



evropský
sociální
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Kurz: Farmaceutická chemie Předmět: Farmaceutická chemie II (F1FB2)
3. rok studia

Hepatoprotektiva čili hepatika

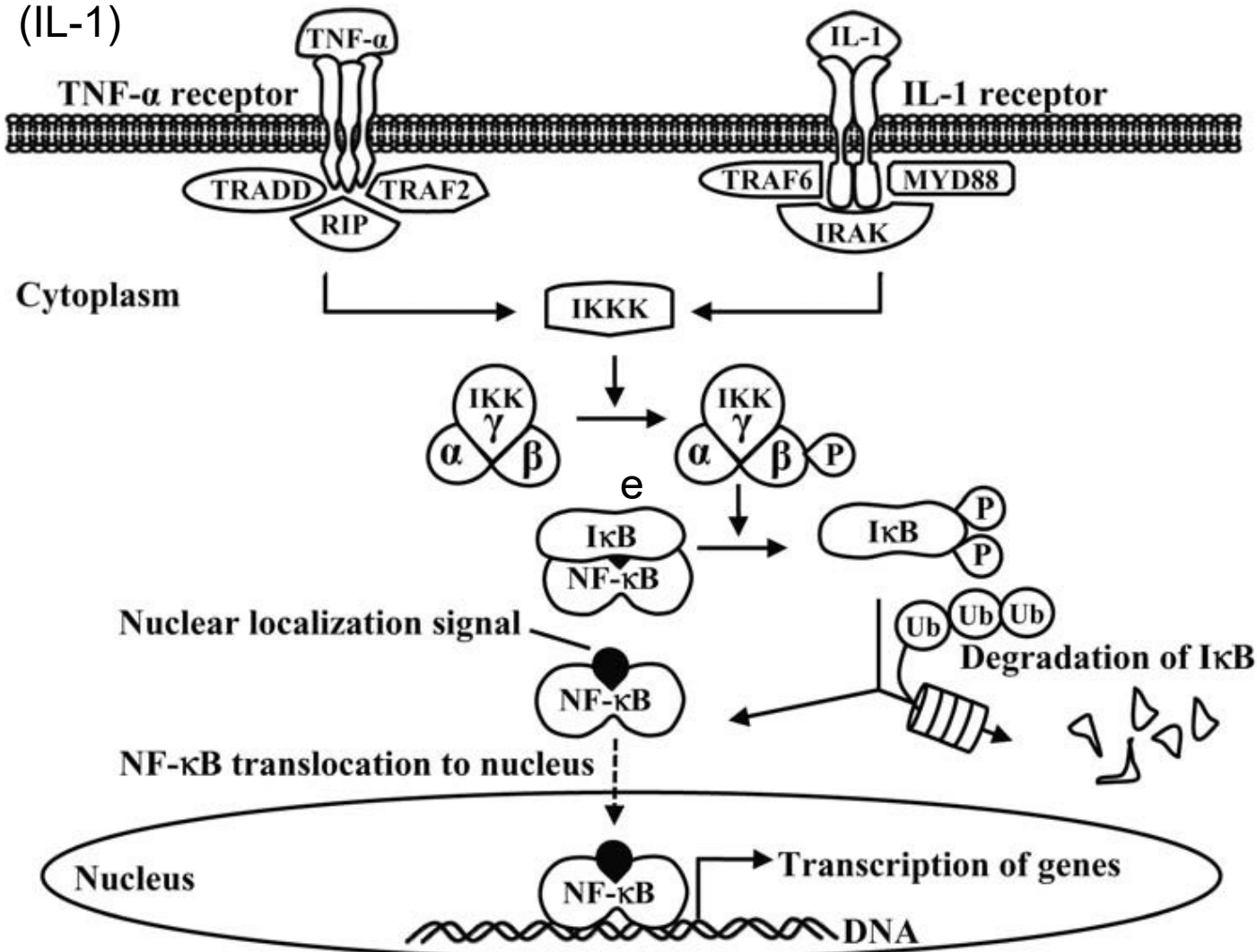
1. Inhibitory nukleárního transkripčního faktoru B (NF- κ B)
2. Antifibrotika
3. Antioxidanty
4. Látky ovlivňující apoptosu

Autor: doc. PharmDr. Oldřich Farsa, Ph.D., 2016

Nukleární transkripční faktor B (NF- κ B)

