فارماكولوجي سريري

المحاضرة الثالثة

د. طلة المللي

مضادات السرطان (٢)

المواد المؤلكلة Alkylating agent:

A. المواد المؤلكلة النموذجية Typical Alkylating agent:

- تشترك في آلية العمل وجزء من البنية.
- تصنّف حسب البنية الكيميائية إلى:

1. مشابهات غاز الأعصاب Nitrogen mustards:

Ifosfamide – Mechlorethamine – Chlorambucil – Melphalan – Cyclophosphamide

2. مشابهات النتروزو يوريا Nitrosouria:

Lomustine – Carmustine – Streptozocin

3. مركبات Ethylenemine:

Thiotepa

4. مركبات Alkylsolfunate:

Busulfan

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

آلية عمل المركبات المؤلكلة:

- عند خروج الكلور من الصيغة تشكّل هذه المركبات حلقة داخليّة.
- تعطي الحلقة الداخلية بانفتاحها ذرة كوربونيوم فعّال C^+ .
- تهاجم ذرة الكربونيوم الأماكن الغنيّة بالالكترونات (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.

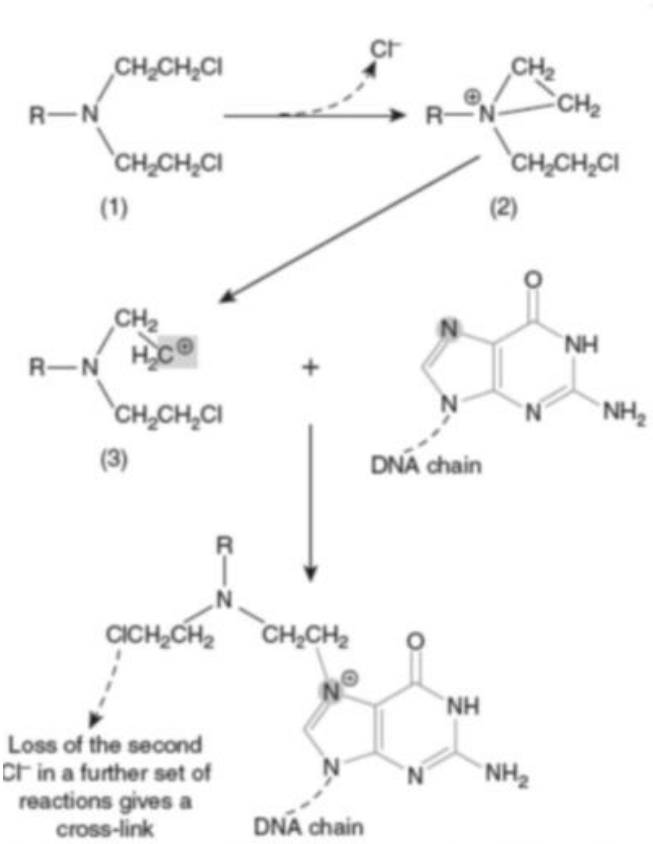


Fig. 56.4 An example of alkylation and cross-linking of DNA by a nitrogen mustard. A bis(chloroethyl)amine (1) undergoes intramolecular cyclisation, forming an unstable ethylene immonium cation (2) and releasing Cl^-, the tertiary amine being transformed to a quaternary ammonium compound. The strained 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 $-CH_2CH_2Cl$ to give a cross-link.

❖ بالنهاية تشكّل المركبات المؤلكلة رابطتين بواسطة ذراعي كلور إيتيل مع مجموعتي غوانين G متقابلتين على طاقي الـ DNA ← فتربط الطاقين ← إعاقة عملية النسخ Repliction والترجمة Translation ← مشاكل بالـ DNA تحرِّض عملية الاستماتة.

ملاحظة 1:

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

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

ملاحظة 2:

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

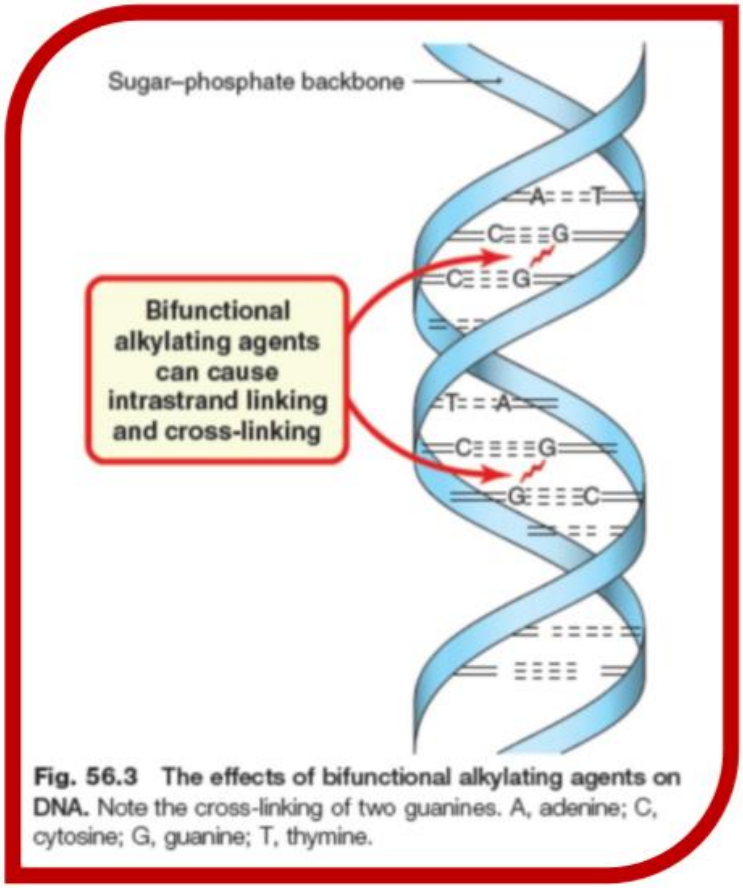


Fig. 56.3 The effects of bifunctional alkylating agents on DNA. Note the cross-linking of two guanines. A, adenine; C, cytosine; G, guanine; T, thymine.

← إما أن يربط مجموعتي G متقابلتين فيعيق عملية النسخ والترجمة Inter-stand linking.

