّلها حمض الفوليك.

✿ يأتي الفوليك أسيد من:

- ✦ الغذاء.
- ✦ الفلورا المعدية.





يصل إلى الخلايا الهدف ويعبر من خلال معابر خاصة.

يُرجع لحمض الفوليك Folic acid بواسطة أنزيم Folic acid Reductase (FR) إلى ديهيدروفوليك أسيد DHF (FH₂)، والذي يتحول بواسطة أنزيم DHFR إلى تتراهيدرو فوليك أسيد FH₄.

يربط FH₄ جذر متيل متحولاً إلى متيل تترا هيدرو فولات N⁵, N¹⁰ methyl FH₄ والذي يُعتبر المصدر الأساسي للمثيل.

يعطي متيل تترا هيدرو فولات N⁵, N¹⁰ methyl FH₄ جذر متيل فيتدخل في تحويل اليوراسيل إلى ثيامين، وفي اصطناع الأدينين والغوانين.

يعود FH₄ الناتج عن فقد جذر المتيل إلى FH₂ مجدداً.

يملك الميتوتريكسات ألفة أعلى بـ 1000 مرة من حمض الفوليك تجاه أنزيم DHFR يرتبط به ويمنع تشكيل FH₄ ← يثبط اصطناع الحمض النووي.

ملاحظة:

الجسم يعامل الميتوتريكسات نفس معاملة الفوليك أسيد، فيدخلها إلى سيتوبلازما الخلية ويقوم بربط الغلوتامات مما يفسر التأثير المديد للميتوتريكسات.

هناك مقاومة للميتوتريكسات فيجب رفع الجرعة حتى 10 أضعاف، وقد تسبب هذه الجرعة سمية كلوية ودموية.

يُعطى الميتوتريكسات فمويًا مع كمية كبيرة من الماء، كما يُعطى حقناً وريدياً أو عضلياً أو في السائل النخاعي (الشوكي)★.

يُطرح بشكل أساسي عن طريق الجهاز البولي.

مقاومة الميتوتريكسات

تنجم عن عدة آليات:

- ❖ إنقاص التعبير عن البروتين الذي يعمل على إدخال الميتوتريكسات إلى داخل الخلية.
- ❖ إنقاص إدخال الغلوتامات عليه .
- ❖ تغيير في بنية الـ DHFR فتقلّ ألفة الميتوتريكسات تجاه هذا الأنزيم.
- ❖ إنقاص الأنزيم المسؤول عن تحويل $dUMP \leftarrow dTMP$ (ثيمييلات سينثاز) أي أنه يخفف من فعالية هذا التفاعل.

في حال تشكلت مقاومة للميتوتريكسات:

نضطر إلى رفع الجرعة بمقدار 10 أضعاف مما يسبب حدوث سمية تتركز بشكل أساسي على نقي العظم والنفرونات، فتسبب:

- ⊗ تثبيط مناعي.
- ⊗ أذية للنفرونات.

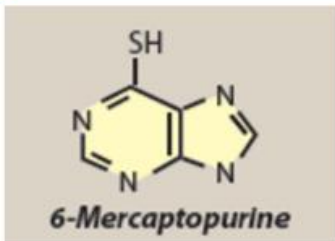
للتخفيف من هذه الآثار الجانبية:

نستعمل مركب Leucovorin (Folinic acid) بعد حوالي 24 ساعة من إعطاء الميتوتريكسات عندما تكون الخلايا السرطانية قد تأثرت بالدواء والخلايا الطبيعية بدأت بالتأثر، فنحافظ على سلامة الخلايا الطبيعية. حيث أن هذا الدواء عبارة عن مشابه بنيوي لنترا هيدروفولات FH4 يحمل مجموعة N5-formyl، يقوم بتقديم المِثِل اللازم لإتمام تفاعلات الاصطناع حتى بوجود الميتوتريكسات.

مشابهات البورين Purine analogs:

- ❖ 6-mercaptopurine (6MP).
- ❖ Fludarabine.
- ❖ Cladribine.
- ❖ Pentostatine (Nipent®)

أولاً: مركب 6-mercaptopurine (6MP) أو طليعته ★ Azathioprine.



- ⊗ مشابه بنيوي للبورين (يحتوي S بدلاً من O).
- ⊗ يؤدي إلى تصنيع thio dGTP بدلاً من dGTP.

Thio dGTP:

يُثَبِّط عملية ارتصاف الـ DNA ★ لأنه غير قادر على الارتباط بنكليوتيدات أخرى
← موت الخلية.

كمركبات مشابهة له:

ثانياً: Fludarabine:

❖ يحوي سكر أربينوزيد الذي يدخل في صناعة النكليوتيدات، فيعطي نيكليوتيد مخالف يحوي الفلور ← مما يثبط تشكل dATP, dTTP, dGTP, dCTP
← يثبط أنزيم DNA polymerase ← يثبط تشكل طاق الـ DNA.

ثالثاً: Cladribine:

❖ 2-chlorodeoxy adenosine ويعمل بنفس الآلية السابقة.

رابعاً: Pentostatine (Nipent®):

آلية العمل:

❖ مشابه بنيوي للبورين.

❖ من مثبطات أنزيم الأدينوزين دي أميناز (Adenosine Deaminase (ADA
inhibitors وهذا ما يميزه عن بقية مشابهاة البورين، حيث أنه لا يندمج مع الـ DNA ولا يثبط أنزيم DNA polymerase.

