

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC  
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

*Интегрисане академске студије фармације*

В20 Фармацеутска хемија 2

*4. Антинеопластици - други део*

наставник:

доц. др Марина Мијајловић

# Подела цитостатика према механизму дејства и пореклу

1. Супстанце за алкиловање (алкилујући агенси)
2. Антиметаболити
3. Антибиотици
4. Биљни производи
5. Хормони
6. Остали цитостатици

## 2. Антиметаболити

- Антиметаболити су структурни аналози природних молекула који учествују у синтези ДНК и РНК. Делују тако што се такмиче са природним молекулима око активних места на ензимима или потпуно замењују природне молекуле у процесу синтезе. Најактивнији су у S фази.
- Антиметаболити који имају терапијску примену могу се поделити на:
  1. **Антиметаболите фолне киселине**
  2. **Антиметаболите пиримидинских база**
  3. **Антиметаболите пуринских база**

## 2. Антиметаболити

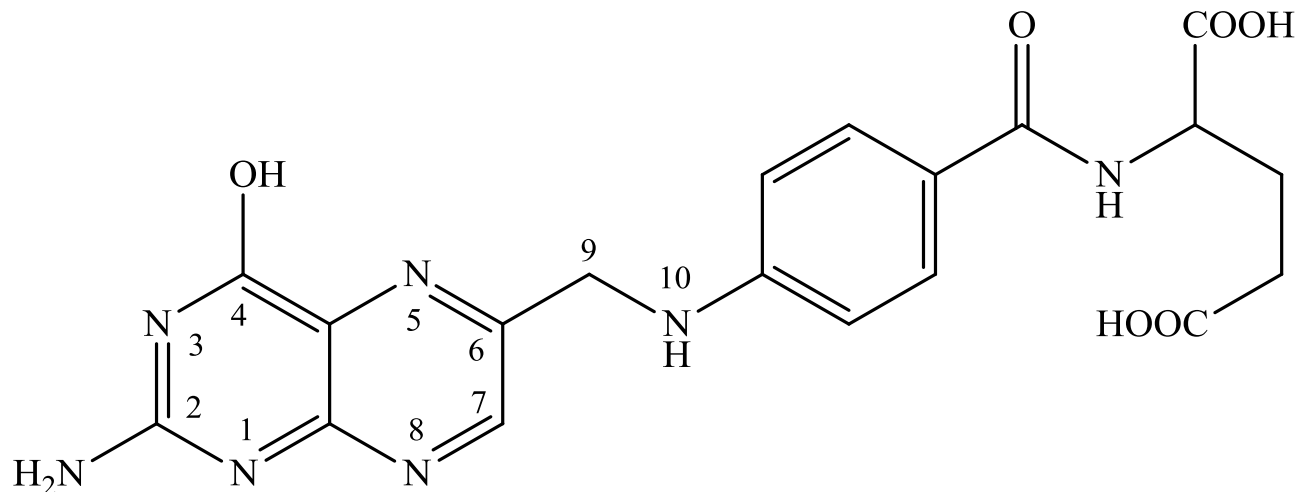
### Последице конкуренције антиметаболита и природног метаболита

1. Супституција нормалног метаболита антиметаболитом
2. Компетитивно везивање уместо природног метаболита за кључно регулаторно место у неком значајном ензиму
3. Привремено заузимање каталитичког места есенцијалног ензима за развој ћелије
4. Инактивација ензима

## 2. Антиметаболити

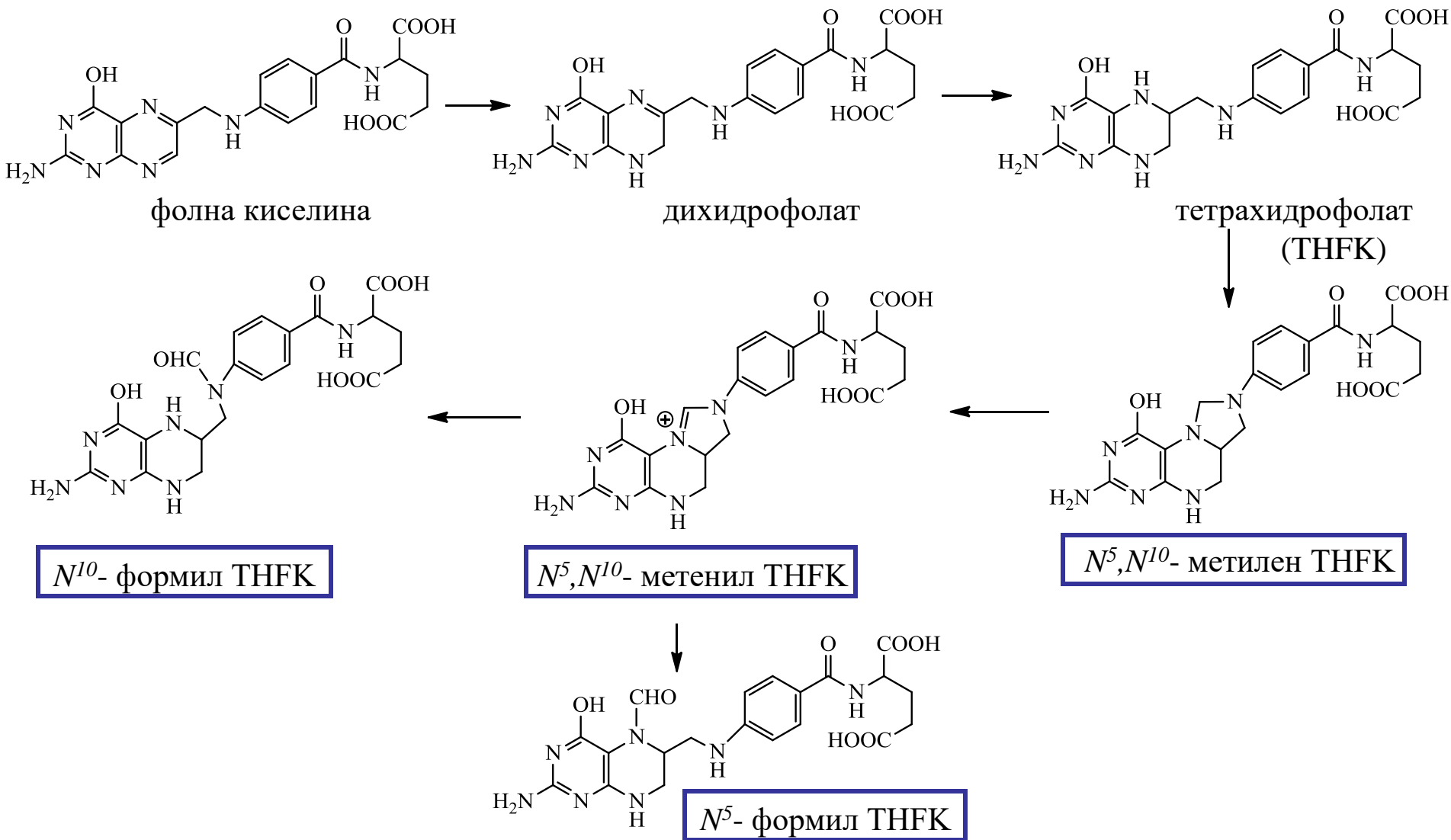
### Фолна киселина

- Фолна киселина је провитамин који је у биосредини неактиван. У организму се биотрансформацијом преводи у активни коензим тетрахидрофолну киселину која има важну улогу у биосинтези аминокиселина и ДНК. Процес активације фолне киселине се одвија у присуству ензима: дихидрофолат-редуктазе, тимидилат-синтетазе и изомеразе.



## 2. Антиметаболити

### Фолна киселина



## 2. Антиметаболити

### Фолна киселина

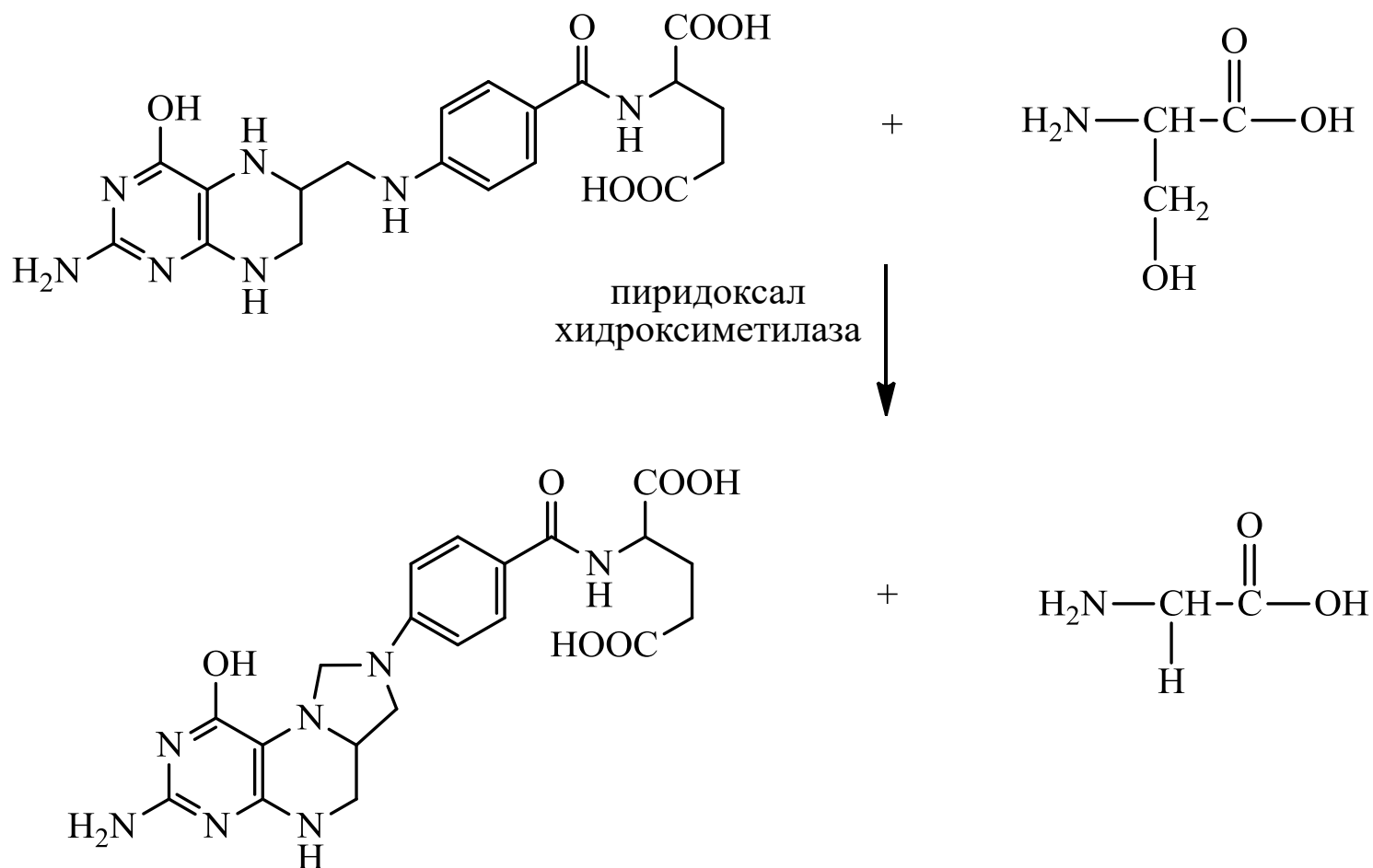
Најзначајније метаболичке реакције које су зависне од активних фолата као коензима су:

1. Биотрансформација серина у глицин
2. Биосинтеза тимина
3. Метаболизам хистидина и биосинтеза глутаминске киселине
4. Биосинтеза пурина
5. Биосинтеза холина, метионина и других метаболита

## 2. Антиметаболити

### Фолна киселина

Биотрансформација серина у глицин



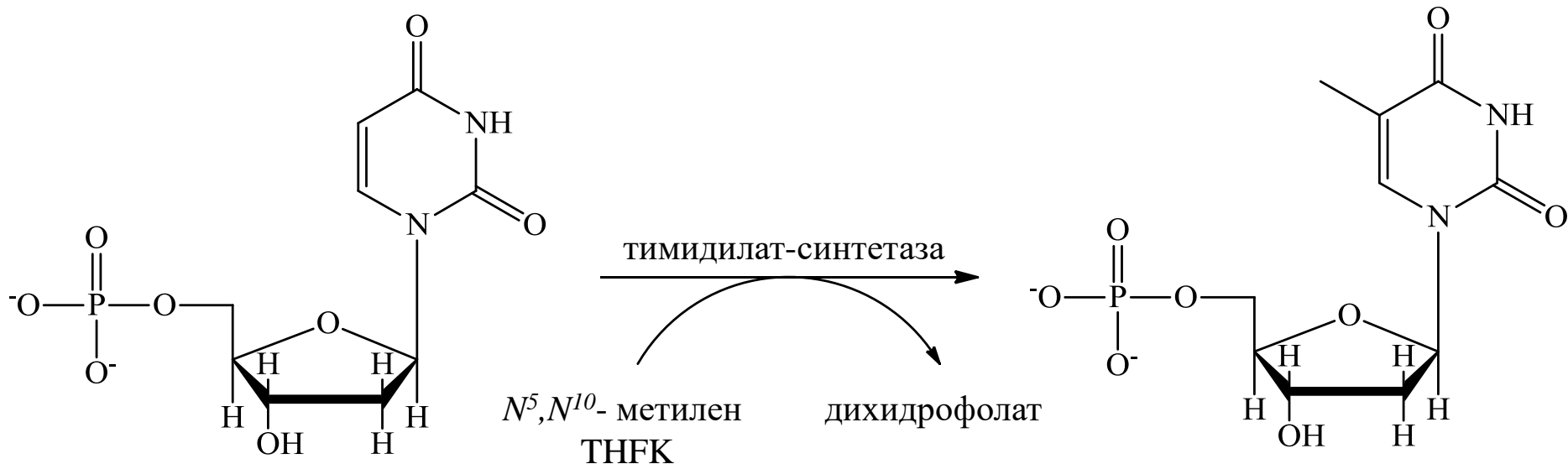


## 2. Антиметаболити

### Фолна киселина

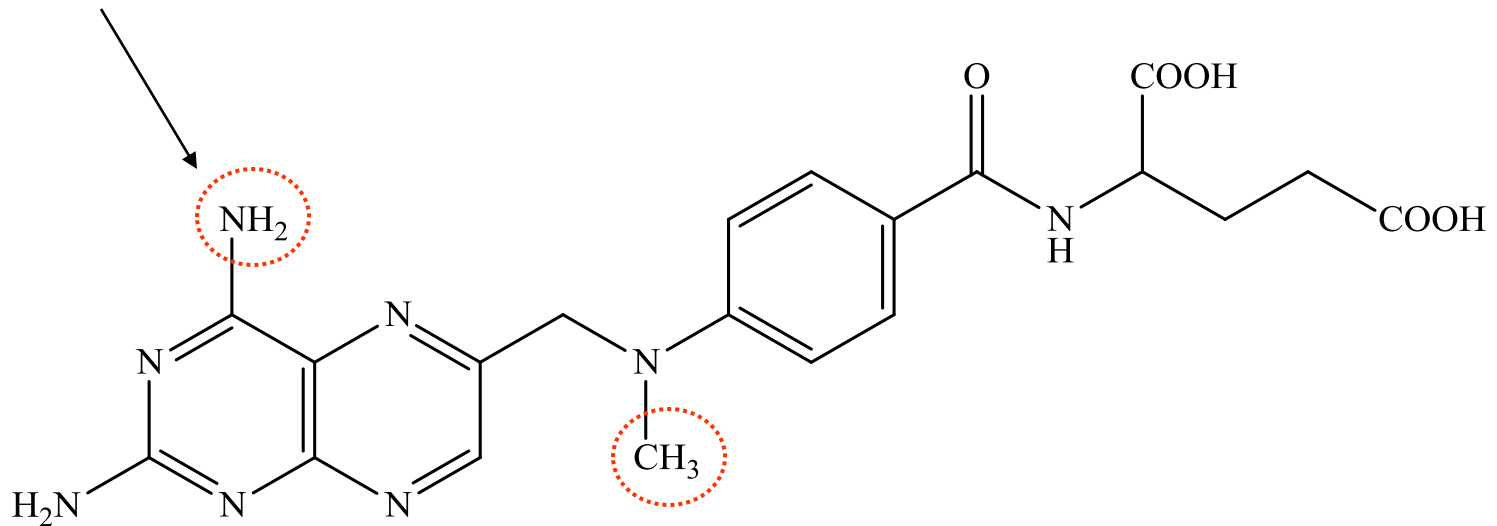
#### Биосинтеза тимина

Активни облик фолне киселине представља коензим ензима тимидилат-синтетазе који преноси радикал са једним С-атомом у биосинтези тимина.



## 2. Антиметаболити

### Антиметаболити фолне киселине

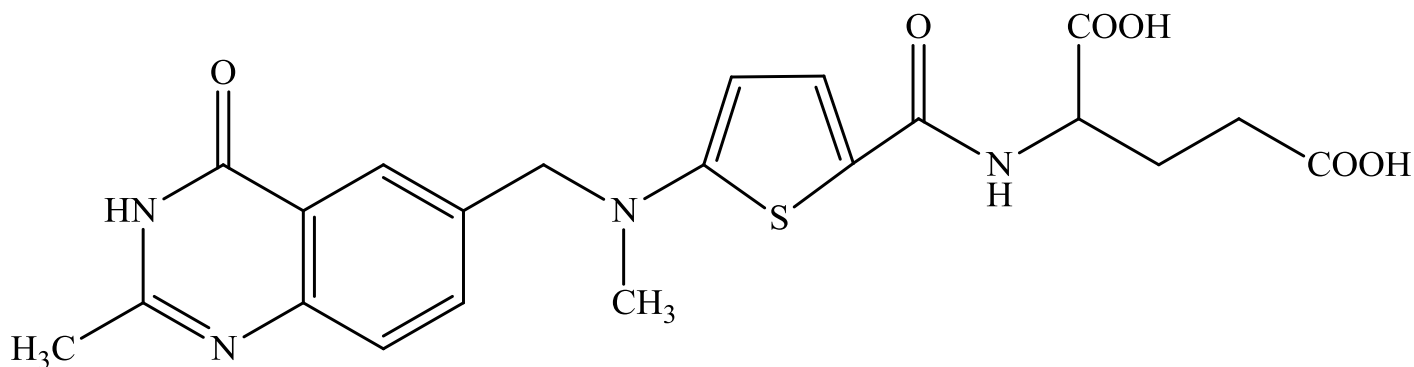


Метотрексат је инхибитор ензима **дихидрофолат-редуктазе**.

Даје се *per os* или као натријумова со, парентерално. Користи се за лечење акутне лимфоцитне леукемије и акутне лимфобластне леукемије. Акутно нежељено дејство је оштећење бубрежних тубула.

