



السلام عليكم ورحمة الله وبركاته

علاج السرطان

يرتبط العلاج بعدة أمور، منها:

🔴 نوع السرطان (صلب أو لين).

🔴 مكان السرطان (موضع^١).

🔴 المرحلة التي وصل إليها الورم^٢.

طرق العلاج

الجراحة Surgery:

🔴 وسيلة استئصال لكتلة ثابتة.

🔴 لا تستخدم لوحدها بل تتبع بالإشباع أو العلاج الكيميائي (adjuvant chemotherapy)

كما يمكن أن تسبق بالعلاج الكيميائي (neo adjuvant ch) وذلك في حال كانت الكتلة رخوة غير قابل للاستئصال، فنلجأ عندها إلى إعطاء علاج كيميائي يهدف إلى:

الحصول على كتلة
متراصة ومتماسكة
أكثر بحيث يمكن
إزالتها.

قتل بعض من خلايا
هذه الكتلة

^١ السرطان المتموضع ← استئصال

^٢ كلما تقدم ← احتاج علاجاً أقوى.



العلاج الشعاعي:

- ✿ استعمال عناصر مشعة^٣ أو أشعة X لقتل جميع الخلايا السرطانية.
- ✿ يعتمد العلاج الشعاعي على تشكيل جذور حرة ضمن الخلية، تعمل هذه الجذور على تخريب المادة الوراثية (تكسير طاقي الدنا) بوجود الأوكسجين، لذلك يرافق العلاج الشعاعي إعطاء: الأوكسجين- محسسات للمواد الشعاعية^٤ (مثل: الميترونيدازول).

العلاج الطاقوي:

- ✱ نفس المبدأ لكن بدل استخدام الأشعة X نستخدم الليزر ويرافق العلاج إعطاء محسس ضوئي و أوكسجين.

الاستجابة الحيوية Biological response:

- ✿ في بعض أنواع السرطانات يمكن استخدام أضداد مناعية تتجه نحو المستقبل الطافر ← ترتبط به ← تمنع انتقال الإشارة والانقسام.
- ✿ كما يمكن استخدام العديد من المحرضات المناعية (انترلوكينات، انتروفينات...).

العلاج الكيميائي:

هدفه:

- ١ الوصول لمرحلة الشفاء.
- ٢ أو في حال عدم القدرة على إحداث الشفاء، فإنه يهدف إلى تقليل حجم الكتلة السرطانية وتخفيف الأعراض^٥.

الآثار الجانبية:

- ☹ أعراض هضمية نتيجة التأثير على الزغابات المعوية: غثيان وإقياء.
- ☹ تساقط الشعر نتيجة التأثير على الخلايا المنقسمة الجذعية الموجودة بجذور الشعر.
- ☹ تثبيط مناعي نتيجة إيقاف الخلايا المولدة للمناعة: أي تثبيط نقي العظم.

^٣ كاستعمال اليود المشع في حالة سرطان الدرق.

^٤ مواد دوائية تتجه بشكل أكبر نحو الخلايا السرطانية وتوجه تشكل الجذور الحرة ضمنها.

^٥ معالجة عرضية.





تقسم الأدوية الكيميائية الى

- A. الأدوية الخاصة بالدورة الخلوية:
تثبط الانقسام الخلوي، أي تثبط الخلايا التي تكون في طور الانقسام.
- B. الأدوية غير الخاصة بالدورة الخلوية:
تثبط الخلايا التي تكون في طور الانقسام والخلايا غير المنقسمة.

الحرائك الدوائية

- ✍ يعطى بشكل وريدي.
- ✍ ويتوزع في جميع أنحاء الجسم ويقتل الخلايا السرطانية في مكان الورم، الخلايا المتحررة والمتموضعة في الأنسجة الأخرى.^٦
- ✍ هناك أدوية لا تعبر الحاجز الدماغي الدموي^٧ (حيث نعطي المواد حقنا بالسائل الدماغي).
نستخدم مواد إفتحها للخلايا السرطانية أكثر من العادية فتذهب إليها وتدمر فيها أكثر.

يجب أن يتم إعطاء النوعين مع بعضهما لأن إعطاء النوع الأول لوحده ← يؤدي إلى تدمير الخلايا التي تكون في طور الانقسام ← بقاء الخلايا التي تكون في طور السكون ← عدم التخلص من السرطان.

وإعطاء النوع الثاني لوحده أيضاً غير كاف لأن الأدوية الخاصة بالدورة الخلوية تكون نوعية تجاه الخلايا السرطانية المنقسمة وتسرع الموت الخلوي بشكل أكبر.



^٦ النقائل.

^٧ لا تستخدم لسرطانات الدماغ.





فعالية الأدوية الكيميائية

تخضع فعالية الأدوية الكيميائية للعديد من المبادئ:

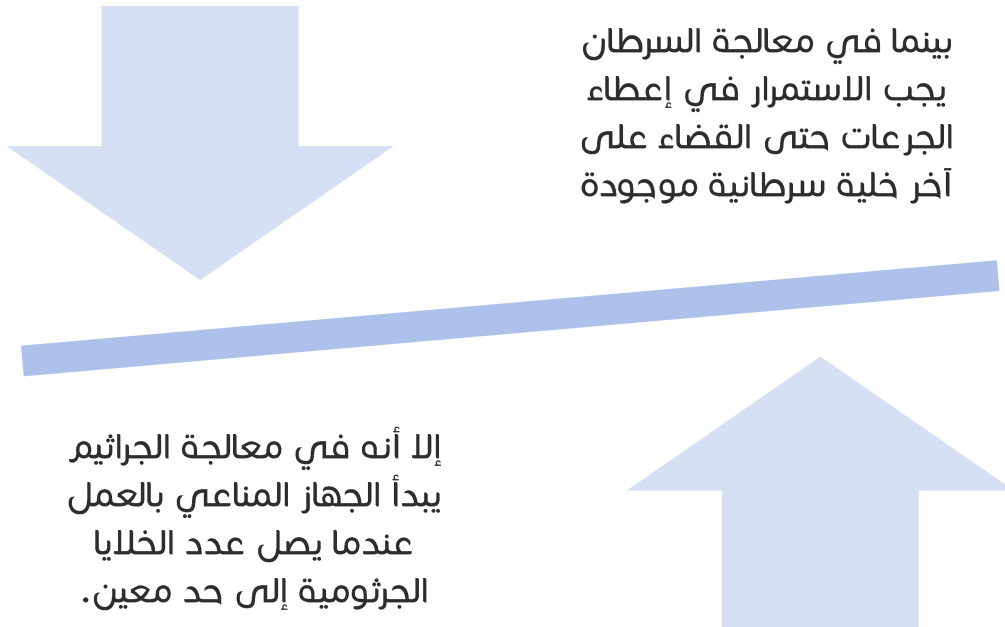
١. مبدأ القتل الجزيئي^٨:

☆ عند إعطاء علاج كيميائي فإنه يقتل الخلايا السرطانية وفق ما يسمى الحركية من الدرجة الأولى first order kinetics، أي أن الجرعة من الدواء تقتل في كل مرة 99% من الخلايا الموجودة.

■ للتوضيح:

- لا يمكن تشخيص الخلايا السرطانية إلا بعد أن يصبح عددها 10^9 خلية، عندها تصبح الخلايا بشكل كتلة صغيرة^٩، ويمكن تشخيصها.
- أعطيت الجرعة الأولى من العلاج الكيميائي ← تقضي على 99.99% من الخلايا السرطانية الموجودة ← يبقى 10^5 يسمى $5 \log$.
- أعطيت الجرعة الثانية ← فقتلت 99.99% من الـ 10^5 ...وهكذا.
- ونستمر بالعلاج حتى القضاء على كافة الخلايا السرطانية (تقتل بسرعة أكبر من السليمة).

٢. مبدأ العلاج شبيه بمعالجة الجراثيم:



^٨ أو القتل اللوغاريتمي Log Kill.

^٩ تشبه حبة الحمص.

بالمرحلة الأولى تكون الخلايا محصورة بالخلايا التي حولها فتقسم بمكانها فيصبح لدينا أكثر من خلية بنفس المساحة (hyperplasia).

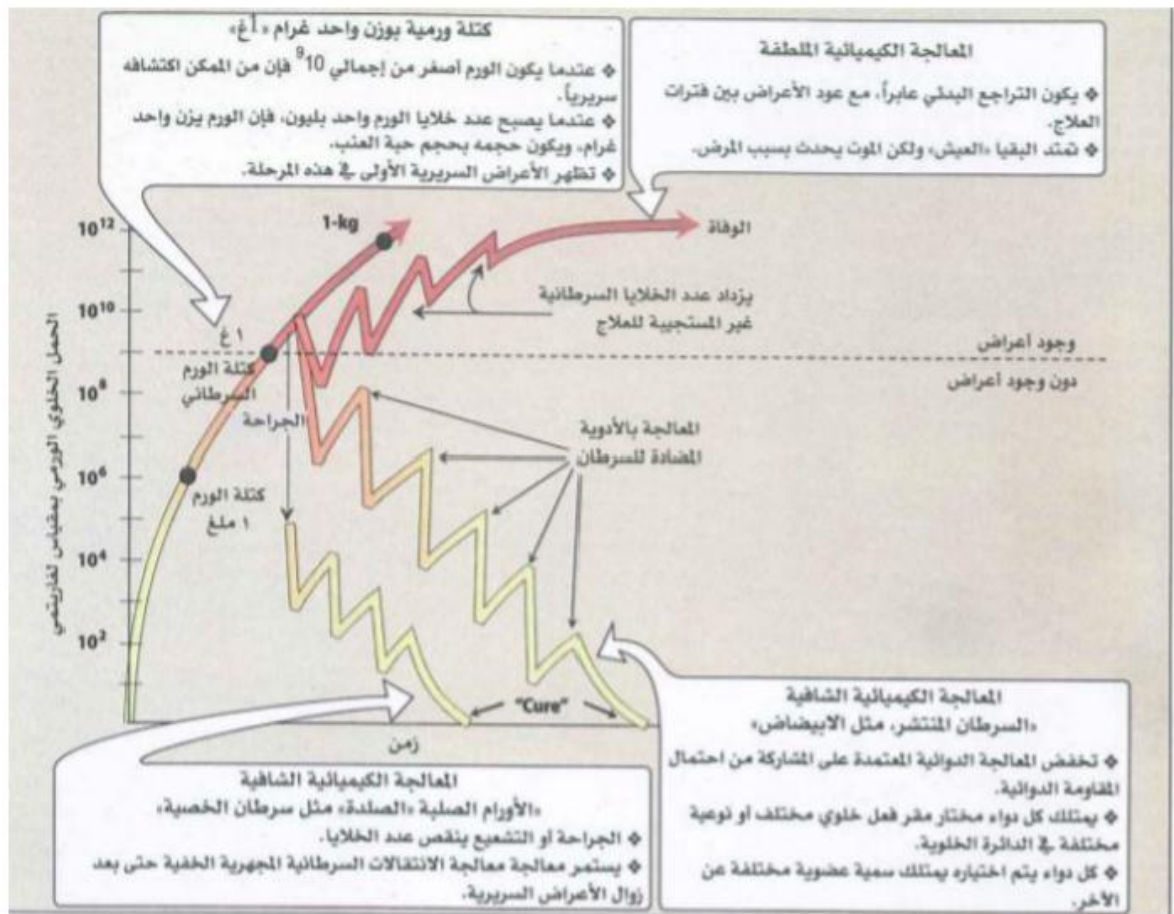
بالمرحلة التالية تفقد ارتباطها بالخلايا المحيطة (dysplasia) وتستمر بالانقسام لتصل لمرحلة عدم التجانس (heterogeneous).

