

TUMORELLENES ANTIBIOTIKUMOK

A rák gyógyszeres kezelése nem megoldott - néhány antibiotikum segíthet átmenetileg. Nincs igazán jó és egyértelmű terápiája, alternatívák:

- sebészeti beavatkozás
- besugárzás
- kemoterápia

A kemoterápiás gyógyszerek nagy része szintetikus, a fermentációsan gyártott „antibiotikumok” részaránya kb 10 %. Veszélyes, és emiatt drágán előállítható anyagok, bár az igényelt mennyiség is kevesebb összehasonlítva más antibiotikumokkal

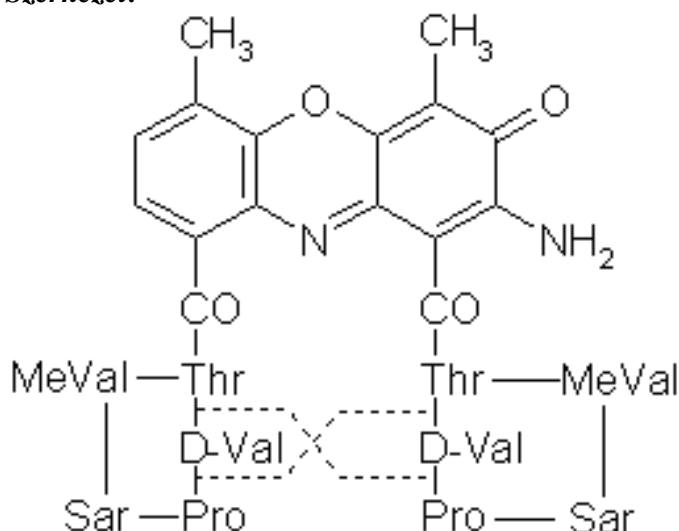
Nem igazán antibiotikumok, mert nem egy patogén mikroorganizmus elpusztítására szolgálnak (a emberi szervezet károsítása nélkül), hanem az emberi szervezet egyes sejtjeit célozzák - citosztatikumok.

Közös tulajdonságaik:

- citosztatikusak (humán sejtek osztódását gátolják)
 - a DNS-sel lépnek kölcsönhatásba valamilyen módon
 - gyorsan osztódó szövetekre hatnak elsősorban, ezért károsítják a daganatokon kívül:
 - a vérképző szerveket
 - ivarsejteket
 - hajhagymákat
 - nyálkahártyákat
 - immunrendszert
 (az idegsejtek felnőtt korban már nem osztódnak, ezeket alig károsítják)
 - alacsony a terápiás indexük (legkisebb toxikus adag/legkisebb hatásos adag)
- a hatás szerinti csoporton belül 5 fő szerkezeti csoport

AKTINOMICINEK

Szerkezet:

