

^١ قد يكون للمركب ذراع واحد من كلور إيتيل أو أكثر.

آلية عمل المركبات المؤلكلة

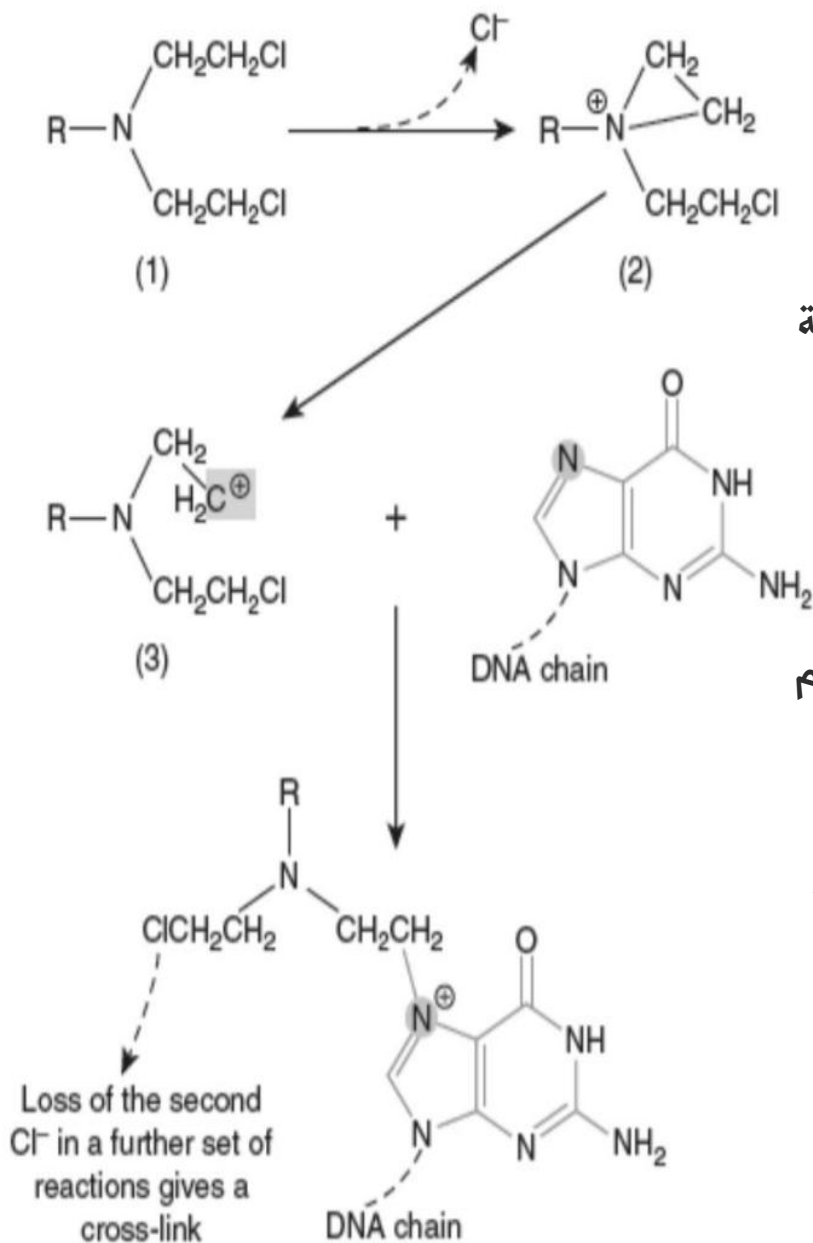


Fig. 56.4 An example of alkylation and cross-linking of DNA by a nitrogen mustard. A bis(chloroethyl)amine (1) undergoes intramolecular cyclisation, forming an unstable ethylene immonium cation (2) and releasing Cl^- , the tertiary amine being transformed to a quaternary ammonium compound. The strained 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 تشكل هذه المركبات حلقة داخلية.
- 🔥 يعطي الحلقة الداخلية بانفتاحها ذرة كربونيوم فعال C^+ .
- 🔥 تهاجم ذرة الكربونيوم الأماكن الغنية بالالكترونات (ذرة S, N, O) بما فيها الحموض النووية.
- 🔥 أغنى مركب بالإلكترونات من الحموض النووية هو البورين، فبتعرض للهجوم من قبل ذرة الكربونيوم ويتم تشكيل [رابط تشاركي](#).
- 🔥 البورين الأكثر عرضة لهذه المركبات هو الغوانين G وتحديداً على الذرة N7.



٢ شاردة شرهة جداً لها ستة إلكترونات، تهاجم النكليوفيلات.

■ إثراء: قد يهاجم أيون الكربونيم الأدينين في المواقع N^1 , N^3 أو السيتوزين في الموقع N^3 عوضاً عن الغوانين، ولكن الغوانين هو الأكثر احتمالية

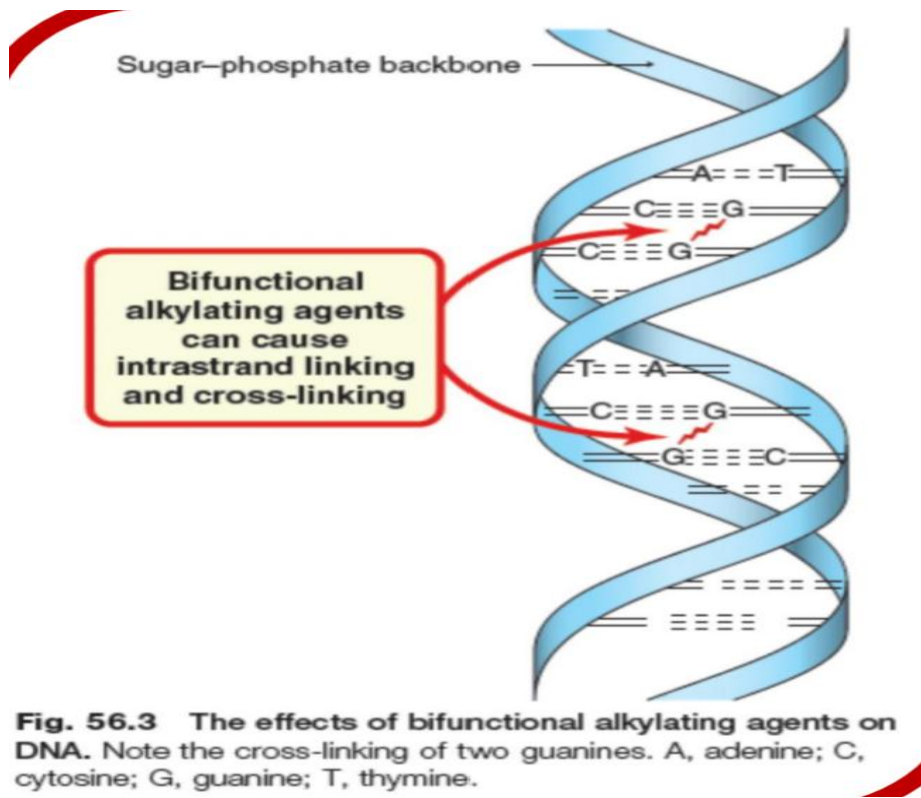
🔴 بالنهاية تشكل المركبات المؤلفة رابطتين بواسطة ذراعي كلور إيتيل مع مجموعتي غوانين G متقابلتين على طاقى الـ DNA ← فتربط الطاقين ← إعاقه عملية النسخ Replication والترجمة Translation ← مشاكل بالـ DNA تعرض عملية الاستماتة.

ملاحظة:

☆ عدد الروابط المتشكلة مع الغوانين يكون تبعاً لعدد الأذرع الموجودة ضمن هذا المركب المؤلف. مثلاً: النتروزويوريا حاو على ذراع وحيد، فيشكل رابط واحد مع مجموعة غوانين مثلاً فيحولها إلى غوانين شاذ.

ملاحظة ٢:

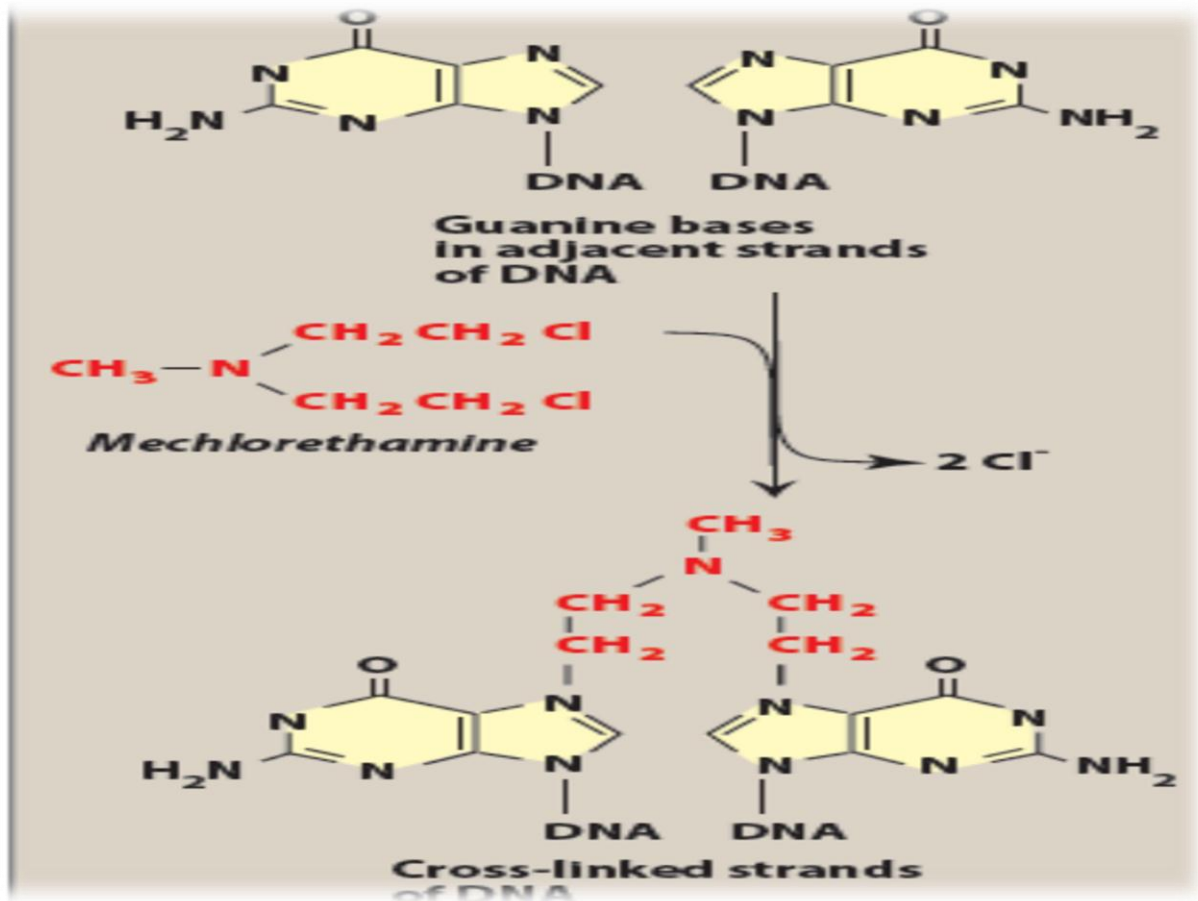
✳ في حال وجود ذراعين للمركب المؤلف، مثل Nitrogen mustards، فهناك احتمالين للربط:



← 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 المؤلفة بـ: Bifunctional Alkylating agents.

وكنتيجة لما سبق:

🔥 عوامل مؤلفة تعطي أيون كربينيوم فعال يهاجم المواقع الغنية بالالكترونات في أسس الـ DNA مما ينتج عنه:

- ✓ انكسار طاقي الـ DNA (DNA Strandbreakage) ← فتتوقف عملية انقسام الخلية.
- ✓ ارتباط شاذ بين الأسس Abnormal base piring ← شذوذ بتسلسل النكليوتيدات.

مثال: الغوانين يتحد مع السيتوزين (طبيعياً) $G \equiv C$

عند حدوث شذوذ بالغوانين G^* سوف يرتبط مع التايمين عوضاً عن السيتوزين $G^* \equiv T$

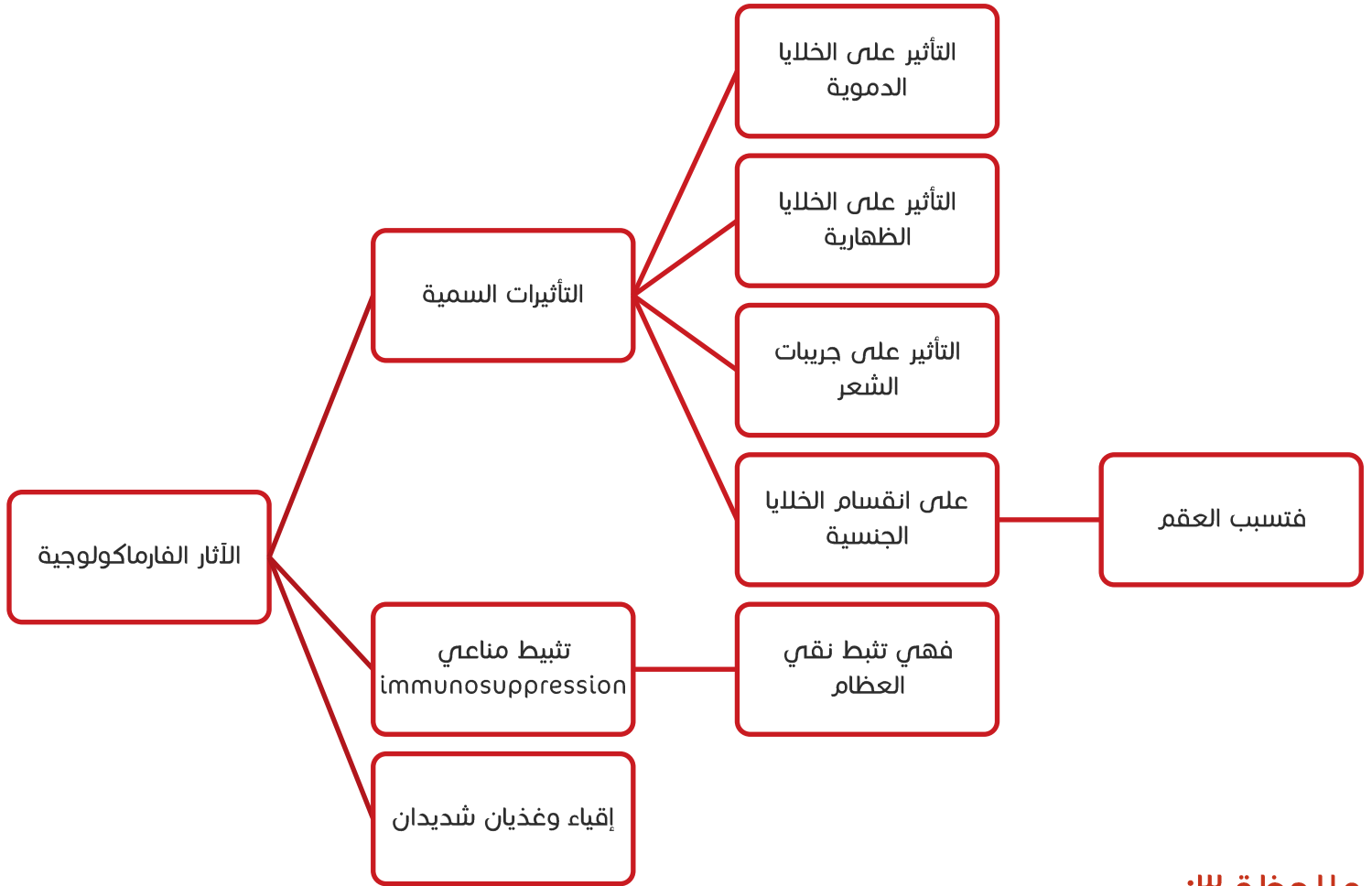
وكنتيجة لهذا الارتباط تتعرض آليات الإصلاح في الخلية، وتعمل على إخراج الـ G^* فيرتبط A مع T $(A \equiv T)$.

