

I. ŚRODKI PRZECIWNOWOTWOROWE I IMMUNOSUPRESYJNE (*cytostatica, oncostatica*)

Problem chorób nowotworowych tak istotny w medycynie ma w produkcji zwierzęcej, z wyjątkiem zagadnienia białaczek bydła, znikome znaczenie. Walkę z białaczkami przeprowadza się przede wszystkim metodą eliminacji chorych zwierząt z hodowli. Jedynie choroby nowotworowe u zwierząt luksusowych, zwłaszcza u psów, wchodzi praktycznie w zasięg zainteresowania praktyki lekarsko-weterynaryjnej. Możliwości farmakoterapii w tym względzie są jak dotąd bardzo ograniczone. Na razie wcho-

dzą tutaj w rachubę związki hamujące metabolizm komórkowy (*cytostatica*) i procesy rozmnażania komórkowego (*antimitotica*).

Leki przeciwnowotworowe szeroko stosowane wykazują bezpośrednie działania na aparat genetyczny komórki (związki alkilujące, antymetabolity, antybiotyki, alkaloidy i glikozydy roślinne). Ponadto w terapii nowotworowej odgrywają pewną rolę leki działające limfolitycznie i przeciwzapalnie (dawniej glikokortykosterydy, obecnie surowice odpornościowe), a oprócz nich niektóre pochodne mocznika, hydrazydy, związki degradujące makroglobuliny oraz niektóre enzymy.

Komórki nowotworowe w zasadzie nie dzielą się szybciej niż normalne, ale duża ich liczba wchodzi jednocześnie w proces mitozy i to jest przyczyną szybkiego rozrostu tkanki nowotworowej. Ponadto komórki te wytwarzają substancję aktywującą proliferację (namnażanie) komórek naczyń krwionośnych, co prowadzi do rozwoju sieci naczyniowej w guzie nowotworowym. Ta substancja oznaczona symbolem TAF (tumor-angiogenesis-factor) jest więc nowotworowym czynnikiem angiogenezy. Ma ona strukturę stanowiącą połączenie białka z kwasem rybonukleinowym. Bez jednoczesnego rozwoju naczyń guz nowotworowy nie może powiększać się. Niestety blokady farmakologicznej dla wytwarzania tego czynnika dotąd nie wykryto.

W każdym organizmie nieustannie powstają komórki zmienione, które są potencjalnym źródłem nowotworzenia. Do ich namnażania jednak nie dochodzi, gdyż skutecznie działa nadzór immunobiologiczny reprezentowany głównie przez limfocyty T i B (str. 241). Wytwarzają one tzw. limfokiny, które uszkadzają komórki obce i mobilizują komórki żerne (makrofagi). Limfocyty B dostarczają przeciwciał. Podczas transformacji komórki nowotworowej powstają na jej powierzchni zmiany antygenowe, które odróżniają ją od komórek prawidłowych. Przypuszcza się, że zarówno swoiste oddziaływanie komórki nowotworowej na układ immunologiczny, jak również obniżenie sprawności odpowiedzi immunologicznej składa się na przyczynę, że w pewnym stadium rozwoju tkanka nowotworowa wchodzi w okres inwazyjny i wtedy jest klinicznie wykrywalna. Dzięki pełnej sprawności odpowiedzi immunologicznej zaistniałe odchylenia w czasie transformacji komórkowej mogą być eliminowane. Czynniki rozpoznawania RF (recognition factor) jest wytwarzany przez makrofagi. Wykryto kompleksową współzależność pomiędzy przeciwciałami klasy IgE, eozynofilami, histaminą, komplementem i mastocytami a komórkami T w odpowiedzi na obecność antygenów nowotworowych. Z jednej strony wykazano, że wzrost przepuszczalności naczyń występujący pod wpływem histaminy ułatwia przenikanie komórek supresorowych, immunoglobulin i substancji hemotaktycznych do komórek nowotworowych, z drugiej są dane, że histamina osłabia równocześnie odporność komórkową przez działanie na komórki T, co może wręcz sprzyjać rozwojowi nowotworu.

W świetle opisanych mechanizmów nabiera znaczenia farmakologiczne

pobudzenie nadzoru immunologicznego w terapii schorzeń nowotworowych. Ten rodzaj leczenia ma szczególne znaczenie po operacyjnym usunięciu guza nowotworowego. Immunitet tkanki nowotworowej skierowany przeciw nadzorowi immunologicznemu wzrasta bowiem wraz z rozwojem guza i w pewnym okresie tego rozwoju wywiera zdecydowanie silny wpływ hamujący, któremu mechanizmy odpornościowe organizmu nie są w stanie przeciwstawić się. Po operacyjnym usunięciu guza wskazane jest pobudzenie nadzoru immunologicznego w celu wzmocnienia aktywności limfocytów i makrofagów (str. 243).

