

פרמקולוגיה

תרופה: חומר שנותנים אותו לבני אדם לצורך ריפוי או מניעת מחלות. באנגלית תרופה = Drug. אלה הרבה תרכובות, משתמשים בהם לא רק לטיפול בחולים. לכן תרופה Drug – חומר שמשפיע על מערכת החי, חומר כימי. משתמשים בהן גם במחקר ולא תמיד בבני אדם.

פרמקולוגיה – פעולת התרופות בגוף, שימושם בחולים. מדברים על פרמקולוגיה בסיסית רקע מדעי, דרכי פעולת התרופות. מפעילים שיטות של פיזיולוגיה, ביוכימיה, ביולוגיה מולקולארית כדי לחקור זאת. פרמקולוגיה קלינית – שימוש בתרופות בבני אדם לטיפול בחולים. אינדיקציות, איזו תרופה בוחרים לאיזו מחלה, תופעות לוואי (גם במנה תרפויטית של תרופה).

פרמקוקינטיקה – כיצד תרופה מוספגת לגוף ומתפזרת בגוף. כיצד הגוף מפרק אותה ומשתמש בה. יש הרבה צורות מתן של תרופות – כדורים, תמיסות, קפלויות מתפרקות. בזה תלוי קצב הפעולה. פירוק התרופה מתרחשת בכבד, אך לא רק, בריאקציות כימיות שונות. זה משקף אמצעי הגנה בגוף נגד חומרים זרים – פירוק. באנשים עם מבנה גנומי שונה יש שינויים בקצב פירוק התרופות. לכן ריכוז התרופה בדם באנשים שונים יהיה שונה. ההרכב הגנומי יכול אף להביא לחוסר רגישות לתרופה או להצטברות טוכסית שלה בגוף. לכן יש נושא של Pharmacogenomics, שדן בדברים אלה וכיצד שינויים בגנום החולים השונים יכול להשפיע על פעילות התרופה.

פרמקודינאמיקה – כיצד תרופה מגיבה עם הקולטן שלה בגוף. התרופות משפיעות על הגוף במינון די נמוך. התרופה לא משנה את ההרכב הפיזיוכימי של התאים. אלא מתבייתת על אתר ההכרה בתא. בקשר בין התרופה לרצפטור ישנה אפיניות מאד גבוהה. בדרך כלל אתרי ההתקשרות הם חלבונים. יש קינטיקה מיוחדת בקר תרופה – קולטן.

אם ריכוז התרופה בגוף עולה, יש תופעות שליליות, לא רצויות. זה גובל בתחום הטוכסיקולוגיה, שדן כיצד רעלים משפיעים על הגוף וכיצד ניתן לטפל ברעלים במגוון חומרים כימיים. הנושא הזה מתמקד גם במינון התרפויטי של התרופות. זהו נושא של Drug Toxicity. היינו רוצים לפתח תרופה, שאין לא תופעות לוואי וטוכסיות – "תרופה אידיאלית". למשל, מחלת הדיכאון – מצב קטלני. התרופות הראשונות היו להם הרבה תופעות לוואי והן היו טוכסיות. אז הכניסו תרופות חדשות, כמו פרוזאק – Prozac. היא הביאה מענה חלקי על בעיות הרעילות. היא יעילה, אך לא אידיאלית לא 100% הצלחה בכל החולים. תופעות הלוואי שלו הרבה יותר קלות. אין תרופה אידיאלית, כי כל תרופה תגרום לתופעות לוואי באיזשהו מצב.

ההיסטוריה של שימוש התרופות באדם.

גם בזמני קדם היה שימוש בתרופות, כמו אופיום – סם שמיוצר מפרג. המרכיב הפעיל בו הוא חומר כימי Morphine. בגוף יש לו יכולת לשכח כאבים. חומר זה גם ממכר הוא גורם למצב גופני של Euphoria שזו תחושה פיזית ומנטאלית טובה. חלק מהחולים שחשים בזה מתמכרים לסם. אם מפסיקים, את מתן המורפין לאחר התמכרות, יש תגובה חזקה – הקאות, כמצרי שרירים. גם היום עדיין משתמשים במורפין, כי הוא חומר משכח כאבים הטוב ביותר. (אחת מתופעות הלוואי – דיכוי נשימה).

מורפין מופק מהצומח. מדוע חומר מהצומח משפיע על הגוף? מנגנון הפעולה של המורפין התגלה בשנות ה-70. שימוש נרחב קליני בו נעשה עוד במלחמת האזרחים האמריקאית. כלומר, לא כל התרופות הוכנסו לשימוש תוך תכנון רציונאלי של פעולה של החומר נגד תופעה ספציפית בגוף.

בסוף המאה ה-19 התפתח נושא של פיזיולוגיה ניסיונית – חקר פיזיולוגיה ותופעות של רעלנים בחיות מעבדה.

Paul Bernard – 1875

Paun Ehrlich – 1910

1930 – פרמקולוגיה אוטונומית.

1950 עד 1960 – מונואמינים, Dopamine, Noradrenalin.
Fleming – Penicillin – 1940
Gene Therapy – 1990

ברנרד חקר חומר Curare שהוא רעל שמופק מצמח בדרום אמריקה. שבטים השתמשו בו כרעל חיצים. ברנרד גילה קשר בין העצם לשריר, כי הקוררה משתק את הקשר הזה. בתחילת המאה ה-20 הייתה קפיצה גדולה – מדען בשם ארליך חקר תרכובות כימיות, שהיו מבוססות על מעטפת ארסן וחלק אורגני. שתרכובות אלה היו השפעות על חיידקים וחד תאיים. עכבר שטופל בחומר סינטטי זה – החומר קטל את החיידקים הפולשים ולא הזיק לעכבר. זו תופעה של רעילות סלקטיבית. ארליך אמר, שבאותם חיידקים ישנם אתרים, שמתאימים לתרופה הכימית כמו מפתח למנעול.

בשנות ה-30 הייתה התקדמות עם פרמקולוגיה אוטונומית. הדבר מתייחס למערכת העצבים האוטונומית שפועלת לבד בגוף (פעולת הלב, מערכת העיכול וכו'). פיתוח ההבנה של מערכת זו והשפעת התרופות עליה היה חשוב. ה- Atropine הוא חומר מהצומח שמנטרל השפעה של חומרים משתקים.

בשנות ה-40 פלמינג גילה את הפניצילין. בשנות 1950-60 חקרו מונואמינים – מולקולות קטנות, שמתווכות קשר בין עצב לעצב או בין עצב לתא – אדרנלין, נוראדרנלין, דופאמין. דופאמין הוא נויורטרנסמיטר, האחראי על העברת אות במערכת העצבים המרכזית. הוא משפיע על מערכת החשיבה. עם תרופות שמשפיעות על הדופאמין אפשר לגרום להזיות. חושבים, שבסכיזופרניה יש פגם במערכת הדופאמין כמו כן, הדופאמין אחראי בקרה על תנועות שרירים. וההתנוונות בו גורמת למחלת הפרקינסון. בשנות ה-90 חקרו אפשרות לרפא מחלות ברמה הגנטית.

דרכי פעולה של תרופות.

אתרי פעולה אפשריים לתרופות:
רצפטורים לנויורטרנסמיטורים: מולקולות קטנות גורמות להעברת אותות במערכת העצבים, חלקן על ידי התקשרות לרצפטורים. חלק מהתרופות יכולות גם הן להתקשר לאות הרצפטורים בגלל הדמיון למבנה המולקולה הטבעית. הן יכולות להפעיל את הרצפטור כמו בדרך הטבעית תרופות כאלה הן אגוניסטים. לחלק מהמולקולות תהיה אפיניות לרצפטור, לאתר אתר בו, והן לא יכולות להפעיל אותו וחוסמות את הנויורטרנסמיטורים – אנטגוניסטים. חומר אנדוגני זה חומר שקיים בגוף, שהגוף מייצר אותו. גם מורפין הוא אגוניסט שמפעיל רצפטורים אנדוגניים.

תעלות יוניות: בקרום התא יש הרבה חלבונים, חלקם פועלים כתעלות יונים. פתיחתם וסגירתם תלויה במתח הממבראנה ובעוד גורמים. יש תרופות, שנקשרות אליהן ומשבשות את פעולתן. לדוגמא, לידוקאין Lidocaine (משכח כאבים) – יש לו אתר בתוך תעלה יונית. תעלות אלה נמצאות באקסונים. הלידוקאין נכנס לתעלה, במבנה המתאים לו, מתקשר לאתר מסוים, וחוסם אותו. אז התעלה סגורה, הדחף העצבי לא גובר, ולא מרגישים כאב. כנראה שאין מולקולות אנדוגניות שמכירות אותו אתר.

גם אנזימים הם אתרי פעולת תרופות. למשל, חומר כימי שחוסם את אצטיל-כולין אסטרז. ויאגרה חוסמת את אנזים פוספודיאסטרז, שמפרק איזשהו נויורטרנסמיטר.

טרנספורטים: נמצאים בממבראנה הליפידית יש הרבה מולקולות, שחלקן אחראיות על הובלה של מולקולה קטנה אנדוגנית. למשל, דופאמין לבדה לא יכולה לעבור את הממבראנה. יש לה טרנספורטר, שעושה flip-flop ומעביר אותה לתוך התא. יש תרופה, שנקשרת לטרנספורטר דופאמין וחוסמת את אתר ההכרה לדופאמין. מולקולה זו היא Cocaine. פרוזאק חוסם את הטרנסמיטר ל-5-HT (סרוטונין), שגם אחראי על הובלת אותות במערכת העצבים המרכזית. ישנם נויורונים שמשחררים את הסרוטונין כנויורטרנסמיטר הוא נקשר לרצפטור שלו ומפעיל אותו. הנוירון ממחזר את הסרוטונין פנימה על ידי טרנספורטר. הפרוזאק חוסם את הקליטה החוזרת שלו, והריכוז שלו בסיןפסה שלו עולה. כך הוא עובד נגד דיכאון.

לכל תרופה יש 3 סוגים של שמות:

1. השם הכימי – תיאור מדויק של התרכובת.
2. שם פופולארי, השם הגנרי. זהו השם שמקובל ברמת רשות הבריאות. משתדלים שבכל הארצות יוסכם על שם גנרי אחד.
3. שם מסחרי, שקובעת חברת התרופות לאחר תהליך של פיתוח. למשל, פרוזאק זה שם מסחרי. שם גנרי תיאוספטין.

לאחר 17 שנה תם הפטנט של תרופה זו ואז כל חברה יכולה לייצר את אותה תרופה עם שם מסחרי שונה. רוצים לפתח תרופות חדשות. יכולה להיות מחלה מסוימת, שאין לה תרופה, כמו תרשת נפוצה או סרטן. יכול להיות שהתרופה הקיימת טובה מדי, או שאין לה מספיק פעילות – Efficacy (יכולת התרופה לגרום להשפעה הרצויה). אולי יש צורך לשפר את הפרמקוקינטיקה, למשל ספיגת אינסולין בסוכרת. כמו כן, יש שינויים בתגובות לתרופה בין חולה לחולה. לכן למחלה מסוימת יכולות להיות מספר תרופות. כמו כן, יש פיתוח עמידות לתרופה בגוף, כמו בתרופה ללחץ דם. אז צריך לקחת תרופה אחרת.

פיתוח תרופה חדשה.

בחברה מסוימת מסנתזים הרבה תרכובות חדשות בכימיה קומבינטוריאלי – סינתזה של תרכובות כימיות סביב מבנה מסוים בזמן קצר. אפשר לחפש את המרכיב הפעיל גם בטבע. מעבירים את התרכובות דרך תהליך של חיפוש פעילות ברקמות ובבעלי חיים, אז בודקים את הפרמקולוגיה, הטוכסיקולוגיה של התרופה. חוקרים את המטבוליזם שלה בגוף החיה. לאחר קבלת התרכובת רוצים לבדוק את פעילותה בגוף האדם, בניסוי קליני יש 4 שלבים. יש אינפורמציה על פעילות התרופה בחיות מעבדה.

בשלב הראשון בודקים, האם יש שוני בין הפעילות באדם לפעילות בחיה. ניסוי זה מתבצע במתנדבים, במינונים נמוכים. עושים בירור פרלומינרי של הפרמקוקינטיקה, של ההשפעות ושל תופעות הלוואי. מספר הנבדקים הוא קטן. בשלב השני בודקים את פעילות התרופה במצב מחלה. בוחרים קבוצה קטנה של חולים שקיבלו אותה בהתנדבות לאחר אישור ועדת הלסינקי. מחפשים את הפעילות הרצויה. יש בירור נוסף של הפרמקולוגיה ושל המינון. אז קובעים את המינון הסטנדרטי.

בשלב השלישי עורכים ניסיון מבוקר עם קבוצת בקורת, שמקבלים Placebo (חומר לא פעיל). ומשתדלים להגיע למצב, שבו החולים והצוות לא יודעים מה הם מקבלים. אז זהו ניסוי קליני Double Blind, כדי להשיג רישום אובייקטיבי, ולהעריך באופן כמותי את פעולת התרופה. בשלב הרביעי, לאחר אישור התרופה – שימוש כללי, עם דיווח על תופעות לוואי מהרופאים.

מבוא לנוירופרמקולוגיה.

מערכות היחסים בגוף – מערכת עצבים מרכזית ופריפריית, שם יש מספר רצונות: עצבים שמגיעים לשרירי השלד ומונעים לפי הרצון, לפי המסר שבא מקליפת המוח לאורך חוט השדרה ומגיעים לעצבי השרירים. מערכת בלתי רצונית, אוטונומית: פועלת לבד, ללא הוראות מלמעלה, אחראית על לב, מערכת העיכול כליות וכו'. בפריפריה יש גם מערכת עצבים אפרנטיות, סנסוריות, שבאים מהפריפריה למערכת העצבים המרכזית במוח (עצבים שיוצאים מהמוח הם איפנטיים). הם מחוברים לאיברי חישה, שמגיבים לשינויים ושולחים אותות למערכת העצבים המרכזית.

מערכת העצבים המרכזית: מוח וחוט השדרה. יש גם מערכת עצבים שלמה בתוך מערכת העיכול. כל מערכת העיכול – יש לה פעולות שצריך לתזמן. כיווצים של השריר החלק של המעי כדי להוביל את תכולת המעי החוצה, יש גם הפרשת מיצי עיכול ויש צורך במערכת עצבים אינטרינזית, שתפקח על כל זה. היא נמצאת במערכת העיכול עצמה, ועובדת בנפרד מעצבים אקסטרינזיים של מערכת העצבים האוטונומית. במערכת האינטרינזית יש יותר אינטרונים מאשר בחוט השדרה המעי יכול לפעול גם ללא פיקוח של המערכת האוטונומית, אך הוא יתקשה.

מערכת העצבים האוטונומית.

היא בנויה ממערכת Parasympathetic וממערכת Sympathetic. הפעלת המערכת הפרה-סימפטטית מובילים לפעולות תקינות של הגוף בזמן מנוחה פעילות וגטטיביות (עיכול, דופק איטי, זרימת הדם בגוף). הפרשה של בלוטות, דמעות, רוק, מוגברים על ידי מערכת זו, וצמצום העישון. המערכת הסימפטטית מופעלת בשעת לחץ ופעולה (Fright, Fight Or Flight). מפעילים את שרירי השלד. לכן במצב זה הגוף מזרים יותר דם לשריר השלד (השריר המשורטט).

כדי לשנות את פיזור הדם, יש צורך בפעולת כלי הדם – כיווץ כלי הדם, ואז יש צורך בקונסטרוקציה. בהפעלת מערכת זו יש עליה בקצב הלב, כדי להזרים יותר חמצן לשריר, לחץ דם מוגבר, עליה בלחץ הדם. הרחבת העישון (Midriasis). המערכות הללו עובדות אחת מול השנייה בצורה הפוכה. כל המערכת האוטונומית אחראית על פעולת הגוף בפעולות מנוגדות.

מבנה הנירון.

בגוף יש כמה סוגי ניורונים. לנירון יש גוף תא (פריקיריון) המכיל את גרעין התא, שם גם מתרחשת סינתזת חלבונים חדשים. יש דנדריטים שמקבלים אות מתא קודם, ואקסונים שמתחברים לתאים אחרים (תאי השריר או תאי עצב אחרים, לדנדריטים). בקצה האקסון, Axon Terminal, יש הרחבה, ושם יש אברונים שאחראים לאגירה ולשחרור של הניורטרנסמיטר של האקסון. התא שמקבל האור – ביניהם יש סינפסה שהיא חלל קטן שמפריד בין ממבראנת האקסון לממבראנת תא מקבל. בממבראנה שלו יש רצפטורים, שקולטים את הניורטרנסמיטור. הניורטרנסמיטור נאגר בוסיקולות בסיומת האקסון. ממבראנת הוסיקולה סלקטיבית לניורטרנסמיטור. בעת הצורך הוסיקולות משתחררות לסינפסה.

מערכת ההולכה של האקסון.

בממבראנת התא יש תעלות נתרן Na^+ . נתרן נמצא בעודף מולקולארי מבחוץ. לכן חלק פנימי של התא שלילי יחסית לחוץ (פוטנציאל ממבראנה), מה שמאפשר להגיב לשנויים, שגורמים לדה-פולריזציה. כאשר התעלה נפתחת, על ידי שינוי מתח ממבראנלי Na^+ נכנס פנימה, ריכוז הנתרן משתווה, מתח ממבראנלי חוזר ל 0. במנוחה יש מתח ממבראנלי של כ -80m Volt. הדה פולריזציה היא לתקופה קצרה מאד.

ארגון הניורטרנסמיטורים במערכת העצבים הרצונית.

ברוב העצבים המרכזיים גוף התא יהיה בחוט השדרה. ממנו יוצא אקסון ארוך, שמגיע לשריר. בקצה יש מנגנון לשחרור הניורטרנסמיטר – אצטיל כולין Ach בשריר חיצוני. בניסויים לקחו שריר רצוני של קרפדה או יונק ומצאו, שבמערכת In Vitro. אם מוסיפים לו חומרים מסוימים, הוא מתכווץ, כמו בהשפעת אצטיל כולין. אחד החומרים הללו הוא Nicotine שהוא חומר אלקלואידי (חומר שבא מהצומח וגורם להשפעות ברקמות הגוף, ומכיל חנקן). הניקוטין הוא אלקלואיד פעיל שמשפיע על הגוף בריכוזים מאד נמוכים. הוא מסוגל להפעיל את הרצפטור לאצטיל כולין בתא שריר רצוני ולגרום לכיווץ השריר. הוא אגוניסט, גורם להשפעה פרמקולוגית.

חיפשו חומרים, שמנטרלים את פעולת האגוניסטים כלומר אנטגוניסטים. למשל, Curare, שמכיר את אתר הקישור לאצטיל כולין, כמו ניקוטין, אך בניגוד אליו קוררה נקשר לרצפטור ולא מסוגל להפעיל אותו. הוא דוחה מולקולות של אצטיל כולין, שיכולות להתקשר באותו אתר. הוא חוסם גם את פעולת האגוניסט.

ארגון הניורטרנסמיטורים במערכת האוטונומית.

במערכת פרהסימפטטית – יש שוני אנטומי ממערכת מרכזית. יש 2 ניורונים פריפריים, שיוצאים ממערכת מרכזית, ומחברים במבנה של Ganglion אוסף של חיבורים בין עצב פרה-גנגליוני (לפניו) ועצב פוסט-

גנגליוני (אחריו), שמגיע לתא האיבר שאותו מפעילים. אות ממערכת העצבים המרכזית (מהמדולה של המוח) עובר בחוט השדרה, מגיע לעצב. בעצב הפרה גנגליוני יש שחרור נוירורנסמיטר, הפעלת העצב הפוסט גנגליוני, (הוא מפעיל את תא המטרה. הגנגליון הוא מבנה שנמצא בדרך כלל בתור הרקמה שאליה מגיעים העצבים וקשה לראותו. זה מאפשר פיזור של האות לכמה כיוונים בו זמנית.

הנוירורנסמיטר הזה בעצב הפרה-הפוסט-גנגליוני כלומר אצטיל כולין, אך יש הבדל ברצפטורים שלו. גילו אותם בהפעלת הרבה אגוניסטים ומצאו שהחומר שמפעיל את הרצפטורים לאצטיל כולין בממברנה של עצב פוסט-גנגליוני, ביעילות גבוהה הוא הניקוטין. אולם הוא לא יפעיל את הרצפטורים לאצטיל כולין בתא שמקבל את העצב הפרהסימפטי (שריר חלק, בלוטות רוק וכו'). במקום זאת, יש חומר אחר שעושה זאת והוא Muscarine. הוא בא מפטרייה Amanita Muscaria. החומר הזה מכווץ את המעי (רעל פטרייה גורם לכאבי בטן עזים). עירור פרה-סימפטי מעורר את הפריסטלטיקה של המעי. המוסקרין מכווץ (כיווץ spasm) את כל המקומות במעי בבת אחת. הוא גם גורם להפעלה של בלוטות הפרשה, רוק, דמעות, כמו גירוי של המערכת הפרה-סימפטי.

ה – Ach פועל בשני העצבים, אך האגוניסטים שונים. כלומר, הרצפטורים ל – Ach הם שונים. כנראה יש יותר מסוג רצפטור אחד. הרצפטורים בגנגליון ובשריר הרצוני נקראים רצפטורים ניקוטיניים ורצפטורים בשריר חלק ובבלוטות הפרשה נקראים רצפטורים מוסקריניים.

יש גם שוני בתגובה לאנטגוניסט ברצפטורים Hexamethonium (C_6) מולקולה פשוטה של 6 פחמנים ו – 2 מרכזי חנקן רבעוני חומר סינטי זה חוסם את הפעולה של Ach בגנגליון. ברצפטורים מוסקריניים חוסמים חומרים שדומים ל – Atropine (חומר אלקלואידי מהטבע). הוא בא מצמח Atropa Belladonna. הוא משמש לחסימת הפעילות המערכת הפרה-סימפטי בעישון וגורם להרחבת עישון. ברצפטורים ניקוטיניים יש תת סוגים שונים, כי רצפטור גנגליוני נחסם על ידי C_6 , אולם C_6 לא יכול לחסום רצפטור ניקוטיני בשריר רצוני. כאשר יש שוני ביכולת של אגוניסט להפעיל ושל אנטגוניסט לחסום, מדובר ברצפטורים שונים. זה עקרון חשוב בפרמקולוגיה.