❖ عندما يتواسط أنزيم ADA في تحويل الأدينوزين وديزوكسي أدينوزين إلى إينوزين وديزوكسي إينوزين، يرتبط Pentostatine بالأنزيم بشكل انتقائي وبألفة عالية.

❖ يؤدي تثبيط ADA إلى تراكم الأدينوزين وديزوكسي أدينوزين في الخلية، وهذا بدوره يؤدي إلى تأثيرات عديدة منها تراكم أحد مشتقات الهوموسيستين الذي يتميز بسميته للمفاويات البائية والتائية، حيث يمكن أن تكون هذه السمية سبب فعالية الـ Pentostatine في علاج العديد من سرطانات اللmfوما واللويميا.



أهم الاستطابات:

يُستخدَم بشكل أساسي في علاج اللوكيميا المشعرة الخلايا Hair cell leukemia.

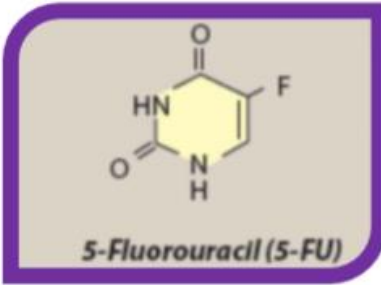
طريقة الإعطاء:

❖ حقن وريدي سريع.

❖ تسريب وريدي خلال مدة أقصاها 30 دقيقة.

مشابهات البيريميدين:

1. Fluorouracil (5-FU)

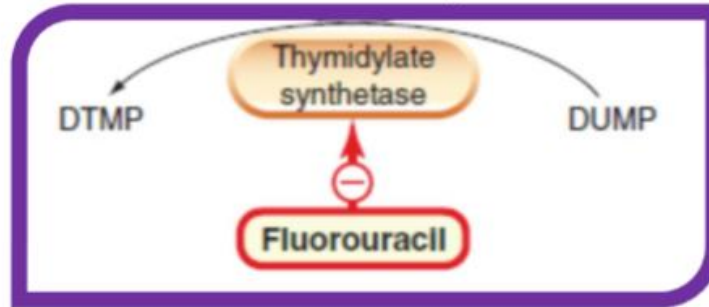


❁ طبيعته Capecitabine.

❁ يحوي على فلور متموضع في المكان الذي يجب أن يرتبط به جذر المثيل لتحويل اليوراسيل إلى تيمين، وتتم عملية الارتباط هذه بواسطة أنزيم

Thymidylate synthetase.

❁ تتوقف عملية التحويل ← نقص في dTMP ← توقف اصطناع الـ DNA.



2. مثبطات الـ DNA بوليميراز:

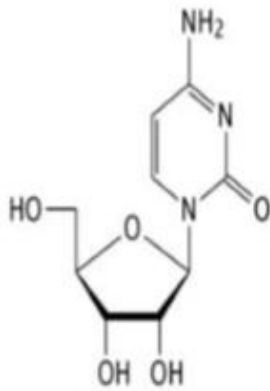
Cytarabine

❁ مضاهي أو مشابه للديوكسي سيتيدين، يختلف عنه بمكان وجود مجموعة الـ OH المرتبطة على السكر، أي يختلف عنه ببنية السكر الموجود، فيوقف اصطناع جميع النكليوتيدات وارتصافها.

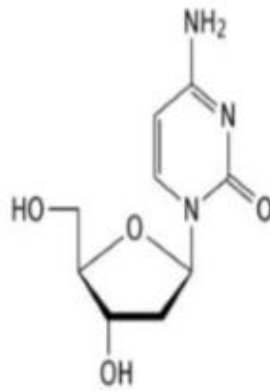
❁ مثبط تنافسي على مستوى أنزيم البوليميراز.

❁ يُستقلب على مستوى الكبد بعملية نزع الأمين ليعطي مستقلبات يوراسيل غير فعالة.

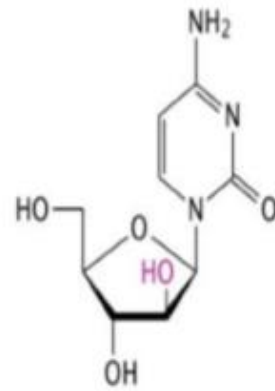
CYTARABINE vs. CYTIDINE



Cytidine



Deoxycytidine



Cytosine arabinoside (araC)

التصنيف	اسم الدواء	السمية	طريقة الإعطاء
مثبطات أنزيم ريبو نكليوتيد ريدوكتاز	Hydroxyuria	تثبيط نقي العظم	فموي
مثبطات الفولات مثبطات DHFR	Methotrexate	تثبيط نقي العظم مشاكل كلوية	فموي. حقن وريدي أو عضلي أو ضمن السائل النخاعي الشوكي
مثبطات أنزيم الثيميديلات سينتاز	5-Flurouracil	إسهال شديد	حقن وريدي وعضلي
مثبطات أنزيم أدينوزين دي أميناز	Pentostatine	تثبيط نقي العظم	حقن وريدي أو تسريب وريدي خلال مدة أقصاها 30 دقيقة.
مشابهات البورين	6-Mercaptopurine	تثبيط نقي العظم.	فموياً حقن وريدي
	Azathioprine		
	Fludarabine	غثيان وإقياء بالإضافة لتثبيط نقي العظم.	تسريب وريدي
	Cladribine		فموي أو تسريب وريدي مستمر.
مشابهات البيريميدين	Cytarabine	تثبيط نقي العظم.	حقن وريدي أو عضلي.
	5-Azacitidine	غثيان وإقياء.	حقن تحت الجلد.