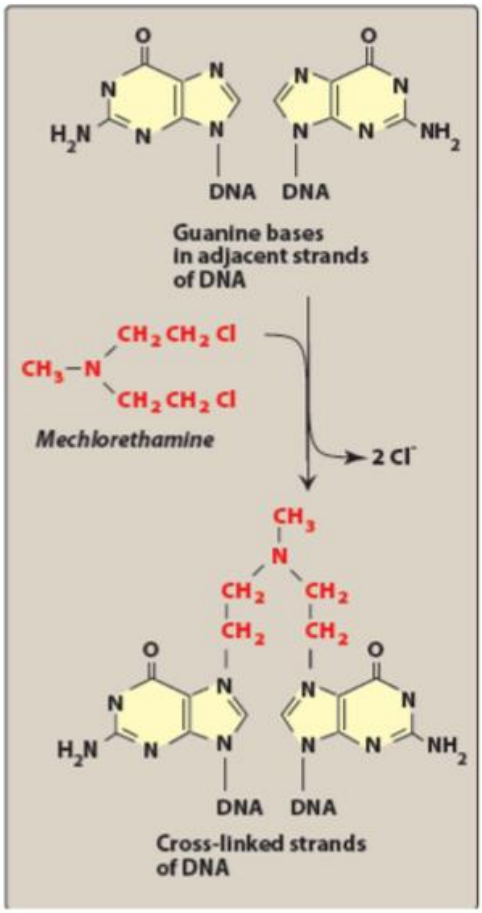
← أو يربط مجموعتي G متتاليتين على نفس الطاق، فتسمى العملية Intra-stand linking.

في الطاق الواحد Intra.

بين الطاقين Inter.

لذلك تسمى المركبات المؤلكلة بـ:

Bifunctional Alkylating agents



وكنتيجة لما سبق:

عوامل مؤلكلة ← تعطي أيون كربونيوم فعال ← يهاجم المواقع الغنيّة 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.

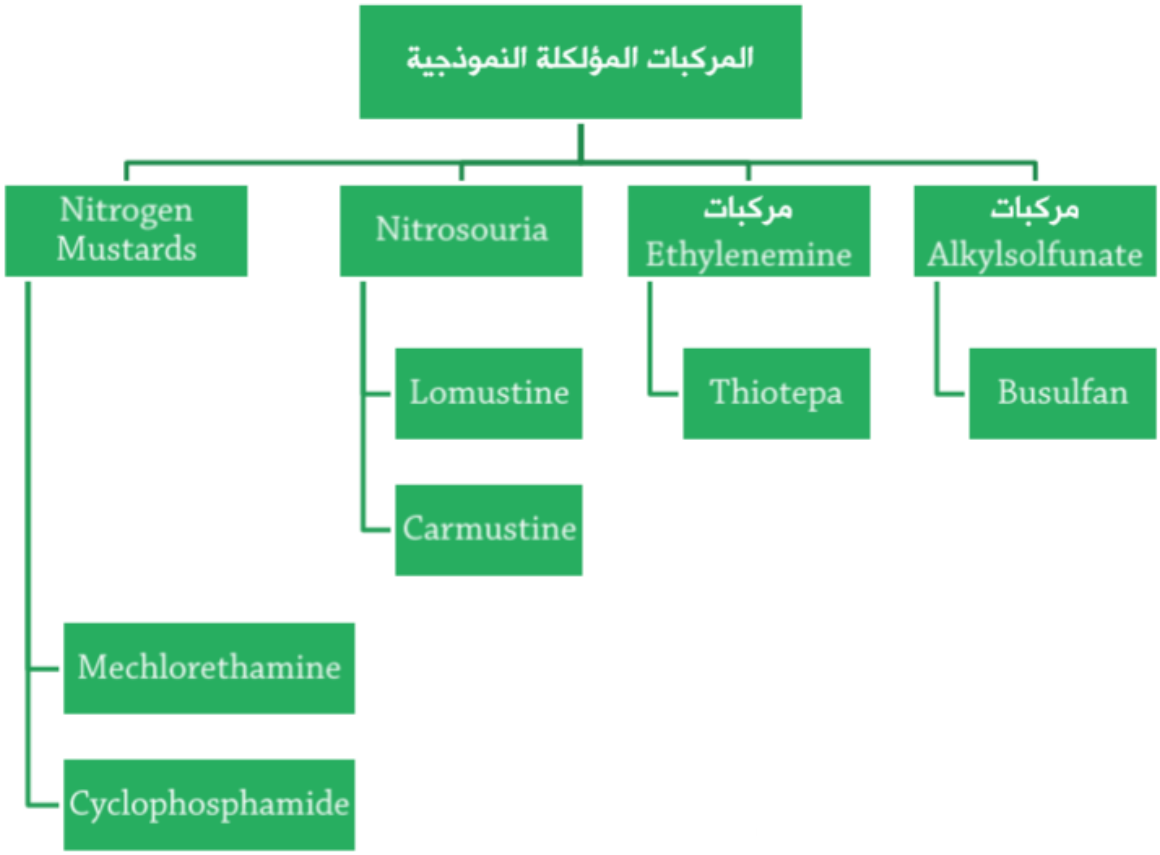
3. ربط في الـ DNA إما بين الطاقين Cross linking أو على طاق واحد ← إيقاف عملية نسخ الـ DNA والترجمة ← إيقاف اصطناع الـ mRNA والبروتينات ← موت الخلية.

الآثار الفارماكولوجية للأدوية المؤلكلة:

❖ التأثير السمي للمركبات السرطانية هو التأثير الدوائي حيث تعتبر مواد سامة للخلية السرطانية، إلا أن هذه السميّة 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:

Lymphomas	سرطان يصيب الخلايا اللمفاوية.
سرطان Myelomas الدم النقوي	سرطان يصيب ما تبقى من الخلايا الدموية
Hodgkin's	سرطان يصيب بعض الخلايا اللمفاوية

[5] نوع من أنواع السرطانات اللمفاوية.

التأثيرات الجانبية:

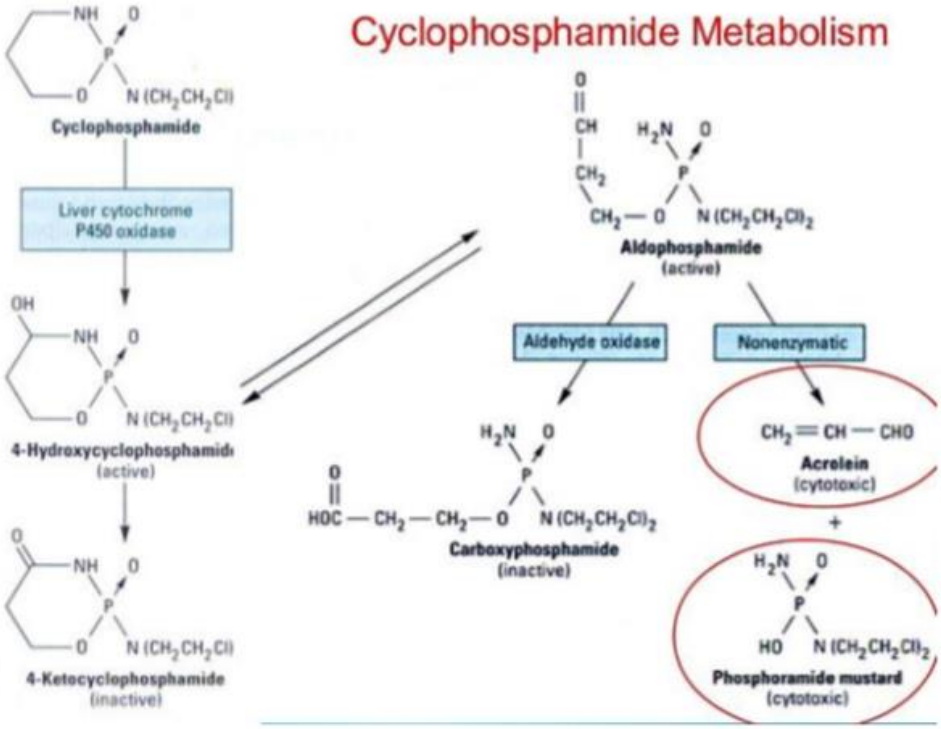
غثيان، إقياء، قهم، تثبيط نقي العظام، العرَض المميِّز هو اضطرابات الدورة الشهرية.

