

Uterotonikumok, tokolitikumok, simaizom relaxánsok Daganatkemoterápia

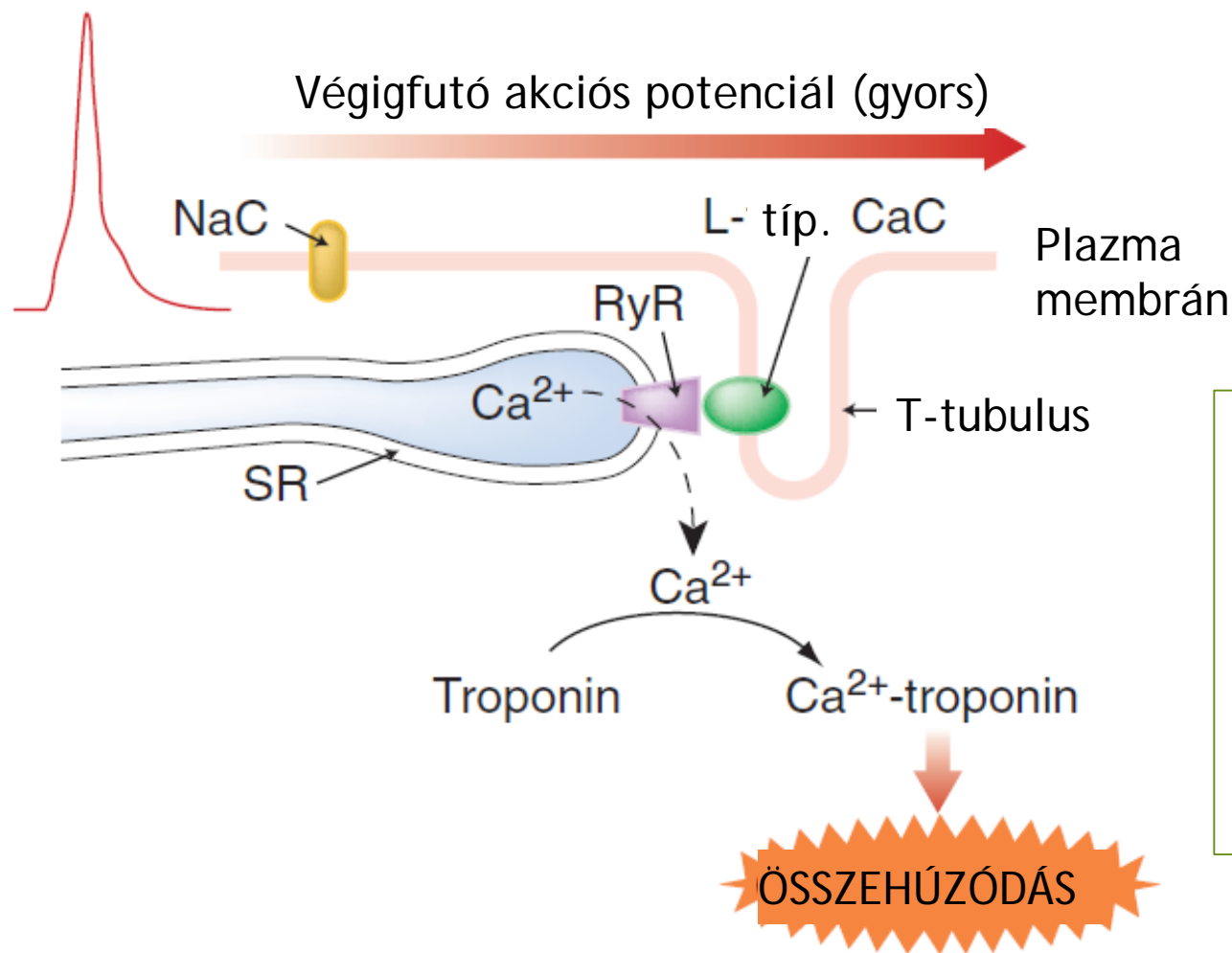
Varga Balázs Pharm.D., PhD

Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet

Debreceni Egyetem

Az excitáció/kontrakció összehasonlítása [A] vázizomban, [B] szívizomban és [C] simaizomban

A Vázizom

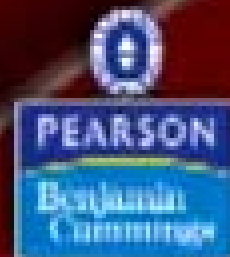


Vázizmokban, a T-tubulus membránja szorosan kapcsolódik a szarkoplazmatikus reticulumhoz (SR) L-típusú Ca-csatornákon és ryanodin receptorokon (RyR) keresztül.

A&P Flix

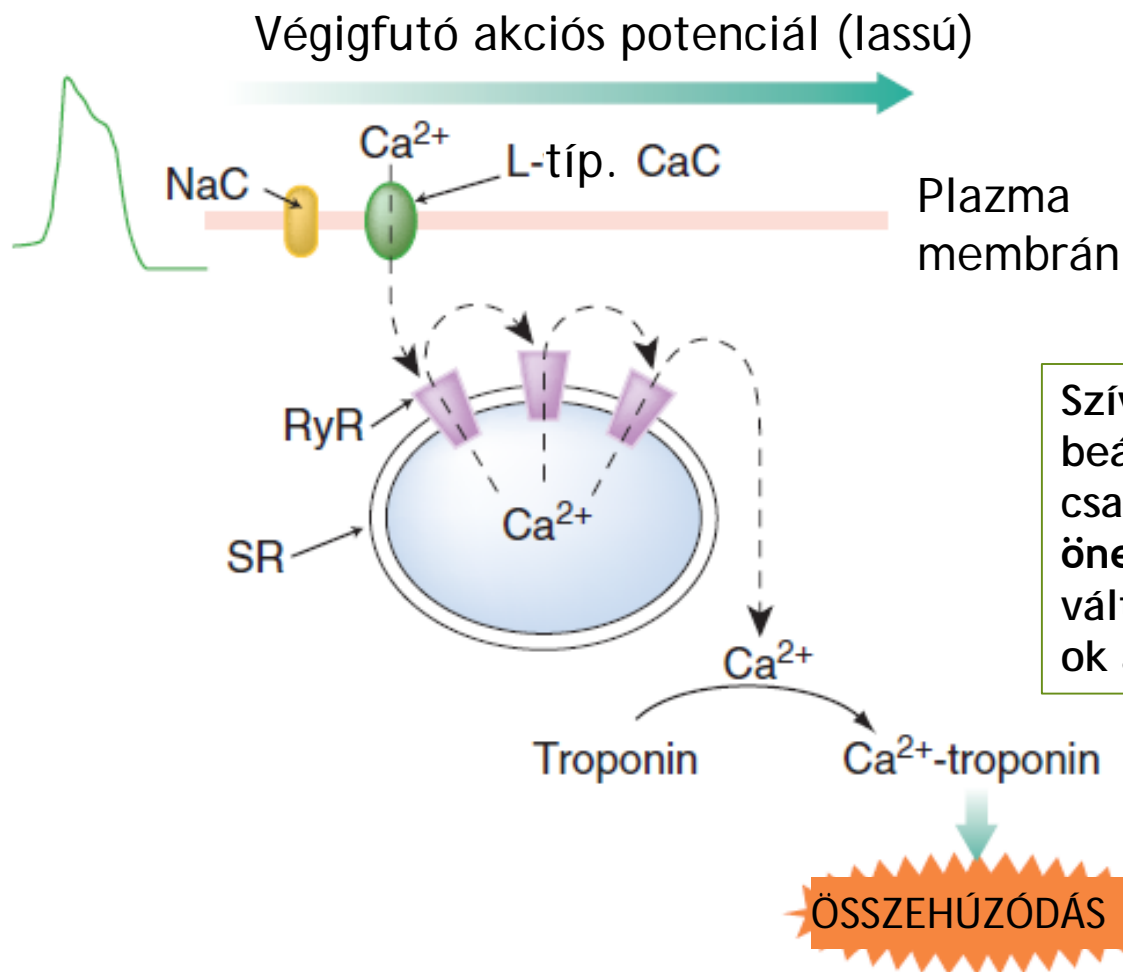
Muscle Contraction

Part 3: The Cross Bridge Cycle



© 2008 Pearson Education, Inc.

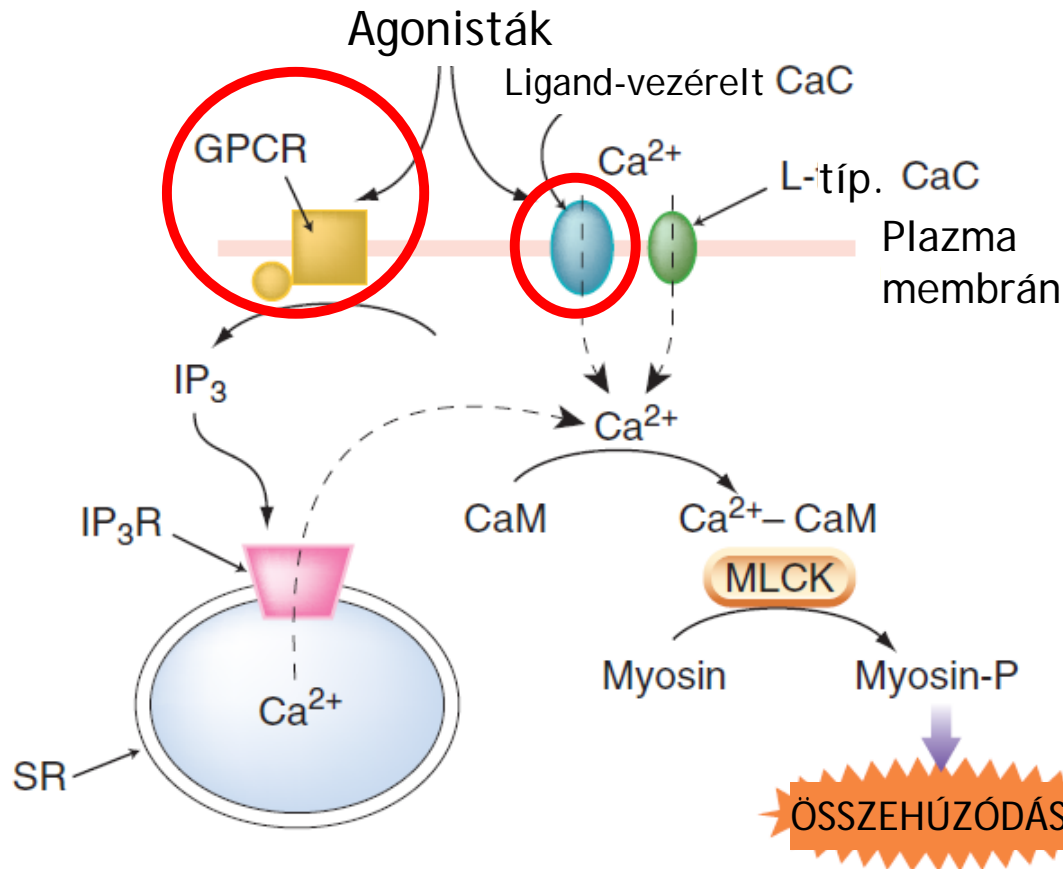
B Szívizom



Szívizomban, Ca^{2+} beáramlás a fesz. függő Ca-csatornákon keresztül egy önerősítő Ca-felszabadulást vált ki a Ca-érzékeny RyR-ok aktiválódásával.

Fontos: a Troponin 3 szabályozó fehérje komplexe (troponin C, troponin I, és troponin T) Ezek elengedhetetlenek az izomösszehúzódáshoz a vázizmokban és a szívizomban, de a simaizomban nem!

C Simaizom



A simaizomban a Ca²⁺ beáramlás többféle mechanizmussal mehet végbe:

- fesz. függő Ca-csatornákon keresztül (zöld)
- Ligand függő Ca-csatornákon keresztül (kék) és
- Ligand vezérelt G-FEH kapcsolt mechnizmussal (az SR-ből) (sárga+rózsaszín)

A vázizomban a miozin mindig aktív, csak arra vár, hogy az aktin kötőhelyei feltáruljanak.

Simaizomban a miozin könnyű láncának aktiválódnia kell = először foszforilálódni, hogy aktív legyen.

