

# Ravimresistentsus

Karin Otter

AstraZeneca

Meditsiinosakonna juhataja

## *Ravim (kr.k. pharmakon)*

- **Farmakon** – keemiline, taimne või loomne aine, mis ei kuulu toitainete hulka, kuid organismi sattudes muudab selle talitlust
  - Farmakon, mille poolt esilekutsutud muutused on organismile kasulikud, nimetatakse ravimiks
  - Farmakon, mille poolt esilekutsutud muutused on organismile kahjulikud, nimetatakse mürgiks.
- **Ravim** võib olla mürk, ainult õiges annuses, õigel viisil ja õigel ajal kasutatuna toimib ta ravimina!

# Resistentsus (*lad.k. resistentia*)

## Immunoloogia

- Organismi vastupanuvõime haigustele.
- Mikroobi vastupanuvõime antibiootikumile.

## Psühholoogia

- Psüühiline kaitsemehhanism, mis takistab alateadvusse surutud teadmisel teadvusse tõusta (psühholoogia).

## Kirurgia

- Palpatsioonil käega kombatav ümbrusest tihedam ala

# Ravimresistentsus

- Mikroobi omadus olla mittetundlik mikroobivastasele ravimile

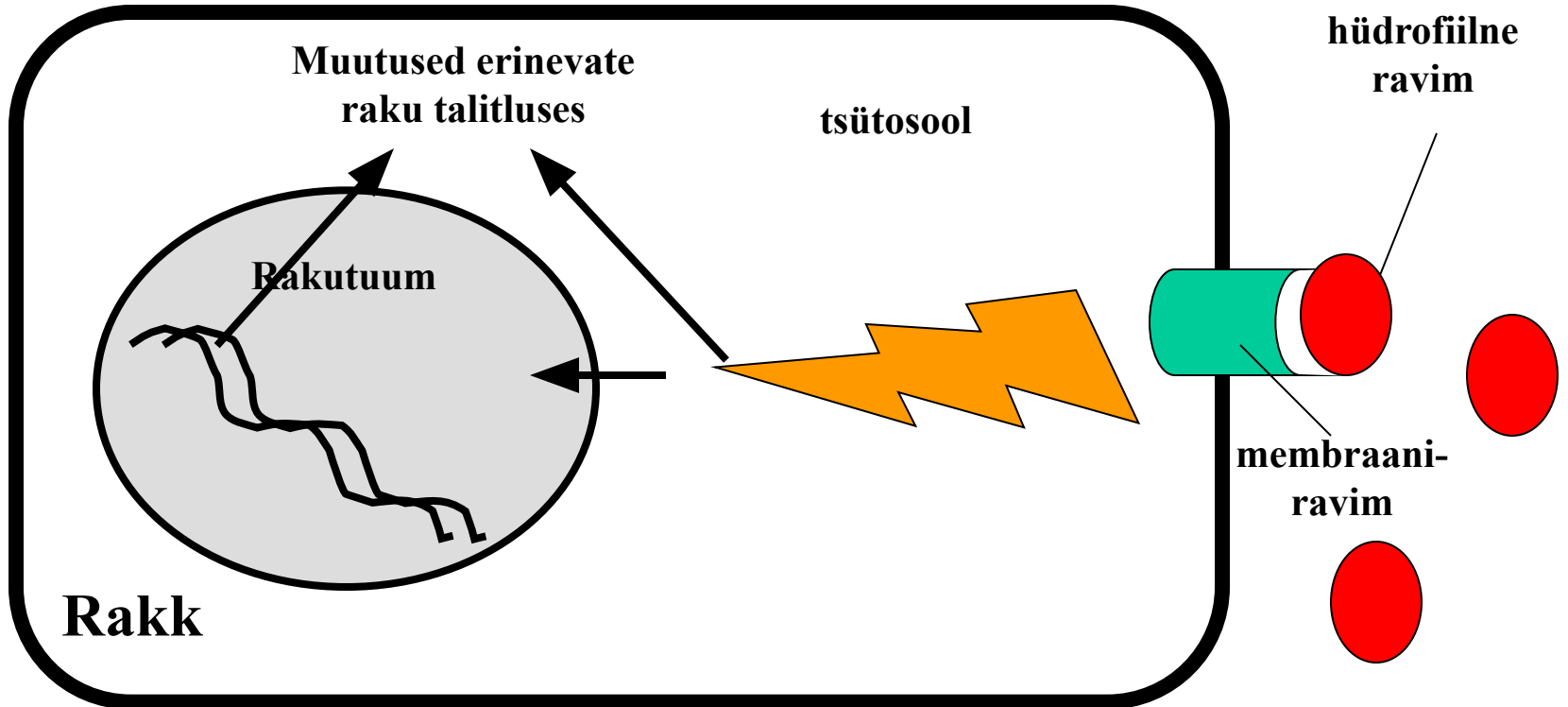
# Ravimite sihtmärgid meie kehas

- Kogu organism
- Organsüsteem
- Kude
- Rakk
- Molekul(id)

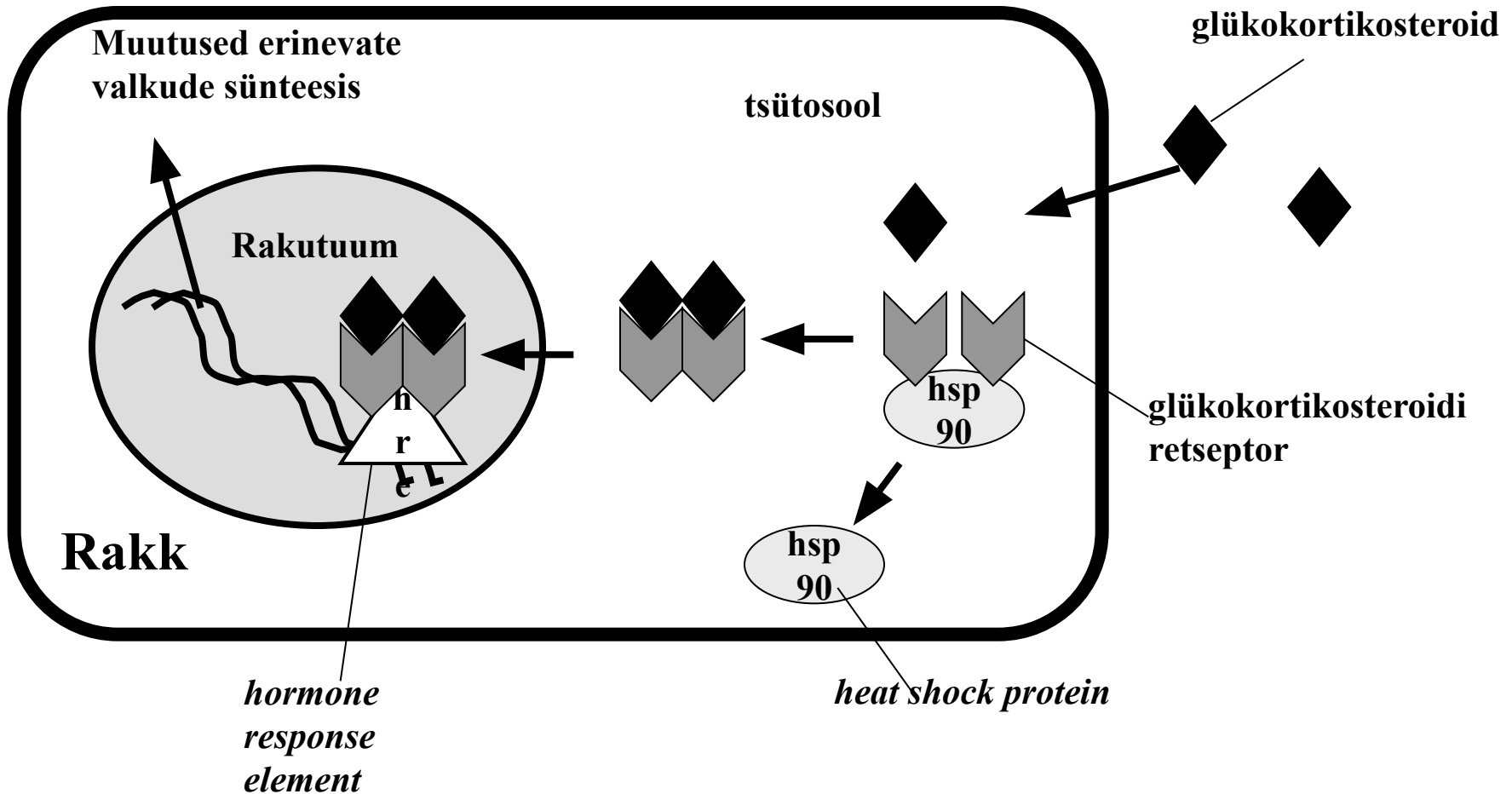
# Ravimite molekulaarsed sihtmärgid

- Retseptorid
  - Membraaniretseptorid
  - Rakusisesed retseptorid
- Ioonkanalid
- Transportvalgud
- Ensüümid
- Makromolekulid raku membraanis
- Nukleiinhapped
- Inimese rakkudesse mitte kuuluvad

