



ORGANICKÁ CHEMIE VE FARMACII

aneb

STRUČNÉ POVÍDÁNÍ O LÉČIVECH

RNDr. Miloslav Smrž, CSc.



- ❖ Cílem přednáškového cyklu je úvod do problematiky výzkumu, vývoje a výroby léčiv
- ❖ Bude zdůrazněn multidisciplinární charakter problematiky léčiv
- ❖ Stručné informace obecného rázu (6 přednášek) budou doplněny podrobnějšími údaji o protinádorových léčivech
- ❖ Na výsledcích výzkumu a vývoje léčiv bude ilustrován význam organické chemie pro tuto oblast

Plán přednášek

- Úvod.** Význam léčiv a proč se jimi zabývat. Multidisciplinární charakter farmakochemie. Základní pojmy. Klasifikace léčiv. Léková legislativa. (*Farm01*)
- Farmakologie.** Základní pojmy, cílové struktury léčiv, farmakodynamika (*Farm01*), farmakokinetika (*Farm02*)
- Výzkum a vývoj léčiv I.** Organizace a fáze VaV léčiv. Objevování nových léčiv. Kombinatoriální syntéza. (*Farm02*)
- VaV léčiv II.** Návrh nového léčiva. Kvantitativní vztahy mezi strukturou a účinností, vodítková struktura, farmakofoor. Stereochemické aspekty VaV léčiv Optimalizace farmakodynamických a farmakokinetických parametrů léčiva. Profarmaka. (*Farm03*).
- VaV léčiv III.** Vývoj léčiv. Polymorfie. Vývoj procesů výroby léčiv. Správná výrobní praxe. Validace výrobních procesů. Vývojová a výrobní dokumentace. Preklinické zkoušení (*Farm04*)
- Aplikace léčiv a lékové formy.** Biologická dostupnost léčiv. Excipienty. Druhy léčivých přípravků a technologie jejich výroby. Vývoj léčivých přípravků. Správná výrobní praxe. Specifikace. Zkoušky stability. (*Farm05*)
- Zkoušení, povolování a ochrana léčiv.** Klinické zkoušky a registrace léčiv. Patentová ochrana léčiv. Zdroje patentových i obecných informací o léčivech. Použitá a doporučená literatura (*Farm06*)
- Protinádorová léčiva I.** Příčiny vzniku onkologických onemocnění. Klasifikace protinádorových léčiv. Mechanismy účinku protinádorových léčiv. Prevence nádorových onemocnění. (*Farm07*)
- Protinádorová léčiva II.** Klasická protinádorová léčiva – cytostatika, endokrinní terapie, nízkomolekulární imunomodulátory. Toxicita protinádorových léčiv. Doplnkové léky. (*Farm08*)
- Protinádorová léčiva III.** Specifické metody protinádorové terapie (FDT, BNCT). Cílená protinádorová terapie – nízkomolekulární léčiva. Překonávání rezistence nádorových buněk. Nákladovost protinádorové terapie. (*Farm09*)
- Protinádorová léčiva IV.** Biologická léčba: Cytokiny, monoklonální protilátky a další terapeutické proteiny, konjugáty protilátek s nízkomolekulárními léčivy. Buněčná a genová terapie. Komplementární oligonukleotidy, RNA interference. Závěr cyklu přednášek (*Farm10*)
- Doplnkové materiály:** *Stručná historie farmakoterapie, Sildenafil, Dilevalol, Tamoxifen, Paklitaxel, Inhibitory tyrosinkinasy Bcr-Abl*

Úvod do chemie léčiv

(Organická chemie ve farmacii)

FarmChem 01

- Základní pojmy
- Proč se zabývat léčivy
- Základní požadavky na léčiva (zákon o léčivech)
BEZPEČNOST, ÚČINNOST, KVALITA
- Klasifikace léčiv
- Léková legislativa
- Farmakologie – vztahy léčiv a organismu
- Farmakodynamika – cílové struktury a interakce léčiv s nimi. Afinita léčiv k cílovým strukturám, účinnost a potence léčiv

Základní pojmy

Farmakochemie (chemie léčiv) je odvětví chemie, které se zabývá navrhováním, izolací a syntézou léčivých látek na základě poznání jejich účinku na molekulární a buněčné úrovni. Má multidisciplinární charakter.

Léčiva musí být bezpečná, kvalitní a účinná

Léčivy jsou léčivé látky (aktivní farmaceutické ingredience/složky, API) nebo léčivé přípravky určené k podání lidem nebo zvířatům
jiná definice: léčiva = léčivé látky x léky = léčivé přípravky

Léčivé látky interagují s cílovými strukturami v organismu, přičemž tato interakce vyvolává biologickou odezvu (farmakologický účinek), která může být využit k předcházení, léčení nebo zmírnění příznaků nemocí
Léčivé látky mohou být přírodního původu nebo syntetické, nízkomolekulární i polymerní, chemická individua nebo směsi

Léčivé přípravky (léky) jsou tvořeny jednou nebo více léčivými látkami zpracovanými do formy určené pro podání pacientovi s tím, že mají léčebné nebo preventivní účinky, mohou svým farmakologickým, imunologickým nebo metabolickým účinkem obnovovat fyziologické funkce organismu nebo umožní stanovení diagnózy

Farmakochemie x farmakologie x farmacie (farmaceutická technologie)