Így simaizombannincs szükség más szabályozó FEH-re (= nincs troponin a simaizomban)

Simaizom kontrakciót/relaxációt szabályozó mechanizmusok

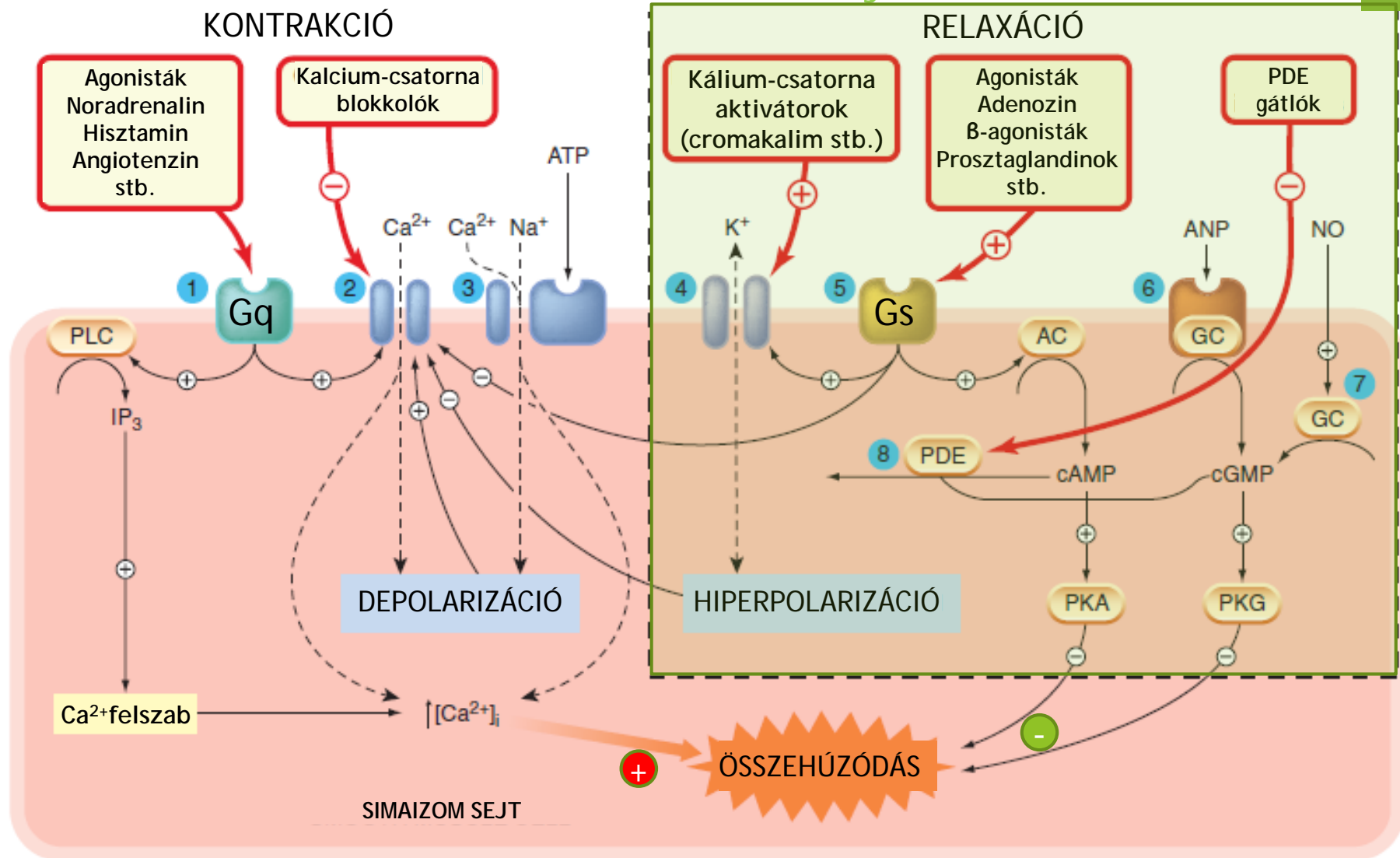


Fig. 4.10 Mechanisms controlling smooth muscle contraction and relaxation. 1. G-protein-coupled receptors for excitatory agonists, mainly regulating inositol trisphosphate formation and calcium channel function. 2. Voltage-gated calcium channels. 3. P2x receptor for ATP (ligand-gated cation channel). 4. Potassium channels. 5. G-protein-coupled receptors for inhibitory agonists, mainly regulating cAMP formation and potassium and calcium channel function. 6. Receptor for atrial natriuretic peptide (ANP), coupled directly to guanylyl cyclase (GC). 7. Soluble guanylyl cyclase, activated by nitric oxide (NO). 8. Phosphodiesterase (PDE), the main route of inactivation of cAMP and cGMP. AC, adenylate cyclase; PKA, protein kinase A; PKG, protein kinase G; PLC, phospholipase C.

Simaizmokon ható szerek

■ Kontrakció fokozó

- kolinomimetikumok
 - pilokarpin, muszkarin
 - neosztigmin, szerves foszfátok
- ergot-alkaloidok, 5HTR agonisták
 - ergometrin
- oxitocin
- prosztaglandinok

■ Görcsoldó

- kolinolitikumok
 - atropin, homatropin, ipratropium-bromid
- szimpatomimetikumok
 - szelektív β R agonisták
 - fenoterol, salbutamol
- **simaizom relaxánsok**
 - papaverin, drotaverin
 - metilxantinok (PDE gátlók) (koffein, theobromin, theophyllin, aminophyllin)

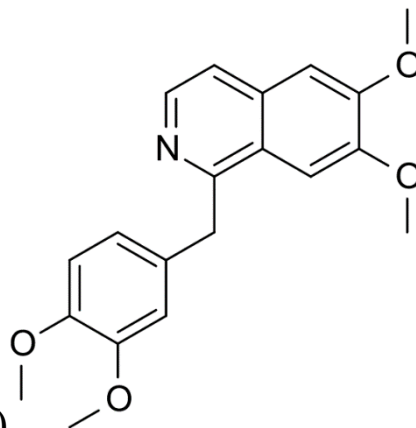
Simaizom görcsoldók

■ papaverin

- ☐ Papaverinium chloratum
- ☐ opium (morfine, codein, narcotin, papaverine)
- ☐ Hatásmechanizmus:
 - fesz. függő Ca^{2+} csatornák gátlása
 - PDE 2, 3, 4 gátlása
- ☐ Simaizom relaxáló hatás
 - GIT, epe utak
 - Urogenitalis rendszer
 - légző rendszer
- ☐ Kardiovaszkuláris hatás
 - (-) chronotrop hatás
 - vasodilatatio (vérnyomás ↓)
 - a. pulmonalis, agyi artériák tágulata (pulm. emb. és migrain th.)
- ☐ analgetikus, szedatív hatás (nagy dózisokban)
- ☐ Nagy fehérjekötődésű
- ☐ 50-100 mg i.v, i.m.
- ☐ ellenjavallat: bradycardia, AV-block, ES, VF
- ☐ p.o.: lassú felszívódású → erre a célra: drotaverin, ethaverin, moxaverin



Papaver somniferum - mák



Simaizom görcsoldók

■ drotaverine (No-Spa®)

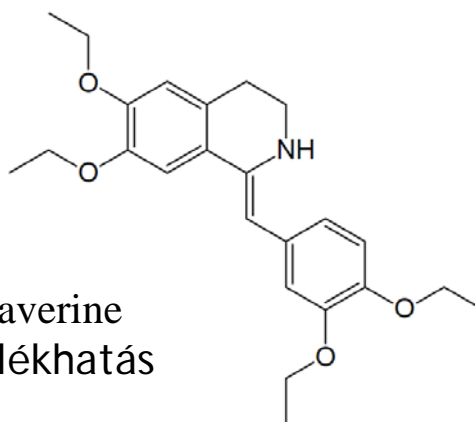
- izokinolin-származék
- drotaverine > papaverine (hatáserősség)
- per os biohasznulása is jobb
- p.o., i.m., i.v.
- th.: 40-120 mg
- együtt alkalmazva:

- ibuprofen/diclofenac + drotaverine
- biztonságosabb, kevesebb mellékhatás
- alkalmazás:

- epekő
- vesekő, hólyaghurut, hólyag görcs

kiegészítő terápiára:

- GI simizomgörcs, hasi görcsök, gyomorfekély
- Tenziós fejfájás
- Nőgyógyászati betegségek, fájdalmas menstruáció



Simaizom görcsoldók

■ caroverin, mebeverin

□ Hatás:

- fesz.függő Ca^{2+} csatorna gátlás
- 10x (papaverine)

□ p.o. felszívódás ↑

□ alkalmazás:

- GIT, epe utak görcsében
- caroverine: 20-40mg
(fülzugásra (tinnitus) is)
(AMPA/NMDA antagonist is; antioxidáns)
- mebeverine: 150-200 mg
(IBS-ben görcsös hasfájásra is)
(antimuszkarin hatású is)

■ pinaverin

□ pinaverium bromide

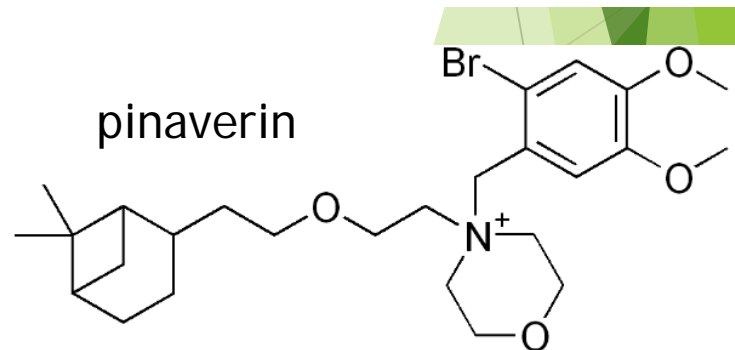
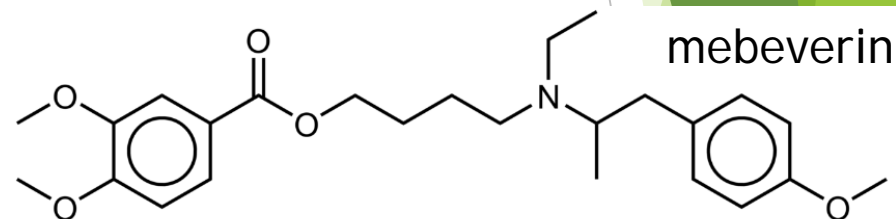
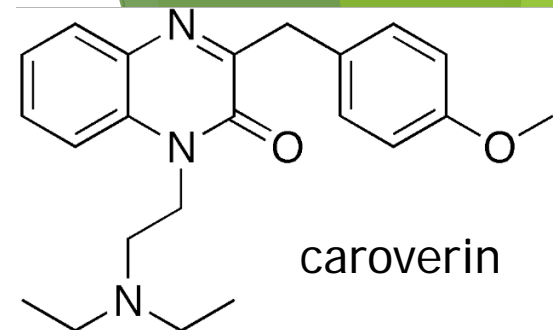
□ simaizomrelaxáló hatás

- fesz. függő Ca^{2+} csatornák gátlása
- kolinolitikus hatás

□ ↓ kardiovaszkuláris mellékhatás

□ alkalmazás:

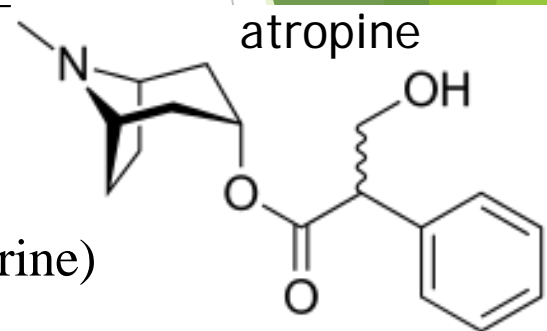
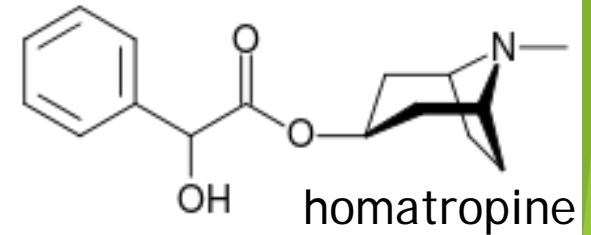
- GIT, epeutak
- urogenitalis traktus görcseire
- Premenstrual szindrómára, dysmenorrhea



Simaizom görcsoldók

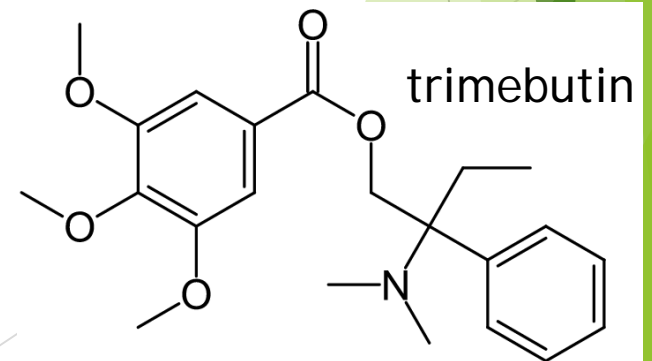
■ AchR blokkoló szerek

- nem alkalmazzák önmagukban őket
 - széles mellékhatás profil! – atropin intoxikáció szerű!
 - más szinergista hatóanyaggal együtt (+NSAID)
 - Troparinum combinatum® (homatropine + papaverine)
 - Meristin® (atropine + papaverine + aminophenazone + phenobarbital)
 - Sternalgin® (methylhomatropine + drotaverine)
 - Reasec® (atropine + diphenoxylate)



