

تفريغ ميديسنال 2



المحاضرة: إمعانرة , anti Cancer 2

الصيدلاني/ة: Layan shaher



لجان الرفعات

Antineoplastic Agents

مجموعات anticancer متعددة ومختلفة
تختلف بنوعها و الآلية

Alkylating agents

نucleic acid
RUA
DNA
protein
يعمل Covalent bond مع
(Form bonds with nucleic acids and proteins)

Carboplatin, cyclophosphamide, melphalan, thiotepa

Antimetabolites

مركبات تشبه مركبات طبيعية
الأولية تشبه فلا RUA

Methotrexate, fluorouracil, gemcitabine

(similar to metabolites involved in nucleic acid synthesis)

مضاد الأندروجين بين هورمون الاسترويدي
مضاد بروتين الازوت فيهم سكر وحمض
تثبيط نمو الخلايا
في مركبات تشبه المركبات الأولية
دواء يشبه RUA
تثبيط نمو الخلايا
تثبيط نمو الخلايا
تثبيط نمو الخلايا

Natural Products

doxorubicin, docetaxel, vinorelbine, topotecan

(anti tumour antibiotics, microtubule stabilizer, mitotic inhibitor, topoisomerase inhibitor)

natural product

Endocrine agents

Anastrozole, tamoxifen, prednisolone, goserelin

(Aromatase inhibitors, oestrogen antagonist, corticosteroids, LHRH agonist)

Molecularly targeted agents

Retinoids, trastuzumab, gefitinib

(gene expression, monoclonal antibody, tyrosine kinase inhibitor)

Biologic response modifiers

Interferon, thalidomide, filgrastim

هذه دواء واحد يعمل بآلية واحدة
و مختلفة انتظام الجزيء نتيجة R, S isomers

و ينتج عندهم طرف ب أجمع واحد اثنين و هو يصبح انتظام الجزيء

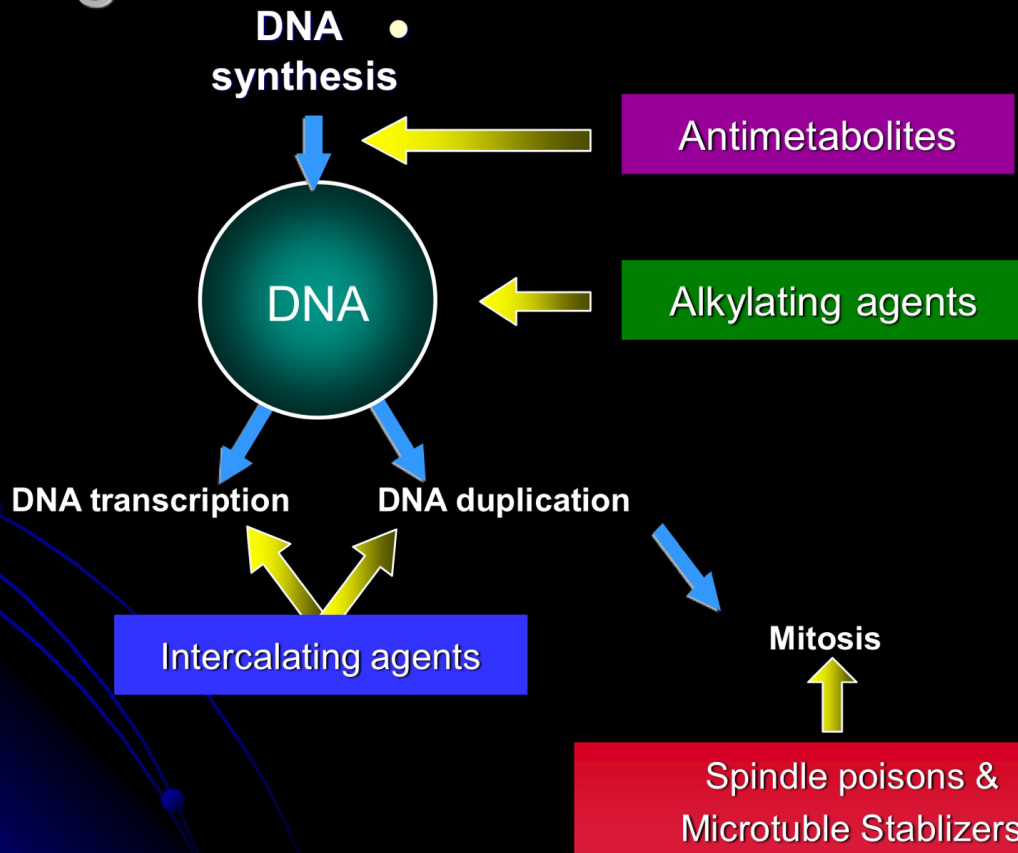
و يملأ نفعه له و عام استفدا هذا في جميع انتظام الجزيء