= protein aktivující imunitní odpověď Kupferových buněk jater na škodlivé podněty; trvalá či nadměrná aktivace vede k nežádoucím změnám jaterní tkáně (cirhóza, fibróza), za jiných okolností může aktivace NF- κ B vést i k regeneraci jater

Aktivace nukleárního transkripčního faktoru B (NF- κ B) tumor necrosis faktorem α (TNF- α) a interleukinem 1 (IL-1)



NF- κ B je v cytoplazmě v inaktivní formě spojený s proteinem I κ B (inhibitor κ B); tato interakce znemožňuje přesun NF- κ B do jádra. NF- κ B je aktivován, je-li TNF- α nebo IL-1 navázán na svůj receptor, což vede k aktivaci intracelulárních signálů a adaptorových proteinů, jako MyD88 (gen primární myeloidní diferenciacní odpovědi 88), IRAK (s IL-1R-asociovaná kinasa) a TRAF-6 (s TNF asociovaný faktor 6) pro receptor IL-1 a TRADD (s TNF asociovaný protein domény smrti), RIP (s receptorem interagující protein) a TRAF2 (s TNF-asociovaný faktor 2) pro receptor TNF- α . Tyto změny umožňují aktivaci IKKK (kinasy I κ B kinasy), jež se fosforyluje a aktivuje IKK (I κ B kinasu), složenou z regulační podjednotky (IKK- γ) a dvou kinasových podjednotek (IKK- α , IKK- β), jež jsou zodpovědné za fosforylaci I κ B. Pak je I κ B degradován nukleárním lokalizačním signálem a volný NF- κ B se dostává do jádra, kde se váže na κ B posilující elementy cílových genů a indukuje jejich transkripci.

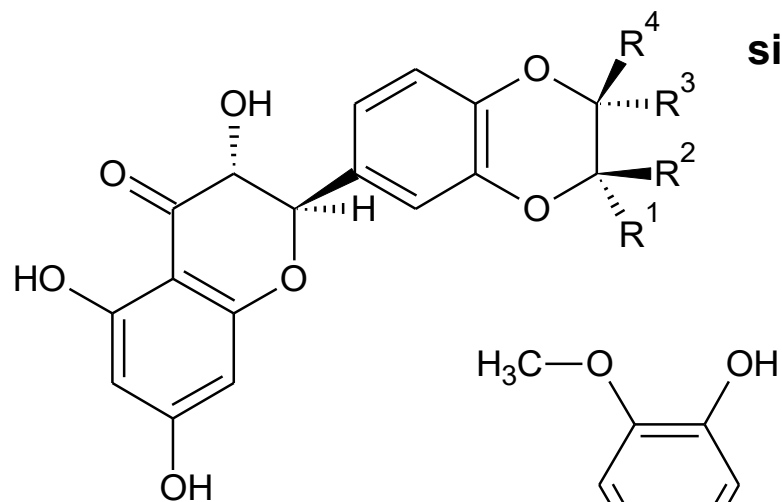
Silymarin

= směs flavanolignanů získaná extrakcí ze semen ostropestřce mariánského (*Silybum marianum*; popsal už Plinius Starší r. 77)

• obsah v semenech 1,5 – 3,5 %

• většina hepatoprotektivních účinků připisována silybinu (A+B) = silibinin; 60 – 70 % silymarinu

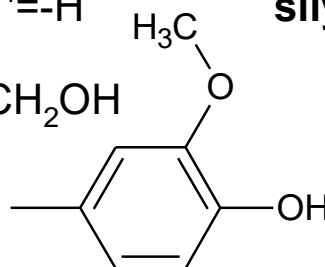
• u silybinu prokázány hepatoprotektivní účinky při poškození jater muchomůrkou zelenou, ethanolem, paracetamolem, CCl_4 aj,