Estramustine:

دواء مُعدَّل 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 **تُستَقلَب في الكبد وتعطي مركّب فعّال** Aldophosphamide.



Phosphoramide mustard ← يعطي فعل الألكلة .

الثاني:

Acrolein ← سام للجسم السليم، فهو يسبب قصور كلوي .

الحل:

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

استعماله:

استعمالات سرطانية:

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

ALL :Acute Lymphocytic Leukemia.

CLL :Chronic Lymphocytic Leukemia.

استعمالات غير سرطانية:

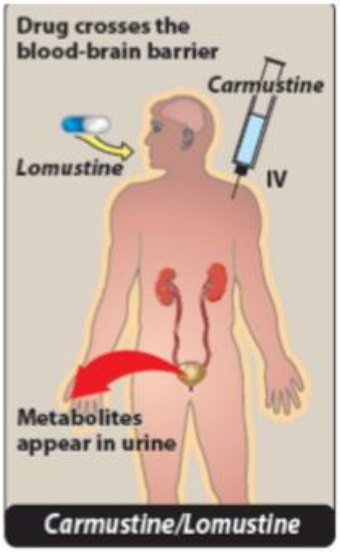
- تثبيط الرفض المناعي عند زرع الأعضاء.
- علاج التهاب المفاصل الروماتويدي.
- متلازمة النفرونات (التهاب النفرونات) .

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

ثانياً: مجموعة النتروزويوريا Nitrosouria:

هذه المجموعة تملك ذراع وحيد، أي أنها تُحدِث Intra-strand linking.

تمتاز هذه المجموعة بأنها محبة للدسم ← تعبر الحاجز الدماغي الدموي ← يمكن استخدامها للسرطانات الدماغية والنخاعية.



Lomustine

يُعطى فموياً

Carmustine

يُعطَى حقن وريدي IV

التأثيرات الجانبية:

- تثبيط نقي العظم.
- مشاكل كلوية .
- تليّفات حشويّة Visceral fibrosis.

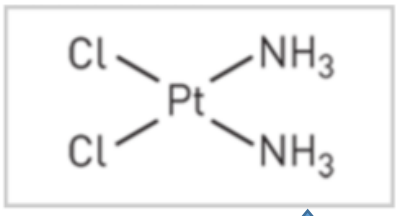
آليات المقاومة للعوامل المؤلكلة النموذجية:

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

B. المواد المؤلكلة غير النموذجيّة Atypical Alkylating agent:

مركبات البلاتين Platinum Compounds

Cisplatine | Carboplatine



1. Cisplatine:

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

الإعطاء
- تُعطى حقن وريدي ← IV يرتبط ببروتينات البلازما

التوزع
- الكبد، الكلية، الجهاز الهضمي، الخصية

الإطراح
- ببطء عن طريق الجهاز البولي

لا يجتاز الحاجز الدماغي الدموي ← لا يُستَخدم للسرطانات العصبيّة 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 Cisplatine.
- يملك نفس الآلية لكن آثاره الجانبية أقل.
- جيد التحمّل.
- من الممكن أن يسبب تأثيرات على صيغة الدم، مثل:
  - ✓ انخفاض أو انعدام الصفيحات 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.

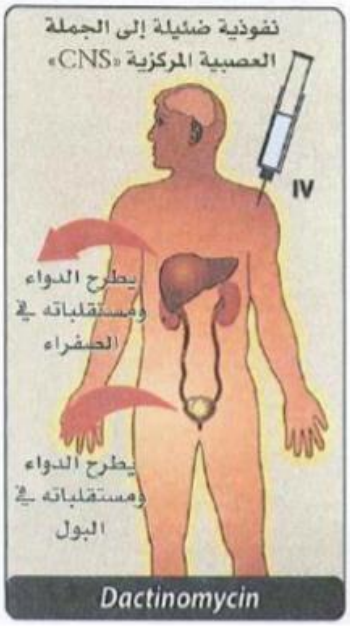
❁ **في الحالة الطبيعية: عند تشكيل الجذور الحرة في الخلايا السليمة تقوم الأنزيمات المُرجعة بإبطال فعاليتها.**

❁ **بينما في الخلايا السرطانية هناك عوز في أنزيمات الإرجاع نتيجة استنفاذ 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.
- يُستقلَب في الكبد ويُطرح جزء منه مع مستقلباته عبر الكبد في الصفراء وجزء في البول عبر الكلية.

الاستطباب:

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

التأثيرات الجانبية:

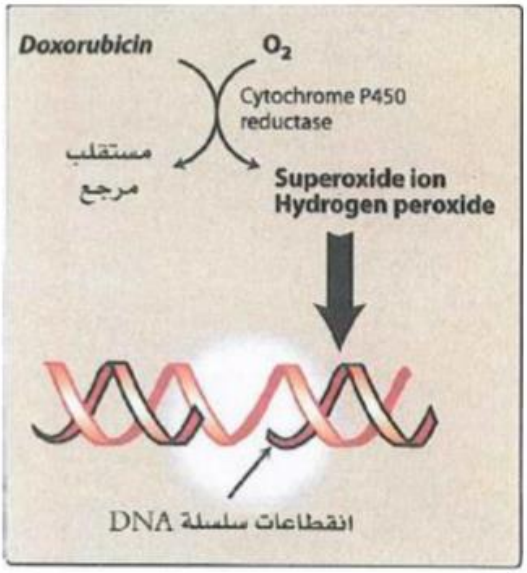
- تثبيط نقي العظم ← تثبيط مناعي.
- اضطرابات هضمية.
- تخريش.
- يسبب التهابات موضعية إذا ترافق مع الإشعاع radiation.

2. الانتراسيكلينات Anthracyclines

Doxorubicin, Daunorubicin

MAO:

- تعمل على تشكيل الجذور الحرة.
- يتشكل الماء الأوكسجيني الذي يكسر الـ DNA.



