

## ❖ المضادات الفطرية Antifungals

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

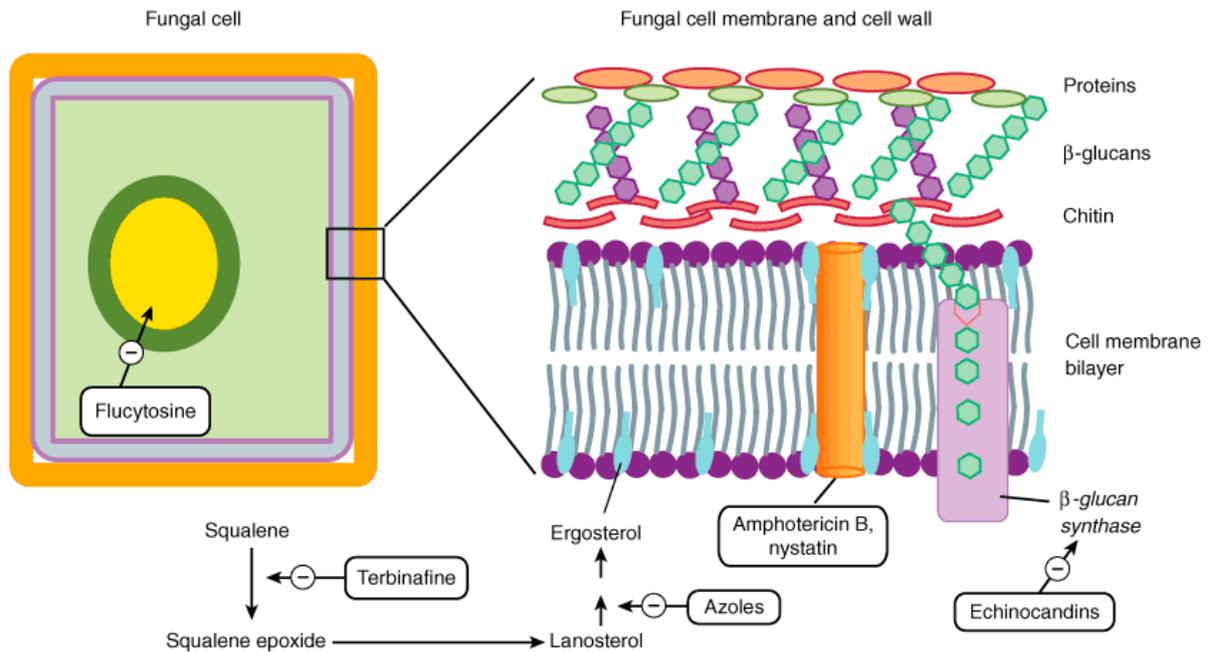
- ✓ اعتمادا على تأثيرها تقسم الى قاتلة fungicidal او مثبطة fungistatic .
- ✓ اعتمادا على موقع الاصابة المعالجة تقسم الى مضادات موضعية topical مثل النستاتين ومضادات جهازية systemic مثل الامفوتيريسين بي AMB.
- ✓ اعتمادا على مصدرها تقسم الى مضادات طبيعية natural مثل الكرايسوفلين يطلق عليها بالمضادات الحياتية antibiotic ومضادات صناعية synthetic مثل مركبات الازول.

■ يفضل استخدام المضادات الفطرية ذات التأثير المثبط في علاج الاصابات الفطرية ؟

What are the targets for antifungal therapy?

تعتمد آلية عمل المضادات الفطرية على مناطق معينة في الخلية الفطرية تتضمن

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



كما هو معروف ان الفطريات كائنات حقيقية النواة مشابهة للبانن في تركيبها الخلوي عدا انها تمتلك جدار خلوي الذي يفتقد في الخلايا الحيوانية لذلك يتوجب التعامل بحذر عند استخدام المضادات الحياتية كونها قد تسبب اثار جانبية مضره لخلايا جسم المضيف ( كون الفطريات واللبائن حقيقية النواة). ولهذا فان اغلب المضادات المستخدمة يكون تأثيرها على الجدار الخلوي او على الغشاء البلازمي المتمثل بالمركب السترويدي الـ ergosterol الموجود فقط في الخلايا الفطرية وهو المركب الرديف للكوليسترول ( المضادات الفطرية لها الفة قوية للارتباط بالـ ergosterol في حين ان الفتها للارتباط بالكوليسترول قليلة جدا)