silybin A: $\text{R}^1=\text{R}^4=-\text{H}$

$\text{R}^2=-\text{CH}_2\text{OH}$

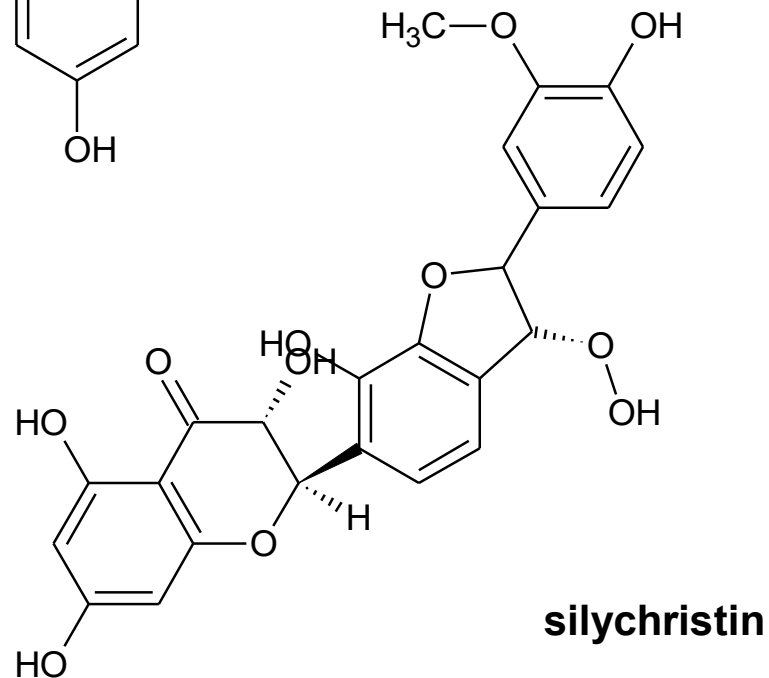
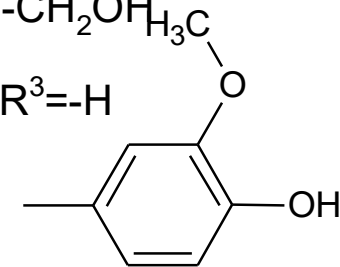
$\text{R}^3=$



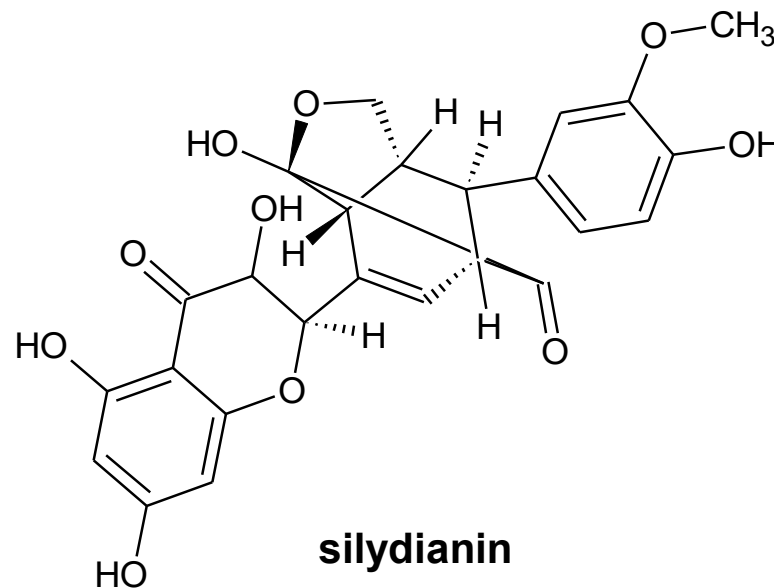
silybin B: $\text{R}^1=-\text{CH}_2\text{OH}$

