

Farmakojagoletzaren orokortasunak

14. Ikasgaia

D motako medikamentuen eragin kaltegarrien mekanismoak.

Mutagenesia eta kartzinogenesisia. Teratogenesisia.

AURKIBIDEA 14. IKASGAIA

1. Orokortasunak
2. Mutagenesia eta kartzinogenesisia
3. Teratogenesisia

1. OROKORTASUNAK

- D erreakzioak **denboran atzeratuta** agertzen dira
- **Tratamenduaren hasieran hasi arren**, denbora luze pasa arte ez dira nabariak izango
- Tratamendu kronikoa edo luzea ez da beharrezkoa
- Animalietan egindako ikerketa preklinikoak laburrak dira eta farmakoa merkaturatzen denean zaila da D motako eragin kaltegarriak kanpoan uztea
- Bi motakoak izan daitezke: **Kartzinogenesisia eta Teratogenesisia**

2. MUTAGENESIA ETA KARTZINOGENESIA

Kontzeptu oinarriak

Mutazioa: Zelularen genotipoaren aldaketa zatitzen denean transmititzen duena

Kartzinogenesisia. Hazkuntza eta mitosisa kontrolatzen duten proteinen geneek mutazioak pairatzen dituztenean

Mutazioak oso inportanteak dira hurrengo geneetan sortuz gero:

- Protonkogene (hazkuntza zelulara moldatzen dute)
- Gene tumore-ezabaitzalea

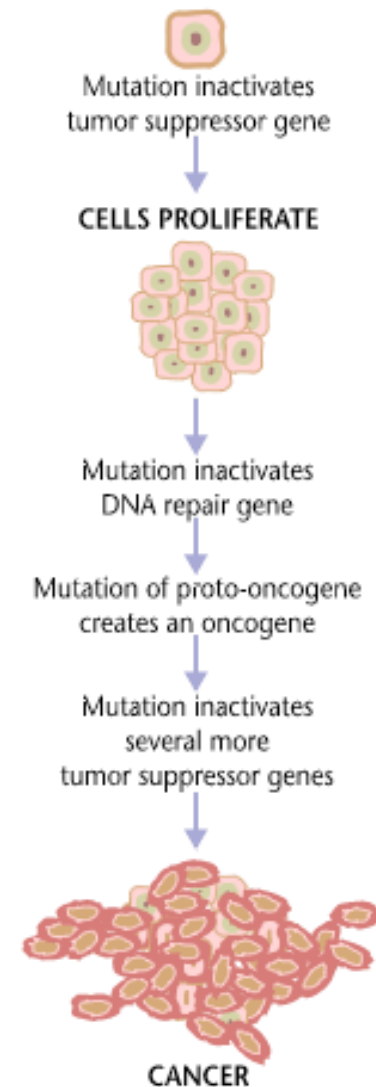
Onkogeneek kodetzen dute:

- Hazkunde-faktore aldatuak
- Hazkunde-faktorearen hartzaileak
- Seinale-trasdukzioaren mekanismoaren elementuak

Proliferazioa moldatzen dute

2. MUTAGENESIA ETA KARTZINOGENESIA

- 6-7 mutazio jarraian behar dira zelula normal zelula kantzerigenoa bihurtzeko
- Teorikoki, pertsona bat minbizia pairatzeko probabilitate oso txikia da (1/1029)
- Faktore batzuk probabilitate hori aldatzen dute:
 - **Kartzinogeno kimikoak** (tabako, asbesto, kadmio, farmakoak...)
 - **Kartzinogeno fisikoak** (erradiazio ionizatzaileak, UV...)
 - **Suszeptibilitate genetikoa** (protoonkogeneak, gene tumore-ezabaitzaleak, konponketa-geneak, ...)



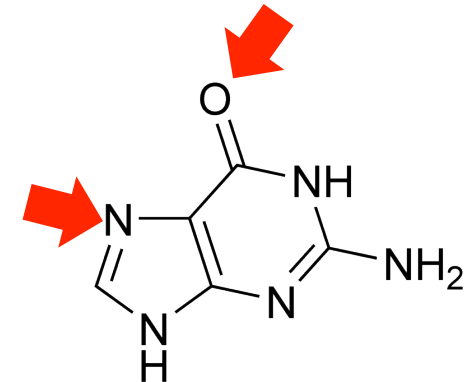
Wikipedia-n Creative commons CO lizentziapean argitaratutako irudia

2. MUTAGENESIA ETA KARTZINOGENESIA

Mutagenesiaren mekanismo biokimikoak

DNA-ren baseren aldaketak. Normalean **guanina O6 y N7 lekuetan**

- O6-ak eta N-7ak kartzinogeno kimikoekin lotura kobalenteak eratzen dituzte
- O6-ak errezago mutageno iraunkorrak sortzen ditu
- N7 errezago konpontzen da