Proč potřebujeme nová léčiva:

- stále nám chybí účinná léčiva na některá dosud opomíjená nebo vzácná onemocnění a poruchy
- výskyt nových onemocnění (nyní např. Covid-19)
- mutační proměny infekčních agens
- vznik rezistence
- nežádoucí vedlejší účinky dosavadních léčiv
- stárnutí populace a s tím spojený růst počtu onemocnění
- polymorbidita a lékové interakce
- specifické skupiny populace
- možnost chemoprevence
- integrovaná léčebná péče
- rostoucí požadavky na účinnost a bezpečnost léčiv
- rostoucí požadavky na kvalitu života nemocných
- individualizovaná (personalizovaná, „precizní“) terapie
- tlak na ceny

Zákon o léčivech (378/2007 Sb.)

hlavní důraz je kladen na bezpečnost léčiv

- **Bezpečnost dostává přednost před účinností:**
Za léčiva jsou považovány i látky, které nemusí mít prokázaný léčebný účinek
(*in vivo* diagnostika a homeopatické přípravky)
- **Léčivy nejsou (musí být bezpečné, nemusí být účinné)**
 - Potravinové doplňky („doplňky výživy“)
 - Kosmetické přípravky („léčebná kosmetika“)
- **Rostlinné přípravky**
Mohou být léčivy, potravinovými doplňky nebo i kosmetickými přípravky
Většinou jsou účinné i bezpečné – ale ne vždy!
- **Léčiva musí být vyráběna podle zásad SVP (správné výrobní praxe)**
- **Kvalitu léčiv předepisují lékopisy**

Předchůdci farmakochemie

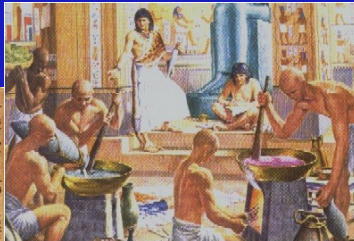
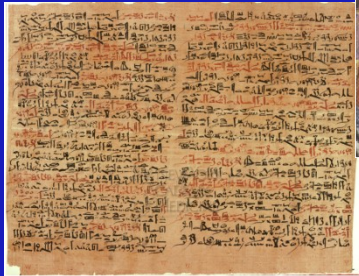
Prehistorická společenství - kouzelníci a šamani

Starověké lékařství – poznávání účinku léčivých bylin Čína, Indie, Sumer, Egypt

Pen Ts'ao



Ebersův rukopis



Dhantavari – bůh medicíny



Atharvavéda



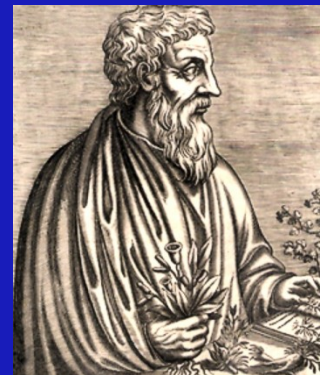
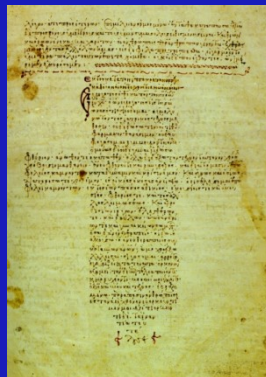
Řecko a Řím (Hippokratés, Pedanius Dioskorides, Galénos z Pergama)

Dioscorides



Galénos a Hippokratés (nástěnná malba z 12 století)

Hippokratova přísaha (Byzanc, 12 stol)

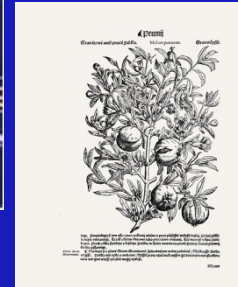
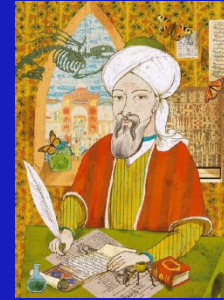


De Materia medica středověké vydání

Předchůdci farmakochemie

Středověk

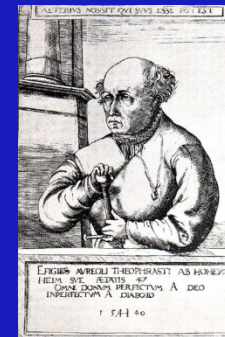
Léčivé byliny (Avicenna, klášterní špitály a zahrady, herbáře)



Alchymie a iatrochemie

(Paracelsus – význam dávky léčiva:

„Všechny látky jsou jedy, není žádná, která by nebyla. Pouze na dávce závisí, že se látka stane jedem“



Významné faktory

- Životní podmínky, nedostatečná hygiena
- Rozvoj mořeplavectví, dovoz nových nemocí - epidemie

19. století

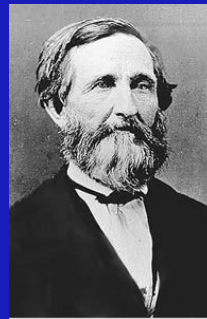
Medicina i chemie se konstituují jako vědní obory

Desinfekce (Semmelweis, Lister)



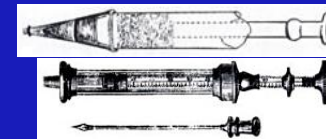
Joseph Lister

Anestezie (Long, Wells, Morton, Simpson, 1842-7)

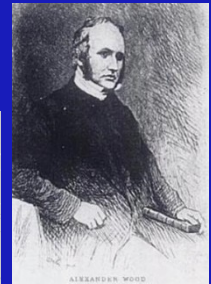


Crawford Long.