# Membraaniretseptorid

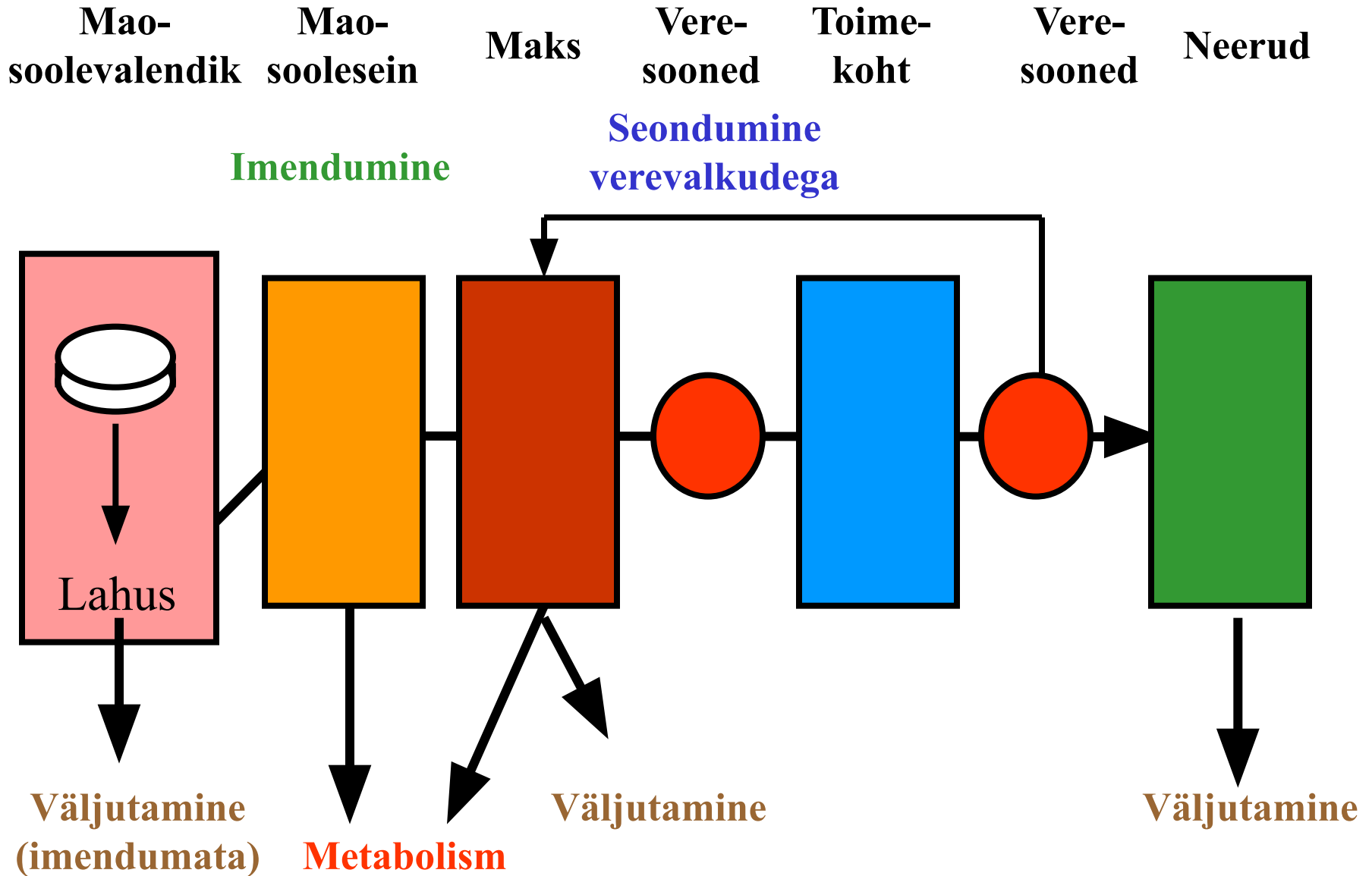


# Rakusisesed retseptorid





# Ravimi saatus organismis



# Ravimresistentsuse tekkeviisid

- Toimub muutus ravimi sihtmärgis
  - Sihtmärgi kadumine (alternatiivse toimeraja teke)
  - Sihtmärgi afiinsus ravimi suhtes muutub
  - Sihtmärgi hulga suurenemine (geen-amplifikatsioon)
  - Antagonistliku toimega metaboliidi kuhjumine (PABA ületootmine pneumokokkidel)
- Toimub muutus ravimi saatuses organismis/rakus
  - Ravimi rakku jõudmise vähenemine/lõppemine
  - Ravimi rakust väljaviimise suurenemine (multiravimresistentsus kasvaja rakkudel)
  - Aktiivne ravim muudetakse inaktiivseks ravimiks (pentsilliin)

# Ravimresistentsuse liigid

- Esmane ravimresistentsus
- Omandatud ravimresistentsus

**Ravimresistentsuse tekke aluseks on  
muutus ravimi sihtmärgis**

# Ravimi sihtmärgi kadumine (1)

- Flukonasooli kasutatakse seennakkuste raviks.
- Ravim asendab seeneraku membraanis oleva ergosterooli. Raku membraanis tekkib 14-alfa-metüül-3,6-diooli kuhjumine.
- Selle tulemusena seene rakumembraan kahjustub - ei saa enam kasvada ja/või sureb.

## Ravimi sihtmärgi kadumine (2)

- Flukonasooli kasutamisel tekkib geenmutatsioon. Ergosterool asendub 14-alfa-metüülfekosterooliga, millele flukonasool enam ei toimi.
- 14-alfa-metüül-3,6-diool ei saa enam tekkida ja rakud ei kahjustu

# Sihtmärgi afiinsus ravimi suhtes muutub (1)

- Karbamasepiini kasutamine on näidustatud epilepsia, kolmiknärvi valu, diabeetilise närvikahjustuse ja alkoholi võõrutussündroomi ravis.
