المضادات الفطرية وتاثيرها 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 مجوعة كبيرة من المركبات الطبيعية والكيميائية يكون لها تاثير مثبط او قاتل على الخلية الفطرية يحدد من نموها او انتشارها من خلال تاثير هذه المركبات على اماكن او اهداف محددة في الخلية الفطرية وتقسم المضادات الفطرية اعتمادا على اسس مختلفة:

- ✓ اعتمادا على تاثيرها 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 الكرايسوفلفين يطلق عليها بالمضادات الحياتية antibiotic ومضادات صناعية synthetic مثل مركبات الازول

س/ لماذا يفضل استخدام المضادات الفطرية ذات التاثير 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 البولين

اكتشف العديد من هذه المركبات كمضادات حياتية لكن القليل منها تم استخدامه سريريا كعلاج. ومن اهم مركبات البولين المستخدمة كمضادات فطرية المركب amphotericin B (AMB) الذي عزل لاول مرة من قبل العالم Gold وجماعته عام 1955 من البكتيريا الخيطية *Streptococcous nodosus* وهو مركب كاره للماء amphoteric يتكون من سلسلة هيدروكسيلية محبة للماء hydrophilic polyhydroxyl chain اضافة الى سلسلة البولين المحبة للدهون lipophilic polyne hydrocarbon chain .

يعتبر AMB قليل الذائبية في الماء؟ ويرتبط بالمركبات الستيرولية sterols حيث يكون له الفة كبيرة للارتباط بالمركب الستيرولي ergosterol المكون للغشاء البلازمي للخلية الفطرية في حين ان له الفة قليلة للارتباط مع الكوليسترول (الستيرول 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 الناقلة حيث يكون ثقوب في الغشاء على شكل قنوات ممتدة عبر الغشاء متكونة 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 تاثيرا على مدى كبير من الفطريات رغم تاثيراته السلبية والسمية.
س/ ما هي التاثيرات الجانبية المرافقة لاستخدام المضاد الفطري AMB في علاج الاصابات الفطرية؟؟؟؟
من اجل التقليل من التاثير السمي للمضاد تم تحضير تراكيب كيمائية جديدة من خلال ربطه بحوامل دهنية ومن اهم الاشكال الكيمائية الصيدلانية التي استخدمت لتقليل التاثير السمي له

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

2. Azoles compounds مركبات الازول

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

✓ Imidazole (ketoconazole)

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

✓ Triazole (itraconazole and fluconazole)

مركبات حلقية ترتبط بثلاث ذرات نيتروجين.

☒ 2nd generation triazole (voricanozle)

تعتبر مركبات الجيل الثاني من triazole اقل سمية واكثر تاثيرا واوسع استخداما من المركبات الاخرى التي تستخدم بشكل محدود.
تعتبر مركبات الازول بشكل عام ذات تاثير 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 ب 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 التاثير 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 تاثير مضاد للايض anti-metabolite type وهو عبارة عن حلقة pyrimidin متفلورة مصنعة كيميائا.

الية عمله

❖ **الالية الاولى**

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

❖ **الالية الثانية**

5FU يتحول الى المركب 5-fluorodeoxyuridine monophosphate (fdUMP) والذي له تاثير مثبط بشكل كبير للانزيم thymidylate synthase المهم في عملية التخليق الحيوي لجزيئة DNA اضافة الى ان هذا الانزيم يعتبر مصدر مهم للثايمدين لهذا فان التاثير 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 لـه حيث يثبط عمل انزيم ß-(1,3) D-glucan synthase المسؤول على تصنيع الكلوكان.

س/ يعتبر من المضادات الفطرية المفضل استخدامها؟

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