⊙ عادة يعطى العلاج الكيميائي بجرعات عالية ضمن فواصل زمنية قصيرة، ونادراً ما يعطى علاج كيميائي واحد بسبب احتواء النسيج على خلايا غير متجانسة (بالمرحلة الأولى تكون الخلايا محصورة بالخلايا التي حولها فتتقسم بمكانها فيصبح لدينا أكثر من خلية بنفس المساحة (hyperplasia)، بالمرحلة التالية تفقد ارتباطها بالخلايا المحيطة (dysplasia) وتستمر بالانقسام لتصل لمرحلة عدم التجانس (heterogeneous) محيطية منقسمة وداخلية غير منقسمة)، مما يستدعي استخدام أكثر من مادة دوائية لتعمل وفق آليات مختلفة دون إنقاص الجرعة عند المشاركة واختيار أدوية آلية عملها مختلفة عن بعضها ومكان التأثير السمي مختلف.

⊙ وإذا احتجنا استخدام دوائين لهما التأثير السمي ذاته نخفف الجرعة.

الهدف من المؤازرة الدوائية هو الحصول على أعلى استجابة قاتلة للسرطان ضمن الهامش السمي.

استراتيجية العلاج^١





٧ يتزايد عدد الخلايا السرطانية زمنياً حتى تصل إلى مرحلة تصبح فيها الكتلة قابلة للتشخيص وعرضية ١١، وذلك عندما يكون عدد الخلايا السرطانية ١٢ 109 اذا شخص المرض في هذه المرحلة المبكرة يكون العلاج أسهل.

الخيار الأول: في حال عدم المعالجة:

♣ تصل الكتلة إلى وزن 1Kg وتسبب الموت نتيجة استنفاد الطاقة من جهة، والضغط على خلايا مهمة في الجسم من جهة أخرى، وذلك تبعاً لموقعها. وعند الوصول إلى هذه المرحلة لا يمكن المعالجة إلا أنه يمكن معالجة الأعراض بالمواد الكيميائية فيما يسمى Palliative Chemotherapy (المعالجة الكيميائية المُلطفة أو المسكنة) كمحاولة لإخفاء الأعراض دون الشفاء.

الخيار الثاني: الجراحة:

☆ عند إجراء الجراحة يتم إنقاص عدد الخلايا السرطانية بشكل كبير، يلي الجراحة علاج كيميائي بشكل جرعات متتالية تهدف إلى القضاء على ما تبقى من الخلايا السرطانية للوصول إلى الشفاء^{١٢}.

الخيار الثالث: عدم إجراء الجراحة:

✿ في حال عدم إجراء الجراحة يمكن المعالجة بالدواء الكيميائي لوحده على عدة جرعات وصولاً إلى الشفاء^{١٤}.

الخيار الرابع:

♥ في حال عدم الاستجابة للعلاج الكيميائي أي يبقى عدد الخلايا ذاته تقريباً فتنخفض الأعراض لفترة معينة وبعدها تصبح الخلايا مقاومة لا تستجيب عندها نستمر بإعطاء العلاج للإبقاء على حياة المريض بأخف الشروط الممكنة.

الخيار الخامس:

• عند إيقاف العلاج الكيميائي قبل الوصول إلى حالة الشفاء، تنشط الخلايا السرطانية المتبقية وتعود للانقسام من جديد مشكلة ورماً سرطانياً يؤدي إلى الوفاة.

^{١١} تظهر الأعراض.

^{١٢} أي بحجم حبة العنب التي وزنها 1g.

^{١٣} علاج شفائي.

^{١٤} أيضاً علاج شفائي.



مشاكل العلاج الكيميائي

Problems associated with chemotherapy:

أولاً: المقاومة Resistance

إما أن تكون المقاومة:

١. مقاومة وراثية Inherited resistance:

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

٢. مقاومة مكتسبة Acquire resistance:

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

الحل: استعمال الدواء بجرعات عالية ولفترة قصيرة، مع مراعاة ما يلي:

↪ إعطاء الجرعات بشكل متقطع وذلك للسماح للخلايا الطبيعية بالنمو.

↪ المشاركة الدوائية لنقل من نسبة حدوث المقاومة.

المقاومة للأدوية المتعددة Multidrug resistance MDR

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:

A. تقلل الخلية السرطانية من ألفة المستقبل أو الأنزيم للأدوية السرطانية أو تقوم بزيادة

حساسية الدواء لمستقبل طافر فلا يستطيع الدخول للخلية.



B. زيادة معدل إطراح الدواء:

لكي يستطيع الدواء أن يؤثر يجب أن يدخل لسيتوبلازما الخلية السرطانية ويصل لتركيز معين ويعمل على تعطيل الانقسام.



تقوم الخلايا السرطانية بالتعبير عن بروتينات معينة للوضع على سطح الخلية وتقوم بطرد جزيئات الدواء فتمنع وصول الدواء للتركيز المؤثر.

مثال: بروتين P¹-Glycoprotein أو ما يسمى PGP

أو Multidrug resistance protein MDR^{١٦}

أو ATP-binding cassette sub-family β member.

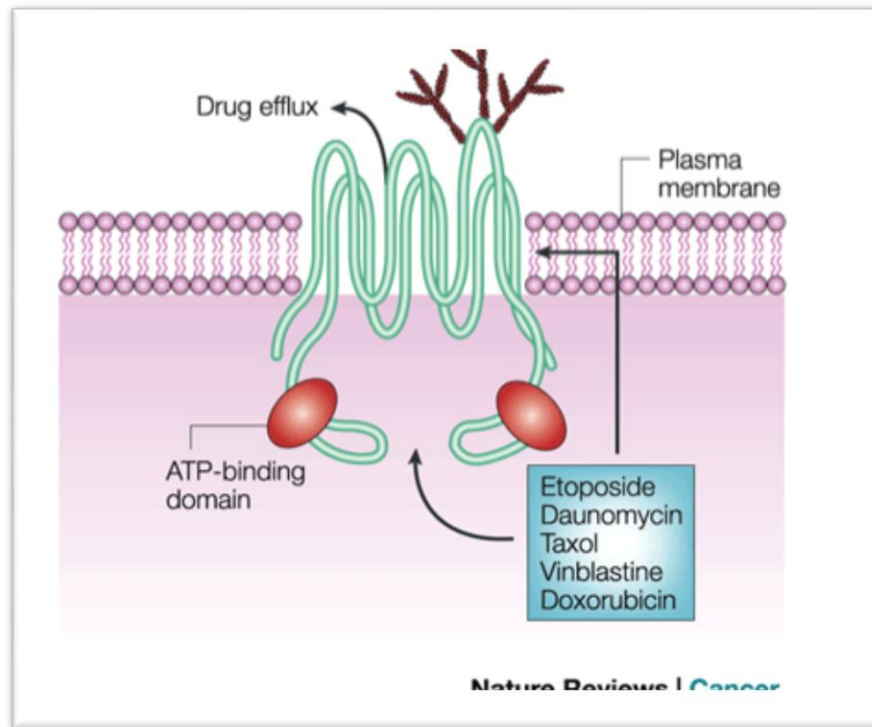
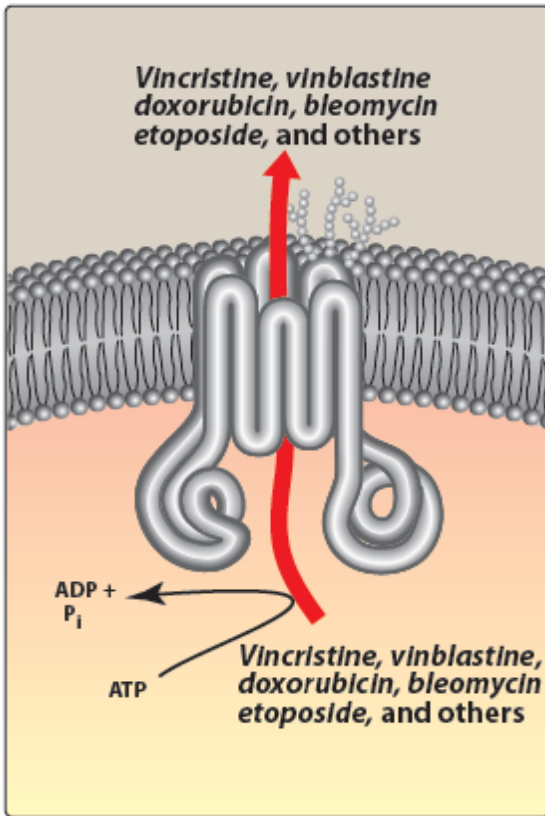


Figure 39.5

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

١٥ تشير إلى النفاذية Permeability.