נוכחות הנוירורנסמיטר הודגמה לראשונה ב – 1920 והוכחה העברת אותות כימית. לפני כן חשבו, שאולי האקסונים נכנסים לתאים ומשונים בהם את מאזן היונים. החוקר Loewi טפף נוזל דרך העורק הראשי ללב קרפדה מבודד. הלב המשיך להתכווץ גם מחוץ לגוף. אפשר לבודד את העצב הפרה-סימפטי שמגיע ללב (ואגוס). גירוי הואגוס גורם להאטת הלב (פעולה פרה-סימפטי), אך אם הוא העביר את הנוזל מלב שהואט ללב אחר, גם הלב הזה האט את קצבו. זו הדגמה של קיום חומר כימי, שמעביר את האות מהעצב לשריר. בניסויים נוספים, שהחומר הזה הוא אצטיל כולין.

ארגון הנוירורנסמיטורים במערכת עצבים הסימפטי.

יש גם מערכת של 2 נוירונים, שיוצאים מהמערכת המרכזית. הנוירורנסמיטר בגנגליון הוא Ach, העצב הפוסט-גנגליוני משחרר נוירורנסמיטר Noradrenaline. האדרנלין נמצא בבלוטת יותרת הכליה (אדרנל). הוא משחרר מהמדולה כחלק מתגובת הגוף למצב לחץ. כך מופעלים העצבים הסימפטיים, שמשחררים נוראדרנלין, שגורם לפעילות סימפטי. האדרנלין גורם להשפעות דומות. האדרנלין הוא הורמון של המערכת הסימפטי, והנוראדרנלין הוא הנוירורנסמיטר. האגוניסט בגנגליון הוא ניקוטין והאנטגוניסט הוא C_6 (כמו במערכת פרה סימפטי). יש מגוון רחב, שהם אגוניסטים ואנטגוניסטים בעצב הפוסט-גנגליוני. יש 2 סוגי רצפטורים לאדרנלין ולנוראדרנלין – סוג α וסוג β , בהתאם לסוג הפעולה ולאגוניסט שמפעיל ולאנטגוניסט שחוסם. ה – α אחראיים על כיווץ שריר חלק למשל של כלי דם. ה – β אחראיים על זירוז לב ופעולות מטבוליות, כי האדרנלין הוא גם הורמון מטבולי.

העצב הכולינרגי.

נוירונים, שמפרישים בתור נוירורנסמיטר אצטיל-כולין. המנגנון שבו הם מסנתזים Ach תהליך הסינתזה שלו מתקיים בסיום האקסון, שהינו אוטונומי מבחינת סינתזה הנוירורנסמיטר. הוא מסנתז מכולין ואצטט בריאקציה אחת. ה – Choline הוא חומר שנמצא במזון בצורה ליפידית. בממברנת התא

יש טרנספורטר, שקולט את הכולין בתוך סיום האקסון. שם הוא עובר לסינתזת Ach. מולקולה אחת של כולין מקבת קבוצה אצטיל מ – AcoA. האנזים Choline acetyltransferase מתווך את ההעברה. החנקן ב – Ach הוא רביעוני כלומר בעל 3 מתילים ומטען מלא חיובי. זה אומר של – Ach יש קושי לצאת מסיום העצב דרך הממבראנה הלפידית.

כשהעצב מופעל, המסר מגיע לסיום האקסון. נכנס נתון וסידן. יוני הסידן מאפשרים אקסוציטוזה כך שמספר וסיקולות עוברות איחוי עם ממבראנת האקסון ותכולתן נשפכת החוצה, לחלל הסינפטי. כך Ach יצא החוצה וגורם להשפעות. ברצפטורים הפוסט-סינפטיים, בממבראנת התאים יש אנזים שמפרק Ach והוא Cholinesterase שעושה הידרוליזה מהירה לכולין ואצטט. הכולין חוזר לתא זמין שוב לסינתזה של Ach כך יש מחזור חלקי. יש גם מחזור של חלבוני הוסיקולה בתוך התא העצב. תהליך הפירוק הוא מאד מהיר. זו הריאקציה האנזימטית הכי מהירה בגוף. זה תהליך היטרוליטי, נטרול כימי. תמיד יש צורך בסיום פעולת הנוירורנסמיטור בסינפסה. יש הרבה תהליכים לנטרול.

התפקוד של העצב הכולינרגי.

הרצפטור הניקוטיני היה הרצפטור הראשון שבידדו. בטבע יש מקור עשיר ברצפטורים ניקוטיניים והוא אבר חשמלי של יצורים ימיים, שנותנים שוק חשמלי במים, כמו צלופח, על ידי הפעלת רצפטורים ניקוטיניים בריכוז גבוה. עשו סובלימציה של הרקמה עם דטרנגט להמסת החלבונים בתמיסה. הייתה גם נוכחות של מולקולות סינטיטיות, שמתקשרות לרצפטור בזיקה גבוהה (בדומה לקוררה) כמו Gallamine. קשרו אותו במטריקס של קולונת זיקה והעבירו את התמיסה על הקולונה.

הרצפטור הניקוטיני נקשר לגלאמין בקולונה, ויתר החלבונים נשטפים. אפשרי לנקות את הרצפטור בעזרת בופרים. כדי לשחרר את הרצפטור, מכניסים בתמיסה בקולונה ריכוז מאד גבוה של גלאמין. אז יש תחרות של גלאמין לקישור לרצפטור, והוא יוצא כשהוא קשור לגלאמין. אפשר לשחרר את הכולין אסטראז, שגם קשור בקולונה על ידי ריכוזים שונים של הגלאמין. אפשר לראות, כיצד בנוי הרצפטור הנקי. הוא קשור לתעלה יונית. הרצפטור הוא חלק ממערכת של תעלות, שבנויה מ – 5 תת יחידות שהם $\alpha, \beta, \gamma, \delta$. בתת יחידות α יש אתר שקושר את האצטיל כולין. קישור של 2 מולקולות של Ach לאתר יוני מביא לפתיחת התעלה.

יוני הנתרן (Na^+) זורמים בפנימה, התא עובר דה-פולריזציה. (צימוד ישיר בין הרצפטור לתעלה יונית). אותו תהליך קורה גם בכיוון תא של שריר רצוני. הדה-פולריזציה משפיעה על חלבונים, שגורמים לכיוון. קישור Ach גורם לשינוי קונפירמציה בחלבונים הספורליים של התעלה. זה בניגוד לפעולת הרצפטור המוסקריני, שצמוד למספר חלבונים, שהפעלתם מביאה לשינויים ביוכימיים בתא.

רצפטור ניקוטיני הוא צמוד באופן ישיר לתעלה יונית בעוד שרצפטור מוסקריני קשור לחלבון G. קישור הליגנד לרצפטור מפעיל שרשרת אירועים בתא. הם נמצאים בתא הפוסט-סינפטי בקצוות עצבים פרה-סימפטיים.

תרופות הפועלות על נוירונים כולינרגים במערכת האוטונומית.

1. על רצפטורים ניקוטיניים – קוררה (בשריר רצוני) והקסמתוניום (חוסם רצפטורים בגנגליונים). הקוררה חוסם את גישת האצטיל כולין לרצפטור. הוא אנטגוניסט תחרותי לאצטיל כולין באתר זה בשריר רצוני. הוא לא מפעיל את הרצפטור כלומר אין Efficacy. לכן יש שיתוק של כל השרירים הרצוניים בגוף. זה גורם למוות, כי שרירי הנשימה הם רצוניים.

אצטיל כולין הוא מולקולה שמכילה חנקן רבעוני, וכך גם קוררה. מולקולה זו לא עוברת בקלות ממבראנות ליפידיות. הגישה של מרכיבי הדם אל הנוירונים של המוח היא דרך הממבראנה של הקפילרות, והיא ללא רווחים לעומת המצעים הוסקולאריים האחרים (כבד וכו'). המולקולות חייבות לעבור את הממבראנה הליפידית כדי להגיע למוח, לכן מולקולות קוררה לא עוברות אותו. כלומר, הרעל לא משפיע על מצב ההכרה.

לקוררה יש שימוש ברפואה – נותנים אותו בניתוח לאחר ההרדמה עם חומר אחר, כי חומרי הרדמה לא גורמים להרפיה מלא של השרירים יחד עם איבוד ההכרה. במצב זה קשה לנתח ולכן משתמשים בקוררה ובחומרים סינטטיים דומים כדי לגרום להרפיה. במקרה כזה מכינים גם הנשמה מלאכותית. חומרים כאלה נקראים Relaxants. זמן ההפעלה של קוררה בניתוח הוא כ- 20 דקות והוא מופרש מהגוף ופעולת השרירים חוזרת.

חומרים אחרים גורמים לנטרול הרצפטור, והם אנטגוניסטים לא תחרותיים של האצטיל כולין. הם משפיעים על המצב הפיזיולוגי של הממבראנה הפוסט-סינפטי. להקסמתוניום אין שימוש ברפואה.

2. על רצפטורים מוסקריניים – יש אגוניסטים ואנטגוניסטים חשובים ברפואה. ה- Pilocarpine הוא אגוניסט, שנמצא בטבע בזרעים. הוא גורם לגירוי המערכת הפרה-סימפטטית. השימוש הרפואי בעיניים. גירוי העצב הפרה-סימפטטי לעין גורם לכיווץ עישון – מיוזיס. זה שימושי בטיפול בחולים שיש להם יתר לחץ תוך עיני במחלה כמו Glaucoma. יש יצירה של נוזלים בעין, ובגלאוקומה יש לעתים חסימה של יציאתם ולכן יש לחץ בתוך העין.

כאשר העישון נמצא במצב רחב, זה נוטה לחסום את סינון הנוזלים בתעלה. הפילוקרפין מושך את העישון מזווית הסינון, והנוזל יכול לצאת ביתר קלות. ה- Atropine הוא אנטגוניסט, בא מבלדונה וגורם להרחבת העישון. לחולי גלאוקומה אסור לקבל אטרופין, כי הוא יחסום את הניקוז מהתא הקדמי של העין ויעלה את הלחץ. לאטרופין יש הרבה שימושים ברפואה, למשל בזמן האטת הלב על ידי הפעלת הוגוס. האטרופין הוא גם אנטגוניסט תחרותי והעלאת ריכוז אצטיל כולין נוגדת את פעולת האטרופין.

3. מעכבי כולין אסטרז – האנזים גורם להפסקת פעולה של אצטיל כולין על הרצפטורים שלו. יש מעכבים, שפעולתם קצרת טווח והם נקראים רורוזיביליים. הם מפסיקים את פעולת האנזים לזמן קצר. יש Physostigmine שהוא טבעי, ו- Tacrine שמשמש בטיפול בחולי אלצהיימר. הם מאבדים הרבה נוירונים במוח, וחלק גדול מהם הם נוירונים כולינרגים. הרצפטורים שם הם ניקוטיניים ומוסקריניים. חסר גירוי עם אצטיל כולין לאזור המוח שנפגע. עיכוב הכולין אסטרז מגביר את פעולת האצטיל כולין במוח. הטיפול בטקרין משפר מעט זיכרון והתנהגות, אך הפעולה מוגבלת, כי יש אבדן סופי של הרבה נוירונים בתהליך נוירודגנרטיבי.

יש מעכבים, שפעולתם ארוכה מאד והם אירוורזיביליים בהם התרכובות נקשרות לאנזים בקשר קולנטי. יש תרכובות של אורגנופוספטים שהם מולקולות סינטטיות. דוגמאות Parathion שהוא חומר הדברה, שפועל על חרקים ורעיל גם לאנשים. דוגמה נוספת היא Sarin שהוא גז מלחמה (גז עצבים). חומרים מסוג של סרין הם מאד רעילים ופוטנטיים. הם נדיפים ומתפזרים באוויר. הם ליפופיליים ולכן עוברים ממבראנות בקלות. סרין גורם למוות על ידי חסימת הפעולה של האנזים. כתוצאה מכך האצטיל כולין מצטבר ומפעיל את התאים בעודף, מה שגורם לשיתוק פעולת התאים. לכן יש שיתוק של שריר רצוני והשפעות נוספות.

הטיפול נגד הרעלה עם סרין הוא על ידי Toxogonin. הוא פותח את הקשר בין החומר הפוספט לכולין אסטרז. בשלב מוקדם של החשיפה לרעל. אחר כך הקשר הופך לבלתי הפיך ב"הזדקנות הקומפלקס". אפשר לנטרל את עודף האצטיל כולין על ידי אטרופין. יש הרבה רצפטורים מוסקריניים בדרכי נשימה- גם בשריר חלק, וגם בבלוטות הפרשה. הסרין גורם לעודף הפרשת נוזלים ולכיווץ דרכי הנשימה.

הצטברות של אצטיל כולין תגרום לשיתוק השריר הרצוני ולא ניתן לנטרל זאת על ידי חומרים כימיים ויש צורך בהנשמה. כדי לנטרל השפעה אירוויבילית, אפשר לחסום את האנזים עם מעכב הפוך שלא מאפשר תפיסה שלו עם החומר הבלתי הפיך, אם לוקחים את החומר הפוך לפני כן.

המערכת הסימפטטית.

נוירון כולינרגי מתקשר עם נוירון שמפריש נוראדרין. הוא הנוירטרנסמיטור המרכזי של המערכת הסימפטטית, כמו גם האדרנלין, שמשחרר מהאדרנל. הסינתזה של נוראדרין (נוראפינדרין) מתחילה מטירוזין, שהוא חומצת אמינו חיונית בגוף. הטירוזין נכנס לדם, עובר לעצבים ובנוירונים שיוצעים לסנתז נוראדרין, הוא עובר כמה ריאקציות. הראשונות הן ריאקציות של הידרוקסילציה על ידי טירוזין הידרוקסילאז שהוא אנזים המפתח. הוא מהווה גם סמן למחקר לנוירונים המסנתזים נוראדרין ודופאמין. אחר כך מוסיפים עוד הידרוקסיל על קבוצת Catechol. נוצרת תרכובת DOPA (משתמשים בה במחלת פרקינסון). היא עוברת דה-קרבוקסילציה על ידי דה קרבוקסילאז שאיננו ייחודי. נוצר Dopamine, שהוא מרכיב חשוב במוח. הוא Catechol-Amine הדופאמין עובר הידרוקסילציה על ידי β – הידרוקסילאז, שעושה הידרוקסילציה על פחמן β . אז נוצר נוראדרין, שנאגר בקצה הנוירון ומשתחרר בהתאם לגירויים. במדולה של יורתת הכליה יש עוד ריאקציה בניגוד לעצב סימפטטי. יש הוספה של קבוצה מתילית, ונוצר אדרנלין.

במוח במיוחד וגם בפריפריה יש נוירונים, שמשמשים בדופאמין כנוירטרנסמיטור והם דופאמינרגיים. הם נמצאים במיוחד בהפעלת שרירי השלד בתנועה, אך גם בחשיבה ובאמוציות. במוח יש גם נוירונים נוראדרנרגיים וגם דופאמינרגיים, שאין בהם β – קרבוקסילאז. הנוירטרנסמיטור מסונתז בקצה האקסון ונאגר בוסיקולות אגירה. הטירוזין עובר את ממברנת האקסון. הריאקציה של ההפיכה ל – Dopa ו – Dopamine מתרחשות בציטוזול. הדופאמין צריך הגנה מפני האנזים מונואמין אוקסידאז (MAO) שמפרק אמינים מסוג זה וגם נוראדרין.

אם הדופאמין לא מגן מ – MAO הוא מפורק. ה – MAO נמצא בממברנה החיצונית של המיטוכונדריה שהן רבות בקצות האקסון. יש הרבה פעילות MAO בנוירונים. הדופאמין נכנס לוסיקולות אגירה בעזרת נשא אקטיבי. בממברנה של הוסיקולות יש הרבה טרנספורטרים, שמכניסים דופאמין לתוך. בפנים הוא מוגן מ – MAO, בפנים הדופאמין פוגש את β – הידרוקסילאז (במערכת הסימפטטית) והופך לנוראדרין באופן מיידי עם כניסתו, והוא נאגר בוסיקולות. בעצב סימפטטי יש מעט דופאמין. יש הרבה נוראדרין.

הנשא האקטיבי של הדופאמין הוא Vesicular Mono Amine Transporter – VMAT. זה אתר לפעולת תרופות. ה – VMAT עובד על הרבה אמינים, גם נוראדרין. שיש לו נטייה לדלוף החוצה מהוסיקולות, והוא גם נשאב חזרה. יש גם מולקולות אחרות שיכולות להיכנס דרכו. יש טרנספורט נוסף, שנמצא בממברנה החיצונית של האקסון (Plasma Membrane) של התא, שנמצאת בקשר עם הנוזל החוץ תאי ולמרכיבי הפלזמה יש גישה לתא. זה טרנספורטר שחוצה את הממברנה 12 פעמים (גם VMAT). זה מבנה נפוץ בהרבה סוגי טרנספורטרים.

כאשר הוסיקולות מוכנות לשחרור – Dock Vesicles יש חלבונים שמקשרים בינן לבין הצד הפנימי של הממברנה מיד לפני האקסוציטוז. לאחר מכן הנווראדרין מופרש לחלל הסינפסה ויכול לפעול על רצפטורים פוסט-סינפטיים. נוירטרנסמיטור יעיל חייב לעבור נטרול מהיר מהחלל הסינפטי. באצטיל כולין זה מתבצע על ידי האנזים שנמצא בממברנות נוראדרין לא עובר פירוק מחוץ לתאים, אלא בתוך התאים (על ידי MAO). מה שמנקה אותו מהחלל זו המשאבה בממברנת הפלזמה, ששואבת אותו פנימה. הטרנספורטר הזה נקרא Uptake 1. Uptake 2 לוקח אותו לתאים הפוסט-סינפטיים, אך תהליך זה אינו חשוב ופעולתו נמוכה).

ה – Uptake 1 זו מערכת הובלה אקטיבית לתוך התא הפרה-סנפטי. בתוך התא הנווראדרין עובר פירוק על ידי MAO או נכנס לוסיקולות וזמין שוב לשחרור. ה – MAO דואג לכך, שריכוז הנווראדרין בציטופלזמה יהיה נמוך, אחרת תהיה הפרעה בפעולת הנוירון כיוון שהוא יכול לצאת דרך אותו Uptake 1 ולשבש תהליכים.

השפעת תרופות על התהליך.

את VMAT ניתן לחסום בעזרת Reserpine. הוא חומר שמקורו בצמח מרפא. מספיק במיליגרם לבן אדם כדי לחסום את כל ה- VMAT בכל הגוף. הוא נקשר באותו מקום כמו הדופאמין ונשאר קשור, וחוסם כניסת דופאמין לוסיקולות. הדופאמין ונוראדריןלין שבפנים ידלפו החוצה במפל בריכוזים וחלק בעזרת הטרנספורט לצד השני. כך העצב חסום ואין פעילות של המערכת הסימפטטית. כתוצאה יש שלשולים בגלל הפרעות האינטראקציות בין המערכת הסימפטטית והפרה-סימפטטית במעי. הרזרפין גם מוריד את לחץ הדם כיוון שהוא חוסם את המערכת הסימפטטית.

מסתבר כשהשתמשו בחומר זה, שאחוז גבוה של חולים של לחץ דם מתאבדים. התברר, שרזרפין מרוקן את הדופאמין והנוראדריןלין לא רק במערכת העצבים ההיקפית, אלא גם במרכזית. נוראדריןלין במוח חשוב בשמירת מצב הרוח במצב תקין. זה עזר לבנות את היפוטזת האמינים. שאומרת שבמחלת הדיכאון יש ירידה בריכוז הנוראדריןלין במוח וירידה בריכוז הנוירורנסמיטור Serotonine. מצב הדיכאון קשור כנראה בירידה בריכוז 2 הנוירורנסמיטורים הללו במוח. לכן הפסיקו להשתמש ברזרפין. הסרוטונין מסונתז בצורה דומה וגם משתמש ב- VMAT. לכן הרזרפין מרוקן אותו ואת הנוראדריןלין במוח.

התרופה Phenzelzine היא תרופה שמחסלת את MAO. כתוצאה יש עליה בנוירורנסמיטורים אמינים בציטופלזמה ודליפתם החוצה. זה מעלה את רמת הנוראדריןלין והסרוטונין. הפנלזין נוצר מתרופה ששימשה לטיפול בשחפת בשנות ה-40. החולים היו יותר עליזים, כתוצאה מחיסול MAO ועליה באמינים, שמעלים את מצב הרוח. תרופות יעילות בטיפול נגד דיכאון מעלות את פעילות הנוראדריןלין והסרוטונין במוח. עדיין יש שימוש בפנלזין לטיפול בדיכאון, אך יש שימוש בתרופות אחרות, כמו פרוזאק. תרופות אחרות מעכבות את פעולות Uptake 1.

פרוזאק (פלאוקסטין) מעכב את הטרנספורט של סרוטונין חזרה לתא שדומה לטרנספורטר של נוראדריןלין אז יש יותר נוירורנסמיטור בסינפסה ויש השפעה של Anti Depressant. ה- Tyramine היא מולקולה שדומה מאד לטירוזין (חסר קרבוקסיל), היא דומה לאדרנלין, אך לא יכולה להפעיל רצפטורים באופן ישיר. הטיראמין הוא עדיין סובסטרט לטרנספורט בממבראנה ובוסיקולה. הוא נמצא בדיאטה ובגוף מפורק על ידי MAO. במזון שעבר תסיסה ובדגים מלוחים הטיראמין יכול לעבור פירוק על ידי אנזים דה-קרבוקסילאז, שנמצא אצל הרבה חיידקים. לכן בגבינה צהובה יש הרבה טיראמין. הוא נכנס לעצב בטרנספורט, משתחלף עם נוראדריןלין, וזורק אותו החוצה. אז הנוראדריןלין יוצא החוצה והוא זה שמפעיל את הרצפטורים (טיראמין לא נקשר לרצפטור, כי חסרים לו הידרוקסילים). הוא בדרך כלל מפורק על ידי MAO, לכן הנוירון לא מופרע מכמות קטנה של טיראמין במזון.