Podstawowe znaczenie w chemioterapii chorób nowotworowych mają nadal związki działające cytostatycznie, hamujące mitozę komórkową.

Środki cytostatyczne, choć na ogół bardzo toksyczne, w dawkach leczniczych działają znacznie słabiej na tkankę zdrową niż na patologiczną, w której podział komórek odbywa się intensywnie.

Ze związków cytostatycznych wywodzą się leki immunosupresyjne (*immunosupresiva*). Nazwą tą obejmuje się środki używane do przełamania bariery odpornościowej i hamowania reakcji immunologicznych pojawiających się po dokonaniu przeszczepów tkankowych lub narządowych, tzn. hamowania reakcji antygen-przeciwciała.

Różnice między działaniem cytostatycznym a immunosupresyjnym tych samych związków chemicznych nie zostały ostatecznie zdefiniowane. W terapii nowotworowej stosuje się je w wyższych dawkach niż w celach immunosupresji. Wyrażany jest pogląd, że farmakologiczna immunosupresja stanowi efekt uboczny farmakologicznego działania antymitotycznego i cytostatycznego.

Praktyczne zastosowanie w klinice znalazły niektóre związki alkilujące i antymetabolity.

1. Związki alkilujące

Należą tutaj: β -chloroetyloaminy (chlormetyna, cyklofosfamid), etylenoiminy (tiotepa, tretamina), estry metanosulfonowe alkoholi wielowodorotlenowych (busulfan), diepoksydy i związki o innej budowie. Alkilacja polega na wprowadzeniu rodnika alkilowego w strukturę cząsteczki. Najczęściej jest to metylowanie, etylowanie lub propylowanie (str. 39).

Mechanizm cytostatycznego działania związków alkilujących polega na reakcji pomiędzy grupami alkilującymi tych związków i grupami nukleofilowymi kwasu dezoksyrybonukleinowego (DNA). Następstwem tych reakcji są takie zmiany w cząsteczce DNA, jak przerwanie łańcucha, zahamowanie replikacji i pojawienie się wiązań krzyżowych. Zmiany te są bezpośrednią przyczyną zahamowania podziału komórki.

Najbardziej toksycznym związkiem spośród grupy leków cytostatycznych jest chlormetyna (Chlormethine* hydrochloride, Nitrogranulogen^o)

— chlorowodorek metylo-bis-(p-chloroetylo)-aminy. Dawka lecznicza tego związku jest bardzo zbliżona do toksycznej i pod jej wpływem następuje całkowite zahamowanie mitozy w szpiku kostnym, śledzionie i węzłach chłonnych. Natomiast małe dawki tego związku pobudzają czynność szpiku i odnowę tkanek, działają przeciwzapalnie i podnoszą miano przeciwciał odpornościowych, przywracają wrażliwość drobnoustrojów na antybiotyki i wzmagają ich działanie. Chlormetynę stosuje się w ziarnicy złośliwej i mięsaku limfatycznym. Zatrucie leczy się iniekcją 10% tiosiarczanu sodowego (czynnik oksydoredukcyjny) i pirydoksyny (czynnik krwiotwórczy).

Pozornie mniej toksycznym związkiem o podobnym działaniu cytotoksycznym i cytostaticznym jest **cyklofosfamid** (Cyclophosphamide*, Endoxan), który dopiero w wątrobie i krwi przekształcony zostaje w postać aktywną, prawdopodobnie przy udziale fosfoamidazy. Jego działanie immunosupresyjne skierowane jest na limfocyty B. Znajduje zastosowanie w: ziarnicy złośliwej, mięsaku limfatycznym, szpiczaku mnogim, siatkowicy, przewlekłej białaczce limfatycznej, raku jajników, raku sutka i nabłonniaku oskrzeli. Są pewne dane wskazujące na terato- i karcynogenność tego związku. W leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej lepsze wyniki uzyskuje się za pomocą **busulfanu** (Busulfan*^o, Myleran), który powoduje długotrwałą remisję.

Inne środki alkilujące: nitrosulfan (Nitrosulfane* dimesylate, Lycu-rim), elobromol (Elobromol*, Mitolactol), trietylenotiofosfamid o nazwie tiotepa (Thiotepa*, Tifosyl), tretamina (Tretamine*, TEM).

Leki te stosuje się w ziarnicy złośliwej, mięsaku limfatycznym i raku sutka i jajników, oraz w przewlekłej białaczce szpikowej i limfatycznej.