١٦ سمّي بذلك لأنه يقوم بطرد أكثر من نوع من الأدوية، فيعطي بذلك مقاومة متعددة.



■ ملاحظة: هذا البروتين يتوضع على الغشاء (بشكل طبيعي)، ويوجد في الأنسجة المسؤولة عن الإطار (الكلية، الكبد، الجهاز الهضمي) وفي الغدة الكظرية.

✎ تقوم الخلايا السرطانية بالتعبير عن هذا البروتين على سطحها، فيساعد على التخلص من جميع المواد السامة القاتلة لها، أي الأدوية السرطانية.

مثل: Taxol, Daunamycin, Etoposide.

✎ تشكيل أنزيمات معينة أو الزيادة من فعاليتها تقوم بتعطيل الدواء ← دواء غير فعال.

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

✎ قد تزداد قدرة الخلية السرطانية على إصلاح عيوب الـ DNA.

✎ توقف تحول طليعة الدواء Prodrug إلى دواء فعال Drug أي توقف عمل الأنزيم أو التفاعل المسؤول عن ذلك.

ثانياً: السمية

✱ هناك هامش سمي عند المعالجة الكيميائية لا يمكن تجاوزه، حيث نتجنب أثناء المعالجة التأثير على الخلايا الطبيعية قدر الإمكان.

كما أننا نقوم بإعطاء فترات انقطاع للسماح بانقسام الخلايا الطبيعية.

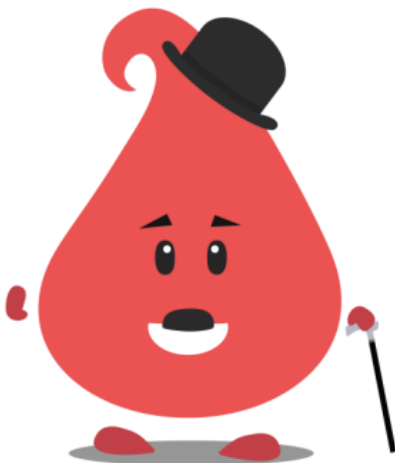
تتظاهر أعراض السمية بما يلي:

✎ أعراض عامة:

- تساقط الشعر.
- غثيان وإقياء.
- تثبط مناعي.

✎ أعراض خاصة بأنواع دوائية محددة على أنسجة محددة:

- سمية قلبية، يسببها دواء Doxorubicin.
- سمية رئوية، يسببها دواء Bleomycin.
- سمية المثانة، يسببها دواء Cyclophosphamid.





هذه الأعراض تكون:

مؤقتة: تزول بعد إيقاف الدواء: مثل تساقط الشعر، الغثيان، الإقياء.

دائمة ١٧: قلبية، رئوية، مثانية.

الاستراتيجيات المتبعة لتخفيف السمية:

(١) في حال كان السرطان متموضع، مثل Sarcoma في الذراع، نقوم بحقن المادة الدوائية في الورم مباشرة.

(٢) من المعروف أن المعالجة الكيميائية تثبط الخلايا المناعية، لذلك نأخذ قليلاً من نقي العظم (إذا كان سليم) من المريض قبل العلاج ونعيده له بعد العلاج

← نقل من تدمير الخلايا المناعية في نقي العظام، ونحافظ عليها قدر الإمكان.

(٣) مدرات شديدة لمنع السمية المثانية:

بعض الأدوية ذات الصفات الحمضية (الميتوتريكسات) تسبب سمية كلوية وتموت للنفرونات، حيث تتسبب في الكلية.

الحل: نزيد من معدل إخراجها بالكلية عبر قلوثة البول وذلك بإعطاء بيكربونات، اسيتازولاميد، كاربونيك أنهيدراز....

كما تسبب الميتوتريكسات فقر دم كبير (الخلايا، فنقوم بـ:

➤ إعطاء مادة Leucovorin (folinic acid) بعد ٢٤ ساعة من العلاج بالميتوتريكسات، فيقوم Leucovorin بالوصول إلى الخلايا الطبيعية ويحافظ على سلامتها.

➤ إعطاء (filgrastim) ^{١٨} G-CSF: تحرض على تشكيل العدلات في حال نقص العدلات، فنحافظ على مناعة الجسم.

ثالثاً: إحداث الورم

(١) يمكن للأدوية المستخدمة في علاج السرطان أن تسبب أورام أخرى وذلك باعتبارها مواد مطفرة (مثل المواد المؤلكلة).

^{١٧} غير عكوسة.

^{١٨} Granulocyte-Colony Stimulating Factor.



تصنيف الأدوية السرطانية التقليدية Traditional antineoplastic drug classes

الأدوية المؤثرة على الانقسام Cell-cycle specific drugs:

تقسم إلى:

- ١) أدوية تؤثر على الطور S: اصطناع الـ DNA ونسخه.
- ٢) أدوية تؤثر على الطور M: مؤثرة على تشكل المغازل الضرورية للانقسام.

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 المُنْتَسَخ، لكنها لا تستطيع الارتباط بنكليوتيدات أخرى ← تثبط ارتصاف النكليوتيدات ← فتثبط تشكل الـ DNA ← تحطّم الطاق.

✍ تثبيط أنزيمات:

Topoisomerase I

- المسؤول عن فك طاقى الـ DNA عن بعضهما.

Topoisomerase II

- المسؤول عن إعادة الطاقين إلى التفافهما

← ينتج عن تثبيط هذه الأنزيمات تثبيط لانتساخ الـ DNA.

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





الأدوية التي تؤثر على تشكل المغازل (الطور M):

المغازل تتكون من وحيدات بروتينية متبلمرة (أكتين) متكاثفة مع بعضها لتشكل جديلة الانقسام ثم تحل وهكذا.

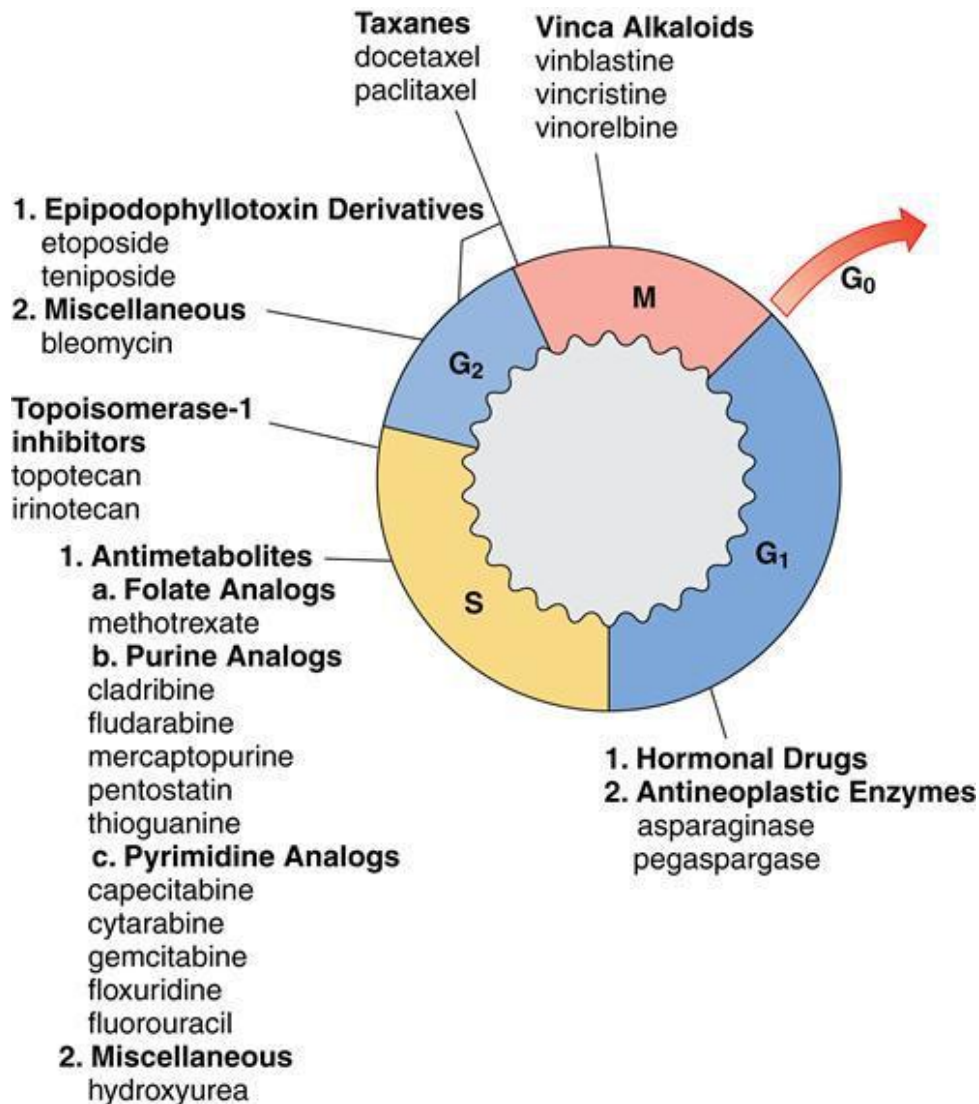
تقوم هذه الأدوية بتنشيط الأنزيمات المسؤولة عن عملية البلمرة، فتثبط تشكل الخييطات^{١٩} ← يتوقف انقسام الخلية.

او تؤثر على عملية حل المغازل.

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، فتعرض عملية الاستماتة للخلية Apoptosis.