ومن اهم المركبات المستخدمة كمضادات فطرية

### 1. Polynes مركبات البولين

مجموعة من المضادات الفطرية الطبيعية حيث اكتشف العديد من هذه المركبات كمضادات حياتية لكن القليل منها تم استخدامه سريريا كعلاج. ومن اهم مركبات البولين المستخدمة كمضادات فطرية المركب (amphotericin B (AMB) الذي عزل لأول مرة من قبل العالم Gold وجماعته عام ١٩٥٥ من البكتيريا الخيطية *Streptococcus nodosus* وهو مركب كاره للماء amphoteri يتكون من سلسلة هيدروكسيلية محبة للماء hydrophilic polyhydroxyl chain اضافة الى سلسلة البولين المحبة للدهون lipophilic polyne hydrocarbon chain .

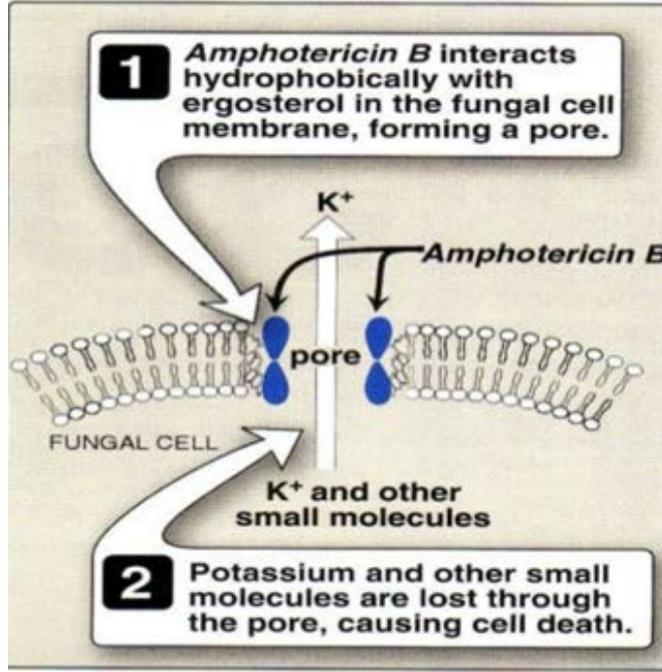
يعتبر AMB قليل الذائبية في الماء؟ ويرتبط بالمركبات الستيرويدية sterols حيث يكون له الفة كبيرة للارتباط بالمركب الستيرولي ergosterol المكون للغشاء البلازمي للخلية الفطرية في حين ان له الفة قليلة للارتباط مع الكوليسترول ( الستيروول الموجود او المكون للغشاء البلازمي لخلايا اللبانن) وتسمى هذه الخاصية بالفعل الاختياري selective action .

عند ارتباط AMB بالغشاء البلازمي للخلية الفطرية يؤثر على نفاذية الغشاء ووظيفته الناقلة حيث يكون ثقب في الغشاء على شكل قنوات ممتدة عبر الغشاء مكونة مما يؤدي الى فقدان الجزيئات الصغيرة من داخل الخلية كالايونات المهمة للخلية مثل البوتاسيوم والمغنيسيوم اضافة الى جزيئات السكر والنواتج الايضية الخلوية الاخرى مما يؤدي الى موت الخلية.

يعتبر AMB من افضل العلاجات المستخدمة للإصابات الفطرية واوسعها تأثيرا على مدى كبير من الفطريات رغم تأثيراته السلبية والسمية.

س/ ما هي التأثيرات الجانبية المرافقة لاستخدام المضاد الفطري AMB في علاج الاصابات الفطرية؟؟؟؟

■ من اجل التقليل من التأثير السمي للمضاد تم تحضير تراكيب كيميائية جديدة من خلال ربطه بحوامل دهنية