אם MAO מעוכב אז מתן של טיראמין גורם לעליה בלחץ הדם ובקצב הלב. זו הבעיה בתרופות שמעכבות MAO. התופעה הזו נקראת "Cheese Effect" ולכן כמעט לא משתמשים בתרופות מעכבות MAO בטיפול בדיכאון (כי הטיראמין בגבינה הצהובה הגורם לשחרור מוגבר של נוראדריןלין, שלא מפורק).

ה- Amphetamine היא מולקולה של פניל-אתיל-אמין עם מתיל, שגורם לו להיות עמיד ל- MAO. הוא דומה לטיראמין ויודע גם לשחרר אמינים מנוירונים. הוא משחרר בעיקר דופאמין מעצב דופאמינרגי ונוראדריןלין מעצב אדרנרגי. במינון קטן הדבר גורם לפחות עייפות וליתר ריכוז. ה- Ritalin הוא חומר דומה, שמשחרר דופאמין ונוראדריןלין, וגורם לריכוז ייתר ומונע עייפות. בכמויות גדולות יש גירוי לתחושת אופוריה, לכן אלה סמים ממכרים. ריטלין משמש לטיפול בילדים עם תסמונת של כשל בריכוז.

פרמקוקינטיקה ופרמקודינאמיקה.

בפרמקולוגיה יש 3 תחומים עיקריים: פרמצאויטיקה – כיצד צורות שונות של תרופה משפיעות על הגוף, כיצד יש לתת את התרופה, רוקחות. פרמקוקינטיקה – לאחר ספיגת התרופה – כיצד הגוף מפרק ומשתמש בתרופה. פרמקודינאמיקה – מה התרופה עושה לגוף, כיצד היא פועלת.

כשלוקחים תרופה, השלב הראשון הוא השלב הפרמצאוטי, מסיסות התרופה. אחר כך יש שלב פרמקוקינטי שזה ספיגה, פיזור וסילוק התרופה. השלב הפרמקודינמי הוא הבא בתור והוא פעילות התרופה בגוף. רוב התרופות עוברות פרוק דרך הכבד ונכנסות לנוזלי הגוף דרך הדם. התרופה החופשית היא התרופה הפעילה, שלא קשורה לחלבון. סלוק התרופה מתבצע דרך הכליה או מערכת העיכול.

פרמקוקינטיקה.

יש 3 תהליכים שונים:

1. ספיגת התרופה – העברת התרופה מהסביבה החיצונית לתוך הגוף.
2. פיזור – העברת התרופה לאיברים השונים בגוף כדי להשפיע מהדם לרקמות.
3. סילוק התרופה – הגוף מסלק את התרופה ללא שינוי (בכליה) מטבולי או על ידי פירוק (בכבד). יש דרכים שונות להכנסת התרופה לגוף. היא נכנסת לפלזמה, ומשם מועברת לאתרים שונים.

מעבר התרופות דרך הממברנות.

התרופה יכולה לעבור דרך ממברנת התא על ידי דיפוזיה, בכיוון מפל הריכוזים. היא יכולה להיכנס בתעלות מים או על ידי חלבון נשא שנמצא בתוך הממברנה ומעביר את התרופה פנימה. היא יכולה להיכנס גם בפינוציטוזה.

פירוק התרופה.

יש 2 פאזות בריאקציה. סילוק התרופה יכול להתקיים על בסיס של חוסר שינוי מטבולי בתרופה, או על בסיס פירוק, בעיקר בכבד. בפירוק יש 2 תגובות.

תגובה מסוג Phase I.

התרופה הופכת לחומר פולארי יותר על ידי תוספת של קבוצת OH, NH₂, או SH. אז יותר קל לסלק אותה דרך השתן או במרה, כי היא מותר מסיסה במים. לעתים למטבולית המתקיים נשמרת הפעולה הפרמקולוגית שלו, אם כי בעוצמה שונה.

תגובה מסוג Phase II.

נעשית על תוצאות Phase I. המטרה היא להגדיל עוד יותר את הפולאריות על ידי תוספת מולקולות יותר מורכבת, כמו חומצה גלוקורונית, חומצה אצטית וכו', שבדרך כלל נמצאות בכבד ויש קשר בינו לבין מטרת התרופה. ההבדל בין סוג התגובה הוא על איזה בסיס מגדלים את פולאריות התרופה. לעיתים היכולת הפרמקולוגית נשמרת. התוצר של Phase I יכול לעבור גם את Phase II.

מערכת הפירוק בכבד.

מעגל ציטוכרום P450. התרופה נכנסת לכבד ומתחברת לציטוכרום Fe³⁺-P450. יש קשר עם מעגל NADPH כך שהברזל תורם לו אלקטרון. עקב זאת הברזל הופך ל Fe²⁺. אחר כך יש חיזור הברזל על ידי O₂ (חזרה ל Fe³⁺), ואחר כך חמצון של הקומפלקס תוך יציאת מים, ציטוכרום Fe³⁺-P450 והתרופה המחומצנת. יש ייצור של רדיקלים חופשיים של חמצן.

ציטוכרום P450 נמצא בכמה צורות כלומר איזופורמים שונים. יש 7 משפחות של ציטוכרומים, אך בפירוק תרופות יש ניצול של 3 משפחות. בציטוכרום P450 עצמו יש שינוי ברצף חומצות האמינו בין האיזופורמים. האיזופורמים השונים פעילים בפירוק תרופות שונות. חמצון אלוהול נעשה בעזרת איזופורם אחד, וחמצון לידוקאין נעשה על ידי אחר.

סילוק של תרופות.

יש 2 מודלים לסילוק חומרים:

1. מודל Single Compartment כל התרופה נמצאת במיכל אחד, וממנו יש סילוק או פירוק של החומר ריכוז התרופה במיכל הוא הומוגני, ויש רק מיכל אחד לתרופה בגוף.

2. מודל Two compartment יש מיכל אחד מרכזי ומיכל נוסף, שהתרופה מסוגלת להיכנס ולצאת ממנו. ריכוזי התרופה שונים בין שני המיכלים המיכל השני יכול לספוג או לרכז את התרופה. למשל, המיכל הראשון הוא דם והשני הוא נוזל או רקמה, כמו מוח, שומן, שרירים. יש מצב של תנועה בשווי משקל בן 2 המיכלים, וסילוק התרופה נעשה מהמיכל המרכזי. לתנועה בין המיכלים יש קינטיקה עם קבועי קצב.

פרמקודינאמיקה.

השוואה ביוכימית או פיזיולוגית בין תרופות ומנגנון הפעולה שלהן. כדי שהתרופה תפעל, היא צריכה ליצור קשר עם חלבון כלשהו. אם הוא חסר, אין תגובה תוך תאית, ביוכימית או פיזיולוגית. המוסג Drug Specificity אומר שתרופה היא יעילה כשהיא מתחברת לתא או רקמה ספציפית כלומר, היא צריכה להיות סלקטיבית. לחלבון המטרה יש יכולת לזהות את התרופה, החיבור בין התרופה לחלבון תלוי בשניהם. אין תרופה שהיא ספציפית ב- 100% בדרך כלל יש פספוס מסוים, ולכן גם יש תופעות לוואי וזאת בגלל שיכול להיות קשר בין התרופה לחלבונים אחרים. אגוניסט הוא תרופה שגורמת לתגובה על ידי קישור לרצפטור, אך אנטגוניסט הוא תרופה שמתחברת לאתר הקישור ולא גורמת לתגובה פיזיולוגית או ביוכימית.

סוגי אתרים לפעולת תרופה.

1. רצפטורים שנמצאים בדרך כלל בממבראות של תאים. סוגי הרצפטורים יכולים להיות תעלות יונים, רצפטורים שצמודים לשליחים משניים (כמו cAMP). גירוי הרצפטור מביא לפתיחה או לסגירת תעלות, או למעבר אות תוך תאי. (הרצפטור צמוד לתעלת יונים ומשפיע עליה).
2. תעלות יונים – האגוניסט משפיע ישירות על התעלה. יש פתיחה או סגירה של התעלה.
3. אנזימים – יש תרופות שהן מעכבים. יש תרופות שמשמשות כסובסטרטים לא טבעיים, ומהן מקבלים מטבוליטים שונים. יש תרופות, שאין להן פעילות פרמקולוגית, אך עקב הפעולה האנזימטית הופכות לפעילות אלו נקראים Pro-Drugs.
4. טרנספורטרים וחלבוני נשא, שמעבירים חומרים דרך הממבראות. יש תרופות שמעכבות את הטרנספורט על ידי חסימת האתר או על ידי הצטברות של חומרים שאין להם פעילות פרמקולוגית.

מבנה הרצפטורים.

- תעלות המופעלות על ידי גירוי הרצפטור – התרופה נקשרת לחלק החיצוני ומשנה את הקונפורמציה למשל רצפטור לאצטיל כולין.
- רצפטורים G Protein חוצים את הממבראנה 7 פעמים. אתר הקישור נמצא בתוך החלק התוך ממבראנלי. בחלק התוך תאי יש מקום לקישור חלבוני G. למשל רצפטור מוסקריני.
- רצפטורים Kinase-Linked – בצמוד לרצפטור יש אנזים שהוא טירוזין קינאז. הרצפטור עובר את הממבראנה פעם אחת. אתר הקישור הוא חיצוני, ואתר הקטליטי הוא פנימי. למשל הרצפטור לאינסולין.
- רצפטור סטרואידי, נמצא בתא ומתחבר ל – DNA באתר מסוים שלו. למשל רצפטור לתיוראיד.

הקשר בין ריכוז והשפעת תרופה.

ההשפעה הפיזיולוגית וביוכימית קשורה לריכוז התרופה. אם מגדילים את ריכוז התרופה מגיעים בסופו של דבר לשלב של רוויה. אפשר להגדיר את האפיניות ואת יכולת התרופה לגרום לאפקט על בסיס המושג EC_{50} . שהוא קבוע שווי משקל שאומר איזה ריכוז תרופה יגרום ל- 50% מהאפקט המקסימאלי. בעזרתו יש אפשרות להשוות בין פעילות של תרופות דומות. המדד EC_{50} הוא אפיניות התרופה.

כמה אתרי קישור צריך להפעיל כדי לקבל אפקט מסוים? בכל רקמה יש מספר מסוים של אתרי קישור. יש עודף של אתרי קישור. בכל רקמה. כדי לקבל את התגובה המקסימאלית בצורה מסוימת יש להפעיל כ- 30% מאתרי הקישור. מכך אפשר להסיק, שלא כל תרופה נותנת את אותה התגובה. יש קשר בין אחוז תפיסת אתרי הקישור לריכוז התרופה. היחס בין מספר אתרי קישור פנויים למספר אתרי קישור תפוסים תלוי בריכוז התרופה. היחס בין אתרי קישור וריכוז מוגדר כ- Efficacy. זה מדד ליכולת

התרופה להוציא תגובה, וזה קשור לריכוז התרופה ולמספר אתרי הקישור הדרושים כדי להפעיל את התא.

Efficacy ואפיונות.

בתאים אתרי קישור ברצפטורים יש שליחים משניים, שמעבירים אות חוץ תאי למערכת תוך תאית, כדי לגרום לתגובה תאית. המערכת הידועה ביותר היא מערכת Cyclic Nucleotide המרכיב החשוב במסלול העברת סיגנל הוא האנזים אדנילאט ציקלאז. הוא מייצר את השליח המשני cAMP, שהוא השליח המשני האחראי על הרבה פעולות תוך תאיות. הפרוק שלו נעשה על ידי פוספודיאסטראז. הקפאין הוא מעכב פוספודיאסטראז, ולכן יש הגברת אות תוך תאי. גירוי הרצפטור מפעיל את אדנילאט ציקלאז, שמייצר cAMP, שגורם לפעולה. פעולתו מסתיימת בעזרת הפוספודיאסטראז.

ה – Efficacy שיד לפעולה התוך תאית כתוצאה מגירוי הרצפטור. עוצמת ה – Efficacy תלויה באיך האגוניסט מפעיל את השלוח המשני.

מסלול אחר להעברת סיגנלים הוא מסלול הפוספואינזיטידים. במסלול זה על ידי האנזים פוספוליפאז C יש ייצור של 2 שלוחים משניים תוך תאיים שהם DAG ו-IP₃. הם אחראיים להפעלת תגובות תוך תאיות. האגוניסט מגרה את הרצפטור דרך פעולה של חלבון G. יש הפעלה של PLC וייצור השליחים. ה – IP₃ יכול לשחרר סידן ממברנות פנימיות, ו- DAG משפיע על פרוטאין קינאז C, מה שמביא לתגובה תוך תאית.

המוסג Efficacy מסביר את יכולת האגוניסטים השונים להוציא תגובות תאיות שונות. לכל רצפטור יש מסלול שלוחים משניים. מכאן Efficacy זה יכולת האגוניסט להפעיל את מסלול השלוחים המשניים ברמה מסוימת. אפיונות בניגוד לכך זה יכולת האגוניסט להתקרב לרצפטור שלו. האפיונות לא מתייחסת לתגובה, אלא רק לקשירת האגוניסט לרצפטור בעוד ש – Efficacy כולל את האפיונות ואת הפעלת התגובה.

קשרי אגוניסט – רצפטור.

יש סוגים שונים של רצפטורים שאחראיים על פעולות תוך תאיות שונות.

1. תעלות יונים – יש אגוניסטים שמסוגלים לשנות את פעולת התעלות. עקב גירוי הרצפטור יש שינוי בכניסה או יציאה של יון. וכתוצאה יש תגובה, כגון שינוי בפוטנציאל הממבראנה. זהו Channel linked Receptor. הדבר לוקח מילי-שניות. דוגמא – הרצפטור הניקוטיני.
 2. רצפטורים קשורים לחלבוני G – השליחים המשניים הם cAMP או IP₃. האגוניסט נקשר לרצפטור, שמשפיע על חלבון G, שמפעיל את אדנילאט ציקלאז. או PLC, שמייצרים שליחים משניים. זמן הפעולה הוא שניות. דוגמא – רצפטורים מוסקריניים, רצפטורים β אדרנרגיים.
 3. רצפטורים טירוזין קינאז – האנזים שמפעיל את התגובה הוא TK. האגוניסט נקשר לרצפטור, בתוך הרצפטור עצמו יש TK. האנזים הוא חלק אינטגרלי של הרצפטור. דוגמא – רצפטורים לאינסולין. זמן הפעולה הוא דקות.
- כל סוגי הרצפטורים הללו (1-3) נמצאים בממברנת התא.
4. רצפטורים בגרעין התא – כתוצאה מהקשר בין האגוניסט לרצפטור יש שינוי בסינתזה של mRNA מסוים, ואז יש ייצור של חלבונים חדשים. זמן הפעולה הוא שעות. דוגמא – רצפטורים לאסטרוגן ולהורמונים סטרואידים.

חלבוני G.

חלבוני G נמצאים בממברנת התא ומקשרים בין הרצפטור לאנזים האחראי ליצור שלוח המשני. הרצפטור חוצה את הממבראנה 7 פעמים. חלבון G מורכב מ-3 חלקים: α , β ו- γ במצב מנוחה. כאשר האגוניסט מגרה את הרצפטור, יש תנועה בממבראנה בין הרצפטור לחלבון G. הם מתקרבים ונקשרים. בחלבון G קשור GDP בתת היחידה α יש שחלוף ל- GTP. הרצפטור וחלבון ה- G מתרחקים. היחידה GTP + α מתחברת לאנזים. החלק $\beta + \gamma$ גם מסוגל להתחבר לחלבון האנזים. אז יש הפעלה של המסלול וייצור השליחים והתגובות התאיות.

הפסקת הקשר היא על ידי הידרוליזה של GTP. יש חזרה למצב המנוחה חיבור $\alpha\beta\gamma$ ושחלוף ל – GDP. אגוניסטים שונים יכולים לשנות את פעולת חלבון ה – G ואת ההשפעות שלו. לכן יש אגוניסטים שונים עם השפעות בעוצמות שונות. הדבר יכול להיות קשור לזמן הדיסוציאציה ולכמות השלוח המשוני.

חלבוני G יכולים להפעיל אנזימים PLC, אדנילאט ציקלאז, גואנילאט ציקלאז, פוספוליפאז A (השליח המשני שלו היא חומצה ארכידונית). יש קינאזות, שעושות פוספורילציה לחלבונים, שמופעלות על ידי השלוחים המשניים. במסלולים אלה מגיעים למספר מערכות המפעילות תגובות כמו כיווץ, תעלות יונים, הפרשה.

השינוי בהשפעת האגוניסטים השונים (תגובת מלאות או חלקיות) יכול להיות מוסבר על ידי היכולת שלהם להפעיל את המסלול. חושבים, שזה קשור להקשר בין המרכיבים השונים במסלול. אגוניסט מלא זה אגוניסט שגורם לתגובה מקסימאלית, בעוד שאגוניסט חלקי גורם לתגובה חלקית בלבד כלומר, לא מקסימאלית. מכאן Efficacy זה עוצמת הקשר בין האגוניסט לרצפטור בגרימה לתגובה תוך תאית כלשהי. התגובות הביולוגיות תלויות במסלולים הפועלים אחרי הרצפטור.

מה קובע את ה – Efficacy של תרופה מסוימת?

1. מספר הרצפטורים הנמצאים בתא. אם בתא אין רצפטורים, לא מקבלים תגובה.
2. הפעולה הקונסטיטוטית של הרצפטורים. לרצפטורים מסוימים יש פעולה אינטרינזית. יש אגוניסטים שונים, שמסוגלים לשנות את הפעולה האינטרינזית של הרצפטור, אפילו ברמת הדיכוי. עקב כך לא רואים תגובה ביולוגית כלל למשל זה רלוונטי מאד ברצפטורים – Benzodiazepines (ואליום). התרופות מדכאות ומקטינות את הפעולה האינטרינזית של הרצפטור.
3. סוג הקשר בין הרצפטור והתגובה כלומר יכולת האגוניסט להפעיל את ייצור השליחים המשניים התוך תאיים. אם האגוניסט לא מסוגל להפעיל ייצור של שלוחים משניים, אין תגובה ביולוגית. זה רלוונטי מאד ל – Efficacy.
4. תכונות התרופה. אגוניסטים זו קבוצת תרופות המסוגלת להפעיל את הרצפטור וליצור תגובה. אנטגוניסטים – חוסמים את התגובה הביולוגית. ערך ה – Efficacy לאגוניסטים הוא גדול מ – 0, לאגוניסטים מלאים יש Efficacy של 1 (בסקלה 0 – 1). האגוניסטים החלקים נופלים בין תחום זה. לאנטגוניסטים שלא מסוגלים לגרום לתגובה, יש Efficacy של 0 (כי אין תגובה ביולוגית ברמת התא).

Agonist Potency

הפוטנטיות של התרופה תלויה ב – 2 פרמטרים:

1. האפיניות, יכולת התרופה להתקשר לרצפטור שלה.
2. ה – Efficacy, יכולת התרופה לגרום לשינויים שגורמים לתגובה. לאנטגוניסטים יש אפיניות, אך אין Efficacy, בעוד שלאגוניסטים יש את שניהם. לאנטגוניסטים יכולה להיות אפיניות יותר גדולה אף מהאגוניסטים.

אנטגוניסטים.

יש מספר סוגים של אנטגוניזם בגוף:

1. חסימה תחרותית – האנטגוניסט מתחרה עם האגוניסט. הרצפטור מסוגל לקשור רק מולקולה אחת. כשמגדילים את ריכוז האגוניסט. אפשר להתגבר על החסימה, ולהיפך. יש אנטגוניזם הפיך כלומר, עליה בריכוז האגוניסט יכולה להתגבר על השפעת האנטגוניסט. ויש אנטגוניזם בלתי הפיך כלומר, הגדלת ריכוז האגוניסט לא יכולה לגרום לתגובה.
2. אנטגוניזם לא תחרותי.
3. אנטגוניזם פיזיולוגי – למשל, רגישות לעקיצות. מטפלים בתרופה, שמונעת את השפעת החומר הגורם לאלרגיה.
4. אנטגוניזם כימי – למשל, שימוש בקלטריום שונים לנטרול השפעת ברזל על ידי תפיסתו והקלציה שלו.

5. אנטגוניזם פרמקוקינטי – השפעה על תהליך הספיגה, הפיזור, ההפרשה של החומר ואז אין תגובה. למשל, שימוש בחומרים שגורמים לשפעול מסלול ציטוכרום P450, שאחראי לפרוק תרופות מסוימות ובכך לנטרל את השפעת התרופות הללו.

עקה חמצונית.

בגוף יש כמות מסוימת של אוקסידנטים ואנטי-אוקסידנטים. בעקה יש חוסר באיזון ביניהם לכיוון האוקסידנטים. ברוב המחלות יש נוכחות של עקה חמצונית. הסיבות: ייצור מוגבר של אוקסידנטים או הגבלה בכמות האנטי-אוקסידנטים.

אוקסידציה זה חמצון כלומר הורדת אלקטרונים. חמצן הוא מולקולה מאוד אפקטיבית בחמצון. רוב פעילות אנזימטית בגוף תלויה בנוכחות חמצן, וכך יש יצור של רדיקלים חופשיים של חמצן. (ROS) Reactive Oxygen Species – רדיקלים חופשיים, מולקולות המבוססות על חמצן, ויש להן יכולת להגיב עם מרכיבים שונים בתא. ה- $t_{1/2}$ שלהם מאד קצר. למשל, סופראוקסיד (O_2^-), מי חמצן H_2O_2 , רדיקל הידרוקסיל OH^- , $HOCl$ ועוד. יצור הרדיקלים נובע מתכונות חמצן והמצאות 2 האלקטרונים. החמצן יכול לקלוט אלקטרונים וכל תוספת באלקטרונים מובילה לייצור רדיקל. $H_2O_2 = 2e^-, O_2^- = 1e^-$.

המסלול הכימי לייצור רדיקלים חופשיים בגוף.