الاستطبابات:

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

السمية:

- تسبب سميّة قلبية .
- تثبيط مناعي.
- تساقط الشعر Alopecia.

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

Mitoxantrone

- مشابه للـ Doxorubicin.
- له سمية قلبية أقل.

الاستطبابات:

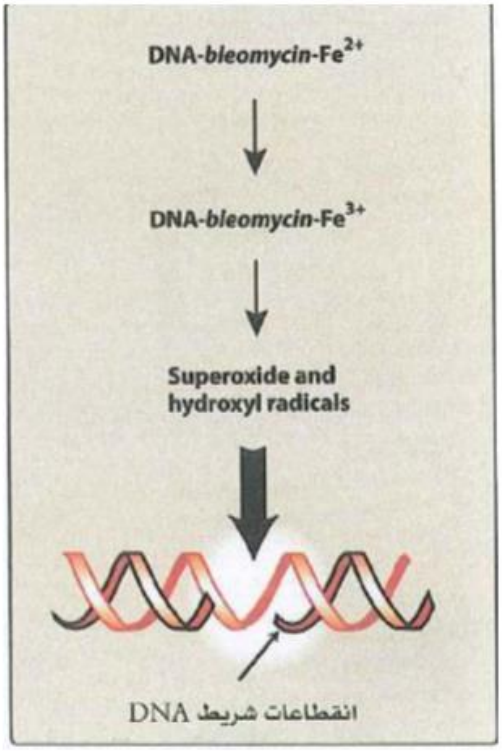
- سرطان الدم النخاعي المزمن CML.
- اللوكيميا الحادة.
- السرطانات اللمفاوية Non-Hodgkin's Lymphoma.

3. Bleomycin:

MOA:

يعمل بآليتين:

- يشكّل الجذور الحرة ← كسر الطاق.
- يسبب تصالب للطاقين Intercalation.



الاستطبابات:

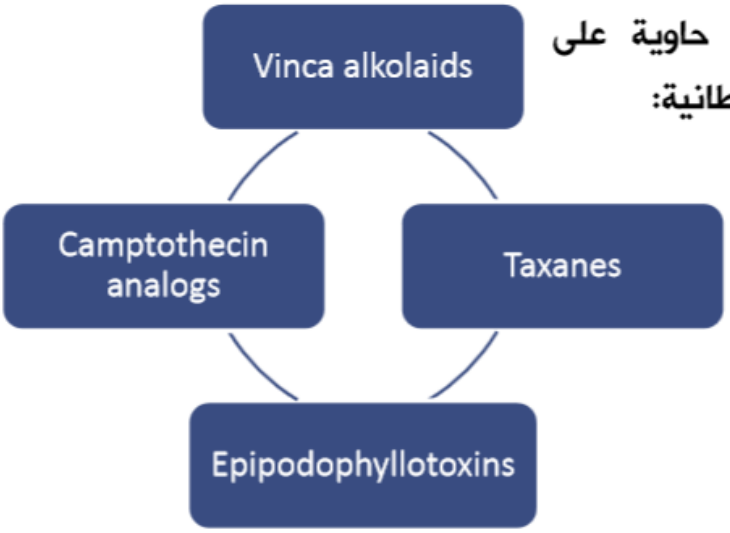
- سرطان الجلد.
- سرطان الفم.
- السرطانات الجنسية البولية.
- سرطان الخصية.
- Hodgkin's Lymphoma.

الآثار الجانبية:

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

القلويدات النباتية:

هي عبارة عن 4 نباتات حاوية على قلويدات سامة للخلايا السرطانية:



1. Vinca alkolaids:

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

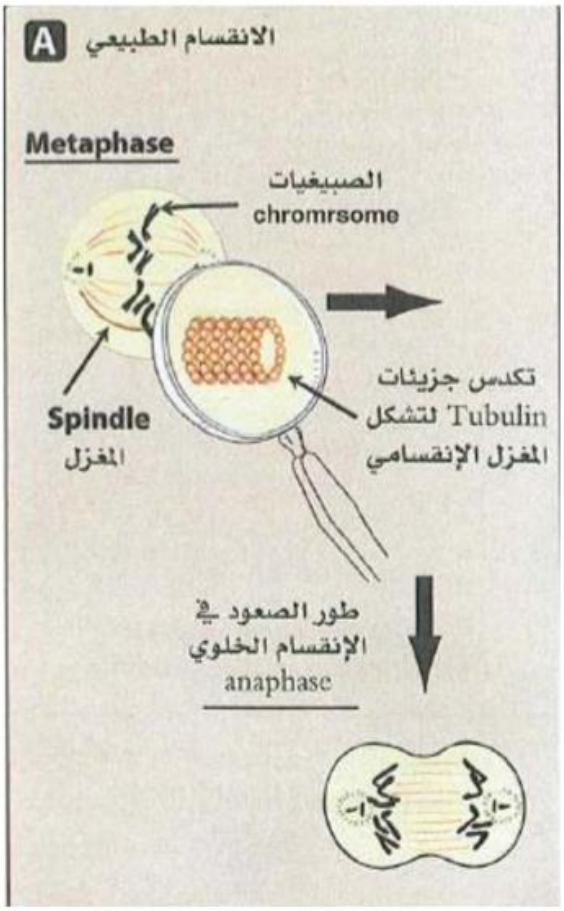
- تعتمد على تثبيط الطور miosis .

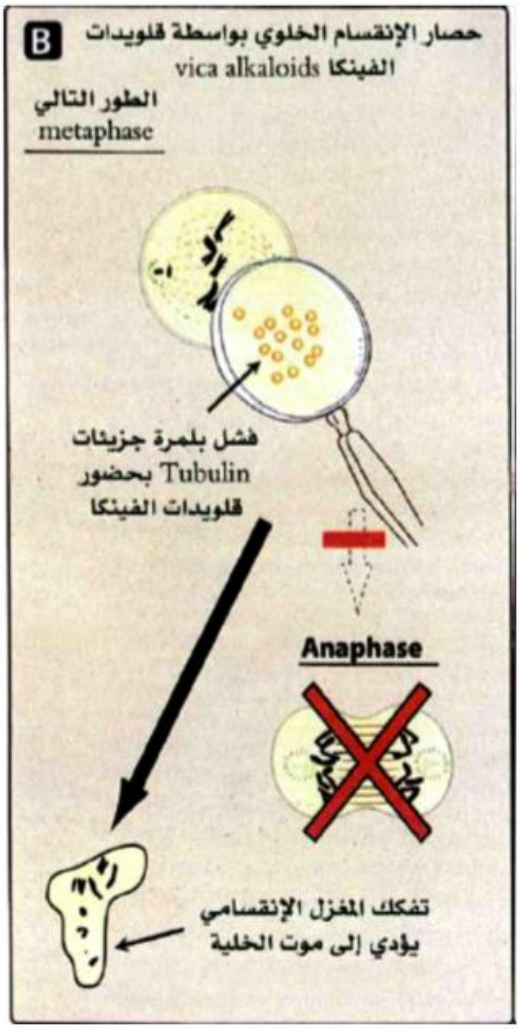
في الحالة الطبيعية:

عند الوصول إلى طور الانقسام M، تتوضع الصبغيات على الخيوط تتم عملية الانقسام، حيث تتشكل هذه المغازل من وحيدات بروتينية (توبولين) تتبلمر مع بعضها وتشكل الخيوط.