$\text{R}^2=\text{R}^3=-\text{H}$

$\text{R}^4=$



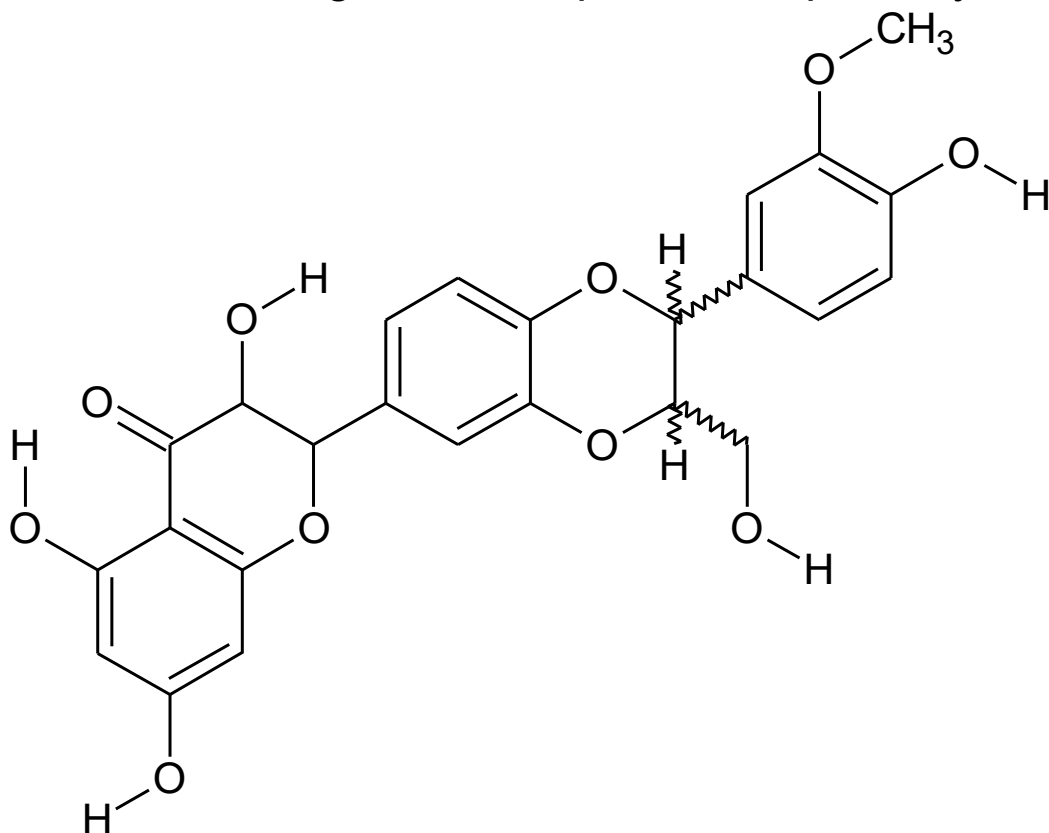
silychristin



silydianin

Účinky silymarinu a jejich mechanismy

- inhibice aktivace NF- κ B prokázána na buňkách hepatomu a lymfomu; patrně hlavní MÚ
- antioxidační efekt: zesiluje aktivitu superoxiddismutasy v lymfocytech a erytrocytech, inhibuje lipoperoxidaci
- zvyšuje hladinu glutathionu
- antikancerogenní efekt při nádoru prostaty



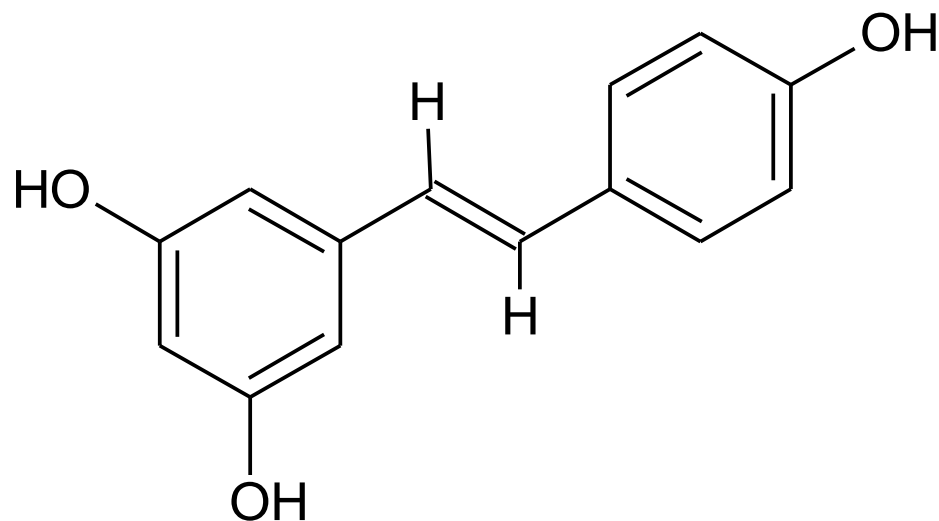
ČL 2009: *Silybi mariani extractum siccum rafinatum et normatum*