החמצן בעזרת אנזים מקבוצת Oxidase מקבל אלקטרון. נוצר O_2^- . האנזים Superoxide Mutase מוסיף עוד e^- ונוצר H_2O_2 . אפשר להגביר שלב זה על ידי תוספת ברזל Fe^{2+} , אחר כך יש פיצול. כדי למנוע נוכחות מי חמצן. אנזים Catalase מפרק אותם למים וחמצן, אך אפשר גם לקבל מהם OH^- בתוספת Fe^{2+} או Cu^+ . הנוק של הרדיקלים הוא שהם תוקפים שומנים וליפידים בגוף, בעיקר חומצות שומן בממבראות ויש תהליך של Lipid Peroxidation, וגם הם מגיבים עם חלבונים וגורמים לנזקים ב-DNA.

דוגמאות לאוקסידאזות – P450 Mono Oxygenase, NADH/NADPH Oxidase וכו'. המערכות המסוגלות לייצר סופראוקסיד – פוספורילציה חמצונית במיטוכונדריה, ER ובגרעין. ה- Xanthine Dehydrogenase גורם לחמצון-חיזור של NADH/NADPH על ידי מערכת ציטוכרום P450 וכו'. האנזים NADPH Oxidase הוא האנזים שנמצא בממבראנה של תאים רבים, ומבצע את הריאקציה:



יש הרבה חומרים אנדוגניים, שמסוגלים להפעיל את האנזים, כגון Angiotensin II שמיוצר בגוף, ויש לו השפעות רבות, בנייהן כיוון שריר חלק ואסקולרי והפרשת ההורמון אלדוסטרון, שחשוב לספיגה והעברה של נתרן בכליה.

יש תרופות שמונעות את השפעת אנגיוטנין II (ביתר לחץ דם) על ידי חסימת הרצפטור, ואז אין פעילות של האוקסידאז. החוסמים של החומר הם לא אנטי-אוקסידנטים. בעקבות השפעת אנגיוטנין II האנזים NADPH Oxidase מייצר רדיקלים חופשיים. אנדותלין פועל גם על האנזים בהשפעה זו. הם חומרים אנדוגניים. אם מוסיפים חוסמים לחומרים אלה הם גם משפיעים על האנזים ואין ייצור של סופראוקסידים לכן מייחסים לחוסמים תכונות אנטי-אוקסידנטיות. החומרים עצמם הם פרו-אוקסידנטים.

האנזים Xanthine Dehydrogenase נמצא בתוך תאים 1 – Xanthine Oxidase מחוץ לתאים. ההשפעה שלהם זהה. האנזים הזה הופך היפוקסנטין לקסנטין כדי ליצור חומצה אוראית. בהפיכת קסנטין לחומצה אוראית יש ייצור של מי חמצן בשני שלבים (מי חמצן הם רדיקל שמסוגל לגרום לנזק תוך תאי). יש מחלה שבה יש הצטברות חומצה אוראית, בעיקר בפרקים והיא מחלת Gout, שגורמת לדלקת פרקים יש שימוש בתרופה Allopurinol, שמעכב את האנזים קסנטין Oxidase. הוא מקטין את הצטברות החומצה האוראית. הוא גם אנטי-אוקסידנט, כי הוא גם מעכב ייצור של מי חמצן. האנזים Myeloperoxidase נמצא בממבראות תאים. הוא לוקח מי חמצן, כלור ויוצר בדרך כלל $HOCl$. Hypochlorous Acid. אין מעכבים קליניים של האנזים. החומצה ההיפוכלורית היא גם אוקסידנט.

אלה המערכות האנדוגניות המסוגלות לייצר רדיקלים חופשיים. אך יש גם גורמים חיצוניים, שיכולים לייצר רדיקלים חופשיים בגוף. בנוכחות מתכות הופכים O^{2-} ו- H_2O_2 ל- OH^- שיכול להשפיע על 3 מערכות בגוף. הוא מבצע פרוקסידציה של שומנים, השפעה על DNA ועל חלבונים. כל זה גורם לנזק לתא. המערכות החיצוניות מספקות רדיקלים, והנזק שהם גורמים תלוי בנוכחות מתכות כמו Fe ו- Cu .

שרשרת של *Lipid Peroxidation* (חמצון ליפידים בגוף).

ה- O^{2-} הופך למי חמצן. יש התקפה על PUFA (חומצות שומן לא רוויות). כתוצאה מכך נוצרים Lipid Conjugated Dienes. בתהליך נוסף בנוכחות חמצן יש הצטברות של חומרים אלדהידים שונים. במהלך המסלול יש חומרים, שאפשר לבדוק את כמותם, ובכך למדוד את רמת התרחשות המסלול.

ייצור החומרים הנבדקים, חומרי הביניים, הוא גם מזיק לגוף. הם מסוגלים לגרום הרס בתא. במסלול יש שלושה שלבים:

1. התקפת הרדיקלים על חומצות השומן. זהו שלב ה- *Initiation*.
2. ייצור Dienes ופראוקסידים זהו שלב ה- *Propagation*.
3. קבלת תוצרים, כמו Malonaldehyde זהו שלב ה- *Accumulation*, הצטברות. אין משהו שמעכב את השרשרת כלומר, אם יש התקפה של הרדיקלים החופשיים, לא ניתן לעצור זאת. הגוף צריך לסלק את התוצרים לפני שיגרמו נזק. ברפואה מודדים את כמויות התוצרים בדם כדי לקבל מידע על היקף הפרוקסידציה של ליפידים, כי במחלות שונות זה בא לידי ביטוי באופן מוגבר.

Isoprostanes

בשנים האחרונות במקום למדוד פרוקסידציה כהוכחה לעקה חמצונית, החלו למדוד חומרים Isoprostanes. הם תוצאה של התקפת רדיקלים חופשיים על Arachidonic Acid. הוא הפריקורסור לפרוסטגלנדינים. האנזים הרלוונטי הוא Cyclo-Oxygenase. עיכוב האנזים מוריד את רמת הפרוסטגלנדינים ויש הורדת חום ושיכוך כאבים. בגלל ייצור האיזופרוסטנים יש קשר הדוק בין כמותם להתקפה של רדיקלים חופשיים על ליפידים. לכן מודדים חמצון של ליפידים על ידי מדידת כמות האיזופרוסטנים. יש להם גם פעולה ביולוגית: הם מסוגלים לכווץ כלי דם, להגביר אגריגציה של תסיות ולהגביר את פעילות הלויקוציטים בהדבקות לכלי דם.

RNOS – Reactive Nitroxy Species

ה- NO (Nitric Oxide) מיוצר מתא אנדוטל בכלי דם ואחראי על הרפייתם. יש לו הרבה פעילות בגוף במערכות השונות, גם כנוירוטרנסמיטור. תוספת חנקן ישנה גם בחומרים אחרים, שמסוגלים לגרום לנזק והרס בתא, בדרכים דומים כמו הרדיקלים החופשיים. חומרים אלה הם: NO – מסוגל לגרום להרס, NO^- , $ONOO^-$ וכו'. ייצור NO הוא מארגנין, על ידי האנזים NO Synthase בנוכחות O^{2-} ו- NO יש ייצור של עוד רדיקל שהוא $ONOO^-$ כדי להיפטר מ- O^{2-} בגוף יש דרך אחת שהיא ייצור $ONOO^-$.

הפעילות הביולוגית של NO .

ה- NO הוא חומר הגנה, הוא אנטי-אוקסידנט, ויש לו תפקידים פיזיולוגיים בגוף. פעילות שלילית היא שהוא מסוגל לגרום לחמצון ליפידים. נזק ל- DNA , הגברת אוקסידנטים תוך תאיים (הדבר תלוי בכמות). יש יחס בין הפעולה הביולוגית לריכוז של חומר. בריכוזים נמוכים יש השפעות ישירות של NO על מיני מנגנונים שונים. בריכוזים גבוהים מקבלים סדרה של השפעות שונות. בריכוזים נמוכים NO משפיע ישירות, ובריכוזם גבוהים יש אינטראקציה עם O_2 ו- O^{2-} ויש השפעות שליליות. ההשפעות הטובות קיימות בריכוז נמוך יחסית של NO . בריכוזים גבוהים ההשפעה היא לא ישירה, אלא דרך ייצור רדיקלים – $RNOS$.

כמות NO תלויה בפעילות האנזים NO Synthase. בגוף יש איזופורמים שלו. יש 2 צורות עיקריות:

1. קונסטיטוטיבית. האנזים נמצא באופן קבוע בגוף, ברמה קבועה של NOS .
2. אינדוסיביליות. במצבים שונים אפשר לייצר או להעביר את כמות האנזים להגברת כמות NO . האיזופורמים השונים נמצאים במקומות שונים בגוף, מהם ניתן ללמוד על תפקודם. כיום יש מעכבים של האנזים NOS . אפשר לעכב את פעולתו בעיקר על ידי אנלוגים של הסובסטרט הטבעי, שהוא ארגנין. יש

שולשה אנלוגים של ארגנין, שמתחרים איתו על האנזים. לאחר העיכוב אין ייצור של NO ופעילות שלו בגוף.

זמן מחצית החיים של רדיקלים.

לחלק מ- ROS ו- RNOS יש זמן מחצית חיים מאד קצר. ל- NO יש $t_{1/2}$ של 1-10 שניות. אם החומר מאוד ראקטיבי, טוב שזמן הפעולה שלו הוא יחסית קצר. כדי למנוע פעיות של רדיקל כלשהו, מייצרים חומר, שפעולתו חזקה ומהירה יותר.

מסלולי ייצור הרדיקלים.

יש קשר בין מסלולי ROS ו- RNOS למשל, מ- O^{2-} אפשר לקבל OH^- או RNOS. מי חמצן יכולים לתת ייצור HOCl מחוץ לתא. יש מערכות שנמצאות בממבראות. ה- NO הוא גז, שעובר מהסביבה הפנימית של התא החוצה. כלומר, ייצור ROS ו- RNOS הוא גם תוך תאי וגם חוץ תאי. המסלולים השונים יכולים להתחבר. ה- ONCO ו- ROS יכולים לגרום לעקה חמצונית.

ייצור N_2O_2 מ- NO_2 ו- O_2 גורם ל- Nitrosative Stress והרס לתא. אם בעקה חמצונית יש 2 מקורות של רדיקלים - O^{2-} ו- NO אז פעילות O^{2-} היא מוקדמת יותר וטווח הנזק שלהו הוא יחסית קטן. ההשפעה של NO ארוכה יותר (הוא גז ויכול לחדור למקומות שונים). בחיבור בין NO ל- O^{2-} יש ייצור $^{\cdot}ONO$. יש קשר בין מקור הרדיקלים והנקודה שבה רואים את הנזק. גם ההרס תלוי בריכוז הרדיקלים. אם הנקודה רחוקה יותר מהמקור, הנזק שם הוא קטן. אך אם הפעולה היא ארוכה בטווח הזמן, יש סיכוי יותר גבוה לנזק. גם אם הרקמה רחוקה.

אנטי-אוקסידנטים.

אנטי-אוקסידנט הוא חומר בריכוז מסוים, בדרך כלל נמוך. שמסוגל למנוע או לעכב חמצון של סובסטרט. יש חומרים, שמסוגלים לעכב ייצור של רדיקלים חופשיים, ולכן יש להם פעולה אנטי-אוקסידנטית. אך הם לא אנטי-אוקסידנטים על פי ההגדרה. יש 3 קבוצות של מערכות אנטי-אוקסידנטיות בתא:

1. Enzyme Antioxidants – מנגנון הפעולה הוא על בסיס אנזימטי.
2. Chain Breaking Antioxidants.
3. קלטורים – תופסים מתכות על ידי מערכות שונות.

המנגנון האנטי-אוקסידנטי בתא ניתן לחלוקה גם על פי האם הפעולה היא אנזימטית או לא אנזימטית.

1. אנטי-אוקסידנטים אנזימטיים כגון SOD – Superoxide Dismutase האחראי על הפיכת O^{2-} ל- H_2O_2 . דוגמה נוספת היא GP – Glutathione Peroxidase. ודוגמה שלישית היא Catalase שאחראי על הפיכת H_2O_2 למים.

א. SOD נמצא בתאים שונים ב- 3 צורות: צורה הכוללת נחושת ואבץ, צורה הכוללת מנגן וצורה הכוללת ברזל. הצורה הכוללת נחושת היא תוך תאית, והברזל – חוץ תאית. האנזים הופך O^{2-} למי חמצן. מעכברים שחסר להם הגן ל- SOD אפשר ללמוד על חשיבותו לייצור רדיקלים.

ב. GP נמצא בכל התאים בגוף. הוא מאד חשוב, כי יש אינטראקציה בינו לאנטי-אוקסידנט התוך תאי של הגלוטטיון. כשיש אינטראקציה בין הגלוטטיון לרדיקלים חופשיים, בעיקר H_2O_2 , יש חמצון של הגלוטטיון וקבלת התוצר GSSG. הגלוטטיון מונע את הפעולה הביולוגית של מי חמצן, ורוצים להחזיר אותו לצורה המחוזרת בעזרת NADPH, על ידי גלוטטיון רדוקטאז לאחר מכן הגלוטטיון שוב יכול למנוע את פעולת H_2O_2 . ה- GP חשוב להפיכת הגלוטטיון לצורתו המחומצנת בנוכחות מי חמצן.

ג. הקטלאז משפיע על פעולות מי חמצן והופך אותם למים. טוענים, שבגוף האדם הקטלאז הוא שריד אבולוציוני והוא היה חשוב יותר ביצורים נמוכים לקטלאז ול- GP יש פעילות דומה של נטרול מי חמצן.

2. אנטי-אוקסידנטים שוברי שרשרת יש ייצור של חומרים יציבים, שאין להם פעילות ביולוגית בכלל. אנטי-אוקסידנטים אלה גורמים לייצור אותם חומרים. הם מסוגלים לתפוס את הרדיקל ולהפוך אותו

לחומר יציב, שאין לו פעילות ורק יש שבירה של השרשרת. האנטי-אוקסידנטים הללו מתחלקים לאלה שפועלים בפאזה המימית ואלה שפועלים בפאזה השומנית.

קבוצה אחת היא חלבונים שוברי השרשרת, הכוללים קבוצה SH בממבראנה. דוגמא: Albumin שהוא תוך תאי גלוטטיון תוך תאי, Thioredoxin תוך תאי. קבוצות SH חשובות לפעולה האנטי-אוקסידנטית שלהם. הגלוטטיון GSH הוא טריפפטיד, תוך תאי בעיקר, הנמצא בכל תאי הגוף. הוא לא עובר חמצון ספונטאני, הוא מוגן. חמצון הגלוטטיון רלוונטי לתפיסת מי חמצן. ריכוז GSH המחזור גדול פי 100 מאשר GSH מחומצן. יש לו גם השפעות נוספות כמו שהוא לוכד OH הפעיל וגם פרוקסיניטרט באופן לא אנזימטי, ויש ייצור GSSG. באופן אנזימטי הוא מסוגל לתפוס ליפיד-פרוקסידים ו- H_2O_2 . כלומר, יש לו חשיבות גדולה למערכת האנטי-אוקסידנטית התוך תאית.

ה-Thioredoxin הוא חלבון קטן יחסית בתוך התא. יש 2 צורות: בציטופלזמה ובמיטוכונדריה. יש להם פעולה דומה לזוה של גלוטטיון. הטיורדוקסין עובר חמצון והפיכה למצב מחזור, דרוש NADPH לתהליך זה. פעולת החלבון בתוך אנטי-אוקסידנט דומה לזוה של גלוטטיון כך שיש מערכת גיבוי במקרה של כשלון מערכת הגלוטטיון.

קבוצה אחרת של אנטי-אוקסידנטים שוברי שרשרת היא ויטמין E. הוא פועל בפאזה הליפידית בתא. הוא נמצא ב- 8 צורות ב- 2 קבוצות. הפעולה האנטי-אוקסידנטית שלו היא בעיקר בעיגון החלבונים בצורה המחזורת שלהם, בתוך התא. קבוצה אחרת היא ויטמין C (Ascorbate). הוא פועל בפאזה המימית. מנגנון הפעולה שלו הוא שהוא לוכד את ROS הוא מאד חשוב לגבי שחזור ויטמין E למצב הפעיל שלו. כאשר ויטמין E תופס רדיקל, הוא עובר שינוי, ויש להחזיר אותו למצב האקטיבי שלו.

Uric acid הוא גם אנטי-אוקסידנט. הוא תופס רדיקלים חופשיים. ויש ייצור של חומר Allantoin. בקשר עם ברזל יש קבלה של חומר חדש, יציב. Flavonoids – פוליפנולי, שנמצאים בהרבה מאכלים, פירות וירקות. יש כ- 4000 פלונואידים בטבע. יש 4 קבוצות שלהם. Metal Chelators – הברזל והנחושת חשובים בייצור רדיקלים חופשיים. יש חומרים בשימוש קליני, שתופסים את המתכות למניעת הנזק שבייצור הרדיקלים.

מחלת פרקינסון.

מחלת פרקינסון היא הפרעה נוירו-דגנרטיבית שנגרמת על ידי מוות איטי של נוירונים במוח. מחלה זו זוהתה בתחילת המאה ה-19 קל לאבחן אותה בחולים יש הפרעות תנועה, מחלות של התכווצות שרירים ואיזון. מחלה זו מתקדמת במשך 15 עד 20 שנה. יש ירידה באיכות החיים של החולה. זו מחלה יחסית נפוצה – 1% מהאכלוסיה של בני 50 ומעלה. זו בעיקר מחלה של מבוגרים, אך לעתים היא פוגעת גם באנשים מתחת ל- 40 (10% ממקרי PD). גורם המחלה עדין אינו ידוע – Idiopathic.

במחלה יש פגיעה באזור מסוים במוח הנקרא Substantia Nigra. הנוירונים באזור זה מתים במחלה PD. נוירונים אלה הם דופאמינרגיים. הסימפטומים נגרמים על ידי מחסור בדופאמין במוח, באזור שנקרא Striatum. הסימפטומים כוללים רעד, התקשות שרירים. הסימפטומים משתפרים עם הוספת L-Dopa שהוא פריקורסור לדופאמין. המחלה התגלתה על ידי ג'יימס פרקינסון ב- 1817. ב- 1912 Lewy מצא שהיא נגרמת על ידי מות הנוירונים. ב- 1997 תואר החלבון הראשון הקשור ל- PD.

הדיאגנוזה של פרקינסון

הדיאגנוזה היא קלינית, לפי סימפטומים. מבקשים מהחולה לבצע תנועות מוטוריות. מבצעים בדיקות כדי לשלול מחלות נוירולוגיות אחרות. כן בודקים תגובה ל- L-Dopa ורואים האם יש שיפור. הסימפטומים של PD מסומנים על ידי ראשי התיבות TRAP שזה:

- Tremor רעד, כאשר החולה לא מבצע שום תנועה. הוא יורד, כאשר החולה מנסה לבצע תנועה. הרעידות הן בדרך כלל לא נשלטות במצב מנוחה. הרעד מתחיל בצד אחד של הגוף, ובמשך הזמן הופך לבילטרלי. הרעד מתבטא בעיקר בידיים. הידיים מתעקלות בצורה מסוימת, קבועה. זו תנועה

- בלתי רצונית של הידיים בדרך כלל לעתים גם בגוף. הוא מתגבר במצב של סטרס והתרגשות, הרעד נעלם במשך השינה. Pill Rolling Tremor הוא הרעד דומה לתנועה של ספירת מטבעות בידיים.
- Rigidity קשיחות איברים, נוקשות. טונוס מוגבר של השרירים, יש כיפוף של הגב.
- Akinesia – חוסר יכולת לנוע או Brodykinesia – הליכה איטית מאד, תנועות איטיות. הבעות פנים קפואה איטיות בשינוי שלה, איטיות בלעיסה.
- Postural Instability חוסר איזון, אין יציבות, בהתקדמות המחלה חוסר היציבות מחמיר לקראת הסוף החולה זקוק להליכון. חוסר היציבות מצביע על התקדמות מהירה יותר של המחלה. אם הוא מופיע בתחילת המחלה, הפרגנוזה חמורה יותר. יש וריאביליות בתקדמות המחלה אצל אנשים חולים שונים. מתפתחת הליכה של האצבעות קדימה. החולה מנסה ללכת בצורה רחבה יותר ונופל הרבה.

יש עוד סימנים וסימפטומים אחרים הקשורים ל – PD. למשל, ירידה בהבעות פנים, כולל נוקשות השרירים, חוסר בהנפת יד בצד הפגוע. 30% מהחולים מפתחים שיגעון.

שלבי המחלה.

המחלה מחולקת ל – 5 שלבים:

1. רעד בצד אחד של הגוף. בשלב זה אין השפעה גדולה על רמת החיים, בדרך כלל בשלב זה לא נותנים תרופות.
2. הרעד הופך לביילטראלי. יש כיפוף איטיות בגלל הנוקשות, צעדים קצרים יותר. יש חולים הנעצרים בשלב זה ומתים עם מחלה במצב זה. גברים לרוב מפתחים מחלה בשלבים הבאים לנשים לוקה יותר זמן להגיע לשלבים המתקדמים אם בכלל.
3. רעד חמור, נוקשות גדולה יותר, חוסר יציבות, נפילות יש בעיה גדולה באיזון. יש בעיות בהליכה.
4. הליכה עם הליכון, מוגבלות, פעילות איטית, עם קשיים מצריך עזרה חיצונית. קשיחות מאד חמורה ובגלל זה קשה לראות את הרעד.
5. החולה לא יכו לפעול באופן עצמאי, לא יכול לנוע, נוקשות חמורה מאד.

סוגי PD.

- Primary Parkinsonism
 - הרוב הוא Sporadic – לחולה אין קרובים החולים במחלה. הגיל הממוצע לתחילת המחלה – 55.
 - Familial – היו עוד אנשים במשפחת החולה עם PD. זהו מיעוט של המקרים. נמצאו 5 גנים הקשורים לסוג זה של PD.
 - Juvenile PD – מתחיל בגיל מוקדם סימפטומים פחות חמורים.
- Secondary Parkinsonism
 - Postencephalitic – חולים שחלו באנצפליטיס (מחלה במוח, דלקת) חלו גם ב – PD בגלל ההידבקות והדלקת.
 - Iatrogenic סם או תרופה שהורגים נוירונים דופמינרגיים לדוגמה MPTP שהוא סם שיכול לגרום ל – PD.
 - טראומה גם יכולה לגרום ל – PD (טראומה של המוח).
 - לעתים סימפטומים של PD מופיעים גם אצל חולים שאין להם פרקינסון, אלא באים לידי ביטוי בעקבות סרטן, דלקת במוח, שבץ מוחי, מחלות נוירודגנרטיביות אחרות וכו'. אך במחלות אחרות יש סימפטומים, שאין ב – PD. למשל, לאלצהיימר יש סימפטומים דומים ל – PD. סימפטומים של PD יכולים להיגרם גם בעקבות שימוש בתרופות שונות לדיכאון וסכיזופרניה. יש חוסר איזון דופמינרגי במוח. הסימפטומים יכולים להיגרם אף על ידי תרופות להפרעות עיכול על ידי אלרגיה ל – Gluten.