في الخلية السرطانية:

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





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

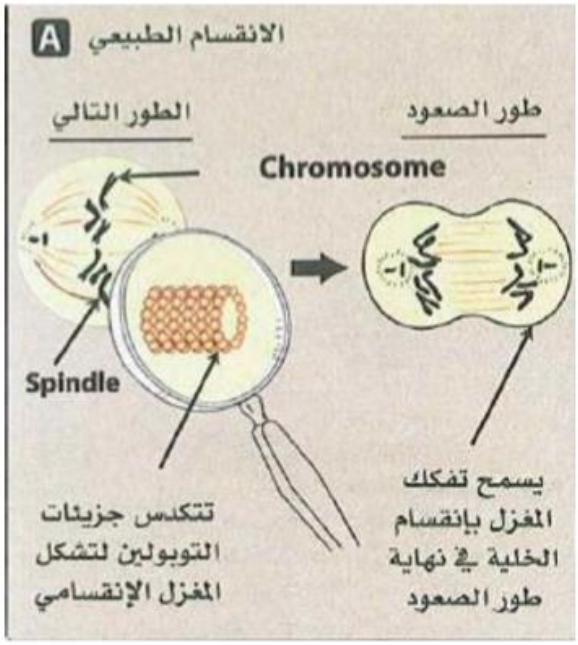
2. قلويدات الطقسوس Taxanes:

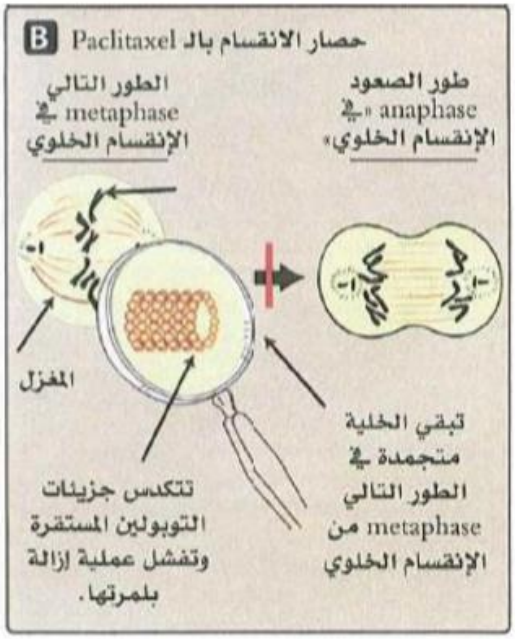
تضم: Doxetaxel, Paclitaxel.

آلية عملها:

❖ تمنع فك البلمرة Depolymerization للخيوط، أي تمنع انحلال الخيوط ← تبقى الصبغيات على ارتباط مع المغازل ويتوقف الانقسام.

❖ تُتستَعمل بشكل عام في سرطان الثدي وسرطان المبيض.





	Paclitaxel	Doxetaxel
الإعطاء	حقناً IV	فموياً
الاستطباب	❖ سرطان الثدي المتقدم. ❖ سرطان المبيض. ❖ سرطان البروستات	❖ علاج سرطان الثدي المقاوم للعلاجات الأخرى Refractory breast cancer. ❖ سرطانات المبيض.
الآثار الجانبية	❖ 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.	❖ نقص العدلات Neutropenia. ❖ انخفاض في الضغط.

ملاحظة:

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

3. Epipodophyllotoxins:

❖ 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:

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

الأدوية الهرمونية Hormones:

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

ملاحظة:

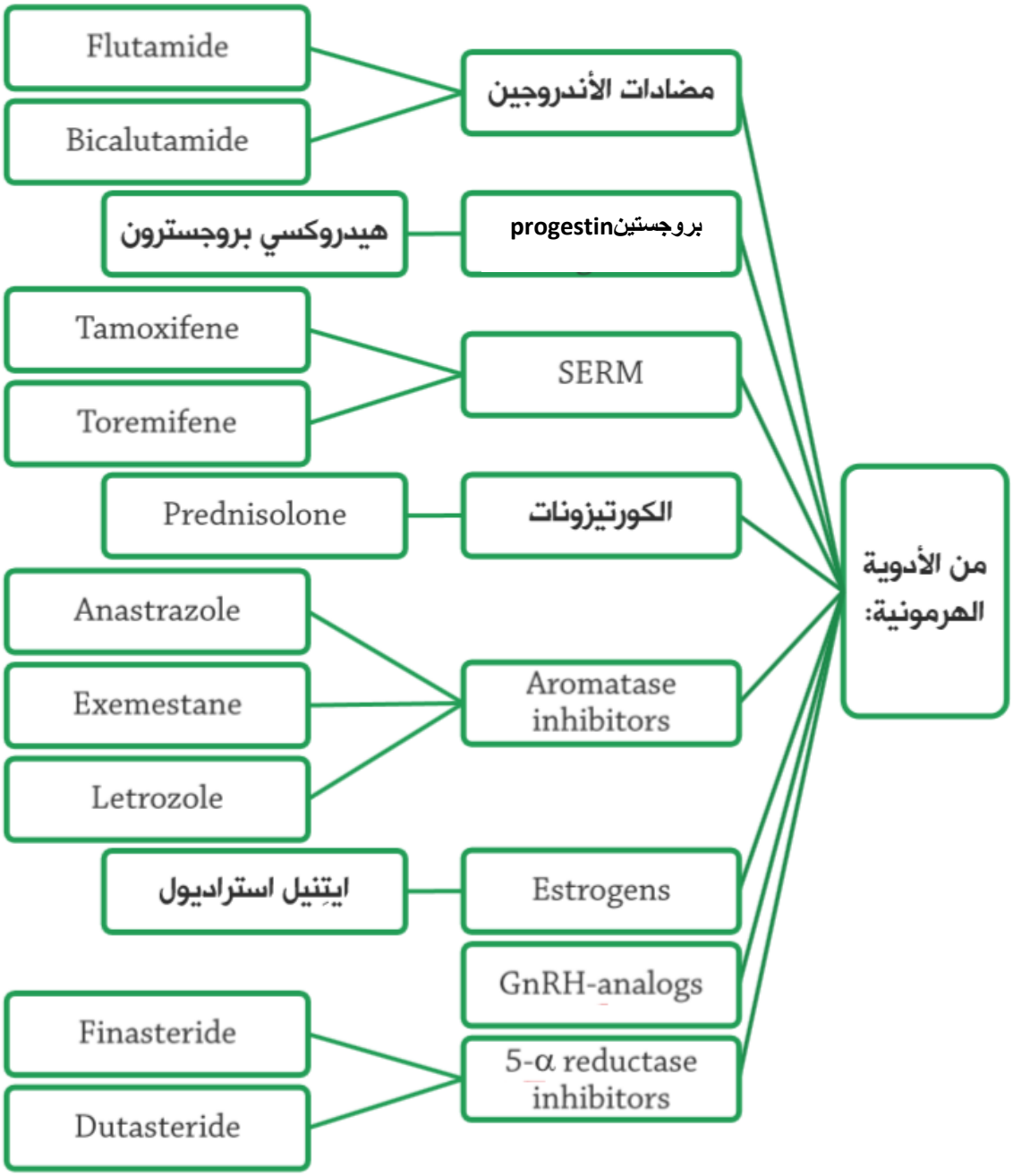
- أثناء الحمل تتكاثر خلايا الحليب في الثدي ← يتضخم الثدي بتأثير هرموني الإستروجين والبروجسترون، حيث تملك الخلية مستقبلات لهذه الهرمونات.
- في حال كانت هذه الخلايا متسرطنة، فهي ستكون بحاجة للهرمونات كي تتابع انقسامها.