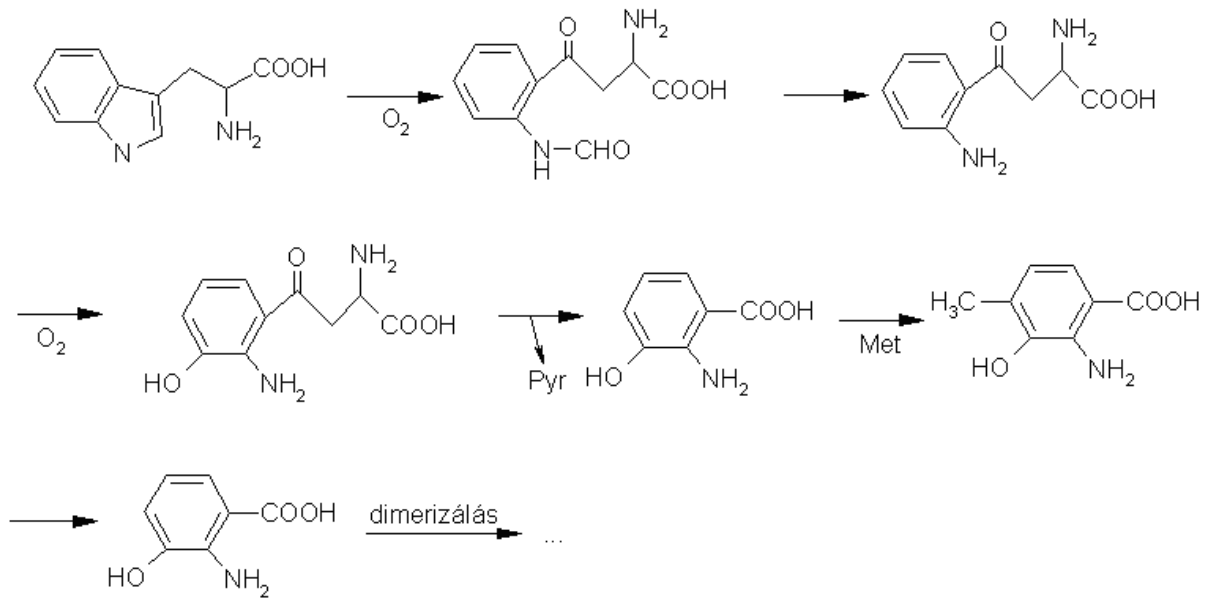


MeVal = metilvalin

Sar = szarkozin

fenoxazin-peptidek, kinoid szerkezet
 → színesek (ez itt vörös)
 oxigén-, szabad gyök-, fény- és hőérzékeny

oldhatóság: vízben, alkoholban jó, éterben rossz

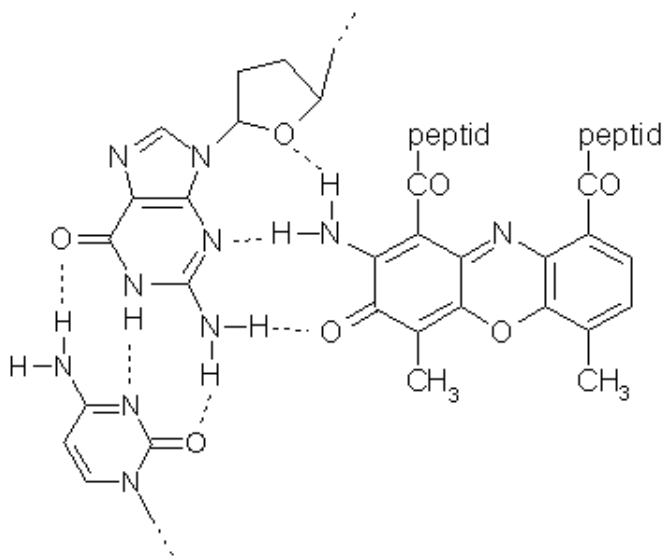
Bioszintézis:

A két ciklopeptid tiotempláton képződik (ld. ciklopeptid antibiotikumok), a fenoxazin váz a triptofán bomlástermékeiből képződik, két egyforma vegyület dimerizálásával.

Előállítás:

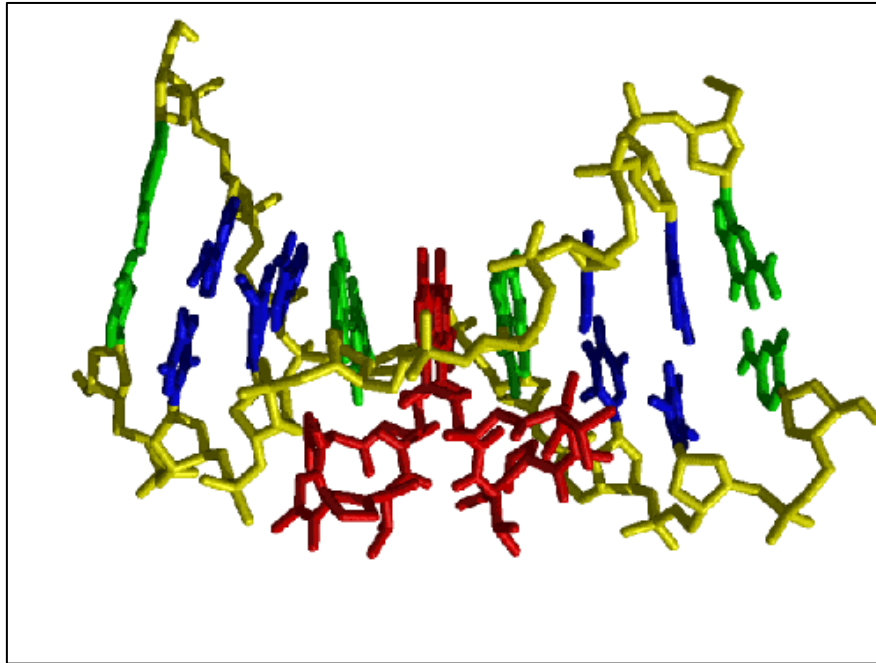
fermentációval,

Igen veszélyes anyag, a gyártásnál és feldolgozásnál végig teljesen zárt technológia (CONTAINMENT). A készülékeket csak ártalmatlanító tisztítás után szabad megnyitni, minden elmenő anyagot helyben ártalmatlanítani kell. A technológia végén, a kristályos anyag mozgatásánál, kiszerezésénél a dolgozókat szigetelik el - „úrhajós” védőruhában dolgoznak.