■ trimebutin

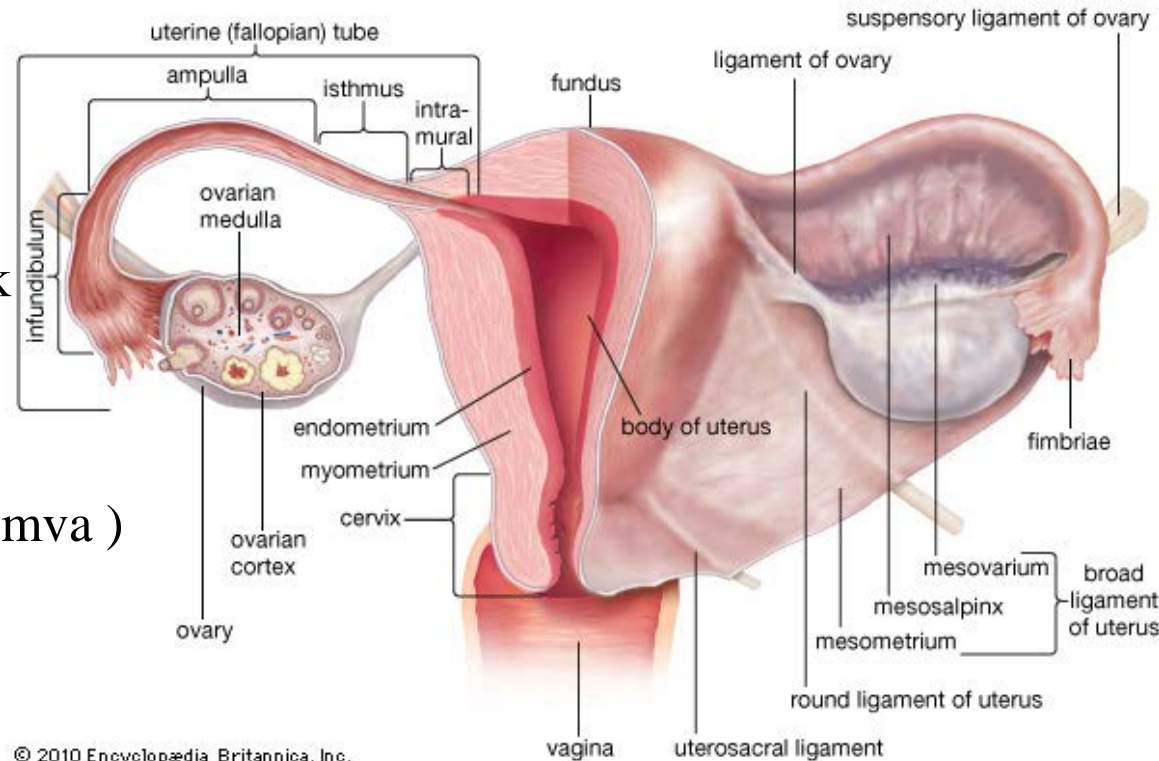
- hatás
 - Antimuszkarin szer
 - perifériás μ κ δ R agonista
 - alkalmazás: IBS



Uterotonikumok, tokolitikumok

A méhizom-tónus fiziológiás, neuroendokrin szabályozása

- pacemaker sejtek - fundus (myometrium)
- szabályos, ritmikus, összehangolt, spontán myometrium összehúzódnások (fundustól → cervixig)
- szabályozzák:
(terhesség alatt ez el van nyomva)
 - ösztrogén
 - progeszteron
 - oxitocin
 - prosztaglandinok
 - méh adrenerg rendszer
- szülés
 - (magzati) kortizol↑ →
ösztrogén/progeszteron arány ↑
(placenta)



A méhizomtónus endokrin szabályozása

Ösztrogén

- membrán depolarizáció (myometrium)
- oxitocin R \uparrow
- α R érzékenysége \uparrow
- endogén PG szintézis \uparrow a deciduális sejtekben
- gap junction száma nő \uparrow

Progeszteron

- membrán-stabilizáló hatás (myometrium)
- oxitocin R \downarrow
- β R \uparrow érzékenysége \uparrow
- endogén PG szintézis \downarrow

A méhizomtónus endokrin szabályozása

- Prostaglandinok - $\text{PGF}_{2\alpha}$, PGE_2 , PGI_2 -(prosztaciklin)
 - endogén prostaglandin-szintézist az endometrium-myometrium végzi
 - különösen a menstruáció 2. szakaszában (lutealis fázisban)
- méhizomtónus (motilitás) frekvencia \uparrow , amplitúdó \uparrow , méhszáj tágul
 - a terhesség minden fázisában!
 - terminus előtt: placenta
- Prostaglandinok okozzák a: dysmenorrhoea-t (fájdalmas menstruáció) és a menorrhagia-t (erős menstruációs vérzés)
ezeket a PGE_2 és $\text{PGF}_{2\alpha}$ magas szintje okozza → NSAIDok jók menstruációs fájdalomra
- PG szintézist

stimulálják

- Ca^{2+}
- thrombocytá aktiváló faktor (PAF)
- β -agonisták
- ösztrogén
- $\text{TGF-}\alpha$
- kortizol
- EGF
- IL-1 (α és β)
- lipopoliszacharidok
- TNF
- CRH, ACTH

gátolják:

- lipocortin
- progeszteron
- interferon α
- chorial phospholipase A2 inhibitor (lipokortin VII)

Uterotonikumok

■ Alkalmazás:

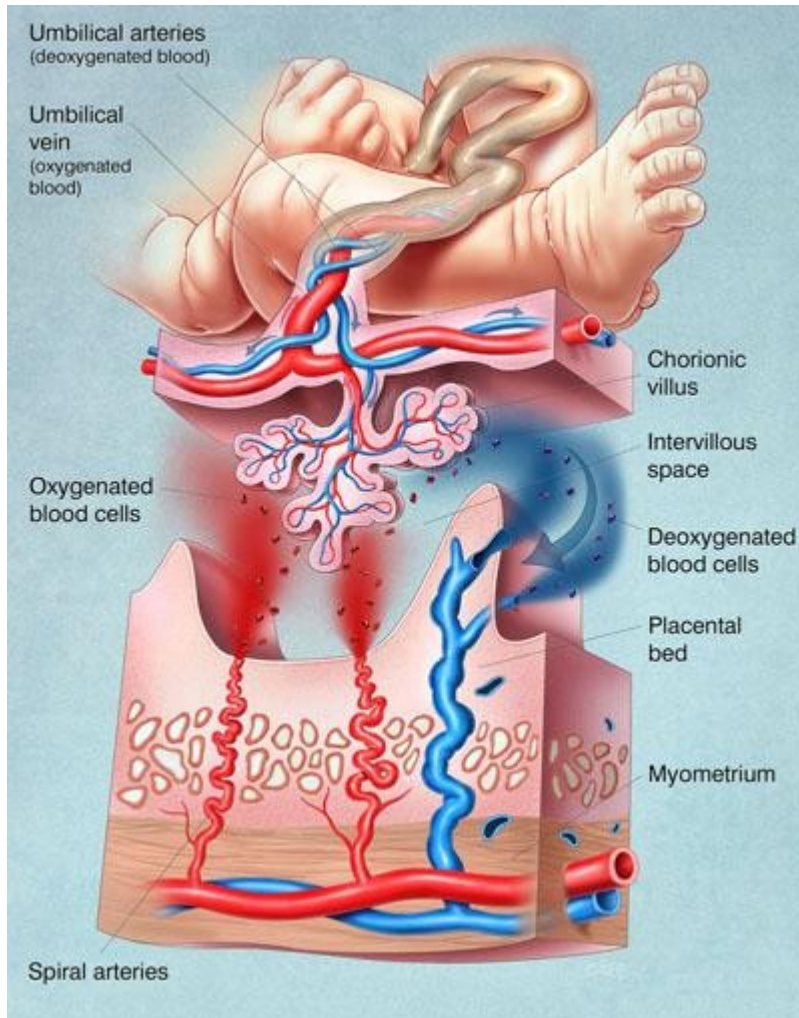
- ☐ Szülés megindítása (kihordás/abortusz)
- ☐ Szülés serkentésére, összehúzódások erősítésére (inertia uteri)
- ☐ 3. (placentális) fázis megindítására
- ☐ Szülést követő vérzés megelőzésére és terápiájára (tónusos koncentrációban)

- i.v. alkalmazás
- monitorozás! (CTG)

☐ Ellenjavallat:

- uterus ruptura
- placenta praevia
- placenta károsodás

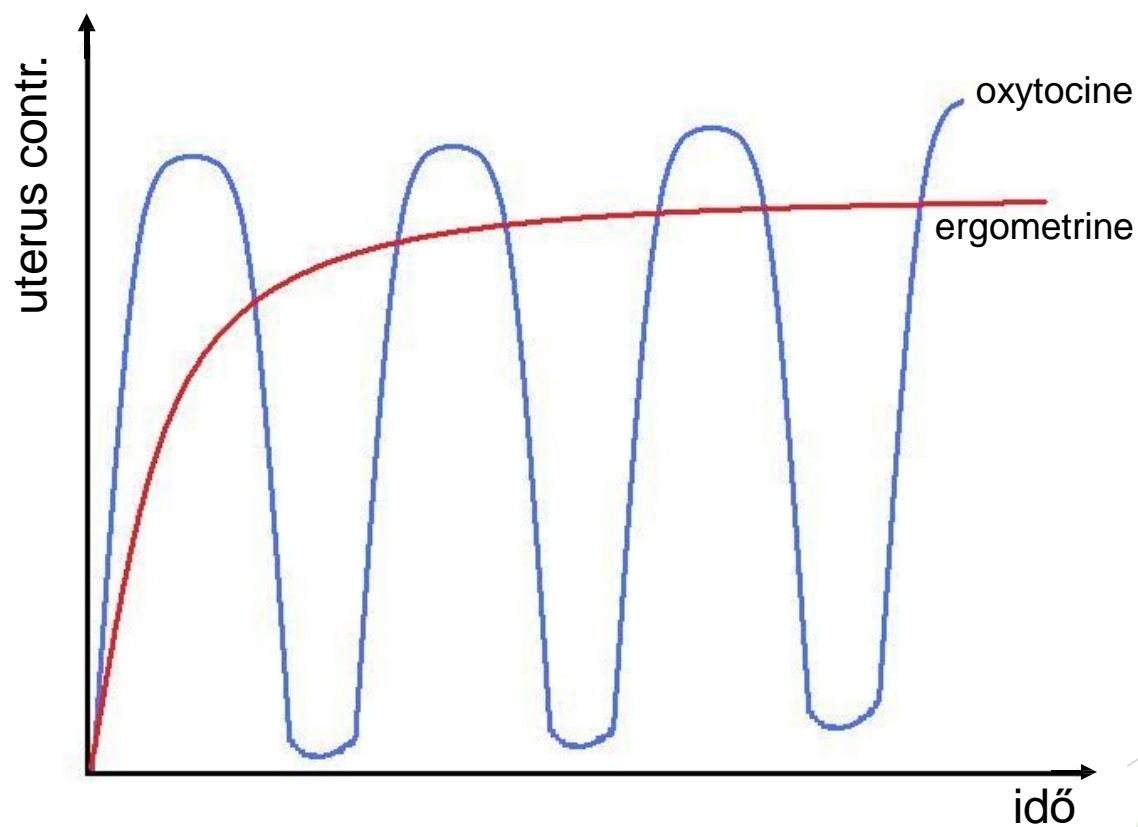
Uteroplacentalis egység



■ Szülés fázisai:

- 1.szakasz (méhszáj < 10 cm)
 - korai vajúdási fázis
 - aktív tágulási fázis
 - átmeneti fázis
- 2.szakasz (kitolási fázis)
- 3. szakasz (placenta fázis)

oxytocin vs. ergometrin



tónusos vagy ritmikus méhizom összehúzódás?

Uterotonikumok

1. OXITOCIN

2. ERGOT ALKALOIDOK

Ergometrin (Ergonovine)

3. PROSZTAGLANDINOK

a) PGE₂

b) PGF_{2α}

Uterotonikumok

■ oxitocin

- szintézis, tárolás:
 - hypothalamus (nucleus supraopticus/paraventricularis)
 - neurohypophysis
 - strukturális hasonlóság az ADH-hoz
 - $t_{1/2}$: 5 perc
- hatás:
 - Oxitocin R (ic. Ca^{2+} ↑)
 - méhizom összehúzódás↑
 - myoepithelialis sejtek kontrakciója↑ (tej elválasztás)
 - alkalmazás: 500ml dextróz – 5NE oxitocin (10NE/l) intra vénásan
 - magas dózisban – tónusos kontrakciót okoz!
- Alkalmazás: 2-3 NE (1NE=0,5 mg)
 - serkenteni/felerősíteni a szülési kontrakciókat
 - 1. és 2. fázisban
- Alkalmazás: 5-10 NE
 - 3.fázisban
 - postpartum haemorrhagia megelőzésére
- mellékhatások:
 - hypotensio, tachycardia
 - uterus ruptura
 - elektrolit zavarok (ADH-hasonlóság!)

Oxitocin szekréciót a méhnyak, a hüvely és szoptatáskor a mell felől érkező szenzoros stimuláció okozza.

Az éretlen méh nem érzékeny oxitocinra. Csak a terhesség végén kontrahálja a méh simaizmát. Az érzékenység 8-szorosára emelkedik az utolsó 9 hétben és 30szorosára a vajúdás kezdetekor.

