# كلية الصيدلة

## محاضرات كيمياء العقاقير – السنة الثالثة

## المحاضرة الثانية عشر

## العقاقير الحاوية على مضادات الأورام

## Les drogues à des anti-cancérigènes

أ. د. عزيزة أبراهيم يوسف

# مضادات الأورام النباتية
# Les anti-cancérigènes phytiques

العقاقير المضادة للسرطان

1. مقدّمة/ التعريف
2. الأعراض
3. الأسباب
4. الأنواع
5. العلاج
6. الأنتشار / والوقاية
7. أمثلة نباتية

# مضادات الأورام النباتية / ١. مقدّمة/ التعريف:

➢ورم Tumor: يحدث جرّاء خلل بالنظام المتكامل للانقسام الخلوي الطبيعي،

➢يُوجود نوعين:

١. الورم الحميد: يُغلّف بنسيج ليفي+ غير قابل للانتشار+ لا يعود غالباً للظهور بعد الإزالة بالجراحة

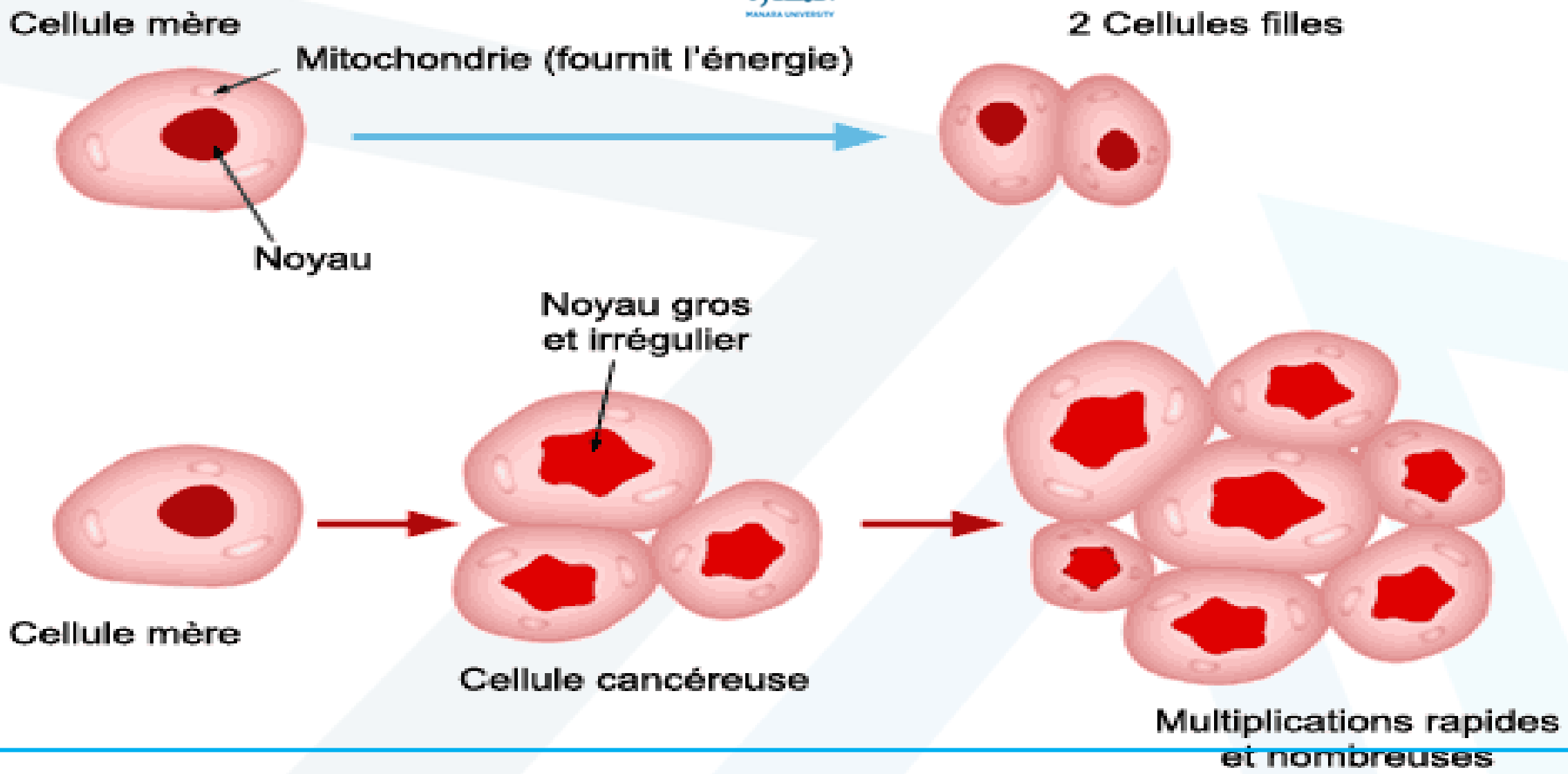
٢. الورم الخبيث: مصطلح يصف الأمراض التي تتميّز :

✓بالنمو والانقسام بدون حدود لخلايا الجسم

✓قدرة هذه الخلايا على غزو الأنسجة الطبيعية المجاورة وتدميرها

✓انتقال للأنسجة البعيدة عن طريق الدم أو الجهاز الليمفاوي

# مضادات الأورام النباتية / ١. مقدّمة/ التعريف:



# مضادات الأورام النباتية /٢. الأعراض:

جامعة المنارة
MANARA UNIVERSITY

## ١. أعراض عامة:

فقدان الوزن + تعب وإرهاق عام + فقدان الشهية + التعرّق خاصّةً أثناء الليل

## ٢. أعراض موضعية:

ظهور كتلة صلبة أو تغيرات في شكل سطح الجلد الخارجي

## ٣. أعراض تدل على الانتشار:

حدوث تضخم بالغدد الليمفاوية المختلفة في الجسم أو الكبد أو ألم في العظام

# مضادات الأورام النباتية /٤. الأنواع:

١. سرطان الخلايا Carcinomas: الورم المتطوّر من النسيج الظهاري Épithélium: سرطان الرئة، وسرطان الثدي، وسرطان الكولون