✓ كما تصنف الأدوية السرطانية إلى:

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





مثبطات الاستقلاب Antimetabolites

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

التصنيف

تصنف من حيث البنية:

- مركبات مشابهة لبنية الفوليك أسيد.
- مركبات مشابهة للبورين.
- مركبات مشابهة للبيرييميدين.

أو تُصنّف حسب:

الأنزيم الذي تثبطه:

- مثبطات أنزيم ريبونكليوتيد ريدوكتاز.
- مثبطات أنزيم ثيميديلات سينثاز.
- مثبطات أنزيم أدينوزين دي أميناز.

أو تثبط ارتباط مساعد الأنزيم co-factor or co-enzyme بالأنزيم:

مثل: مثبطات الفولات أو مثبطات الأنزيم المرجع للدي هيدروفولات.

أو تشكل نكليوتيد شاذ يدخل في ارتصاف ال DNA ويوقف النسخ:

مثل:

- ← مثبطات مستقلبات البورين^{٢٠}.
- ← مثبطات مستقلبات البيرييميدين^{٢١}.

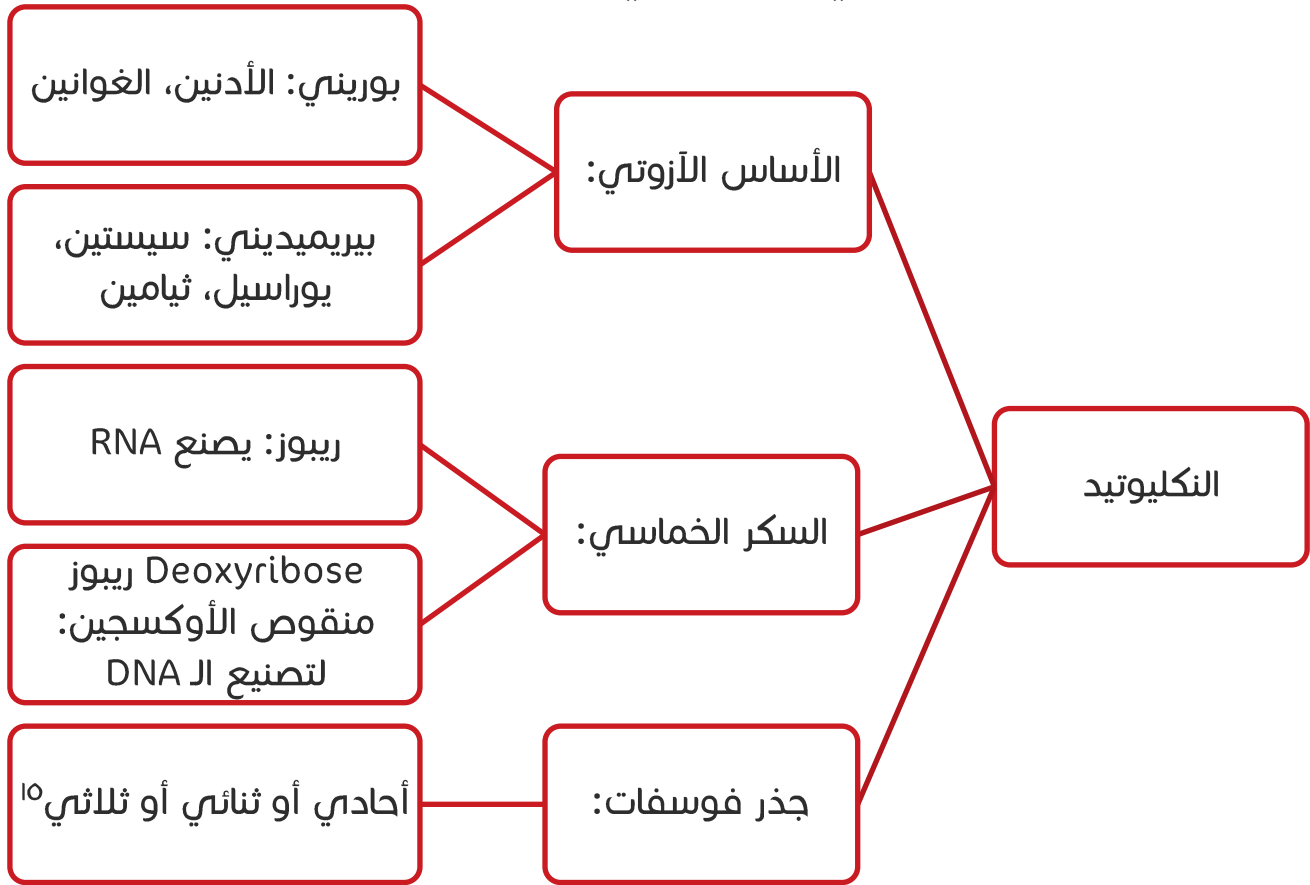
← يمكن اعتبار كل من مثبطات مستقلبات البورين والبيرييميدين: مثبطات لأنزيم Polymerase المسؤول عن النسخ.

^{٢٠} هي نفسها مشابهات البورين.
^{٢١} هي نفسها مشابهات البيرييميدين.



لمحة عن اصطناع النكليوتيدات

النكليوتيد يتألف من: أساس آزوتي، سكر خماسي، جذر فوسفات. ٢٢



لاصطناع الـ RNA نحتاج نكليوتيدات حاوية على:

✓ سكر الريبوز.

✓ جذر فوسفات.

✓ سيسيتين، يوراسيل

لاصطناع الـ DNA نحتاج نكليوتيدات حاوية على:

✓ ريبوز منقوص الأوكسجين.

✓ جذر فوسفات.

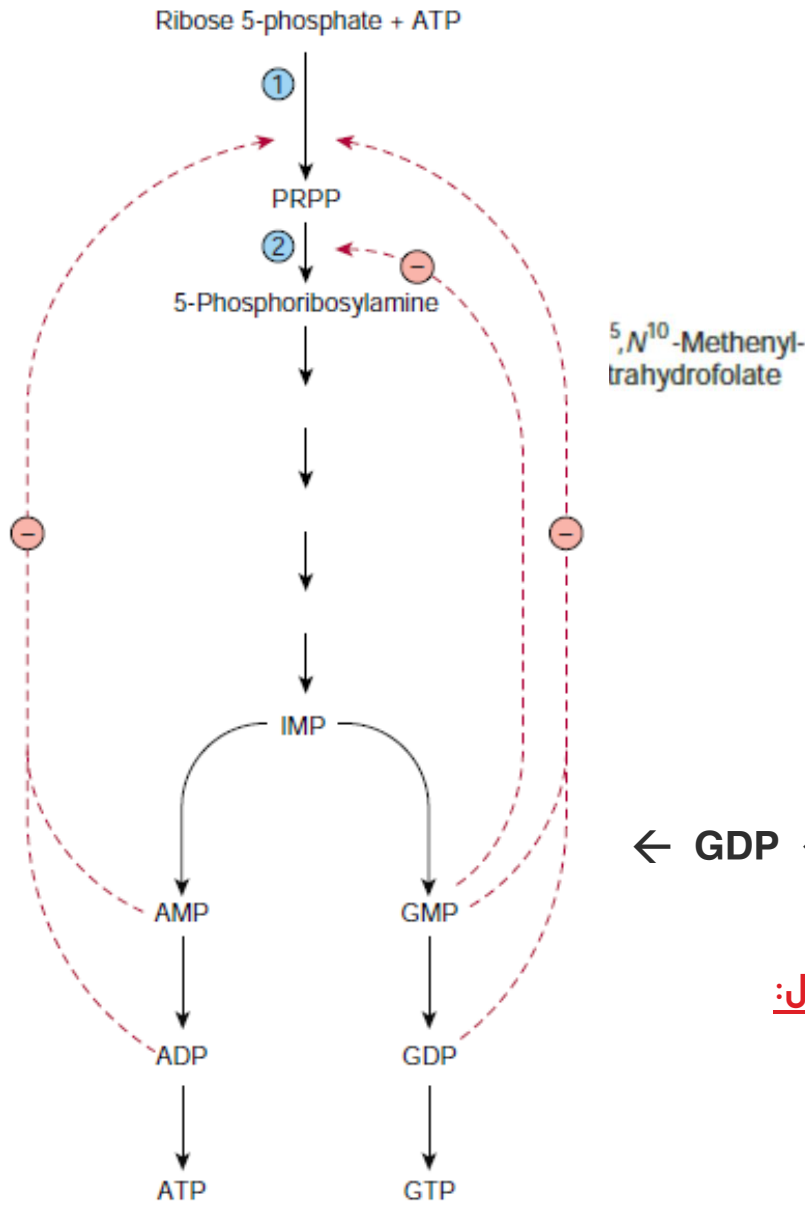
✓ سيسيتين، ثيامين.

٢٢ عادة تكون النكليوتيدات ثلاثية الفوسفات.





خطوات عملية اصطناع النكليوتيدات



(١) الريبوز على شكل

مفسفر يسمى

:Ribose-5-P

يتحول إلى فوسفوريبو

بيروفوسفات PRPP

بواسطة أنزيم

PRPP synthase.

(٢) يتحول PRPP إلى

اينوزين مونو فوسفات

IMP وهو عبارة عن

طليعة أساسية تخضع لـ:

A. عملية أكسدة:

تعطي Xanthilate ← GMP ← GDP ←

GTP.

B. عملية أكسدة يتبعها عملية إمتال:

تعطي Adenylsuccinate

ATP ← ADP ← AMP ←

مراحل اصطناع النكليوتيدات البورينية (الأدينين والغوانين):

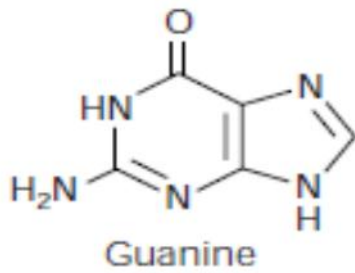
تشكيل الإينوزين أحادي الفوسفات IMP Inosine monophosphate بدءاً من الحموض

الأمينية وفوسفو ريبوزيل بيروفوسفات PRPP والفولات.