- Karbamasepiini toime aluseks on ajus olevate rakkude membraanidel olevate nii laengust kui kasutusest sõltuvate  $\text{Na}^+$ -kanalite inaktiveerimine. Selle tulemusena ei pääse  $\text{Na}^+$ -ioonid rakku ja erutuslaine ei saa kanduda ühelt rakult teisele.
- Karbamasepiin seondub eelkõige depolariseerunud

# Sihtmärgi afiinsus ravimi suhtes muutub (2)

- Ravim-resistentsuse puhul häirub karbamasepiini seondumine kasutusest sõltuvate Na<sup>+</sup>-kanalite külge.
- Selle tulemusena Na<sup>+</sup>-ioonide jõudmine rakku ei ole täielikult pärssitud ja erutuslaine levik jätkub.



# Sihtmärgi hulga suurenemine

- Tamoksifeen on östrogeeni retseptori antagonist, mida kasutatakse hormoon-tundliku rinnavähi ravis.
- Ravim seondub östrogeeni-retseptoriga ja selle tulemusena östrogeeni toime ei saa avalduda.
- Tamoksifeeni seandumisel östrogeeni retseptoriga, hakkab kasvajaraku kasvu stimuleerima hoopis HER-2 (human epidermal growth factor receptor). geen amplifikatsiooni tulemusena HER-2 hulk suureneb ja selle vahendusel vabanev signaal tugevneb. Tamoksifeeni toime aga nõrgeneb, kuna see ravim ei blokeeri HER-2 vahendusel saabuvat kasvajakude stimulatsiooni.

**Ravimresistentsuse tekke aluseks on  
muutus ravimi saatuses  
organismis/rakus**

# Ravimi raku jõudmise vähenemine

- Mõnede seentevastaste ravimite vastu resistentsetes *Candida* rakkudes on ravimit lammutava ensüümi hulk oluliselt suurenenud, mistõttu seene kasvu pärssivat asooli-tüüpi ravimi kontsentratsiooni ei ole võimalik raku sees saavutada.