בחולי PD אזור Substantia Nigra נעלם בהדרגה בכיפוסיה לא רואים את האזור הכהה שלה ב – S.N. הדופאמין נאגר בציטוזול ונהפך למלאנין או נוירומלאנין כדי להפחית את הטוקסיות שלו. המלאנין מעניק את הצבע הכהה לאזור. ה – S.N. ואזורים קרובים שולטים בתנועה, ובבקרת תנועה. ה – S.N. נמצא באמצע המוח.

הנוירונים ששורדים ב - S.N. מפתחים Lewy Bodies. הנוירומלאנין מתעוות על ידי ה - Lewy Bodies. שדוחפים אותו למקום אחר בציטוזול. ה - L.B הם תוספות עגולות אאוזנופיליות בציטוזול, המורכבות מאגרגציות של חלבונים. לא ידוע, מדוע וכיצד הם נוצרים. חושבים, שהם חשובים במחלה, כי הם קיימים בנוירונים דופאמינרגים של חולי PD. אפשר לראות גופים אלה רק בצביעה של רקמת המוח.

ה - Lewy Bodies אופייניים ל - PD ומרוכזים ב - S.N. אפשר למצוא מעט מהם גם באזורים אחרים של המוח כמו בקורטקס, למשל. ב - PD אולי הם גורמים למחלה, ובגלל שהם נמצאים ב - S.N, הווירונים שם מתים. ככל שיש יותר גופי לואי בקורטקס, יש יותר שגוען. (יש הטוסנים שהם דווקא מגינים). הנוירונים הדופאמינרגים רגישים יותר למוות באופן טבעי, ומתים יותר עם התקדמות בגיל.

גורמים אפשריים ל - PD.

PD מופיעה רק כאשר 70% עד 80% של הנוירונים הדופאמינרגיים מתים. אז מתחיל הרעד לא ידוע מדוע הם מתים ונוצרים Lewy Bodies.

- פקטורים לא גנטיים:
- ירידה בקומפלקס I במיטוכונדריה הוא חשוב ליצירת אנרגיה.
- עליה ברמת הברזל.
- פקטורים גנטיים:
- מעט מאד חולים של פרקינסון חולים ב - PD משפחתי. חושבים, ש - 2 חלבונים תורמים למחלה זו. הם גם נוכחים ב - Lewy Bodies.
- פקטורים סביבתיים.
- סמים עלולים לגרום ל - PD, אולי טוקסינים סביבתיים.
- הדבקות ויראליות.
- הזדקנות.
- הנוירונים הדופאמינרגיים נוטים למות. בגיל 120 כולם היו מפתחים PD בגלל זה אולי יש איזשהו תהליך מיוחד בחולי PD.
- גורמי סיכון ל - PD:
- גיל ומין. בגיל 55 יש יותר סיכוי לחלות.
- גיאוגרפיה. באזורים מיוערים יש תדירות יותר גבוהה.
- אם יש משהו במשפחה עם PD זה לא אומר שלשאר האנשים יהיה PD.

טירוזין מגיע למוח דרך נשא והוא הופך ל - DOPA על ידי אנזים טירוזין הידרוקסילאז. ה - Dopa הופך לדופאמין והאנזים שעושה את המעבר הזה - דופאקהרבוקסילאז או AADC. לפני שנות ה - 50 לא היה טיפול תרופתי והשתמשו בניתוח לחולי PD. ומשהובן שהמעבר מ - Dopa לדופאמין הוא חשוב בחולי PD המציאו את L-Dopa שהיא התרופה הכי חשובה ב - PD (בימינו). הדופאמין בהמשך הופך לנוראפינפרין אבל רק בנוראפינפרי נוירונים.

אנו לא רוצים את הדופאמין ברווח הסינפטי יותר מהזמן הרצוי ולכן, לאחר הסטימולציה הדופאמין חייב להיות מפונה מהרווח הסינפטי. זה נעשה על ידי טרנספורטר דופאמיני בחלק הפרה-סינפטי (DAT). בתוך החלק הפרה-סינפטי ישנם אברונים שמפרקים את הדופאמין שלא נכנס לוסיקולות (MAOB). הדופאמין נכנס לוסיקולות על ידי VMAT - (וסיקולואר מונאמין טרנספורטר).

MPTP הוא סם מאוד טוקסי, שגורם למוות תאים הדופאמינרגיים ולכן גורם ל - PD. הסם הזה מפורק במוח ל - MPP⁺ שנלקח על ידי DAT ב - Reuptake לתוך התא הדופאמינרגי ובאופן הדרגתי הורג את התא. הוא מעכב את קומפלקס I במיטוכונדריה. ה - MPTP הופך ל MPP⁺ בתוך MAOB ובדרך כלשהי מגיע לתאים הדופאמינרגיים. כשמצאו שזה גורם למוות נוירונים דופאמינרגיים חיפשו עוד טוקסונים סביבתיים שיכולים לגרום ל - PD (במשך 2 עשורים לא מצאו משהו ספציפי) ועדיין לא ידוע איזה רצפטור אחראי למחלה.

סקיזופרניה.

התרופת לטיפול בסקיזופרניה זה להורדת רמות הדופאמין (ההיפך מ – PD). משתמשים באנטגוניסטים לדופאמינרגיים ואז חולי סקיזופרניה יכולים לפתח סימפטומים של פרקינסון.

טיפול תרופתי ל – PD.

L-Dopa פריקורסור של דופאמין. במוח שחסר דופאמין, זו אסטרטגיה טובה להחזיר את יצורו. למה נותנים L-Dopa ולא דופאמין? דופאמין לא עובר את מחסום דם מוח (BBB) ואילו L-Dopa כן עובר את המחסום. בעבר נתנו את התערובת הרצמית (שני האיזומרים) ואחר כך גילו שה – L-Dopa יותר טוב. צריך מנה גבוהה של L-Dopa לטיפול אבל זה הוריד בצורה טובה מאד את הקשיחות ואת ההפרעות בתנועה. L-Dopa לבדו לא כל כך אפקטיבי בגלל הכמות הגבוהה שצריך ובגלל שבמשך הזמן החולה צריך מינון גבוה יותר. בנוסף היו תופעות לוואי חמורות: הקאות, אימפוטנציה, סחרחורת. אם מוסיפים לזה תרופה שנקראת דופא-קרבווקסלאז (Carbidopa). ה – L-Dopa גרמה לעליה של דופאמין בדם גרמה לבעיות ואסקולריות. בתוספת התרופה השנייה הדופאמין עלה רק במוח ולא ברקמות הפריפריאליות.

- בשילוב ירדה כמות הצריכה וירדו תופעות הלוואי. השילוב שלהם אחרי כמה שנים גורם לתופעות לוואי כל כך חמורות שלא ניתן להמשיך לקחת אותם. בנוסף זה מאבד מהרעילות שלו. תופעות הלוואי הם:
1. בעיות התנהגות.
 2. החולים מפסיקים להיות מושפעים מהסם. בהתחלה לוקחים 3 עד 4 כדורים ואז הם בסדר לכל היום אחרי מספר שנים, עד שמגיעים לדרגה הבאה הסימפטומים של המחלה חוזרים. כדי להימנע מזה מוסיפים עוד תרופות.
 3. דיסקנזיה – תנועות לא נשלטות (קורה ל – 80% מהמטופלים אחרי מספר שנים של טיפול).

אגוניסטים לדופאמין פועלים דרך הרצפטורים ומשפרים את הסימפטומים של PD. יש רופאים שמעדיפים להתחיל עם אגוניסטים ולא עם L-Dopa כדי להרחיק כמה שיותר את התופעות של L-Dopa ובעיקר את חוסר האפקטיביות אחרי זמן מה. האפקט של חוסר האפקטיביות יורד על ידי אגוניסטים.

מעכבי MAO_B.

חוסמים את הדגרדציה על ידי MAO_B ועל ידי כך עולה רמת הדופאמין. אם נותנים את זה בתחילת המחלה, עדיין יש עצבי דופאמינרגיים שמכילים וסיקולות דופאמין וזה מעכב את הידרדרות המחלה. יש השפעה אנטי אוקסידנטית (עדיין במחקר). אי אפשר לשלב את התרופה הזו עם תרופה שמעכבת MAO_A (מפרק אפינפרין ונוראפינפרין לדופאמין). עירוב של שניהם גורם ליתר דופאמין, שיכול לגרום אפילו לשבץ מוחי.

מעכבי קטכול O מתיל טרנספראז (COMT).

בנוסף ל – MAO_B. זה בעיקר בפריפריה (בדם) מעכב דופא-דהקרבווקסילאז שניתן ביחד עם L-Dopa גורם לעליה של האנזים הזה (COMT). במצב כרוני יש פעילות יתר של COMT וזה גורם לעליה דופאמין בדם. עם הזמן יצטרכו יותר – L-Dopa כי האנזים הזה יפרק את ה – L-Dopa ויהיה פחות ממנו בשביל המוח. ולכן, יש צורך לעכב את האנזים הזה. האנזים הזה, אפילו בנוכחות דופא-קרבווקסילאז גורם לירידת L-Dopa שמגיעה למוח ולכן יש לעכב אותו וזה מגדיל את כמות ה – L-Dopa שהחולה יקבל במוח.

פרמקולוגיה אנדוקרינית.

מערכת הרבייה הנשית.

המצבים שבהם נרצה להשתמש בהורמונים כבתרופות:

- מצב של חוסר הורמון, כמו סוכרת, שבה משלימים חסר של הורמון פיזיולוגי – אינסולין, כדי להביא את הגוף חזרה למצב תקין. תת פעילות של בלוטת התריס נותנים הורמוני התריס כדי להביא אותם לרמה פיזיולוגית תקינה – Replacement Therapy, טיפול משלים.

- מצב של פעילות יתר של בלוטה כלשהי, וצריכים לדכא אותה. זה טיפול פרמקולוגי. Inhibition Of Excess Secretion. משתמשים בהורמונים או באנטגוניסטים להורמונים.
- שימושים אנטי-דלקתיים, פעילויות נוספות של ההורמונים. למשל, בסטרואידים לדיכוי דלקת. Non-Hormonal Use Of Hormones – השפעה פרמקולוגית ולא פעילות פיזיולוגית של הורמונים, ההבדל הוא בכמויות. לאפקט פיזיולוגי נותנים כמות פיזיולוגית, כמו שקיימות בדם. לאפקט פרמקולוגי נותנים כמויות גדולות יותר. למשל, בסרטן שד משתמשים באנטגוניסטים להורמונים כדי לעכב את פעילותם על הרצפטורים שלהם.
- אבחון, מטרת דיאגנוסטיות. למשל, כשיש פעילות יתר של בלוטת התריס, רוצים לדעת אם הבעיה היא בה, או בבלוטה אחרת שמפרישה הורמון שמזרז את בלוטת התריס.

חשוב להבין את המערכת האנדוקרינית הפיזיולוגית כדי לעשות שימוש בהורמונים. אפשר להתערב עם תרופות במספר רמות, במוח ההיפופיזה (יותרת המוח) שמפרישה הורמון לדם. בדם הוא מגיע לאיבר המטרה ופועל על הרצפטור כדי להביא לאפקט הספציפי. הקולטן דרוש לייחודיות ההשפעה. הקולטן הוא זה שמזהה הורמון. בהעדר רצפטור ברקמה ההורמון לא יפעל עליה. הרצפטור יהיה על התא או תוך תאי. הוא מפעיל מנגנון של ST (Signal Transduction) שמביא לאפקט הרצוי באותה רקמה. לעתים זה הפרשה של הורמון נוסף. למשל, בשחלה, הורמונים מיותרת המוח מביאים ליצירת אסטרוגן ופרוגסטרון. הם מופרשים לדם, פועלים על אברי המטרה שלהם, וכן במשוב שלילי על הורמוני הבקרה שלהם. (לעתים יש גם משוב חיובי).

אפשר להשתמש בתרופות, המעוררות הפרשת הורמונים מיותרת המוח לדם. במקרה של פעילות יתר אפשר לעכב את הפרשת ההורמונים. אפשר גם להתערב פרמקולוגית ברמת ההורמונים בסירקולציה. לרוב הם קשרים לחלבונים נשאים בדם. למרות שהקישור הזה הוא לא מאד ספציפי, יש תחרות בין מגוון תרופות שונות, שיכולות להשפיע על לרמת ההורמון החופשי. רק ההורמון החופשי לא קשור, פועל על הרצפטור. כלומר, תרופה בעלת קישור גבוה לחלבונים נשאים (חלבוני הפלזמה בדם), עלולה להפחית את קישור ההורמון לחלבונים ולהגדיל את הזמינות שלו. יש תחרות של תרופות גם על אנזימי פירוק, מה שגם משפיע על ההורמונים בדם.

אפשר להתערב ברמה של אתר הפעולה על פני הרצפטור להורמון. אפשר להשתמש באנטגוניסטים שיפעילו את הרצפטור בדומה להורמון, או באנטגוניסט שיחסום את הרצפטור ויעכב את פעילותו. ניתן להתערב גם ברמה התוך תאית ב-ST. קשה לעשות זאת בצורה ספציפית, כי יש רמות ST המשותפות למספר ליגנדים.

ציר היפותלמוס **B** היפופיזה **B** גונדה (שחלה).

ההיפותלמוס מפריש הורמון שמבקר את הפרשת הגונדוטרופין, שמעורר את פעילות הגונדות, והוא GnRH (או LHRH). הגונדוטרופינים עצמם מופרשים על ידי ההיפופיזה. ה-GnRH מעורר את הפרשת הגונדוטרופין כך יש 2 רמות בקרה על השחלה. הגונדוטרופינים הם LH (Luteinizing Hormone) ו-FSH (Follicle Stimulating Hormone), שמבקר את הזיקיק בשחלה. ה-LH וה-FSH פועלים על השחלה כדי לעורר את היצירה וההפרשה של ההורמונים השחלתיים שהם Estrogen ו-Progesterone.

ההיפופיזה נחשבת לחוט המוח האינטגרלי וקשורה אליו. האונה הקדמית קשורה להיפותלמוס במערכת כלי הדם קפילאריים. ה-GnRH מיוצר בנוירונים ייחודיים, והם בעצמם מבוקרים על ידי נוירורנסמיטורים שיכולים לבקר גם אותם והם דופאמין, נוראפינרין, סרטונין, אופיאטים להפרשת GnRH. כלומר, מערכת הרבייה נמצאת גם תחת בקרה של מערכת העצבים המרכבות דרך נוירורנסמיטורים וסטרס של התנהגות.

ה-GnRH מגיע לכלי הדם הפורטליים ומופרש מהם ישירות על התאים בהיפופיזה המייצרים ומפרישים את הגונדוטרופינים. תאים אלה נקראים Gonadotrope, ויש להם רצפטורים ל-GnRH. רק הורמון אחד מבקר הפרשה של 2 הורמונים היפופיזריים, שכנראה מיוצרים בסוג תא אחד. יתכן ש-LH ו-FSH שמורים באותו תא בגרנולות נפרדות. צריכים מנגנון שיאפשר הפרשה דיפרנציאלית

של הגונדוטרופינים. GnRH גורם להפרשה גדולה יותר של LH מאשר FSH. יתכן שיש להם רגישות שונה ל- GnRH או אולי שיש בקרה ייחודית עם פידבק. יש Inhibin שהוא הורמון בשחלה, שפועל על עיכוב הפרשת FSH ולא על LH.

הפרשת רוב ההורמונים מההיפותלמוס וההיפופיזה אינה רציפה, אלא פעימתית. תדירות הפעימות משתנה במצבים מסוימים ייתכן שזה מנגנון נוסף. גודל הפעולה יכול להביא להבדל בין כמות LH ו- FSH המופרשת. בעקבות השפעת GnRH על ההיפופיזה מופרשים LH ו- FSH, שפועלים על השחלה ומעוררים את יצירת ההורמונים הסטרואידים שם. קיים תמיד משוב שלילי, שמבקר את היצירה וההפרשה של ההורמונים אלה.

ה- Long Loop הוא מעגל המשוב של ההורמון הסטרואיד שנוצר בשחלה ומופרש לדם ומעכב את יצירת GnRH בהיפותלמוס או של LH ו- FSH בהיפופיזה. ה- Short Loop הוא השפעת הגונדוטרופינים על ההיפותלמוס וזו רמה נוספת של בקרה רמה נוספת של בקרה. ה- LH וה- FSH משפיעים גם על הפרשת הטסטוסטרון אצל האישה, שהוא הפריקורסור לאסטרדיול.

הפעימות של הפרשת ההורמונים חשובה לפעילות הפיזיולוגית התקינה. תאי היפופיזה בתרביית נחשפים ל- GnRH בצורה פעימתית. יש עליה בהפרשת LH ו- FSH בהתאם לפעימתיות. אם יש חשיפה רצופה, לא מקבלים הפרשה, יש אף עיכוב בהפרשה שלהם. כלומר, זה נותן אינדוקציה לאפשרות מתן GnRH לעיכוב פעילות יתר של ההיפופיזה. מתן פעימות מחזיר את הפעילות התקינה בתאים.

LH ו- FSH הם גליקופרוטאינים עם שייר סוכרי, גודלם 30-32 Kd. חלבונים אלה מורכבים מ- 2 תת יחידות שהם α ו- β . יחידה α זהה בשני ההורמונים, ואינה מקנה ייחודיות, בעוד ש- β ייחודית לכל אחת, ומקנה את הספציפיות הביולוגית. ישנו גם הורמון שלישי שמקורו בשחלה והוא גונדוטרופין שלייתי. ומשקלו גדול יותר 38 Kd על ידי כך ששייר הסוכר שלו גדול יותר, ומהווה 30% מהחלבון. תת יחידה β של הורמון זה ששמו hCG זהה ל- β של ההורמון LH. אך בגלל השייר הסוכרי הגדול יותר hCG עמיד יותר בפני פירוק, משך פעילותו ארוכה יותר וכך הוא פוטנטי יותר לכן נוח יותר להשתמש בו בתרופה. תת יחידה α שלו זהה, כמו בכל ההורמונים מקבוצה זו (קבוצה II).

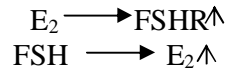
התכונות של GnRH, החשובות לשימוש הקליני שלו: הם פפטיד קטן, Decoptide, שמופרש למערכת הפורטלית, נקשר לרצפטורים ספציפיים על פני ההיפופיזה, מופרש בצורה פעימתית, מה שחשוב מאד ליכולת שלו להפעיל LH ו- FSH. הקצב שלהן הוא כל שעה עד שעתיים. בהגדלת קצב הפעימות עד רציפות, מקבלים פעולה הפוכה. כפפטיד קטן הוא מפורק מהר בדם על ידי אנזימים, כך שמחצית החיים שלו היא 2 עד 4 דקות. כלומר, השימוש הקליני שלו כמו שהוא מוגבל. משתמשים בו למטרות אבחון של פעילות יתרת המוח, אך לפעולות ארוכות טווח משתמשים בנגזרות שלו, העמידות בפני פירוק, ופועלות לזמן ארוך יותר.

בנוסף לרצפטורים הספציפיים על הגונדוטרופ בהיפופיזה, גילו רצפטורים ל- GnRH גם ברקמות אחרות בשחלה וברקמת השד. מעט מאד מההורמון מפיעל אותם קולטנים אם הוא מפורק מהר. מצאו, שבנוסף לקולטנים ברקמות אלה יש גם ייצור והפרשה גם בשחלה ובשד, ושם הוא פועל בצורה מקומית. ההפרשה שם היא לא פעימתית ולא מבוקרת. היא יותר אינהיביטורית מאשר סטימולטורית.

הפעילות השחלתית.

מהזיק השחלתית, בעקבות הביוץ, נוצר הגופיף הצהוב - Corpus Luteum. בפאזה הפוליקולרית (הזקיית) במחזור השחלתית היא הראשונה. הפאזה השנייה היא הפאזה הליטיאלית. בפאזה הפוליקולרית חלה גדילה הדרגתית של הזקיית הבסיסי. הזקיית הזו מורכב מ- 3 סוגי תאים עיקריים: הביצית שנמצאת בתוכו, האאווציט שמוקף בנוזל עם נוטריינטים, שכבה של תאי גרנולוזה - התאים הפנימיים, שמוקפים בקרום - Basal Lamina או Basal Membrane ושכבה חיצונית דקה של תאי Theca.

בפאזה הפוליקולריות הזקיק מפריש רמות בזאליות של ההורמון אסטרוידול – E_2 . זהו הורמון פרוליפריטיבי שמגביר פרוליפרציה. הרמות הבסיסיות מביאות לפרוליפרציה של תאי הגרנולוזה על פני תאים אלה יש רצפטור ל – FSH. עם התרבות התאים יש יותר רצפטורים ויש עליה ברגישות ל – FSH, שמגיע מיותרת המוח. אחת ההשפעות הבסיסיות של FSH היא עליה ביצור האסטרוידול. כלומר, יש מעגל שמגביר את עצמו.



ההפיכה הזו נעשית תחת השפעת האנזים Aromatase שעושה ארומטיזציה. FSH מגביר את הפעילות הארומטאז. כך קורה תהליך הבשלת הזקיק. יש צורך לעצור אותו בשלב מסוים.

מקור הטסטוסטרון הוא בתאי Theca החיצוניים לזקיק. יצירתו מבוקרת על ידי ההורמון LH. הטסטוסטרון שנוצר בתאי Theca הוא בעל לפחות 2 תפקידים הוא עובר בצורה פסיבית דרך הממברנה הבזלית ומשמש כפריקורסור ליצירת אסטרוידול על ידי הארומטאז. מצד שני, ככל שרמות הטסטוסטרון עולה, הוא משפיע לעיכוב השפעת האסטרוידול על הזקיק. בעיקר על הגברת ביטוי הרצפטור ל – FSH על תאי הזקיק. כך הוא שובר את המעגל האוטוקטילטי.