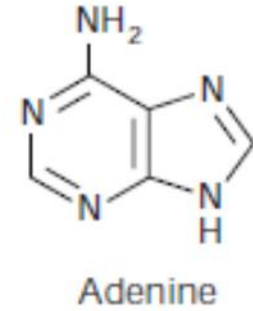
إضافة جذر أمين لـ IMP وتحويله إلى أدينيلات أو أدينوزين أحادي الفوسفات AMP أو أكسدة الـ

IMP وتحويله إلى غوانيلات أو غوانوزين أحادي الفوسفات GMP

أو يتم إرجاعها¹⁶ إلى
ريبونكليوتيدات منقوصة
الأوكسجين، dAMP،
dGMP لتدخل في
تركيب الـ DNA



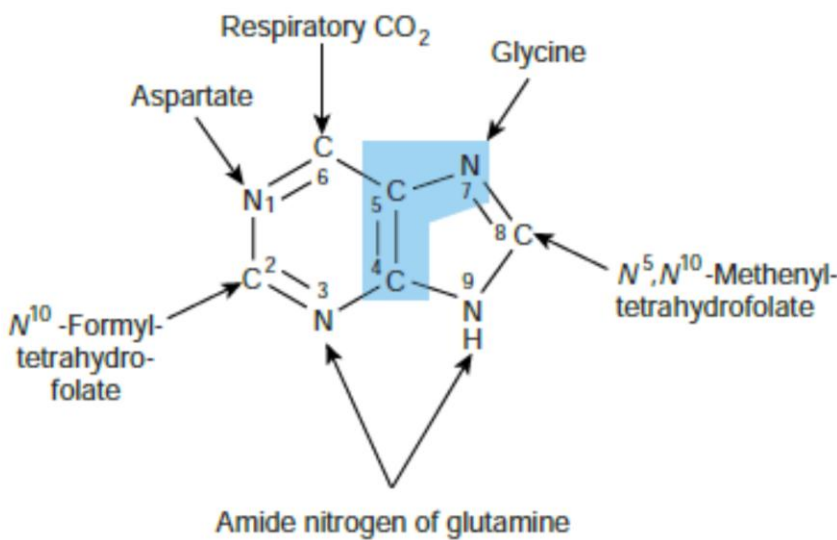
إما أن تدخل
الريبونكليوتيدات
المتشكلة (الأدينيلات
والغوانيلات) في تركيب
الـ RNA



مراحل اصطناع النكليوتيدات البيريميدينية (اليوراسيل، السيتوزين، الثيامين)

✧ تشكيل اليوريديلات أو اليوريدين أحادي الفوسفات UMP بدءاً من الحموض الأمينية والـ PRPP.

✧ إضافة جذر أمين للـ UMP وتحويله إلى سيتيديلات أو سيتيدين أحادي الفوسفات CMP.



← إما أن تدخل

الريبونكليوتيدات المتشكلة
(اليوراسيل والسيتوزين) في
تركيب الـ RNA.

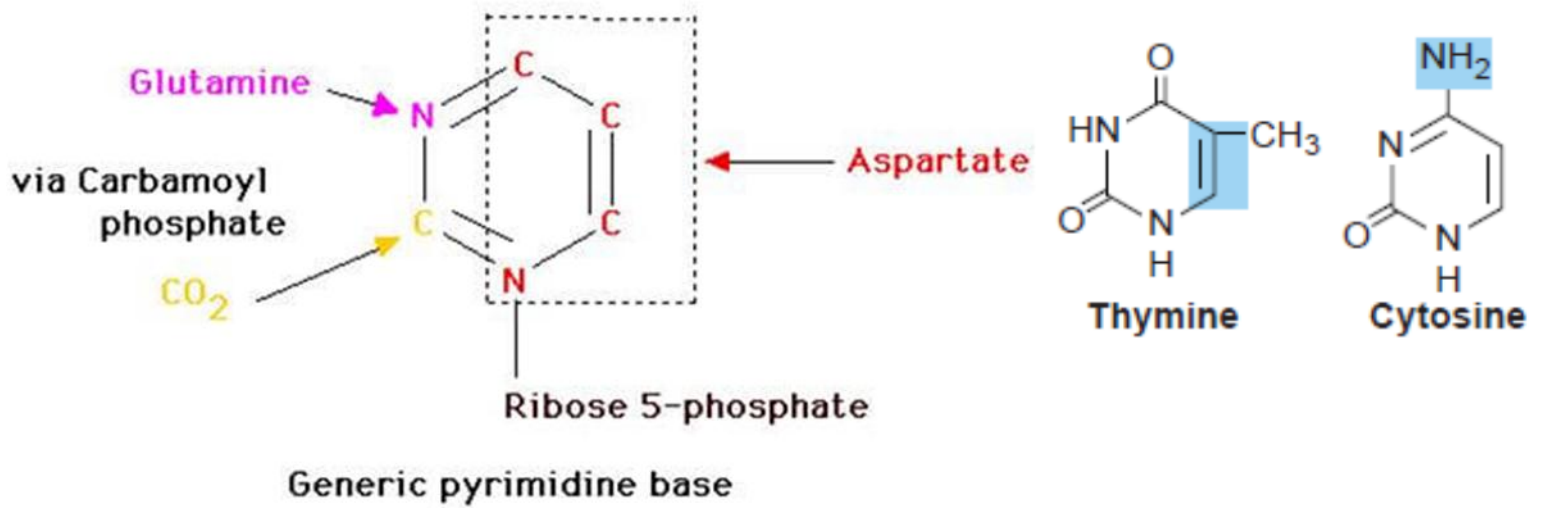
← أو أن يتم إرجاعها إلى

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:

١. تثبط الأنزيمات المسؤولة عن اصطناع النكليوتيدات.

٢. مشابهة بنيوياً Analogues للأسس النكليوتيدية، فتتنافس معها على اصطناع الـ DNA والـ RNA وتثبط الارتصاف ٠ انقطاع أو تحطم الطاق Breaks the strand.

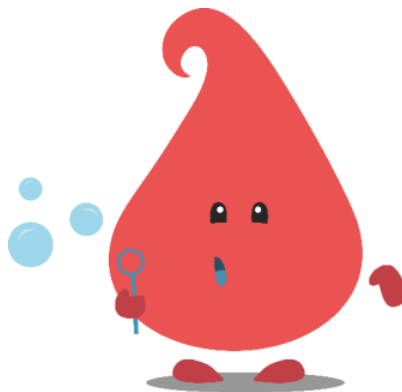
تكون تأثيراتها السمية الأعظمية في الطور S ولذلك فهي نوعية للدورة الخلوية Cell-cycle specific.

الأنزيمات^{٢٣} التي تدخل في اصطناع النكليوتيدات:

هي عبارة عن ٧ أنزيمات:

١. 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 (يحطم حجر أساس الدنيا).



^{٢٣} تعتبر هذه الأنزيمات ركائز لعمل الأدوية المضادة للاستقلاب، حيث أنها تقوم بتثبيطها.



٢. 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 (سنتحدث عنها لاحقاً بالتفصيل).

٣. ثيميديلات سينثاز Thymidylate Synthase الأنزيم المصنع للثيميديلات:

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

٤. ديهيدروفولات ريدكتاز DHFR:

❖ وهو الأنزيم المسؤول عن إرجاع DHF^{2+} إلى THF يتم تحويله لاحقاً إلى MTHF من جديد.

❖ ديهيدروريدوكتاز ← الـ Co-enzyme الخاص بالهيدروفولات.

٥. 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 ويستهدفان بالأدوية:



٢٤ الناتج عن تفاعل متيلة dUMP.





٦. RNA Polymerase:

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

٧. DNA Polymerase:

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

نبدأ بـ:

مثبطات أنزيم ريبونكليوتيد ريدوكتاز Ribonucleotide reductase
:inhibitors

♣ Hydroxyuria (Droxia[®], Hydrea[®])

♣ وهو ذو بنية مشابهة جداً لليوريا.

آلية عمله:

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

طريقة الإعطاء:

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

أهم استطبباته:

- ♥ بجرعات خفيفة يعطي تأثير مثبط مناعي.
- ♥ بجرعات عالية يعطي تأثير مضاد سرطان في الحالات التالية:



١) سرطان العنق والرأس Head and neck:

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

٢) 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.

٣) 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

١. Methotrexate MTX (المركب الأساسي).

٢. Trimethotrexate.

٣. Pemetrexed.

٤. Pralatreaxate.

الأدوية ٢ ٣ ٤ هي مشتقات من الميثوتريكسات تمّ التعديل عليها.

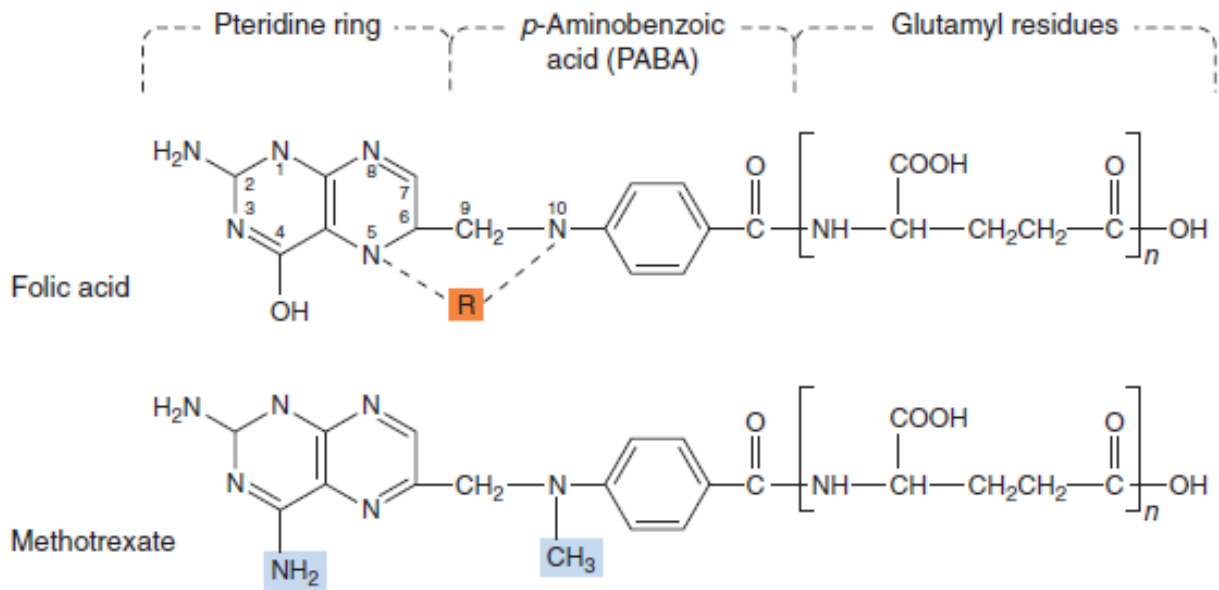


١. الميثوتريكسات Methotrexate MTX

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

البنية والآلية:

بالمقارنة بين صيغتي الفوليك أسيد والميثوتريكسات
✍️ الفوليك أسيد يتكون من ثلاث أقسام:



١. جذر غلوتامات.

٢. بارا أمينو بنزويك أسيد.

٣. حلقة البتيريدين.

✍️ الميثوتريكسات يملك نفس البنية إلا أنه يملك جذر متيل على
الموقع ١٠ فيفقد القدرة على تشكيل الروابط التي يشكّلها حمض
الفوليك.

✍️ يأتي الفوليك أسيد من:

⚡ الغذاء.

⚡ الفلورا المعوية.

يصل إلى الخلايا الهدف ويعبر من خلال معابر^{٢٥} خاصة.

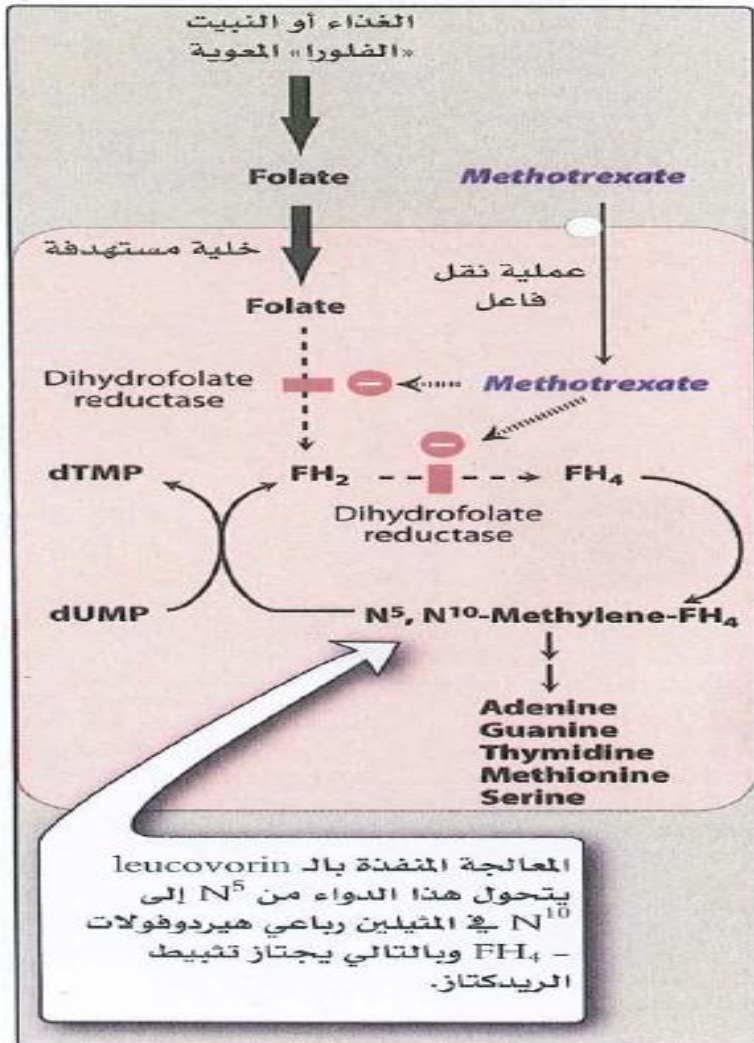
يرجع لحمض الفوليك Folic acid بواسطة أنزيم Folic acid Reductase (FR) إلى ديهيدروفوليك أسيد (FH₂) DHF، والذي يتحول بواسطة أنزيم DHFR إلى تتراهيدرو فوليك أسيد FH₄.

يربط FH₄ جذر متيل متحولاً إلى متيل تتراهيدرو فولات N₅,N₁₀ methyl FH₄ والذي يُعتبر المصدر الأساسي للمتيل.

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

يعود FH₄ الناتج عن فقد جذر المتيل إلى FH₂ مجدداً.

يملك الميتوتريكسات ألفة أعلى بـ ١٠٠٠ مرة من حمض الفوليك تجاه أنزيم DHFR^{٢٦} يرتبط به ويمنع تشكيل FH₄ ← يثبط اصطناع الحمض النووي.



^{٢٥} بروتينات.

^{٢٦} Dihydrofolate reductase.

ملاحظة:

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

هناك مقاومة للميتوتريكسات فيجب رفع الجرعة حتى ١٠ أضعاف، وقد تسبب هذه الجرعة سمية كلوية ودموية.

يعطى الميتوتريكسات فمويًا مع كمية كبيرة من الماء، كما يُعطى حقناً وريدياً أو عضلياً أو في السائل النخاعي الشوكي^{٢٧}.

يطرح بشكل أساسي عن طريق الجهاز البولي.

يستعمل بجرعة خفيفة لوحده كمثبط مناعي نستطيع استخدامه بالأمراض الالتهابية مثل الصدفية والتهاب الروماتيزم.....

أما بالجرعات العالية يستخدم بالمشاركة مع أدوية أخرى لعلاج السرطان مثل اللوكيميا عند الأطفال والسرطانات الصلبة (الثدي، الرأس والعنق...)

مقاومة الميتوتريكسات

تنجم عن عدة آليات:

١. إنقاص التعبير عن البروتين الذي يعمل على إدخال الميتوتريكسات إلى داخل الخلية.

٢. إنقاص إدخال الغلوتامات عليه^{٢٨}.

٣. تغيير في بنية الـ DHFR فتقل ألفة الميتوتريكسات تجاه هذا الأنزيم.

٤. إنقاص الأنزيم المسؤول عن تحويل $dUMP \leftarrow dTMP$ (ثيمييلات سينثاز) أي أنه يخفف من فعالية هذا التفاعل.



٢٧ لا يصل الدواء إلى الـ CNS.

٢٨ يطرح بسرعة أكبر من اللازم.



في حال تشكلت مقاومة للميتوتريكسات:

➤ نضطر إلى رفع الجرعة بمقدار ١٠ أضعاف مما يسبب حدوث سمية تتركز بشكل أساسي على نقي العظم والنفرونات، فتسبب:

✘ تثبيط مناعي.

✘ أذية للنفرونات.

للتخفيف من هذه الآثار الجانبية:

أولاً: التثبيط المناعي

٢) نستعمل مركب Leucovorin (Folinic acid) بعد حوالي ٢٤ 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 المتيّل اللازم لإتمام تفاعلات الاصطناع حتى بوجود الميتوتريكسات.

ثانياً: أذية النفرون

٣) نستعمل مدرات (كربونيك أنهيدراز)، الكثير من السوائل، نقلون البول (بيكربونات الصوديوم).

مشابهات البورين Purine analogs:

١) 6-mercaptopurine (6MP).

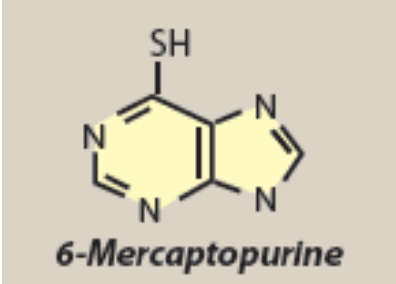
٢) Fludarabine.

٣) Cladribine.

٤) Pentostatine (Nipent®).



أولاً: مركب 6-mercaptopurine (6MP) أو طليعته^{٢٩} Azathioprine.



٧ مشابه بنيوي للبورين (يحتوي S بدلاً من O).

٧ يؤدي إلى تصنيع thio dGTP بدلاً من dGTP

طليعته يعطى فموياً أما هو فنعطيه وريدياً بسبب آثاره الجانبية الهضمية القوية جداً.

٧ يستعمل لعلاج سرطانات الدم الحادة و داء كارون.

٧ تداخلات دوائية مهمة: مع الأدوية المثبطة لأنزيم إكزانتين أوكسيداز (aiiopurinol) حيث

يستخدم هذا الدواء عند المرضى المعالجين كيمياوياً فمن المهم إنقاص جرعة 6MP بنسبة ٥٠-٧٥٪ عند استخدامهما معاً لتجنب تراكمه.

Thio dGTP:

يثبط عملية ارتصاف الـ DNA^{٣٠} لأنه غير قادر على الارتباط بنكليوتيدات أخرى
← موت الخلية.

ثانياً: Fludarabine

- ١٠ يحتوي سكر أربينوزيد الذي يدخل في صناعة النكليوتيدات، فيعطي نيكليوتيد مخالف يحتوي الفلور ← مما يثبط أنزيم الريدوكتاز وبالتالي تثبيط تشكل dATP, dTTP, dGTP, dCTP
- ← يثبط أنزيم DNA polymerase ← يثبط تشكل طاق الـ DNA.
- ١٠ يعطى حقناً وريدياً لأنه يحتوي سكر يستقلب في الجهاز الهضمي معطياً مركبات سامة.