Injekční stříkačka (Wood, Pravaz)



1844



Vakcinace (Jenner, Pasteur)

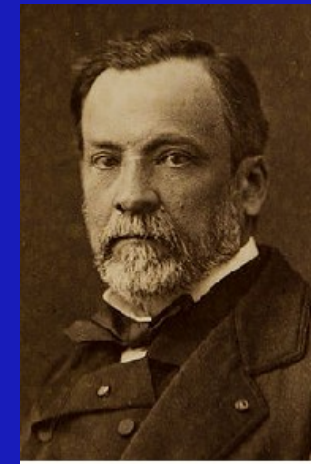


E. Jenner (1749-1823)



The Cow-Pock — or — the Wonderful Effects of the New Inoculation! — 1804. the Publication of S. John Vincent Society.

strach z vakcinace (vacca = kráva)



Louis Pasteur

L. Pasteur (1822-1895)

Zrození farmakochemie

konec 19. a začátek 20. století

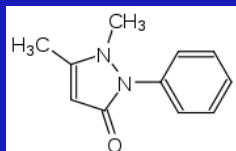
„Aktivní principy“ léčivých bylin: izolace, použití jako suroviny pro léčiva, zjišťování struktury, první syntézy

- Opium – morfin
- Káva – kofein
- Tabák – nikotin
- Kůra chinovníku – chinin – náhrada: kůra vrby (salicin)

První národní lékopisy – zpočátku návody k výrobě léčivých přípravků pro lékárníky

Syntetické látky jako léčiva:

Knorr – antipyrin (1883)



Hoffmann – aspirin (1897)

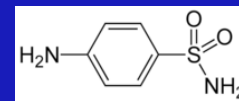
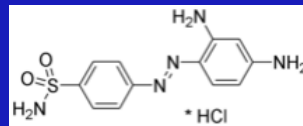
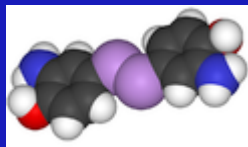


Bayer – kys. barbiturová, Fischer a Mering – veronal (kys. diethylbarbiturová)

Chemie léčiv se stává důležitou specializací chemie

20. století: chemie léčiv - specifický obor chemie

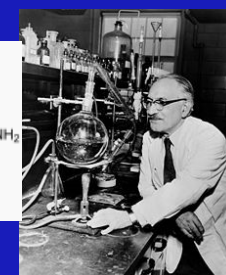
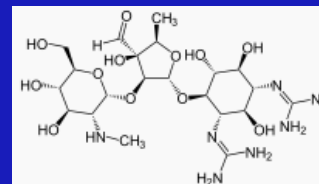
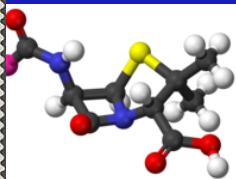
Ehrlich (magická střela, receptory, SAR, TI, atoxyl, salvarsan)



Gerhard Domagk

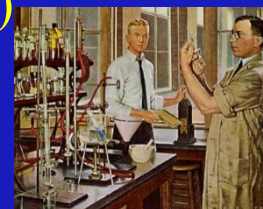
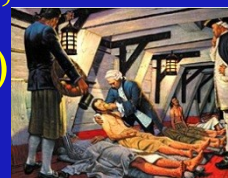
Sulfonamidy (pronotosil - Domagk, sulfanilamid – Boveri, ...)

Antibiotika (penicilin - Fleming, Florey a Chain, streptomycin – Waksman, ...)



Hormony (insulin - Banting a Best 1921, steroidní hormony...)

Vitaminy (Lind 1747, Suzuki 2010, ...)



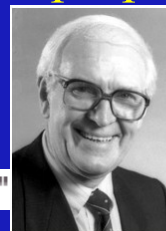
Antimetabolity (Elionová, Hitchings)

Agonisté a antagonisté receptorů (Black - propranolol, cimetidin)



The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1988

"for their discoveries of important principles for drug treatment"



Sir James W. Black



Gertrude B. Elion



George H. Hitchings

Farmakochemie ve druhé polovině 20. století

Farmakoterapie duševních poruch

Léčení civilizačních poruch (obezita, antikoncepce, erektilní dysfunkce, ...)

Vzájemné doplňování léčebných metod (anestetika před chirurgickým zákrokem, kontrastní látky pro diagnostiku, imunosupresiva umožňující transplantace apod.)

Podstata genů, struktura DNA, molekulární biologie (poznání příčin nemocí na molekulární úrovni)

Cílený výzkum léčiv (navázání na poznatky molekulární biologie, biomarkery, počítačové modelování...)

Nové metodiky (translační výzkum, kombinatoriální syntéza, CADD, FBDD, vysokokapacitní screening...)