- silikristin + silidianin 20 – 45 %
- silibinin A + B 40 – 65 %
- isosilibinin A + B 10 – 20 %

isosilybin A+B (= isosilibinin A+B)

- přípravky Flavobion[®], Lagosa[®], Legalon[®], Silygal[®], Silymarin AL 50[®]

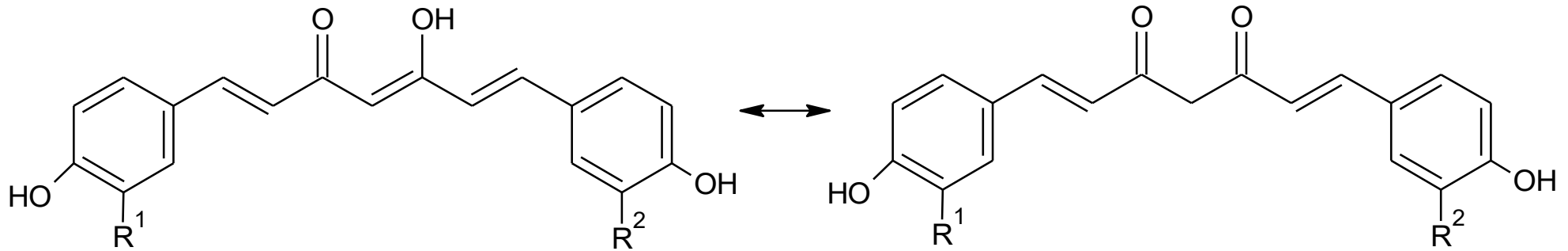
Resveratrol



5-[(*E*)-2-(4-hydroxyfenyl)ethenyl]benzen-1,3-diol
3,5,4'-*trans*-trihydroxystilben
resveratrol

- *Arachis, Vitis vinifera*
- účinky antioxidační, protizánětlivé, prevence nádorů
- prevence vzniku fibrózy
- *in vitro* prokázána ochrana před toxicitou paracetamolu i před fibrózou způsobenou CCl₄
- methylace -OH skupin protektivní efekty *in vivo* nesnižuje
- MÚ: inhibice aktivace NF-κB

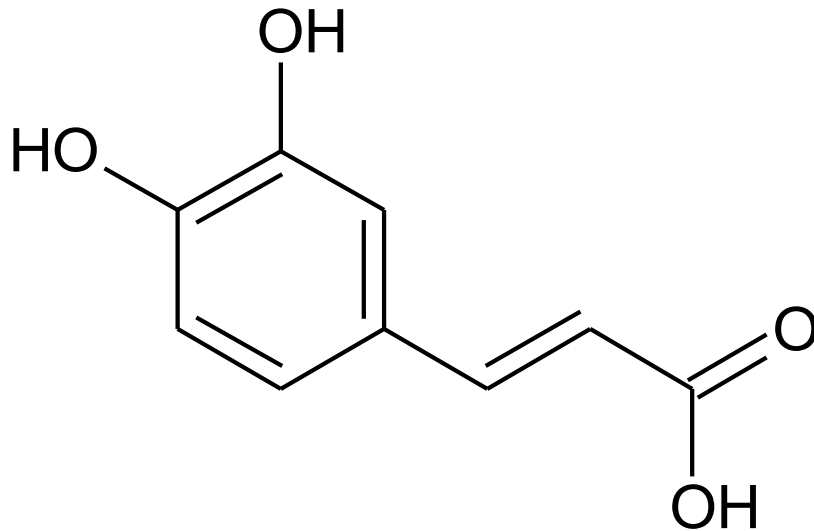
Kurkuminoidy
•*Curcuma longa*, Zingiberaceae



R¹=R²=-OCH₃ **kurkumin**
R¹=-H R²=-CH₃ **demethoxykurkumin**
R¹=R²=-H **bisdemethoxykurkumin**

- MÚ: inhibice NF-κB, TNF-α, IL-1β
- silná antioxidační aktivita, zhášeče mnoha ROS
- snižují peroxidaci lipidů buněčných membrán
- kurkumin je též povolené potravinář. a farm. barvivo (E 100)