٢. Leucémies: ابيضاض الدم (سرطان عناصر مكوّنة للدم تنشأ بنقي العظام، غالباً تتراكم بمجرى الدم)

٣. Lymphomes: سرطانات الجهاز الليمفاوي، تنشأ في الغدد اللمفاوية وأنسجة الجهاز المناعي

٤. Sarcomes : ورم خبيث يتطور على حساب النسيج الضام Conjonctif أورام في العظام والغضاريف والدهون، والعضلات

٥. Adenomas: تنشأ في الغدة الدرقية، الغدة النخامية، الغدة الكظرية، والأنسجة الغدية الأخرى

٦. Melanoma : سرطان الجلد

# مضادات الأورام النباتية/ العلاج/ الإنتشار:

جامعة المنارة
MANARA UNIVERSITY

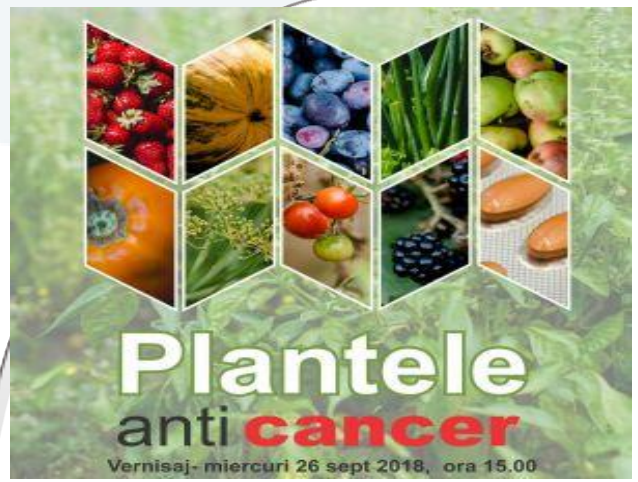
✓العلاج :

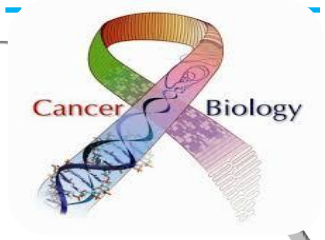
جراحي، إشعاعي، مناعي، كيميائي، هرموني، جيني

✓الانتشار

- أكثر السرطانات شيوعا : هو سرطان الثدي والبروستات
- وأكثر السرطانات تسببا بالوفيات : هو سرطان الرئة

# مضادات الأورام النباتية / مضادات الأكسدة والوقاية




- أهم المواد الصباغية وعديدات الفينول Polyphenles:
  - ✓أحماض فينولية، أملاح معدنية، أنزيمات Enzymes
  - ✓Stilbènes (E-Stilbènes - Z-stilbène )
  - ✓Flavonoïdes, Tannins, Anthocyanins
  - ✓Cucurminoides
- الفيتامينات Vitamines :

V.E , V.C , ß- Carotine (V.A)

Acide Folique V.B9

Cobalamine V,B12

# مضادات الأورام النباتية / جنس البودوفيل *Podophyllum*

➢البودوفيل *Podophyllum Peltatum* + *Podophyllum hexandrum*// الفصيلة الزركشية **Berbéridaceae**

✓الجزء المستعمل: الجذمور بشكل قطع بنية محمرّة

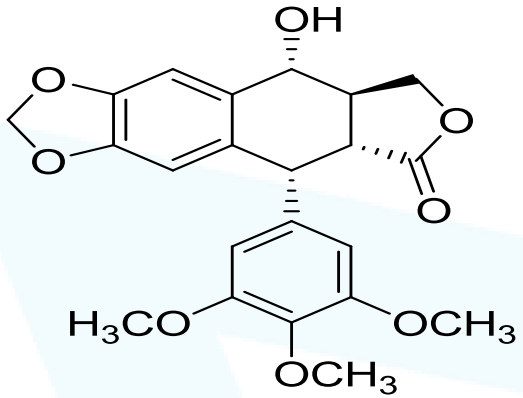
+ وجود انتفاخات وندبات في الخارج+ لون المسحوق: أصفر مخضر يتحول ← لبني بالهواء

✓المكونات الفعّالة:

▪ راتنج : بودوفيللين ← بودوفيللوتوكسين (مركب غير أزوتي)

▪ محتوى البودوفيللوتوكسين:

(هندي) *P. Hexandrum* > *P. Peltatum* (كندا وأمريكا)



podophyllotoxine

✓فحص الذاتية:

▪ قليل الإنحلال بالماء البارد .. وينحل بالماء المغلي.

▪ محلول البودوفيللين الغولي الأخضر + فوق كلور الحديد ← لون أسود

▪ محلول البودوفيللين الغولي الأخضر + حمض الكبريت ← لون أصفر

▪ محلول البودوفيللين الغولي الأخضر + حمض الكبريت ← لون أحمر (دليل وجود بودوفيل الهند)

✓التأثير والإستعمال الدوائي:

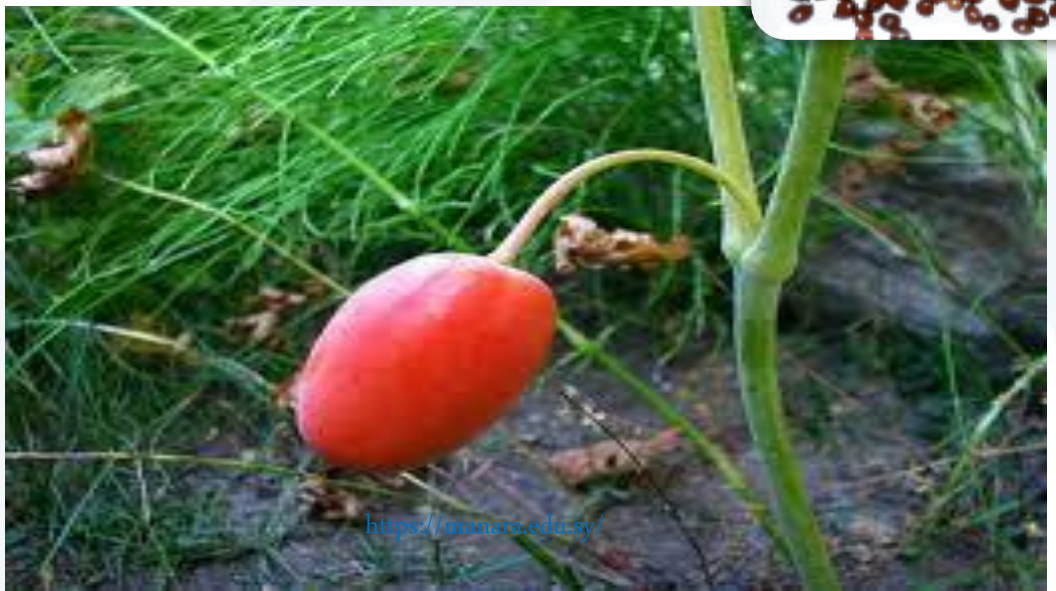
▪ معالجة الأورام الجلدية والأورام الحليمية ، مضاد للسرطان

▪ ملين ـ مسهل ـ مفرّغ للصفراء

# Podophyllum Peltatum

https://manara.edu.sy/

# Podophyllum hexandrum البودوفيل



جامعة المنارة
MANARA UNIVERSITY
https://manara.edu.sy/

# مضادات الأورام النباتية / جنس البودوفيل Podophyllum

جامعة المنارة

✓آلية التأثير :

البودوفيللوتوكسين والبيلتاتين:

- يقوم بتثبيط الأورام المُحدثة عند حيوانات التجربة ← تأثيره في مستوى الميكروتوبول
- الآليّه: يُثبّط الأورام بشكل يُشابه تأثير الكولشيسين ← يمنع تماثر التوبولين ← يوقف الانقسام الخلوي في بداية الطور الإستوائي Metaphase،
- أيضاً مشتقه نصف الصنعي الإيتوبوزيد:

يُثبّط أنزيم ٢ -DNA topoisomerase ← يُسبّب فواصل مزدوجة في الـ DNA

## آلية التأثير:
## البودوفيللوتوكسين:

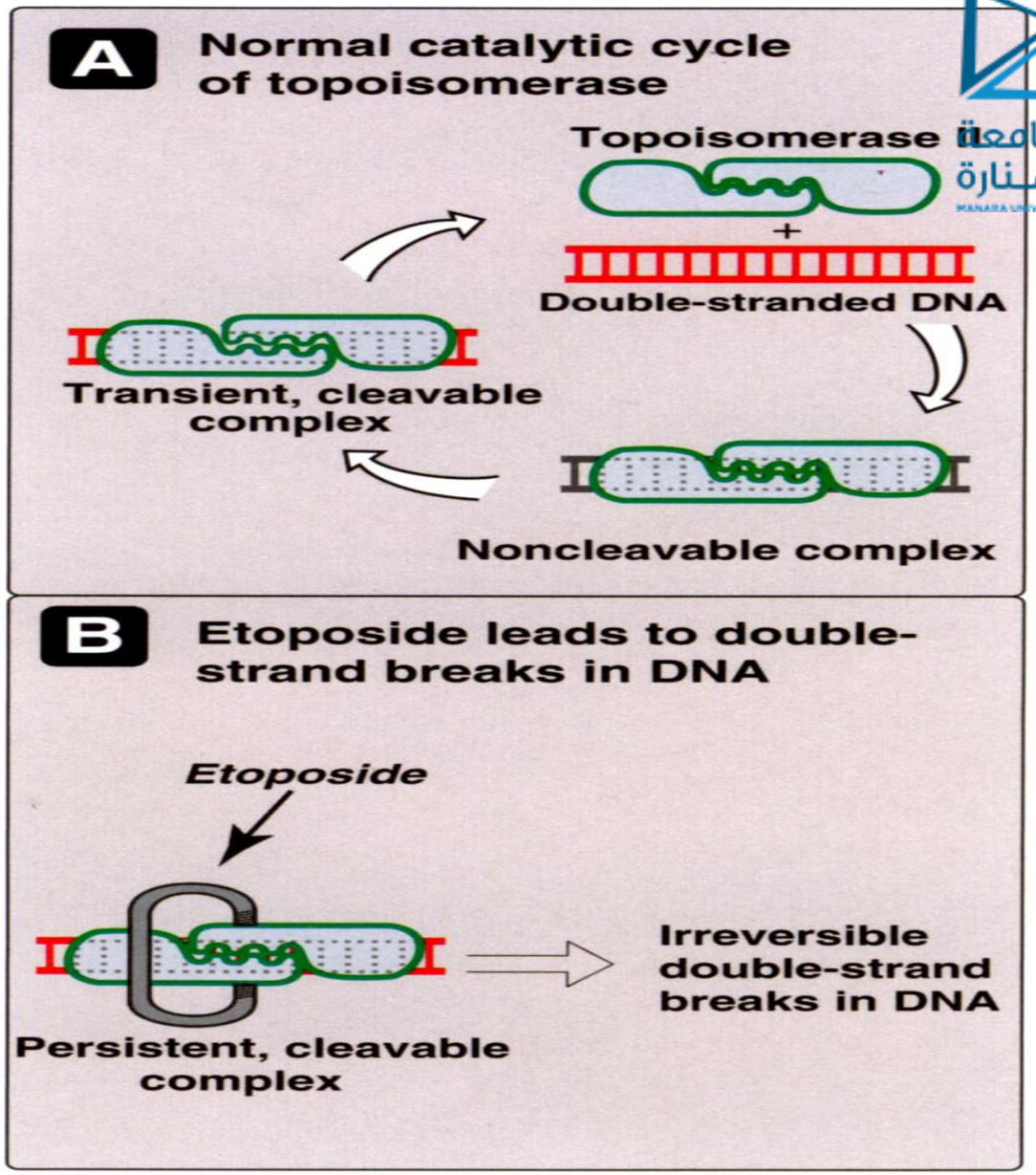



**Figure 39.33**
Mechanism of action of *etoposide*.

# مضادات الأورام النباتية

➢الفنكا الورديّة Vinca rosea (سابقا Catharanthus roseus)

الفصيلة الدفلية Apocynaceae

✓الجزء المستعمل: الأوراق، متقابلة ، خضراء لامعة

✓المركبات الفعّالة:

- مزيج قلويدات شديد التعقيد + تحديد بنية ~ ١٠٠ مركب، جميعها إمّا:

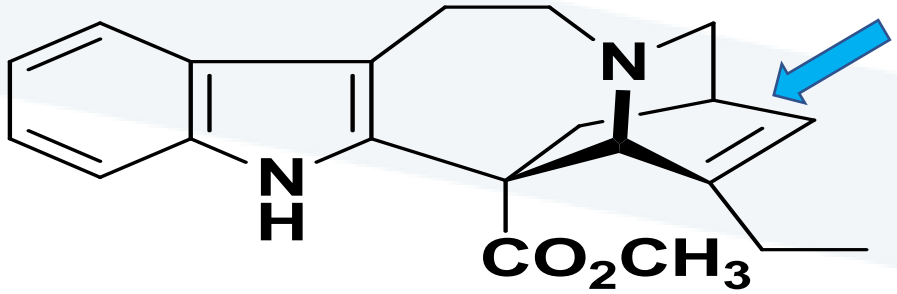
أندولية ( Catharantine وAjmalicine) + أو دي هيدروأندولية (Vindoline)، تتكوّن من تكاثف جزيئتين :

أندولية + دي هيدروأندولية ← قلويدات ثنائية الأندول، أهمها:

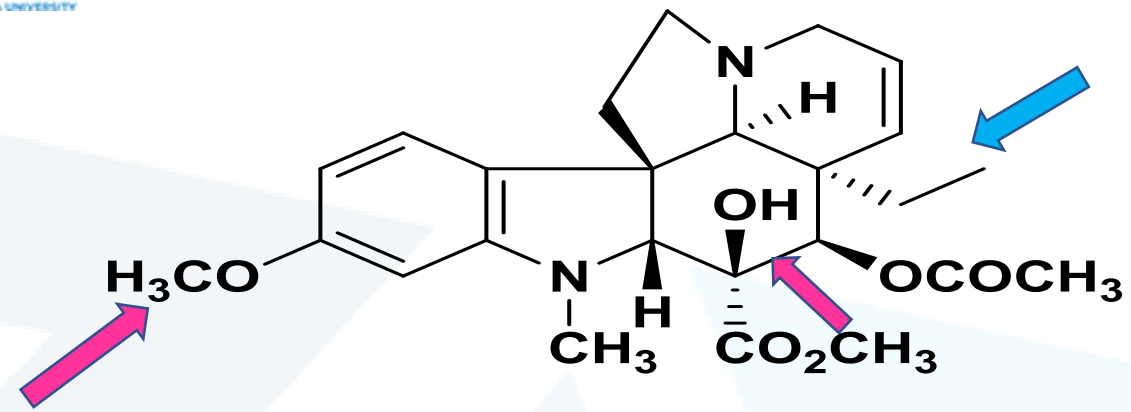
فينكريستين Vincrestine + فينبلاستين

# مضادات الأورام النباتية /

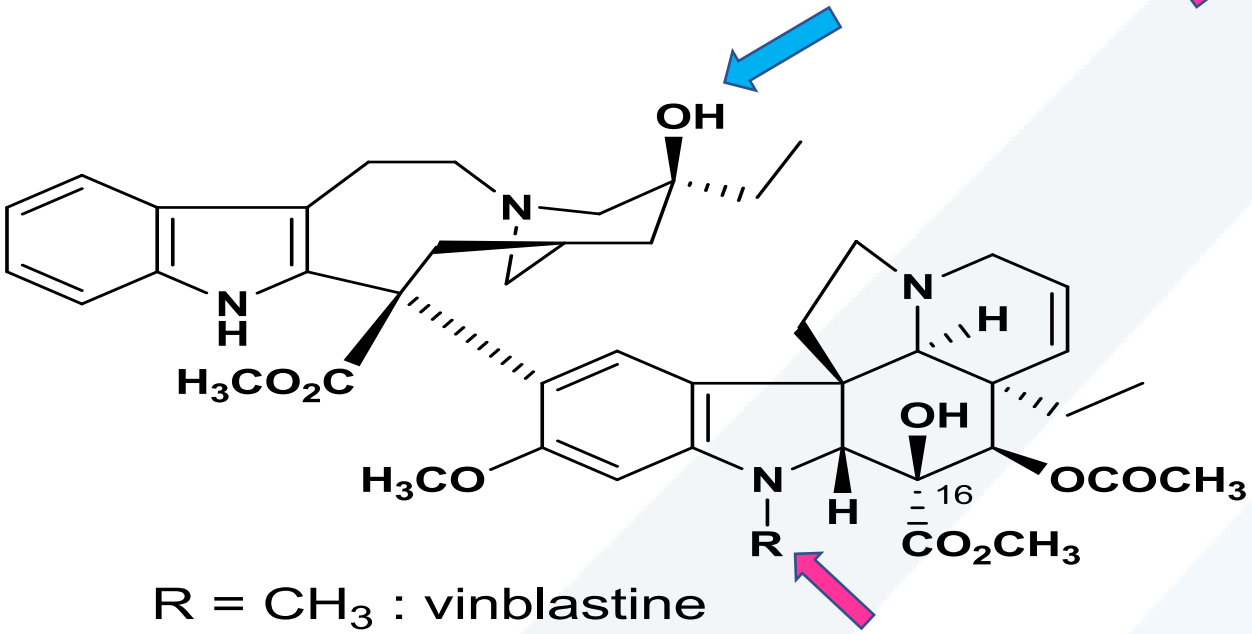
## الفنكا الورديّة Vinca rosea (الونكة العناقيّة Catharanthus roseus)



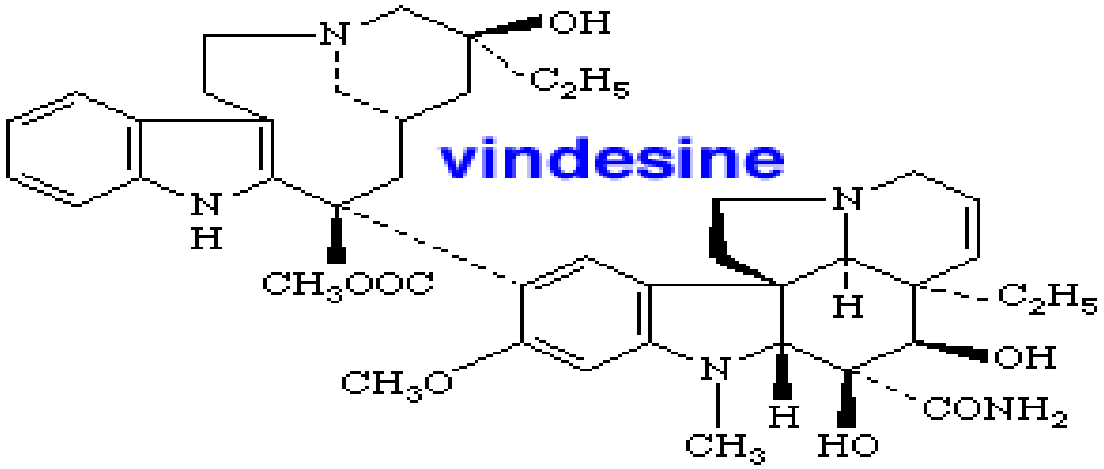

catharantine




vindolin




R = $CH_3$ : vinblastine
R = CHO : vincristine



# مضادات الأورام النباتية /
# الفينكا الورديّة Vinca rosea (الونكة العناقيّة Catharanthus roseus)

## ➢التأثر والاستعمال الدوائي:

✓استعمل شعبياً لمعالجة الداء السكري + وجد له تأثير سام خلوي

✓حالياً: تدخل قلويدات الفنبلاستين والفنكريستين المستعملة بشكل سلفات، بالبروتوكولات العلاجية الكيميائية للسرطان

- فينكريستين Vincrestine:

علاج اللوكيميا الحادة + الأورام العصبية + داء هودجكين (سرطان الغدد اللمفاوية) والأورام الأخرى

- فينبلاستين Vinblastine:

علاج داء هودجكين + سرطان الخصية المتطور + سرطان الثدي المتقدم

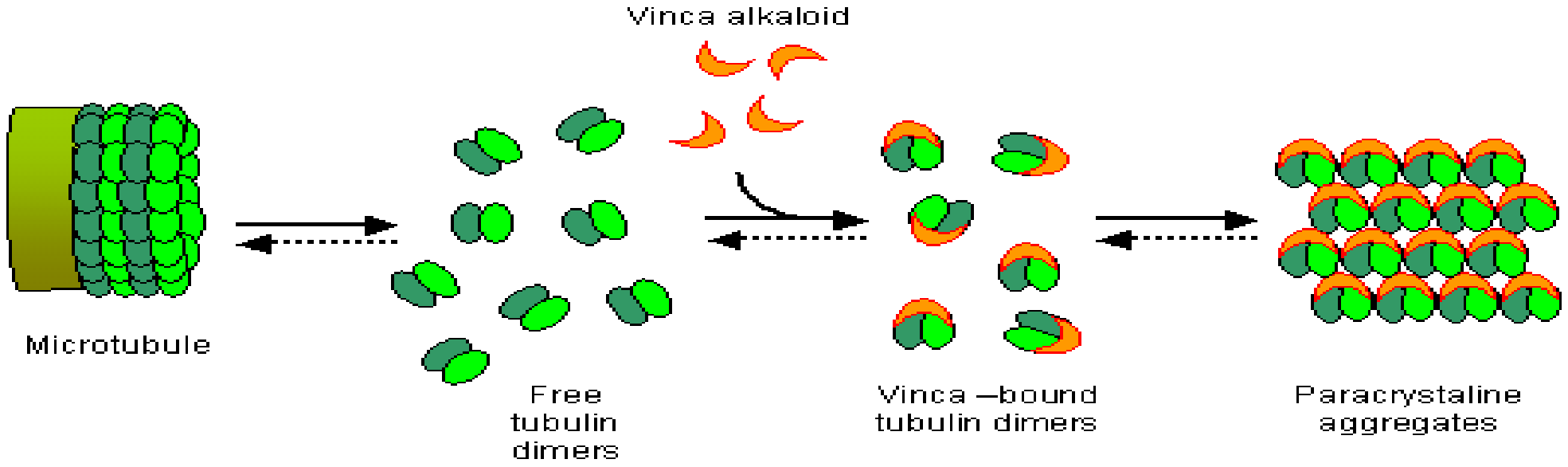
# مضادات الأورام النباتية /
# الفينكا الورديّة Vinca rosea (الونكة العناقيّة Catharanthus roseus)

المَنارة
MANARA UNIVERSITY

## ➢آلية التأثير:

✓تأثير سام مضاد للإنقسام الخيطي Antimitotic:

تتثبّت على التوبولين Tubuline ← تُثبّط قدرته على البلمرة Polymérisation ← تمنع تشكّل الميكروتوبول Microtubule(تعطيب الإنقسام الخيطي في الإستوائي Métaphasique) ← منع انفصال الكروموزومات وانقسام الخلية



# مضادات الأورام النباتية /
## الفنكا الورديّة Vinca rosea (الونكة العناقيّة Catharanthus roseus)

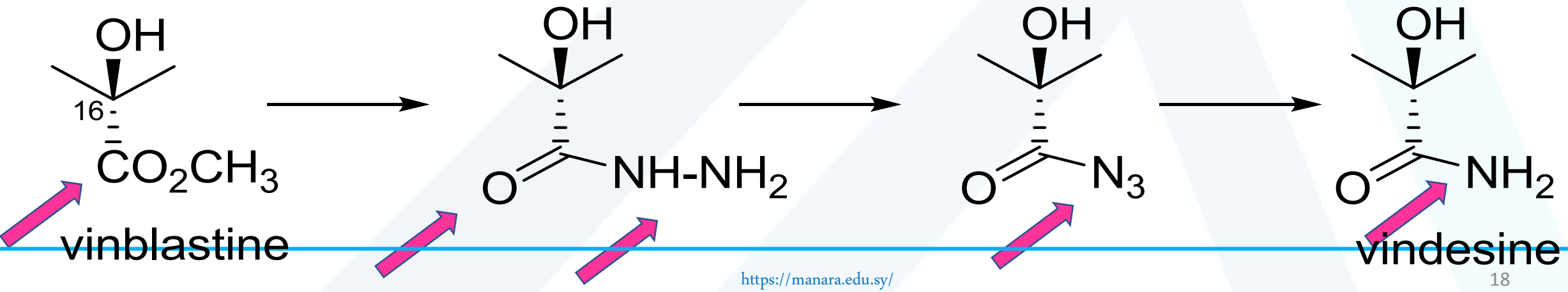
✓ **المشتقات النصف مصنعة:**

مشتقات من القلويدات ذات البنية المتماثرة أهمّها:

١. **الفينديسين Vindesine:** يُشتق من الفنبلاستين:

تُستبدل مجموعة الاستر في C-16 بوظيفة أميدية (زمرة كربونيل –C=O متصلة بزمرة أمين –NH2)
+ يُسوّق العقار بشكل سلفات

○ يُعالج سرطان : خاصةً الرئة + الجلد + مع أدوية أخرى سرطان الرحم



# مضادات الأورام النباتية /
## الفنكا الورديّة Vinca rosea (الونكة العناقيّة Catharanthus roseus)

✓المشتقات النصف مصنعة :

٢. الفينورلبين Vinorelbine = نور فنبلاستين المنزوع الماء، يُشتق من الفنبلاستين:

○استبدال الجزء العلوي التريبتاميني Indole-CH2-CH2-N-

بجزء آخر من نمط جرامين Indole-CH2-N

○يُسوّق بشكل ثنائي الطرطرات

(محاليل مُعدّة للحقن – بشكل كبسولات)

○يتميز هذا المركب بكونه:

أقل سمية من الناحية العصبية والهضمية،

لكن سميته الدموية المهمة تحدّ من رفع الجرعة المعطاة

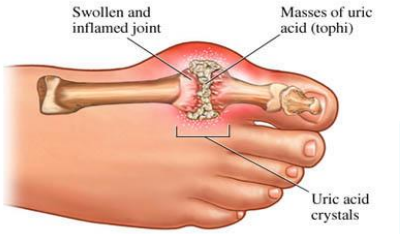
# مضادات الأورام النباتية / اللحلاح الخريفي

## *Colchicum autumnale*: الفصيلة الزنبقية Liliaceae

الجزء المستعمل: البذور

✓المركبات الفعّالة: الكولشيسين Colchicine

✓التأثير والإستعمال الدوائي:




- في علاج السرطان
- منع أو علاج نوبات النقرس
- يستخدم في حمى البحر المتوسط العائلية

(اضطراب وراثي مجهول السبب يُصيب سكان حوض المتوسط، ناجم عن وجود جينات موروثة، تتميز بحدوث نوبات متكررة من الحمّى، ألم البطن والصدر)

- التهاب التأمور
- (التهاب غالف القلب، وهي حالة تتضمن التهاب الأنسجة المحيطة بالقلب)
- مرض بهجت (التهاب الأوعية الدموية في الجسم)

# مضادات الأورام النباتية /

## اللحلاح الخريفي *Colchicum autumnale*

✓آلية التأثير المضادة للسرطان:

الكولشيسين:

يمنع عمل بروتين التوبولين،

تعود الفعالية إلى القدرة على ربط التوبولين المنحل (ألفا وبيتا ديمير)