## 2. Антиметаболити

### Антиметаболити фолне киселине



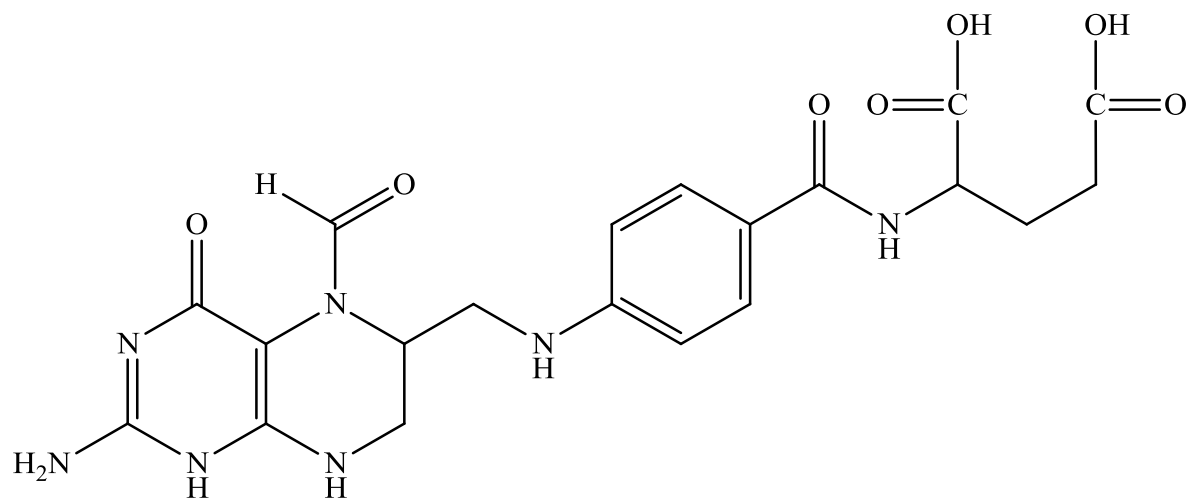
Ралтитрексед

Ралтитрексед биотрансформацијом даје активни метаболит који инхибира **тимидилат-синтетазу**.

## 2. Антиметаболити

### Антиметаболити фолне киселине

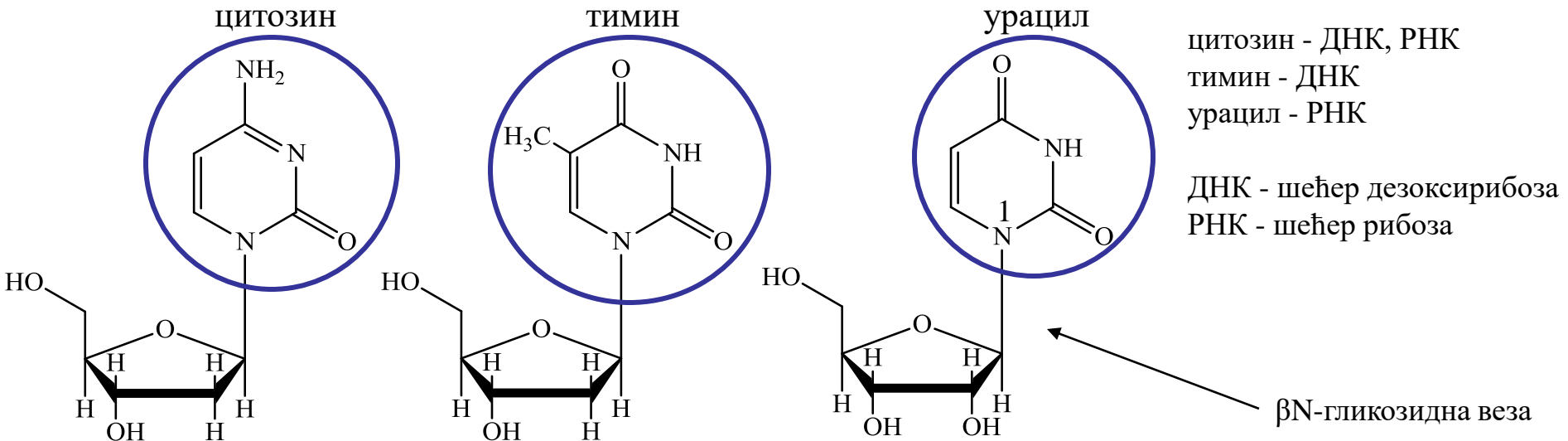
- У превенцији цитотоксичних ефеката аналога фолне киселине даје се фолинска киселина (*Leukovorin*), односно њена калцијумова со. Овај процес елиминације неких токсичних ефеката метотрексата користи се у случају тровања, али и у терапијској примени већих доза метотрексата како би се заштитиле здраве пролиферативне ћелије, а омогућило дејство виших терапијских доза.



Фолинска киселина

## 2. Антиметаболити

### Антагонисти пиримидинских база



**база + шећер = нуклеозид**

цитозин + рибоза = цитидин

цитозин + дезоксирибоза = дезоксицитидин

тимин + дезоксирибоза = дезокситимидин (тимидин)

урацил + рибоза = уридин

**база + шећер + фосфорна киселина = нуклеотид**

CMP, CDP, CTP

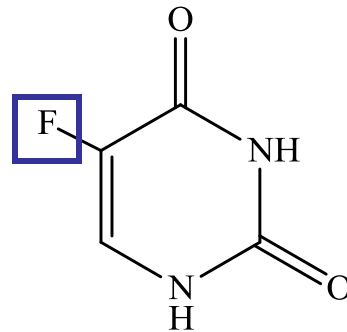
dCMP, dCDP, dCTP

UMP, UDP, UTP

## 2. Антиметаболити

### Антагонисти пиримидинских база

Структурним модификацијама пиримидинских база увођењем специфичних шећера или функционалних група добијају се антиметаболити који инхибирају метаболичке процесе значајне у биосинтези нуклеинских киселина.



5-флуороурацил

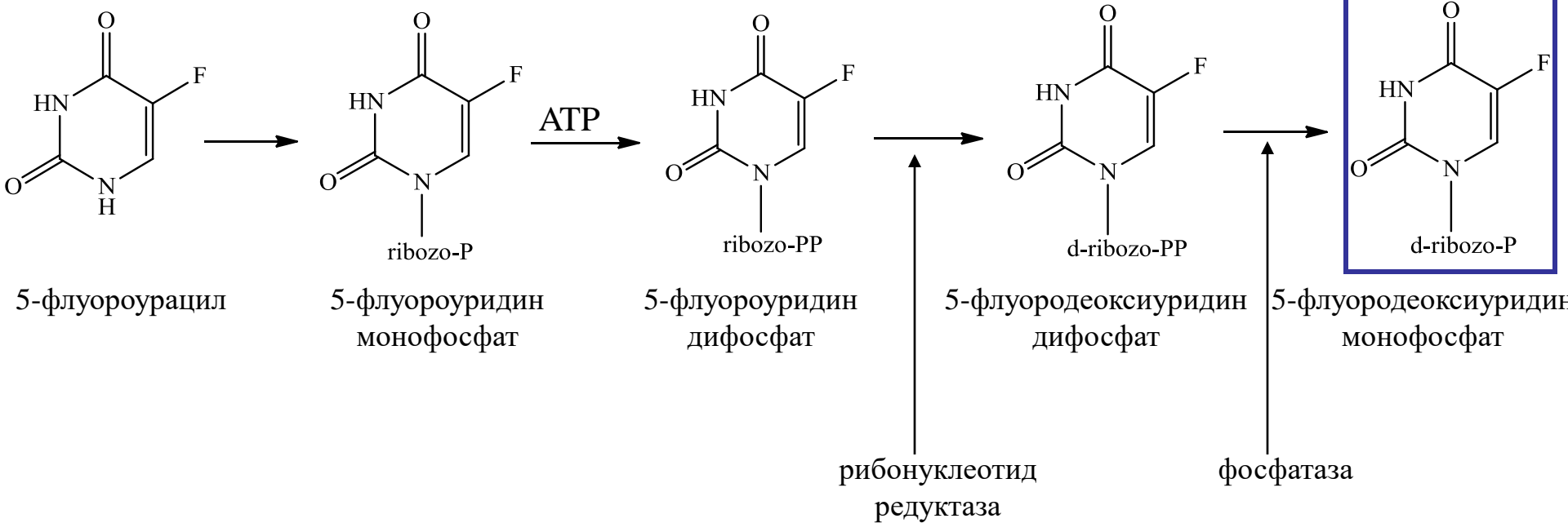
Увођењем изразито електронегативног флуора у С5 -I ефектом долази до знатне активације водоника и повећање киселости, што условљава интензивније везивање за ензиме. Инхибира тимидилат-синтетазу, ензим који синтетише тимидилат неопходан за стварање ДНК. Даје се парентерално или локално.

## 2. Антиметаболити

### Антагонисти пиримидинских база

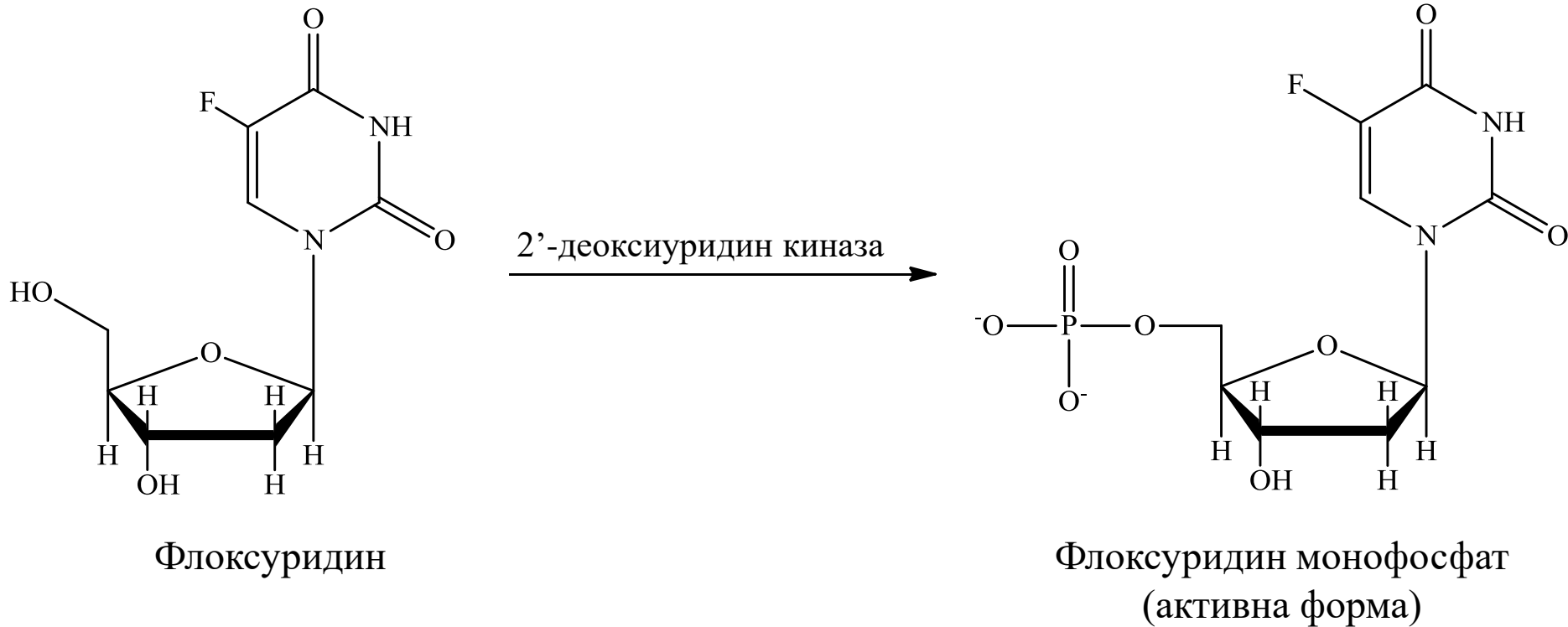
#### Механизам активације 5-флуороурацила

Ковалентно се везује у комплекс са ензимом **тимидилат-синтетазом** и блокира реакцију грађења нуклеотида тимина.



## 2. Антиметаболити

### Антагонисти пиримидинских база



Флоксуридин је нуклеозид флуороурацила.

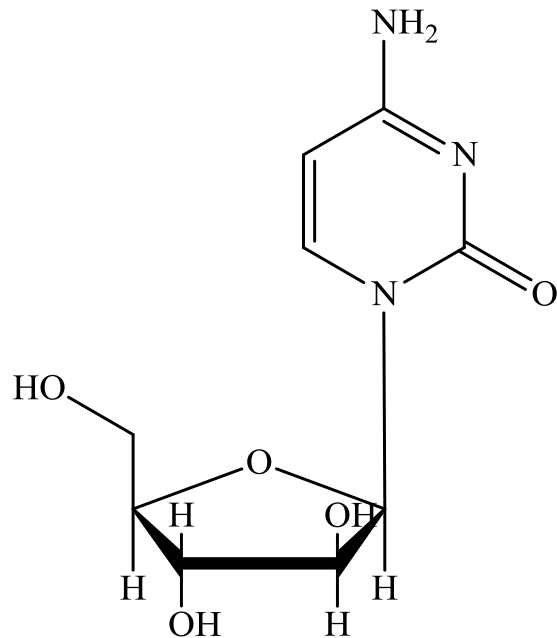
Садржи шећер дезоксирибозу. Даје се парентерално.



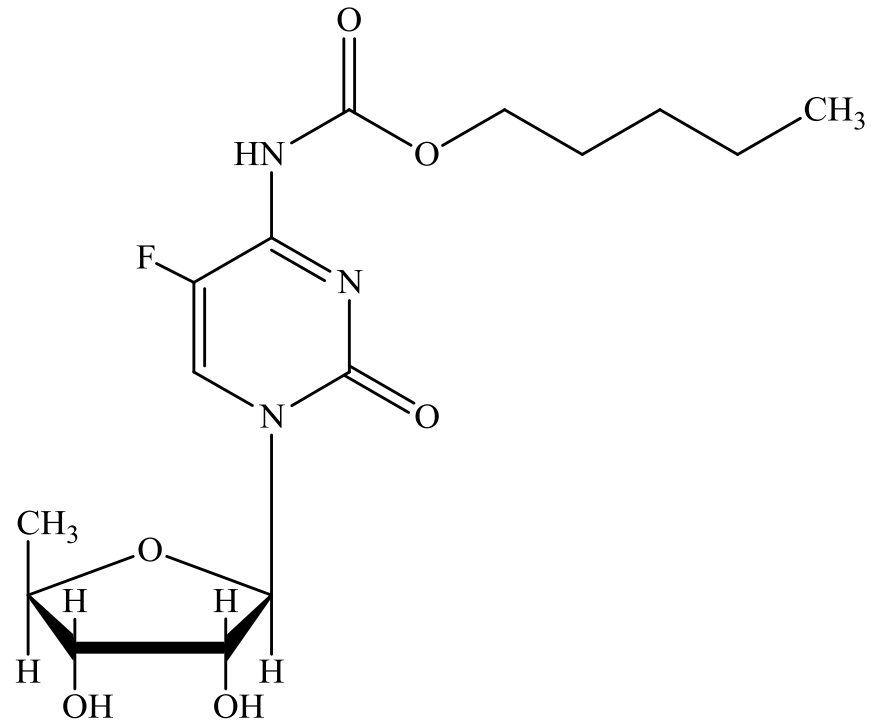
## 2. Антиметаболити

### Антагонисти пиримидинских база

**Цитарабин** је нуклеозид који садржи базу цитозин и шећер D-арабинозу (C2'-епимер рибозе). Инхибира ДНК полимеразу туморских ћелија. Примењује се парентерално.



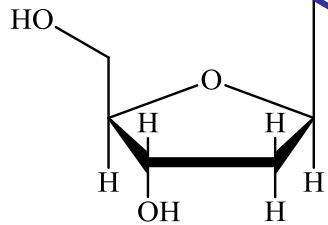
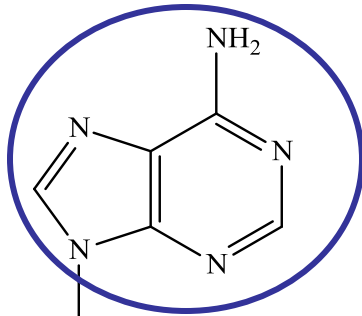
**Капецитабин** представља оралну *prodrug* супстанцу која се у ћелијама преводи у 5-флуороурацил.



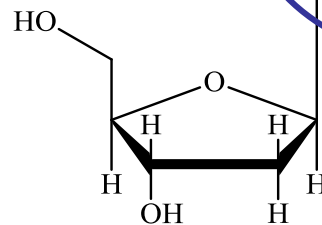
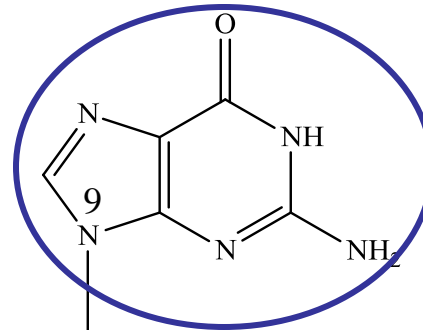
## 2. Антиметаболити