Hatás:

A DNS-hez kötődik (guaninhoz) 3 db H-híd, + a peptidek a cukorfoszfát láncokhoz kötődnek (4 db H-híd)

Gátolja a transzkripciót, erősen az RNS-re, kevésbé a DNS-re



A két guanin közé illeszkedik, a fenoxazin váz síkja párhuzamos a guaninok síkjával

Piros: aktinomicin
Zöld: G+C pár
Kék: A+T pár
Sárga: cukor-foszfát lán-
cok

Felszívódás:

pora bőrön át vagy belélegezve is felszívódik

Toxicitás:

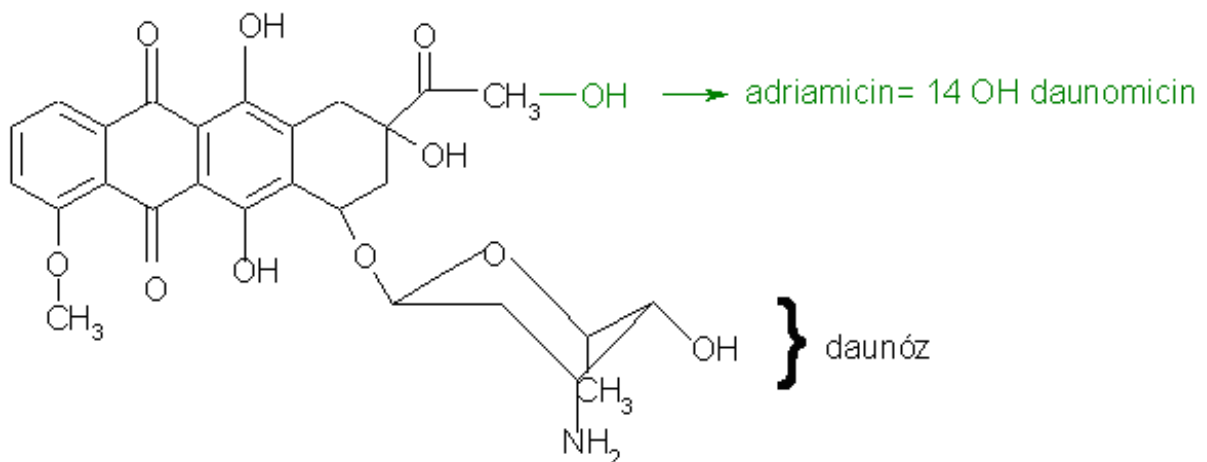
vörös csontvelő működését károsítja, gyomor és bélpanaszok, veseműködési zavart is okozhat (reverzibilis)

ANTRACIKLINEK

DAUNOMICIN, ADRIAMICIN

Str. peuceuticus, 1963, 1969

Szerkezet:



Tulajdonságok:

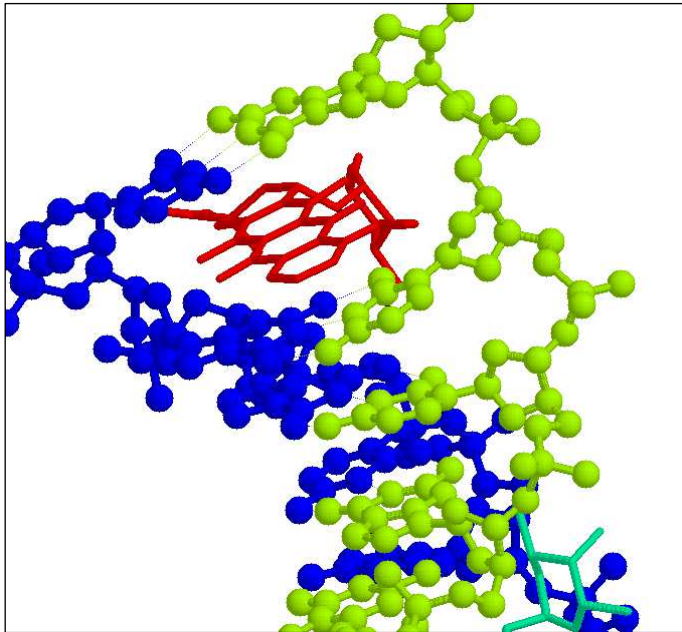
vörös kristályos anyag
 sóképzésre hajlamos → hidrokloridját (.HCl) hozzák forgalomba
 maró, hólyaghúzó anyag
 kémiai módosítással létrehozott származékainak hatása mind gyengébb