← إذا انتقلنا من $G \equiv C$ إلى $A \equiv T$ ← شذوذ بتسلسل النكليوتيدات.

- ✓ 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.

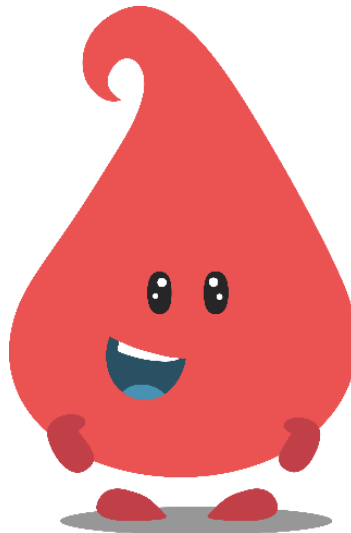


الآثار الفارماكولوجية للأدوية المؤلكلة:

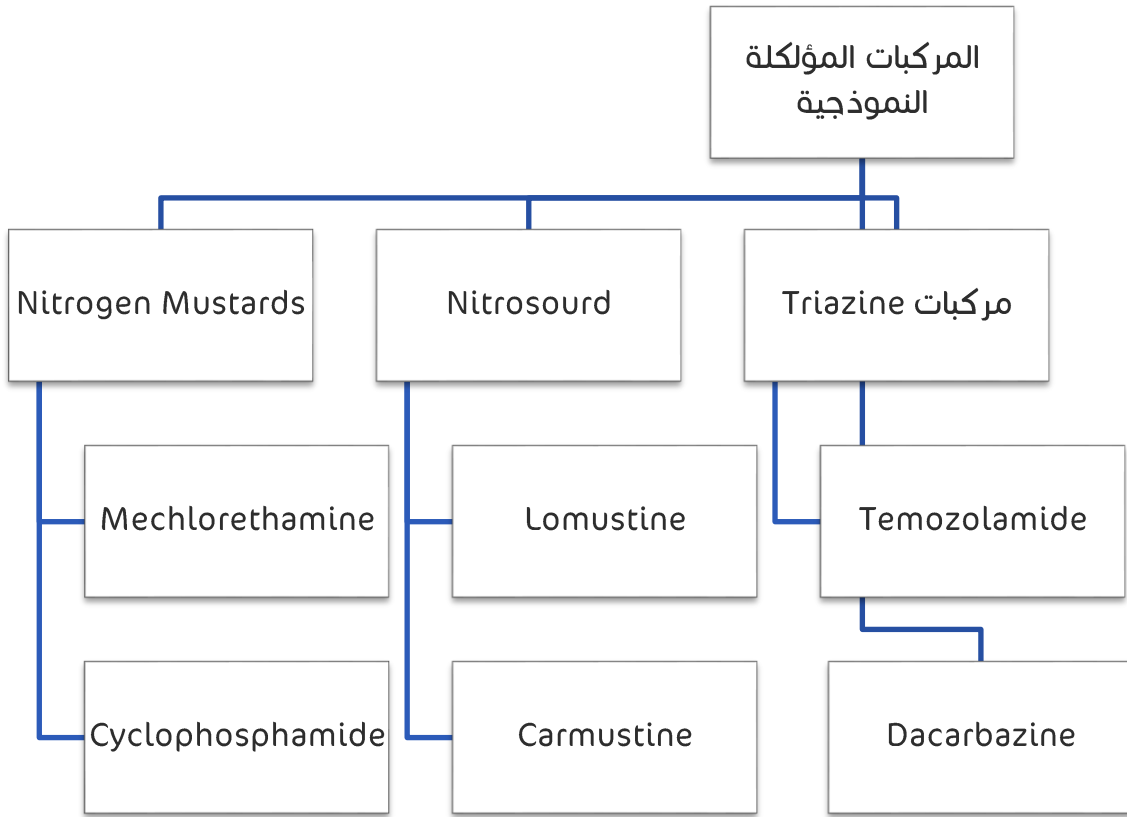


ملاحظة ٣:

🔴 هي مركبات مسرطنة و هو التأثير الدوائي حيث تعتبر مواد سامة للخلية السرطانية، إلا أن هذه السمية تطال الخلايا السليمة وتسبب التأثيرات الأخرى (مثل اللوكيميا الحاد).
🔴 المركبات المؤلكلة تؤثر على الخلايا المنقسمة Cell-Cycle Specific وخصوصاً في الطور S.



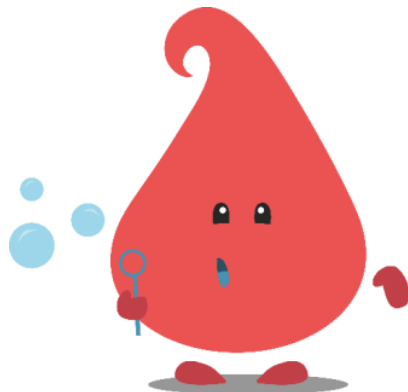
لنبدأ بالمركبات المؤلكة بالتفصيل:



١. أولاً: Nitrogen mustards

Mechlorethamine

- ♣ أو كما يسمى Mustine وهو العنصر الأم في هذه المجموعة، عند تعديله تظهر هذه اللاحقة -mustine في نهاية اسم الدواء الجديد، مثل: Esrtamustine
- ♣ من المركبات المخرشة جداً للجلد والعين ... فاستخدم بالحرب العالمية الأولى.
- ♣ عند استخدامه ينخفض تعداد الكريات البيض (أي يؤثر عليها) لذلك نستخدمه بعلاج سرطان الكريات البيض.
- لا يعطى فموياً.





استخداماته:

♥ سرطان الدم Hematological Cancers

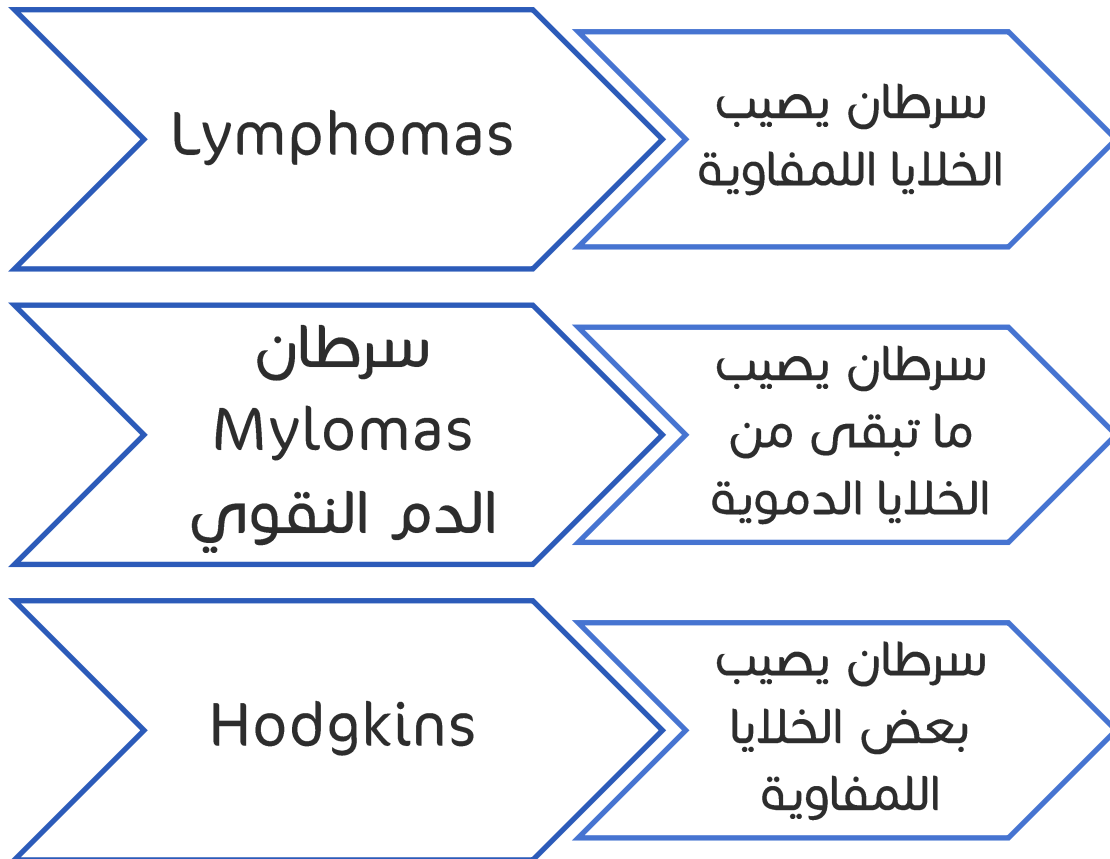
♥ السرطانات اللمفاوية Lymphomas

♥ بعض السرطانات الصلبة Solid Cancer

♥ سرطان^٣ Hodgkins

■ ملاحظة:

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



التأثيرات الجانبية:

غثيان، إقياء، قهم، تثبيط نقي العظام، العَرَض المميز هو اضطرابات الدورة الشهرية.

^٣ نوع من أنواع السرطانات اللمفاوية.

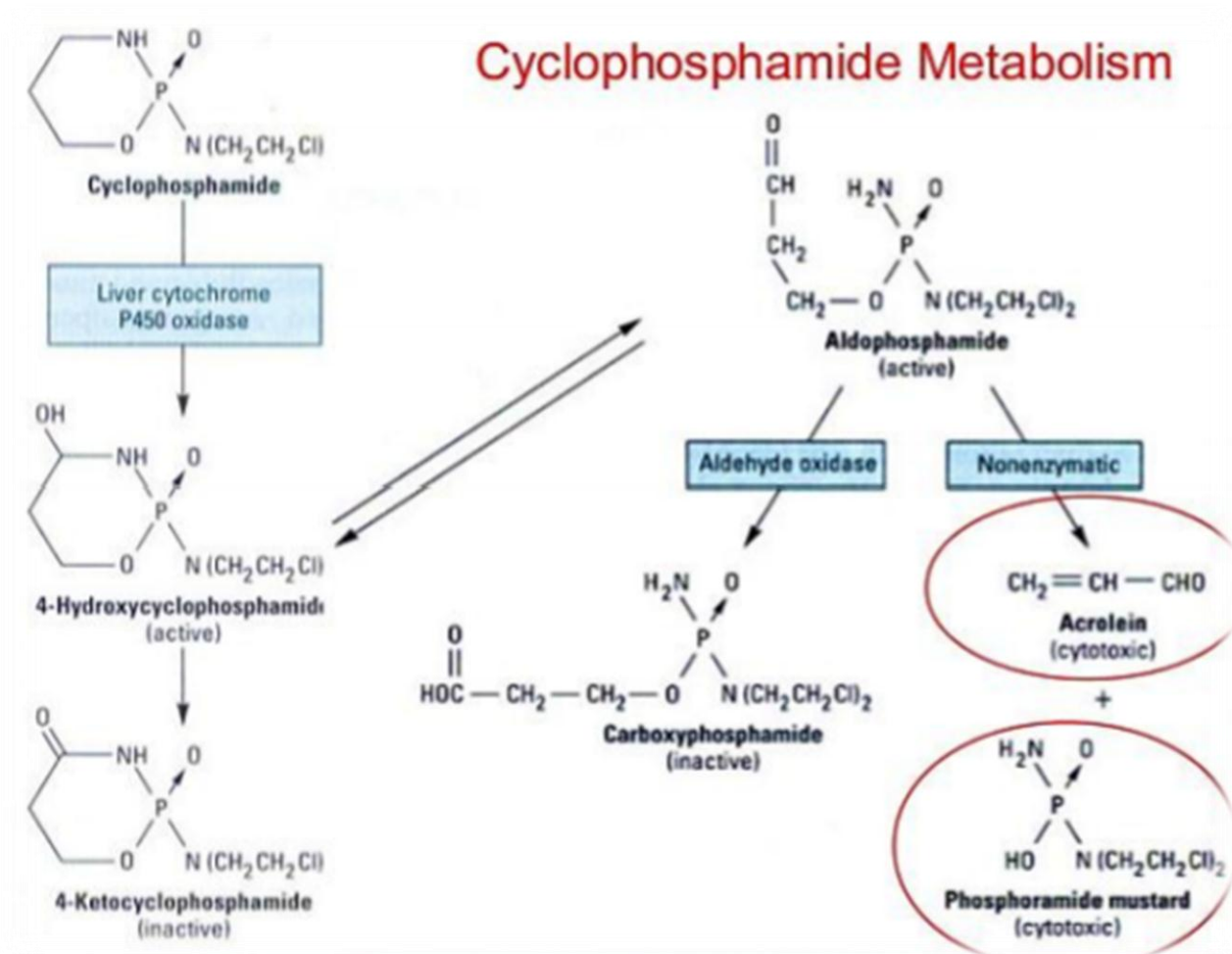


: Estramustine

دواء معدل من Mechlorethamine، حيث قمنا بربطه باستروجين^٤ بهدف تحريض الخلايا الداخلية في الكتلة السرطانية التي تكون في الطور G0 للدخول في الطور G1 والبدء بحلقة الانقسام الخلوي حتى تستطيع الأدوية المؤثرة على الحلقة الخلوية التأثير على هذه الخلايا. يستخدم في علاج سرطان البروستات.