# Kasvaja ekstratsellulaarne maatriks

- Koosneb kollageenist, proteoglükaanidest ja teistest ainetest, mis aitavad kaasa raku arengule, migratsioonile, adhesioonil, proliferatsioonile, säilimisele ja muule talitlusele.
- Kasvajate rakke ümbritseb rakuväline aine, mida toodavad ümbritsevad stroomarakud.
- Rakuvälise aine üksikud osad võivad avaldada toimet kasvajarakkude struktuure ja mõjutada seeläbi nende talitlust, sh. muuta nende tundlikkust kasvajavastase ravimite suhtes (näiteks takistada apoptoosi)

*Martin PJ Drug Resistance Update, 2003; 6: 169-172*

*O'Connor et al Expert Opin Drug Metab Toxicol 2007; 3: 805-817.*

# Ravimi rakust väljaviimise suurenemine (multiravimresistentsus)

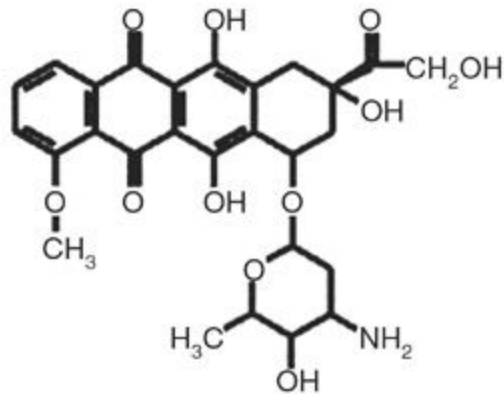
Multiravimresistentsuse tekke aluseks on aktiivsuse muutus erinevates transportsüsteemides:

- ABC transporter (*ATP-Binding Cassette*)
  - Doksorubitsiin, taksool, etoposiid
- SMR transporter (*Small Multidrug Resistance*)
- MFS transporter (*Major Facilitator Superfamily*)
  - Makroliid-antibiootikumid
- RND transporter (*Resistance-Nodulation-Division*)
  - Beeta-laktaam antibiootikumid

*Higgins CF, Nature, 2007; 446: 749-757*

*Poole K, Annals of Medicine, 2007; 39: 162-176*

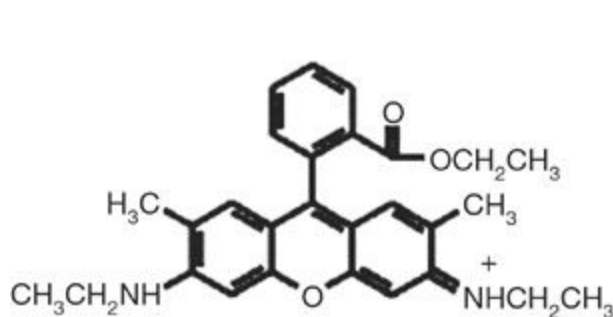
# Multiravim-transporteri poolt transporditavad ravimid



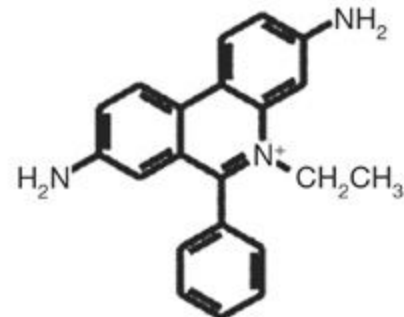
Doxorubicin



Tetraphenylphosphonium



Rhodamine 6G



Ethidium

# Multiravim-transporterite ühised omadused

- Tegemist on “tavaliste” ensüümidega, mida rakud kasutavad erinevate ainete transportimiseks raku seest välja.
- Aineid transporditakse raku välja läbi transportvalgu poolt moodustunud nn.kanali – st. eemal rakumembraani lipofiilsest kihist. Seega on nii võimalik transportida ka hüdrofiilseid aineid. Tegemist ei ole pidevalt eksisteeriva kanaliga, vaid esmalt tekib avaus rakumembraani seesisel pinnal, kuhu paistakse transporditav aine, seejärel raku sisene kanali suue sulgub ja avaneb teine suue teisel pool rakumembraani ja aine pääseb välja.
- Transportsüsteemid toimetavad aineid peamiselt rakumembraani sisemiselt pinnalt enne kui aine on saanud tsütoplasmas lahustuda.
- Transportsüsteem saab transportida korraga rohkem kui ühte ainet.