Káвовá kyselina



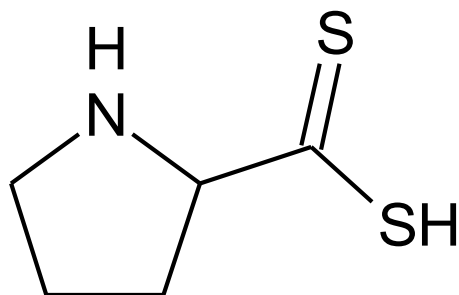
3-(2,3-dihydroxyfenyl)prop-2-enová kys.

káвовá kyselina

•ochrana před poškozením CCl_4

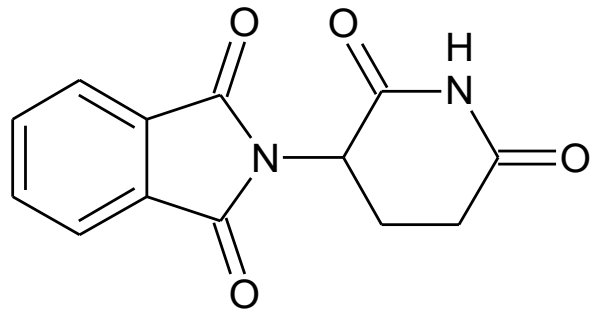
- MÚ:
1. inhibice lipoxxygenasy 5 (produktem leukotrieny poškozující játra)
 2. inhibice NF- κ B
 3. zhášení volných radikálů

Pyrrolidin-2-karbodithiová kyselina

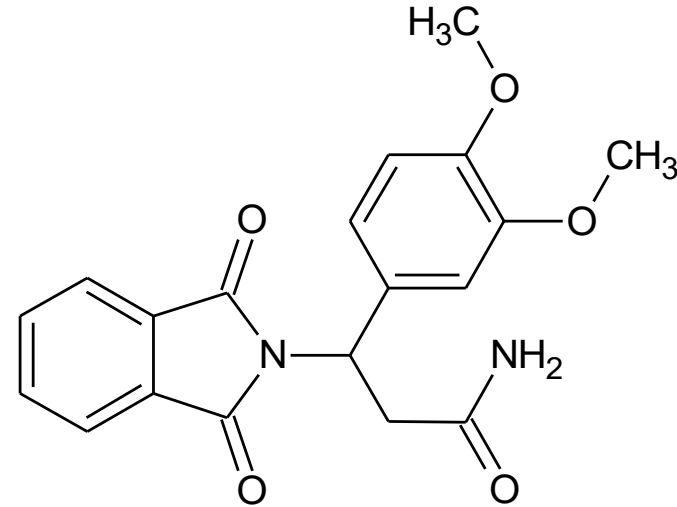


- syn. pyrrolidin-2-dithiokarboxylová kys., „**pyrrolidine dithiocarbamate**“, „**prolinedithiocarbamate**“, **PDTC**, dithioprolin
- známá min. od r. 1958 (Zuman, Zahradník)
- MÚ: 1. antioxidační komplexací kovů, které katalyzují generování volných radikálů
2. inhibuje aktivaci NF- κ B

Thalidomid a jeho deriváty



2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dion
 α -(*N*-ftalimido)glutarimid
thalidomid

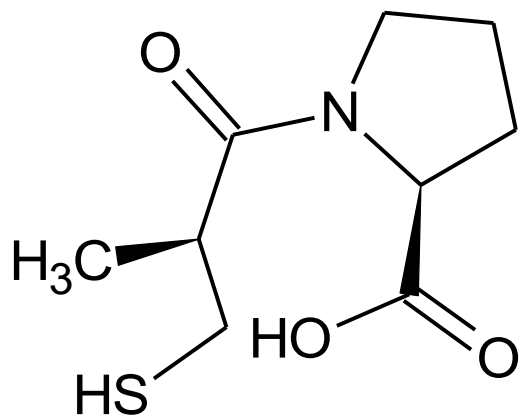


3-(3,4-dimethoxyfenyl)-3-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-
isoindol-2-yl)propanamid
3-(ftalimido)-3-(3,4-dimethoxyfenyl)propanamid
PDP

- původně hypnotikum
- silný teratogen (Contergan[®])
- vyřazen v 70. letech, dnes testován k léčbě nádorů
- protizánětlivá, antifibrotická a anticirhotická aktivita
- účinný inhibitor NF- κ B