ك علاج للسرطان و يذمحو المرأة حتى لو كانت صغيرة بالعمى تبلى على الجزيء

تجدد البويضات و يمنع الحمل رخص سنين عشان ما يصير عندي تشوهات
نتيجة متولد انتظام

Sites of Action of Cytotoxic Agents –

Sites of Action of Cytotoxic Agents – Cellular Level



Antineoplastic Agents

Alkylating agents	Topoisomerase inhibitors	Antimetabolites	Molecularly targeted
busulfan	dactinomycin	cytarabine	erlotinib
carboplatin	daunomycin	clofarabine	imatinib
carmustine	doxorubicin	fludarabine	sorafenib
cisplatin	etoposide	gemcitabine	sunitinib
cyclophosphamide	etoposide phosphate	mercaptopurine	tretinoin
dacarbazine	idarubicin	methotrexate	Herceptin
ifosfamide	irinotecan	nelarabine	Miscellaneous
lomustine	liposomal daunomycin	thioguanine	arsenic trioxide
mechlorethamine	liposomal doxorubicin	Tubulin binders	asparaginase
melphalan	mitoxantrone	docetaxel	bleomycin
oxaliplatin	teniposide	ixabepilone	dexamethasone
procarbazine	topotecan	vinblastine	hydroxyurea
temozolomide		vincristine	mitotane
thiotepa		vinorelbine	PEG-asparaginase
		paclitaxel	prednisone

Problems with chemotherapy

اهم مشاكل ال
Chemotherapy
يجعش من ال SE ال SE
مربطة ب الخلية الي الهادورة
حياة سريعة مثل الشعر والخللا ال كى
وخللا ال Bone marrow
في الي يتسبب ال SE لادوية
اسنان .

- Treatments are non-specific, attack healthy cells as well as normal cells since cancer cells are derived from normal cells.
- Cancers can develop resistance: for example with platinum-drugs, cancer cells became resistant by many ways:

- Decreased drug uptake/increased efflux
- Enhanced tolerance of DNA adducts
- Enhanced repair of DNA adducts
- Increased drug deactivation by intracellular glutathione

المشكلة الحقيقية عندي بتكون بالمقاومة من ال SE الي تعتبر عادية .

ب المقاومة ال Resistance ؟

مثل ال دخنه ٩٥ سنة وما
ما ت بكون ال Repair عنده عالية
١) ادوا لازم يدخل للخلية وفاقيلع .

٢) لازم يعمل مع ال DNA اذا ما عانت في مهار عندي Resistance
٣) الخلية ما تكتن يصير فيها انزيمات تعتمد الخلية وتقل Repair فاذا كان عندي هذا ال Repair عالية فير يصير عندي Resistance

٤) الخلية ما تكتن يصير فيها انزيمات تعتمد الخلية وتقل Repair فاذا كان عندي هذا ال Repair عالية فير يصير عندي Resistance
٥) عندي ال جلوتاثيون بخلفنا عن المواد الكيماوية الضارة مع وجود بالكب ذ فكتن يصير يتخلص من ادوا فير يصير عندي Resistance

٦) لازم نعرف انه ممكن المريفين يبط لما ما يلاقى نتيجة بالعلاج وهما بتكونه بسبب ال Resistance قبل دوا Imatinib

مثل ال Imatinib لازم الحل منه ٢ و 3 generations لانوار ١٠ مهار عنده مقاومة لا نر مهارت الخلية السرطانية فتدتر حاله .

Ideal cytotoxic drugs should:

لا زيم يكون Selective وفا يخلو
SE

- Selectively target cancer cells without causing damage to normal cells.

- Reduce size of tumors + minimize risks of metastases.

يقلل حجم الورم

ويقلل من انتشاره داخل الجسم

ويكن هنالك SE من المشاكل المتأتية الحقيقية بتكثيرة بالمقاومة ← الالاب الي قبل

- unfortunately, most of the available agents are not selective, they also affect rapidly-proliferating normal tissues (bone marrow, gastro intestinal epithelium, hair cells, ...), causing serious side-effects (bone marrow suppression, nausea, vomiting, ...).