Bioszintézis:

Analóg a tetraciklinekkel, poliketid típusú, acetyl-CoA-kból épül fel.

Előállítás:

fermentációval

Hatás:

A DNS láncok közé ékelődik, a cukor a dezoxiribóz-foszfát láncokhoz köt. (daunóz + dezoxiribóz),
 60-100 bázispár / AB molekula
 Gátolja a transzkripciót RNS-re, DNS-re, különösen az rRNS-re
 Gátolja a DN-ázok működését is

Hatásspektrum:

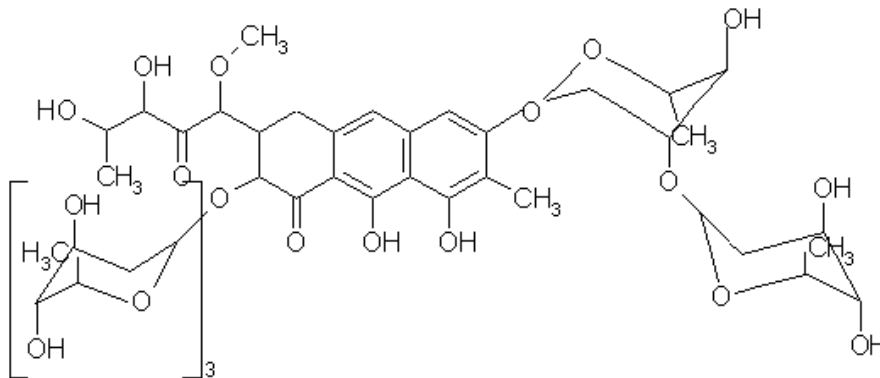
leukémia, szarkómák, Hodgkin-kór, stb.

Toxicitás:

Az általános + szívizom, szív működés (tachycardia, arytmia)
 Ha a bőrre kerül, hólyaghúzó hatású (másodfokú égéshez hasonlító tünetek: hólyagok stb.)
 Az Adriamicin kevésbé toxikus

Felhasználás:

infúzióban, erősen hígítva, mert a beadás helyén is károsítaná a szöveteket.
 terápiás index kicsi

CHROMOMICINEK**MITRAMICIN***Str. argillaceus, Str. tanashiensis, 1962***OLIVOMICIN***Str. olivoreticuli, 1962***Szerkezet:****(M)**

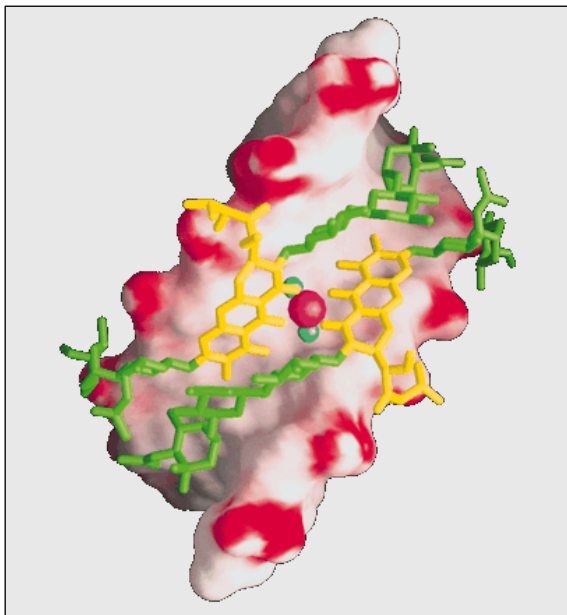
Az aglikon (cukor nélküli rész) = chromomicin
+ 5 db mikaróz

Tulajdonságok:

sárga, kristályos anyag

pH=4 alatt hidrolizál

kétértékű ionokkal kelátot képez, Ca, Mg rendben van, de a nehezebb fémekkel alkotott kelátja oldhatatlan ezért biológiailag inaktív.