التي تدخل في بناء الميكروتوبولين

وتشكيل تجمعات التوبولين- كولشيسين،

يُسبّب الكولشيسين:

تفكيك الميكروتوبول بتراكيزعالية،

تثبيت حركية الميكروتوبول بتراكيزمنخفضة

ويلحق الضرر الكبير بعملية الانقسام

# مضادات الأورام النباتية /

## الطقسوس *Taxus spp.* : الفصيلة التاكسيّة Taxaceae

✓تحتوي هذه الفصيلة على جنس واحد فقط يضم ٨ أنواع تنمو في نصف الكرة الشمالي

١) النوع الأوروبي *T. bacata*

٢) الأنواع الأمريكية الشمالية *T. canadensis, T. brevifolia*، // متقاربة جميعها مورفولوجياً

✓الجزء المستعمل: قشور الساق والجذور

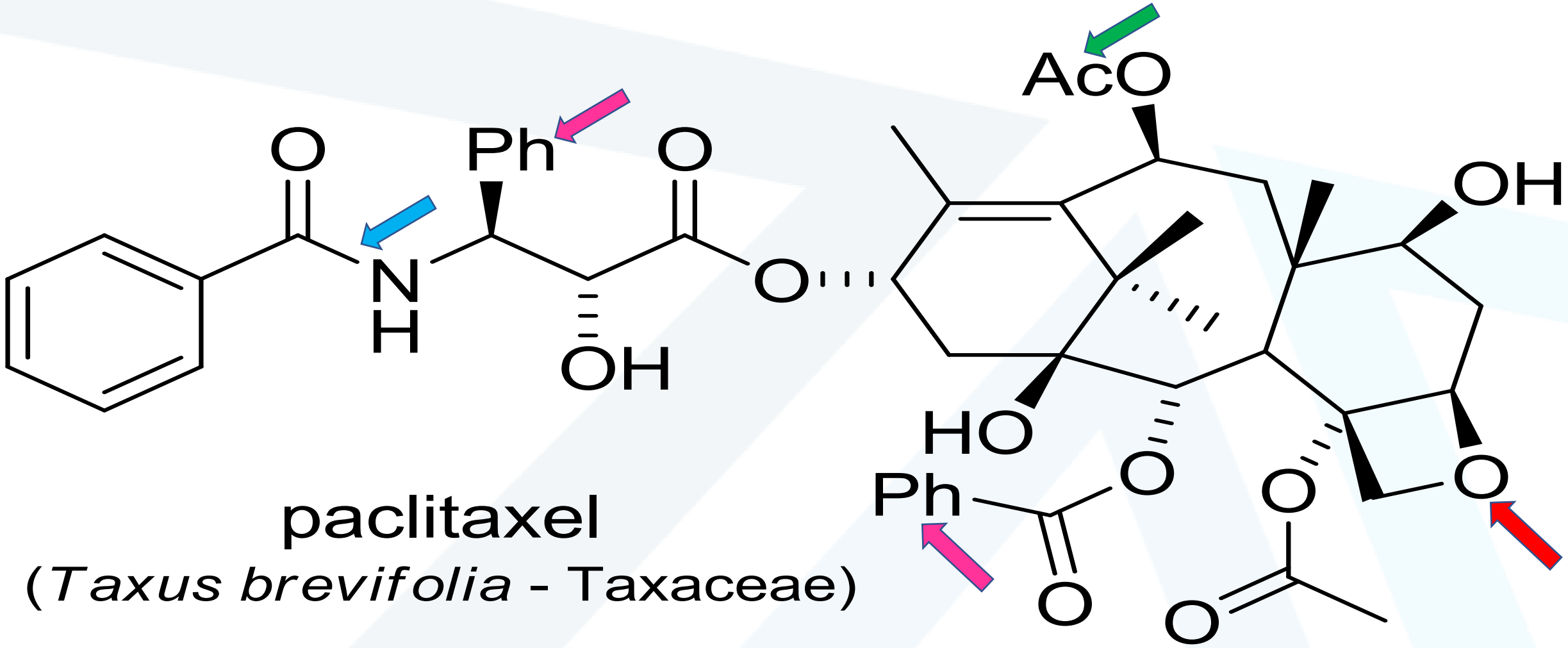
✓المكونات الفعّالة:

هي ثنائيات تربين ثلاثية الحلقات محتوية على نواة تاكسان مثل:

تاكسول (أو بكليتاكسيل)، + باكاتين ١ و٢ و٣ و٤ و مشتقاتها

- تصنف كقلويدات كاذبة pseudo-alkaloids بسبب وجود مجموعة آزوت أميدية (أميدات ثنائية التربين)
- + 10- دي أسيتيل باكاتين 10 desacetyl baccatin-3 في الأوراق غير الفعّال ← تاكسول + مشتق نصف صنعي (دوسيتاكسيل Docetaxele المسوّق باسم تاكسوتير taxoter ®

# مضادات الأورام النباتية / الطقسوس *Taxus spp.*




paclitaxel

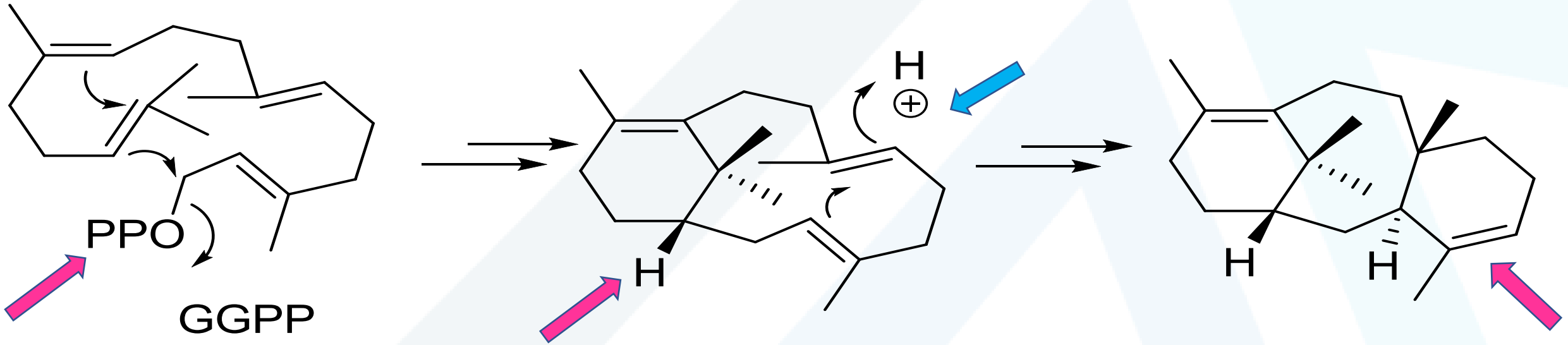
(*Taxus brevifolia* - Taxaceae)