Cyclophosphamid:

الأكثر استعمالاً وهو عبارة عن طليعة دوائية Prodrug تُستقلب في الكبد (بأنزيم السيتوكروم P450) وتعطي مركب فعال Aldophosphamide.



^٤ عامل محرض للنمو، و Esrta هي إشارة ل Estrogen



ينشطر المركب الفعال إلى مركبين:

الأول:

❖ Phosphoramid mustard ← يعطي فعل الألكلة^٥.

الثاني:

❖ Acroline ← سام للجسم السليم، فهو يسبب التهاب مثانة نزفي^٦.

الحل:

❖ نستعمل مادة دوائية تسمى MESNA^٧ ترتبط مع الأكرولين ← تحوله لمركب منحل وتساعد على طرحه وتخفيف سميته.

استعماله:

استعمالات سرطانية:

- ✗ سرطان هودجكن Hodgking والسرطانات اللمفاوية الأخرى
- ✗ السرطانات الدماغية والعصبية Neuroblastoma
- ✗ سرطان الثدي، المبيض، السرطانات الظهريّة Adenocarcinoma of ovaries، Breast
- ✗ سرطان الشبكية Retinoblastom.
- ✗ Burkitt Lymphoma نوع من أنواع السرطانات اللمفاوية.
- ✗ ALL، CLL، السرطان النقوي المتعدد Multiple Myeloma.

■ ملاحظة:

- ALL: Acute Lymphocyte Leukemia
- CLL: Chronic Lymphocytic Leukemia

^٥ سام للمرض (التأثير الدوائي).

^٦ حيث يطرح عن طريق الكلية.

^٧ اختصار لـ Sodium 2-Mercaptoethane sulfonate ويعطى وريدياً.





استعمالات غير سرطانية:

- تثبيط الرفض المناعي عند زرع الأعضاء.
- علاج التهاب المفاصل الروماتويدي.
- متلازمة النفرونيات (التهاب النفرونيات)^٨.

طرق إعطائه:	التأثيرات الجانبية:
حقن وريدي IV	التهابات مثانة نزفي ^٩ Hemorrhagic Cystitis
حقن عضلي IM	تساقط الشعر Alopecia
داخل الجنب IP Intrapleural	غثيان وإقياء
داخل الشرايين Intra arterially	مشاكل كبدية
حقنة داخل الورم مباشرة	زيادة افراز antibiotic hormone وبالتالي احتباس سوائل وتشنج الخلايا وخلل بالضغط الترابطي فمممكن أن يحصل انفجار بالخلايا أو تماوت ببعض الأنسجة قد تصل لسبات وموت.

✍️ نظراً لكون استقلابه كبدي بالسيتوكروم P450:

أي دواء يؤدي الى تثبيط هذا الأنزيم (مثل: سيبروفلوكساسين) يقلل من فعالية السيكلوفوسفاميد.

وأي دواء يزيد من تأثير هذا الأنزيم يزيد من فعالية السيكلوفوسفاميد.

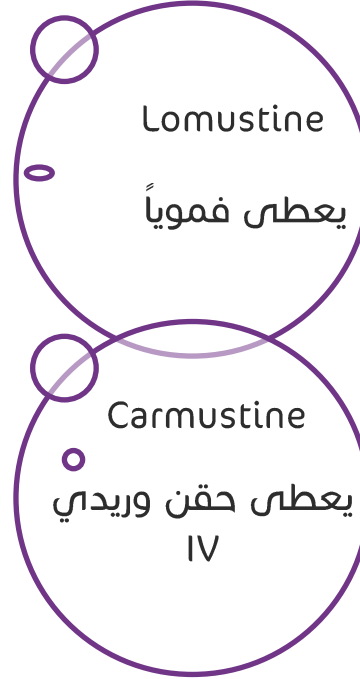
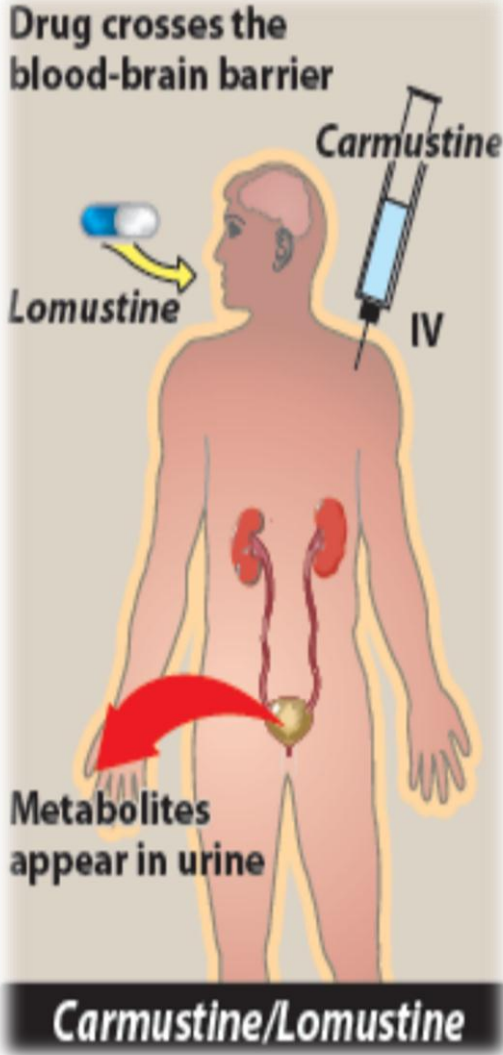


^٨ استخدام نادر

^٩ بسبب الأكرولين، لهذا يعطى MENSA

ثانياً: مجموعة النتروزويوريا Nitrosouria:

- ⊙ هذه المجموعة تملك ذراع وحيد، أي أنها تُحدث Intra-strand Linking.
- ⊙ تمتاز هذه المجموعة بأنها محبة للدم ← تعبر الحاجز الدماغي الدموي ← يمكن استخدامها للسرطانات الدماغية^{١٠} والنخاعية.



التأثيرات الجانبية

- ☆ تثبيط نقي العظم.
- ☆ مشاكل كلوية^{١١}.
- ☆ تليفات حشوية Viscera Fibrosis.

^{١٠} كالورم السحائي Meningeal



ثالثاً: مركبات التري آزين

dacarbazine:

- ❖ يعطى حقناً ولا يعبر الحاجز الدماغي الدموي.
- ❖ يستعمل في علاج الميلانوما.
- ❖ مثبط رنا و دنا.
- ❖ يستقلب في الكبد بالسيتوكروم P450.

Temozolamide:

- ❖ يعطى فموياً ويعبر الحاجز الدماغي الدموي.
- ❖ يستعمل في علاج سرطان الخلايا الدبقية الدماغية.

■ ملاحظة: كلاهما يطرحان عن طريق الكلية مثل الدوائين السابقين.

آليات المقاومة للعوامل المؤكلة 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

والآن سوف ننتقل للحديث عن مجموعة أخرى لكنها تعمل بنفس آلية المركبات الألكيلية:

مركبات البلاتين Platinum Compounds



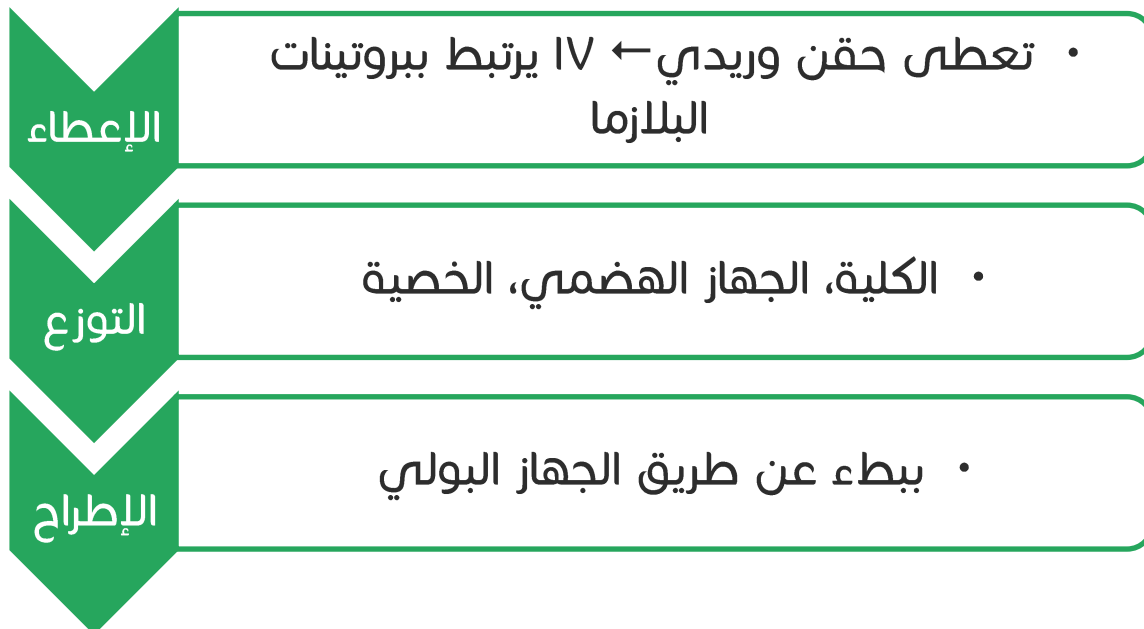
Cisplatin

Carboplatin



1.CISPLATINE:

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



لا يجتاز الحاجز الدماغي الدموي ← لا يستخدم 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 المروية وسرطان المريء Esophagus cancer.

الآثار الجانبية:

☹ سمية كلوية Nephrotoxicity.

☹ التهابا عصبية محيطية Peripheral neuropathy.

☹ مشاكل أذنية Ototoxicity.

☹ إقياء شديد Emesis.





2. Carboplatine:

- ❖ مركب معدل كيميائياً عن Cisplatin.
- ❖ يملك نفس الآلية لكن آثاره الجانبية أقل^{١١}.
- ❖ 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.
- ❖ يستعمل في سرطان الرأس و العنق.
- ❖ ويوجد دواء الأوكسوبلاتين وهو مشابه للكاربوبلاتين لكنه يستخدم في علاج سرطان الكولون.

المضادات الحيوية Antibiotics:

مركبات تأثيرها غير مرتبط بالحلقة الخلوية^{١٢} Cell-cycle nonspecific drugs

❖ آليات التأثير MOA:

١. تصالب لل intercalation of DNA بشكل مشابه لآلية المواد المؤلكلة.
٢. تشكيل الجذور الحرة^{١٣} oxygen radicals: الأكثر شيوعاً:

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

^{١١} تأثيره على الكلية و الأعصاب والأذن أقل
^{١٢} تؤثر على الخلايا المنقسمة وغير المنقسمة
^{١٣} هذه الآلية متواسطة في طاق واحد.

في الحالة الطبيعية: تشكيل الجذور الحرة في الخلايا السرطانية تقوم الأنزيمات المرجعة بإبطال فعاليتها.

بينما في الخلايا السرطانية: هناك عوز في الأنزيمات الإرجاع نتيجة استنفاد طاقة الخلية في الانقسام.

٣. تثبيط أنزيم Topoisomerase 2:

في الحالة الطبيعية: يعمل ال Topoisomerase 1 على كسر طابق من ال DNA بغية إعادة لفه بطريقة معاكسة للتخفيف الارتصاص و ارتباط بين الطاقين، وللسماح باستمرارية النسخ دون عوائق.

٤١ Topoisomerase 2: إعطال على كسر الطاقين معاً وإعادة لفه مع بطريقة معاكسة.

Dactinomycin:

أو ما يسمى Actionomycine D.

من أول الصادات الحيوية التي استخدمت لعلاج السرطان.

الحركية الدوائية:

- حقن وريدي IV.
- قليل النفوذية إلى الجهاز العصبي.
- يستقلب في الكبد و يطرح جزء ١٥ منه مع مستقبلاته عبر الكبد في الصفراء و جزء في البول عبر الكلية .

الاستطباب:

☆ سرطان Wilms tumer: أحد السرطانات التي تصيب

نفرونات الأطفال^{١٦}.

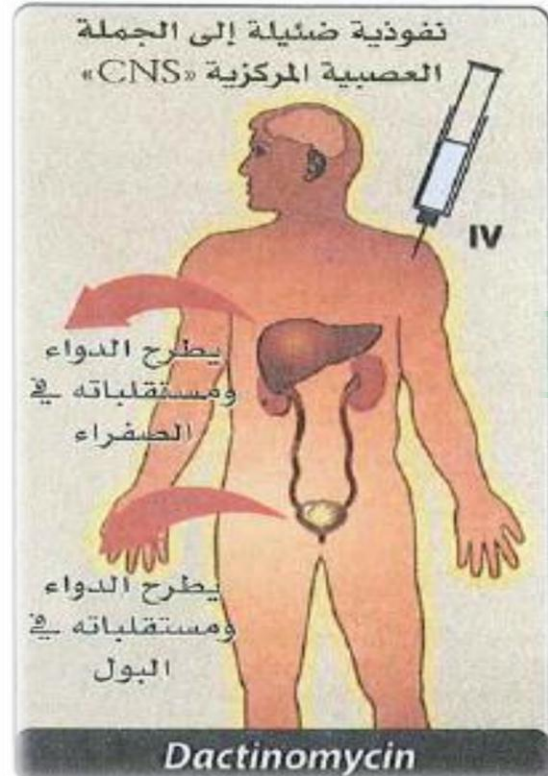
☆ سرطان الكلية عند الأطفال.