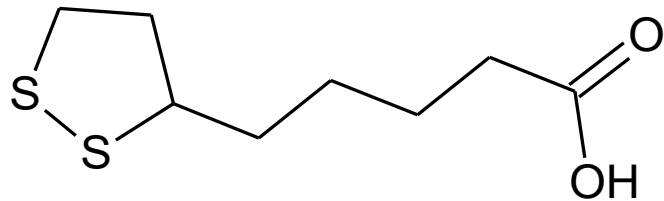
2. Antifibrotika

- angiotensin II (AT-II) a ACE pravděpodobně hrají významnou roli při vzniku jaterní fibrózy
- transformační růstový faktor β (TGF- β) hraje dominantní roli při vzniku fibrózy; může být podporován AT-II
- antagonisté angiotenzinového receptoru 1 snižují portální tlak u hepatické cirhózy
- hypotéza: inhibice AT-II vede k inaktivaci NF- κ B

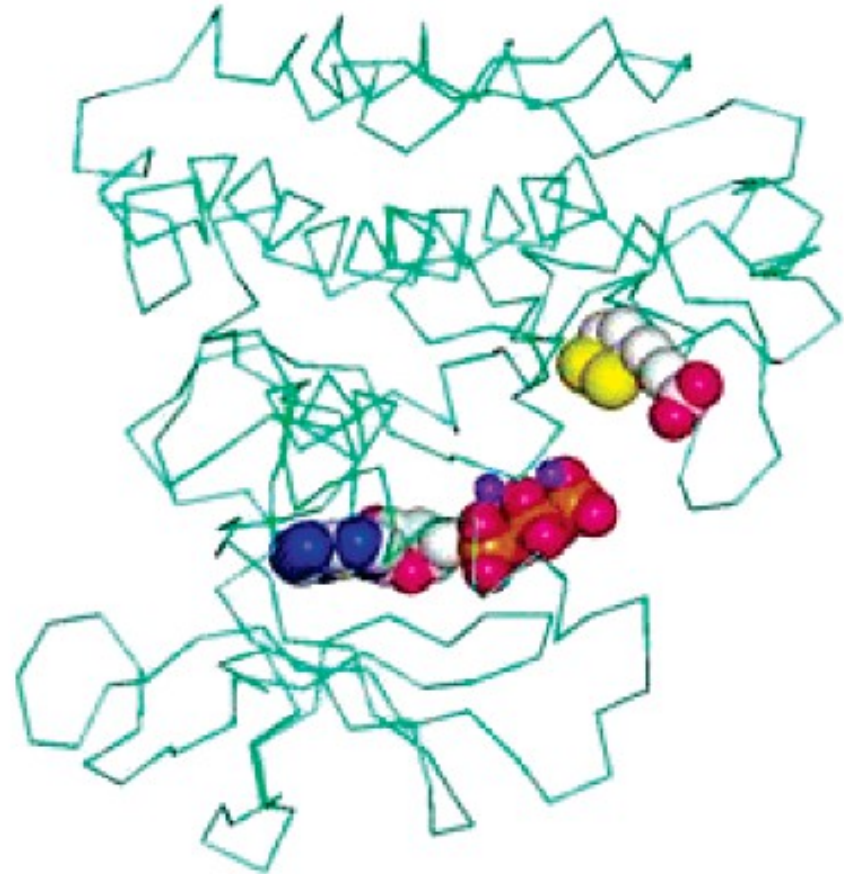


(2S)-1-[(2S)-2-methyl-3-sulfanylpropanoyl]pyrrolidin-2-karboxylová
kyselina
kaptopril