## 2. Azoles compounds مركبات الازول

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

### ✓ Imidazole (ketoconazole)

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

### ✓ Triazole (itraconazole and fluconazole)

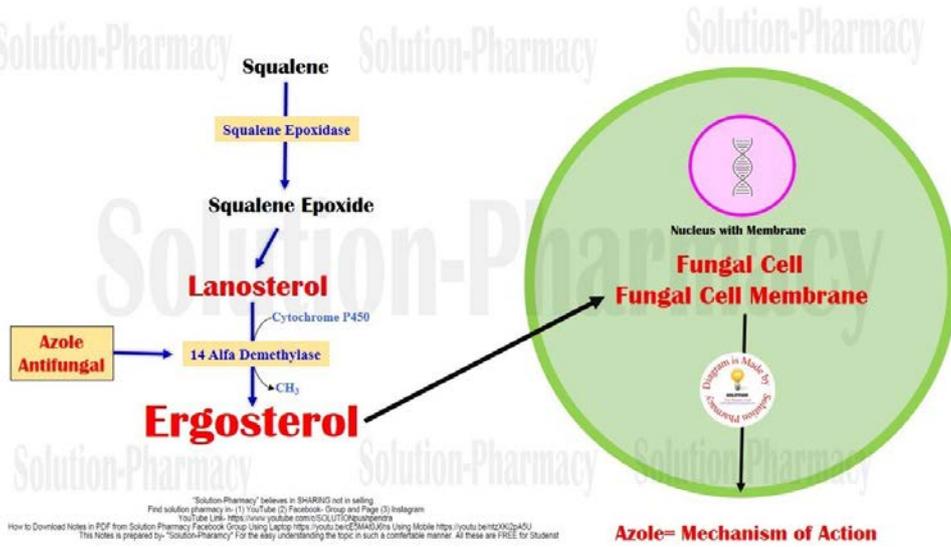
مركبات حلقيه ترتبط بثلاث ذرات نيتروجين.

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

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

## آلية عمل مركبات الازول

تمتلك الفطريات الانزيم cytochrome P450-enzyme lanosterol 14-a demethylase الذي يعمل على تحويل المركب lanosterol الى المركب ergosterol المهم في تكوين الغشاء البلازمي، حيث تقوم مركبات الازول بالارتباط مع جزيئة هذا الانزيم وبالتالي تثبط عملية انتاج ergosterol المهم في تكوين الغشاء البلازمي وبالتالي يحصل انحراف وتغير في سيولة الغشاء fluidity of membrane وهذا يؤثر ويتداخل مع نشاط الانزيمات المرتبطة بالغشاء membrane-associated enzymes .



### 3. Pyrimidine (Flucytosine) 5FC

يعتبر الفلوسايتوسين من المضادات الفطرية التي لها تأثير مضاد للأبيض anti-metabolite type وهو عبارة عن حلقة pyrimidin متقلورة مصنعة كيميائياً.

الآلية عمله

❖ الآلية الأولى (غير المباشرة)

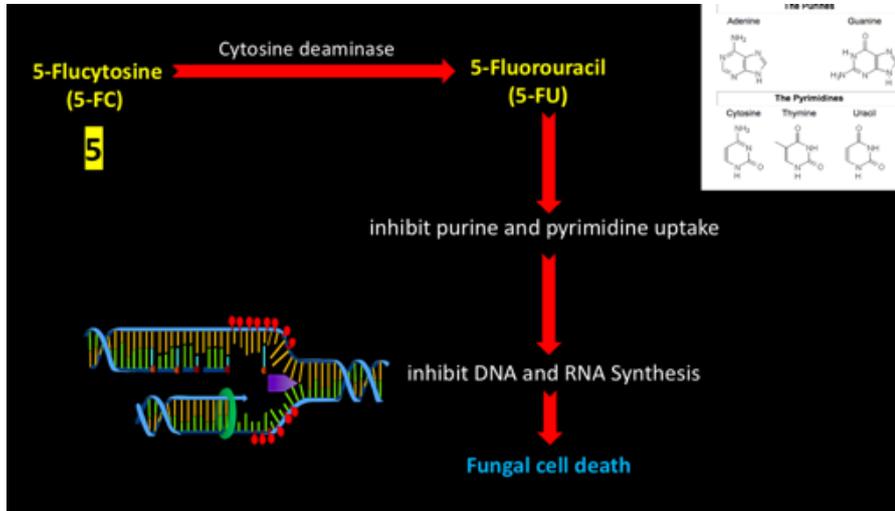
يدخل الفوسايتوسين 5FC داخل خلية الفطر بمساعدة الإنزيم cytosine permease ويتحول داخل الخلية إلى 5-Fluorouracil (5FU) بمساعدة الإنزيم cytosine deaminase بعد ذلك يتحول 5FU إلى 5-fluorouridylic acid (FUMP) الذي يعمل على عرقلة إنتاج الحامض النووي DNA و RNA وبالتالي يعرقل عملة تصنيع البروتين في الخلية الفطرية.