يقلل عندهم نقص مناعته خلاصه نومرات بنعزلوه ويمكن يهيبو اينما .

Alkylating Agents

عبارة عن مركبات تتعمل
Covalent bond ←
مع ال DNA مشي مع ال DNA
ومع البروتينات وال RNA

لازم تحلل
هائي
الرابطة
حشان يعطيني
تأثيرا دائما

- The alkylating agents are a class of drugs that are capable of forming covalent bonds with important biomolecules.

The major targets of drug action are nucleophilic groups present on DNA (especially the 7-position of guanine)
مكان الارتباط

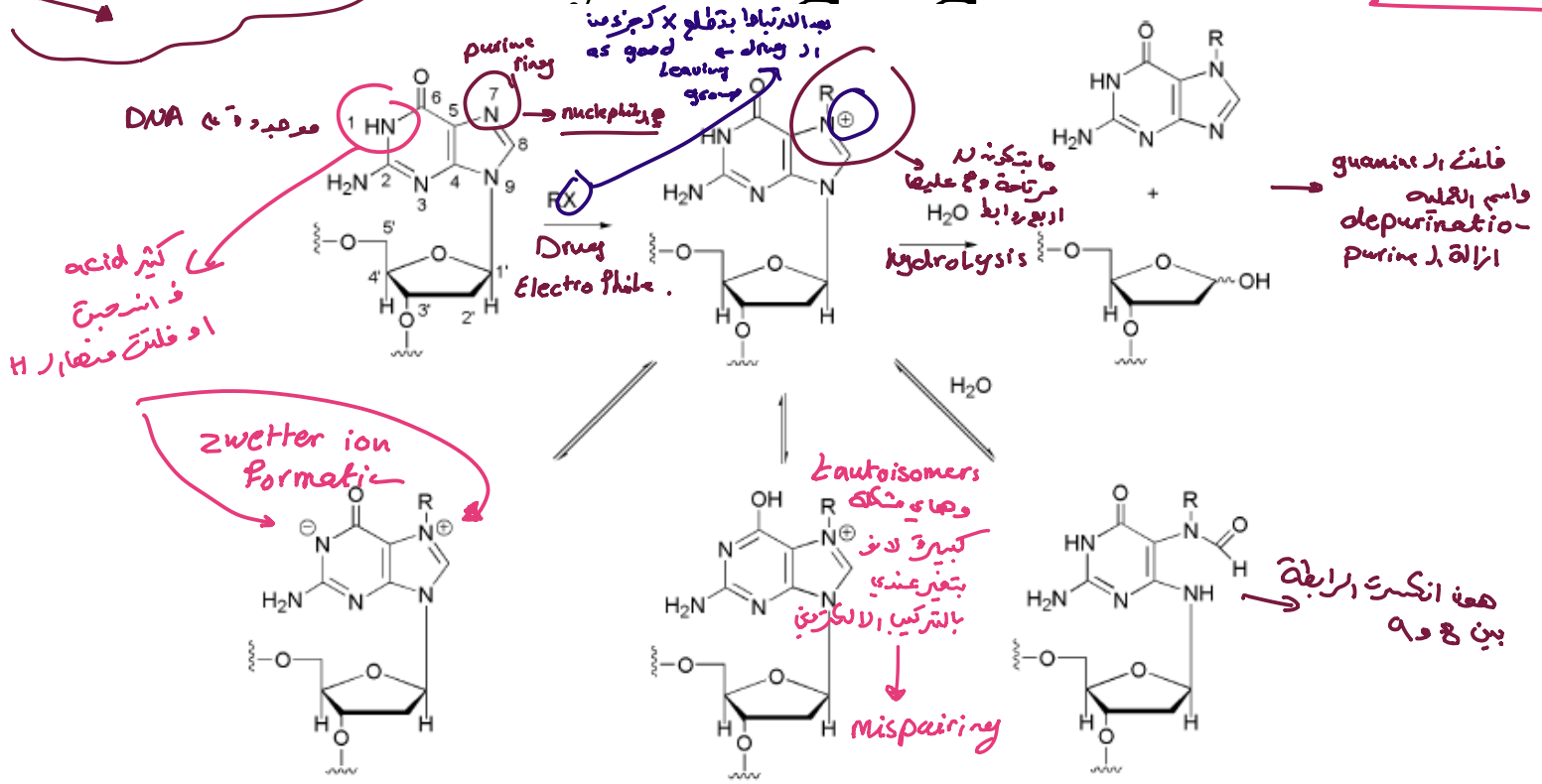
- proteins and RNA among others may also be alkylated.
- Alkylation of DNA is thought to lead to cell death, although the exact mechanism is uncertain. Potential mechanisms of cell death include activation of apoptosis caused by p53 activation and disruption of the template function of DNA.