Intra nazálisan is használják tejelválasztás serkentésére: Mindkét oldalra 1-1 puff 2-3 perccel szoptatás előtt.

■ ergot-alkaloidok

- Claviceps purpurea – alkaloidjai – 5HT-R, α R, DR
- ergotizmus
 - gangraena
 - abortus
 - pszichotikus zavarok (hallucinációk)
- hatás:
 - KIR:
 - hallucinogén (5HT₂R agonizmus miatt)
 - extrapiramidális hatások (D₂R agonizmus miatt)
 - migrén terápiára (5HT₁R agonizmus/antagonizmus miatt)
 - kardiovaszkuláris
 - vérnyom ↑ (α R, DR)
 - méh simaizom
 - kis dózisban – ritmikus, rendszeres, fázisos méhizomösszehúzódások↑
könnyen túladagolható → kontraindikált a szülés 1. és 2. fázisában
 - nagy dózisokban – tónusos, állandó méhizom kontrakció↑
- mellékhatások:
 - tachycardia, angina pectoris
 - necrosis a végtagokban
- klinikai alkalmazás: postpartum haemorrhagia
 - ergotamin- (Ergam cseppek) - 0,15-0,6 mg i.m. v. 3x20 csepp p.o.
 - metilergometrin (Methergin)– 0,2 mg i.m./i.v.

Uterotonikumok

■ Prostaglandinok (PGE_1 , PGE_2 , $\text{PGF}_{2\alpha}$)

- méhizom tónus frekvenciáját \uparrow , amplitúdót \uparrow , tágulást \uparrow
 - gesztációa minden szakaszában \rightarrow abortus-ra haszn.
- alkalmazás: stimulálni/megindítani a szülést, abortus-indukció
- klinikai alkalmazás:
 - helyileg – gél/hüvelykúp (dinoprosztin = PGE_2)
 - sulproston injekció - postpartum haemorrhagia
 - Dinoprosztin = $\text{PGF}_{2\alpha}$ és analógjai (pl. carboprosztin) i.m. – valamint glaukóma ellen is
 - gemeprosztin, mizoprosztol (PGE_1 analógok) hüvelyben alkalmazva –valamint gyomorfekély terápiajában
- mellékhatások:
 - fejfájás
 - GIT (hányinger, hányás)
 - bronchusm görcs, mellkasi fájdalom
- ellenjavallt:
 - asthma bronchiale
 - epilepszia

Abortusz tabletta

- ▶ Mifepriszton + mizoprostol/gemeproszt
- ▶ Nem összekeverendő az eseményutáni tablettával (=sürgősségi fogamzásgátló, aktus utáni 72 óráig)
- ▶ Ezt az utolsó menstruációtól számított 49. napig lehet használni, vagy a fogamzástól számított 35. napig
- ▶ A Mifepriszton kompetitív progeszteron receptor parciális agonista ami érzékenyi a méhet a prosztaglandinokra.



Tokolitikumok

- Tocolysis: méh-motilitás (tónus) gátlása
 - korszülés késleltetésére (25%)
 - vészhelyzetekben
 - akut magzati distressz
 - placenta praevia
 - uterus ruptura
 - fő cél: magzati tüdők érését elősegíteni – distressz csökkentése (48-72 óráig alkalmazzák)
 - ellenjavallt:
 - vérzésben
 - anyai betegségben: DM, arrhythmia
 - magzati betegségben (fertőzés, abortus, halott magzat)

Tokolitikumok

1. **B-ADRENOCEPTOR AGONISTÁK**
2. **OXITOCIN RECEPTOR ANTAGONISTÁK**
3. **Mg²⁺**
4. **PROSZTAGLANDIN SZINTÉZISGÁTLÓK = NSAIDok**
5. **CALCIUM CSATORNA BLOKKOLÓK**
6. **XANTIN SZÁRMAZÉKOK**
7. **Egyéb**

Tokolitikumok

■ β szimpatomimetikumok

- ☐ alkalmazás: asthma bronchiale! – szelektív β_2 agonisták (Gs jelátvitel: cAMP \uparrow)
- ☐ rövid-hatású: ritodrine, salbutamol, fenoterol
salbutamol (Brycanil) -10 μ gramm/perc i.v. (8-12h)
- ☐ (hosszú-hatású asztma terápiájára: salmeterol, bambuterol, formoterol)
- ☐ mellékhatás:
 - tachycardia – EKG monitorozás!
 - Hypotensio
 - hyperglycaemia – vércukor kontrol!

■ atosiban

- ☐ oxitocin receptor antagonista
- ☐ kezdeti i.v. bolus-ban, majd infúzióban adják max 48óráig
- ☐ Mellékhatás:
 - vasodilatatio,
 - hányinger, hányás
 - hyperglycaemia.

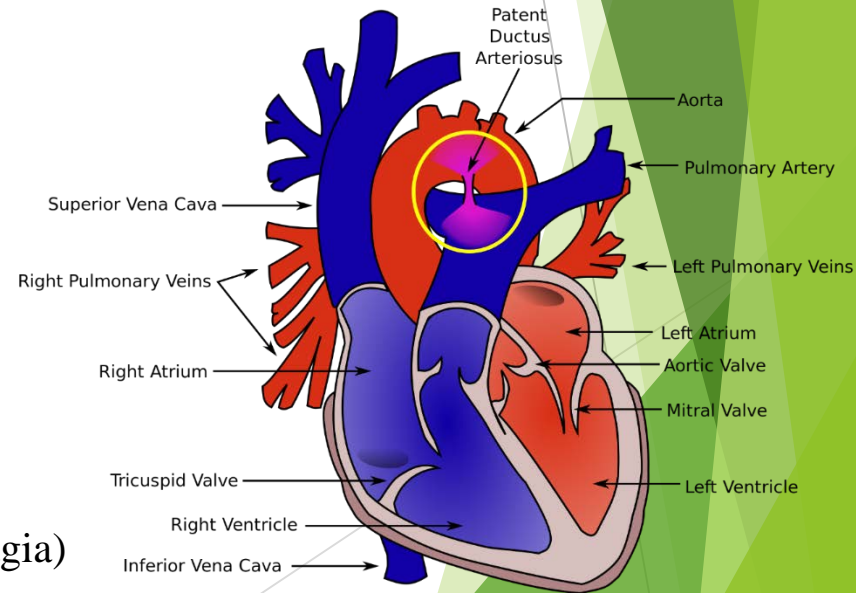
Tokolitikumok

■ MgSO_4

- hatásmechanizmus:
 - bivalens kation
 - β érzékenység \uparrow
- alkalmazás:
 - 4-6 g/15-20 perc i.v. bolus, majd 2-4g/h i.v.
 - klinikumban: VT (torsade de pointes)
 - antidotuma: Ca^{2+} glükonát
 - mellékhatás:
 - AV-blokk, bradycardia
 - szédülés

■ NSAIDok

- hatásmechanizmus:
 - COX gátlás ($\text{PGF}_{2\alpha}$, PGE_2 , $\text{PGI}_2 \downarrow$)
- jelentős tokolitikus hatás
- reverzibilis vs. irreverzibilis
- irreverzibilis: aszpirin (postpartum haemorrhagia)
- indometacin: 50-75mg/nap p.o.
- alkalmazás: csak a 28. gesztációs hét előtt: ductus arteriosus (Botalli) korai záródása miatt



Tokolitikumok

- **Ca²⁺ csatorna blokkolók**
 - hatásmechanizmus:
 - L típus Ca²⁺ csatornák gátlása - DHP (nifedipin)
 - efficacy↑
 - mellékhatás:
 - „kivörösödés”, fejfájás
 - Ellenjavallat: magzati distressz, tüdőödéma
- **metilxantinok**
 - aminophyllin
 - PDE-gátlás (= cAMP↑)
 - alkalmazás: átmeneti hatás
 - mellékhatás profil ↑
- **ethanol**
 - hypophysealis oxitocin felszabadulás ↓
 - közvetlen relaxáló hatás
- **anxiolyticumok**
 - nyugtató, szorongáscsökkentő hatás
 - diazepam, promethazin

Mit/Mikor adunk....?

■ Uterotonicum

- szülés megindítására
- szülési fájdalmak „erősítésére”
- Postplacentaris fázisban
- Postpartum haemorrhagia

■ Tokolitikum

- Koraszülés
 - ☐ megelőzésére
 - ☐ késleltetésére
- Vészhelyzetekben
 - ☐ akut magzati distressz
 - ☐ placenta praevia
 - ☐ köldökzsinór prolapsus
 - ☐ fenyegető méh ruptura

Daganat- kemoterápia

Bevezetés

- ▶ 2016, Amerika: daganatos betegség a 2. leggyakoribb halálok, majdnem 600,000 halálozás/év
- ▶ sejt-túlélési, sejtosztódási, differenciálódási folyamatok normál kontrollja felborul
- ▶ A daganatellenes szerek a legtoxikusabb gyógyszerek → mérlegelni kell a haszont és a kockázatokat.
- ▶ Számos szer citotoxikus az összes osztódó sejtre, legyen az daganatos vagy sem.

Definitions

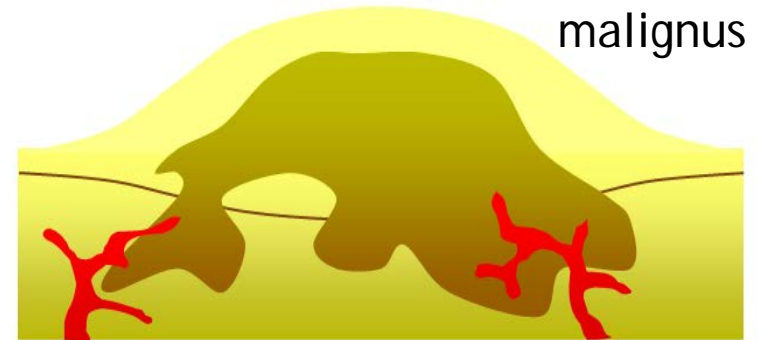
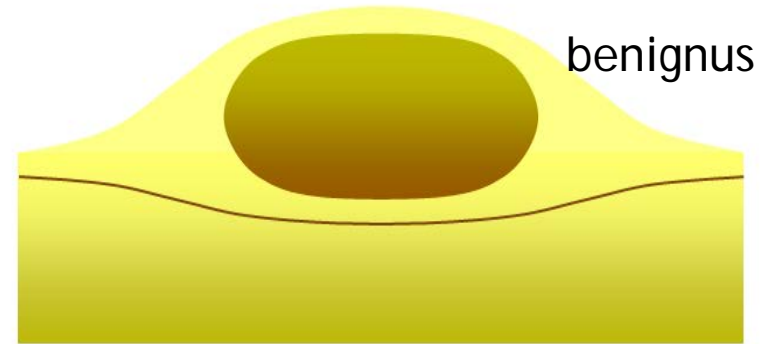
- ▶ **Neoplasma** (ógörög νεο- *neo-*, „új” + πλάσμα *plasma*, „képződés”, „teremtés”) rendellenes sejtburjánzás, ami **neoplasia** következménye.
- ▶ A **neoplasia** = a sejtek rendellenes növekedése/osztódása.
- ▶ **Tumor**
 - ▶ A tumor (latin) eredetileg akármilyen duzzanatot jelentett, ma már inkább a neoplazma szinonímája (mint magyarul a **daganat** szó)
- ▶ **típusok:** jóindulatú (benignus) és rosszindulatú (malignus)
- ▶ **Jóindulatú**
 - ▶ pl. méh mióma, anyajegyek
 - ▶ Ezek jól körülhatárolhatóak, behatároltak
 - ▶ optimális esetben nem alakulnak át rosszindulatúvá
 - ▶ nem képes a környező szövetekbe betörni (non-invazív),
 - ▶ nem adnak metasztázist
 - ▶ Általában lassabban nőnek
 - ▶ a tumorsejtek általában differenciáltabbak
- ▶ **Rosszindulatú (=rák)**
 - ▶ A jóindulatú ellentéte
 - ▶ szabályozatlan sejtnövekedés és osztódás



Metasztázis

Két epiteliális tumor

- ▶ Görög szó, jelentése „áthelyezés”, „áttét”
μετά, *meta*, „mellett”, és στάσις, *stasis*, „helyezés”.
- ▶ Metastasis, vagy metastaticus betegség, a daganat terjedése egy szervről/területről egy másik nem szomszédos szervre/területre
- ▶ A rosszindulatú neoplazmák képesek betörni a szomszédos szövetekbe majd terjedhetnek a nyirokrendszeren és a véren keresztül → távoli áttét

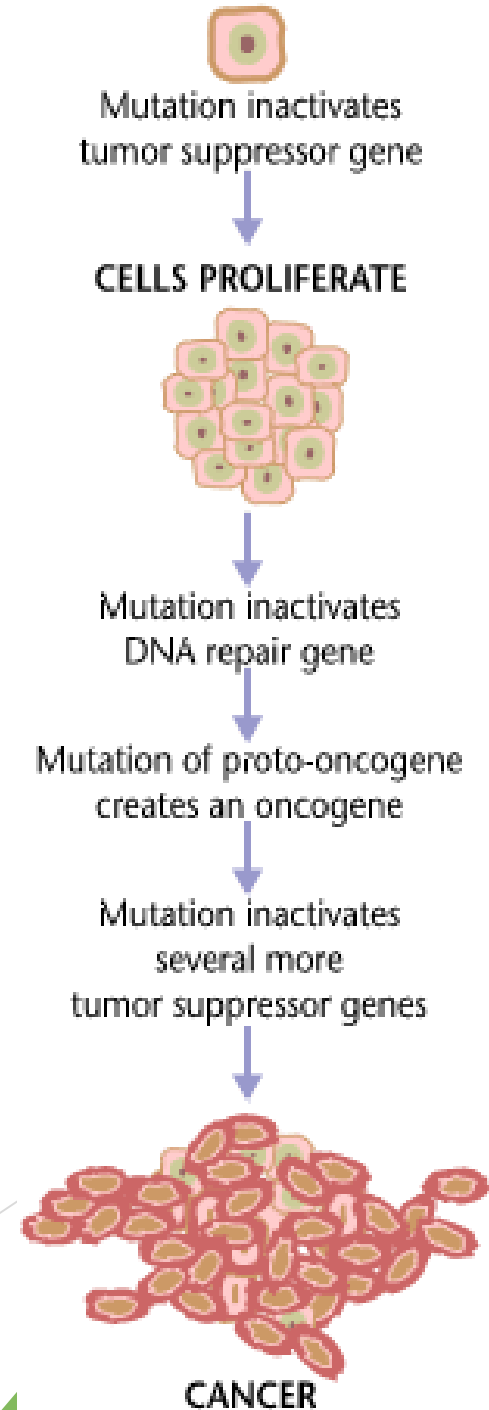


- ▶ A jóindulatú tumorok általában kerekdedek és rostos kötőszövei tok veszi körül
- ▶ A rosszindulatú tumorok általában szabálytalan alakúak, erezettek és invazívak, a bazál membránt áttörik.