Wikipedia-n Creative commons CO
lizentziapean
argitaratutako irudia

Zatiketa zekularrean mutagenesia pairatzeko minberatasuna handia da

Garrantzitsua:

- **Garapeneko fetua** (mutagekoak oso teratogenoak dira)
- **Zelula germinalak**

Sexu femeninoa → Bereiziki kaltebera enbrioi-garapeneko lehen faseetan

Sexu maskulinoa → Mutagenoekiko sentikortasuna bizitza guztia

2. MUTAGENESIA ETA KARTZINOGENESIA

Kartzinogenesisia

Kartzinogeno-motak:

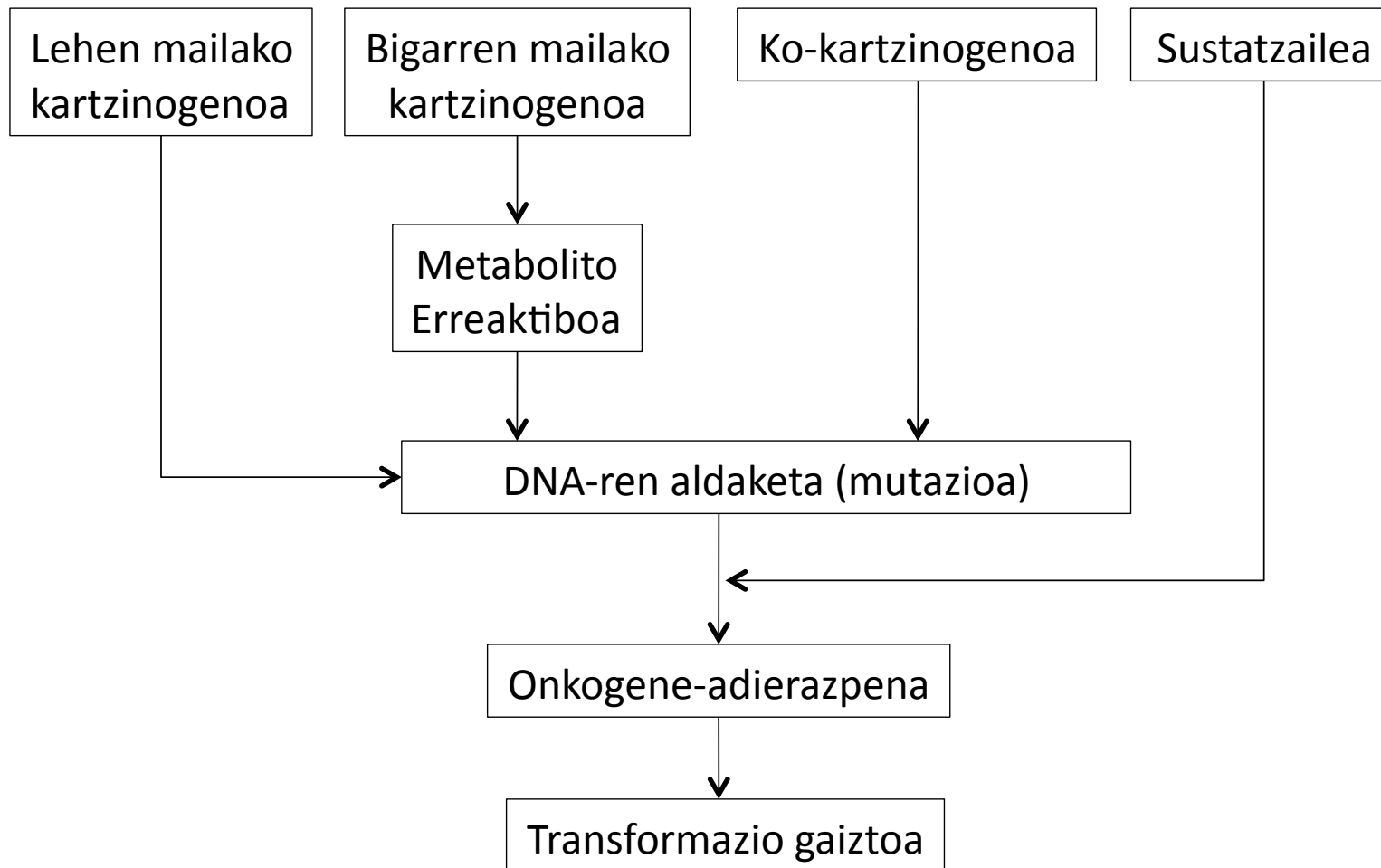
Kartzinogeno genotoxikoa: Zuzeneko eragina