3. Antioxidanty

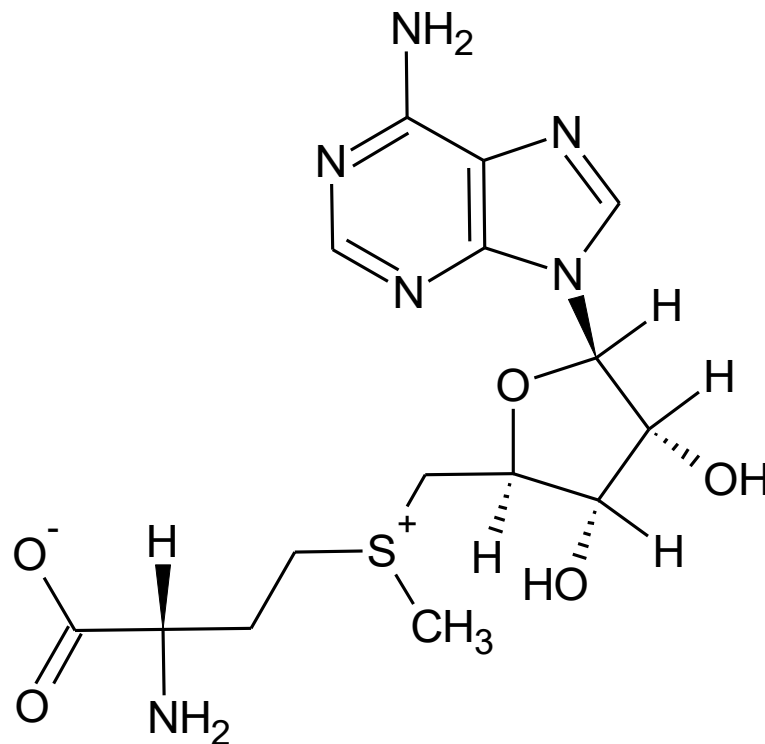


5-(1,2-dithiolan-3-yl)pentanová
kyselina
tioktová kys.
lipoová kys.



- prokázána inhibice apoptosy hepatocytů vyvolaná aktinomycinem D a TNF- α
- MÚ: aktivace inzulinového receptoru vazbou na doménu pro tyrosinkinasu
- používána dlouhou dobu jako LČ diabetické polyneuropatie (Thioktacid[®], Thiogamma[®])

4. Látky ovlivňující apoptosu

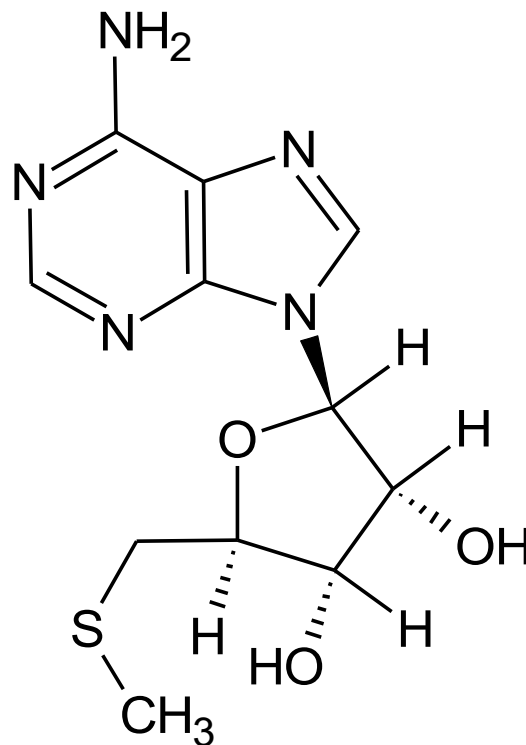


ademethionin

S-adenosylmethionin
SAME, SAM, AdoMet
Transmetil ® ent. tbl.

- endogenní látka, donor methylu
- syntetizová z Met a ATP reakcí katalyzovanou methioninadenosyltransferaou (MAT)
- reguluje růst jater
- u normálních buněk protiapoptický, u nádorových indukuje apoptosu; navržen MÚ související s proteiny Bcl-x (z rodiny Bcl-2, jež jsou centrálními regulátory apoptosu) ; posttranslační úprava -splicing proteinu Bcl-x může vést k Bcl-x_L, jež je antiapoptický, nebo k Bcl-x_S, který je proapoptický; SAME a MTA indukovaly selektivně Bcl-x_S v nádorových buňkách HepG2; alternativní splicing je modulován proteinfosfatou 1 (PP1) a její inhibitory blokují schopnost SAME a MTA indukovat Bcl-x_S

- SAME a MTA zvýšily množství mRNA pro katalytickou podjednotku PP1 u buněk HepG2, nikoliv u normálních hepatocytů
- SAME v USA běžně dostupný v potravních doplňcích



methylthioadenosin (MTA)

5'-deoxy-5'-methylsulfanyladenosin

- vedlejší produkt metabolismu SAME vznikající při syntéze polyaminů

Jaterní metabolismus S-adenosylmethioninu (SAME)