2. Antymetabolity

Antymetabolity są głównym arsenałem leków immunosupresyjnych, tzw. supremantów immunologicznych. Leki te, jak wszystkie *cytostatica*, uszkadzają proliferujące komórki, zwłaszcza w układzie krwiotwórczym i nabłonku śluzówki jelit. Jak już wspomniano, są one wykorzystywane do hamowania reakcji odrzucania przeszczepu i do leczenia u ludzi schorzeń autoimmunogennych, które powstają na tle uczulenia organizmu na własne białka, gdy te ulegając modyfikacji nabierają cech antygeny (str. 245). Przykładem takiej choroby jest idiopatyczna niedokrwistość autoimmunohemolityczna, w przebiegu której własne erytrocyty ulegają rozpadowi. Leki te oddają więc także usługi w niektórych przewlekłych i uporczywych chorobach zapalnych, w których etiologii upatruje się udział autoimmunologicznej agresji. Hamują one proliferację komórek uczestniczących w procesie zapalnym. Antymetabolity, ze względu na podobieństwo budowy do naturalnych, ustrojowych metabolitów, działają na drodze

antagonizmu konkurencyjnego do tych ostatnich, hamując w ten sposób przemiany, a w dalszej konsekwencji mitozę. Mechanizm tego wpływu polega na hamowaniu syntezy kwasów nukleinowych DNA i RNA lub na tworzeniu nieprawidłowo zbudowanych kwasów nukleinowych, co następuje przez podstawienie naturalnych zasad purynowych i pirymidynowych przez ich analogony. Są to więc antagoniści: puryn (azatioprina, allopurinol), kwasu foliowego (metotreksat), pirymidyn (azaurydyna, floksurydyna, cytarabina), aminokwasów (antybiotyk azaseryna). Azaurydyna jest bardzo toksyczna dla psa; wywołuje silną leukopenię.

Azatioprina (Azathioprine*, Imuran, Imurel) jest jednym z najbardziej popularnych leków tej grupy. W organizmie stopniowo przekształca się w 6-merkaptopurynę i działa na limfocyty T i to znacznie dłużej niżby to mogło mieć miejsce w przypadku zastosowania samej merkaptopuryny.

W skład leków immunosupresyjnych wchodzi także surowice przeciwlimfocytarne uzyskiwane od zwierząt (koni), którym wstrzykuje się jako antygen oczyszczone limfocyty gatunku biorecy (np. ludzkie). Takie surowice lub globuliny antylimfocytarne stosuje się łącznie z syntetycznymi środkami immunosupresyjnymi.

Floksurydyna (Floxuridine*, 5-fluorouracyl, 5-FU) ze względu na dużą toksyczność jest przeznaczona wyłącznie do zewnętrznego stosowania w nowotworach skóry. Jako antagonist pirymidyny i jej pochodnych jest inhibitorem syntezy DNA w jądrze komórkowym i tym samym hamuje prawidłowy podział komórkowy. W większym stężeniu działanie tego związku interferuje z uracylem, co z kolei prowadzi do wytwarzania kwasu fluororybonukleinowego. Taki zniekształcony DNA, w którym w miejsce uracylu występuje fluorouracyl, hamuje rozwój komórki i jej podział. Po zastosowaniu tego leku w postaci maści rozwija się w ciągu 3—4 dni odczyn zapalny, pojawiają się nadżerki, owrzodzenie i zmiany martwicze — po czym następuje ziarninowanie. Leczenie trwa około 2 miesięcy. Przyspiesza je usuwanie chirurgiczne martwych tkanek.

Ftorafur* sodium (Phthorafur) pochodna 5-fluorouracylu jest 7-krotnie mniej toksyczna i znajduje zastosowanie w leczeniu raka sutka, żołądka i jelita grubego oraz trzustki. *

Związkiem hamującym syntezę kwasu dezoksyrybonukleinowego jest też hydroksymocznik (Hydroxycarbamide*, Hydroksycarbamid^o) stosowany u ludzi m. in. w białaczce (również w skojarzeniu z leczeniem promieniami).

Z kolei prokarbazyna (Procarbazine* hydrochloride, Natulan) — znana jako inhibitor monoaminooksydazy o działaniu antymitotycznym — powoduje degradację kwasu dezoksyrybonukleinowego i rozpad chromosomów.