- **Lehen mailakoak**
- **Bigarren mailakoak:** Substantzia kartzinogenoa metabolitoa da

Kartzinogeno epigenetikoa (ez mutagenikoa)

- **Sustatzaileak.** Lesio genetiko batek tumore bat sortzeko aukera handitzen dute (Ad. Zigarreta-kea)
- **Ko-kartzinogenoak.** Agente genotoxikoen efektuak bultzatzen dute (biak batera administratuz gero) (Ad. Hidrokarburo aromatikoak)
- **Hormonak** (Ad. Estrogenoen mendeko ugatz-tumoreak edo androgenoen mendeko prostata-tumoreak)

2. MUTAGENESIA ETA KARTZINOGENESIA

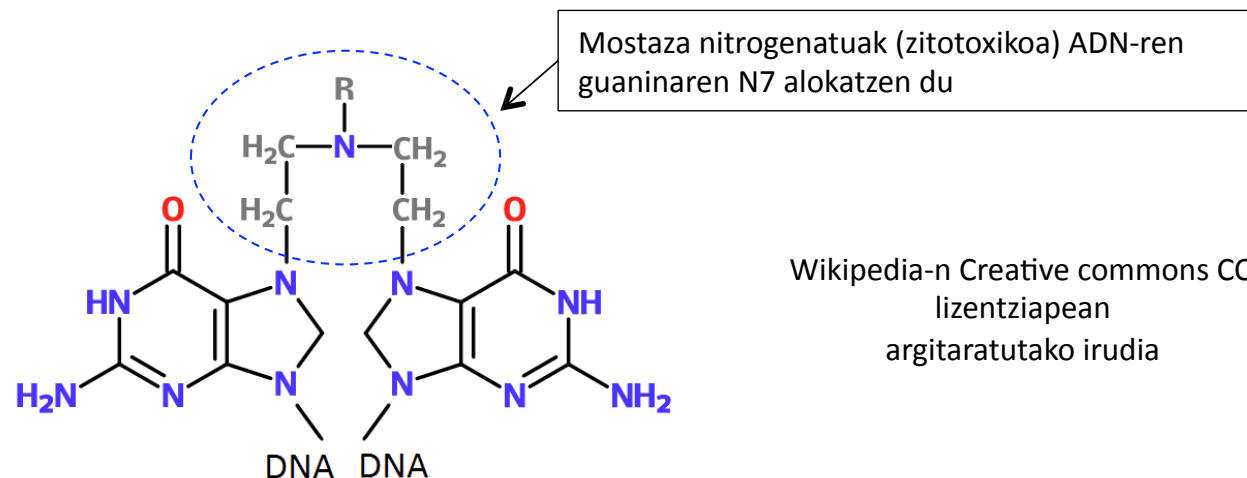


2. MUTAGENESIA ETA KARTZINOGENESIA

Farmako kartzinogeniko nagusiak

Farmako zitotoxiko edo immunoezabatzaileak

- **DNA-ren aldaketak** eragiten dituzte → Minbizia pairatzeko arriskua handitzen dute
- **Immunogaitasuna** murrizten dute (bigarren neoplasiaren kausa posiblea)



Hormonak

- Batez ere **estrogenoak** (hormona mendeko minbizia)
- Endometrio-minbizi garapenarekiko erlazio garbia

3. TERATOGENESIA

Farmakoen erabilera haurdunaldian

- Haurdunaldian, gertatzen diren **aldaketa fisiologikoek** farmako askoren ezaugarri **farmakozinetiko eta farmakodinamikoak** aldatzen dituzte
- Farmako askok **plazenta** zeharkatzen dute → Ez da babes eraginkorra feturako
- Batzutan haurdunaldian zehar farmakoen erabilera beharrezkoa da
- Haurdunaldiko teratogenesiak kausa desberdinak ditu

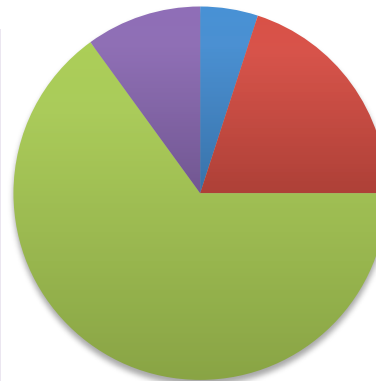
%10a Ingurua

< %1a erradiazioak

%1-2a amaren gaixotasuna

%2-3a infekzioak

**%4-5a agente kimikoak, farmakoak
barne**



%5a aldaketa kromosomikoak

%20a aldaketa monogenikoak

%65a aldaketa poligenikoak

Ekintza teratogenoan parte hartzen duten faktoreak

Agentearen natura

- Orokorrean, estruktura kimiko eta efektu teratogenoen agerpenaren artean ez dago erlaxiorik → Zaila da aurrez ikustea
- Salbuezpena: Antineoplasikoak (hazkunde azkarreko zelulak) eta hormona sexualak