Patofiziológia

- ▶ A szöveti növekedés szabályozásának hiánya
- ▶ A szabályozó gének károsodnak
- ▶ Ezek lehetnek:
 1. Onkogének, amelyek serkentik a sejtnövekedést és osztódást
 2. Tumor szupresszor gének, amelyek gátolják a sejtosztódást és a túlélést

A **mutáció** az örökítő anyag maradandó megváltozása



Csoportosítás

- ▶ Carcinoma: epitheliális sejtekből kiinduló daganat.
 - ▶ Sok gyakori fajta tartozik ide, főleg idősebb korra jellemzőek
 - ▶ emlő, prosztata, tüdő, hasnyálmirigy, bél daganatok nagy része
- ▶ Sarcoma: kötőszövetből kiinduló daganatok
 - ▶ pl. csont, porc, zsír, ideg,
 - ▶ csontvelőn kívüli mesenchyma sejtekből alakulnak ki a
- ▶ Lymphoma és leukemia: csontvelőből származó hemopoetikus sejtekből kiinduló daganatok
 - ▶ A leukémia gyerekeknél gyakori daganattípus (30%)
- ▶ Ivarsejt-daganat: a herék vagy petefészek pluripotens sejtjeiből származnak (seminoma és dysgermioma).
- ▶ Blastoma: éretlen, embrionális prekursor sejtekből származnak.
 - ▶ Ezek is gyermekekben gyakoribbak.

Kezelés

- ▶ A daganatos megbetegedések kezelésére:
 - ▶ kemoterápia
 - ▶ sugárterápia
 - ▶ műtét

Kemoterápia

- ▶ kemoterápia szó önmagában a daganat-terápiát jelenti, de: *antibakteriális kemoterápia*

- ▶ „kemo”
- ▶ daganat kezelése egy vagy több citotoxikus/antineoplasztikus („kemoterápiás”) szerrel egy standardizált kezelési séma alapján.
- ▶ Célok:
 - ▶ gyógyító szándékkal
 - ▶ élettartam-meghosszabbítására
 - ▶ tünetek enyhítésére (palliatív terápia)
- ▶ A hagyományos szerek a gyorsan osztódó sejteket pusztítják el, legtöbb daganattípus jellegzetessége
- ▶ Viszont a normálisan is gyorsan osztódó sejteket szintén elpusztítják pl
 - ▶ csontvelő,
 - ▶ emésztő rendszer,
 - ▶ haj hagymák/szűrtüszők
- ▶ mellékhatások:
 - ▶ csontvelőszupresszió = csökkent vér alakoselem-termelés →
 - ▶ immunszupresszió
 - ▶ mucositis = az emésztő rendszer nyálkahártyájánk gyulladása
 - ▶ alopecia = hajvesztés



Célzott terápia

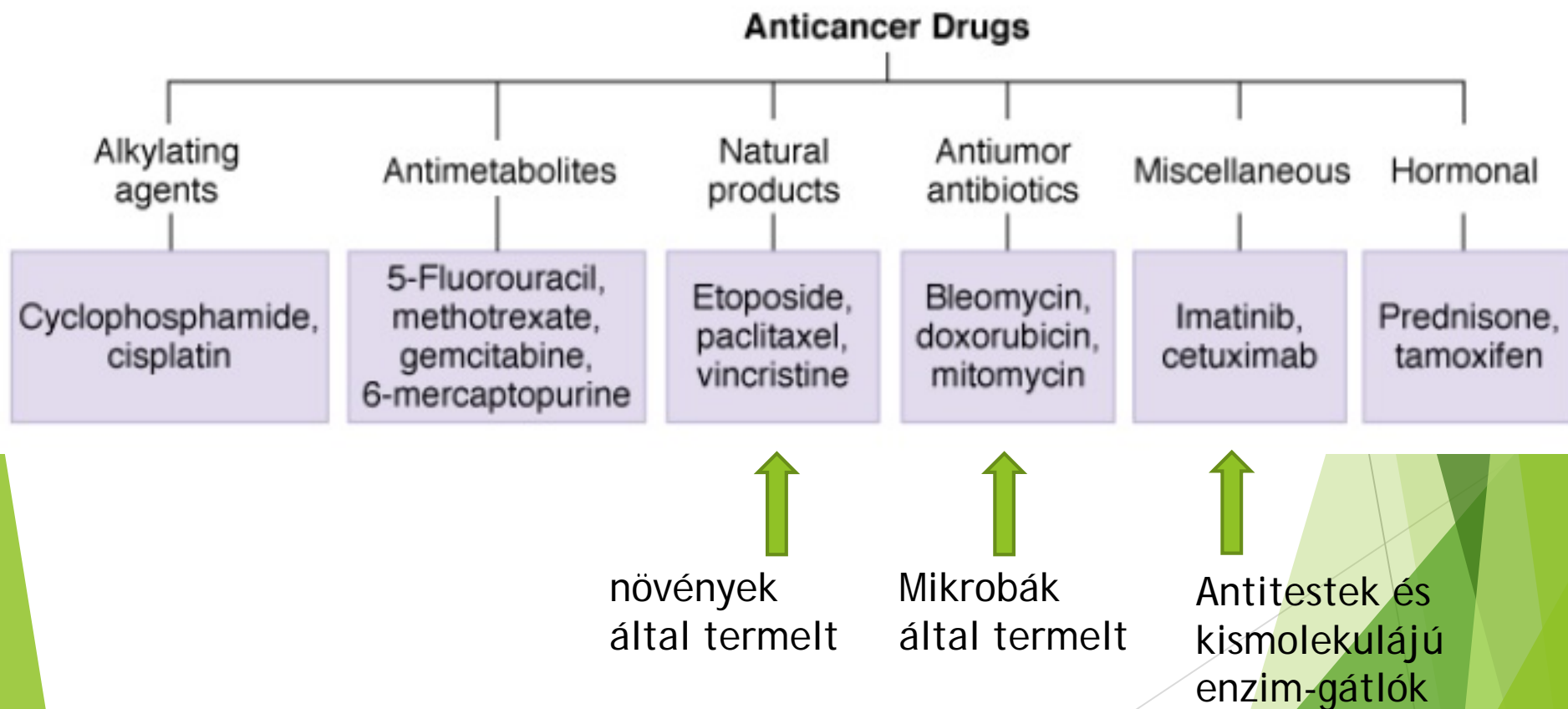
- ▶ Egyes újabb daganatellenes szerek (pl. monoklonális antitestek) nem válogatás nélkül citotoxikusak, hanem célzottan támadnak proteineket
- ▶ Monoklonális antitest+ citotoxin

Gyógyszer rezisztencia

a kemoterápia nagy problémája

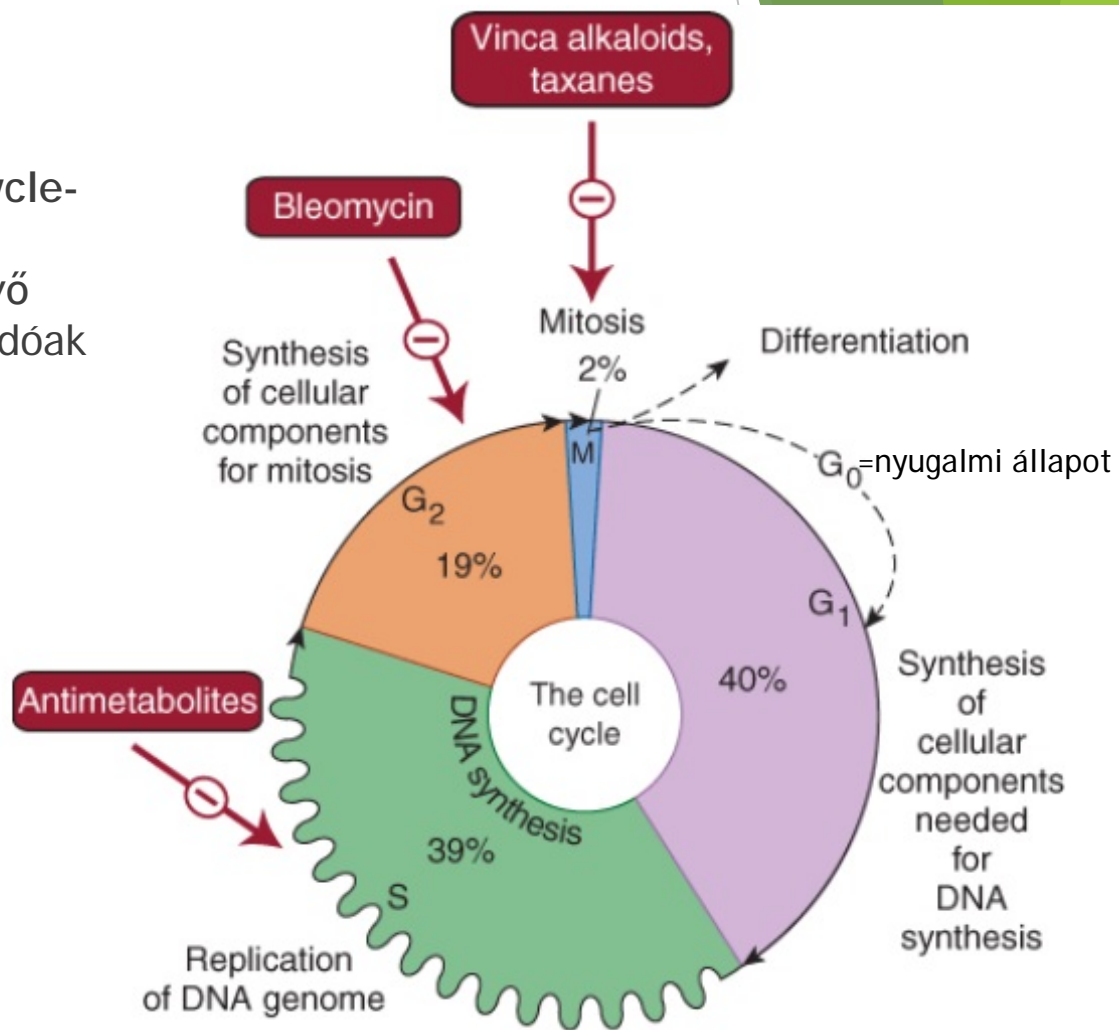
- ▶ Megnövekedett DNS-javítás
- ▶ Gyökfogó anyagok képzése (pl glutation termelés megnő)
- ▶ Célpont enzimek megváltozása
- ▶ Prodrug gyógyszer csökkent aktiválása
- ▶ Csökkent gyógyszer feldúsulás: pl. P-glycoprotein sejtfelszíni kihelyezése, expressziója nő → gyógyszer efflux transzportja megnő

Tumorellenes szerek csoportosítása



Sejtciklus és daganatellenes szerek

- ▶ **NEM sejtciklus-függő szer (Cell cycle-nonspecific (CCNS)):**
osztódó és nyugalmi állapotban lévő sejteket is támadnak (bár az osztódók érzékenyebbek).
- ▶ **Sejtciklus-függő szer (Cell cycle-specific (CCS)):**
osztódó sejtekre hatnak



Sejtciklus-függő szer (Cell cycle-specific (CCS))