3. Inne związki

Działanie cytostatyczne wykazują antybiotyki: aktynomycyna C i D, mitomycyna C, puromycyna, duazomycyna, daunorubicyna. Mitomycyna i daunorubicyna wykorzystywane są w leczeniu białaczki szpikowej. W ostrej białaczce limfatycznej i hemoplastycznej stosuje się m. in. alkaloid winkrystynę (Vincristine* sulfate), a w uogólnionej ziarnicy złośliwej alkaloid winblastynę (Vinblastine* sulfate). Działanie antymitotyczne wykazują też niektóre glikozydy, zawarte w roślinach należących do rodzaju *Podophyllum* — prep. Proresidor.

Właściwości cytostatyczne mają również glikokortykosterydy, ale celowość ich leczniczego stosowania w chorobach nowotworowych jest ostatnio kwestionowana, gdyż obniżając odporność przez powodowanie rozpadu limfocytów i przeciwciał mogą działać jak czynniki kancerofilne, tzn. sprzyjające rozwojowi nowotworów. Właściwość promocji karcynogenyzy wykazują też niektóre inne leki, np. fenobarbital.

Swoistym lekiem przeciwnowotworowym jest enzym L-asparaginaza. Zmienia on L-asparaginę w kwas asparaginowy i amoniak. W ten sposób proces nowotworzenia pozbawiony zostaje L-asparaginy, na którą w przebiegu choroby nowotworowej jest szczególnie duże zapotrzebowanie. Jednakże z upływem czasu komórki nowotworowe w wyniku mutacji nabywają zdolności obywania się bez tego enzymu.

Niektóre typy komórek nowotworowych nie potrafią syntetyzować metioniny, w związku z czym celowe jest stosowanie L-metioninazy, który to enzym demetyluje i dezaminuje L-metioninę.

Z preparatów degradujących makroglobuliny na uwagę zasługuje d-penicylamina (Cuprenil), lek znany jako odtrutka w zatruciu miedzią, ołowiem, rtęcią i stosowany w hemosyderozie.

W terapii nowotworowej stosuje się także promienie X i środki radiomimetyczne, tj. pierwiastki promieniotwórcze, zwłaszcza jod w raku tarczycy i fosfor. Napromieniowanie promieniami X skóry zwierzęcia wywołuje odczyn lokalny z wypadnięciem sierści. Promienie niszczą guzy nowotworowe, ale mogą być także przyczyną ich powstania przez pobudzenie warstwy rozrodczej naskórka.

Skuteczność tych wszystkich środków w leczeniu chorób nowotworowych jest bardzo ograniczona, a doświadczenia wypływające z ich praktycznego wykorzystania ujawniły bardzo niekorzystne dla organizmu konsekwencje wpływu cytostatycznego. Związki te obniżają odporność humoralną i komórkową, przez co organizm staje się podatny na różne infekcje, w tym także grzybicze, oraz na działanie czynników rakotwórczych. Do takich czynników należą też cytostatyki alkilujące i antymetabolity. Toteż leki cytostatyczne powinno się traktować w terapii jako *ultima ratio*. Ich wykorzystanie może okazać się bardziej bezpieczne i skuteczne, gdy pokonane zostaną trudności w produkcji swoistych przeciwciał przeciwnowotworowych, które sprzężone w związek kompleksowy

z cytostatykiem, spełniać będą zarazem rolę jego nośnika. W ten sposób działanie toksyczne cytostatyków zyskałoby pożądaną wybiórczość i zostałoby ograniczone do działania na komórki nowotworowe. Obiecujące wyniki doświadczalne uzyskano łącząc za pomocą wiązania kowalencyjnego cytostatyki lub związki radioaktywne z przeciwciałami.

Pewne nadzieje roszą też wyniki badań nad wszczepianiem zabitych aldehydem glutarowym komórek nowotworowych, w celu zahamowania przerzutów, oraz próby bioterapii w połączeniu z chemioterapią. Na możliwości bioterapii nowotworów wskazują efekty onkolizy wywołane za pomocą bakterii i wyciągów bakteryjnych, zwłaszcza bakterii beztlenowych i ich przetrwalników, zarówno patogennych (*Cl. tetani*), jak i niepatogennych (*Cl. butyricum*). Stwierdzono, że przetrwalniki beztlenowców mają zdolność selektywnego kiełkowania w tkankach nowotworowych, przy czym temu ich rozwojowi towarzyszy liza komórek nowotworowych. Badania wskazują, że substancją czynną odpowiedzialną za onkolizę jest prawdopodobnie czynnik enzymatyczny uwalniany przez przetrwalniki. Jednakże uzyskiwane w ten sposób efekty onkolizy są słabe i czyni się próby ich wzmocnienia przez jednoczesne zastosowanie chemioterapii, m. in. środków hamujących reakcje immunologiczne:

