

## المضادات الفطرية وتأثيرها على الخلية الفطرية

تسبب الفطريات اصابات مرضية للانسان والحيوان وبشكل عام تقسم الاصابات الفطرية الى

- Superficial mycoses
- Subcutaneous mycoses
- Systemic mycosis
- Allergic mycoses

المضادات الفطرية هي مجموعة كبيرة من المركبات الطبيعية والكيميائية يكون لها تأثير مثبت او قاتل على الخلية الفطرية يحدد من نموها او انتشارها من خلال تأثير هذه المركبات على اماكن او اهداف محددة في الخلية الفطرية وتقسم المضادات الفطرية اعتمادا على اسس مختلفة:

- ✓ اعتمادا على تأثيرها تقسم الى قاتلة fungicidal او مثبطة fungistatic .
  - ✓ اعتمادا على موقع الاصابة المعالجة تقسم الى مضادات موضعية topical مثل النستاتين ومضادات جهازية systemic مثل الامفوتيرسين بي AMB.
  - ✓ اعتمادا على مصدرها تقسم الى مضادات طبيعية natural مثل الكرايسوفلين يطلق عليها بالمضادات الحياتية antibiotic ومضادات صناعية synthetic مثل مركبات الازول
- س/ لماذا يفضل استخدام المضادات الفطرية ذات التأثير المثبط في علاج الاصابات الفطرية ؟

What are the targets for antifungal therapy?

1. Cell membrane
2. DNA synthesis
3. Cell wall

ومن اهم المركبات المستخدمة كمضادات فطرية

### 1. Polynes مركبات البوليين

اكتشف العديد من هذه المركبات كمضادات حياتية لكن القليل منها تم استخدامه سريريا كعلاج. ومن اهم مركبات البوليين المستخدمة كمضادات فطرية المركب amphotericin B (AMB) الذي عزل لأول مرة من قبل العالم Gold وجماعته عام ١٩٥٥ من البكتيريا الخيطية *Streptococcus nodosus* وهو مركب كاره للماء amphoteric يتكون من سلسلة هيدروكسيلية محبة للماء hydrophilic polyhydroxyl chain اضافة الى سلسلة البوليين المحبة للدهون lipophilic polyne hydrocarbon chain . يعتبر AMB قليل الذائبية في الماء؟ ويرتبط بالمركبات الستيرويدية sterols حيث يكون له الفة كبيرة للارتباط بالمركب الستيرولي ergosterol المكون للغشاء البلازمي للخلية الفطرية في حين ان له الفة قليلة للارتباط مع الكوليسترول ( الستيروول الموجود او المكون للغشاء البلازمي لخلايا اللبائن) وتسمى هذه الخاصية بالفعل الاختياري selective action .

عند ارتباط AMB بالغشاء البلازمي للخلية الفطرية يؤثر على نفاذية الغشاء ووظيفته الناقلية حيث يكون ثقب في الغشاء على شكل قنوات ممتدة عبر الغشاء مكونة من الجزيء المحب للماء تمر من خلالها الايونات المهمة للخلية مثل البوتاسيوم والمغنيسيوم اضافة الى جزيئات السكر والنواتج الايضية الخلوية الاخرى مما يؤدي الى موت الخلية. يعتبر AMB من افضل العلاجات المستخدمة للاصابات الفطرية واوسعها تأثيرا على مدى كبير من الفطريات رغم تأثيراته السلبية والسامة. س/ ما هي التأثيرات الجانبية المرافقة لاستخدام المضاد الفطري AMB في علاج الاصابات الفطرية؟؟؟؟

من اجل التقليل من التأثير السمي للمضاد تم تحضير تراكيب كيميائية جديدة من خلال ربطه بحوامل دهنية ومن اهم الاشكال الكيميائية الصيدلانية التي استخدمت لتقليل التأثير السمي له

- Liposomal amphotericin B
- Amphotericin B colloidal dispersion
- Amphotericin B lipid complex

## 2. Azoles compounds مركبات الازول

وهي مجموعة كبيرة من المركبات المصنعة كيميائيا المستخدمة لعلاج الاصابات البكتيرية والطفيلية والفطرية وتمتاز هذه المركبات باستخداماتها الواسعة وذلك لمداها وتأثيرها الواسعين اضافة الى سميتها القليلة مقارنة مع AMB . تقسم مركبات الازول الى مجموعتين:

✓ Imidazole (ketoconazole)

وهي مركبات حلقة تمتلك او ترتبط بذرات نيتروجين حيث يعتبر imidazole مركب حلقي خماسي يرتبط بذرتي نيتروجين.

✓ Triazole (itraconazole and fluconazole)

مركبات حلقة ترتبط بثلاث ذرات نيتروجين.