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.

إذاً ← يتم العلاج تبعاً لطبيعة السرطان والهرمونات التي يحتاجها.



1. الكورتيزونات Glucocorticoids:

- الأكثر استخداماً هو Prednisolone.

شائعة الاستخدام في سرطان الليمفوما واللوكيميا الحاد.

- كما تفيد في:
  - زيادة الشهية والوزن.
  - تقي 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 الأوندانسيترون 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، بروستات....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 تبعًا 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:

- استُعمِل 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 مُستَخدماً في العلاجات السرطانية.
- يُستعمل Stilbestrol في سرطان البروستات كما يمكن استخدام طليعته Fofesterol.

3. Aromatase Inhibitors:

تثبط اصطناع الإستروجين ← تُستَخدم في علاج سرطان الثدي.

- يُصنَّع الإستروجين طبيعياً من التستوستيرون بعملية حلقنة بواسطة أنزيم الأروماتاز Aromatase، وبتثبيط هذا الأنزيم تتوقف عملية الاصطناع.
- تُستَخدم هذه المركبات فموياً عند مرضى سرطان الثدي بعد الجراحة أي بعد استئصال الثدي.
- تنتهي هذه الأدوية باللاحقة –ozole.

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

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 ب Cell-cycle.
- يُستَخدَم في علاج سرطان الثدي ER^+ في الحالات المتقدمة.

ملاحظة:

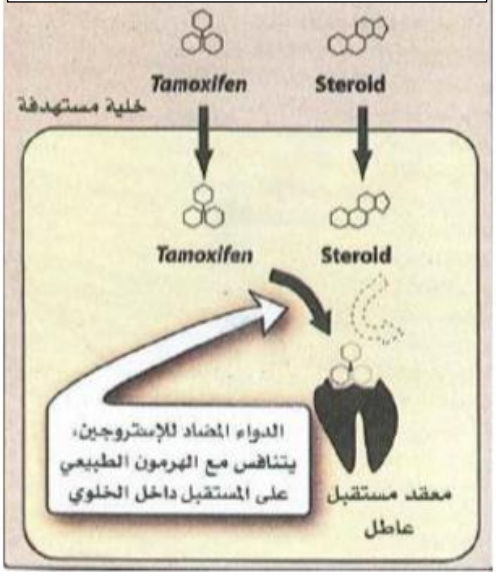
السرطانات المتقدمة تصيب النساء بعد سن اليأس نتيجة تناول موانع الحمل الفموية خلال سنواتهم الحياتية.

5. Selective Estrogen Rreceptor Modulator SERM:

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

الرحم – العظام – الكبد.

أفعال الأدوية المضادة للإستروجين



- ومضادة للإستروجين في بقية الانسجة.

Tamoxifen:

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

- 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 معدَّل من التاموكسيفين.

الآثار الجانبية:

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

هبّات 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 وعائيّة.

6. Anti-Androgens:

التستوستيرون هو الهرمون المسؤول عن سرطانات البروستات والخصية.

تنظيم الهرمونات:

يفرز الوطاء الهرمون المحرِّر لهرمونات الأقناد GnRH ← يحرِّض الـ GnRH إفراز LH, FSH من الفص الأمامي للغدة النخامية

LH يُسمَّى عند الذكر ICSH ← يحرِّض ICSH على إفراز التستوستيرون من الخلايا البينية في الخصية

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

ففي حال وجود سرطان خصية أو بروستات، فإننا نعتمد في علاجه على:

- حجب مستقبلات الديهيدروتستوستيرون.
- تثبيط الأنزيم المسؤول عن تحويل التستوستيرون إلى الشكل الفعال (α-reductase).
- إيقاف اصطناع التستوستيرون من الخصية مباشرة.
- إيقاف إنتاج الهرمونات المحرِّضة LH, FSH عبر استخدام مضادات GnRH (Garnirelex).

من الأدوية التي تعمل كمضاد أندروجين على مستوى المستقبلات:

- Bicalutamide
- Flutamide: **الأقدم والأكثر استعمالاً**

تُستَعمل هذه الأدوية كعلاج مخفف في الحالات المتقدمة من سرطان البروستات (بعد الجراحة)، وذلك بالمشاركة مع مضادات أو مشابهات الـ GnRH.

نستطيع استخدام مضادات GnRH، فهل يمكن استخدام مشابهات GnRH؟؟؟

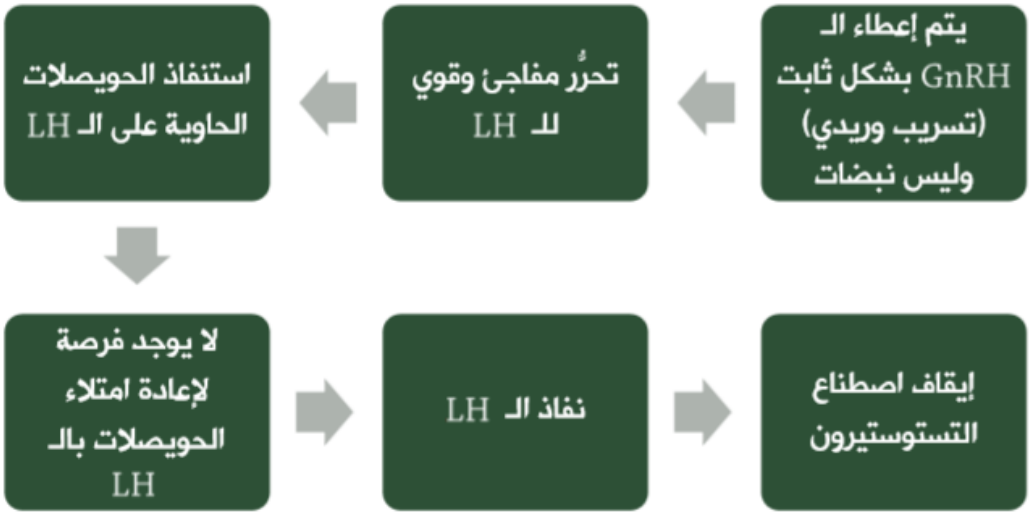
<u>في الحالة الطبيعية:</u>

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

وكل نبضة من GnRH تحرِّض على إفراز LH من النخامة.