- ▶ Antimetabolitok (S fázis)
- ▶ Podophyllotoxinok (topoizomeráz II gátlók) (G_1 -S fázis)
- ▶ Microtubulus gátlók (M fázis)
 - ▶ Taxanes (M fázis)
 - ▶ Vinca alkaloids (M fázis)
- ▶ Antitumor antibiotikumok (G_2 -M fázis)
(ezek nem sejtciklus-függők is (CCNS))

Tumorellenes szerek csoportosítása

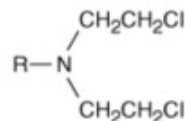
Nem Sejtciklus-függő szerek (Cell Cycle-Nonspecific (CCNS))

- ▶ Alkiláló szerek
- ▶ Platina analógok
- ▶ Antitumor antibiotikumok (ezek sejtciklus-függők is (CCS))
- ▶ Camptothecinek (topoizomeráz I gátlók)

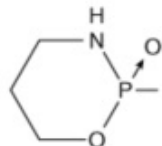
Alkiláló szerek

- ▶ nem sejtciklus függő szerek (CCNS)
- ▶ Szerkezetük tartalmaz bisz(klóretil)amin, etilén-imin, vagy nitróz-urea csoportot
- ▶ alkil-csoportjukat áthelyezik sejtes elemekre
- ▶ a DNS-alkilálás vezet a sejthalálhoz
- ▶ DNS-keresztkötéseket okoznak ezáltal gátlódik a DNS szintézis és a DNS minden funkciója

Bis(chloroethyl)amines



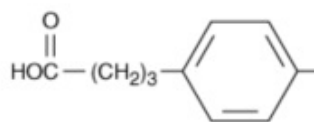
Where R is:



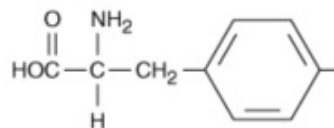
Cyclophosphamide



Mechlorethamine

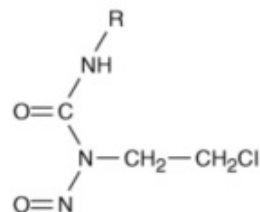


Chlorambucil



Melphalan

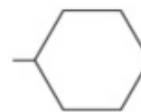
Nitrosoureas



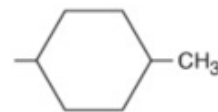
Where R is:



**BCNU
(carmustine)**

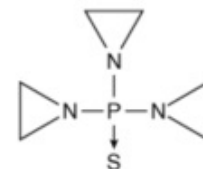


**CCNU
(lomustine)**

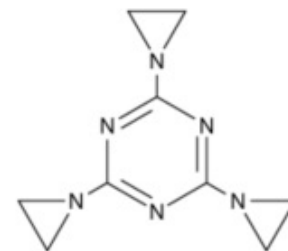


**Methyl-CCNU
(semustine)**

Aziridines

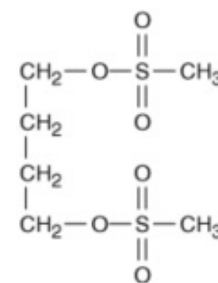


Thiotepa



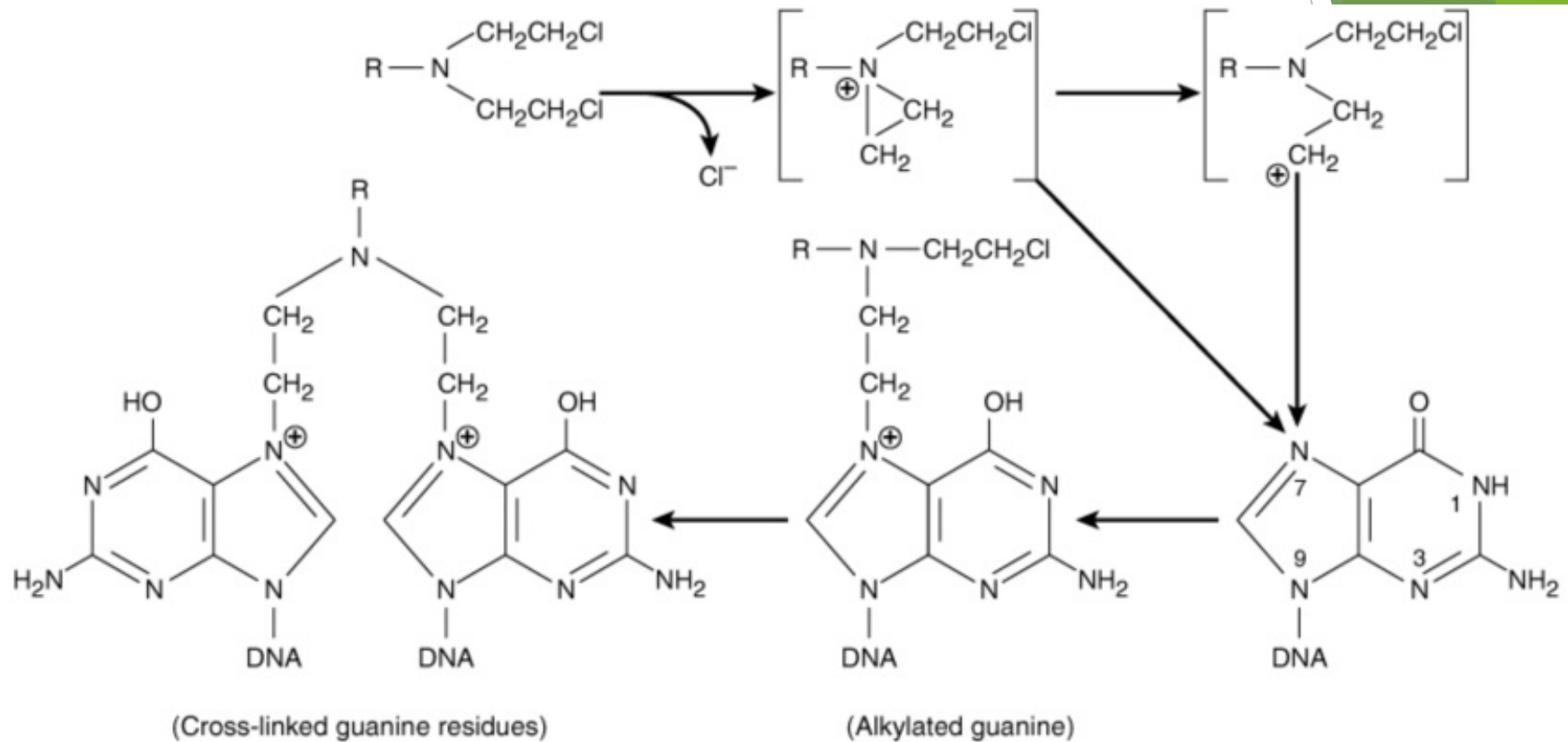
Triethylenemelamine

Alkylsulfonate



Busulfan

A DNS guaninjának alkilálási mechanizmusa



Alkiláló Szerek - Csoportosítása

- ▶ nitrogén-mustárok (chlorambucil, cyclophosphamide, mechlorethamine)
- ▶ nitróz-ureák (carmustine, lomustine)
- ▶ alkil szulfonátok (busulfan)

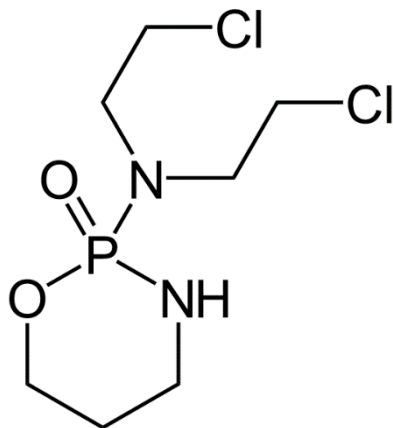
[▶ Más szerek, amik részben alkiláló szerek is pl. cisplatin (és más platina-analógok), dacarbazine, and procarbazine]



Más DNS-keresztelő szerek

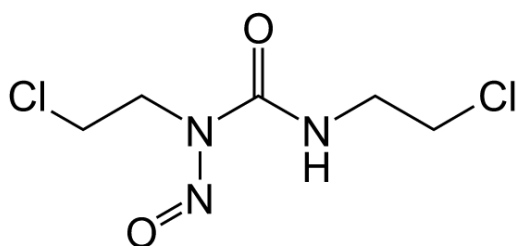
Alkiláló szerek - Ciklofoszfamid

- ▶ emlő daganat, petefészek daganat, non-Hodgkin lymphoma, krónikus limfocitás leukémia, neuroblastoma
- ▶ Rheumatoid Arthritis
- ▶ Akut Toxicitás: hányinger és hányás
- ▶ Krónikus Toxicitás: csontvelő szupresszió, hajhullás, vérzéses cystitis

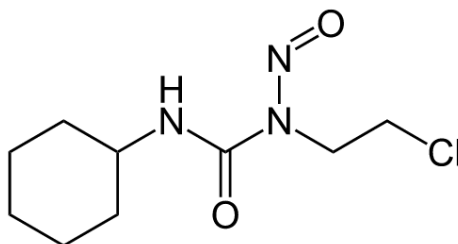


Alkláló szerek - Nitrózureák

- ▶ carmustin, lomustin
- ▶ nem keresztrezisztens más alkiláló szerekkel
- ▶ mindegyiknek biotranszformáció kell
- ▶ nagy lipid-oldékonyságúak, így átjutnak a vér-agy gáton → agyi tumorokban



carmustin

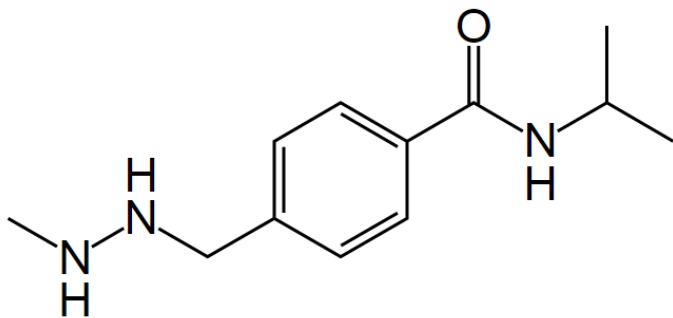


lomustin

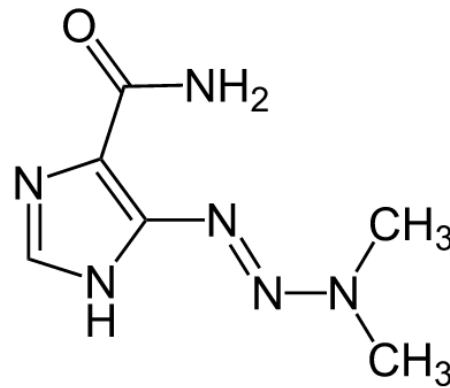
Egyéb DNS keresztkötő ágensek

- Procarbazin és dacarbazin

- ▶ Procarbazine egy reaktív szer, amiből hidrogén-peroxid keletkezik, ami szabadgyököket és DNS lánc-törést okoz
- ▶ metilálják is a DNS-t
- ▶ a legtöbb szövetbe penetrálnak, a cerebrospinalis folyadékba is
- ▶ Alkalmazás: Hodgkin és non-Hodgkin lymphoma, és agyi tumorok



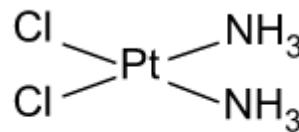
Procarbazine



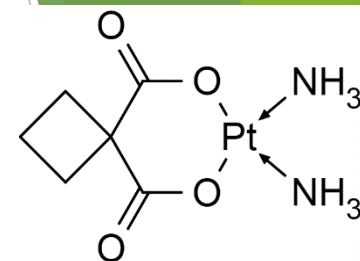
Dacarbazine

Egyéb DNA crosslinking agents - Platina Analógok

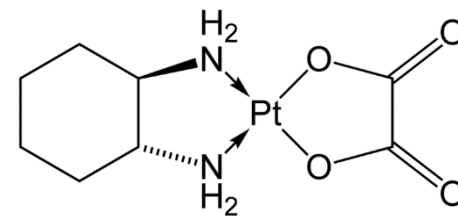
- ▶ Cisplatin, Carboplatin, Oxaliplatin
- ▶ szervetlen fém komplexek
- ▶ Hatásmechanizmus:
 - ▶ a pontos hatásmechanizmus ismeretlen, valószínűleg alkilálnak
 - ▶ gátolják a DNS funkcióit és replikációját
- ▶ Adagolás és farmakokinetika:
 - ▶ intra vénásan
 - ▶ egyeneletesen eloszlának és változatlan formában ürülnek a vesén át
- ▶ Alkalmazás:
 - ▶ Cisplatin, carboplatin: here-rákokban, húgyhólyag, tüdő és petefészek daganatokban
 - ▶ Oxaliplatin: előrehaladott vastagbél daganatokban



cisplatin



carboplatin



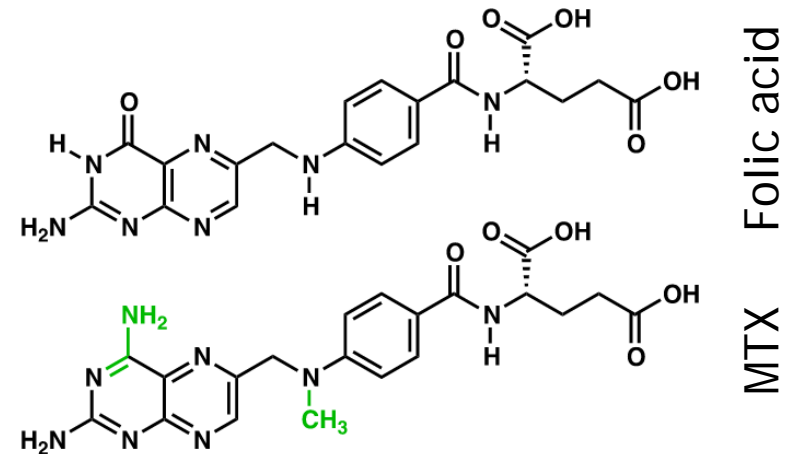
oxaliplatin

Antimetabolitok

- ▶ sejtciklus-függő szerek (CCS); elsősorban az S-fázisban hatnak
- ▶ Több szert is a DNS-szintézisben kritikus sejt-folyamatok pontos ismerete alapján tudatosan terveztek
- ▶ szerkezetileg endogén anyagokhoz hasonlóak és a következők antagonistái:
 - ▶ folsav (methotrexate),
 - ▶ purinok (mercaptopurine, thioguanine),
 - ▶ pirimidinek (fluorouracil, cytarabine, gemcitabine)
- ▶ Az antimetabolitok immunszuppresszáns hatásúak is