Profarmaka, sofistikované postupy podávání léčiv

Farmaceutická technologie, správná výrobní praxe

Perspektivy farmakochemie v 21. století

Nové směry výzkumu a vývoje léčiv

návaznost na pokrok molekulární a buněčné biologie (genomika, proteomika)

chemické analytiky i bioanalytiky

výpočetní techniky (QSAR, počítačové modelování)

cílená léčiva, nástup biofarmak

personalizovaná terapie („precizní“ terapie, propojení terapie a diagnostiky)

imunoterapie (odblokování a směřování imunitních buněk)

genová a buněčná terapie

kmenové buňky, tkáňové inženýrství

nanotechnologie

Nové výzvy

civilizační choroby, prodlužování lidského věku, stárnutí populace

vzácná onemocnění, nové choroby, překonávání rezistence

globalizace

Cena za pokrok

růst nákladů na zdravotní péči, snahy o jeho zbrzdění

ATC (anatomicko-terapeuticko-chemická) klasifikace léčiv – hlavní třídy

- A- **A**limentary tract and metabolism (léčiva působící na trávicí trakt a ovlivňující metabolismus potravy)
- B - **B**lood and blood forming organs (léčiva působící na krev a orgány krve tvorby)
- C - **C**ardiovascular system (léčiva působící na kardiovaskulární systém)
- D - **D**ermatologicals (dermatologické přípravky)
- G - **G**enito-urinary system and sex hormones (léčiva působící na pohlavní a močové orgány a pohlavní hormony)
- H - **H** systemic hormonal preparations excluding sex hormones (hormonální preparáty se systémovým účinkem kromě pohlavních hormonů)
- J - **J** General antiinfectives for systemic use (obecně působící antiinfektiva pro systémové použití)
- L - **L** Antineoplastics and immunomodulating agents (protinádorové a imunomodulační látky)
- M - **M**usculo-skeletal system (léčiva působící na svalový a kosterní systém)
- N - **N**ervous system (léčiva působící na nervový systém)
- P - **P** Antiparasitic products, insecticides and repellents (léčiva proti parazitům, insekticidy a repelenty)
- R - **R**espiratory system (léčiva působící na respirační systém)
- S - **S**ensory organs (léčiva působící na smyslové orgány)
- V - **V**arious (různé)

ATC klasifikace – podskupiny

Terapeutické podskupiny

dvouciferná číslovka za písmenem označujícím hlavní skupinu

– nejvíce (16) skupina A: A01 – stomatologické přípravky

A06 – laxativa (projímadla)

A11 – vitaminy atd.

Další jemné třídění - chemické podskupiny

písmena za číslovkou označující terapeutickou podskupinu

čísla za písmeny – označení jednotlivých léčiv

L01 – cytostatika

L01A – alkylující látky

L01AA – analoga dusíkatého yperitu

L01AD – nitrosomočoviny ...

L01B – antimetabolity...

L01X – jiná cytostatika

L01XA – platinová cytostatika

L01XA01 – cisplatina

L01XA02 – karboplatina

stejná léčiva s různými názvy mají stejné číslo ATC klasifikace:

N02BE01 – paracetamol -Evropa, acetaminofen (acetaminophen) - USA

C01CA24 – epinefrin (epinephrin) – Evropa, adrenalin – USA

léky různých výrobců se stejnou léčivou látkou: Apo-enalapril, Berlipril, Enalatin, Enap, Lercaprel, Vasotec...

stejná léčiva používaná v různých indikacích mají odlišnou ATC klasifikaci:

finasterid (inhibitor testosteron- α -reduktasy) – G04CB01 – lék proti benigní hyperplázii prostaty (Proscar)

– D11AX10 – „jiný dermatologický přípravek“ – přípravek proti vypadávání vlasů (Propecia)

Léková legislativa

Vývoj v 20. století:

Nedokonale zkoušené léky (na sobě, členech rodiny), bez řádné kontroly
Tragické události - sulfonamidový „elixír“, thalidomid, protilátka TGN1412,
anxiolytikum portugalské firmy Bial (leden 2017)

⇒ **nutnost změny lékové legislativy**

Léková legislativa:

USA (FDA), pak Evropa (jednotlivé státy, sjednocení evropské legislativy, EMA)
Správné praxe (výrobní – SVP/GMP, laboratorní, klinická, distribuční)

nejsou-li dodrženy zásady SVP při výrobě, nejde o léčivo, ale o chemikálii

Zpřísnění podmínek zkoušení léků - bezpečnost, účinnost

Kontrola jakosti - lékopisy, harmonizace postupů

Registrace léčiv (povolení prodeje)

Farmakovigilance

Nový komunitární zákon EU o léčích: EP – konečný termín: říjen 2005,
ČR: zákon č. 378/2007 Sb. přijat až v listopadu 2007 (17x novelizován,
poslední novela – elektronický předpis – v platnosti od 1.1.2018)

Nezbytnost legislativních opatření a SVP

Náročné požadavky na bezpečnost se promítají do cen léků
ale jinak:



(fotografie z nepovolené výroby léků v Kolumbii)

Farmakologie se zabývá interakcemi mezi léčivem a organismem.