^{١٤} إثراء: Topo: من طبولوجيا (علم الفراغية).

Topoisomerase يخلصنا من الإعاقة الفراغية أثناء النسخ.

^{١٥} معظمه يطرح في الصفراء.

^{١٦} سرطان الكلية عند الأطفال.

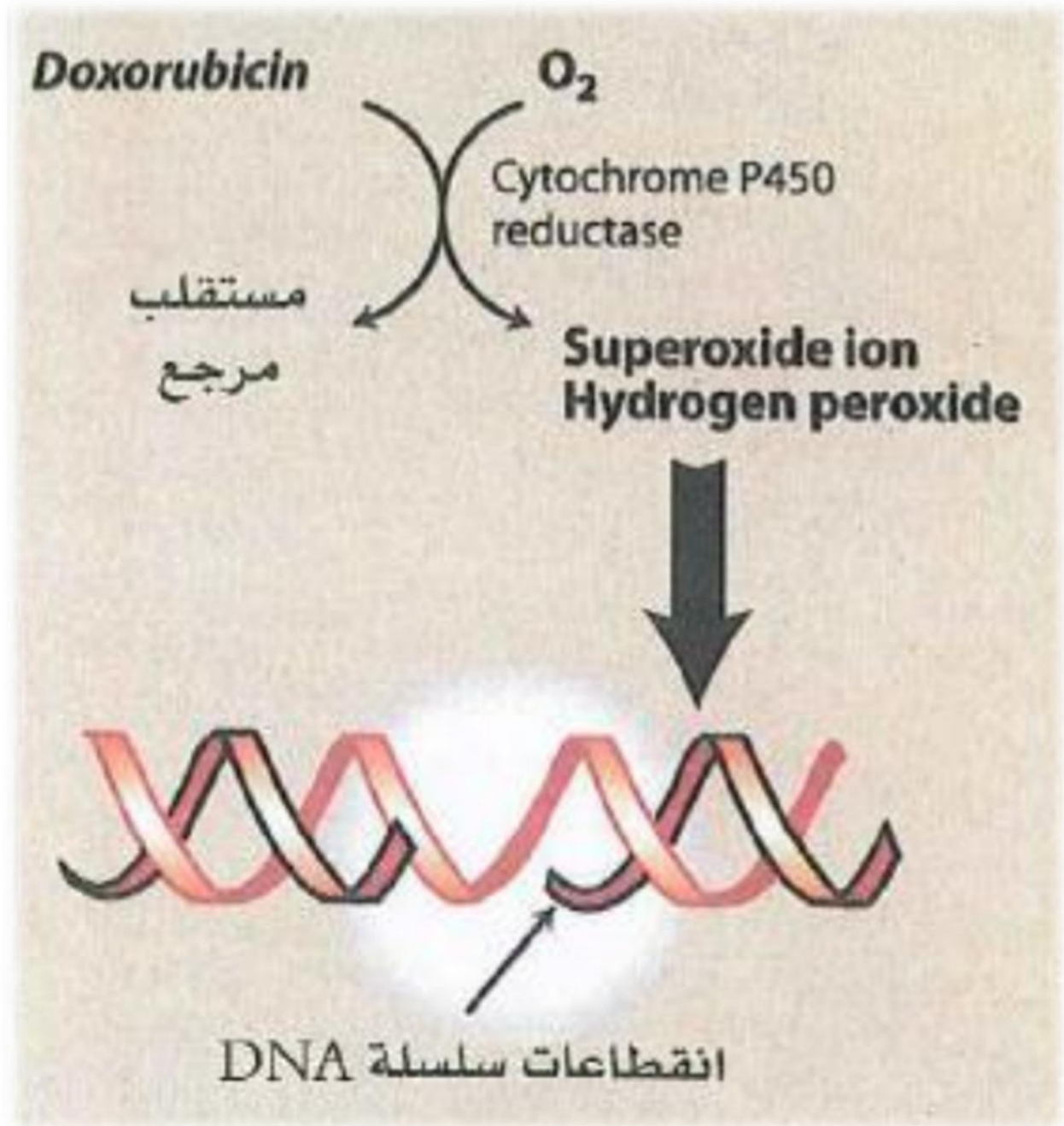


التأثيرات الجانبية:

- * تثبيط نقي العظم ← تثبيط مناعي .
- * اضطرابات هضمية.
- * تخريش.
- * يسبب التهابات مناعية إذا ترافق مع الإشعاع Radiation لأنه محسس شعاعي.

الانتراسيكلينات Anthracyclines:

Epirubicin, Idarubicin, Daunorubicin, Doxorubicin





MOA:

- تعمل على تشكيل الجذور الحرة.
- يتشكل الماء الأكسجيني الذي يرتبط بالمجموعات الأساسية و يكسر ال DNA.
- لا تعطى فموياً (تتخرب بالجهاز الهضمي).
- تعطى وريدياً لكنها تتسرب خارج الوعاء مسبباً تنخر بالإضافة الى أن لونها أحمر داكن فقد تتلون الأوردة بها وتصبح واضحة عند موضع التسريب.
- لا تجتاز الحاجز الدماغي الدموي.
- تطرح بشكل قليل عن طريق الكلية.

الاستطابات:

Daunorubicin	Doxorubicin
ALL	اللوكيميا الحادة
السرطان الخلية المحبة Granulocytic Luekemia	الليمفوما
	السرطانات الصلبة
	يمكن أن يتم تسريبه مباشرة ضمن سرطان المثانة ^{١٧} Bladder cancer.

السمية:

- تسبب سمية قلبية^{١٨}
 - تشبيط مناعي.
 - تساقط الشعر Alopecia.
- وكتعديل لهذه البنية بغرض التخفيف من التأثيرات الجانبية، ظهر الدواء:

^{١٧} تطبيق موضعي.^{١٨} فلا نعطي معه Trastuzumab.

وقد نجح اعطاء دواء Dexarazon (خالب حديد) معه في الوقاية من حدوث السمية القلبية.





Mitoxantrone^{١٩}

↪ مشابه للـ Doxorubicin.

↪ له سمية قلبية أقل.

الاستطابات:

- سرطان الدم النخاعي المزمن CML^{٢٠}.
- اللوكيميا الحادة.
- السرطانات اللمفاوية Non-Hodgkins Lymphoma.

Bleomycin

MOA:

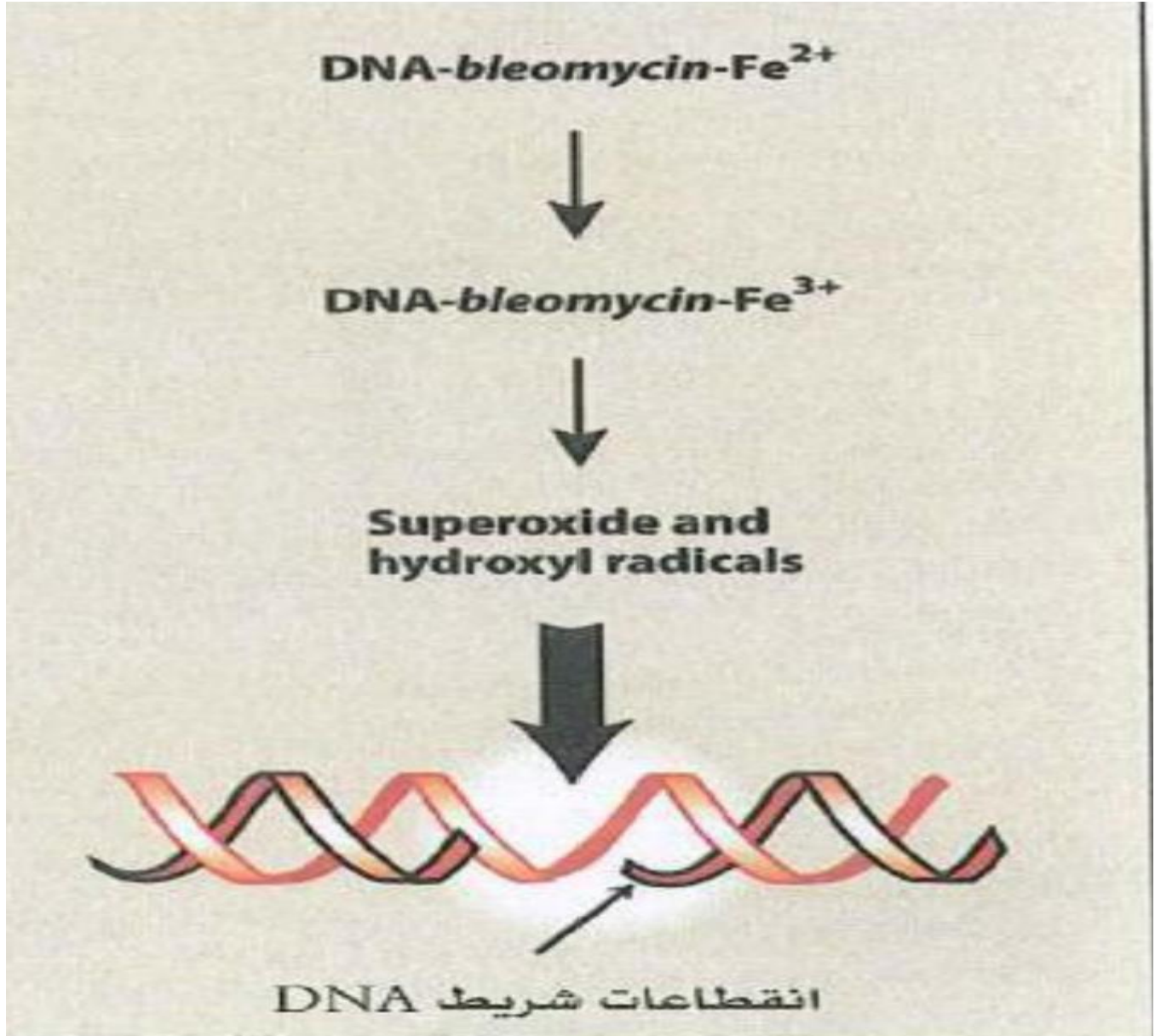
- ☹️ يشكل الجذور الحرة ← كسر الطاق.
- ☹️ يسبب تصالب للطاقيين Intercalation.
- ☹️ يوجد أنزيم من نوع هيدرولاز معطل للبليومايسين ترتفع مستوياته بعدد من الأنسجة كالكبد والطحال وتنخفض في الرئة وتكون معدومة بالجلد وهذا الأمر الذي يفسر السمية الدوائية بهذه الأنسجة.

الاستطابات:

- ☹️ سرطانات الجلد.
- ☹️ سرطانات الفم.
- ☹️ السرطانات الجنسية والبولية.
- ☹️ سرطانات الخبيصة.
- ☹️ Hodgkins Lymphoma.



^{١٩} إيثراء: مركب إنتراسيني له بنية مشابهة للأنتراسيكلينات.
^{٢٠} Chronic Myeloid Leukemia.



الآثار الجانبية:

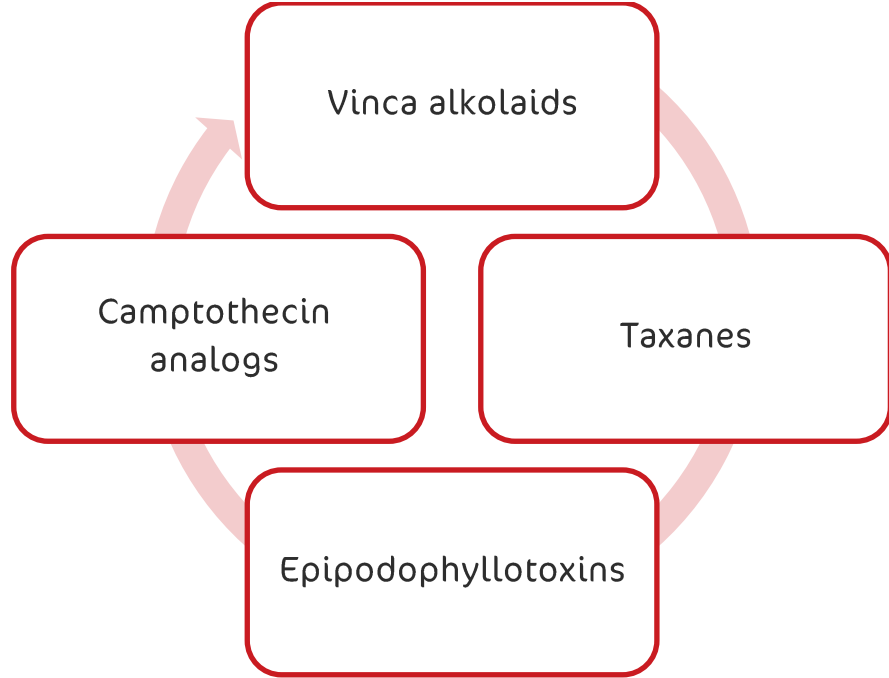
- ☆ التهابات رئوية pneumonia .
- ☆ تليفات رئوية وخاصة عند الجنين fatal pulmonary fibrosis .
- ☆ تصبغات جلدية.
- ☆ التهاب مناعي بالأنسجة المخاطية.





القلويدات النباتية.

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

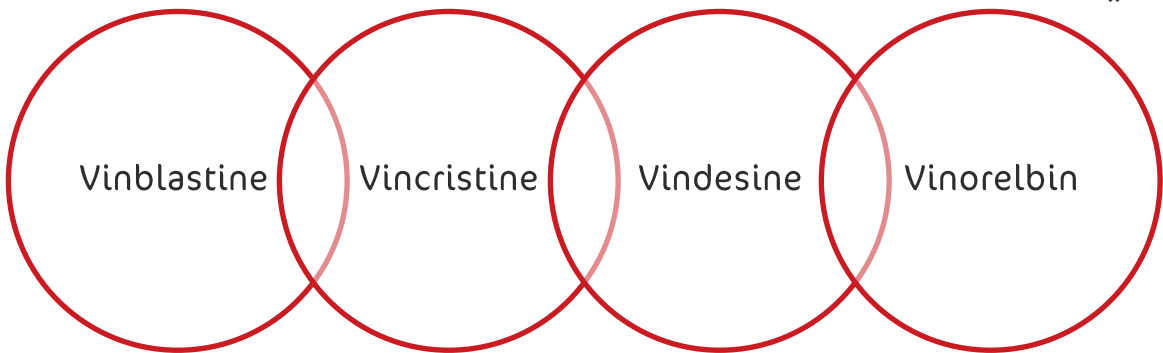


Vinca alkaloids

1

تنتمي هذه النباتات للفصيلة الدفلية.