Antimetabolitok – Metotrexát (MTX)

- ▶ A dihidro-folát-reduktáz enzim gátlója (DHFR) → a timidilát (TS ↓), a purin nukleotidok, és aminosavak szintézisének csökkenéséhez vezet így beleszól a nukleinsav- és a fehérje metabolizmusba → ↓ DNS
- ▶ Tumor sejt rezisztencia-mechanizmusok:
 - ▶ csökkent gyógyszer felhalmozás,
 - ▶ gyx-érzékenység megváltozása
 - ▶ dihidro-folát-reduktáz aktivitás csökkenése
- ▶ hatásos:
 - ▶ choriocarcinoma, akut leukémiák, non-Hodgkin és primer KIR limfómák,
 - ▶ emlő daganat, fej- nyak-daganatok, húgyhúlyag daganat
- ▶ A metotrexát DMARD szer is = rheumatoid arthritis-ben is



Antimetabolitok-

6-Mercaptopurin (6-MP) és 6-Thioguanin (6-TG)

- ▶ ezek purin antimetabolitok
- ▶ Mindkét szert a hypoxantin-guanin foszfo-ribozil-transzferázok (HGPRTase) aktiválják → toxikus nukleotidokká → számos purin-metabolizmus-enzimet gátolnak
- ▶ Rezisztencia: HGPRTase aktivitás csökkenés
- ▶ alkalmazás főleg:
 - ▶ akut leukémiák és krónikus myeloid leukémia
- ▶ Azathioprin (AZT, lásd RA szeminárium) a 6-MP prodrug-ja → egy DMARD

Antimetabolitok-

5-Fluorouracil (5-FU)

- ▶ a sejtekben 5-fluoro-2'-dezoxiuridin-5'-monofoszfát (5-FdUMP) lesz belőle → timidilát szintázt gátol → timin-hiányos sejthalált indukál
- ▶ 5-fluorouridin-5'-trifoszfáttá (5-FUTP) is alakul
- ▶ Az FdUMP beépülése a DNS-be gátolja a DNS működését és szintézisét
- ▶ ugyanígy az FUTP az RNS-be épül be és gátolja az RNS-működést és feldolgozást
- ▶ Tumorsejt rezisztencia-mechanizmsok:
 - ▶ csökkent aktiváció
 - ▶ megnövekedett timidilát szintáz aktivitás
 - ▶ az enzim csökkent gyógyszer-érzékenysége
- ▶ alkalmazás:
 - ▶ húgyhólyag-, emlő-, vastagbél-, végbél-, fej- és nyak-, máj- és petefészek- daganatokban

Tumorellenes növényi hatóanyagok

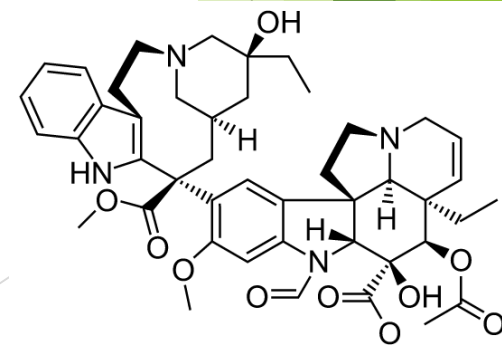
- ▶ ezek lehetnek sejtciklus-függő (CCS) vagy független (CCNS) szerek
- ▶ vinca alkaloidok (vinblastin, vincristin, vinorelbin)
- ▶ podofillotoxinok (etoposid, teniposid)
- ▶ kamptotekinek (topotecan, irinotecan)
- ▶ taxánok (paclitaxel, docetaxel)

Tumorellenes növényi hatóanyagok- Vinblastin, Vincristin, és Vinorelbin

- ▶ ezek az ún. **vinca alkaloidok**
- ▶ A tubulin dimerek mikrotubulussá való összeépülését gátolják → gátolják a mitotikus orsó képződését
- ▶ elsősorban a sejtciklus M-fázisában hatnak
- ▶ parenterálisan alkalmazzák
- ▶ legtöbb szövetbe penetrál kivéve a cerebrospinális folyadékba
- ▶ **Vincristin:** akut leukémiákban, limfómákban, Wilms-tumorban, és neuroblastomában
- ▶ **Vinblastin:** limfómákban, neuroblastomában, here daganat, és Kaposi szarkómában
- ▶ **Vinorelbin:** nem-kissejtes tüdőrák és emlő daganat



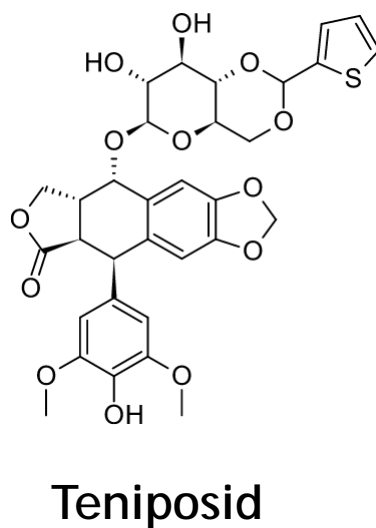
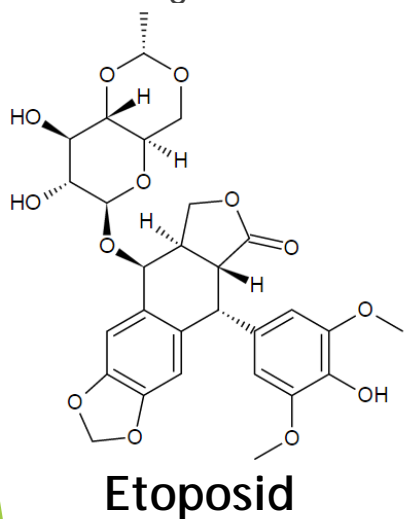
Catharantus roseus
(korábban
Vinca roseus)



vincristine

Tumorellenes növényi hatóanyagok - Etoposid és Teniposid

- ▶ Etoposid, a podophyllotoxin félszintetikus származéka,
- ▶ gátolja a topoizomeráz II-t → DNS-töréseket indukál
- ▶ Etoposide a legaktívabb a késői S és korai G₂ fázisokban
- ▶ Teniposid egy analóg nagyon hasonló farmakológiai tulajdonságokkal
- ▶ alkalmazás: kombinációs terápiás protokollokban limfómákban, tüdő, ivarsejtes, és gyomor daganatokban



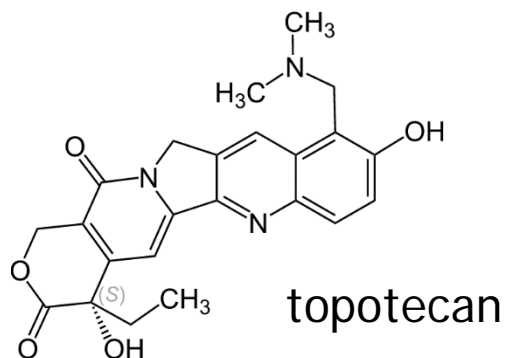
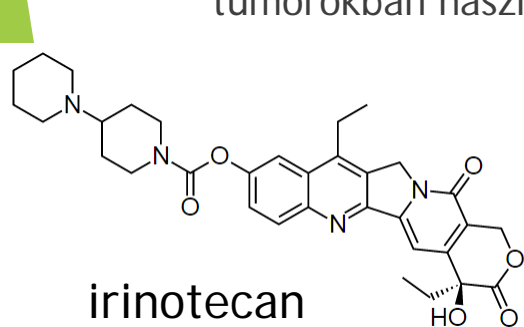
Podophyllum peltatum

Topoizomerázok

- ▶ A különbség a Topoizomeráz I és II között:
 - ▶ I a DNS egyik szálát hasítja,
 - ▶ II a DNS mindkét szálát hasítja
- ▶ Topoizomeráz I a transzkripcióban, replikációban, rekombinációban, mitózisban vesz részt;
- ▶ Topoizomeráz II a DNS lazításában vesz részt

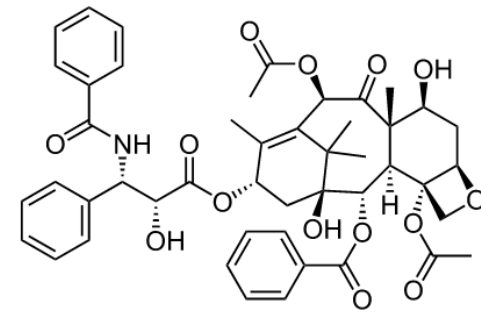
Tumorellenes növényi hatóanyagok – Topotecan és Irinotecan

- ▶ Ezek kamptotekin analógok .
A kamptotekint a kínában honos *Camptotheca acuminata* („boldog fa”) kérgéből és fájából izolálták
- ▶ Topoizomeráz I gátló → DNS károsodást okoz
- ▶ Ez az enzim egyszálú DNSt hasít és távolít el a DNS-repair folyamata alatt
- ▶ az Irinotecan egy prodrug
- ▶ A Topotecan-t másodvonalbeli terápia előrehaladott petefészek rákban és kis sejtés tüdőrákban használják
- ▶ Az Irinotecan-t metasztatikus colorectalis tumorokban használják

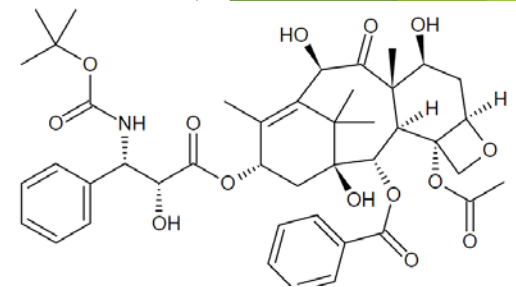


Tumorellenes növényi hatóanyagok - Paclitaxel és Docetaxel

- ▶ Ezek az ún. taxánok
- ▶ A Paclitaxel és a docetaxel a mitotikus orsóval interferálnak
- ▶ Máshogy hatnak, mint a vinca alkaloidok, mert ezek a tubulin monomerek szétszerelődését gátolják
- ▶ alkalmazás: i.v.
- ▶ Mell-, colorectalis, tüdő- petefészek-, máj-, vese-, gyomor-, fejk-nyak-dagantokban és melanómában



paclitaxel



docetaxel



Taxus baccata

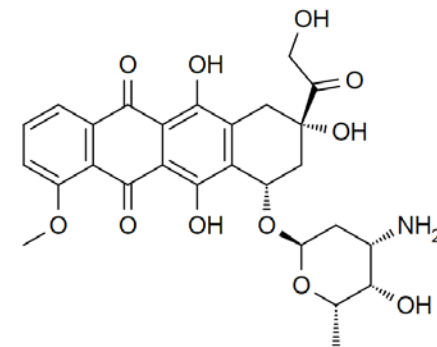


Antitumor Antibiotikumok

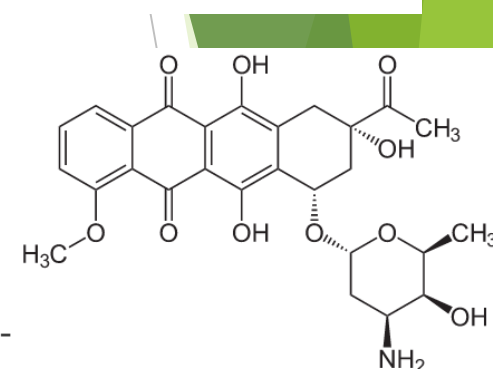
- ▶ Ide tartoznak:
- ▶ antraciklinek (doxorubicin, daunorubicin, idarubicin, epirubicin, mitoxantrone)
- ▶ Bleomycin
- ▶ mitomycin