הרצפטורים של FSH הם ממברנליים, ומאפשרים את האינטרנליזציה שלו. ככל שמתקדמת הבשלת הזקיק, FSH ו- E_2 פועלים יחד להגדלת מספר הרצפטורים ל – LH. FSH יחד עם E_2 מעלים את כמות ה- LHR כך עולה הרגישות ל – LH. כמו כן, רמות ההולכות ועולות של E_2 נוצרים בתאי הגרנולוזה ולהם יש להן השפעה היפופיזרית ייחודית כך שהם כעת מפעילים משוב חיובי. רק לרמות גבוהות של E_2 יש השפעה הפוכה בהיפופיזה על רמות LH. כך שבאמצע תהליך ההבשלה יש פיק בהפרשת LH, שמביא לשלב השני במחזור.

השיא הזה של LH הוא בעל כמה תפקידים והם:

1. מאפשר את הפריצה של הביצית מהזקיק – תהליך הביוץ, הביצית מופרשת לצינור ויכולה לעבור הפריה.
2. פועל על תאי הגרנולוזה בצורה שמערך האנזימטי שלהם משתנה, כך שכעת הם מפרישים יותר פרוגסטרון מאסטרוידול. זהו בעצם תהליך הלוטאיניזציה כלומר, הפיכת הזקיק לגופיף צהוב. כל עוד הגופיף הצהוב פעיל, הוא מפריש פרוגסטרון.

ל – E_2 ולפרוגסטרון יש גם השפעות ברמת רקמת הרחם, ה- Endometrium. האסטרוגן המגביר את התרבות תאי האנדומטריום ומכין אותם לקליטה אפשרית של הביצית המופרית. הפרוגסטרון הופך את תאי האנדומטריום שהתרבו למפרישים. הוא מפסיק את הפעילות הפרוליפריטיבית של E_2 . במידה ולא חלה הפריה, הגופיף הצהוב מתנוון כמות הפרוגסטרון המופרשת יורדת, ואז הרקמה שתפתחה באנדומטריום, העשירה בכלי דם, מתנוונת ונושרת. זהו הדימום במחזור החודשי. במידה וחלה הפריה, הביצית נשתלת באנדומטריום, אחד הדברים המוקדמים שהיא גורמת היא הפרשת הגונדוטרופין השליתית. hCG, המיוצר על ידי השליה של ההריון. hCG מהווה סימן מוקדם לקיום הריון.

ל – hCG יש תפקיד חשוב בתמיכה בגופיף הצהוב בשלב הראשון של ההריון. הוא פועל בדומה ל – LH ומאפשר לגופיף הצהוב להתקיים ולהפריש פרוגסטרון. לפרוגסטרון יש חשיבות בשליש הראשון של ההריון. הוא מעכב את הנטייה של שיר הרחם להתכווץ, ובכך לדחות את הביצית שנשתלה בו. כמו כן, לפרוגסטרון יש השפעה אנטי-אימונית וחושבים, שהוא עוזר למנוע את הדחייה של הביצית ברחם האם שיש בה DNA זר. ובכל זאת האם לא דוחה אותה כגוף זר. כמו כן, ברמה של רקמת השד הפרוגסטרון פועל יחד עם E_2 כדי להביא לפרוליפרציה של הזקיקים בבלוטת השד, שיתחילו לייצר חלבונים חלב. (התהליך מתחיל כבר בשליש הראשון). עם התפתחות ההריון השליה עצמה מתחילה לייצר פרוגסטרון. לקראת סוף השליש הראשון הגופיף הצהוב מתנוון, והפרוגסטרון השליתי ממלא את התפקידים הדרושים.

הפרשת ההורמונים לאורך מחזור זקיק השחלתי:

בפאזה הזקיקית FSH פועל יחד עם E_2 לפרוליפרציה, הגברת FSHR. יש יותר E_2 שמופרש כתוצאה מהפרוליפרציה. מופרש גם LH, עד שהרגישות אליו לקראת אמצע המחזור עולה, ויש שיא ב – LH

בעקבות רמות גבוהות של E_2 . יש פריצה של הביצית, והפיכת הזיקק לגופיף צהוב. הוא מפריש הרבה פרוגסטרון, במידה ואין הריון, אין hCG, שחיוני לתמיכה בגופיף הצהוב. לכן לקראת סוף הפאזה הליטיאלית, יש התנוונות הגופיף ומחזור חודשי. אם יש הריון, הגופיף מתקיים עד שהשליה מתחילה לייצר מספיק פרוגסטרון.

הטסטוסטרון בשחלה עובר ארומטיזציה להפוך ל- E_2 . בזכר הוא הופך לדה-הידרוטסטוסטרון שהוא אנדרוגן פעיל. הטסטוסטרון נוצר מנגזרת של כולסטרול. FSH מעורר את היצירה של הארומטאז הדרוש ליצירת E_2 . אסטרוגן נוצר מכולסטרול, כשגורם מגדיל הקצב ביצירת אסטרדיול (החומר הפעיל) הוא פעילות האנזים $P450_{SCC}$ שמוריד שרשרת צדדית של כולסטרול ליצירת פרוגנלון. פעילות האנזים הזה מבוקרת על ידי ה- LH. הפריקורסור ליצירת טסטוסטרון ו- E_2 שהם החומרים שנוצרים בשחלה. תחת השפעת הארומטאז נוצר T מתאי התקע. נוסף על כן, כפי שהפרשת LH ו- FSH היא פעימתית, כך גם הפרשת E_2 תהיה פעימתית.

השפעות פיזיולוגיות ופרמקולוגיות.

אסטרוגן הוא הורמון פוליפרכימי כלומר הוא מגביר את הפרוליפרציה של התאים. זה בא לידי ביטוי בשלב ההתפתחות של אברי המין הנשיים (שחלה, צינור הביצית, רחם, צוואר הרחם ונרתיק). ככל שהשחלה מתפתחת ומייצרת יותר אסטרוגן כך גם ההשלכות המשניות של האסטרוגן באות לידי ביטוי. (התפתחות השדיים, שיעור וכו') בנוסף, מתחיל המחזור החודשי עם כל סימני המין המשניים. בנוסף, יש ל- E_2 גם השפעות על התנהגות כמו התנהגות אימהית של חיות מסוימות. יש ל- E_2 גם השפעות חשובות של איזון חוזר שלילי ברמת ההיפופיזה. ה- E_2 שמופרש מהשחלה יכול לעכב יצירת LH ו- FSH ברמת ההיפופיזה ובעיקר דרך השפעה בהיפולתמוס דרך עצירת GnRH. כאשר כמויות ה- E_2 עולות, לקראת אמצע המחזור, הן מפעילות משוב חיובי ברמת ההיפופיזה בכך שהן מגבירות את הרגישות ל- GnRH כלומר, ברמה הרגילה יש משוב שלילי דרך LH + GnRH וברמה הגבוהה משוב חיובי דרך GnRH.

ל- E_2 יש גם השפעות מטבוליות חשובות באיברים שלא קשורים לאברי המין. למשל, הוא יכול להביא להשפעה חיובית על מסת העצם אצל האישה. הוא יוצר את האפקט הזה על ידי מניעת התפוררות העצם. פארה תירואיד (PTH) משתתף בתהליך של בנית עצם ותהליך של פירוק עצם. את הפירוק מבקר ה- PTH ומצד צפיפות העצם זה איזון בין התהליכים בנוסף לספיגת סידן. ה- E_2 מונע את הפירוק ולכן יש יותר צפיפות.

השפעות נוספות של E_2 על הליפידים בדם, על כולסטרול. בצורה מאוד סכמטית, אסטרוגן יכול להביא לעליה ב- HDL (הכולסטרול הטוב) ולירידה מסוימת ב- LDL (הכולסטרול הרע). היחס בין HDL ל- LDL חשוב בנושאים של חסימת כלי דם. ידוע ש- E_2 מעלה את ה- HDL וזו הסיבה שכנראה לנשים בגיל הפוריות יש יתרון על גברים בפני מחלות לב. לאחר הבלות, נשים שלא מטופלות בטיפול משלים של E_2 יש להן סכנה בעליה בסיכוי לחלות בארטרוסקלרוזיס.

יש השפעות גם על יצירת חלבונים שונים בכבד למשל, CBG (קורטיזול בינדינג גלובולין) SHBG (סקס הורמון בידינג גלובולין) ההשפעה הזו של E_2 היא כנראה השפעה ישירה של E_2 בכבד. בנשים שמטופלות דרך הפה, יש ספיגה דרך מערכת העיכול. והריכוז הגבוה הראשוני מגיע לכבד ואז יש סיכון מוגבר של יצירה מוגברת ושל אותם חלבונים. כיצד ניתן לעקוף את הבעיה הזו? הזרקה לדם היא שיטה אחת בה הריכוזים שמגיעים לכבד נמוכים יותר. מדבקה היא שיטה שנייה מודבקת על העור ומאפשרת ספיגה איטית של E_2 לתוך הדם.

ה- E_2 יכול להגביר את יצירת מספר גורמי קרישה, ביניהם פקטור 2, פקטור 7 ופקטור 9 ואז יש סיכון מוגבר של יצירת קרישי דם (מנוגד קצת להשפעה הטובה של כולסטרול). יתכן שההשפעה הזו משקפת רק השפעה פרמקולוגית שברמות הפיזיולוגיות הרגילות זה לא בא לידי ביטוי. ה- E_2 הוא הורמון פוליפרכימי וזה יכול לגרום לסרטן. יודעים שהוא מעורב לפחות בחלק מהמצבים של סרטן שד וסרטן רחם. לא בכל סרטן שד, אבל בכ- 65% יש רצפטורים ל- E_2 וניתן לטפל ולקבל תוצאות חיוביות במתן

אנטגוניסט לרצפטורים הללו. היכולת של אסטרוגן לגרום לסרטן היא לא כל כך ברורה והמחשבה היא שהוא לא גורם לסרטן אלא מגביר את מצבי הסרטן המסוימים.

עדות נוספת להשפעה הפוליפריטיבית של E_2 הוא תצפית של השפעת אסטרוגן בנשים בתחילת הריון. הילדים שנולדים בעלי סיכון מוגבר לחלות מסרטן השחלה ואצל בנים פגיעה בהתפתחות האשכים אסור לתת E_2 לאישה בהריון. ה- E_2 כרוך גם בסרטן הרחם. יחד עם זאת, לפרוגסטרון, שניתן יחד עם E_2 יש השפעה מגינה, כך שהוא לא רק מונע השפעת E_2 שבא מבחון אלא נשים שמתופלות בגלולות למניעת הריון מוגנות לעומת נשים שלא מתופלות בכלל (יש הגנה גם על המצב הטבעי).

מנגנון הפעולה של אסטרוגן.

האסטרוגן חודר בצורה פסיבית דרך קרום התא, שם הוא פוגש ברצפטור המסוים והציטוזולי לאסטרוגן. לפני שהוא נחשף להורמון, קשורים ל- R מספר קומפלקסים HSP-90 (Heat Shock Protein) שמגן על ה- R ומונע ממנו להיכנס לגרעין ולהפעיל אותו. כשנקשר ה- E_2 חל שינוי בקונפורמציה של הקומפלקס. כך שזיקת הקישור של ה- HSP יורדת והוא מוסר. יש תהליך דימריזציה הרצפטור לקבלת הומודימר הנכנס לגרעין, נקשר לכרומוסין באתר ייחודי שנמצא על כל גן שאמור להגיב ל- E_2 . הקישור הזה לרוב ישירות על פני ה- DNA אבל לפעמים הוא נקשר לחלבונים אחרים. הקישור הזה מבוקר על ידי גורמי שיעתוק שונים וכתוצאה מהקישור יש עליה בשיערת RNA ויצירת RNA מוגברת ובסופו של דבר יצירת חלבונים ספציפיים.

פרמקוקינטיקה של אסטרוגן.

הוא מסיס בשומן ונספג היטב דרך ממברנות שומניות ביניהם מערכת העיכול. אבל הוא כמעט ולא מסיס במים וכשמזריקים אותו אחרי המסה בשמן, הכניסה איטית יותר אבל כשהוא מגיע לכבד הוא עובר פירוק מטבולי. אם רוצים לתת E_2 דרך הפה, צריך לשים בתמיסה שומנית וזה לא נוח והוא גם מפורק מהר בכבד. פיתוח נגזרת עמידה בפני פירוק בכבד שנקראת אתניל אסטרדיל.

נגזרות נוספות של E_2 שנוצרו הן נגזרות שניסו להאריך את הפעילות. יצרו אסטרים של E_2 שנמסים מאד בשמן, ניתן להזריק אותם ולקבל השפעה שנמשכת מספר שבועות. כך שמקום כדור אחד ביום ניתן להזריק את אסטר של E_2 פעם ב- 3 שבועות או פעם בשבועיים. קבוצה נוספת של נגזרות מוכרת כנגזרות מסיסות במים שנוצרו כתוצאה מהמסת מלח עם אסטרים של E_2 .

Equaling – לוסוס יש יכולת ליצור כמויות גדולות של E_2 (אפילו יותר מסוסה בהריון) יוצרים ממנו מלח על מנת שיהיה מסיס. אין הבדל מהותי בין כל הנגזרות ברמה האיכותית. כולן גורמות לאותן השפעות כמו E_2 . ההבדל הוא בפרמקוקינטיקה (הזרקה או דרך הפה), זמן פעילות ומחיר. נגזרות סינטטיות כולן פועלות דרך הפה. הן עמידות בפני פירוק. חלק צריך לקחת בכל יום וחלק פועלות זמן רב יותר.

תופעות הלוואי של אסטרוגן.

בחילה, תחושה של גודש ורגישות בחזה. אלה תופעות שחולפות עם הזמן לאחר תחילת הטיפול. בריכוזים גבוהים יותר E_2 יכול לגרום לאובדן תיאבון (אנורקסיה), הקאות ולעתים לשלשולים קלים.

השימושים הקליניים.

שני שימושים העיקריים והם:

1. הגלולה למניעת הריון.
2. טיפול משלים אצל נשים לאחר הבלות HRT, ERT.

מתן של E_2 בלבד זה ERT ו- HRT שילוב של E_2 עם נגזרת של פרוגסטרון בנוסף לשימוש בגלולה, נותנים E_2 כשיש חוסר. כבר בגיל צעיר מתוארים מקרים של חוסר פעילות שחלתית (סיבות גנטיות או אחרות) כשהפגיעה היא בשחלה עצמה, צריך לתת E_2 . באותו מצב של חוסר התפתחות השחלה בילדות נרצה לתת E_2 כדי להביא להתפתחות סימני המין המשניים, בגילאים 11-13 במינונים עולים של E_2 כחיקוי לפעילות ה- E_2 . הטיפול ימשך כשנה עם הגעה לריכוז הפיזיולוגי הרצוי ואז יתחיל טיפול מחזורי

ב – E_2 במטרה לחקות את הפעילות הפיזיולוגית ונעשה שימוש בנגזרת פרוגסטרון כדי לחקות את הפעולות הפיזיולוגיות.

בתום השנה הראשונה נרצה להתחיל בטיפול מחזורי כך שיהיו רמות נמוכות של E_2 בתחילת המחזור ורמות גבוהות בפאזה הליטארית. חשיפה ממושכת ל – E_2 לבדו, ההשפעה הפוליפרטיבית באה לידי ביטוי בצורה חמורה יותר. הפרוגסטרון מבטל את ההשפעה.

מצב הבלות הוא לקראת גיל ה – 50 אצל נשים, פעילות השחלה מתחילה להפסיק עם ירידה בהפרשת E_2 ופרוגסטרון כתוצאה מכך היא חשופה למצבי חסר ואחת הבעיות הקשות היא אוסטיאופורוזיס שזו התפוררות העצמות. ככלל, טיפול משלים ב – E_2 בבלות הוא בדרך כלל ספציפי ויעיל. הוא מצליח למנוע את רוב תופעות הבלות. האוסטיאופורוזיס קיים אצל 35% ואצל חלק ניתן לטפל בתוספת סידן ופעילות גופנית מתאימה. אבל אצל רוב הנשים צריך תוספת E_2 . ה – E_2 מפסיק את פעילות ה – PTH ובכך מונע את האוסטיאופורוזיס. ככל שמתחילים מוקדם יותר ההשפעה טובה יותר. הפעילות העיקרית היא מניעה של פירוק כך שאם מתחילים מוקדם מפחיתים את הנוזק. תמיד נעדיף לתת E_2 עם פרוגסטרון ובמחזוריות (אצל נשים שלא עברו כריתת רחם).

SERM - Selective Estrogen Receptor Modulator, רגולטור שעובד באופן ספציפי על רקמות שונות. סיבה נוספת לשימוש בטיפול משלים, הוא מניעה של מחלות קרדיוויסקולריות. אוטם שריר הלב, הוא אחד מסיבות המוות העיקריות אצל נשים. מעל גיל 65. בניגוד למצב שלפני הבלות, ששם נשים יותר מוגנות מגברים, מתן E_2 לאחר הבלות מוריד במידה משמעותית את המוות מאוטם שריר הלב. ה – E_2 יכול להפחית את הסיכון למוות מאוטם שריר הלב. אין הצדקה במתן E_2 כשהאינדיקציה היחידה היא אישה עם מחלות לב בסיכון גבוה. אבל אישה לאחר הבלות, שאין לה התנית נגד לטיפול משלים, אם תיקח אסטרוגן היא תהיה מוגנת יחסית מאוסטיאופורוזיס ואוטם שריר הלב.

גלי חום מופיעים בעיקר בלילה מפריעים מאד, הזעה וה – E_2 מוריד את הגלי חום האלה. (הטויות נגד סיבה לא לטפל למשל לאישה עם סרטן שד), דלקות של הנרתיק, כתוצאה ממות של הרקמה בגיל הבלות. טיפול הורמונאלי משלים, מטפל בצורה מאד יעילה בבעיה הזו לעומת זאת, מתן E_2 לא כל כך מונע תופעות התנהגותיות של גיל הבלות כמו דיכאון.

הטויות נגד:

- אישה בהריון – סיכון גבוה למחלות אצל ולדות.
- אישה עם גידול שקשור ל – E_2 סרטן שד עם הוכחה לקיום רצפטורים ל – E_2 .

לאישה עם היסטוריה של סרטן שד במשפחה אבל לה אין אז מותר לתת ואין הטויה נגד. SERMS מגוון נגזרות של E_2 שבחלקן פועלות כאנטי-אסטרוגן וחלקן פועלות כאגוניסט חלקי. לדוגמה קבוצה שמגודרת כ – Type II: אנטגוניסט מלא ל – E_2 <= מאוד יעיל לסרטן שד אבל גם יעלה את האוסטיאופורוזיס ומחלות לב. Tamoxifen מעכב רצפטורים ל – E_2 בשד, אבל הוא אגוניסט ברחם. כלקסיפן הוא אגוניסט חלקי אבל הוא אנטגוניסט גם בשד וגם ברחם לעומת זאת הוא אגוניסט בעצם ובמערכות הקרדיוסולריות.

ה – E_2 נקשר לאחר ההכרה על פי הרצפטור על מנת להביא לשיעתוק (נקשר ל – ERE) אמרנו, שהוא יכול להקשר גם לחלבונים אחרים שבעצמם קשורים ל – ERE. למשל, JUN, FOS. אפשרות נוספת היא קומפלקס שמזהה את הכלקסיפן בצורה אחרת מאשר את ה – E_2 . כאשר הכלקסיפן קשור אליו הוא מעדיף אותו מאשר הרצפטורים של E_2 .

הרצפטור הקלאסי הוא ER_α קיים גם ER_β שהפיזור שלו שונה. בחולדה בפרוסטטה יש ריכוז גבוה של ER_β וריכוז נמוך של ER_α . בכבד יש ריכוז גבוה של ER_α ולא ניתן למצוא ER_β . יש שימוש בארץ לכלקסיפן (אוויסטטה) בשביל כל התופעות המחויבות שלו, כאנטיגוניסט לרצפטורים בשד/רחם ואגוניסט לאיסטאופורוזיס + אוטם שריר הלב.

טיבולון הוא תרופה שלא הייתה בשימוש בארץ ובארה"ב, למרות שבאירופה הוא קיימת כמה עשרות שנים. הוא עובר מטבוליזם ברקמה ויוצר 3 מטבוליזם: $3\beta, 3\alpha\text{-OH-Tibolon}$ - הידרוקסי טיבולון והשלישי הוא $\Delta 4\text{-Isomer}$. $3(\alpha, \beta)$ הידרוקסי יכולים להשפיע בצורה חיובית בעצם ובמערכות הקרדיוסקולריות, והנרתיק. לעומת זאת הנגזרת $\Delta 4$ איזומר נקשרת ל - R לפרוגסטרון ואדרוגן. 3α הידרוקסי הוא בעל השפעה מעכבת על ה - R בשד.

בסופו של דבר, לטיבולון, דרך המטבוליטים כתוצאה משפעול הרצפטור לאסטרוגן בעצם הוא מונע אוסטיאופורוזיס, בשד וברחם הוא משמש כאנטגוניסט. אבל לא דרך הרצפטור לא בלבד מהשפעה שונה על הרצפטורים, אלא כתוצאה ממטבוליטים שונים. קלומיפן - השימוש העיקרי הוא להגברת הפוריות. לגרום לביוץ אצל אישה עם בעיות בביוץ.

השחלה, בנוסף ליצירת ה - E_2 מייצרת גם פרוגסטרון בפאזה הליטאלית (מחצית השנייה של המחזור), תחת השפעה LH. פרוגסטרון עצמו הוא הפרוגסטין העיקרי שנוצר בגוף. הוא מיוצר בשחלה, ביותרת הכליה ואצל הגבר באשך. כמובן גם בשליה בהריון.