هناك توافق بين تحرّر الـ GnRH والـ LH.

في العلاج:



إذاً: العلاج يعتمد على استخدام مشابهات 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:

مشابهات الـ GnRH:	مضادات مستقبلات الأندروجين:
Leuprolide	Flutamide
Goserelin	
Naferelin	

7. مشابهات البروجسترون:

بينما يُفرَز الإستروجين في الطور الأول من الدورة الشهرية، ويعمل على تحفيز تكاثر خلايا بطانة الرحم

↓

يتم تعديل الإستروجين بالبروجسترون في الطور الثاني

↓

يتم إفراز البروجسترون في الطور الثاني من الدورة الشهرية

↓

يؤثر على الخلايا الظهارية ويثبط التعبير عن مستقبلات الإستروجين

↓

← يكبح نمو الخلايا الظهارية لبطانة الرحم

ملاحظة:

مانعات الحمل الفموية هي عبارة عن مشاركة بين الإستروجين والبروجسترون:

- الإستروجين يحفز تكاثر خلايا بطانة الرجم.
- البروجسترون يكبح هذا التكاثر خوفاً من تطور سرطانات البطانة.

يُستَخدَم البروجسترون في سرطانات بطانة الرحم.

مثبطات البروتين كيناز

* مستقبلات هرمونات النمو تفعّل 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 التخثر 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 موجَّهة نحو عامل النمو لترتبط به وتمنعه من الارتباط بالمستقبل أو تثبِّط اصطناعه

استخدام أضداد موجَّهة 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:

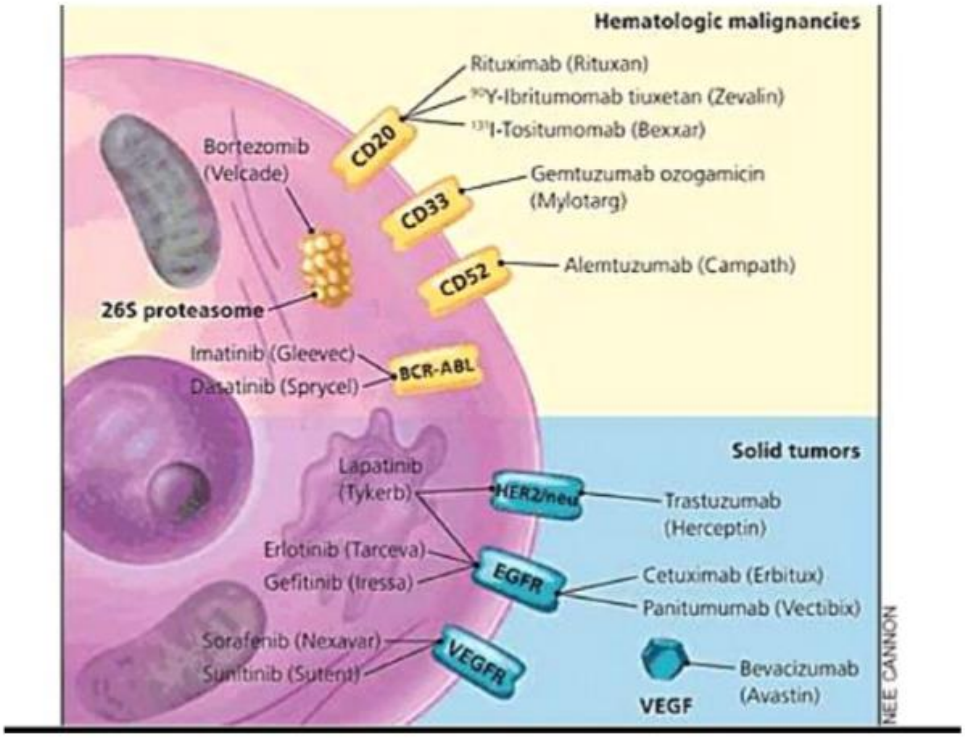
* يثبط البروتين كيناز المتشكل عن صبغي فيلادلفيا (BCR-ABL gene).
* يُستخدم في علاج Chronic myeloid Leukemia CML.

ملاحظة

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

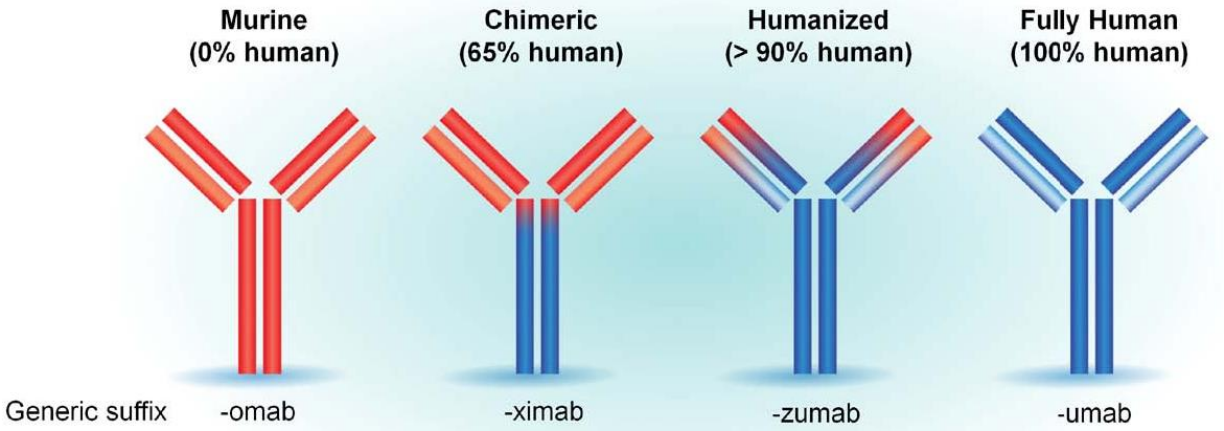
Gefitinib	Lapatinib	Sunitinib
يثبّط الشلال الناتج عن تفعيل مستقبل EGFR	يثبِّط الإشارة الناتجة عن HER (HER2/neu).	يثبِّط الشلال الناتج عن تفعيل VEGF بالخلايا الدموية.
يُستَعمَل في سرطان الرئة غير صغير الخلايا Non-small cell cancer of lungs.	يُستَعمَل في سرطان الثدي المتقدِّم والمشكِّل للنقائل Metastatic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