# مضادات الأورام النباتية / الطقسوس *Taxus spp.*

✓حيوياً :

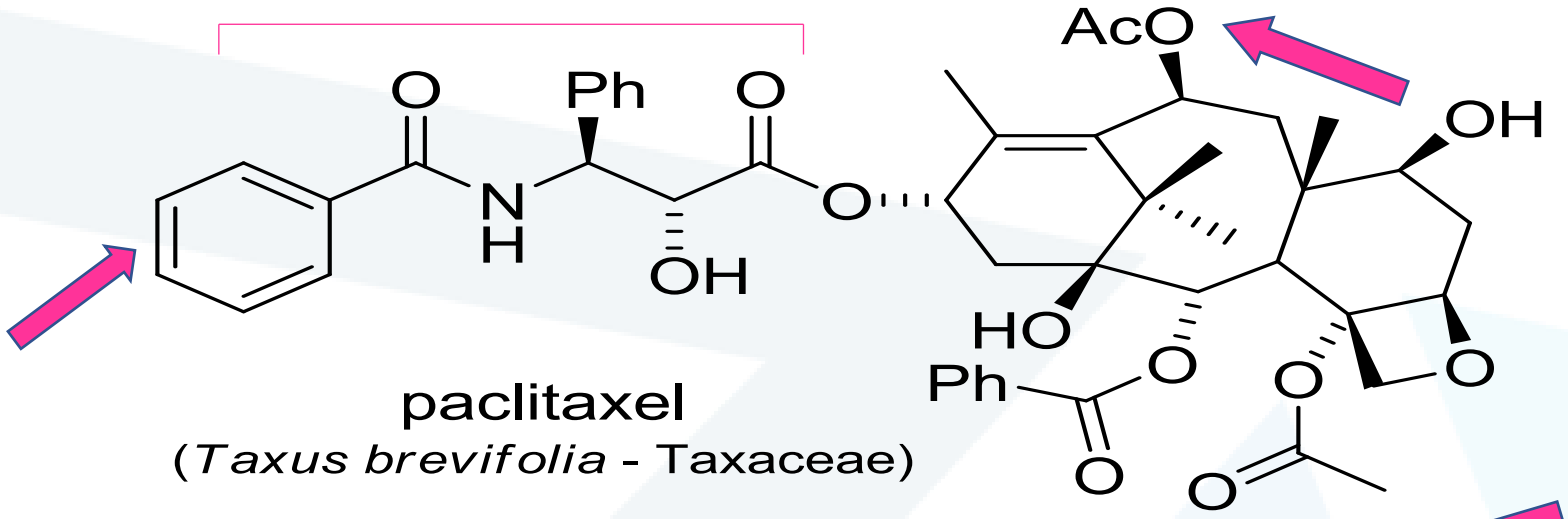
تُصنع التاكسوئيدات من الحلقنة المحفزة أنزيميا

للجيرانيل جيرانيل ثنائي الفوسفات GGPP

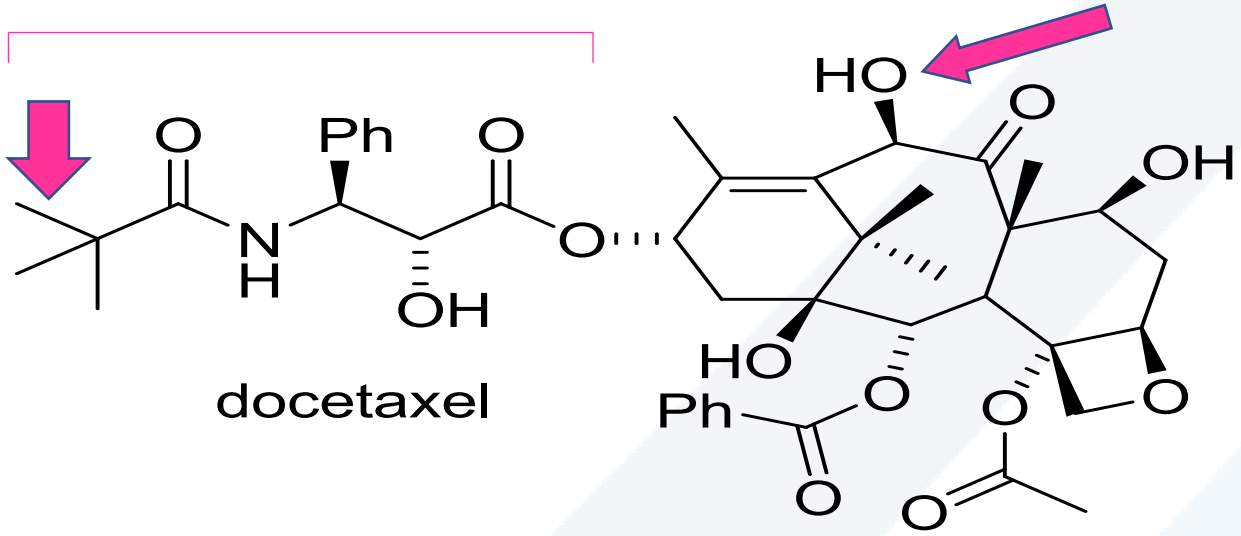


# مضادات الأورام النباتية /

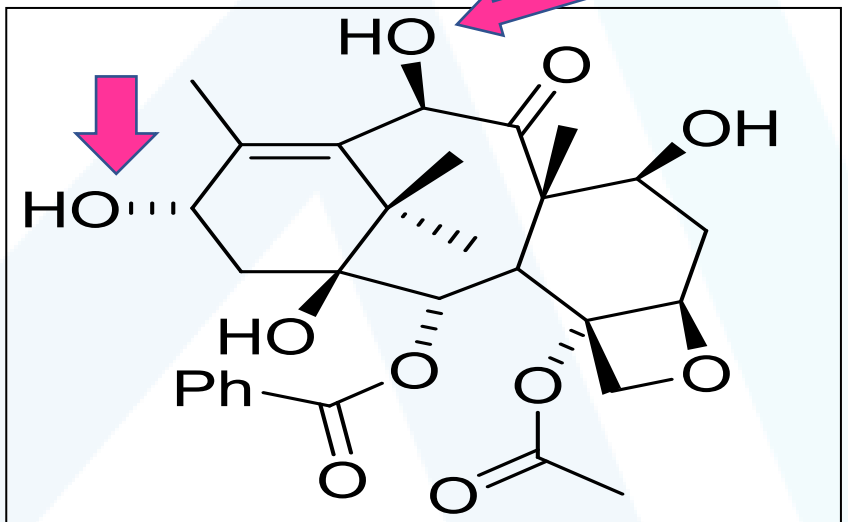
## الطقسوس *Taxus spp.* /التاكسول / التاكسوتير




paclitaxel
(*Taxus brevifolia* - Taxaceae)




docetaxel




10-desacetylbaccatineIII

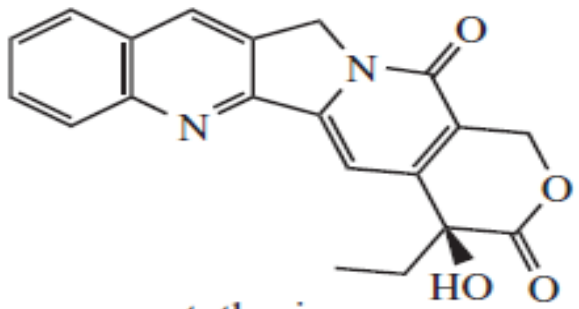
## مضادات الأورام النباتية /
## الطقسوس *Taxus spp.* /التاكسول/ التاكسوتير