تحتوي على عدة قلويدات:



تعتمد على تثبيت الطور Metaphase.

جميعها تعطى حقناً.

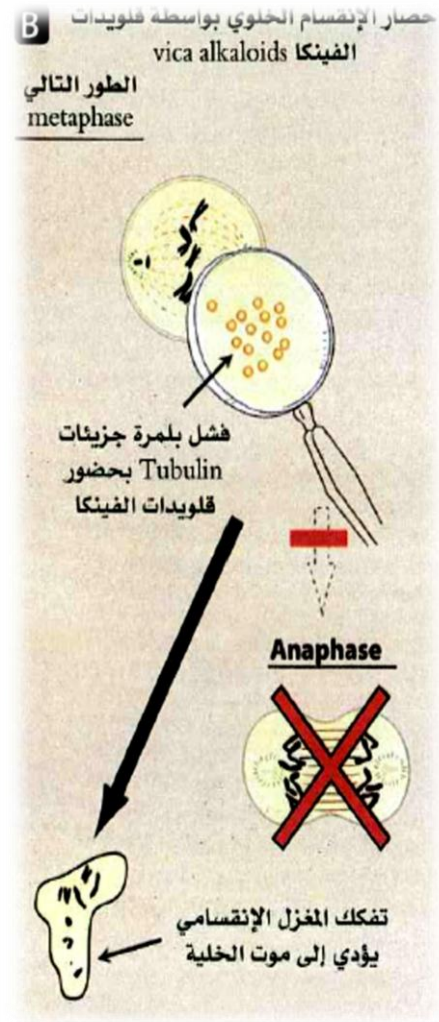
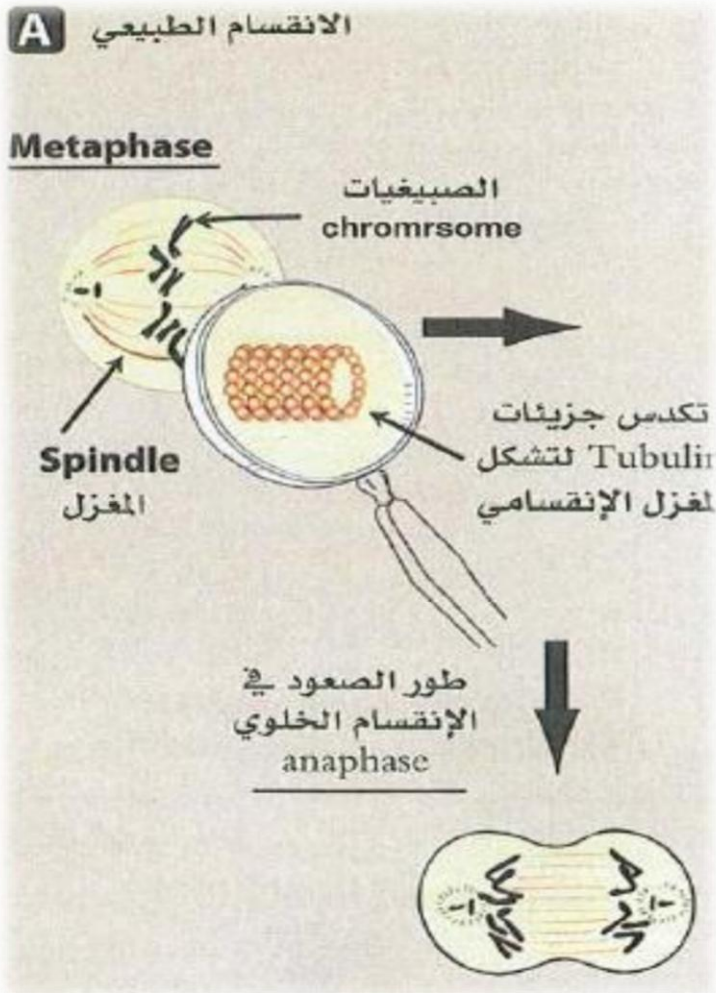


في الحالة الطبيعية:

عند الوصول إلى طور الانقسام M، تتوضع الصبغيات على الخيوط^{٢١} لتتم عملية الانقسام، حيث تتشكل هذه المغازل من وحدات بروتينية (توبولين) تتبلر مع بعضها وتشكل الخيوط.

في الخيوط السرطانية:

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





Vincristine(VX)

تشبيط أقل لنقي العظم

الاستطباب:

- ❖ يستخدم بشكل أساسي في علاج سرطان الأطفال.
- ❖ ALL, Hodgkins, Lymphoma, Lymphomsarcoma, Wilms tumor.

Vinblastine(VBL)

تشبيط نقي العظم

الاستطباب:

- ❖ سرطان الثدي Breast cancer
- ❖ Hodgkins Lymphoma
- ❖ Other Lymphomas
- ❖ سرطان الخصية Testicular cancer (مع السيزبلاتين و البليومايسين)

يستخدم بشكل أكبر

أقل شيوعاً

الآثار الجانبية:

- ❖ تساقط الشعر.
- ❖ اضطرابات عصبية ومحيطية.
- ❖ إمساك.
- ❖ مشاكل عضلية.
- ❖ يتداخل مع الفينوتوين والفينوباريتال فهي تزيد من استقلابه فتزداد السمية (هنا نستطيع تقليل جرعة vx).

- ❖ اضطرابات هضمية.
- ❖ اضطرابات عصبية مؤقتة.

الفينوريبيين (VRB): مشابه لهما لكنه أقل سمية.

يستخدم لعلاج سرطان الرئة فير صغير الخلايا لوحده او بالمشاركة مع السيزبلاتين.

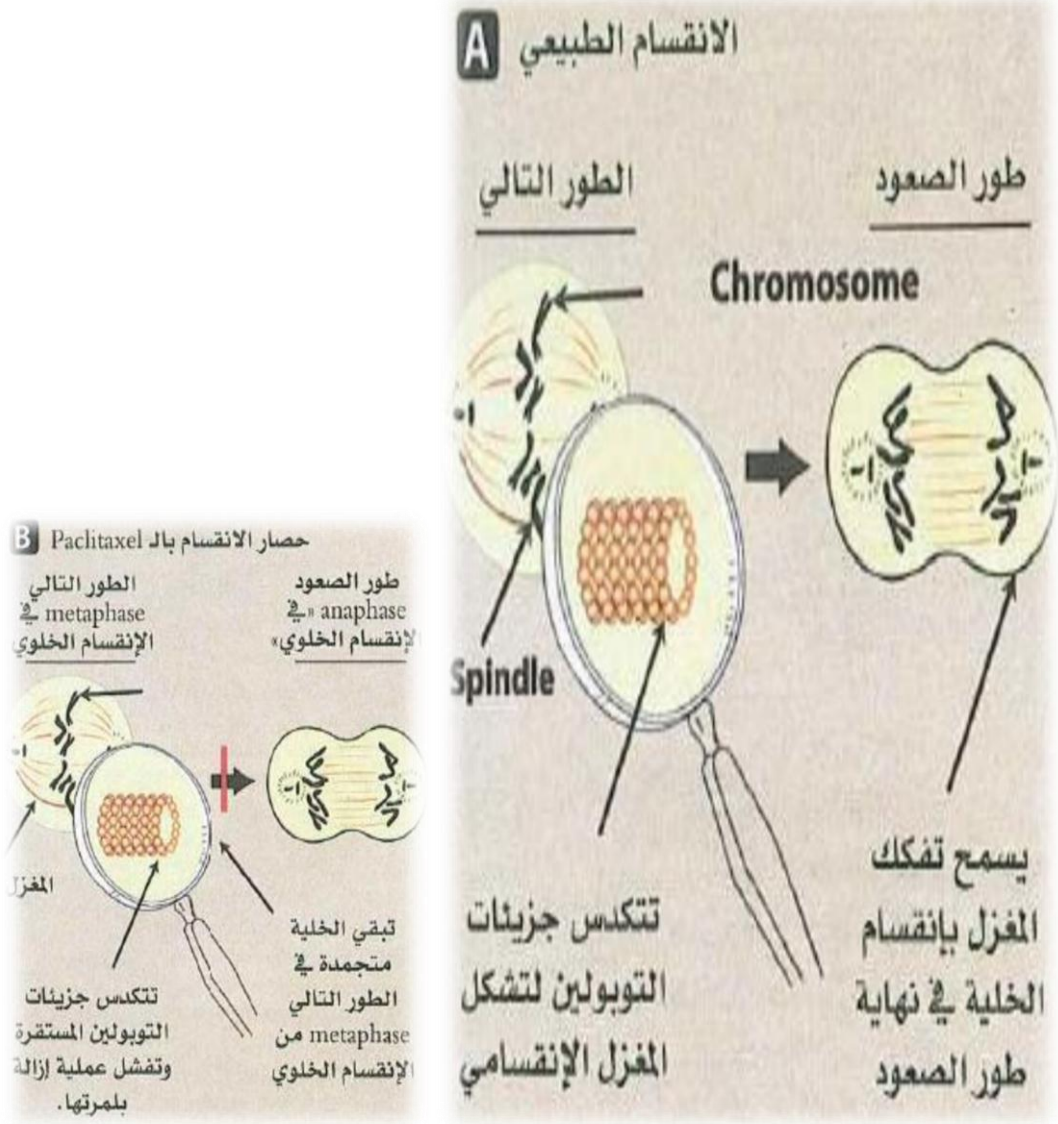
قلويدات الطقسوس Taxanes:

تضم: Doxetaxel, Paclitaxel

2

آلية عملها:

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



Doxetaxel	Paclitaxel	
فمويًا	حقنًا IV	الإعطاء
❖ علاج سرطان الثدي المقاوم للعلاجات الأخرى Refractory breast cancer (لأنه أقوى). ❖ سرطانات المبيض.	❖ سرطان الثدي المتقدم ❖ سرطان المبيض ❖ سرطان البروستات	الاستطباب
❖ نقص العدلات Neutropenia.	❖ يسبب تأثيرات تحسسية Anaphylactoid	الآثار الجانبية



<p>❖ انخفاض في الضغط.</p> <p>❖ نقص أكسجة.</p>	<p>reaction ناتجة عن حامل الدواء (المحل) وهو Cremaphor، لذلك تم الاستعاضة عنه حديثاً بحل الدواء بوسط بروتيني</p> <p>❖ آلام عضلية Myalgia</p> <p>❖ تثبيط مناعي</p> <p>❖ اعتلال أعصاب محيطي.</p>	
---	--	--

■ ملاحظة:

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

Epipodophyllotoxins

3

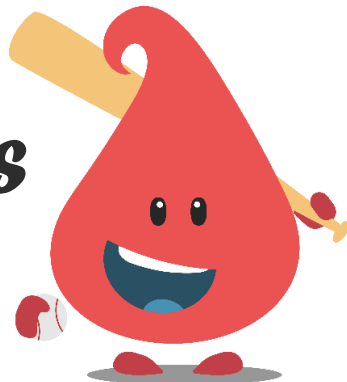
تنتهي هذه المجموعة باللاحقة -poside

Etoposide

Tenoposide

⬇ MOA: تعمل على تثبيط Topoisomerase II

#VIVA_RBCs





١. Etoposide:

- ✧ يحصر الدورة الخلوية بين الطورين S + G2.
- ✧ يشبط Topoisomerase II ← انكسار طاقى الـ DNA ← موت الخلية.
- ✧ الاستطباب: علاج سرطان الخصية – سرطان الرئة.

Camptothecin analogs

4

- ✧ مشتقة من شجرة الحياء أو السعادة أو شجرة السرطان ^{٢٢} camptotheca accuminata
- ✧ MOA: تعتبر من مثبطات Topoisomerase I.
- من المركبات التي تنتمي لهذه الجملة:

Irinotecan

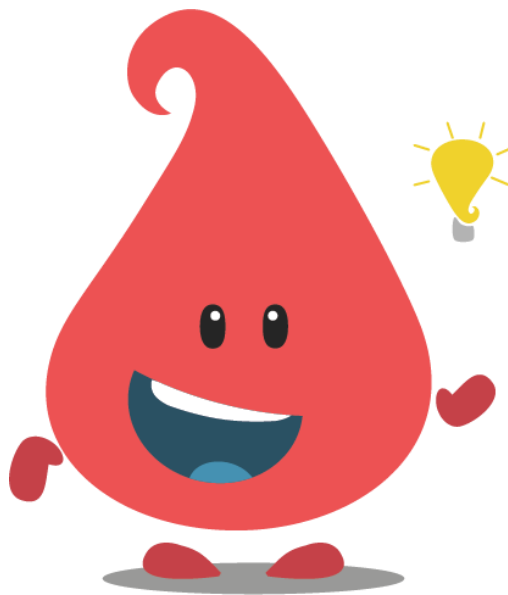
يستخدم فى سرطان القولون وسرطان
المستقيم فى حالاتها المتقدمة
والمشكلة للنقائل.

سميته: إسهال شديد، نقص العدلات،
نقص الصفائح.

Topotecan

يستخدم لمعالجة سرطان المبيض
المتقدم والمشكل للنقائل metastatic.

السمية الرئيسية هى تثبيط لنقى
العظم.



^{٢٢} الاسم اللاتيني غير مطلوب.





الأدوية الهرمونية Hormones

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

ملاحظة:

أثناء الحمل تتكاثر خلايا الحليب في الثدي ← يتضخم الثدي بتأثير هرموني الأستروجين 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.