الموت المبرمج
للخلية →

covalent bond
 nucleophilic attack
 electrophilic center

Alkylating Agents

الدهورة كثيرة جداً
 Alkylating agents
 DNA

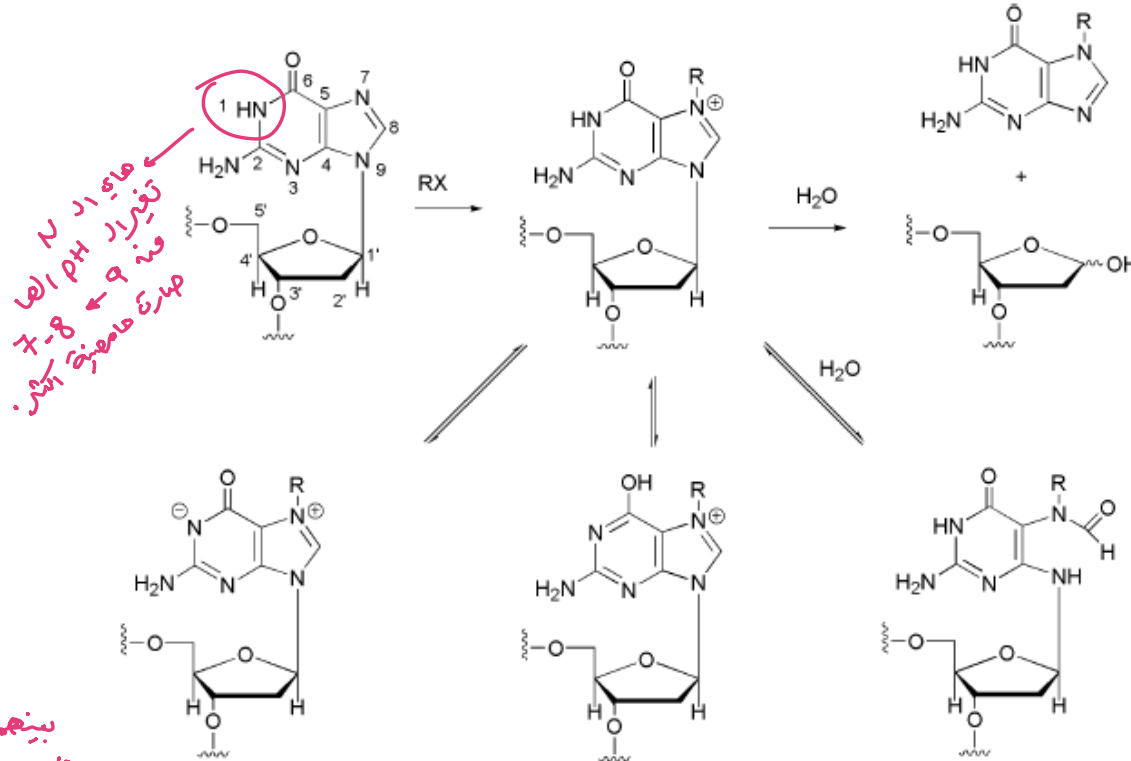


Scheme 10.1 • Alkylation of guanine N-7 and subsequent depurination of DNA.

Alkylation converts the base to an **effective leaving group** so that attack by water leads to depurination and the loss of genetic information if the resulting depurination is not repaired by the cell

Resistance
 Resistance

Alkylating Agents



Additionally, alkylation has been proposed to result in altered base pairing away from the normal G-C A-T hydrogen bonds because of alterations in tautomerization.