Hatás:

Egy Mg ionnal dimert alkot, ez illeszkedik be a DNS láncok közé.

Ez is a guaninhoz kötődik.

4 bázispárnnyi hosszan fedi le a DNS-t.

Ggátolja a transzkripciót DNS-re és RNS-re egyaránt, de a reverz transzkriptázokat nem.

Hatásspektrum:

malignus hypercalcaemia ellen → leviszi a Ca^{2+} szintet → zavarja a véralvadást

Toxicitás:

az általános + máj- és veseműködési zavarok

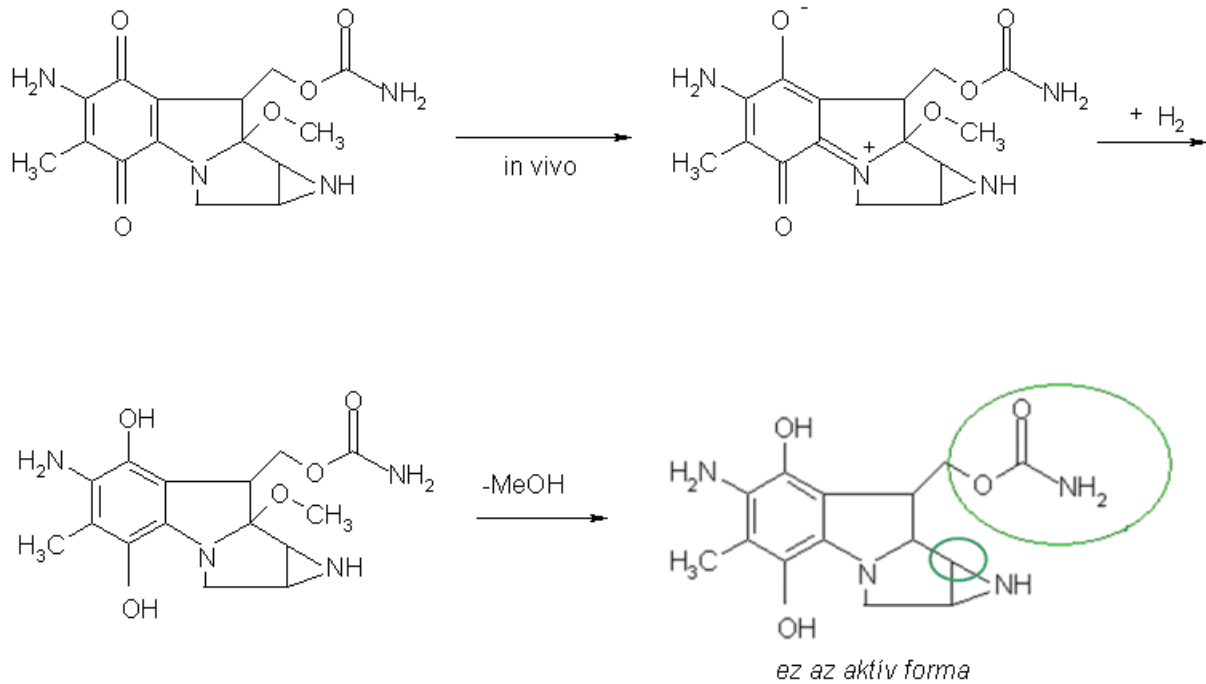
Felhasználás:

infúzióban, terápiás indexe kicsi

MITOZÁNOK MITOMICIN C

Str. caespitosus, 1956

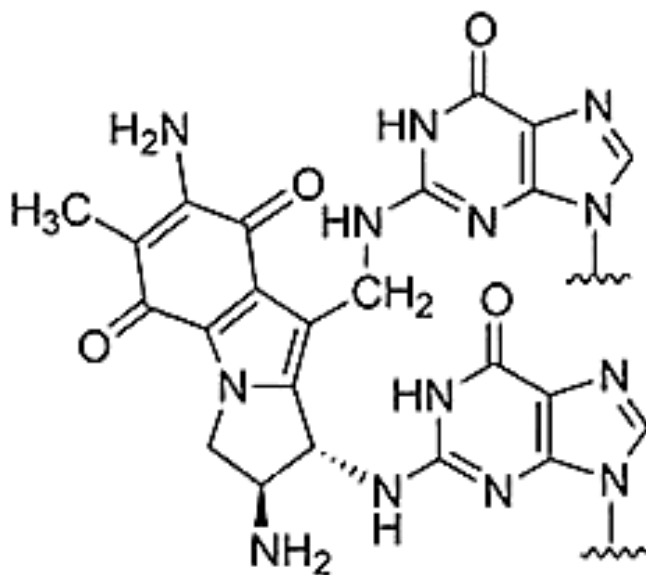
Szerkezet:



Tulajdonságok:

Kinon → vörös, → bomlékony, oxidáló hatásra, fényre érzékeny
kristályos anyag alkoholban jól oldódik, vízben alig

Hatás:



a sejtben alakul át az aktív formává
alkilezi a DNS-t = kovalensen összeköti a
két láncot → nincs kiírás
(irreverzibilis pontmutációt okoz)

Toxicitás:

általános + bőrkiütést okoz a bőrhámra
kerülve

Alkalmazás:

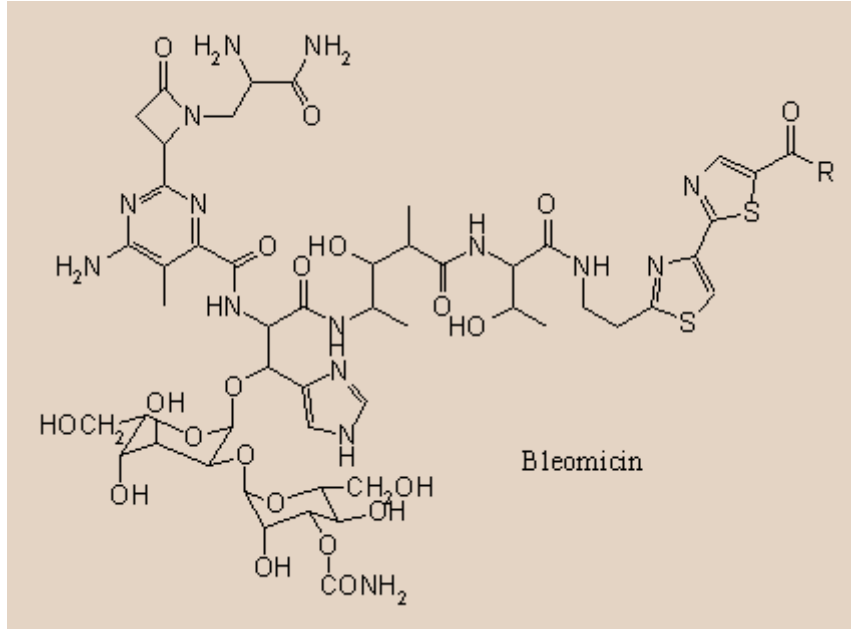
emésztőcsatorna rákjai, pikkelysömör,
melanómák [csúnya bőrelváltozások,
áttétek] ellen
intravénás injekcióban

GLÜKOPEPTIDEK

BLEOMICIN

Str. verticillus, 1956

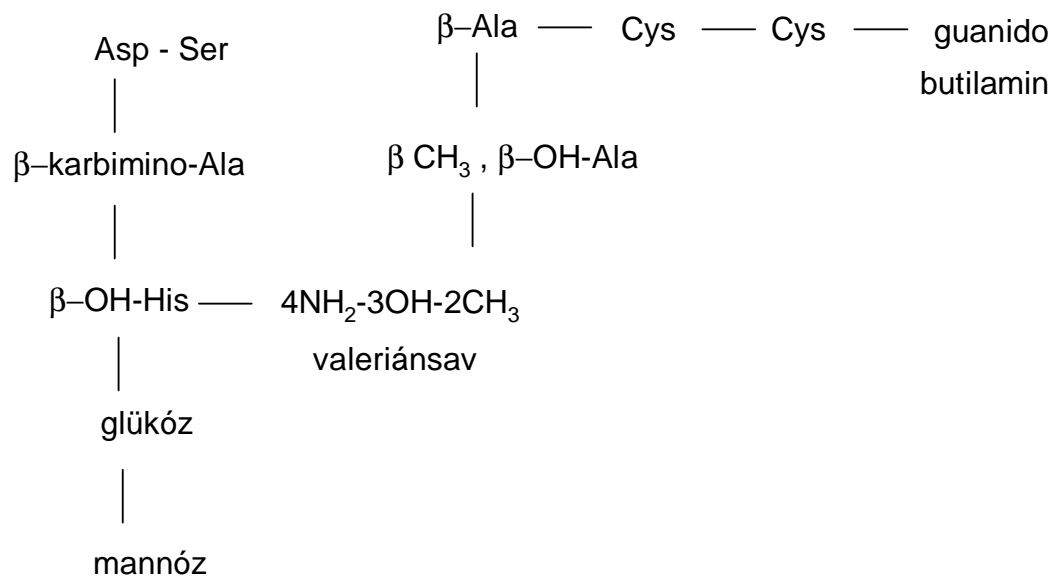
Szerkezet:



Oligopeptid, egy heteroaromás gyűrűvel, és két cukor egységgel.

Az egyes aminosavak nehezen ismerhetők fel, a bioszintézisből látszik, hogy szokatlan elemekből áll.

Bioszintézis:



Tulajdonságok:

krémszínű kristályok

higroszkópos

vízben jól oldódik

redox érzékeny

-SH vegyületek, H₂O₂, aszkorbinsav, nehézfémionok inaktiválják**Hatás:**

Beilleszkedik a DNS kettős spirál kisebbik hajlatába

Gátolja a timidin beépülését a DNS-be

Jelenlétében a DNS fragmentálódik

Alkalmazás:

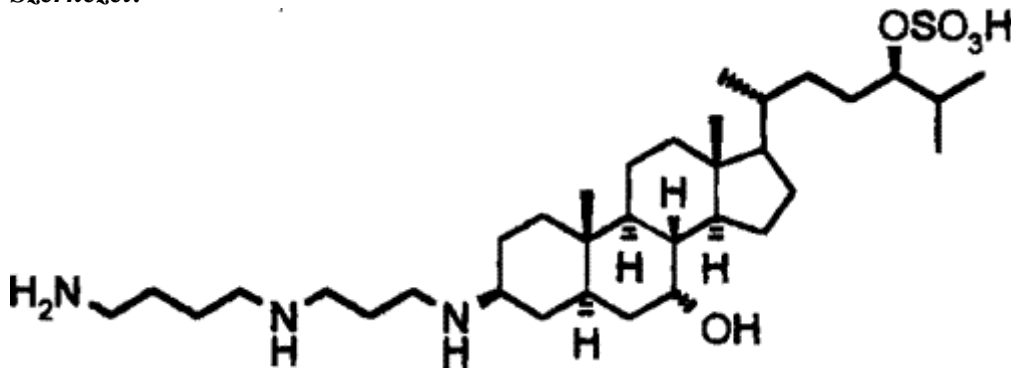
csak parenterálisan

nincs immunszuppresszív hatása ← a nyirokszövetek enzimek lebontják - de nem is alkalmazható a nyirokrendszer tumorjai ellen.

AMINOSZTEROLOK
SQUALAMIN

Telejesen más eredet, szerkezet, támadáspont.

1992-ben izolálták a Squalus acanthias (cápa fajta) májából. (felfedezés alapja: a porcos halak - így a cápák - között nagyon ritka a tumor. Keresték a védettség okát.

Szerkezet:**Tulajdonságok:**

vízoldható, ellenálló molekula, mint a szteroidok általában

Bioszintézis:

epealkoholokhoz hasonló, poliamin módosítással, prekurzorként szerepelhetnek a szteroidalkoholok.

Előállítás:

szintetikus

Hatás:

Közvetlenül gátolja az endothel (érfal) sejtek aktivációját, mozgását és szaporodását így a tumor vérellátását csökkenti (a tumornak a gyors szaporodáshoz megfelelő vérellátással kell rendelkeznie)

mikroba-, tumor-, angiogenezis (érfal regeneráció, különböző növekedési faktorok hatására) gátló hatású

Hatásspektrum:

Gliómák (agydaganat), kóros érfalnövekedés okozta betegségek (rák, diabeteszes retinopátia (vaksághoz vezethet), fibrodysplasia ossificans progressiva (genetikai betegség: a nagyobb izmokban folytatódik a csontok képzése ez mozgáskorlátozottsághoz vezet)), tüdőrák, petefészekrák, egyéb tumorok, melanóma, mell-, agyrák

Felhasználás/Alkalmazás:

Kemoterapikumokkal (pl. Cytosan) kombinálva, de még csak klinikai vizsgálatokban (2000)