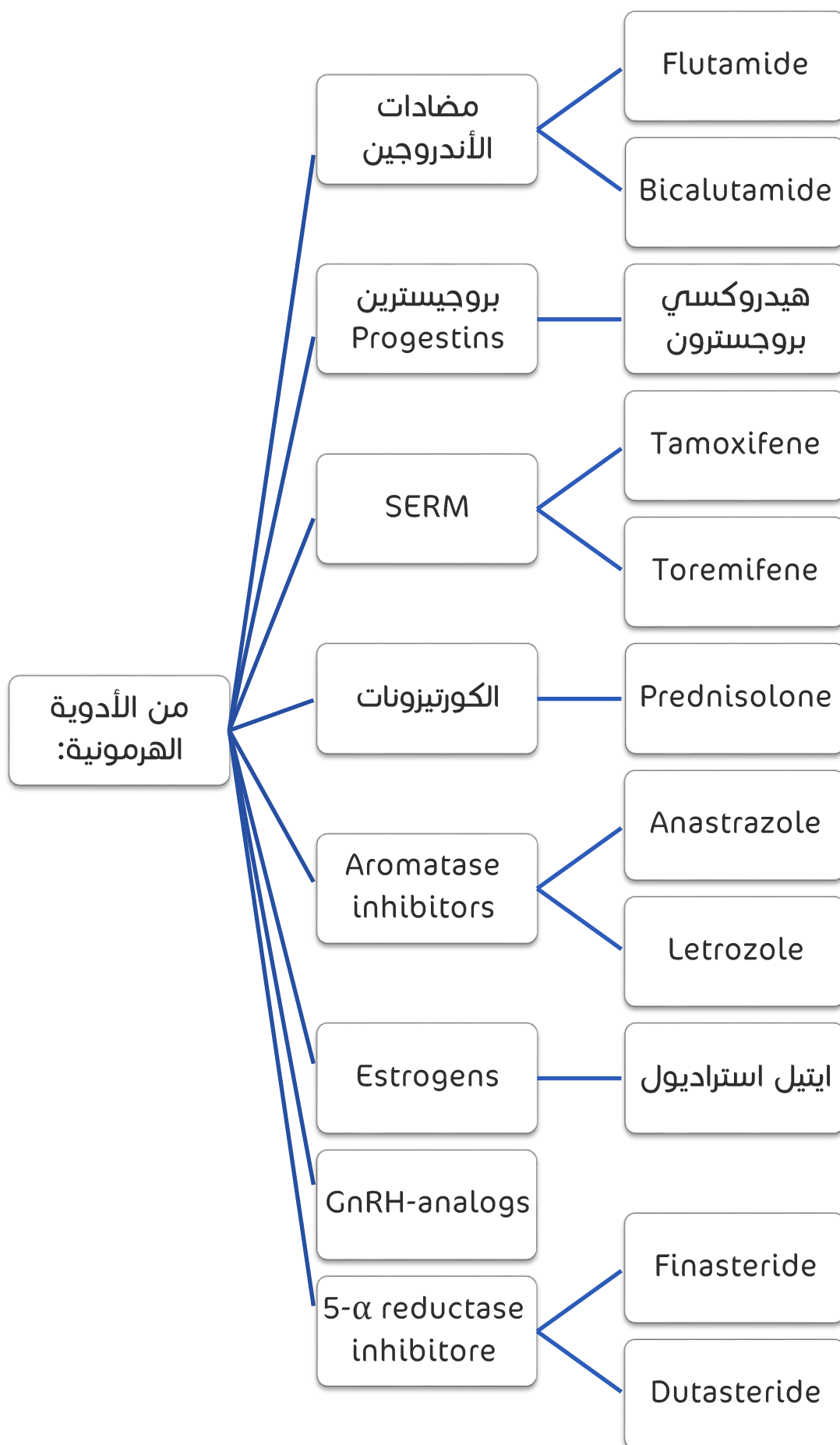
✗ التأثير على الطريق التنظيمي للهرمون.

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.







١. الكورتيزونات Glucocorticoids:

- الأكثر استخداماً هو Prednisolone.

شائعة الاستخدام في سرطان اللmfوما واللويميا الحاد.

كما تفيد في:

- ✱ زيادة الشهية والوزن.
- ✱ تقى من فقر الدم.
- ✱ تعتبر من خافضات الحرارة غير النوعية.
- ✱ التحكم بالنزوفات ورفع مستوى الكالسيوم في الدم.
- ✱ تعطي إحساس بالصحة.
- ✱ تثبط تفاعلات فرط التحسس.
- ✱ مضادات التهاب.
- ✱ تزيد من تأثير الأوندانسترون^{٢٣} المضاد للإقياء ← تخفيف الأثر الجانبي للأدوية السرطانية.

٢. الإستروجين Estrogen (إيتيل استراديول):

- يستعمل للتعاكس الوظيفي لسرطان البروستات^{٢٤} المعتمد على الأندروجين.

■ ملاحظة:

- في حال وجود سرطان الثدي، البروستات... يتم أخذ خزعة نسيجية من السرطان وتلوينها وفحصها، ثم البحث عن مستقبلات الهرمونات (بروجستيرون، إستروجين ومستقبل هرمون النمو HGR) وعند إيجاد 'حدي المستقبلات يُسمى السرطان إيجابي تبعاً لهذا المستقبل.
- مثلاً: خزعة نسيجية لسرطان البروستات تحوي على مستقبلات الإستروجين ← يسمى سرطان البروستات إيجابي الأندروجين، أي تتم المعالجة بإعطاء مضادات الأندروجين.

- يمكن أن يستعمل Stilbestrol عوضاً عن الإيتيل إستراديول.

^{٢٣} Antagonist لمستقبل 5-HT3.

^{٢٤} يملك مستقبلات للأندروجين.



Stilbestrol

٧ استعمال منذ القدم كمانع إجهاض ومع الوقت تطور سرطان مبيض عند المواليد الإناث عندما أصبحن بعمر الـ 20، فتتوقف استعماله عند هذا الحد، إلا أنه بقي مستخدماً في العلاجات السرطانية.

٧ يستعمل Stilbestrol في سرطان البروستات كما يمكن استخدام طليعته Fofesterol.

٣. Aromatase Inhibitors

- ◆ تثبط اصطناع الإستروجين ← تستخدم في علاج سرطان الثدي.
- ◆ يصنع الإستروجين طبيعياً من التستوستيرون بعملية حلقة بواسطة أنزيم الأروماتاز Aromatase وبثبيط هذه الأنزيم تتوقف عملية الاصطناع.
- ◆ تستخدم هذه المركبات فموياً عند مرضى سرطان الثدي بعد الجراحة أي بعد استئصال الثدي.
- ◆ تنهي هذه الأدوية باللاحقة -ozole.
- ◆ التأثيرات الجانبية للأدوية: نقص استروجين وبالتالي أعراض سن اليأس.

Anastrozole

أقوى من غيره

Letrozole

فعال فموياً

يثبط عملية حلقة التستوستيرون وتحويله إلى إستروجين.

يستخدم في علاج سرطان الثدي ER⁺

يستخدم لعلاج سرطان الثدي.

٤. 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.
- ⊙ يستخدم في علاج سرطان الثدي ER⁺ في الحالات المتقدمة.

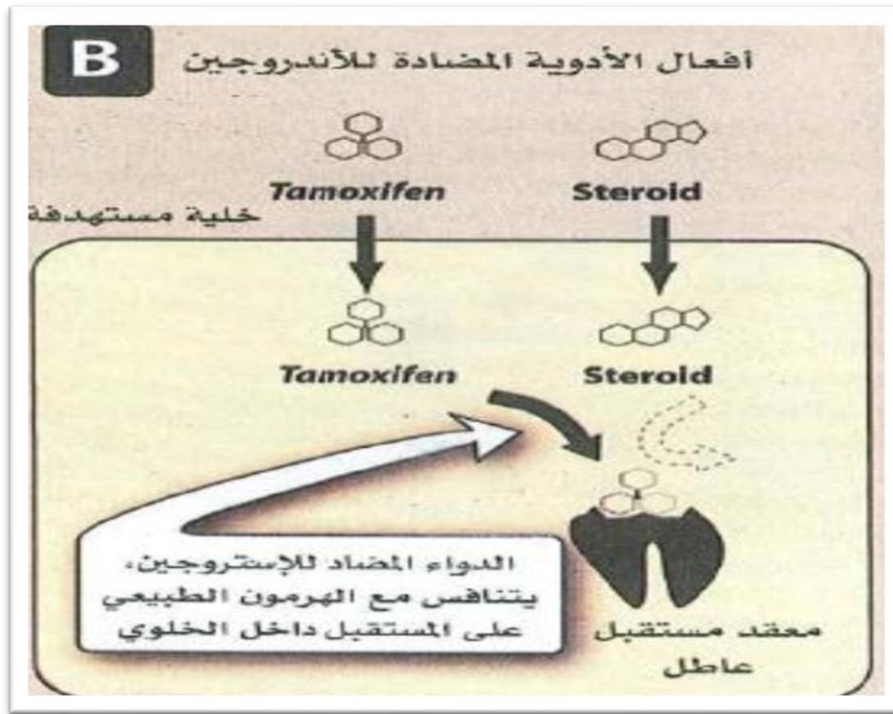


■ ملاحظة:

- السرطانات المتقدمة تصيب النساء بعد سن اليأس نتيجة تناول موانع الحمل الفموية خلال سنوات حياتهم.

٥. Selective Estrogen Receptor Modulator SERM:

- مزيج من مضاد ومشابه للإستروجين.
- تعتبر مركبات SERM مشابهة للإستروجين في أنسجة: الرحم- العظام- الكبد.
- ومضادة للإستروجين في بقية الأنسجة.



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^{٢٦}.

- ملاحظة: الإستروجين مسؤول عن تكاثر خلايا بطانة الرحم وزيادة كثافتها في الطور الأول من الدورة الشهرية

- ❖ دواء فموي.
- ❖ يستعمل في حالات العقم، ويعتبر 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 معدل من التاموكسيفين.

الآثار الجانبية:

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

خثرات وعائية ^{٢٨}	إقياء	هبات السخونة ^{٢٧}
تغيرات في الجلد	اضطرابات بالدورة الشهرية	نزوفات رحمية
	سرطان بطانة الرحم	

■ ملاحظة:

- هبات السخونة تصيب النساء بعد سن اليأس بسبب انخفاض الإستروجين.

- الإستروجين يسبب خثرات وعائية.

إثراء: عند استقلاب التاموكسيفين ينتج مستقلبات

فعالية.

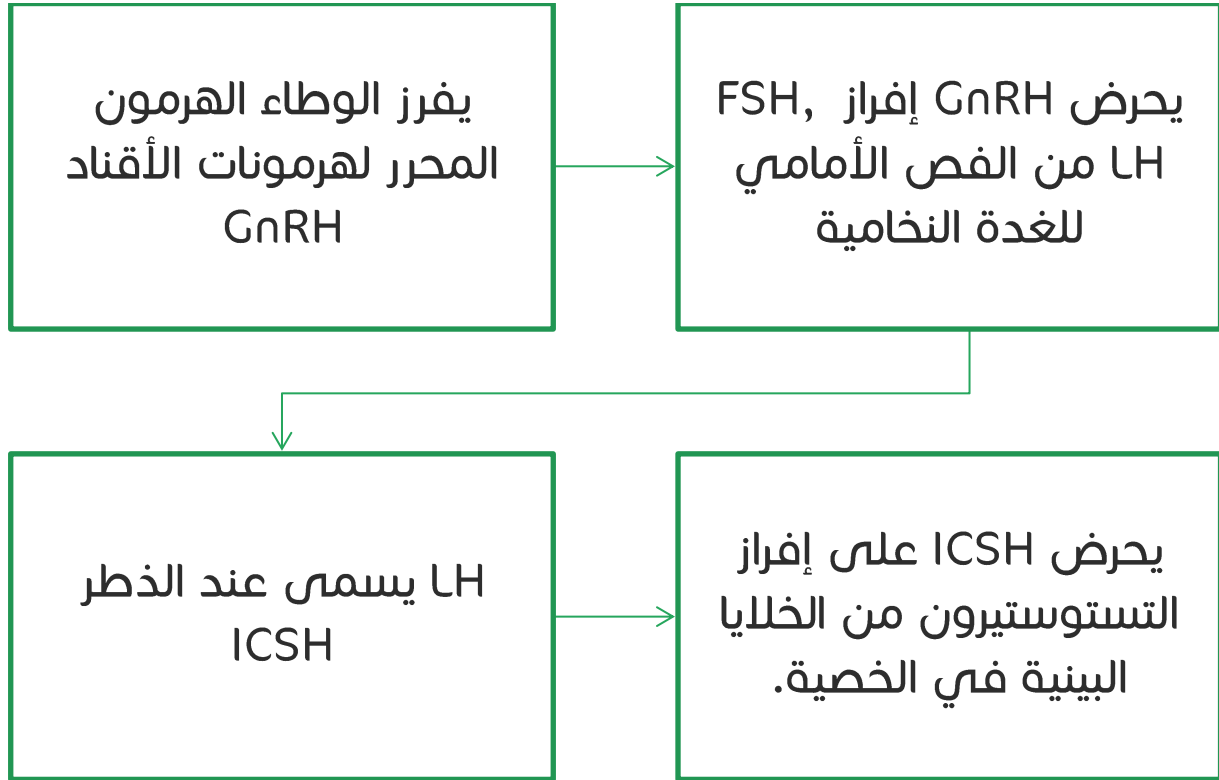


٢٧ عائد لكونه Antagonist
٢٨ عائد لكونه Agonist

١. Anti-Androgens:

التستوستيرون هو الهرمون المسؤول عن سرطانات البروستات والخصية.

لنتحدث قليلاً عن تنظيم الهرمونات:



يعتبر التستوستيرون شكل فعال في بعض الأنسجة، بينما يجب أن يتحول إلى ديهيدروتستوستيرون^{٢٩} ليؤثر على الأعضاء التناسلية بواسطة أنزيم ريدوكتاز.

ففي حال وجود سرطان خصية أو بروتستات، فإننا نعتد في علاجه على:



^{٢٩} المسؤول عن الصفات الجنسية الثانوية في البروستات والخصية.