ثالثاً: Cladribine

- ◆ 2-chlorodeoxy adenosine ويعمل بنفس الآلية السابقة.
- ◆ يستخدم في علاج لوكيميا الخلايا الشعرية (أي المشكلة للاستطالات) وفي الابيضاض اللمفاوي المزمن.

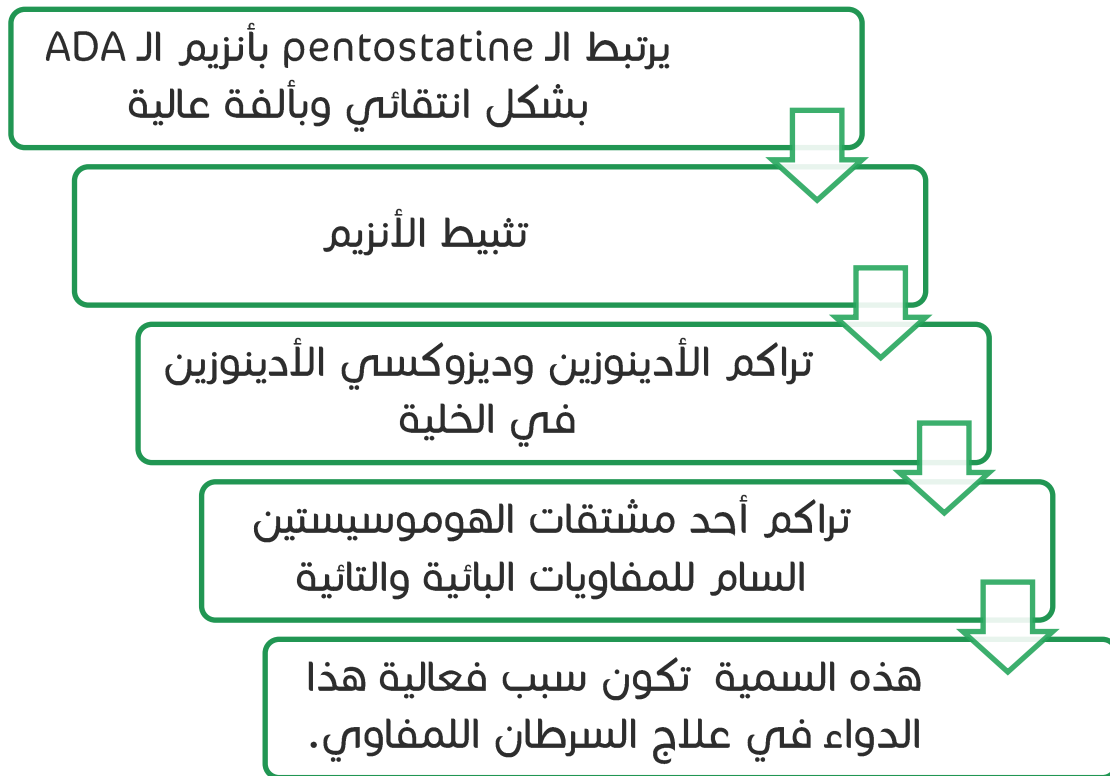
^{٢٩} عبارة عن Prodrug يعطى باستقلابه 6-mercaptopurine.

^{٣٠} اصطناع الطاق.

رابعاً: (Pentostatine (Nipent®

١. آلية العمل:

- من مثبطات أنزيم الأدينوزين دي أميناز (Adenosine Deaminase (ADA inhibitors (الانتقائية) وهذا ما يميزه عن بقية مثابها البورين، حيث أنه لا يندمج مع الـ DNA ولا يثبط أنزيم DNA polymerase^{٣١}.
- مشابه بنيوي للبورين.
- عندما يتواسط أنزيم ADA في تحويل الأدينوزين وديزوكسي أدينوزين إلى إينوزين وديزوكسي إينوزين، يرتبط Pentoststine بالأنزيم بشكل انتقائي وبألفة عالية.
- يؤدي تثبيط ADA إلى تراكم الـ إينوزين وديزوكسي إينوزين في الخلية، وهذا بدوره يؤدي إلى تأثيرات عديدة منها تراكم أحد مشتقات الهوموسيسيتين الذي يتميز بسميته للمفاويات البائية والتائية.



^{٣١} لهذا السبب لم يقر الدكتور بذكره مع مثابها البورين بل ذكره بفقرة لوحده بسبب آليته المختلفة عن بقية مثابها البورين.

٢. أهم الاستطابات:

✗ يستخدم بشكل أساسي في علاج اللوكيميا المشعرة الخلايا Hair cell leukemia، وعلاج السلطان اللمفاوي كما ذكرنا.

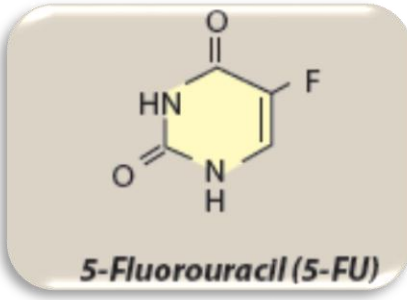
٣. طريقة الإعطاء:

☹ حقن وريدي سريع.

☹ تسريب وريدي خلال مدة أقصاها ٣٠ دقيقة.

مشابهات البيريميدين

١. Fluorouracil (5-FU)



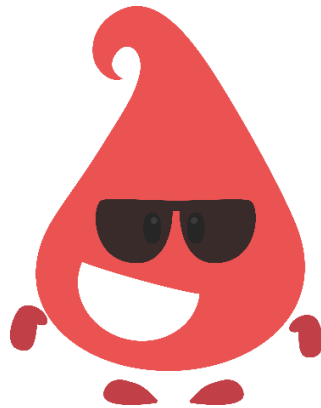
✚ طليعته Capecitabine (يعطى فموياً) وخاصةً بسرطانات الثدي والكولون، أما 5-FU يعطى حقناً وريدياً بسبب سميته الشديدة على السبيل المعدي المعوي أو يطبق على الجلد، ويستخدم بعلاج السرطانات بشكل أعم من طليعته.

✚ يحوي على فلور متموضع في المكان الذي يجب أن يرتبط به جذر

المتيل لتحويل اليوراسيل إلى تيمين، وتتم عملية الارتباط هذه بواسطة أنزيم Thymidylate synthetase^{٣٢} عند تثبيط هذا الأنزيم تحدث سمية فهو يؤثر على عمل الفوليك أسيد ريدوكتاز).

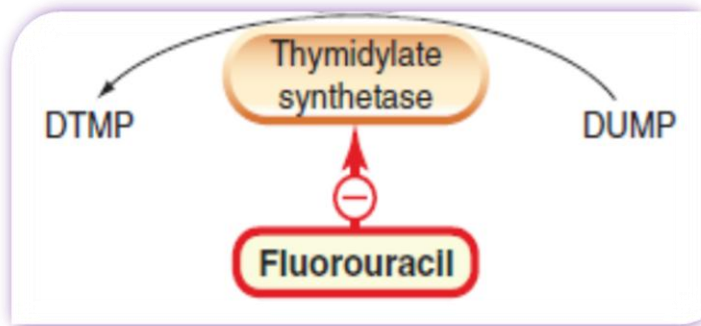
✚ تتوقف عملية التحويل ← نقص في dTMP ← توقف اصطناع الـ DNA.

✚ يجتاز الحاجز الدماغي الدموي.



^{٣٢} إثراء: تتطلب عملية الارتباط فقدان H⁺ من اليوراسيل من نفس المكان الذي يرتبط به بـ CH₃.

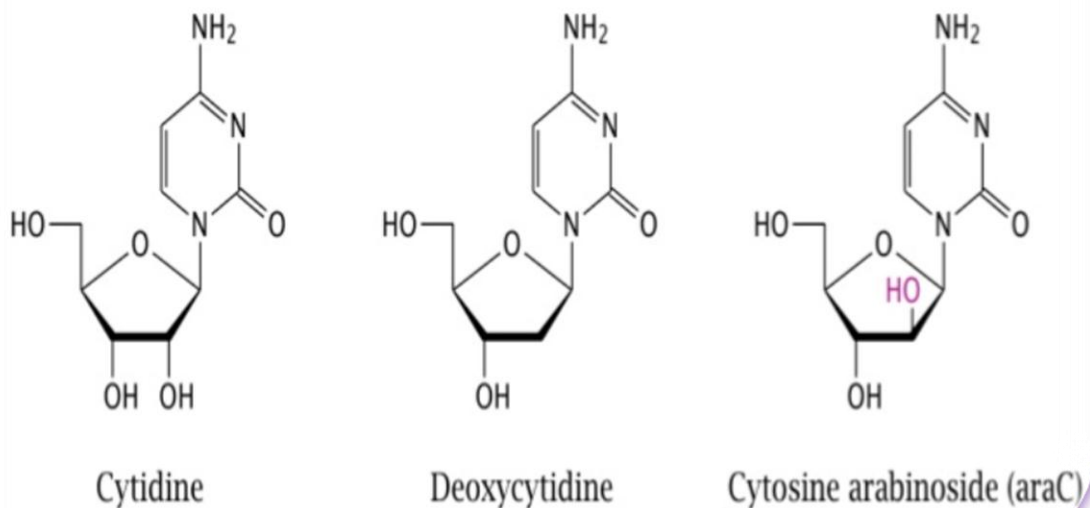
٢. مثبطات الـ DNA بوليميراز:



١. 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.

CYTARABINE vs. CYTIDINE



- ❖ يستقلب على مستوى الكبد بعملية نزع الأمين ليعطي مستقلبات يوراسيل غير فعالة.
- ❖ لا يستخدم فمويًا.



٢. Azacitidine:

☆ مشابه للسيمتدين.

☆ يثبط متيلة السيتيزين ← يمنع انحلال الهيستونات ← كبت الجينات وكبح ترجمة المورثة.

٣. Gemcitabin:

◆ مشابه للديوكسي سايتيدين فلا يستطيع تصنيع dCTP بل يصنع 2F_dCTP وبالتالي يتثبط تصنيع الدنا.