### Антагонисти пуринских база

аденин



гуанин



аденин - ДНК, РНК

гуанин - ДНК, РНК

ДНК - шећер дезоксирибоза

РНК - шећер рибоза

βN-гликозидна веза

**база + шећер = нуклеозид**

аденин + рибоза = аденозин

аденин + дезоксирибоза = дезоксиаденозин

гуанин + рибоза = гуанозин

гуанин + дезоксирибоза = дезоксигуанозин

**база + шећер + фосфорна киселина = нуклеотид**

AMP, ADP, ATP

dAMP, dADP, dATP

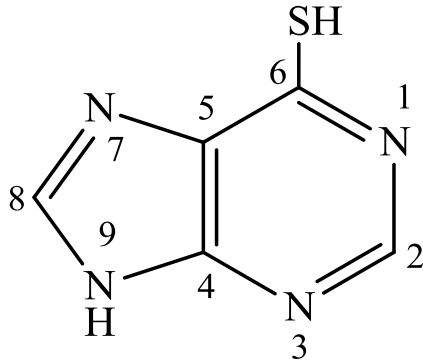
GMP, GDP, GTP

dGMP, dGDP, dGTP

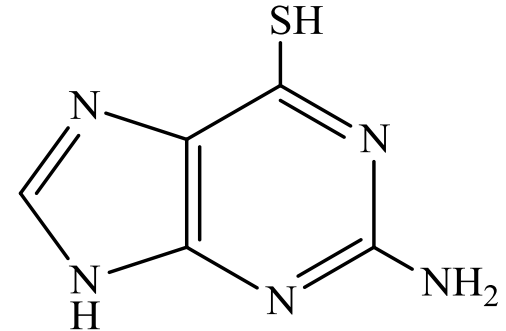
## 2. Антиметаболити

### Антагонисти пуринских база

**6-меркаптопурин** се користи *per os* у лечењу неких облика леукоза са алопурином (инхибитор ензима ксантин-оксидазе).

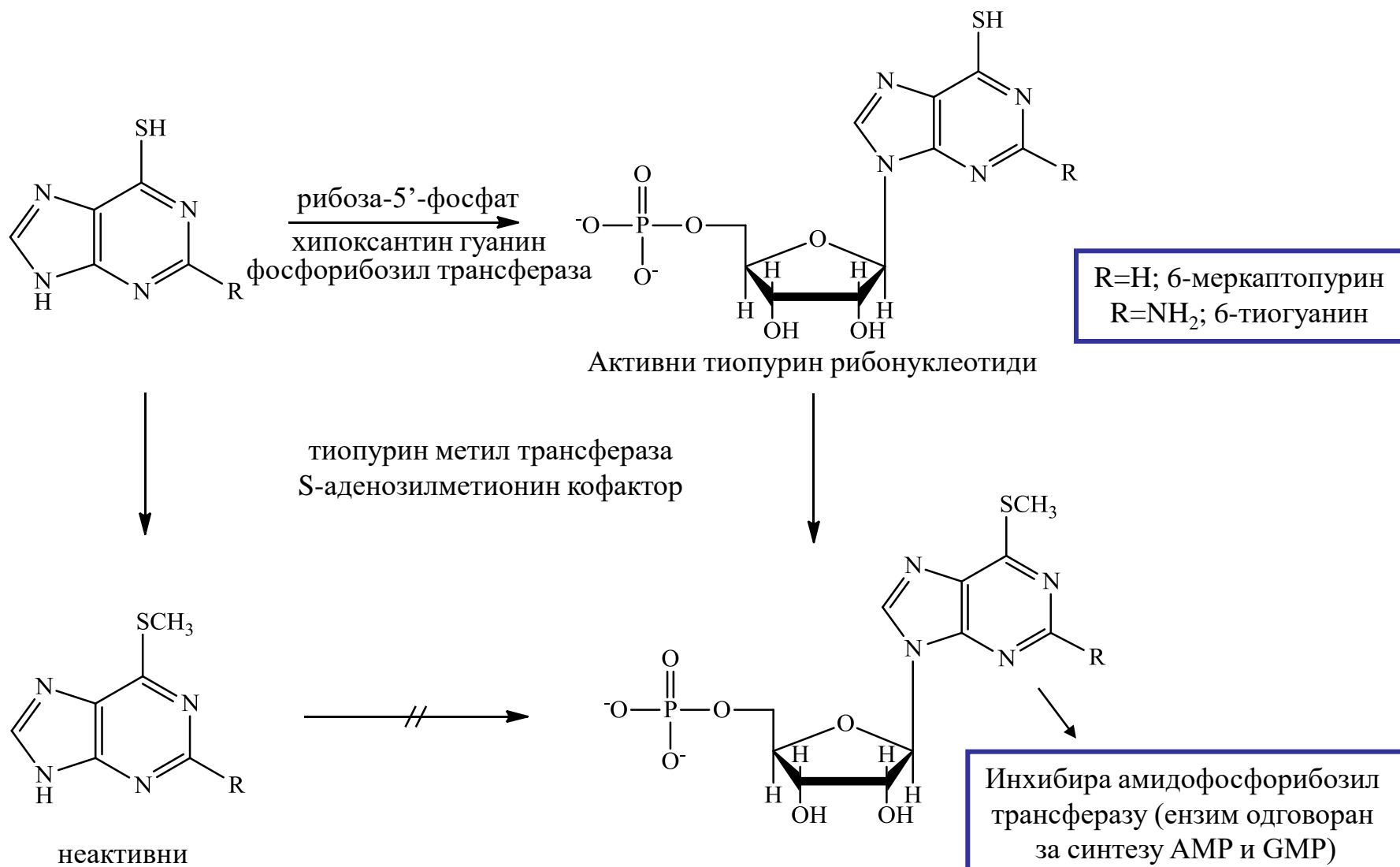


**Тиогуанин** је дериват гуанина. Трансформира се до биоактивног рибонуклеотида који се уграђује у ДНК или РНК и доводи до погрешног кодирања протеина. Користи се *per os*.



## 2. Антиметаболити

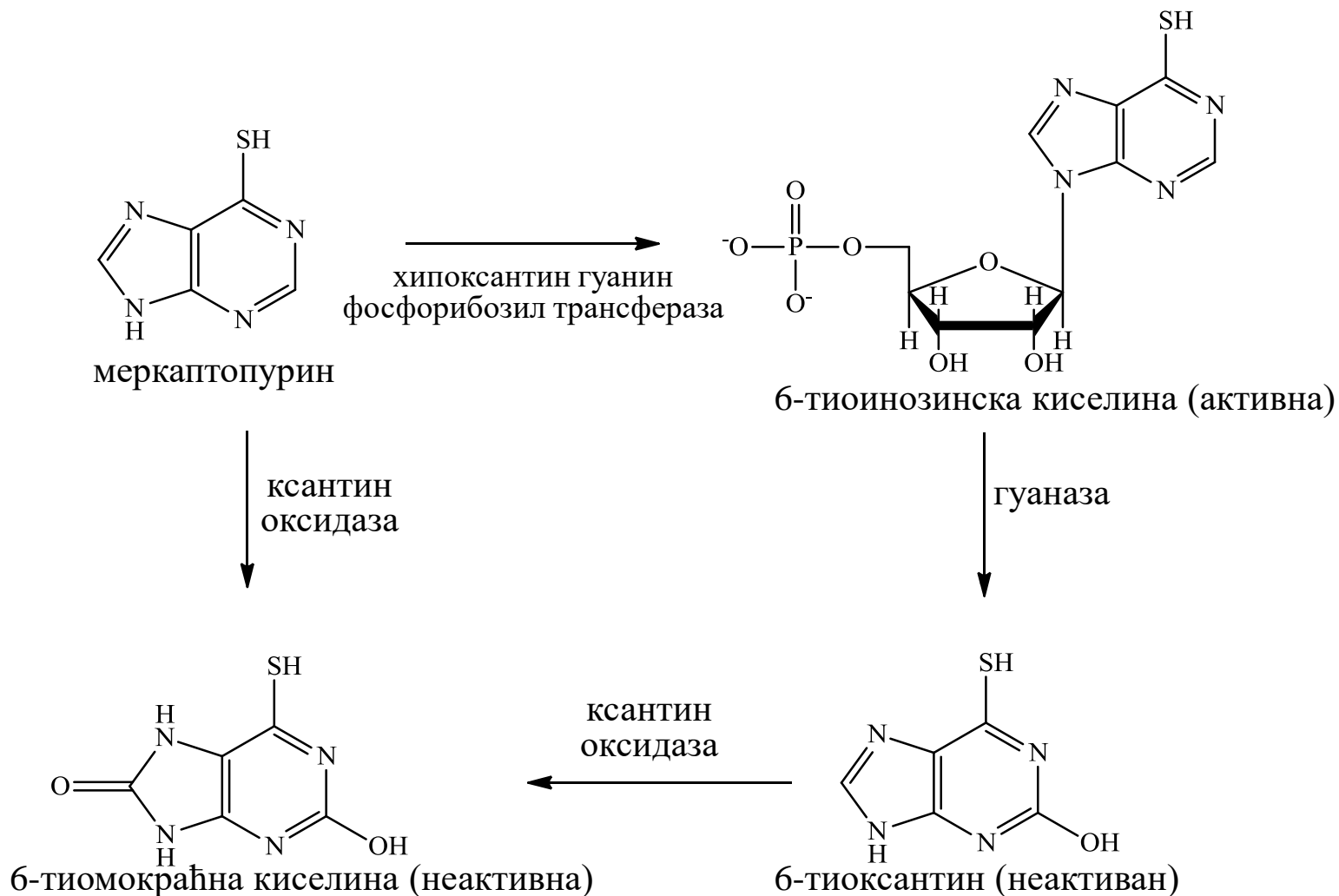
### Антагонисти пуринских база



## 2. Антиметаболити

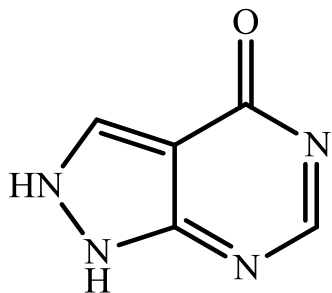
### Антагонисти пуринских база

#### Инактивација меркаптопурина

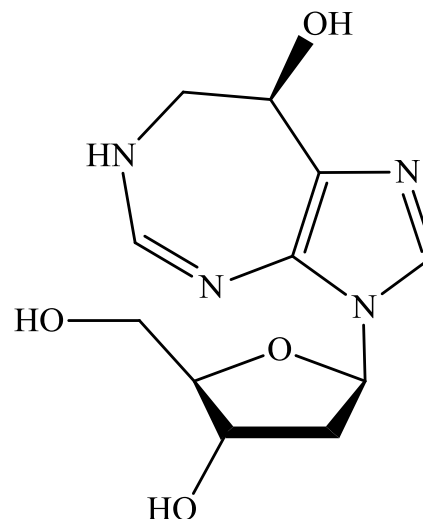


## 2. Антиметаболити

### Антагонисти пуринских база



Алопуринол



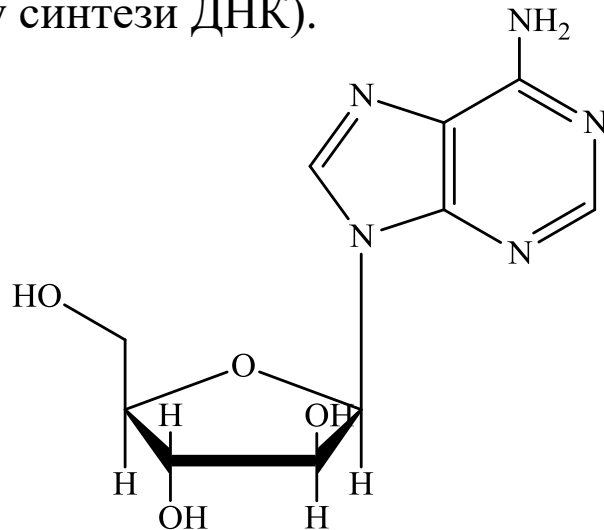
Пентостатин

**Алопуринол** је инхибитор **ксантин-оксидазе**, када се даје заједно са 6-меркаптопурином повећава антинеопластично дејство и токсичност. Користи се *per os*, код хиперурикемије. **Пентостатин** је инхибитор **аденозин-деаминазе** (ензим који учествује у разградњи аденозина). Услед блокаде тог ензима накопљају се аденозин и dATP који делују токсично на лимфоците. Примењује се интравенски код леукоза и лимфома.

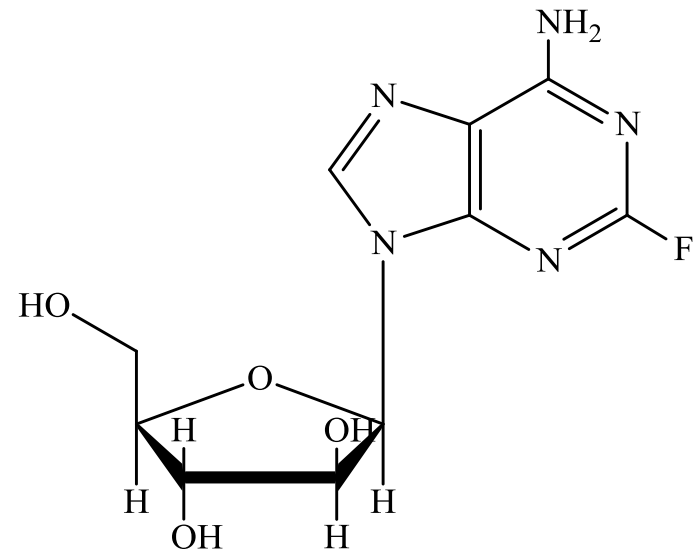
## 2. Антиметаболити

### Антагонисти пуринских база

**Видарабин** садржи пентозу D-арабинозу (C2'-епимер рибозе). Поред антинеопластичне има и антивирусну активност. У ћелијама се преводи у активни метаболит који инхибира ДНК-полимеразу (кључни ензим у синтези ДНК).



**Флударабин** је сродан антивирусном леку видарабину. Инхибира ензиме одговорне за ДНК репарацију. Користи се у терапији хроничне лимфоцитне леукемије.



### 3. Антибиотици

Антибиотици који имају терапијску примену су:

1. **Антрациклини**
2. **Блеомицини**
3. **Дактиномицин**
4. **Митомицин С**
5. **Митоксантрон**



### 3. Антибиотици

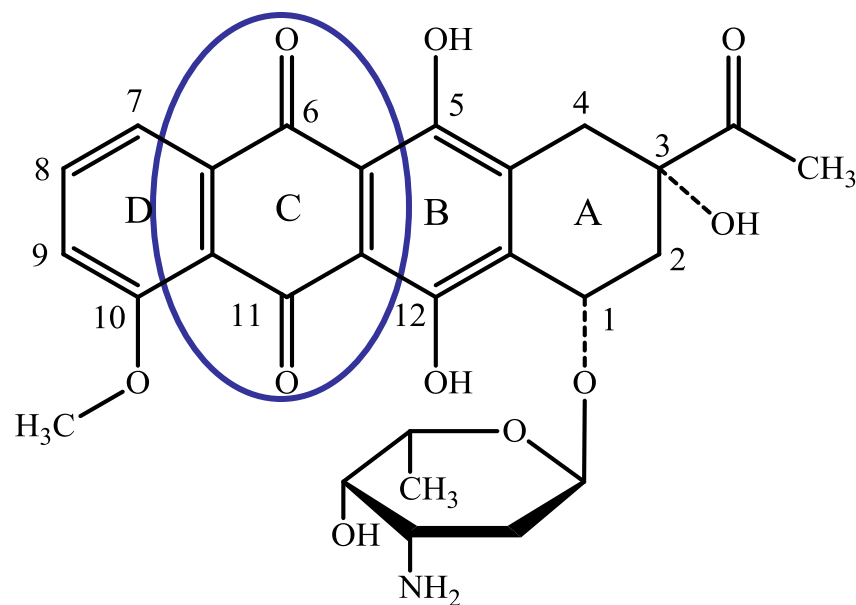
Механизам антинеопластичног дејства антибиотика:

- **Интеркалатори** (антрациклини, митоксантрон, дактиномицин, блеомицини)
- **Инхибитори топоизомеразе II** (антрациклини, митоксантрон, дактиномицин, блеомицини)
- **Слободни радикали** (антрациклини, блеомицини)
- **Алкиловање ДНК** (митомицин)

# 3. Антибиотици

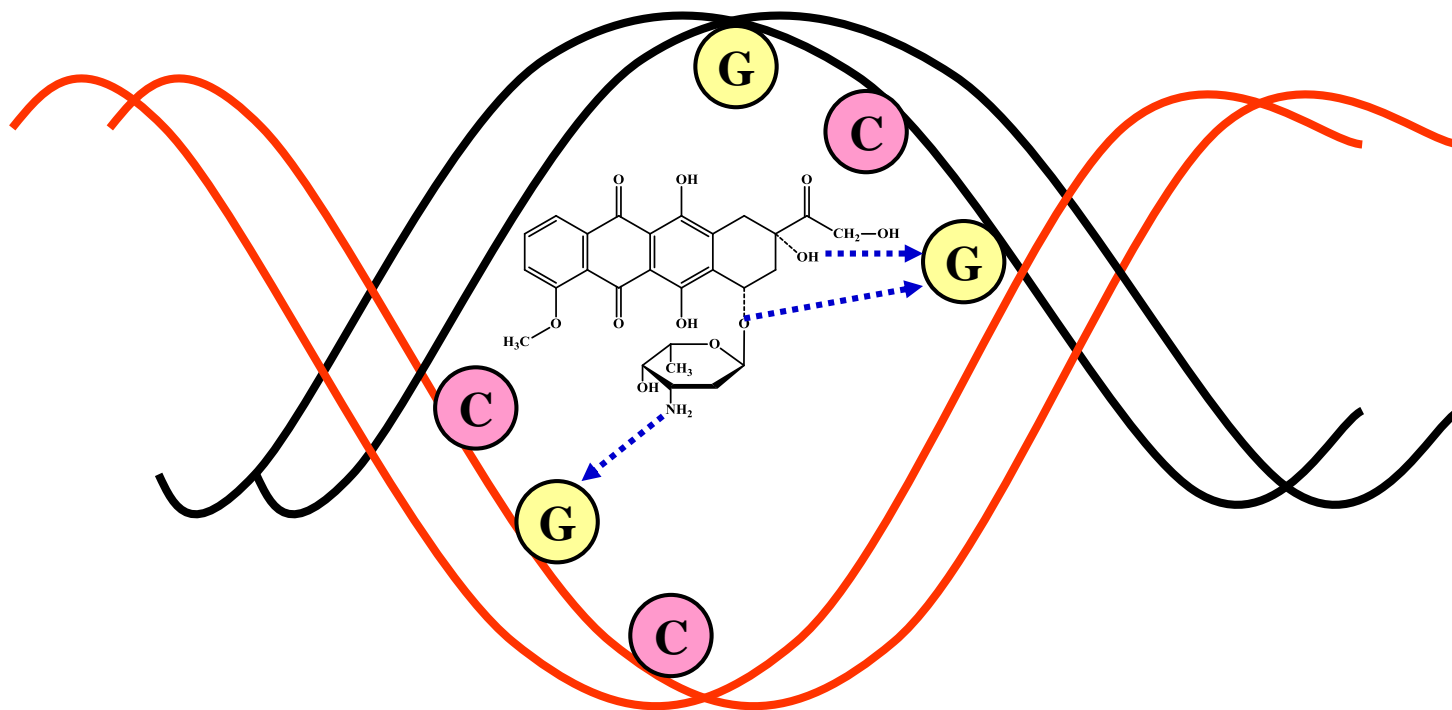
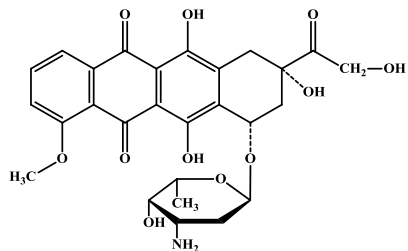
## Антрациклини

Антрациклини су тетрациклични аминогликозидни антибиотици који садрже антрациклинон (агликон) и аминошећер (даунозамин). Хинонска структура је структурни услов за испољавање антинеопластичне активности. Антрациклинон је дериват парцијално редукованог нафтацена. Хидроксилна група прстена А антрациклинона гради гликозидну везу са L-даунозамином.



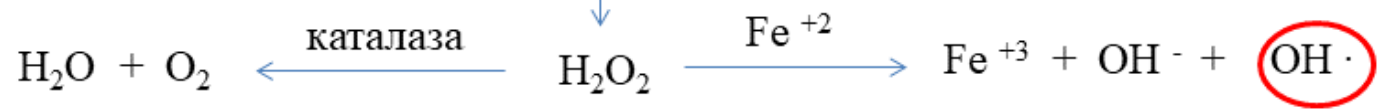


+



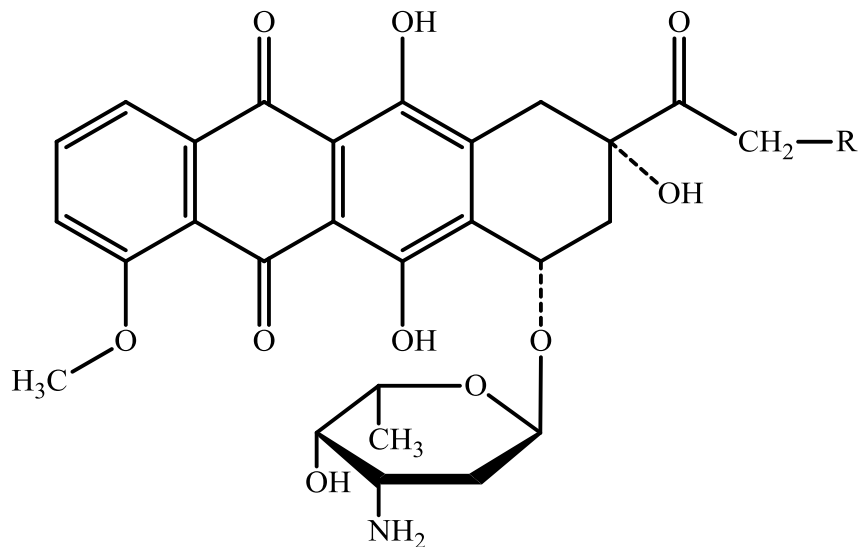


супероксид-дизмутаза



# 3. Антибиотици

## Антрациклини



R = H      даунорубицин  
R = OH     доксорубицин

У терапији се користе соли хидрохлориди, интравенски. Користе се за лечење неких облика леукоза и лимфома, укључујући и туморе јетре.

Доксорубицин се боље подноси и брже метаболише (због присуства ОН групе). Пошто има својство да ствара слободне радикале, доксорубицин испољава специфичну кардиотоксичност.

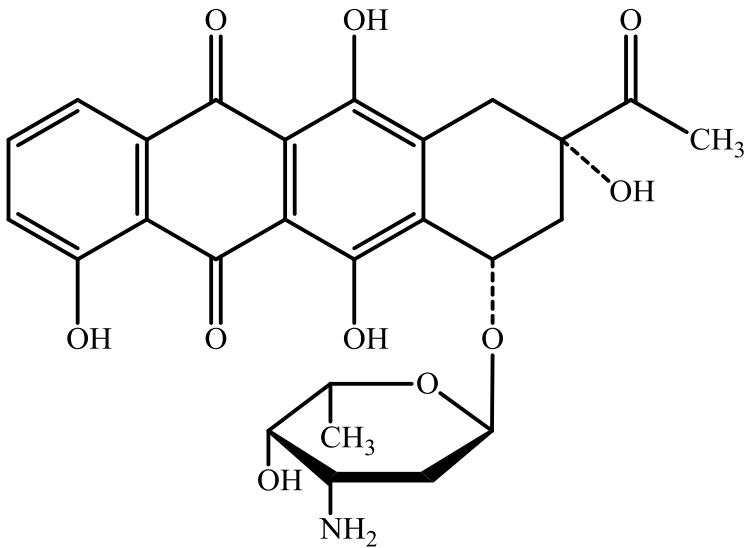
# Антрациклини



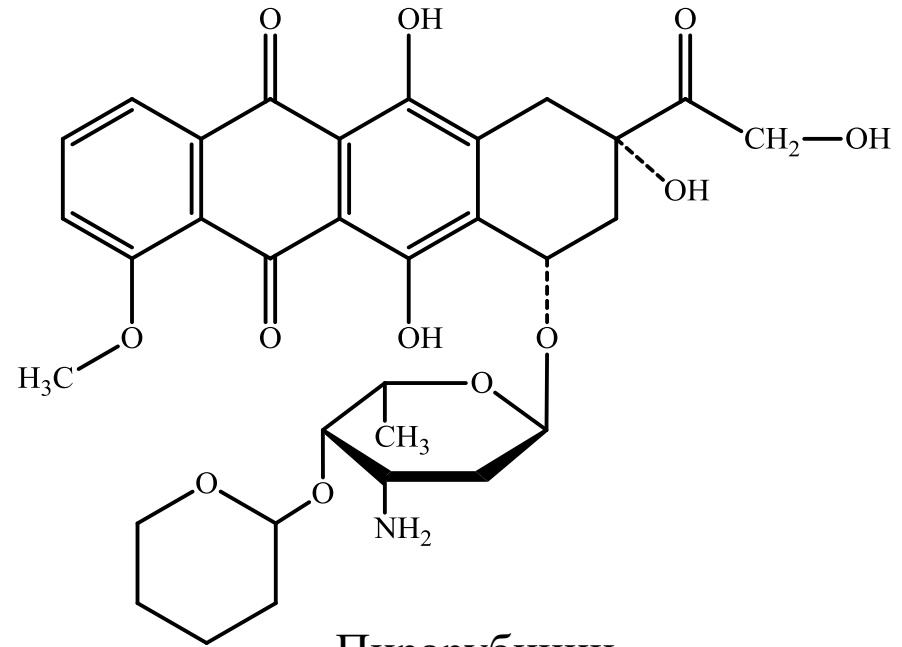
**Идарубицин** се терапијски користи као хидрохлорид који је активан и када се даје *per os*. Активнији је у односу на даунорубицин и доксорубицин. Ређе доводи до кардиотоксичности. Има исту или већу антитуморску активност са мање израженим токсичним ефектима. **Епирубицин** је структурно сличан доксорубицину али је мање кардиотоксичан.

# 3. Антибиотици

## Антрациклини



Карминомицин



Пирарубицин

**Карминомицин** се користи у облику соли хидрохлорида за лечење неоплазми меких ткива и леукемија. **Пирарубицин** је мање кардиотоксичан у односу на доксорубицин, показује активност и према неким доксорубицин-резистентним ћелијама. Има широк антитуморски спектар дејства (тумор врата и главе, урогенитални, акутне леукемије, малигних лимфома).

# 3. Антибиотици

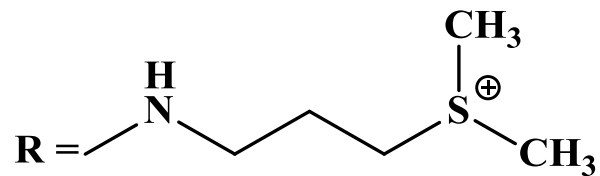
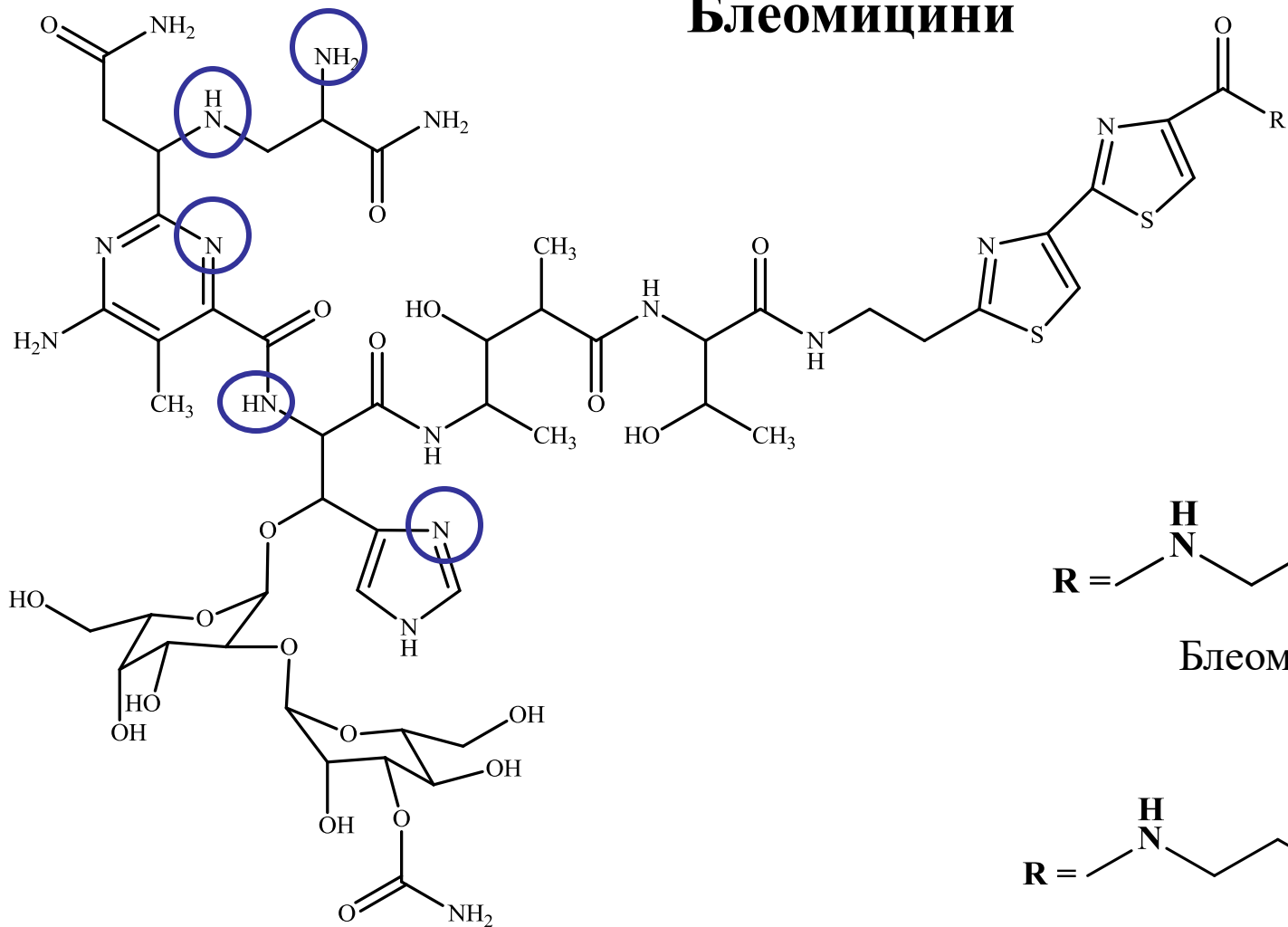
## Блеомицини

- Блеомицини су смеша врло сличних једињења.
- Природни производи из групе гликопептида са израженим цитотоксичним ефектом.
- Механизам цитотоксичне активности блеомицина се заснива на грађењу комплекса са јонима метала - Fe(II) јоном. Низом реакција ствара слободне радикале који кидају ДНК ланац.
- Специфичан је за G2 и M фазу ћелијског циклуса.
- Примењује се парентерално код карцинома сквамозних ћелија, неких облика канцера плућа и коже.
- Блеомицин инактивира ензим блеомицин-хидролаза (врши хидролизу терминалног амида), који се налази у готово свим ткивима, осим у плућима и кожи, зато блеомицин изазива озбиљна нежељена дејства у тим ткивима (фиброза плућа).