The alkylation also leads to increased acidity of the N-1 nitrogen reducing the pKa from 9 to 7-8 giving rise to a zwitterionic form that may also mispair

تغير في تزاوج القواعد النيتروجينية

قوة 9 ← 7-8
تغير في pH
قوة 9 ← 7-8

Classification of Alkylating Agents



- **BisChloroethylAmines** Cyclophosphamide, ifosfamide, Chlormethine, Chlorambucil, Sarcolysine
- **Nitrosoureas**
 - Carmustine, Lomustine
- **Ethyleneammonium or Aziridines**
 - Thiotepa, triethylene melamine
- **Alkylsulfonates**: Busulfan

بهذه الخلايا
رصدت، لذلك
للأنف، يوهنا، لدي نهائ
على التمييز... احفظوه

Resistance to alkylating agents

- In many cases, however, the cancer cells have dysfunctional p53 so that even though the cell has been unable to replicate DNA error free, cell death via apoptosis does not occur.
- In this way, cancer cells may become resistant to the effect of alkylating agents.
- Another possibility is that the cancer cells, like normal cells, have various mechanisms by which alkylated DNA bases can be excised.

الموت المبرمج للخلية

ربما سيجانبه دقاي حاطل فينا
برمجة ان اذا انعطبت خلية

تنتصر اذ ير عبر عنه اسم apoptosis
فمنه، الفبيها ان الخلايا الخرابية يتخلص منها الجسم

بحالة السرطان يصير

عندي apoptosis
يقتل الخلية تنتصر
وهذا الاستي سي

فيان Factor

التي با تسمى

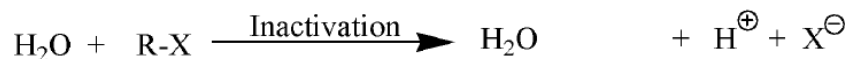
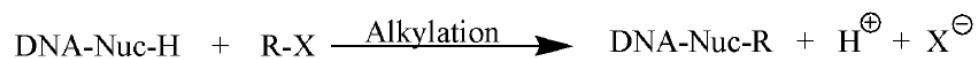
p53

apoptosis هو ان

اذا زاد p53 يزيد
واذا قل ال p53 يقل

- The general mechanism for alkylation involves nucleophilic attack by

$\text{—N=}, \text{—NH}_2, \text{—OH}, \text{—O—PO}_3\text{H}$ of DNA and
 RNA



Scheme 10.2 • General reaction for alkylation and inactivation of alkylating agents.

Where X = a leaving group

NITROGEN MUSTARDS

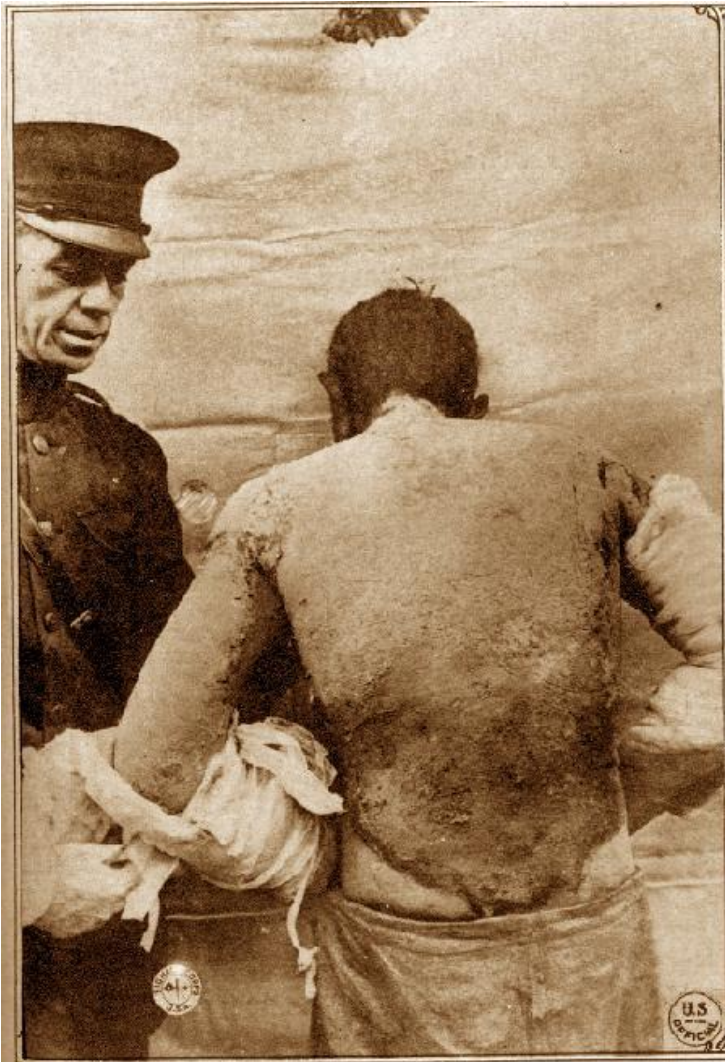
نموذج mustard لانز بشفة الليرة المنزلة الاسود اذا تحرقوا لي بملها
تأخذ وهو اصلا فالوعلة حبة
ومن فالحق وانه

sulfer musterd
لما كان يملقوا كبريا الفالسية وكان يذوب ويحل الحذا
و يجل musterd حرق ضحكوا لانهم سيقذفوه بر