# Ained, mida katsetingimustes on kasutatud multi-ravimresistentsuse pärssimiseks

Kaltsiumikanalite blokaatorid	Kalmoduliini antagonistid	Steroidse struktuuriga ained	Immuuno-supressandid	Muud ained
Verapamiil Nifedipiin	Trifluoperasiin Prokloorperasiin	Progesteroon Tamoksifeen megestroolatsetaat	Tsüklosporiin A	Dipüridamool Kinidiin amiodaroon



# Kuidas kaitsta ravimeid multiravim-resistentsuse väljakujunemise eest?

- Muuta ravimite struktuuri nii, et need ei seonu enam multi-ravim transportsüsteemidega.
- Leida aineid/ravimeid, mis pärsiksid ja/või seoksid multi-ravim transportsüsteeme.
- **KUID** - meie rakud vajavad neid transportsüsteeme
  - enese kaitsmiseks teiste toksiliste ainete (mis ei ole ravimid) eest,
  - raku ainevahetusproduktide väljutamiseks!

*Higgins CF. Nature, 2007; 446: 749-757*

# Aktiivne ravim muudetakse inaktiivseks ravimiks

- Penitsilliini kasutatakse antibakteriaalses ravis.
- Penitsilliin pärsib ensüümi transpeptidaas. Selle tulemusena häirub bakteri seina süntees. Bakteriraku sisaldis voolab välja ja bakterirakk hakkub hukkuma.
- Mitmed bakterid, näiteks stafülokokid, toodavad ensüümi, penitsillinaasi, mis lammutab penitsilliini. Selle tulemusena penitsilliin muutub toimetuks.
- Sellest resistentsuse vormist on üle saadud:
  - Arendades uusi antibiootikume, mis on tundetud (resistentsed) penitsillinaasi suhtes (oksatsilliin, amoksitsilliin).
  - kasutatakse ravimeid, mis pärsivad penitsillinaasi aktiivsust (klayulaanhape sulbaktam, tazobaktam)

# Eellasravimit ei muudeta aktiivseks ravimiks

- Tsütarabiin kasutatakse leukeemia raviks.
- Selle toime ei teki kasvajakasvatsiooni tsütosiinist desoküriboosi, vaid arabiinose. Selle tulemusena tekkivad “valed ehituskivid” DNA sünteesiks.
- Tsütarabiin on eellasravim. Selleks, et ta kasvajakasvatselt toimida saaks, peab ta rakkude fosforüleeruma.
- Resistentsuse kujunedes väheneb ravimi fosforüleerumine ja see ei muutu aktiivseks.

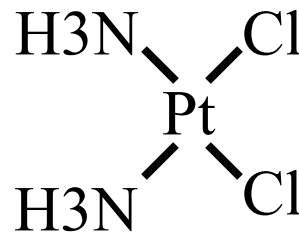
**Ravimresistentsuse kujunemisel ühe  
ravimi vastu võib olla ka mitu  
tekkemehhanismi**

# Tsisplatiini vastu kujuneb resistentsus kolmel erineval viisil (1)

- Tsisplatiin on kemoterapeutikum, mida kasutatakse kasvajate ravis.
- See tungib spetsiaalse kandurmehhanismi (valgu) abil raku ja selle tuuma sisse, seondub DNAGA ja selle tulemusena häirub kasvajaraku informatsiooni “mahakirjutamine” rakku talitluseks ja rakk sureb.
- Resistentsuse välja kujunedes on vaja annuseid suurendada. Kui annuseid suurendada, muutuvad kliiniliselt olulisemaks ka kõrvaltoimed: neerupuudulikkus, vereloome häire, oksendamine, kuulmise langus.

# Tsisplatiini vastu kujuneb resistentsus kolmel erineval viisil (2)

- **Ravimit ei kogune piisavalt rakku.** Kui tsisplatiin ei jõua rakku, ei saa ta seonduda DNA külge ja põhjustada raku surma. Põhjuseks arvatakse olevat aktiivse kandurmehhanismi häirumine.



- **Ravim seondub väävlit sisaldavate makromolekulide – metallotioonidega.** Metallotioone kasutab rakk raskemetallide sidumiseks. Metallotioonide sünteesi stimuleerivad raskemetallid, glükokortikosteroidid, interferoonid, stress jne.
- **DNA ahela “parandamine” kiireneb,** kuna rakk õpib kõrvaldama tsisplatiini komplekse DNAGA ja asendada need uute DNA-ahela lõikudega.