☒ 2<sup>nd</sup> generation triazole (voriconazole)

تعتبر مركبات الجيل الثاني من triazole اقل سمية واكثر تأثيرا واوسع استخداما من المركبات الاخرى التي تستخدم بشكل محدود.

تعتبر مركبات الازول بشكل عام ذات تأثير مثبط خاصة تجاه خميرة *Candida* وظهرت مقاومة للمضاد الفطري الفلوكانازول بشكل واضح في العديد من الممرضات الفطرية.

### آلية عمل مركبات الازول

تمتلك الفطريات الانزيم cytochrome P450-enzyme lanosterol 14-a demethylase الذي يعمل على تحويل المركب lanosterol الى المركب ergosterol المهم في تكوين الغشاء البلازمي، حيث تقوم مركبات الازول بالارتباط مع جزيئة هذا الانزيم وبالتالي تثبط عملية انتاج ergosterol المهم في تكوين الغشاء البلازمي. ارتباط مركبات الازول يتم من خلال ذرة النيتروجين غير المرتبطة حيث ترتبط مع ذرة الحديد في مركب الهيم وبالتالي تمنع ارتباطه مع الاوكسجين الضروري بعملية demethylation of lanosterol اضافة الى ذلك فان ذرة النيتروجين الثانية في مركبات الازول

تتفاعل مباشرة مع ما يسمى بـ apoprotein لانزيم lanosterol demethylase ويعتقد ان موقع ذرة النيتروجين الثانية وعلاقته او ارتباطه مع apoprotein هو الذي يحدد الخصوصية لمركبات الازول المختلفة والمحصلة النهائية لهذا التأثير هو تثبيط تكوين ergosterol وبالتالي يحصل انحراف وتغير في سيولة الغشاء fluidity of membrane وهذا يؤثر ويتداخل مع نشاط الانزيمات المرتبطة بالغشاء . membrane- associated enzymes

### ❖ Mechanism of antifungal resistance

1. Target enzyme modification
2. Ergosterol biosynthetic pathway
3. Efflux pumps
4. Drug import

### 3. Pyrimidine (Flucytosine) 5FC

يعتبر الفلوسايتوسن من المضادات الفطرية التي لها تأثير مضاد للايض anti-metabolite type وهو عبارة عن حلقة pyrimidin متفلورة مصنعة كيميائيا.

الآلية عمله

#### ❖ الآلية الاولى

يدخل 5FC داخل خلية الفطر بمساعدة الانزيم cytosine permase ويتحول داخل الخلية الى 5-Fluorouracil (5FU) بمساعدة الانزيم cytosine deaminase بعد ذلك يتحول 5FU الى 5-fluorouridylic acid (FUMP) بواسطة الانزيم UMP وبالتالي فان FUMP يتفسر الى المركب FUTP الذي يعمل على عرقلة تكوين الحامض النووي RNA وبالتالي يعرقل عملية تصنيع البروتين في الخلية الفطرية.

#### ❖ الآلية الثانية

5FU يتحول الى المركب 5-fluorodeoxyuridine monophosphate (fdUMP) والذي له تأثير مثبط بشكل كبير للانزيم thymidylate synthase المهم في عملية التخليق الحيوي لجزيئة DNA اضافة الى ان هذا الانزيم يعتبر مصدر مهم للثايمين لهذا فان التأثير المثبط لل 5FC على الخلية الفطرية يتم:

- ✓ يؤثر على عملية ايض ال pyrimidine
- ✓ يؤثر على تصنيع كل من RNA و DNA و البروتينات في الخلية الفطرية.

☒ يعتبر 5FC من المضادات التي لها سمية اختيارية selectively toxic تجاه الفطريات لافتقار اللبائن للانزيم cytosine deaminase ولهذا فان الفطريات التي لا تمتلك لهذا الانزيم تعتبر مقاومة للمضاد 5FC.

#### 4. Echinocandins (Caspofungin)

من المضادات الحياتية الببتيدية الدهنية الحلقية cyclic lipopeptide antibiotic يعتبر ناتج تخمري للفطر *Galarea lozoyensis* يعمل على تثبيط الانزيمات المستخدمة في عملية تصنيع الكلوكان مما يؤدي الى فقدان صلابة الجدار الخلوي للخلية الفطرية وكسر الضغط الازموزي له حيث يثبط عمل انزيم  $\beta$ -(1,3) D-glucan synthase المسؤول على تصنيع الكلوكان. س/ يعتبر من المضادات الفطرية المفضل استخدامها؟

١. فعال ضد انواع جنس *Candida* التي تظهر مقاومة لمركبات الازول وال AMB
٢. يكون تأثيره على الجدار الخلوي للخلية الفطرية وبالتالي يكون اقل ضررا وسمية لخلايا المضيف كون خلايا الاخير لا تمتلك جدار خلوي.