Zahrnuje farmakodynamiku a farmakokinetiku

- **Farmakodynamika** studuje účinky léčiv na organismus (způsob a míru interakce léčiva s cílovými strukturami v organismu a jejich důsledky)
- **Farmakokinetika** studuje osud léčiva v organismu (působení organismu na léčivo ovlivňující jeho koncentraci v místě účinku)

M. Palmer, A. Chan, T. Dieckmann, J. Honek, Biochemical Pharmacology, Wiley, 2012 – zdarma ke stažení na: <http://watcut.uwaterloo.ca/webnotes/Pharmacology/downloads/pharma-book.pdf>

Farmakologický účinek

- hlavní (terapeutický)
- vedlejší (může být využitelný v jiné indikaci, častěji ale bývá nežádoucí)
- léčebný (kurativní)
- zmírňující (paliativní)
- podpůrný (adjuvantní, neoadjuvantní)
- ochranný (preventivní)

Farmakologický účinek má pravděpodobnostní charakter (individuální odchylky u pacientů)

Účinek léčiva a biologická odezva

- Účinek látky vyvolávají interakce jejích molekul s cílovými strukturami organismu, které se odehrávají na molekulární nebo buněčné úrovni.
- Cílovými strukturami nejčastěji jsou biomakromolekuly a buněčné struktury ve vlastním, popř. i cizím organismu (např. v buňce infekčního mikroorganismu)
 - pojem cílová struktura (target) x receptor
- Molekula látky může interagovat s jednou nebo více cílovými strukturami
- Tyto interakce mají za následek biologickou odezvu, která může být příznivá nebo nežádoucí (toxický účinek)
- Léčiva jsou látky, u nichž převažuje příznivý účinek, který lze využít v terapii

A basic introduction to drugs, drug targets, and molecular interactions:

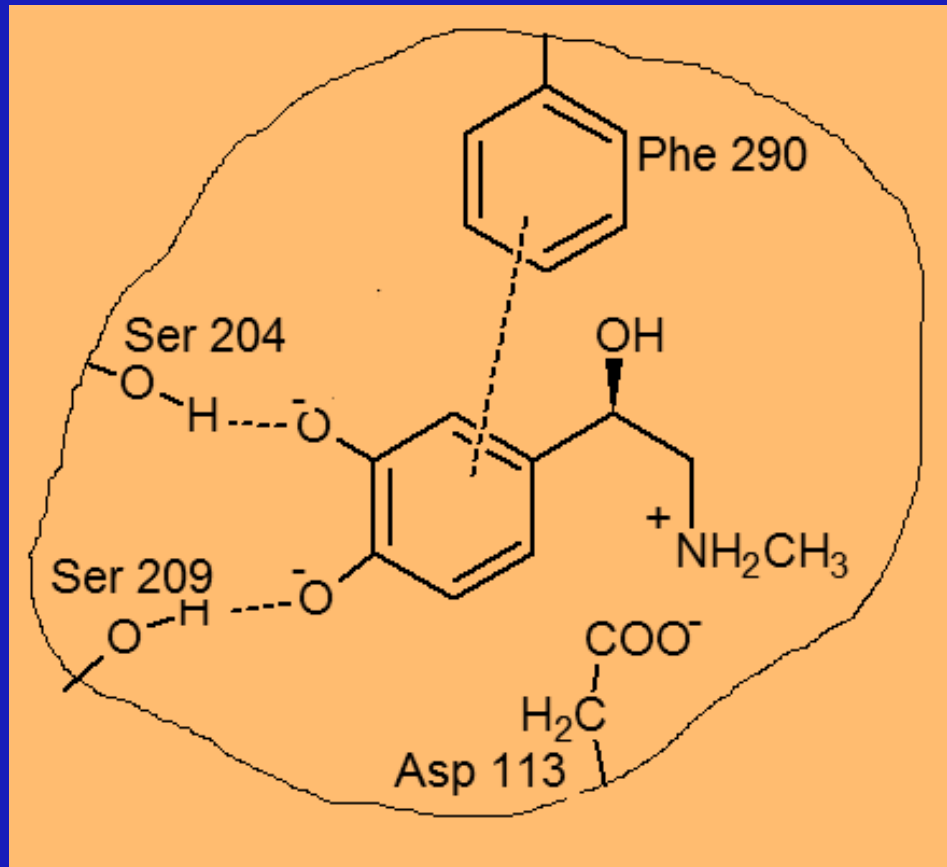
<https://www.youtube.com/watch?v=u49k72rUdyc>

Do interakcí s cílovou strukturou může být zapojeno více funkčních skupin molekuly léčiva.

Typy interakcí :

- iontové - velmi silné (20-40 kJ/mol)
- vodíkové vazby (5-20 kJ/mol)
- halogenová vazba?
- pól-dipól a dipól-dipól (8-20 kJ/mol)
- van der Waalsovské interakce (0,5-5 kJ/mol)
- $\pi - \pi$ interakce
- hydrofobní interakce
- vznik kovalentních/koordinačních vazeb (150-600 kJ/mol)
(alkylační cytostatika, platinové komplexy)