الأضداد وحيدة النسيلة Monoclonal Antibodies:



أضداد موجَّهة نحو المستقبلات		موجَّهة نحو الـ Ligand
ترتبط بها وتمنع تفعيلها.		ترتبط به وتمنع ارتباطه بالمستقبل
Trastuzumab	Panitumumab	Bevacizumab
أضداد موجَّهة نحو المستقبل HER2/neu	أضداد موجَّهة نحو المستقبل EGFR	أضداد موجَّهة نحو VEGF
يُستَخدَم في علاج سرطان الثدي.	تُستَعمل في سرطان الكولون المتقدِّم.	يُستَعمَل في سرطان الكولون المتقدِّم المشكِّل للنقائل

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



2. Humanization of therapeutic antibodies has reduced their immunogenicity

ملحقات العلاج السرطاني:

الأدوية المُشعَّة:

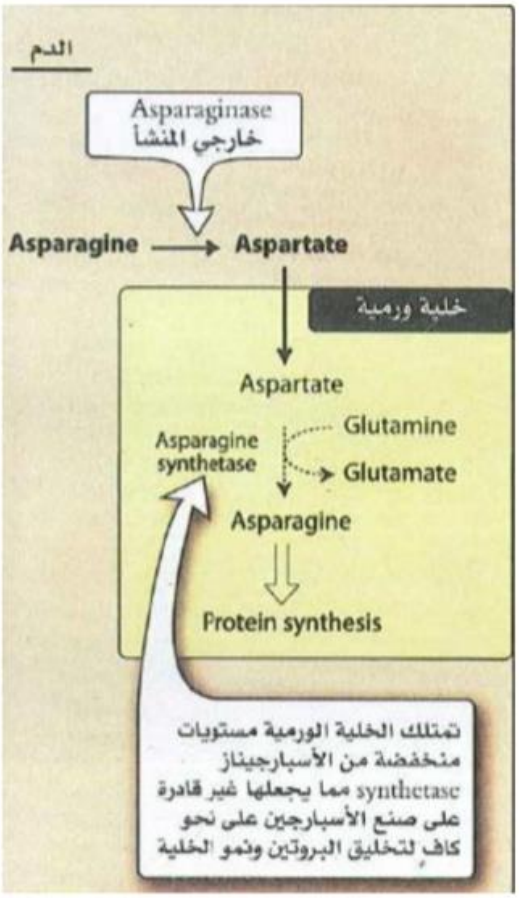
- نظائر مشعَّة تميل للتوضع ضمن أنسجة معيَّنة.
- تقتل الخلايا السرطانية عن طريق الإشعاع.

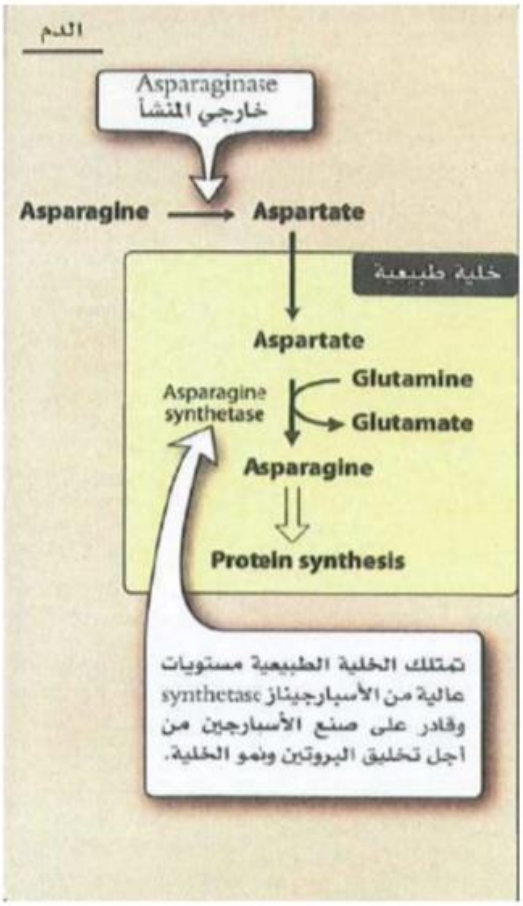
I^{131}	• يُستَعمَل في سرطان الدرق
P^{32}	• يُستَعمَل في سرطان كثرة الكريات الحمراء Polycythemia Vera
Au^{198}	• يُستَعمَل في سرطان انصباب الجنب الخبيث malignant pleural or peritoneal effusion

- يمكن توجيه هذه العناصر المشعَّة بطرق مختلفة، مثل: توجيه الذهب بواسطة مغناطيس وإيصالة للمكان الهدف ثم تعريضه لحرارة ← تسخينه ← قتل الخلايا.

الأسبارجيناز L-asparaginase:

- هو أنزيم مخرِّب للأسبارجين.





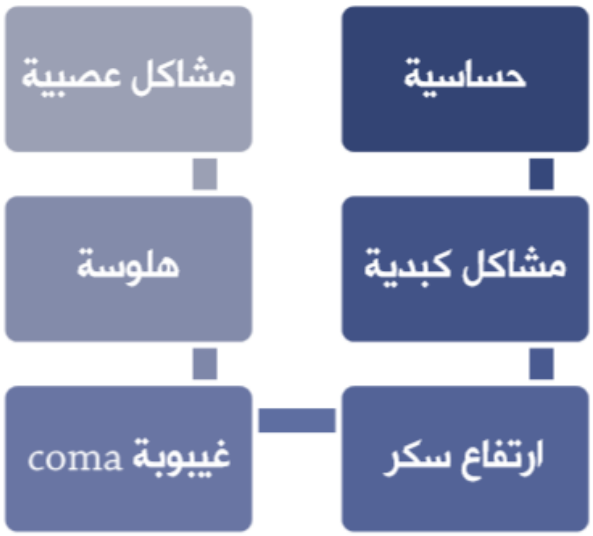
الخلية السرطانية لديها عوز في الأنزيم الذي يحوّل الأسبارتات إلى أسبارجين وهو أنزيم الأسبارجين سينثتاز.

★ **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.

* يُستَخرَج من جرثومة E.coli.
* يُستَعمَل 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, aspargine, daunorubicin
	AML	Cytarabine, methotrexate
	CML	Hydroxyurea, interferon
	Wilms	Actinomycin, vincristine, doxorubicin