השפעות פיזיולוגיות ופרמקולוגיות של פרוגסטרון.
הוא מכין את רירית הרחם להיות ממפריש יותר למוכן יותר לקליטת ביצית שעברה הפריה. אם לא הייתה הפריה, יש ירידה במות הפרוגסטרון וכתוצאה מכך יש אטרופיה של רירית הרחם והרקמה הזו נושרת ומהווה את הדימום המחזורי. השפעה נוספת היא עליה בחצי מעלה בטמפרטורה הבאזלית של הגוף במחצית השנייה של המחזור. כשיש הריון, הטרופובלאסט (העובר בשלב מוקדם) עם הרחם מתחילים להפריש $\beta\text{-hCG}$ שפועל כמו LH (תומך בגופיף הצהוב) כך שבמקום ניוון יש המשכה של הגופיף הצהוב ויש המשך הפרשת פרוגסטרון בשליש הראשון של ההריון. זה מונע 1. כיווצים של הרחם (נטיה לדחות את הביצית). 2. מונע דחייה אימונית של העובר כגוף זר. 3. משחק תפקיד בהכנת רקמת השד בהתפתחות השד לקראת יצירת חלב מיד לאחר הלידה. בשד הוא פועל עם הורמונים אחרים כמו E_2 בעוד שברקמות אחרות הוא פועל כאנטגוניסט ל - E_2 .

הוא חודר בצורה פסיבית כיוון שהוא מאד ליפופילי הוא פועל באותו מנגנון של E_2 הוא מסיס מאד בשומן, נספג היטב ופחות פעיל כשהוא ניתן דרך הפה בגלל פירוק מהיר בכבד יש מגוון נרחב של נגזרות שעמידות בפני הפירוק הזוה - $t_{1/2}$ מאוד קצר במחזור הדם (סדר גודל של 5 דקות) אבל הפעילות הרבה יותר זמן כי כשהוא מגיע לדם הוא גם נספג ברקמות שומן ומשתחרר משם בצורה איטית.

בפלזמה הפרוגסטרון קשור בעיקר להלבמין ולאותו CBG. לעומת זאת הוא הרבה פחות קשור ל - SHBG. נגזרות סינטטיות קשורות במידה רבה ל - SHBG וגם להלבומין אבל הרבה פחות ל - CBG (נבדלות מהפרוגסטרון עצמו). הפירוק העיקרי בכבד שמטרתו ליצור תרכובות מסיסות יותר במים שמופרשות בשתן.

נגזרות בשימוש פרמקולוגי.

בקבוצה הראשונה כל הנגזרות דומות לפרוגסטרון עצמו מבחינת ההשפעות שלו כלומר, תמיכה בהריון, איזון חוזר שלילי על הגונדוטרופינים יש להם מעט השפעה דמוית אסטרוגן. בקבוצה השנייה יש 19 פחמנים ואלה רוב הנגזרות שמתמשים בהם בגלולה למניעת הריון, הם יותר עמידות לפירוק בכבד. כיום משתמשים ב - 2 נגזרות סינטטיות במיוחד (ניתן להשתמש במינונים נמוכים מאד ואין להם השפעות אסטרוגן או אנטי-אסטרוגניות. או דמויות אנדרוגן ואנטי-אנדרוגניות).

Mifepristone - RU486 - אנטגוניסט לרצפטור לפרוגסטרון ולרצפטור לקורטיזון. יש לו השפעה אנטי-פרוגסטינית חשובה. מנגנון הפעולה של פרוגסטרון דומה לזה של אסטרוגן נקשר ל - R מביא לסילוק השאפרון ומאפשר קישור של הרצפטור ל - DNA. הקומפלקס פועל כפקטור שיעתוק ומפעיל את כל הפעילות הקשורות לפרוגסטרון. כאשר נכנס אנטגוניסט RU486, במקום סילוק השאפרון, יש בו שינוי קונפורמציה מייצב שמונע את קישור הרצפטור ל - DNA. האנטגוניסט מתחרה על הקישור לרצפטור.

החשיבות של תרופה כמו RU486 המשמשת להפסקת הריון, שהתפתח עד 7 שבועות. היא מונעת את ההשפעות המטיבות של הפרוגסטרון לשמירת הריון, ומביאה להתכווצות של הרחם, הנמנעות על ידי פרוגסטרון. ההתכווצויות המוגברות גורמות לניתוק העובר כלומר, הביצית המופרית שנשתלה בדופן הרחם. הביצית תסולק מהשליה. כתוצאה מניתוק הביצית מהשליה, תהיה ירידה ב- hCG. כשרמת hCG יורדת יש פחות תמיכה בגופיף הצהוב. נוצר פחות פרוגסטרון, יש כיווצים מוגברים ויותר קושי בשמירת העובר. כל המנגנונים הללו מביאים לייעילות גבוהה של RU486 להפסקת הריון.

הטיפול ב- RU486 של יומיים עד 4 ימים אז ב- 85% מהמקרים הביא להפסקת הריון (עד 7 שבועות). כיום נוטים להשתמש במנה חד פעמית, כ- 600mg, בתוספת E₂. זה מביא ל- 95% הפסקות הריון. תופעות לוואי בדרך כלל נדירות. עלול להיווצר דימום כבד יחסית, בחילות, שלשולים, כיווצי רחם. בדרך כלל הדימום מפסיק תוך זמן קצר. זה נובע מהפגיעה בעובר.

שימושים קליניים.

השימושים הקליניים העיקריים הם בגלולה למניעת הריון ובטיפול הורמונאלי משלים לאחר הבלות. כל השימושים האחרים הם בדרך כלל להשיג עיכוב ממושך של פעילות שיחלתית שנובעת מהפרת האיזון בין E₂ לפרוגסטרון => וסת לא סדירה שמלווה בכאבים רחמיים, דימומים בלתי סדירים במחזור. אנדומקטריוזיס = גידול לא תקין של רקמת הרחם מחוץ לחלל הרחם => אובדן בקרת הגידול. הטיפול יהיה טיפול ממושך בנגזרת פרוגסטינית. הבעיה העיקרית בטיפול מסוג זה היא הזמן הממושך שלוקח לאחר הפסקת הטיפול עד פעילות תקינה של השחלה.

הגלולה למניעת הריון – יש 3 סוגים עיקריים:

1. הסוג המשולב – מורכב מקומבינציות שונות של נגזרת אסטרוגנית ונגזרת פרוגסטינית. יש מגוון קומבינציות כאלה, של אסטרוגן אחד ופרוגסטיין אחד, זה הסוג הנפוץ ביותר. הוא יעיל ביותר (99% עד 100%). הגלולה נלקחת במשך 3 שבועות באופן רצוף מהיום הראשון של המחזור עד היום ה- 21. אז מפסיקים לקחת למשך שבוע כדי לאפשר את קיום הדמום המחזורי החודשי. בתוך סוג זה יש עוד 3 סוגים שונים:

א. מונופאזית – Monophasic מכיל קומבינציה קבועה של נגזרת אסטרוגנית ופרוגסטינית. כל 21 הכדורים מכילים אותו הרכב בדיוק. בזמן האחרון יש שימוש בריכוזים הולכים ויורדים של הנגזרת האסטרוגנית וגם של הנגזרת הפרוגסטינית בתרופות המנופאזיות. הנגזרת האסטרוגנית היא בדרך כלל אנטי-אסטרדיול או מסטרנול. בתרופות החדשות 20-30mg נגזרת אסטרוגנית, בישנות היו 50mg. הנטייה היא להפחית את כמות האסטרוגן. גם בנגזרת הפרוגסטינית- בישנות היו 5-10mg, ובחדשות 300-500µg. יש מגוון רחב של נגזרות פרוגסטיניות, העמידות לפירוק בכבד.

ב. ביפאזית – Biphasic, יש שינויים בריכוזי הנגזרת הפרוגסטינית בפאזה השנייה של המחזור. המחזור מחולק לימים 1-11 ול- 12-21. התרופה מנסה לחקות את השינויים בריכוזי הפרוגסטרון שחלים במחזור. מבחינת ריכוז נגזרת פרוגסטינית יש 0.5mg בחצי הראשון, 10mg בשני.

ג. טריפאזית – Triphasic – יש שינויים בריכוזי הנגזרת הפרוגסטינית בפאזה השנייה והשלישית של המחזור. המחזור מחולק ל- 1-7, 7-11, ו- 12-21, מנסים לחקות את השינויים בריכוזי הפרוגסטרון שחלים במחזור. 30µg בשליש הראשון 40µg בשני ו- 30µg בשלישי. גם רמת הנגזרת האסטרוגנית משתנה.

אין הבדל מהותי בתופעות הלוואי של שלושת הסוגים וביעילות של שלושתם. השוני נובע מהצורך בהתאמות התרופה לנשים שונות.

2. גלולה פרוגסטינית יומית (Minipill) – מכילה רק נגזרת פרוגסטינית, במינון לא גבוה עד 350µg. היא נלקחת יום ללא הפסקה לכל אורך המחזור. היא נחשבת לקצת פחות יעילה אך יש לה מספר יתרונות. נותנים תרופה כזו, כשיש איזושהו סרטן, שמונע שימוש באסטרוגן (סרטן שד או רחם שדורש אסטרוגן לגידול). כמו כן Compliance שזה הרצון של המטופלת לטפל בעצמה בצורה סדירה – אין צורך לזכור לעשות הפסקה וכו'. כמו כן, ניתן להשתיל גלולה דומה מתחת לעור,

שתאפשר שחרור איטי וממושך (חודשים ושנים) של הנגזרת הפרוגסטינית למניעת הריון. ההבדל מבחינת תופעות הלוואי ויעילות בין גלולה זו לבין המשולבת הוא שהמחזור קצת פחות סדיר, יש דימומים לעתים באמצע המחזור אך היעילות דומה.

3. הגלולה שלאחר המעשה (The Morning After Pill) – מונעת היווצרות של הריון, אם נלקחת תוך 72 שעות לאחר המגע המיני. היא יכולה להכיל ריכוזים שונים של אסטרוגנים – 10mg, שנקלחים 3 פעמים ביום ל – 5 ימים. הגלולות החדישות והבטוחות יותר מכילות נגזרת פרוגסטינית יחד עם נגזרת אסטרוגנית, 2 גלולות ואז עוד לאחר 12 שעות. בעבר שמרו תרופות אלו למקרים קיצוניים (אונס) בגלל תופעות לוואי קשות שנבעו מנגזרות רעילות. עם פיתוח הנגזרות החדישות השימוש בטוח יותר, רוב תופעות הלוואי נעלמו.

הגלולה המשולבת פועלת בעיקר למניעת ביוץ. בפאזה הראשונה של המחזור, אך גם בפאזה השנייה למניעת הפריה והשרשה של הביצית המופרית. מכאן היעילות הגבוהה שלה. הגלולה שמכילה פרוגסטין בלבד פועלת במידה מסוימת להפחתת הביוץ. אך בעיקר למניעת הפריה והשרשה ביצית מופרית בחלק השני של המחזור. הגלולה לאחר המעשה פועלת רק למניעת הפריה והשרשה. RU486 פועלת להפסקת הריון קיים ולא למניעתו.

מנגנון הפעולות של התרופות.

נגזרות של אסטרוגן ופרוגסטרון פועלים בתור פידיבק שלילי ולקראת אמצע המחזור כמשוב חיובי למניעת ביוץ. כשנותנים אותם מבחון, האפקט היחידי הוא הפידיבק השלילי בו FSH, LH יורדים, אין ביוץ גם הנגזרת האסטרוגנית וגם הנגזרת הפרוגסטינית פועלים בדופן הרחם, צוואר הרחם, כדי להקשות על הזרע לחדור, וכן רירית הרחם פחות נוחה לקליטת הביצית (גם בציר ההיפותלמוס – היפופיזה, וגם בציר הגניטלי למניעת הפריה).

תופעות הלוואי של הגלולה למניעת הריון – הרופא יעדיף לרשום לחולה חדשה גלולה המכילה את הריכוזים הנמוכים ביותר של נגזרות אסטרוגניות ו – פרוגסטרון. יש צורך בפיקוח צמוד. רוב תופעות הלוואי הידועות מתייחסות לגלולות הישנות יותר, שבהן יש ריכוזים גבוהים. התופעות – עליה באירועים של מחלה טרומבואמבולית שזה יצירת קריש דם, שעלול לחסום מעבר של דם למוח או ללב, ולגרום להתקף לב או אירוע מוחי. הסיכון לכך גבוה יותר ככל שריכוז הנגזרת האסטרוגנית גבוה יותר (כיוון שהיא מעלה יצירת פקטורי קרישה 7-10, מגביר יצירת שומנים בדם – LDL – כולסטרול הרע, מגביר את חוסר הסבילות לסוכר, מקטין את רמת הכולסטרול הטוב בשילוב עם הפרוגסטרון). הסיכון מוגבר אצל נשים מבוגרות יותר ומעשנות.

השפעה על סרטן – עדיין לא ידוע, כיצד הגלולה קשורה לעליה במקרי סרטן השד. יש עדויות של עליה קלה בתחלואה של סרטן שד בעקבות השימוש בגלולה, אך יש ירידה משמעותית בסיכון לסרטן הרחם והשחלה (בגלולה המשולבת, שמכילה אסטרוגן). תופעות נוספות: בחילות, הקאות, אבדן שווי משקל, כאבי ראש (עד כדי הפסקת הטיפול בנטייה למיגרנות), כאבים בחזה בגלל השפעות האסטרוגן. תופעות אלה חלשות יותר בגלולות חדישות וחולפות אחרי 2 עד 3 מחזורים.

פגיעות פוריות.

בין 15-30% מהמקרים של חוסר פוריות אצל האישה נובעות מחוסר יכולת לבייץ. לכן מטרת הטיפולים היא לאפשר קיום ביוץ תקין. הבעיה בביוץ יכולה להיגרם מפגיעה היפותלמית – בבקרת הפרשת LH, או היפופיזרית ואין יצירה של FSH, LH). לכן צריכים לטפל ישירות ברמת השחלה.

התרופות:

- Clomiphen – אגוניסט חלקי של אסטרוגן, ברצפטור ל – E_2 . הוא פועל ברמת ההיפותלמוס, בכך שהוא מתחרה עם E_2 על ההיזון החוזר השלילי שלו. הוא מאפשר עליה בהפרשת LH ו – FSH בהיפופיזה. ייתכן שיש לו הופעה נוספת בהגברת רגישות ההיפופיזה ל – GnRH. התוצאה עליה בהפרשת FSH, LH, אחד הסיכונים בשימוש בקלומיפן – קבלה של זקיקים גדולים מאד בשחלה, ציסטים, כתוצאה מהגברת LH ו – FSH. לכן חשוב בתחילת הטיפול לעקוב אחרי התפתחות

הזיקים בשחלה ואחרי רמות אסטרוגן יום יום, מדידת שינויי טמפרטורת הגוף כדי לבדוק קיום ביוץ.

הטיפול הוא בדרך כלל 5 ימים, דרך הפה. אם אין צורך בטיפול נוסף, 5-12 יום מהפסקת הטיפול מתקיים ביוץ. אם לא היה ביוץ במינון גבוה יותר של קלומיפן – עד 200mg ליום, אפשר לחזור על הטיפול במחזור הבא. 5 ימים, הפסקה, ובאמצע המחזור להוסיף מנה חד פעמית של hCG שמחזק את השפעת LH באמצע המחזור. במקרים אלה הסיכוי לביוץ גבוה והוא כ- 80% מהנשים יבייצו, ו- 50% מהן יכנסו להריון. הפער נובע מכך, שלקלומיפן יש גם השפעה ארוכת טווח יותר, שפוגעת בתפקוד הגופיף הצהוב בפאזה השנייה של המחזור, מה שמביא לירידת פרוגסטין. אז תומכים בגופיף הצהוב על ידי מינון נמוך במחצית השנייה של המחזור hCG.

תופעות לוואי – חולפות עם הפסקת הטיפול – אנטי-אסטרוגניות גלי חום, תחושת נפיחות במערכת העיכול, גודש בחזה, בחילות, הקאות, כאבי ראש. היתרונות של קלומיפן הם שניתן לקחת דרך הפה, סיכוי גבוה לביוץ, סיכון לגירוי יתר שחלתי קטן יחסין לטיפול ב- HMG והוא גם זול יחסית.

- **Human Menopause Gonadotrophin = HMG** מיכל כמויות שוות של נגזרת LH ו- FSH. 75 יחידות כל אחד. כאשר רמת האסטרוגן יורדת, יש הסרה של פידבק שלילי, הרבה LH ו- FSH מופרשות לשתן. ניתן להפיקם משתן נשים בגיל הבלות ולהכין תכשיר. הוא ניתן רק בהזרקה. הוא מאד יקר בגלל תהליך ההפקה, ובשל סיכון מאד גבוה של גירוי יתר שחלתי. (200-700 דולר לטיפול במחזור אחד). אם הבעיה היא בחוסר תפקוד של ההיפופיזה אז אין הפרשת LH וחייבים להשתמש ב- HMG. הוא פועל ישירות על השחלה. הוא ניתן במשך 7-14 יום מתחילת המחזור. בדרך כלל משלבים איתו מנה חד פעמית של hCG באמצע המחזור להגברת הסיכוי לביוץ.

החסרונות: הזרקה, מחיר גבוה, סיכון גבוה שלגירוי יתר שחלתי (זקיקים גדולים), 25-50% סיכוי להביא להריון, אך עד 30% מאותם הריונות עלולים להיות מרובי עוברים. יש גם סיכון גבוה יותר של הפלות במקרים אלה. כיום הבקרה הרבה יותר טובה בהריון. במקום HMG ניתן להשתמש בתכשיר – FSH פוליטרופין, שמכיל FSH בלבד, רקומביננטי. זה עדיין מאד יקר, בעיקר בהפריית מבחנה. יש קצת פחות סיכון לגירוי יתר שחלתי.

- **Bromo Criptine** – מתייחס למקרים של הפרשת יתר של פרולקטין. הוא אנטגוניסט – מעכב הפרשת פרולקטין, שמופרש מההיפופיזה הקדמית. הפרשת פרולקטין, נמצאת תחת בקרת טונוס שלילית. הם מעוכבים מלהפריש אותו. הפרולקטין פועל על מגוון איברי מטרה, ביניהם ההיפותלמוס, שם הוא מעכב הפרשת GnRH. ובשחלה, שם יש רצפטורים אלו. בהם מינונים נמוכים, פיזיולוגיים של פרולקטין, נחוצים לתפקוד תקין של סטראודוגנזה, אך ריכוזים גבוהים גורמים לעיכוב הסטראודוגנזה.

כל פגיעה קלה בציר היפותלמוס – היפופיזה עלולה להביא להפרשת יתר של פרולקטין. שכן המחלה העיקרית הקשורה לכך – היפרפרולקטיניזם היא תפחית הפרשת GnRH, פוגעת בשחלה לכיוון מניעת ביוץ. לכן בטיפול במחלה נותנים ברומוקריפטין, שהוא אגוניסט לדופאמין, ויכול לעכב את הפרשת יתר של הפרולקטין. (הדופאמין במצב פיזיולוגי מעכב הפרשת פרולקטין). במקרים אלה ברומוקריפטין מאד יעיל. 25% ממקרים של חוסר ביוץ נגרמים על ידי היפרפרולקטיניזם.

ברומוקריפטין ניתן דרך הפה 3 פעמים ביום. כיום יש נגזרות הפועלות לזמן ארוך יותר (גם בהזרקה) בדרך כלל 4-6 שבועות. מתחילת הטיפול תופעות ההיפרפרולקטיניזם יעלמו ויהיה ביוץ. ההשפעה המטיבה של התרופה נשמרת רק כל עוד היא נלקחת. לכן לוקחים גם מינון נמוך בזמן ההריון.

- **GnRH** הורמון היפותלמי, גורם לשחרור LH ו- FSH מההיפופיזה. מתן פעימית של GnRH שמחקה את הפרשתו הפיזיולוגית (שעה עד 3 שעות) נותן השפעה חיובית כלומר, הפרשה מוגברת של LH ו- FSH, וזירוז תפקודי השחלה. לכן ניתן להשתמש בו לגרימת ביוץ. לעומת זאת, מתן

GnRH בצורה רציפה נותן בעיקר השפעה אנטגוניסטית (לאחר השפעה אגוניסטית חולפת) לעיכוב הפרשת LH, FSH ולעיכוב פעילות השחלה.

ל – GnRH מחצית חיים קצרה בדם של דקות ספורות לכן פותחו מגוון רחב של נגזרות. ההתמרות הן בעיקר על ידי חומצות אמינו הידרופוביות בעמדות 6 ו-10. תופעות הלוואי של שימוש ב – GnRH היא הסיכון של ההשפעות האנטגוניסטיות שהם הפסקת פעילות השחלה, תופעות הדומות לבלות. ל – GnRH ונגזרותיו יש מגוון שימושים, התלויים בנגזרות ובאופן המתן. הם משמשים לצורכי אבחון, להגברת הפוריות, הגברת הפרשת LH, FSH, לבעיות של התבגרות מינית מאוחרת. מתן רציף יביא להשפעות אנהיביטוריות למניעת ביוץ, הפסקת הריון, למטרות תרפויטיות במקרים של סרטן השד, גידולים באנדומטריום. בהתבגרות מינית מוקדמת. בנוסף לעיכוב פעילות השחלה, יש ל – GnRH כנראה השפעה אנטי-פרוליפטיבית ישירה על גידול. יש לו רצפטורים טבעיים ברקמת השד ואף בערמונית.

תכנון רציונאלי של תרופות לסרטן.

כיום מבינים יותר את המנגנונים המולקולאריים של הסרטן, ומפתחים תרופות בהתאם באופן רציונאלי. מנסים לעכב גורם מניע להפיכת התא לסרטני, באופן מכוון. מבינים את הסרטן כיצירת חוסר איזון בין קצב חלוקת התאים לקצב התמותה בגוף ויש איזון. רוב התאים בגוף מתחלקים לעיתים רחוקות. בתגובה אימונית יש חלוקה מאסיבית כשיש גורם מזהם, ואחרי זה התאים מתים במוות מתוכנת – אפופטוזיס. כדי לשמור על האיזון בגוף, כשמופר האיזון, נוצר גוש של תאים, כתוצאה משיבוש תהליכי הבקרה הנורמאליים, שמווסתים את קצב החלוקה והמוות של תאים. תא, שיש בו עידוד יתר של פרוליפרציה ועיכוב של מוות – יצטברו הרבה תאים כאלו, ויכול להיווצר גידול.