Estimuluaren intentsitatea: Fetuari ailegatzen den farmako kopurua mendean dago:

- **Farmakoen ezaugarri fisiko-kimikoak**, (Peso molekularra txikia (<500-600 kDa) dutenak erreza pasatzen dira; liposolubilitatea)
- **Plazentako fluxua eta mintzen loditasuna.** (Haurdunaldiaren hasieran eta bukaeran transferentzia handiagoa da)
- **Fetoaren ezaugarri farmakozinetikoak**

3. TERATOGENESIA

Garapenaren faseak

		Atal enbrionarioa (asteak)					Atal fetala (asteak)						
1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20-36	38		
Zatiketa-aldia eta zigotoaren ezarpena. Ez da aldi teratogenikoa		Nerbio Sistema Zentrala											
		Bihotza											
		Besoak											
		Begiak											
		Hankak											
		Hortzak											
		Aho sabaia											
		Kanpoko genitalak											
		Belarriak											
Jaio aurreko heriotza		Anormaltasun morfologiko nagusiak					Akats fisiologiko eta abnormaltasun morfologiko txikiagoak						

Teratogenikoekiko sentzibilitate handiko aldiak

Senzibilitate gutxiko aldiak

3. TERATOGENESIA

- Garapenaren faseak efektu teratogenikoa baldintzatzen du sistema guztiak ez direlako une berean garatzen

Talidomidaren teratogenesisia	
Ernatze-eguna	Malformazio-mota
21-22	Belarrien malformazioa eta garezur-nerbioetako akatsak
24-27	Fokomelia besoetan
28-29	Fokomelia besoetan eta hanketan
30-36	Eskuetako malformazioa eta uzki-estenosisia



Wikipedia-n Creative commons CO lizentziapean argitaratutako irudia

Minberatasun genetikoa

- Espezieen eta banakoen mendean dago
 - Oinarri farmakozinetiko eta farmakodinamikoak:
 - Ad. Talidomida untxietan teratogenikoa da baiian ez arratoietan
- **Hainbat espezietan teratogenesi-ikerketak egitea beharrezkoa da**

→ Amaren ezaugarri fisiologiko eta patologikoak

- Adina
- Nutrizio-egoera
- Prozesu patologikoak: Diabetesa, hipertentsioa, obesitatea...

Farmakoek eragindako ekintza teratogenikoa

Farmakoen ekintza haurnaldian zehar alda daiteke. Ad. Farmako bat lehen eta bigarren hiruhilekoan segurua izan daiteke baina hirugarrenean ekintza teratogenikoa eragin dezake

Farmakoa	Eragin teratogenikoa
Androgenoak	Fetu femeninoen maskulinizazioa
Talidomida	Fokomelia
Erretinoideak (isotretinoina)	NSZ-ren asaldurak
Tetraziklinak	Hortzetako asaldurak
Antiepileptikoak	Odi neuralaren asaldurak
Merkurio, Beruna edo Kadmioa	Adimen-atzeratasuna garuneko paralisiarekin
Alkohola	Sindrome alkoholiko fetala

FDA-ak emandako farmakoen sailkapena haurdunaldirako

A maila (oso segurua)

Emakumeezkoengan egindako ikerketek **ez dute arriskurik erakutsi**

Haurdunaldiko edozein hiruhilabetekotan har daitezke

Erabili ahal dira beharrezkoak direnean

Ad. Tiroxina, azido folikoa

B maila

Animalietan egindako ikerketek **ez dute arriskurik erakutsi**

Ez dago gizakiengan egindako ikerketarik

Erabili ahal dira beharrezkoak direnean

Adib. Parazetamola, amoxizilina

C maila

Animalietan egindako ikerketek **arriskua** erakutsi dute

Ez dago gizakiengan egindako ikerketarik

Bakarrik erabil daitezke onura arriskua baino handiagoa denean

Ad. Lorazepam, Dexametasona, Furosemida

D maila

Gizakiengan arriskutsua izan daitekeen ebidentziak daude

Onura/arriskua erlazioa haurdunaldian onargarria da

Ad. Warfarina, metotrexatoa, balproiko azidoa, litio

X maila

Arriskuaren ebidentziak daude gizakiengan

Erabilpena haurdunaldian erabat onartezina da

Ad. Talidomida, isotreinoina