❖ الآلية الثانية (المباشرة)

يعمل الفوسايتوسين داخل الخلية الفطرية على تثبيط إنتاج البيورين والبريميدين بشكل مباشر الداخلة بتركيب الأحماض النووية DNA و RNA. فضلا عن تأثيره المثبط لأنزيم thymidylate synthase المهم في عملية التخليق الحيوي لجزيئة DNA إضافة إلى أن هذا الإنزيم يعتبر مصدر مهم للثايميدين لهذا فإن التأثير المثبط للـ 5FC على الخلية الفطرية يتم من خلال:

- ✓ التأثير على عملية أيض الـ pyrimidine
- ✓ التأثير على تصنيع كل من RNA و DNA و البروتينات في الخلية الفطرية.

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



#### 4. Echinocandins (Caspofungin)

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

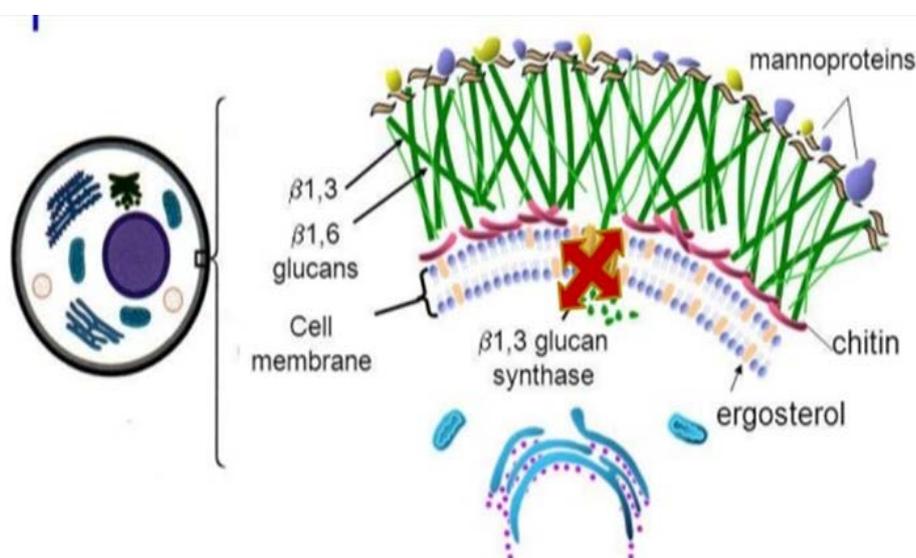
س/ يعتبر من المضادات الفطرية المفضل استخدامها كونه

١. فعال ضد انواع جنس *Candida* التي تظهر مقاومة لمركبات الازول والامفوتيرسين

بي AMB

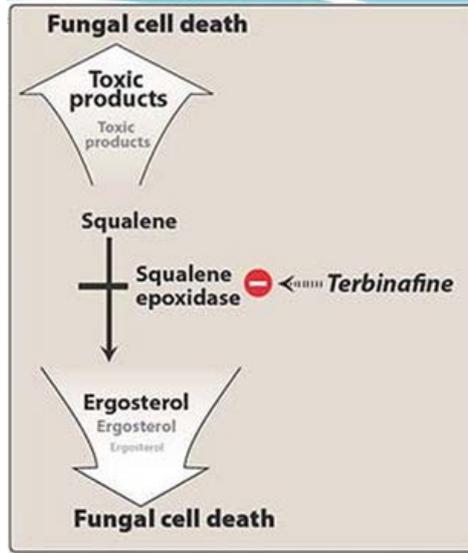
٢. يكون تأثيره على الجدار الخلوي للخلية الفطرية وبالتالي يكون اقل ضررا وسمية لخلايا

المضيف كون خلايا الاخير لا تمتلك جدار خلوي.



## 5. Allylamines

مجموعة من المضادات الفطرية تعمل على منع تحول الـ squalene الى ergosterol وذلك من خلال تثبيط انزيم squalene epoxidase وبهذا فهي تعمل على عرقلة تصنيع الغشاء البلازمي للخلية الفطرية من جهة ومن جهة اخرى تسبب السمية للخلية من تجمع مادة الـ squalene.



### ❖ Mechanism of antifungal resistance

من الاليات التي تتبعها الفطريات لمقاومة تأثير المضادات الفطرية

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