من الأدوية التي تعمل كمضاد أندروجين على مستوى المستقبلات:

Bicalutamide ⇐

Flutamide: الأقدم والأكثر استعمالاً ⇐

Nilutamide ⇐

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

نستطيع استخدام مضادات GnRH، فهل يمكن استخدام مشابهاة GnRH ؟



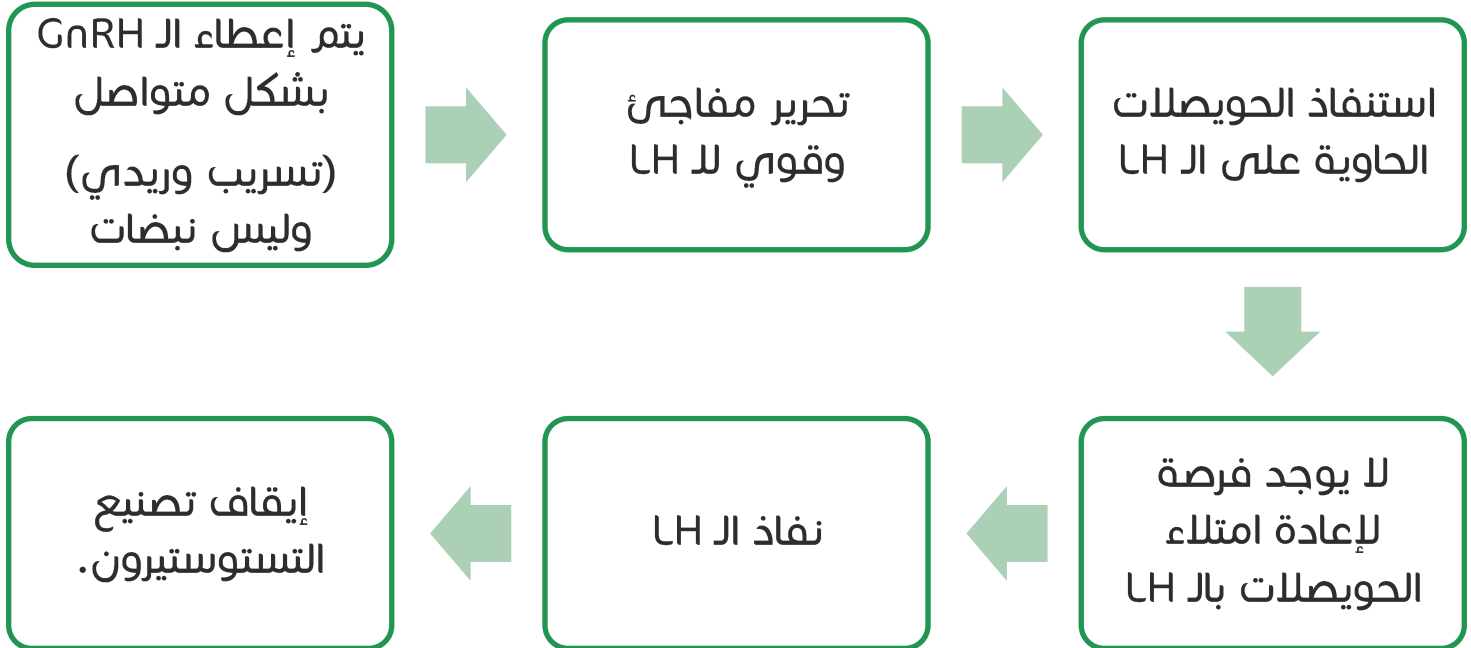
في الحالة الطبيعية:

يتم إفراز الـ GnRH على شكل نبضات (كل ٩٠ دقيقة نبضة).

وكل نبضة من GnRH تحرض على إفراز LH من النخامة.

هناك توافق بين تحرر الـ GnRH والـ LH.

في العلاج:





إذاً العلاج يعتمد على استخدام مشابهاً الـ GnRH.

لكن المشكلة: التحرر القوي لـ LH ← اصطناع التستوستيرون ← تطور المرض.

لذلك لحل هذه المشكلة:

تتم المشاركة مع مضادات مستقبلات التستوستيرون بحيث نحجب المستقبل في الفترة التي يكون فيها تراكيز الـ LH مرتفعة (أسبوعين ← ٣ أسابيع).

تتم المشاركة بين الأدوية التالية في علاج سرطان البروستات:

مضادات مستقبلات الأندروجين:	مشابهاً الـ GnRH
Flutamide	Leuprolide
(يعطى فمويًا ٣ مرات يوميًا)	Goserelin
	Naferelin
	(تعطى استنشاقاً أو حقناً تحت الجلد مرة واحدة يوميًا)

٧. مشابهاً البروجستيرون:

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

يتم تعديل الإستروجين بالبروجستيرون في الطور الثاني

يتم إفراز البروجستيرون 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 والبروجستيرون:
- الإستروجين: يحفز على تكاثر خلايا بطانة الرحم.
- البروجستيرون: يكبح هذا التكاثر خوفاً من تطور سرطانات البطانة.

يستخدم البروجستيرون في سرطانات بطانة الرحم.

مثبطات البروتين كيناز

🧑‍⚕️ مستقبلات هرمونات النمو تفعّل عند ارتباطها بالـ Ligand المناسب شلال فسفرة داخل الخلية، وهي غالباً من نمط المستقبلات المرتبطة بالبروتين كيناز.

🧑‍⚕️ عند ارتباط هرمون النمو وليكن EGF بمستقبله EGFR الموجود على سطح الخلية، يتحرض شلال التخثر الذي يمر ببروتينات $Ras \leftarrow Raf \leftarrow Mec (Uec) \leftarrow Irc$ وصولاً إلى map Kinase الذي يذهب إلى النواة محرضاً عملية النسخ.

🧑‍⚕️ أي طفرة على أي مستوى من هذا المسار تؤدي إلى استمرار التنبيه والنسخ \leftarrow سرطان.

ومنه استراتيجيات العلاج المتعلقة بهذا المسار:

استخدام أضداد موجهة نحو عامل النمو لتتبط به وتمنعه من الارتباط بالمستقبل أو تثبط اصطناعه.

استخدام أضداد موجهة 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^{٣٠}.

Imatinib:

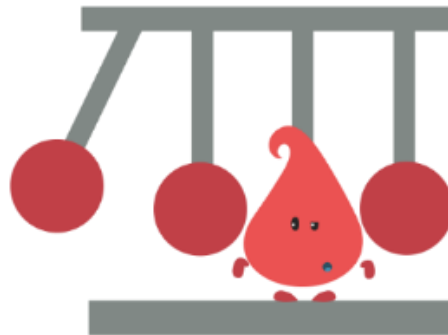
⊙ يثبط البروتين كيناز المتشكل عن صبغي فلادلفيا (BCR-ABL gene).

⊙ يستخدم في علاج Chronic myeloid Leukemia CML.

تذكرة:

صبغي فيلادلفيا ينتج عن انتقال أجزاء بين الصبغي ٩ و ٢٢ ← تشكل جينات معينة ← يتم نسخها والتعبير عنها فتشكل بروتين فسفرة (بروتين كيناز) طافر يفعل شلال النسخ باستمرار ← تطور السرطان النقوي.

Sunitinib	Lapatinib	Getitinib
يثبط الشلال الناتج عن تفعيل $VEGF^{٣٢}$ بالخلايا الدموية.	يثبط الإشارة الناتجة عن $HER^{٣١}$ (HER2/neu)	يثبط الشلال الناتج عن تفعيل مستقبل EGFR
يستخدم في علاج سرطان الكلية Renal cell carcinoma.	يستعمل في سرطان الثدي المتقدم والمشكل للنقائل Metastatic breast cancer.	يستعمل في سرطان الرئة غير صغير الخلايا Non-small cell cancer of lungs.



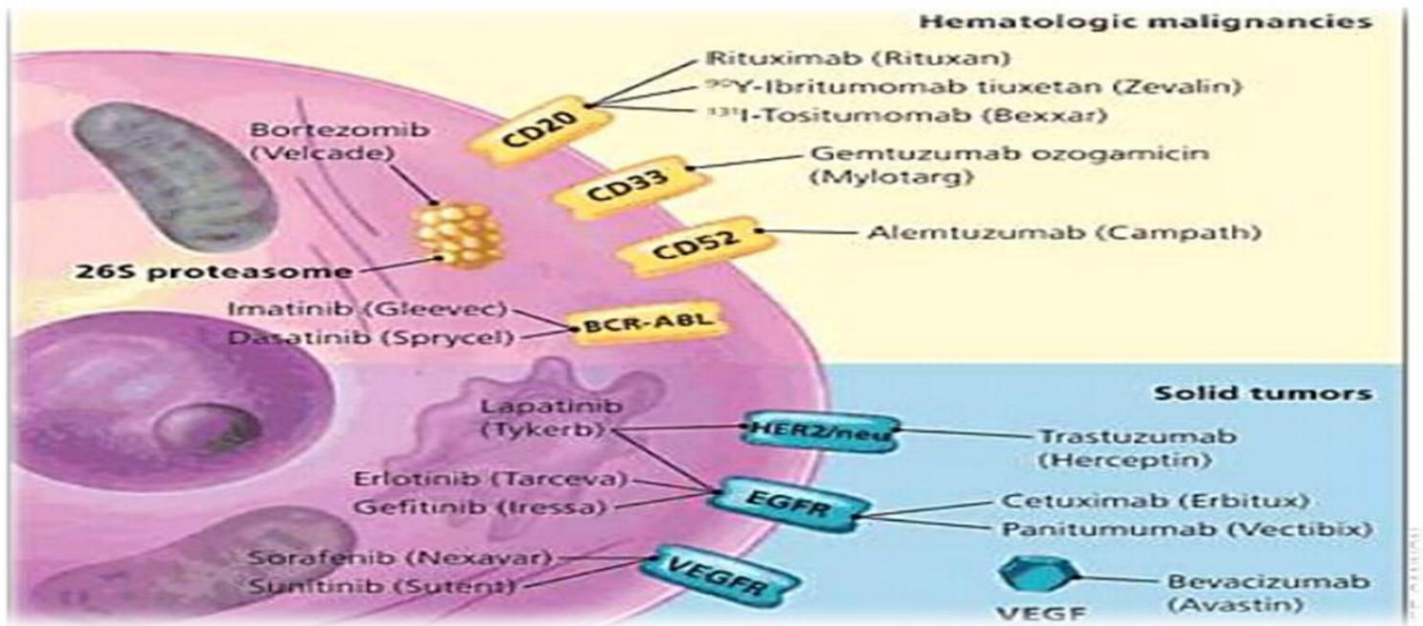
^{٣٠} تؤثر على كل الخلايا.

^{٣١} مستقبل طافر في سرطان الثدي

^{٣٢} والذي يزداد التعبير عنه في حالات سرطان الكلية.

الأضداد وحيدة النسيلة Monoclonal Antibodies

أضداد موجهة نحو المستقبلات	موجهة نحو ال Ligand
ترتبط بها وتمنع تفعيلها	ترتبط به وتمنع ارتباطه بالمستقبل
Panitumumab Trastuzumab	Bavacizumab
أضداد موجهة نحو المستقبل HER2/neu	أضداد موجهة نحو VEGF
يستخدم في علاج سرطان الثدي.	يستخدم في سرطان الكولون المتقدم للمشاكل للنقائل.
تستخدم في سرطان الكولون المتقدم.	

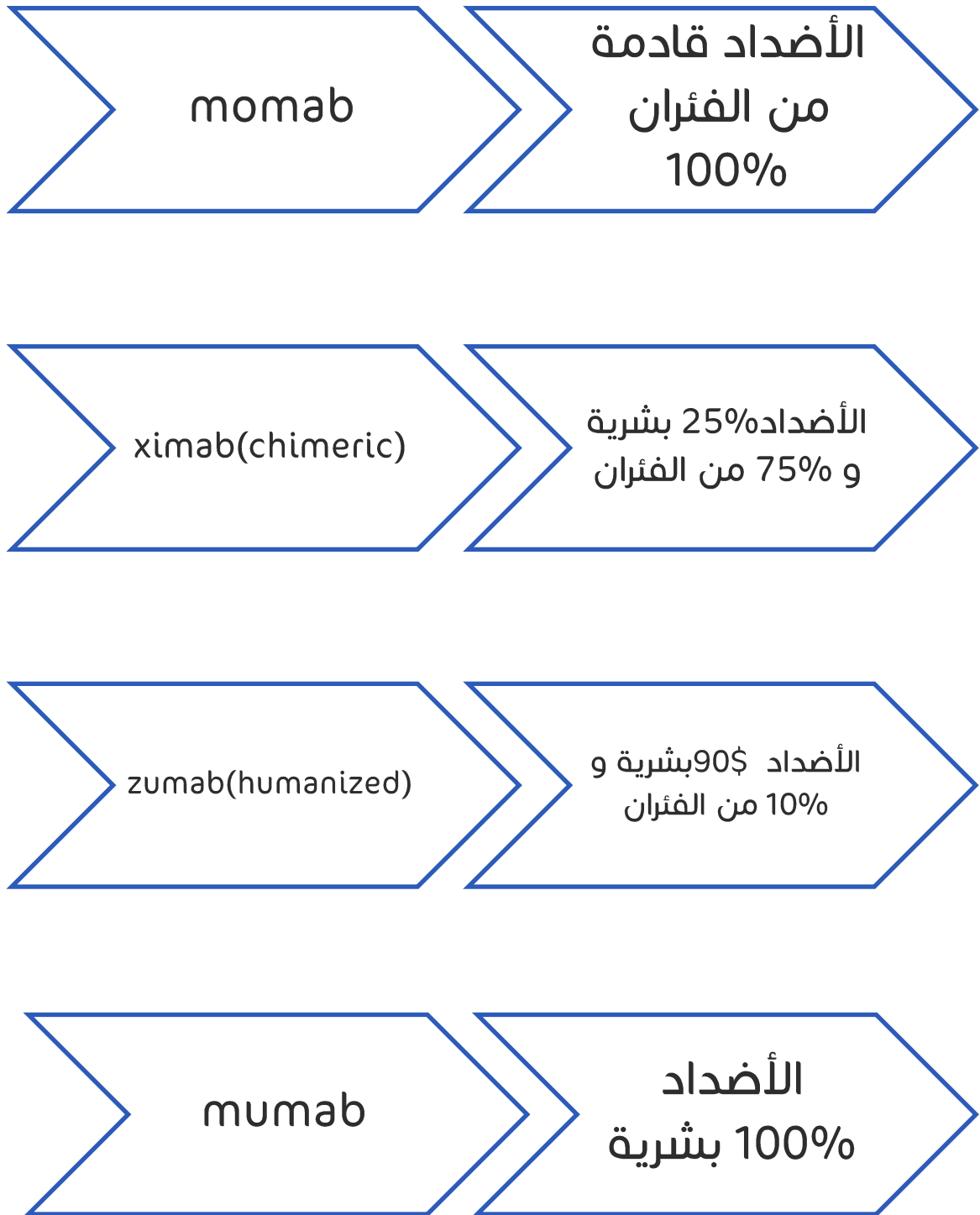


ملاحظة:

تصنع هذه الأضداد بأخذ خلية لمفاوية واحدة ← تعطي هذه الخلية نسيطة 3×10^6 واحدة ← يتم تعريضها لبروتينين ← تتشكل أضداد موجهة نحو هذا البروتين بشكل خاص .MONOCLONAL



لأما عند تعريض البروتين لعدة سلالات خلوية ← يتم إنتاج عدة أنماط من الأضداد موجهة نحو البروتين تُسمى Polyclonal Antibodies.
جميع هذه الأضداد تنتهي باللاحقة mab لكن المقطع قبل اللاحقة mab يدل على منشأها الضد:



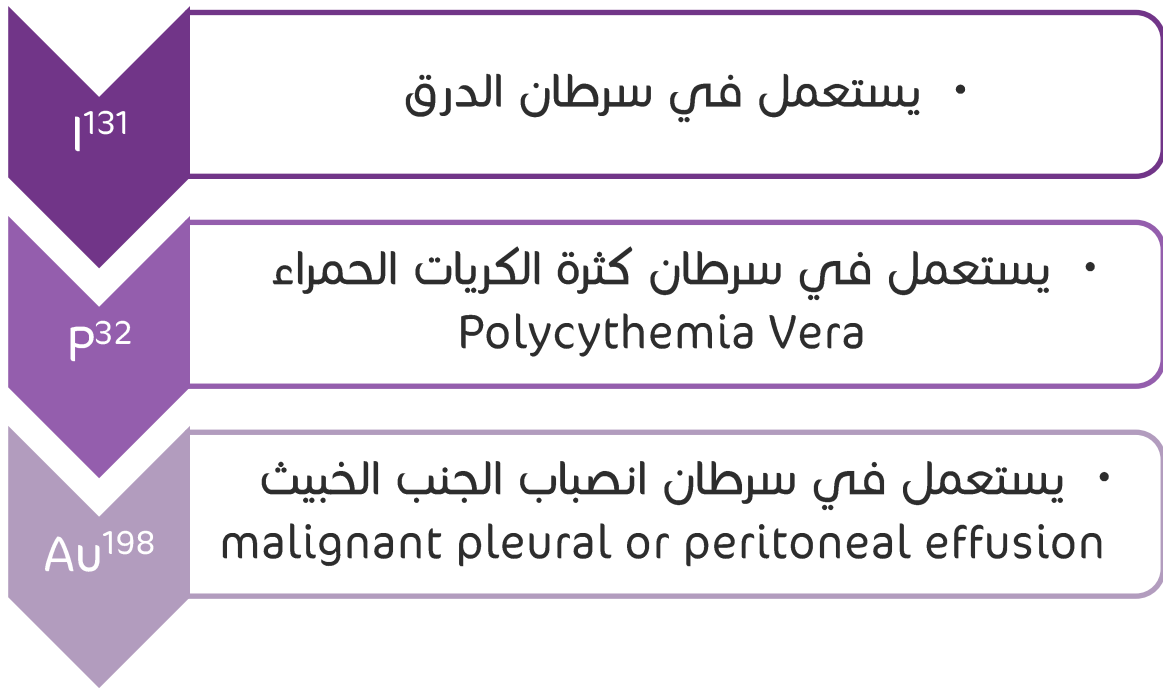


ملحقات العلاج السرطاني

الأدوية المشعة^{٣٤}

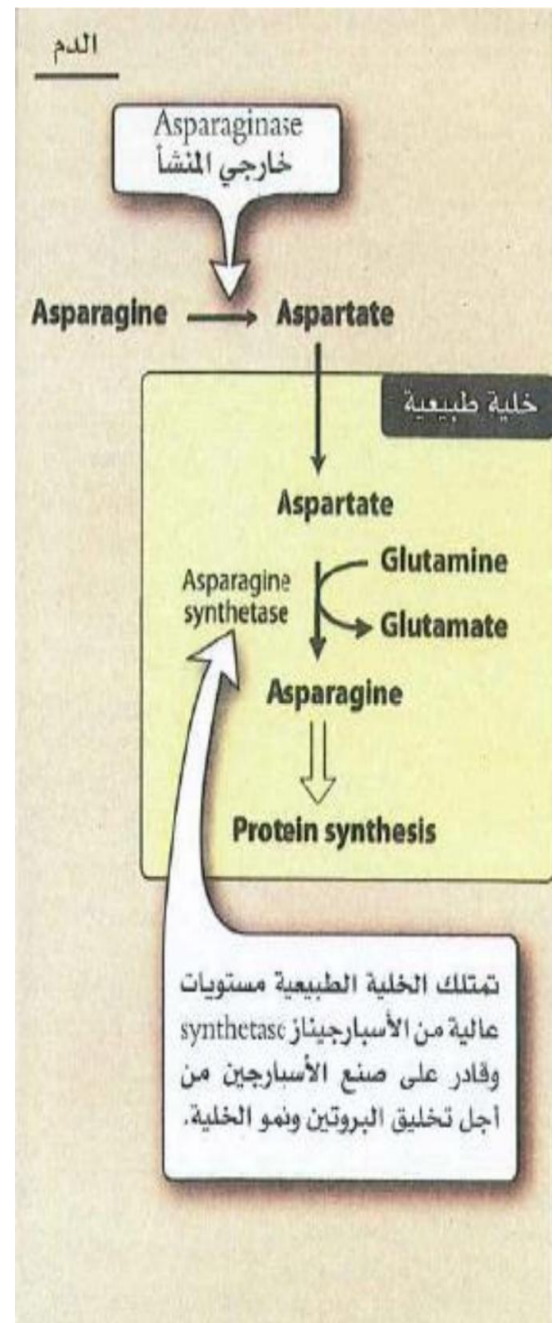
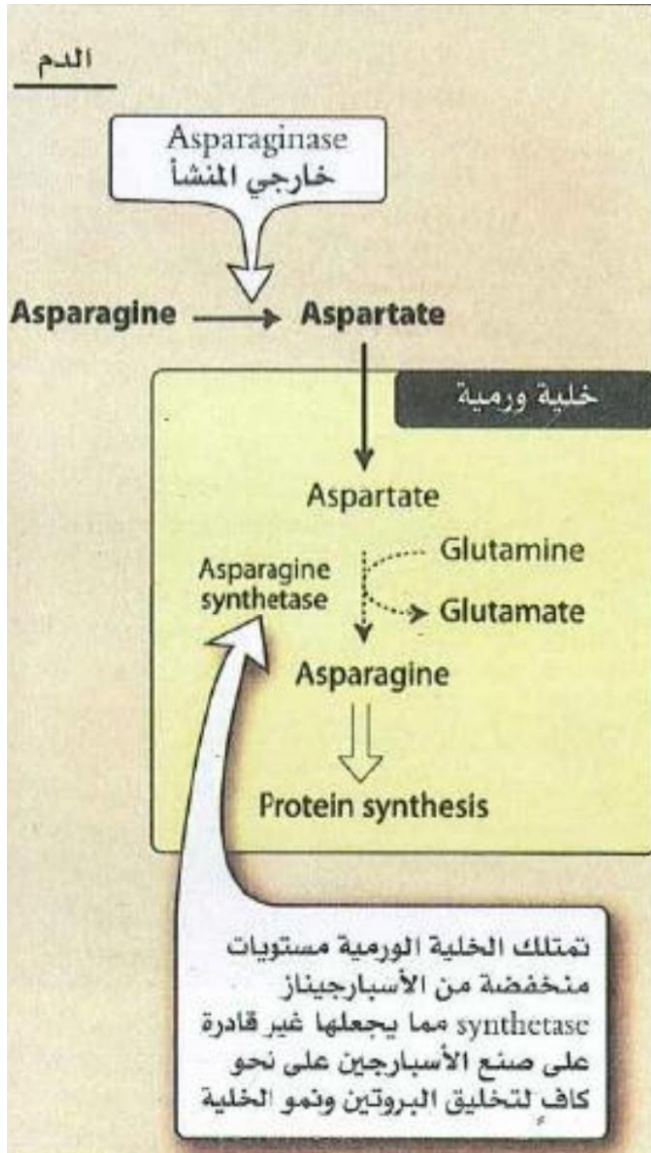
نظائر مشعة تميل للتوضع ضمن أنسجة معينة. 📄

تقتل الخلايا السرطانية عن طريق الإشعاع. 📄



يمكن توجيه هذه العناصر المشعة بطرق مختلفة، مثل: توجيه الذهب بواسطة مغناطيس وإيصاله للمكان الهدف ثم تعريضه للحرارة ← تسخينه ← قتل الخلايا. 📄





الأسبارجينااز L-asparaginase:

❁ هو أنزيم مخرب للأسبارجين.

الخلية السرطانية لديها عوز في الأنزيم الذي يحول الأسبارتات^{٣٠} إلى أسبارجين وهو أنزيم الأسبارجين سينثتاز.

❁ نقوم بإعطاء أنزيم الأسبارجينااز الذي يعمل على حل الأسبارجين الذي تملكه الخلية السرطانية.



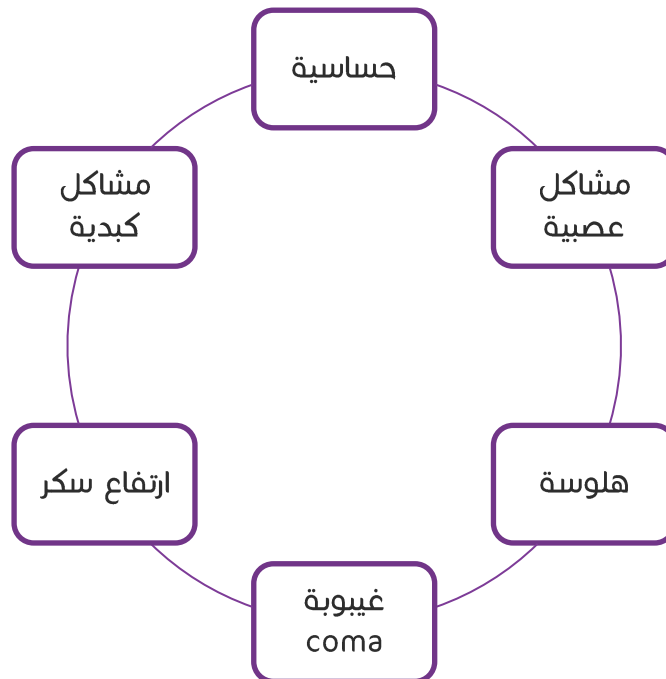
قد تتأثر الخلية الطبيعية بالأسبارجيناز ولكنها لديها القدرة على التعويض وإعادة تصنيع الأسبارجين من جديد بواسطة أسبارجين سينثتاز، على عكس الخلية السرطانية التي تفقد القدرة التعويضية بسبب عوزها لهذا الأنزيم.

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

✿ يستخرج من جرثومة E.coli.

✿ يستعمل في ALL، بالمشاركة مع Vincristine, Prednisolone.

✿ يسبب:



بعض المشاركات الدوائية في العلاج الكيميائي:

Important drug combinations

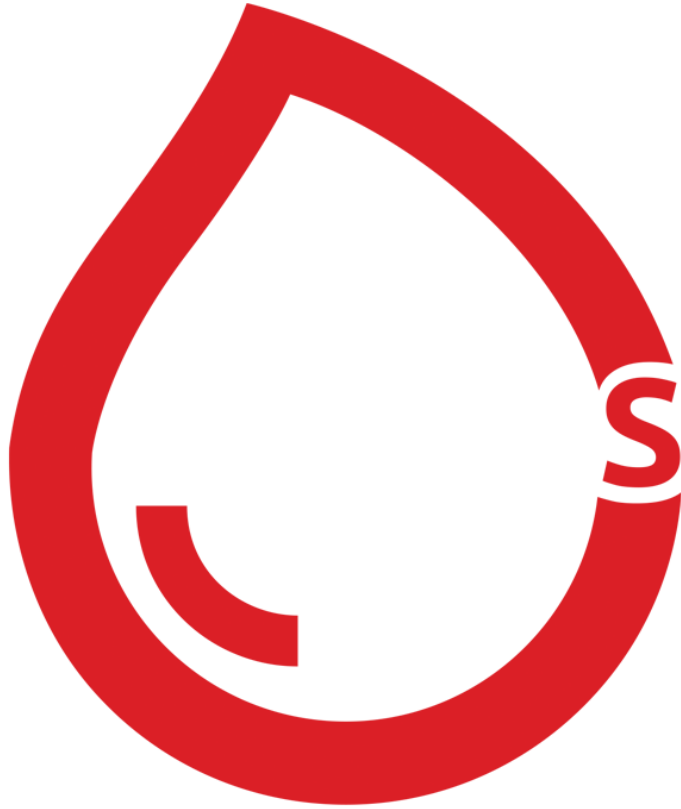
REGIMEN	CANCER	DRUGS
MOPP	Hodgkins	Mechlorethamine, oncovin, prednisolone, procarbazine.
ABVD	Hodgkins	Doxorubicin, bleomycin,





		vinblastine. Dacarbazine.
CMF	Breast	Cyclophosphamide, methotrexate, 5-FU.
CAF	Breast	Cyclophosphamide, doxorubicin, 5FU.
	ALL	Vincristine, prednisolone, asparagine, daunorubine.
	AML	Cytarabine, methotrexate.
	CML	Hydroxyurea, interferon.
	Wilms	Actinomycin, vincristine, doxorubicin.
RCHOP	Non-hodgkins	Rituximab, Cyclophosphamide, Hydroxydaunorubicin , Oncovin, Prednisolone.





RBCs