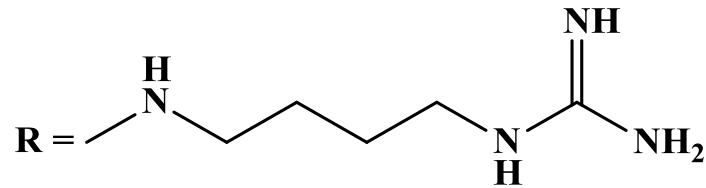


### 3. Антибиотици

# Блеомицини



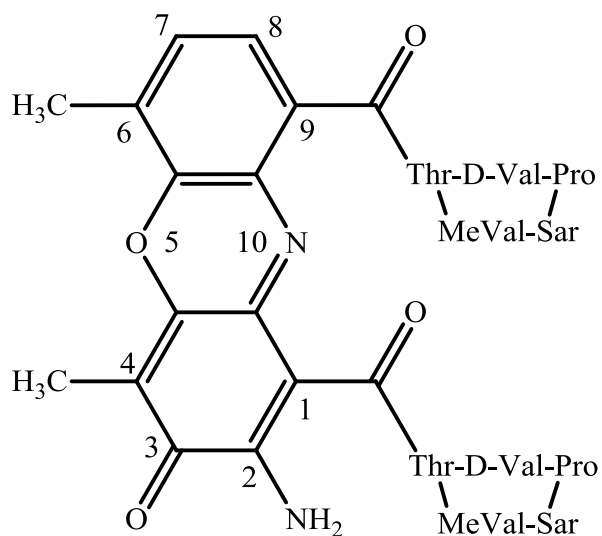
# Блеомицин А<sub>2</sub>



## Блеомицин Б<sub>2</sub>

### 3. Антибиотици

#### Дактиномицин



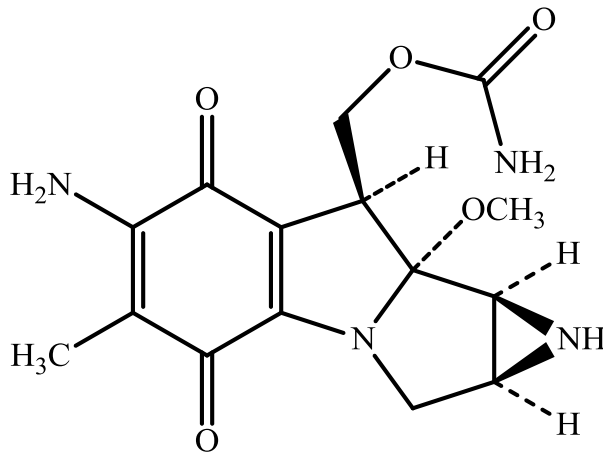
Дактиномицин  
(Актиномицин D)

Обе карбоксилне групе су везане за пентапептидни лактон преко амино групе L-треонина. Хидроксилна група L-треонина гради лактон са L-метилвалином (петом аминокиселином пентапептида). Sar представља саркозин (N-метилглицин). Отварањем лактона или променом у стереохемији аминокиселина губи се активност.

Дактиномицин се умрежава између два ланца ДНК. Даје се интравенски у терапији меланома, саркома и других тумора. Користи се у педијатрији.

# 3. Антибиотици

## Митомицини



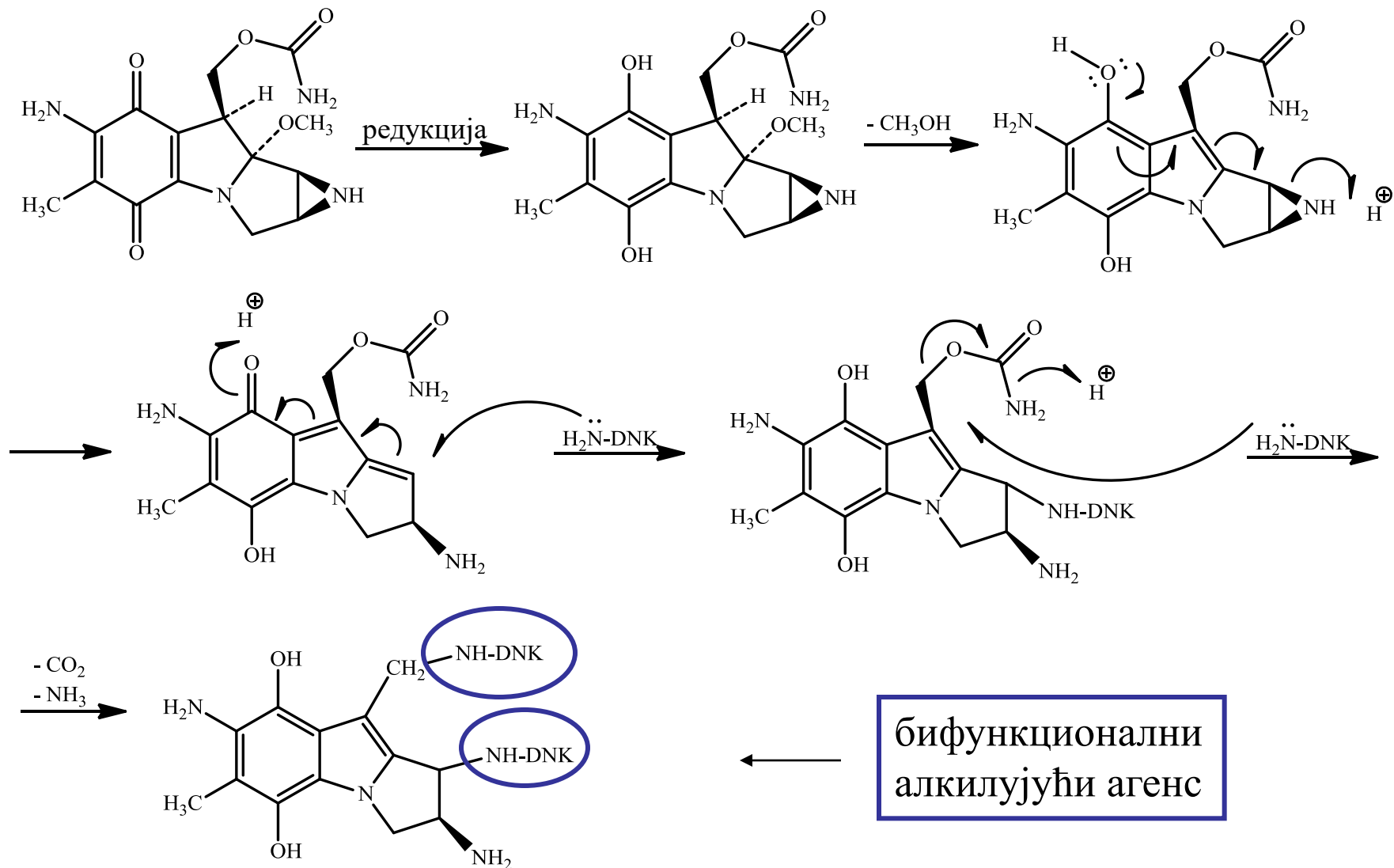
Митомицин С

Структурно садрже веома специфичну комбинацију три терапијске групе: хинон, карбамат и азиридинску структуру (одговорне за антинеопластичну активност).

Врши кидање хромозома и скраћење ДНК ланца што доводи до хромозомских аберација (канцерогене и тератогене особине).

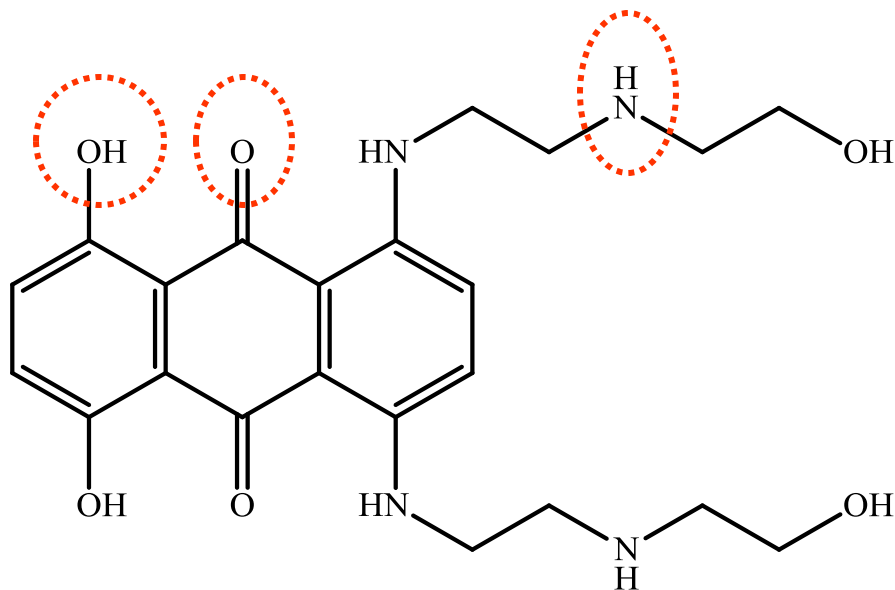
### 3. Антибиотици

#### Умрежавање и алкиловање ДНК митомицином С



### 3. Антибиотици

#### Митоксантрон



Митоксантрон

Протоноване амино групе се везују за анјонске фосфатне групе у молекулу ДНК. Користи се у терапији нелимфатичне леукемије и канцера простате. Делује мијелосупресивно.