- The nitrogen mustards are compounds that are chemically similar to sulfur mustard or mustard gas developed and used in World War I. The term “mustard” comes from the similarity in the blisters produced by the compound and those seen upon exposure to the oil of black mustard seeds.

علاج سرطان ولكن
ار gas يجب انخذ dosing لانغاز
بين بعدون حوله ل solid وصرنا
قادرين نستضمو ببلج ار cancer
ولكنه هم produce

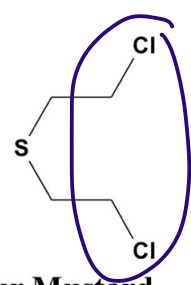
- Investigation of sulfur mustard revealed that it possessed antineoplastic properties but because the compound existed as a gas at room temperature handling and administration of



Lieut. Col. William Mook, an army skin expert, treating a soldier burned by mustard gas.

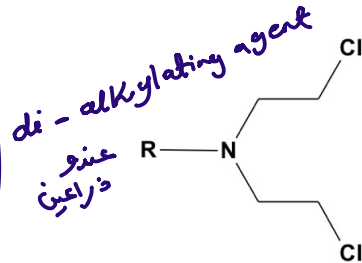
Chemical Warfare – *circa* 1914

- Two most common agents:
 - Chlorine gas
 - Mustard gas



Sulfur Mustard

(chemical weapon) not used clinically

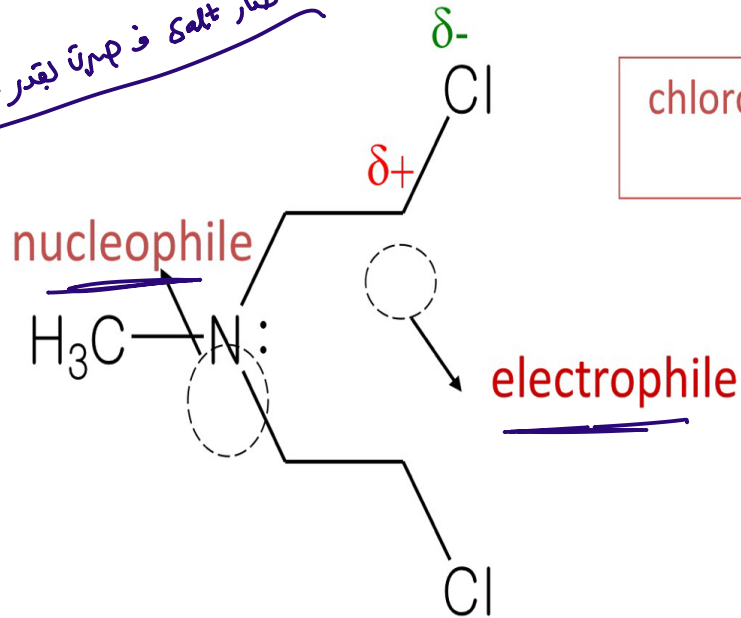


Nitrogen Analog

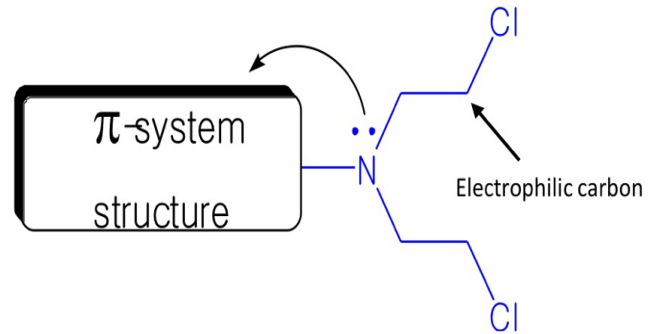
R group بـ مختلف
وهو اصلي "prodrug"

Nitrogen Mustard

دوسرے ذرات کے ساتھ مل کر
Solid Salt



chloroethylamino structure (N-
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-Cl}$)



Mechlorethamine (or Chlormethine)