Interakce epinefrinu (adrenalinu) s adrenergním receptorem



Cílové struktury léčiv

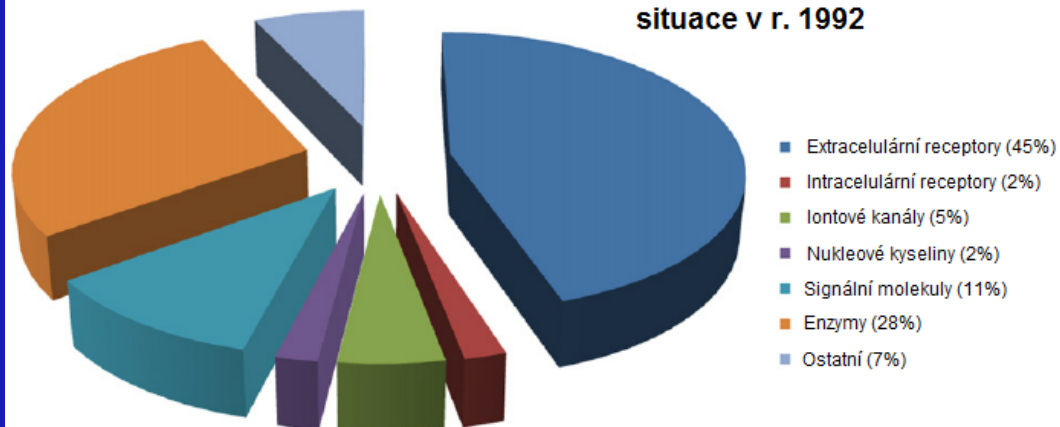
- **Receptory**
- **Agonisté receptorů – přirozené signální molekuly**
Podskupina: mitogenní látky – přirozené nebo i syntetické signální molekuly vyvolávající dělení buněk – růstové faktory, cytokiny
- **Enzymy**
- **Bílkovinné přenašeče (transportéry)**
- **Strukturní bílkoviny (tubulin, aktin, histony, ...)**
- **Nukleové kyseliny (DNA, m-RNA, rRNA, miRNA,)**
- **Lipidy**
- **Sacharidy (glykokonjugáty) na povrchu buněk**
- **Volné molekuly a ionty**

Počet cílových struktur v lidském organismu – ~500 (14.000 – 320-350)

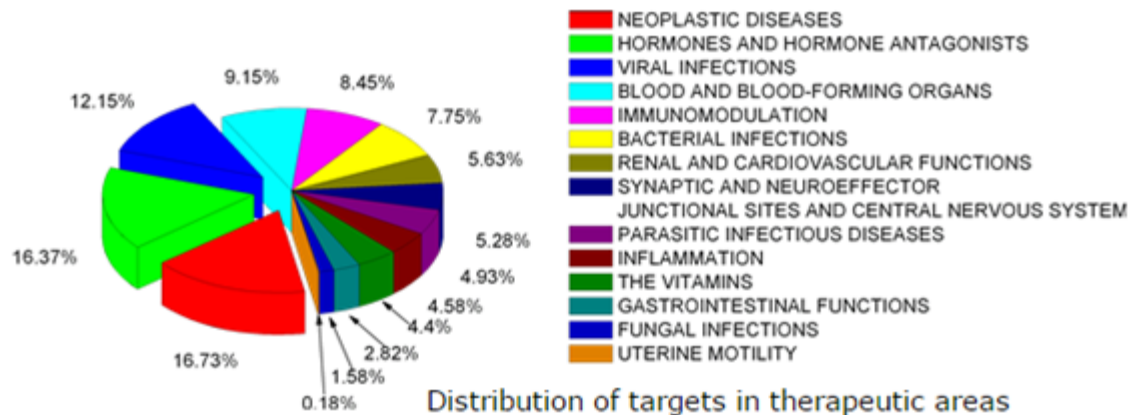
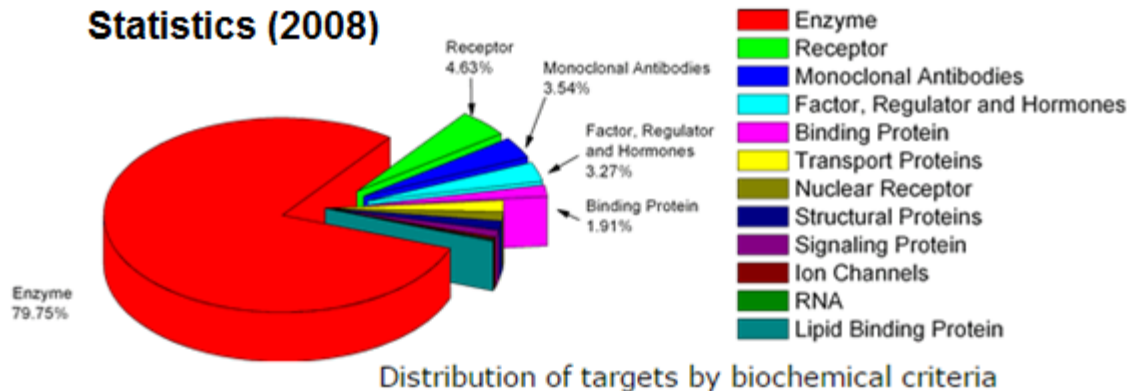
Používaná nízkomolekulární léčiva interagují s cca 300 cílovými strukturami

Hlavní cílové struktury nízkomolekulárních léčiv

situace v r. 1992



Statistics (2008)



Receptory

Buněčné útvary (bílkoviny) interagující se signálními molekulami

Zdroj signálních molekul: endokrinní, parakrinní, autokrinní, kontaktní (synaptický)

**Místo interakce: na povrchu buněk – extracelulární receptory
uvnitř buněk – intracelulární**

Interakce signální molekuly s receptorem vyvolává buněčnou odezvu

Odezva může být v buňce přenášena kaskádou biochemických reakcí

Signál přenášený od receptoru může být v buňce zesílen

Signální molekuly: neurotransmitéry, hormony, růstové faktory atd.