◆ يستخدم في علاج سرطان البنكرياس و سرطان الرئة غير صغير الخلايا.
الجدول التالي مهم ثم مهم ثم مهم.

التصنيف	اسم الدواء	السمية	طريقة الإعطاء
مثبطات أنزيم ريبو نكليوتيد ريدوكتاز	Hydroxyuria	تثبيط نقى العظم	فموي
مثبطات الفولات مثبطات DHFR	Methotrexate	تثبيط نقى العظم مشاكل كلوية	فموي. حقن وريدي أو عضلي أو ضمن السائل النخاعي الشوكي
مثبطات أنزيم الثيميديلات سينتاز	5-Fluorouracil	إسهال شديد	حقن وريدي وعضلي
مثبطات أنزيم أدنوزين دي أميناز	Pentostatine ³³	تثبيط نقى العظم	حقن وريدي أو تسريب وريدي خلال مدة أقصاها ٣٠ دقيقة.
مشابهات البورين	6-Mercaptopurine Azathioprine	تثبيط نقى العظم.	فموياً حقن وريدي

٣٣ مع أنه مشابه بوريني إلا أنه يختلف عن باقي مشابهات البورين بآليته حيث أنه يؤثر على أنزيم معين وليس على البورينات بحد ذاتها، ولهذا اختلف تصنيفه هنا.





تسريب وريدي	غثيان وإقياء بالإضافة لتثبيط نقي العظم.	Fludarabine	
فموي أو تسريب وريدي مستمر.		Cladribine	
حقن وريدي أو عضلي. حقن تحت الجلد.	تثبيط نقي العظم. غثيان وإقياء.	Cytarabine	مشابهات البيريميدين
		5-Azacitidine Gemcitapin	

أما الآن فنضع بين أيديكم هذا السؤال المهم:

ما سبب استمرار بعض الخلايا بالانقسام والبعض الآخر يتوقف؟



➡ ذلك بسبب وجود أنزيم telomerase بنهاية كل صبغي من نوع محدد وخاص بكل خلية هو الذي يحدد عدد الانقسامات.

➡ والخلايا السرطانية قادرة على الانقسام لأنها استعادة التعبير عن هذا الأنزيم حيث يبدأ بإضافة سلاسل telomere جديدة وبالتالي انقسامات أكثر.

إضافة الى المحاضرة (السابقة):

✌ يوجد نوع ثالث من أنواع الخلايا السرطانية يدعى in situ وهذا النوع هو عبارة عن خلايا ساكنة تنتظر توفر الشروط المناسبة من غذاء و أوكسجين حتى تستطيع التحول من خلية حميدة الى خبيثة.





ملخص المحاضرة:

علاج السرطان		الجراحة
تستخدم في حال كان السرطان متموضع		
استخدام أشعة تؤدي إلى تشكّل جذور حرة تخرب الـ DNA	تتم مشاركته بإعطائه مع: الأوكسجين + مواد محسنة للعلاج.	العلاج الشعاعي
استعمال أضداد أو محرضات مناعية.		الاستجابة الحيوية
يُعطى إما للشفاء من المرض أو لتقليل حجم الكتلة السرطانية.		العلاج الكيميائي

تقسم الأدوية الكيميائية إلى:

أدوية تؤثر على الخلايا المنقسمة + أدوية تؤثر على جميع الخلايا.
تتم المشاركة بين النوعين للحصول على أقصى جرعة مضادة للسرطان.

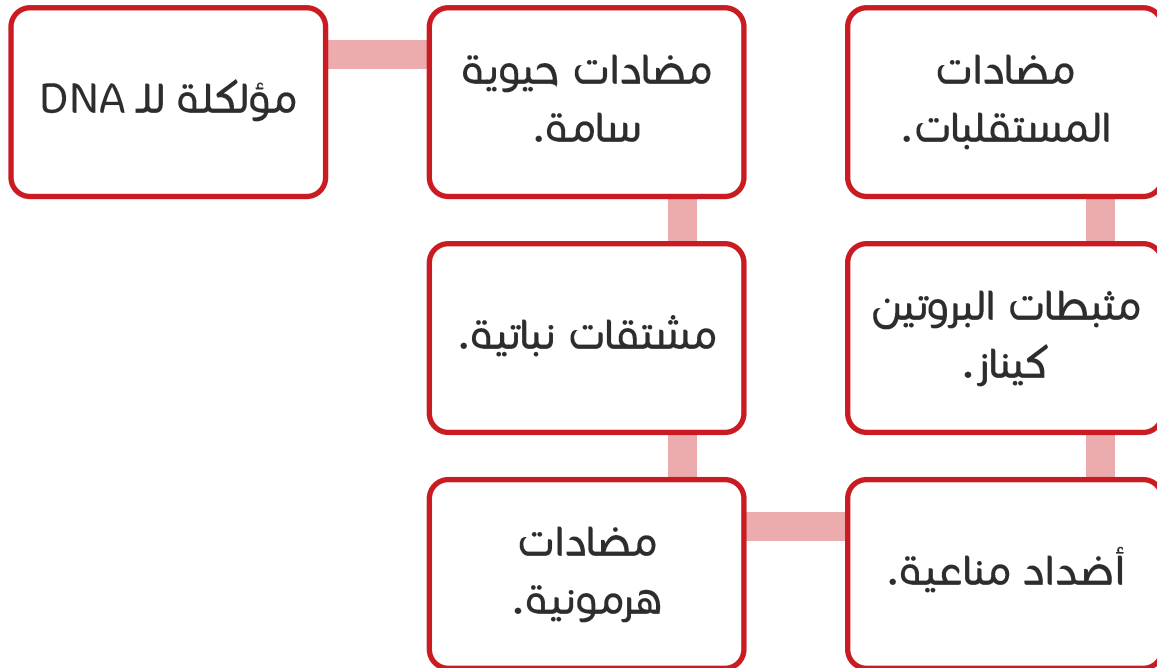
يعتمد العلاج الكيميائي على مبدأ القتل الجزيئي، أي أنه في كل مرة يقتل 99% من الخلايا السرطانية المتبقية.

عندما تصل الخلايا السرطانية إلى مرحلة تكون فيها كتلة بوزن 1g تصبى عندها قابلية للتشخيص، ونميز عدة حالات:



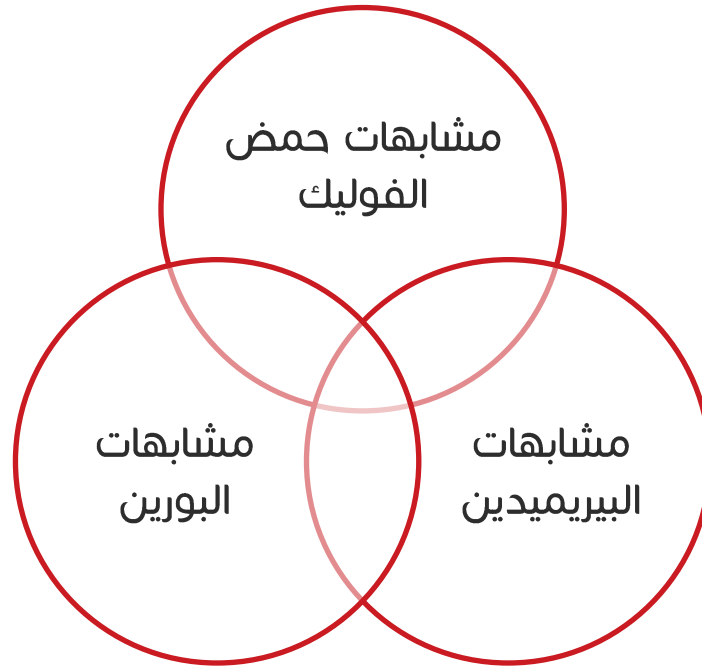


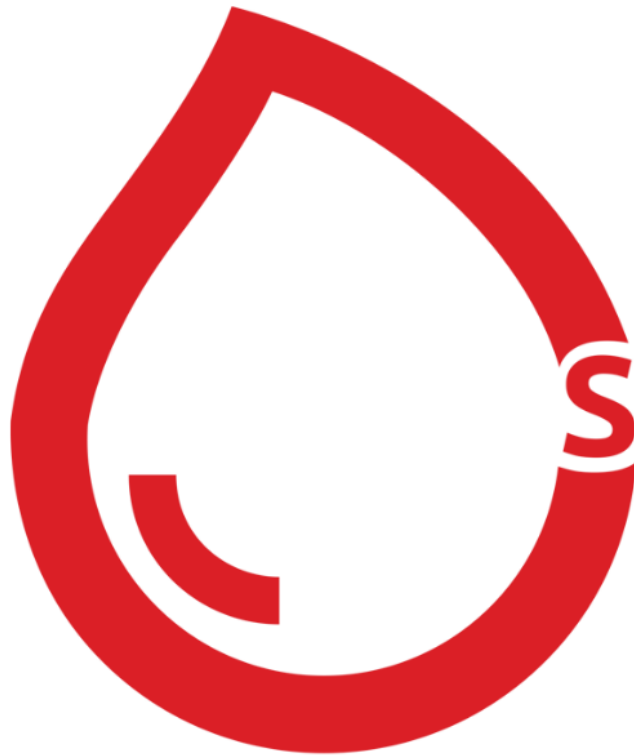
مشاكل العلاج الكيميائي	آليات المقاومة:	السمية:
إحداث ورم السمية	تزيد من معدل إطراح الدواء. تشكيل انزيمات تقوم بتعطيل الدواء.	سمية عامة: تساقط الشعر. إقياء. غثيان.
المقاومة: مكتسبة. وراثية.	إدخال الدواء ضمن تفاعلات ثانوية زيادة القدرة على إصلاح الـ DNA توقف تحوّل طليعة الدواء إلى دواء	سمية نوعية: رئوية. قلبية.





مضادات المستقبلات:





RBC_s