Antitumor Antibiotikumok - Antraciklinek

- ▶ doxorubicin, daunorubicin, idarubicin, epirubicin, mitoxantrone
- ▶ Egyszerre sejtciklus-függő és -független szerek (hatásmechanizmustól függően)
- ▶ interkalálódnak a bázispárok közé és szabadgyököket képeznek (sejtciklus-független hatás), gátolják a topoizomeráz II-t (sejtciklus-függő hatás),
- ▶ Gátolják az RNS és DNS szintézist és DNS szálhasadást okoznak
- ▶ membrán-károsodás is bekövetkezik
- ▶ A Doxorubicint és a daunorubicint i.v. alkalmazzák
- ▶ **Doxorubicin:** Hodgkin és non-Hodgkin limfómák, myelómák, szarkómák, és emlő-, tüdő-, petefészek-, és pajzsmirigy daganatokban
- ▶ **daunorubicin:** akut leukémiákban



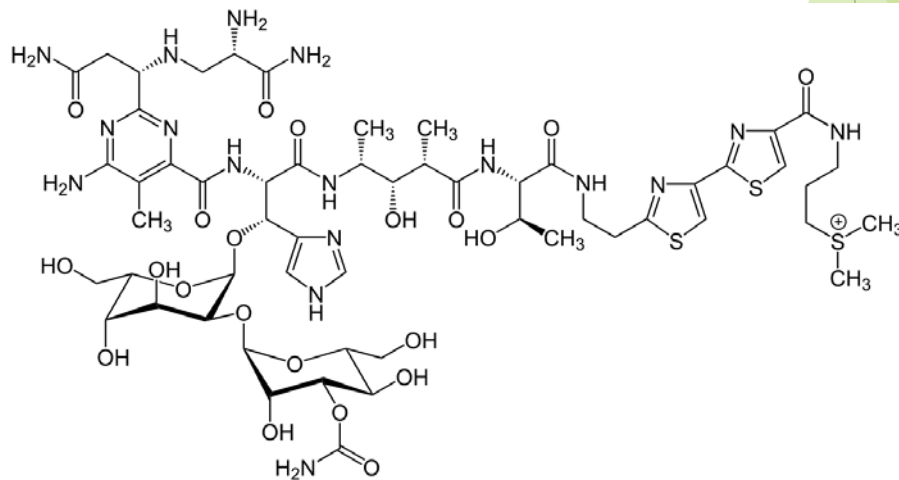
doxorubicin



daunorubicin

Antitumor Antibiotikumok - Bleomycin

- ▶ A Bleomycin glikopeptidek keveréke amelyek szabadgyököket képeznek, amik DNS-hez kötődnek, száltöréseket okoznak, és gátolják a DNS-szintézist
- ▶ DNS-be interkalálódik gátolva a funkcióit
- ▶ A Streptomyces verticillus baktérium termeli
- ▶ A Bleomycin sejtciklustól független szer
- ▶ parenterálisan alkalmazzák
- ▶ Hodgkin limfóma és here daganatok kezelési protokolljának része

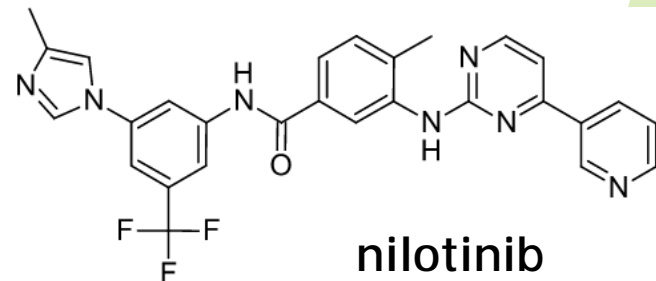
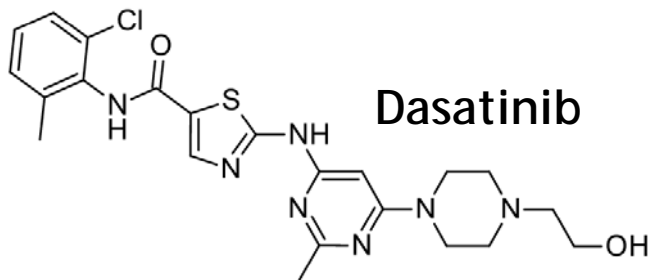
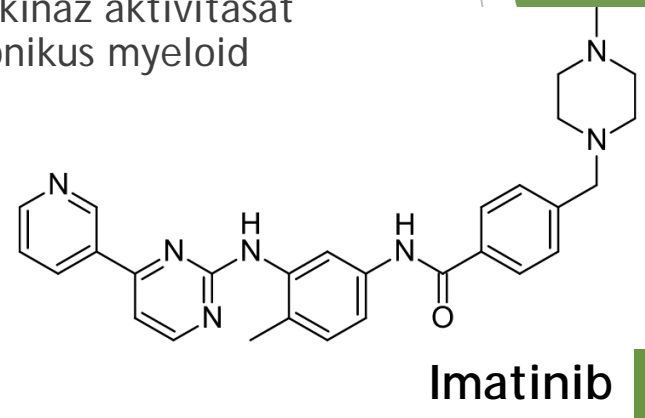


Egyéb tumorellenes szerek

- ▶ Két fő típus:
 - ▶ Tirozin-kináz gátlók ("-nib")
 - ▶ nem-receptor tirozin-kináz gátlók (tirozin-kináz aktivitású enzimek gátlószerei)
 - ▶ Receptor tirozin-kináz gátlók
 - ▶ daganat-immunterápiás monoklonális antitestek („-mab”) (=fehérjék (immunglobulinok))

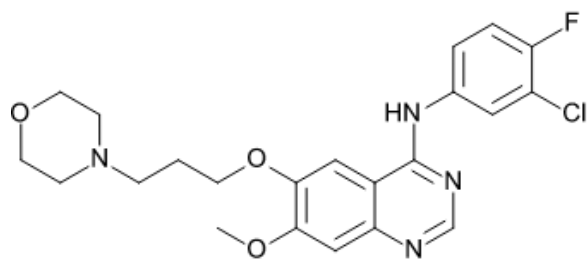
Egyéb tumorellenes szerek - Tirozin-kináz gátlók

- ▶ Az **Imatinib** egy szelektív daganatellenes szer, tudatos fejlesztés eredménye egy konkrét onkogén ellen
- ▶ A ***bcr-abl*** onkogén fehérje termékének tirozin-kináz aktivitását gátolja; ez az enzim gyakran expresszálódik krónikus myeloid leukémiában (CML)
- ▶ alkalmazás:
 - ▶ CML
 - ▶ gasztrointesztinális tumorokban
- ▶ Rezisztencia: *bcr-abl* gén mutációja miatt
- ▶ Toxicitás:
 - ▶ hasmenés, izomfájdalom, folyadék-retenció, és pangásos szívelégtelenség.
- ▶ **Dasatinib** és **nilotinib** újabb tumorellenes kináz-gátlók.

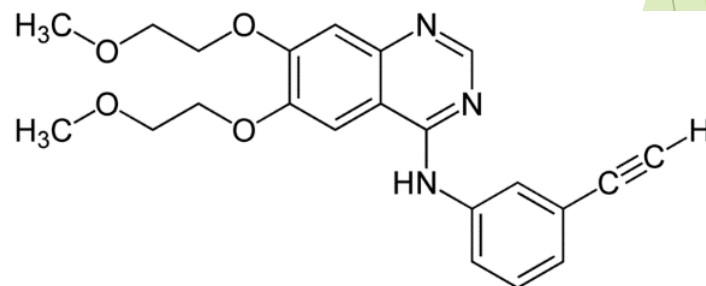


Egyéb tumorellenes szerek - receptor Tirozin-kináz gátlók

- ▶ A Gefitinib és erlotinib
- ▶ kismolekulás gátlók az EGFR tirozin-kináz doménja ellen (az EGFR egy „receptor-tirozin-kináz”)
- ▶ gefitinib: bizonyos mell, tüdő és egyéb rákos megbetegedések esetén
- ▶ erlotinib: nem kissejtes tüdőrák (NSCLC), hasnyálmirigyrák és számos más típusú rák



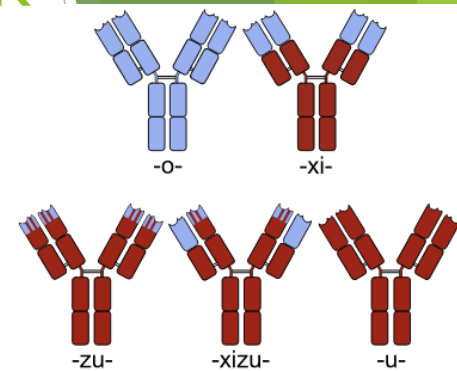
gefitinib



erlotinib

Egyéb tumorellenes szerek - Növekedési Faktor Receptor gátlók

- ▶ **Trastuzumab (Herceptin®)**, monoklonális antitest, az epidermális növekedési faktor sejtfelszíni HER-2/neu receptora (EGFR) ellen HER-2-pozitív mellrákban használják.
- ▶ **Cetuximab** egy kiméra monoklonális antitest (fúziós protein), az EGFR ellen. Indikáció: metasztatikus vastag- és végbélrák, metasztatikus nem kissejtes tüdőrák és fej- és nyakrák kezelésére
- ▶ **Panitumumab** teljesen humanizált monoklonális antitest (ez is fúziós protein), az EGFR ellen; i.: metasztatikus vastag- és végbélrák
- ▶ **Bevacizumab** egy monoklonális antitest a vascular endothelial growth factor (VEGF) ellen → megakadályozza, hogy receptorához kötődjön; indikáció: i.v. a vastagbélrák, a tüdőrák, a glioblasztóma és a vese-sejt karcinóma; szembe adott injekcióként időskori makula degenerációban



kiméra (jobb felül),
humanizált (bal alul)
és kiméra/humanizált
(alul középen)
átmenetek a kettő
között
Barna=emberi
kék=nem-emberi



Trastuzumab
Fab region (cyan)
binding HER2/neu (gold)

Egyéb tumorellenes szerek - Rituximab

- ▶ **Rituximab** monoklonális antitest,
- ▶ a non-Hodgkin-limfóma sejtek felületi proteinjéhez kötődik
 - ▶ komplement-mediált lízist,
 - ▶ direkt citotoxicitást és
 - ▶ apoptózist okoz
- ▶ Alkalmazás: konvencionális daganatellenes szerekkel együtt kombinációban (pl. ciklofoszfamid + vincristin + prednisone) kismértékű limfómákban.
- ▶ Mellékhatások:
 - ▶ hiperszenzitivitási reakciók és csontvelő szuppresszió.

Egyéb tumorellenes szerek - Interferonok

- ▶ Az Interferonok (IFNs) citokinek: endogén glycoproteinek
- ▶ hatás: tumorellenes, immunszuppresszív, és antivirális hatás
- ▶ az **Alpha-interferonok** alkalmazása:
 - ▶ hajas sejtes leukémia,
 - ▶ krónikus myeloid leukémia kezdeti szakaszában és
 - ▶ T-sejtes limfómák
- ▶ Toxikus hatások:
 - ▶ csontvelő szupresszió
 - ▶ neurológiai zavarok

Egyéb tumorellenes szerek - Aszparagináz

- ▶ Az aszparagináz egy enzim, ami a szérumban aszparagin szintjét csökkenti;
- ▶ Használat:
 - ▶ T-sejtes auxotróf daganatokban használják (leukémiák, limfómák)
 - ▶ amiknek exogén aszparagin kell a növekedéshez.
- ▶ alkalmazás: i.v.
- ▶ mellékhatások:
 - ▶ hiperszenzitivitás
 - ▶ akut hasnyálmirigy gyulladás, és vérzés.

Hormonális daganatellenes szerek - Glükokortikoidok

- ▶ A Prednisone a kemoterápiára leggyakrabban használt glükokortikoid
- ▶ széles körben használják kombinációs terápiákban leukémiákra és limfómákra.

Hormonális daganatellenes szerek - Nemi Hormon Antagonisták (SERM szerek)

- ▶ Tamoxifen, raloxifene, clomifene ún. szelektív ösztrogén-receptor modulátorok (SERM),
- ▶ hatásmechanizmus:
 - ▶ meggátolják az ösztrogén bekötődését receptorához ÉS
 - ▶ különböző hatásúak különböző szövetekben (=szelektívek), így szelektíven gátolhatják vagy stimulálhatják az ösztrogén-receptorokat a különböző szövetekben.
- ▶ Alkalmazás:
 - ▶ Ösztrogén-agonistaként csontokban
→ csonttritkulás ellen (raloxifen, clomifen)
 - ▶ ösztrogén-receptor gátlása ösztrogén-érzékeny daganatokban (pl. emlőben)
→ receptor-pozitív emlő daganatokban és megelőzésként (emlő daganatra) magas rizikójú nő betegekben

Hormonális daganatellenes szerek

- Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) Analógok

- ▶ a Leuprolid, goserelin, és nafarelin GnRH agonisták,
- ▶ alkalmazás:
hatásosak prosztata daganatokban
- ▶ meggátolják az LH és az FSH felszabadulását