✓آلية تأثير التاكسول ومشتقاته كمضادة للسرطان:

- يُحرّض تجمع التوبولينات بشكل متماثرات الميكروتوبول
- ويقوم بتثبيتها حيث يثبط العملية العكسية (تحول الميكروتوبول إلى توبولين)

# مضادات الأورام النباتية /

## الكامبتوتيكا *Camptotheca acuminata* من الفصيلة Cornaceae (Nyssaceae)



camptothecin

✓الجزء المستعمل: أوراق، بذور، قشور

✓المادة الفعالة :

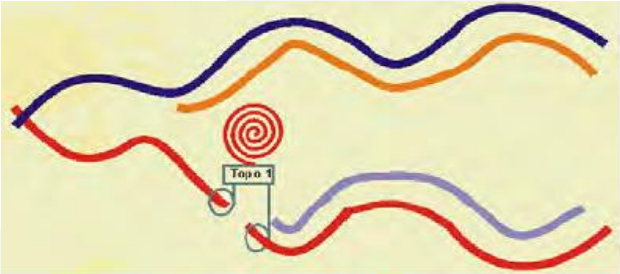
- الكامبتوتيسين camptothecin: أوراق ٠،٠٤%، بذور ٠,٣%- قشور ٠،٠٢%

✓التأثير :

- مضاد لانقسام الخلايا عن طريق تشكيل معقد مع الـ DNA

لكن سميته العالية وقلة انحلاله منعت من استعماله

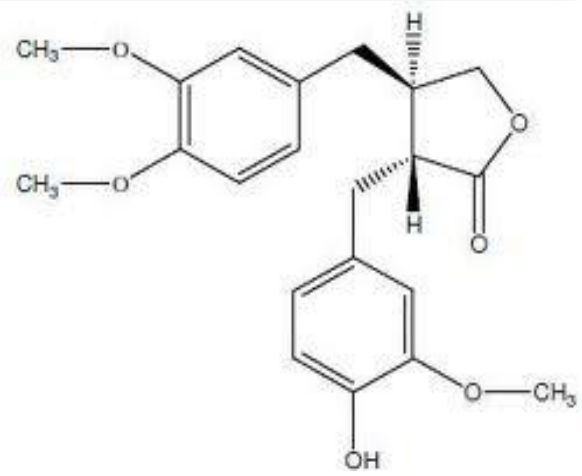
- محاولات الاصطناع النصفي لتعديل البنية الكيميائية من أجل التخفيف من الآثار الجانبية



*mode d'action d'un inhibiteur de topo I*

# مضادات الأورام النباتية /

## الأرقطيون (القرطب الأكبر) *Arctium lappa*




- الفصيلة النجمية (المركبة) Asteraceae (compositae

✓الجزء المستعمل:

الأوراق ، والجذور ، و الثمار التي تحوي بذور .

✓المكونات الفعّالة:

- تحتوي أجزاء النبات وخاصّةً البذور:

أركتيجينين arctigenin

✓التأثير والإستعمال الدوائي:

مضاد للسرطان

# مضادات الأورام النباتية /
# الأرقطيون (القرطب الأكبر) *Arctium lappa*

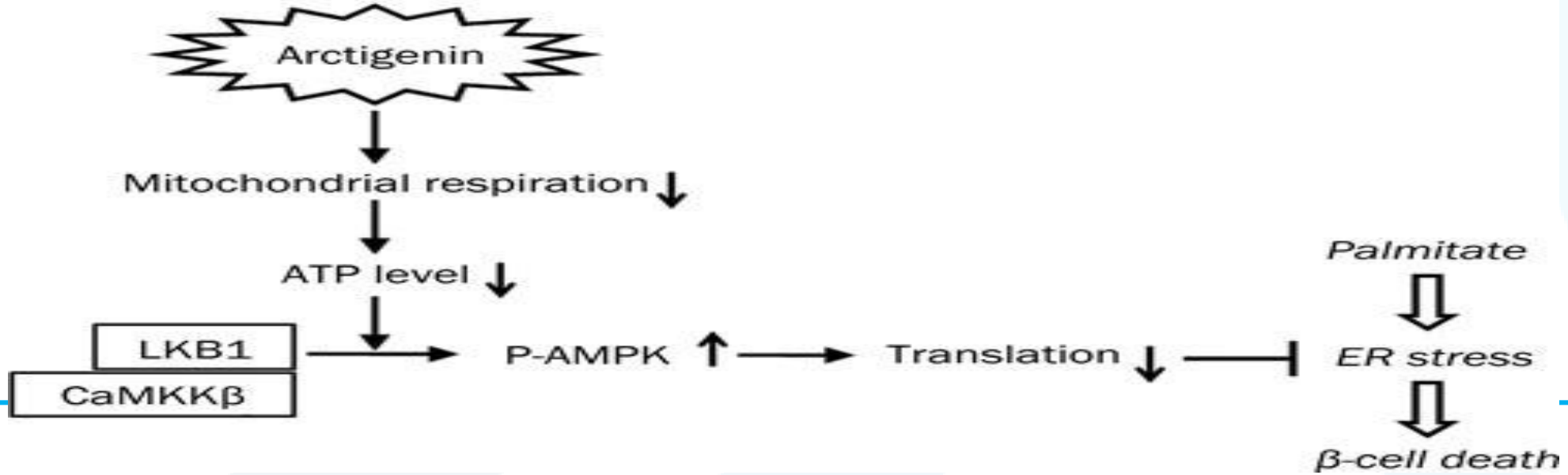
## ✓ آلية التأثير:

- ينظم الأركتجينين التعبير الجيني المرتبط بتقوية أو زيادة فسفرة الـ (AMPK)

5' adenosine monophosphate-activated protein kinase

- بينما لا يؤثر في ترقّي الفعالية النسخية لـ ( PPAR sigma)

peroxisome proliferator-activated receptors،

- لكن تعزيز الأركتجينين لعملية الفسفرة (فسفرة AMPK ) يتم من خلال الطرق المعتمدة على الـ (CaMKK)

Calcium/calmodulin-dependent protein kinase kinase