תכונות של גידולים סרטניים ממאירים

- פרוליפרציה מוגברת.
- הישרדות מוגברת – תא נורמאלי, שנמצא תחת עקה, ימות, ותא סרטני ישרוד.
- תאים סרטניים יכולים ליצור מטסטוזות (גרורות) – גידולים משניים מתאים שנפרדו מהגוש הראשוני כלומר הם בעלי יכולת לעבור מיגרציה ולפלשו לרקמות חדשות. החמצן מגיע לתאים הסרטניים מהדם. לכן לתא כזה במטסטזה צריכה להיות יכולת לגרום לאנגיוגנזה.
- אנגיוגנזה על ידי הפרשת פקטורים, הגורמים ליצירת כלי דם.

כדי להלחם בסרטן, יש למצוא דרכים לעכב את התכונות הללו. הרבה פעמים מוציאים תאים סרטניים מהגוף, וחוקרים במעבדה. יש להם תכונות, שנתונות מדד למידת הסרטניות והם:

- תאים סרטניים הם Immortalized – חיי נצח. תאים סרטניים יכולים לעבור פרוליפרציה בלי גבול כלומר, אין מספר חלוקות מוגבל. זהו שלב בהתמרה הסרטנית.
- חוסר תלות בפקטורי גידול. תא נורמאלי צריך פקטורי גידול, כדי לגדול ולהתחלק. תאים סרטניים יכולים לגדול עם פחות סרום מתא נורמאלי (פחות פקטורי גידול). יכולים להתחלק בלי השפעה מבוץ. (תא סרטני מסוגל לייצר בעצמו פקטורי גידול הנחוצים לו).
- חוסר ב – Contact Inhibition תאים נורמאליים בצלחת יתחלקו, עד שהם נוגעים אחד בשני, ואז הם מעכבים חלוקה כך נוצרת שכבה אחת. תאים סרטניים יוצרים מוקדמים בשכבת התאים הנורמאליים ונוצרת ערמה של תאים, שהם ימשיכו להתחלק, למרות שנגעו אחד בשני.
- Anchorage Independence: תאים אפיתליאליים נורמאליים צריכים להיות מעוגנים במצע כדי לגדול (ESM בגוף, צלחות במעבדה). תא כזה לא יגדל באגר רך, אך תא סרטני כן. זה Essay למידת סרטניות של תאים. תא סרטני יצור מושבות באגר. ייתכן שזה חשוב למיגרציה של התא הסרטני. וליצירת גרורות.
- אם תא הוא סרטני, ניתן להזריק אותו לעכברים ללא מערכת חיסונית, והוא יצור גידול בעכברים. זה Essay גם.

כל זה משמש ליצירת תרופות יעילות לסרטן. רוצים שהתרופה תעכב את התהליכים הללו כלומר שהיא תהפוך את התאים לתלויים בפקטורי גידול וכו'. הבדיקה האחרונה לתרופה בפיתוח – האם היא מסוגלת למנוע יצירת גידולים בעכברים.

כל גידול סרטני נובע מתאים נורמאליים, שעוברים התמרה לרכישת אותן התכונות, על ידי צבירת מוטציות. בדרך כלל לא מדובר במוטציות מורשות, אלא סומטיות. השינוי הזה נותן לתא יתרון של הישרדות או חלוקה. מהצטברות השינויים נוצר תא, שיש לו תכונות של גידול סרטני. גנים, שעוברים מוטציות ומופעלים בתאים סרטניים הם אונקוגנים המופעלים ביתר, ותורמים לפנוטיפ הסרטני. מוטציות אונקוגניות הן בדרך כלל Gain Of Function. יכול להיות סוג אחר של מוטציה בגן, שהתוצר שלו מרסן חלוקת תאים (Loss Of Function) כמו Tumor Suppressor.

הסרטן נובע משיבוש תהליכי בקרה נורמאליים שמופעלים בזמן הלא נכון. לכן חשוב להבין את תהליכי הבקרה הנורמאליים של התאים. חלק רב מתהליכי הבקרה הנורמאליים מופעלים על ידי סיגנלים מבחוץ כמו פקטור גידול, הישרדות, הורמונים, שנקשרים לרצפטורים ומופעלים אירועים בתוך התא. למשל, מסלול EGFR. ה-EGF הוא פקטור גידול של האפידרמיס. הרצפטור הזה יכול להתקשר לליגנדים שבאים מחוץ לתא (מדם או תא שכן). הליגנד מפעיל את הרצפטור. השינוי גורם לשינויים בתוך התא. יש שינויים בצד הציטופלזמתי של הרצפטור המהווים מתג למסלולי ST בתא.

האינפורמציה מגיעה לגרעין ושם יש הפעלת שעתוק של גנים, או עיכוב. יכולים להיות כמה מסלולים מקבילים מאותו רצפטור. יש גם מעכבים. בסרטן מתרחשים שינויים גנטיים, שמשבשים את המסלולים. למשל, מוטציה, שגורמת לביטוי יתר של הרצפטור. אז אפילו הפעילות הבאזלית של הרצפטור תגרום להפעלת כל אותם המסלולים כלומר, חוסר תלות מסוימת בפקטורים חיצוניים. יכולה להיות מוטציה ברצפטור באזור החוץ תאי. למשל, ב-EGFR כשיש חסר באזור החוץ תאי זה גורם להפעלה של האזור התוך תאי (בגליומות). אז מופעלים מסלולי ST ללא תלות בליגנד.

התא יכול ליצור ליגנדים בעצמו, שיפעילו את המסלולים. יכולות להיות גם קומבינציות של המצבים, מה שגורם לגדילה ללא בקרה חיצונית. כלומר, הרצפטור והליגנד הם אונקוגנים. ישנם גם אונקוגנים, המקודדים לחלבונים, הפועלים במסלולים התוך תאיים. למשל, ras. חלבון G קטן, שדלוק כשקשור ל-GTP, וכבוי עם GDP. יש מוטציות, שתוקעות אותו במצב הפעיל – הפעולה קונסטטיטטיבית, ללא תלות במצב התא. אז המסלול של ras יפעל כל הזמן, ללא תלות בפקטורי גידול. לכן ras הוא אונקוגן.

PTNF הוא Tumor Suppressor הוא מעכב את המסלול. אם הוא חסר או משובש, אז גם סיגנל חלש יעבור במסלול בקלות. סרטן הוא מחלה של שיבוש ב-ST. אם נדע לעשות מניפולציה למסלולי ST. זו יכולה להיות גישה לטיפול בסרטן.

עקרון הכימותרפיה והרדיותרפיה.

הטיפולים הללו לא מנצלים את מנגנוני ST. רוב הרדיותרפיה והטיפולים הכימיים גורמים לנזק ב-DNA תא שמתחלק כל הזמן רגיש יותר לנזק כזה, ועלול למות. אולם גם האפיתל של מערכת העיכול צריך להתחדש, וגם השיער והריריות. לכן הכימותרפיה היא בעלת הרבה תופעות לוואי קשות. הם מגבילים את מינון הטיפול.

תרפיה המבוססת על ST.

מתארים את ST שפועל ביותר בסרטן מסוים. אז מנסים להוכיח, שהפעילות הזו היא זו שגורמת לפנוטיפ הסרטני ומנסים לטפל על ידי עיכוב ספציפי של אותו מסלול ST. צופים שיהיו לכך יתרונות והרבה פחות תופעות לוואי בגלל התמקדות הספציפית. הדבר יאפשר גם מינון גבוה יותר של התרופה.

כיצד ניגשים לתכנון תרופות כאלה?

יש הרבה סוגי אונקוגנים: קינאזות, חלבוני G, רגולאטורים של חלבוני G, פקטורי שעתוק ועוד. עד עכשיו מצאו דרכים לעכב את פעילות הקינאזות. לכן כמעט רוב התרופות של תרפיית ST הן מעכבים של קינאזות. נתמקד בטירוזין קינאזות (TK), ופחות בסריין וטריאונין קינאזות. פרוטאין קינאז מעביר זרחה

לחלבון כלומר, מזרחן את החלבון. TK – למשל, חלבון שאחד השיירים שללו הוא טירוזין, שיש לו קבוצת OH. TK יכול לזרחהן טירוזין בעמדת הידרוקסיל. קינאזות מסוג סרין וטריאונין יותר נפוצות. מעל 99% מהפוספורילציות בתא נורמאלי הם מסוג זה, אך ל – TK יש חשיבות גדולה בבקרה. והזירחון על Tyr יכול להיות מוגבר בסרטן. הפוספט בא מ – P, ATP = מועבר לטירוזין. מסמנים חלבונים באופן רדיואקטיבי על ידי סימון P_{γ} .

יש 2 סוגי TK: TK שהם רצפטורים (TKR) ו – TK שאינם רצפטורים (ציטופלזמטיים).

1. TKR – למשל, PDGFR, EGFR. החלבונים חוצים את הממבראנה. שני הרצפטורים הללו הם רצפטורים לפקטורי גידול, שנקשרים לאזור החוץ תאי של הרצפטור. זה מפעיל את פעילות TK בצד תאי של הרצפטור. אז מופעלים כל מסלולי ST של אותו הרצפטור. פעילות TKR מבוקרת על ידי ליגנד, שגורם לדימריזציה של הרצפטור. כך ה – TKR'S מזרחנים אחד את השני – טרנספוספורילציה או אוטופוספורילציה. הזירחון הזה נעשה בכמה מקומות על גבי הרצפטורים. כל מקום כזה הופך למקום עיגון לקישור חלבונים, המעורבים ב – ST, שמזהים רצף שמכיל פוספוטירוזין. חלבונים אלה מכילים SH₂ Domain. הוא קיים בהרבה חלבונים, ונחוץ לקישור לטירוזין מזרחן ברצף (מוטיב) מסוים, בהתאם לרצף ב – SH₂ Domain. אז מגייסים חלבונים אחרים לרצפטור המועל. זה יכול להפעיל את מסלולי ה – ST. למשל, ל – EGFR מזרחן נקשר חלבון GRB₂ שיש לו SH₂ Domain, וכן PI₃-K. הרצפטור המזרחן גם פעיל, ויכול לזרחהן חלבונים אחרים. תפקידי ה – TKR הם גיוס וזירחון חלבונים אחרים.

2. TK – NTKR שאינם רצפטורים (Non TKR). הם לא חוצים את הממבראנה. בדרך כלל יש להם דומיין של קינאז (פעילות קטליטית) ועוד אזורים רגולאטורים. למשל, Src (על שמו ניתן SH₂ דומיין). יש גם SH₂ ו – SH₃ דומיין. ה – SH₃ לא מזהה פוספוטירוזין, אלא אזורים העשירים בפרולין. לכל SH₃ יש רצף מועדף, ספציפי. ה – NTKR לא מבוקרים על ידי ליגנדים חוץ תאיים. לרוב הבקרה היא מסובכת. במקרה של Src : הוא מעוגן בממבראנה (לא טרנס-ממבראנלי). בעזרת SH₂ ו – SH₃ הוא מתקפל על עצמו. SH₂ נקשר לטירוזין, שכל הזמן מזרחן ברצף של Src, SH₃ נקשר לרצף עם הרבה פרולין. במצב כזה החלבון סגור, פעילותו חסומה. רק כשיבוא פוספאטאז, החלבון יהפוך לפעיל. כלומר, הבקרה היא על ידי אנזימים אחרים באותו מסלול.

חקר TK הוא יחסית חדש. פוספורילציה של Tyr התגלתה ב – 1979. ב – 1980 התגלתה פעילות TK של Src ו – EGFR. ב – 1982 התגלה ש – TK שניקרא C-Abl עובר Rearrangement במחלת לוקמיה מסוימת כתוצאה ממוטציה. כיום יש תרופה פוטנציאלית לכך. ה – SH₂ התגלה בתחילת שנות ה – 90.

מעורבות טירוזין קינאזות בסרטן.

EGFR הוא TKR. מוצאים אותו בחלק מהסרטנים, כשהוא מבוסא ביתר, או מופעל ביתר, כי התא מפריש ליגנדים שלו. זה נפוץ בסרטנים אפיתליאליים, ומספר מחלות לא סרטניות. לכן EGFR נחשב ל – Target מועדף בחיפוש תרופות. EGFR קטום כלומר, חסר אזור חוץ תאי פעיל קונסטיטטיבי. מוצאים זאת בגליומות, סרטן שד ושחלות. (One Gene – Many Cancers). אך בסרטנים אלו מעורבים גם אונקוגנים אחרים.

Abl – אונקוגן, עם סוג מיוחד של מוטציה – יש טרנסלוקציה כרומוזומלית, שבה גן Abl מתחבר ל – Bcr, ונוצר גן כימרי. Bcr-Abl יותר פעיל מ – Abl הנורמאלי, וזה משבש את הבקרה עליו. עם מוטציה כזו בתאי גזע של המערכת ההמטופואטית מקבלים CML – Chronic Myeloid Leukemia. (One Kinase – One Disease) רצו לראות, אם אפשר למנוע CML על ידי עיכוב Abl. בחלק מהסרטנים מעורבים קינאזות שונות כמו VEGFR (בכל גידול מוצק – דרוש לאנגיוגנזה).

מעכבים TK תחרותיים של ATP למשל, ל – Abl יש לו 2 סובסטרטים – חלבון ו – ATP, הנקשרים בו זמנית. יש העברת פוספט מ – ATP לחלבון. אפשר לעכב את הקישור של אחד מהם, ואז הקינאז לא יכול לפעול. ניתן לחסום את הקישור על ידי מולקולה קטנה אנלוגית, שתקשר באפיניות גבוהה באתר הפעיל, ותתחרה עם החלבון או ה – ATP. חשבו שעדיף לעכב את קישור הסובסטרט, אך מסתבר שקל

יותר לתכנן מעכבי קישור ATP, ורוב התרופות הן כאלה. יש שינויים קטנים בין קינאז לקינאז באתר הקישור ל-ATP, ועל ידי כך ניתן לחפש ספציפיות במעכבים. במקרה של Bcr-Abl לא ניתן להשתמש נגדו בנוגדנים, כי הוא לא רצפטור ממבראנלי. אלא נמצא בתוך התא ואינו נגיש. יש הרבה תרופות מסוג של מעכבי TK תחרותיים עם ATP, שמפותחות בהרבה חברות לאחרונה. הן מתמקדות לרוב במטרות דומות.

מראש חשבו שיותר הגיוני להשתמש במתחרה לסובסטרט כי הוא ייחודי אך גילו שמעכבים היעילים הם אלו שמתחרים עם ATP. החסרונות לכך הם שיש הרבה ATP כך שיכולה להיות בעיה ספציפית. על מעכב תחרות להתגבר על ידי עודף בסובסטרט. בתא רגיל יש הרבה ATP כ-1mM ובתא סרטני יש 5mM. נמצא כי בטרנספורמציות סרטניות מעורבים טירוזין קינאזות שונות למשל EGFR נמצא בתאי סרטן רבים ומעכב שלו יכול להיות מעכב טוב לסרטן. דוגמה נוספת היא CML בה מעוכב טירוזין קינאז ספציפי (Abl) עם מוטציה ספציפית ומעכב לטירוזין קינאז זה יכול לעזור לטיפול בסרטן.

ה- CML היא מחלה קלונלית של תאים פלורופוטנטים Stem Cell כלומר שמתא גזע אחד שבו יש מוטציה נותן שבט שהוא סרטני. למחלה זו יש שני שלבים הראשון זה השלב הכרוני בו יש ספירות דם גבוהות מאד פי 100 עד 200 מהרגילות אך התאים עדיין נראים נורמאליים בשלב זה הפציינטים חיים ארוכים יכולים להתחיל סימפטומים. בשלב השני Blast Phase התאים מפסיקים לעבור דיפרנציאציה ומתחילים לעבור טרנספורמציה סרטנית. זה שלב סופני במחלה הזו היא בתפוצה כיום של 10 אנשים מתוך מיליון. ההישרדות עם המחלה היא 3 עד 5 שנים. מחלה זו תמיד מאופיינת בכרומוזום פילדלפיה. כלומר שינוי כרומוזומלי אופייני.

הגן של Abl נמצא על כרומוזום 9 והגן Bcr נמצא על כרומוזום 22. הטרנסלוקציה גורמת לכימרה שלהם המתחילה ב- Bcr ונגמרת ב- Abl ונקראת Bcr-Abl ומשקלה 210 ולכן היא נקראת גם P210. החיבור הוא של הכרומוזום 22 ו-9 נקרא כרומוזום פילדלפיה. בתחילת המחלה משערים שזה הפגם הגנטי היחיד. קל לעקוב אחרי התפתחות המחלה על ידי ספירת דם ובדקות ציטוגנטיות של תאי הדם. כיום מטפלים במחלה בכימותרפיה שאינה מאריכה את החיים אך משפרת את ההרגשה. טיפול נוסף זה אינטרפרון 2 הגורם להרגשה רעה אך להארכה של החיים בשנתיים. בחולים צעירים ניתן גם להשתיל מוח עצם.

איך ניתן לבצע מעקב על Bcr-Abl? אנו צריכים לבדוק את פעילות הקינאז כדי לדעת אם החומר יעקוב. ניתן לבדוק את הפעילות בצורה מבודדת כלומר Cell Free System. זה נעשה על ידי שימוש ב-ATP מסומן בנוסף ל-ATP רגיל ו- Mg^{+2} . ובדקים כמה רדיואקטיביות עברה. ה-ATP הלא מסומן נועד כדי להביא אותנו לפעילות באנזים. אנו שמים ATP קר (לא מסומן) בריכוז הפעולות וקצת ATP חם (מסומן). צורה נוספת לבדוק פעילות בתוך תאים שלמים. בשיטת Western blot וסימון בנוגדנים.

התרופה שנמצאה היא Glivec, שבדקו אותה במערכת חוץ תאית כך שבדקו את הריכוז שמעכב את הפעילות ב-50% (Ic_{50}) ומצאו שמספיק ריכוז של 25 עד 40 ננומולר לשם כך. ב- Abl או ב- Src וב- EGFR לא היה עיכוב אפילו ב-100 מיקרומולר. כלומר, יש ספציפית ל- Abl. (וגם PDGFR ו- Kit) בתוך התאים ראו שצריך קצת יותר 250 ננומולר ל- Ic_{50} . בניסוי לקחו סידרת תאים שנקראת MO7 והכניסו להם גן של Bcr-Abl (P210). ואלו יכולים לגדול גם בלי פקטורי גידול וראו שבנוכחות גליווק יש הפסקת גדילה. ואילו תאים בלי Bcr-Abl יכולים לגדול בנוכחות המעכב. זה נעשה בתאי עכבר וראו לאחר מכן שזה מתרחש גם בתאים אנושיים.

בניסוי מאוחר יותר הם לקחו תאי מוח עצם מחולי CML ומבריאים וגרמו להם ליצור מושבות. ובדקו אם גליווק מונע יצירת מושבות אלו. אנו רואים כי בתאים מפציינט בריא נוצרו אותו מספר עם התרופה או בלעדיה. כלומר, התרופה לא מפריעה למהלך הנורמאלי של המתופואזה. אך בחולי CML קיבלו רק 20% מהמושבות כלומר, כ-80% עיכוב לפי חישוב העיכובים היו חזקים יותר כי בהתחלה היה 90% פילדלפיה כרומוזום ובסוף אחוזים בודדים. ולפי זה העיכוב גדול מ-90% ומכאן הגיעו לניסיונות קליניים. בהתחלה בעכברים שלהם מזריקים גידולים של CML משתמשים בעכברים חסרי מערכת אימונית כדי שלא תהיה דחייה וראו שיש ירידה בגידול.

שלבי פיתוח פרה קליניים.

בפיתוח הקליני לקחו חולי CML שלא הצליחו לטפל בהם בתרופות הקיימות. קביעת המינון יכולה להיות בעייתית. Surrogate End Point – כלומר סימן לכך שהטיפול נגמר. ב – CML זה על פי ספירת דם. בגליוק מצאו רמות טוקסיות מאד נמוכות. ומצאו רמות שיעכבו את הקינאז חלק מהפציינטים הגיבו בתגובה המטולוגית שהספירות דם יורדת חזרה לרמה נורמאלית. סוג שני של תגובה היא ציטוגנית כלומר, ירידה ברמות התאים עם כרומוזום פילדלפיה.

ב – 45% הייתה תגובה המטולוגית וב – 60% הייתה תגובה ציטוגנטית. ככל שהמחלה בשלב מתקדם יותר אז יש פחות יעילות. קיים גם אחוז של Relapse שבו יש חזרה למחלה. בשלב הכרוני האחוז היה מאד אך בשלבים הבאים יש חזרה גבוהה מאד כ – 80 עד 100 אחוז חזרה בשלב ה – Blast Crisis. חושבים לתת טיפול זה עם כימותרפיה כדי למנוע עמידות כי הרילפס נובע לעתים עקב מוטציה נוספת ב – Bcr-Abl בדיוק באתר קשר ATP כך שהם יכולים לקשור ATP אך כבר לא את התרופה.

.EGFR

ה – EGFR שייך למשפחת ה – Erb B אילו רצפטורים שחוצים את הממבראנה פעם אחת הוא רצפטור טירוזין קינאז. כיום חושבים שהרצפטור הזה מקנה לתאים הסרטניים יכולות רבות ולא רק להתרבותם בין היכולות זה גם עמידות לכימותרפיה. NON Small Cell Lung Cancer (NSCLC) הוא 80% מסרטן הריאות הוא נוצר בעיקר מעישון. ומעורבים בו אונקוגנים שונים וביניהם ה – EGFR במקרים מסוימים יש בסרטן זה עמידות לכימותרפיה. התרופה שפותחה היא Iressa. יש לה Ic_{50} נמוך מאוד של 23nM והוא לא מעכב את שאר בני המשפחה שביניהם יש כ – 82% דמיון. תופעת הלוואי העיקרית של התרופה היא בעיות בעור עקב עיכוב של Epidermal Growth Factor (התופעה דומה לפצעי בגרות). לתרופה זו יש טוקסיות נמוכה לבדיקה קלינית לקחו חולים שבכימותרפיה לא הצליחו לרפא וראו שב – 12% היה הקטנה ב – 30% הייתה התייצבות וכ – 43% דיווחו שהם מרגישים טוב יותר.

ט.ל.ח.