Agonisté: vyvolávají při interakci s receptorem buněčnou odezvu
endogenní – přirozené signální molekuly, exogenní – léčiva

Antagonisté: nevyvolávají při interakci buněčnou odezvu, blokují receptory
pro interakci s agonisty

Agonisté receptorů

Terapeuticky významné skupiny:

Hormony

Mitogeny - zprostředkovávají přenos signálů k růstu a dělení buněk (nejčastěji lymfocytů) pomocí spřažených serin/threoninových proteinkinas (MAP – Mitogen- Activated Proteinkinase)

Růstové faktory: EGF, VEGF, IGF, PDGF, FGF, TGF

Cytokiny

interferony, interleukiny, TNF α – autoimunitní onemocnění

Neurotransmitéry

Lipopolysacharidy bakteriálních stěn (pyrogeny)

Neutralizace agonisty (protilátky, „rozpuštěné receptory“) má stejný účinek jako blokáda receptoru

Typy receptorů

➤ extracelulární (na povrchu buněk)

- iontové kanály otevírané ligandem
- receptory spřažené s G-proteiny
- receptory s enzymovou aktivitou
 - spřažené enzymy: tyrosinkinasy, tyrosinfosforylasy, serin-threoninové kinasy, guanylylcyklasa
- ostatní receptory ovlivňující buněčné funkce
 - aktivace enzymů, startování signalizačních drah, aktivace/blokáda exprese genů
 - receptory pro integriny, pro cytokiny, receptory rozeznávající vzory podoby, receptory kontrolních bodů buněk imunitního systému

➤ intracelulární (nitrobuněčné)

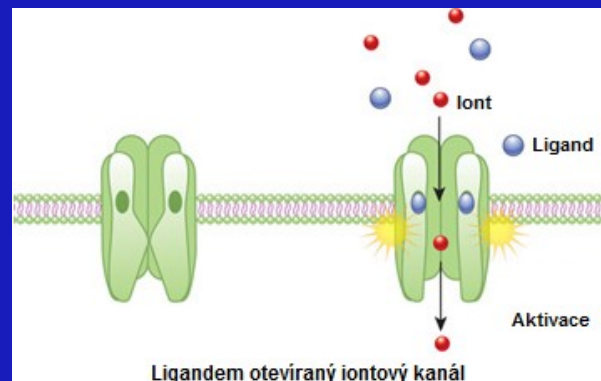
- receptory pro lipofilní molekuly pronikající přes buněčnou membránu nebo pro látky produkované samotnou buňkou
 - receptory pro steroidy (estrogeny, androgeny, progestiny), pro hormony štítné žlázy, pro retinoidy, pro eikosanoidy (prostaglandiny, thromboxany apod.)

Iontové kanály

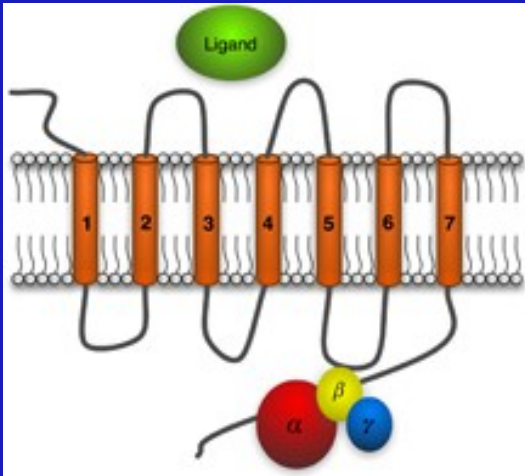
Iont	Průměrná koncentrace	
	Vně buňky	Uvnitř buňky
Na ⁺	150 mM	15 mM
K ⁺	6 mM	150 mM
Ca ²⁺	1,2 mM	0,1 μM
Cl ⁻	9 mM	125 mM

Umožňují průchod iontů přes lipidickou dvojvrstvu buněčné membrány

- Iontové kanály stále otevřené („únikové“ - leak channels) – většinou selektivní pro určitý iont
- Iontové kanály otevírané při změně elektrického náboje na buněčné membráně (napětově řízené)
- Iontové kanály otevírané dalšími fyzikálními podněty (řízené světlem nebo mechanicky)
- Iontové kanály otevírané ligandem (chemicky řízené)



Receptory spojené s G-proteinem (GPCR)



← Schematické znázornění receptoru

GPCR se uplatňují zejména při:

- zprostředkování smyslového vnímání
- přenosu nervového vzruchu
- ovlivňování chování, emocí a nálady
- při imunitní odezvě organismu

Desenzitizace – po dlouhodobé aktivaci receptoru

V lidském organismu je asi 1000 typů GPCR

Přenos signálu od GPCR:

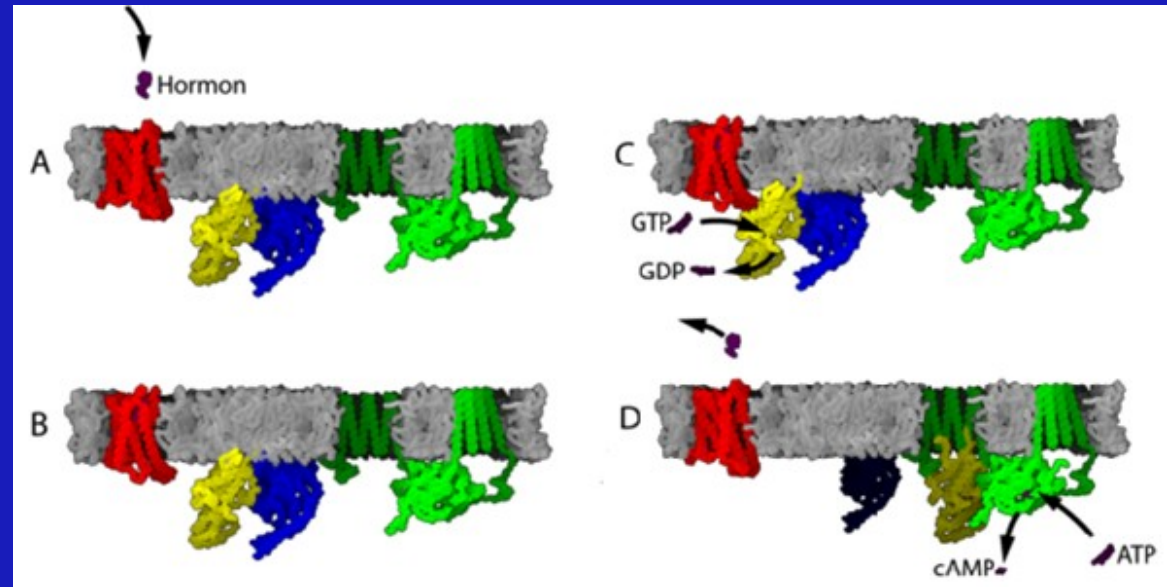
Interakce receptoru s agonistou ⇒
změna konformace receptoru ⇒
změna vazebného místa pro GDP ⇒
GDP uvolněn, váže se GTP ⇒
rozpad G- proteinu ⇒
interakce podjednotky s
adenylátcyklasou ⇒
aktivace adenylátcyklasy ⇒
ATP → cAMP („druhý posel“)
– aktivátor proteinkinasy A

Jiné typy G proteinů:

deaktivace adenylátcyklasy

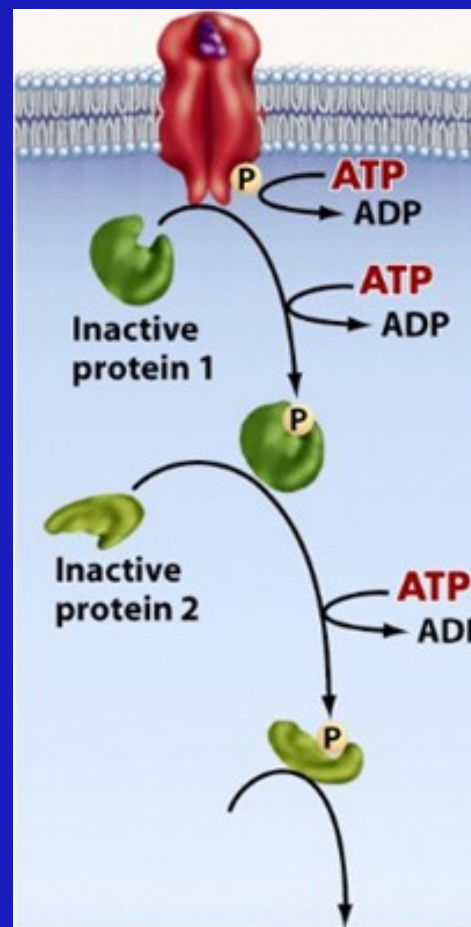
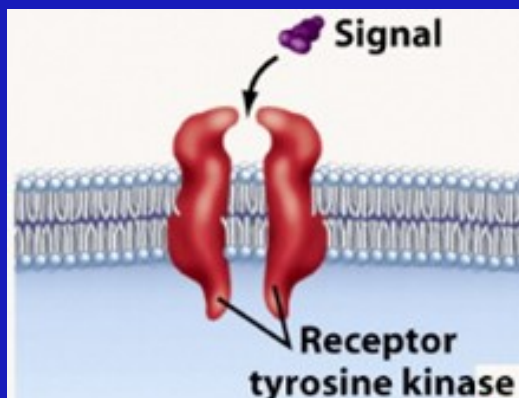
aktivace fosfolipázy C:

fosfatidylinositoldifosfát → IP₃ + DG



Receptory s proteinkinasovou aktivitou

Receptory s tyrosinkinaseovou nebo serin-threoninkinaseovou aktivitou katalyzují fosforylaci na hydroxylových skupinách aminokyselinových zbytků intracelulárních bílkovin, čímž zahajují přenos signálů v buňce



Signální molekula (např. růstový faktor) interaguje s extracelulární částí receptoru. Přitom dojde k dimerizaci receptoru a současně se změní konformace receptorové bílkoviny. Díky této změně mohou být hydroxylové skupiny tyrosinu na intracelulární části receptoru fosforylovány. Fosforylaci je kinasa aktivována a katalyzuje fosforylaci dalších bílkovin v buňce. Kaskádou fosforylačních aktivačních reakcí je pak až do buněčného jádra předáván signál k dělení buňky nebo jiným projevům buňky.

Ostatní extracelulární receptory s katalytickou aktivitou

Receptory s tyrosinfosforylasovou aktivitou

zastavují přenos signálů k buněčnému dělení

Receptory pro natriuretické peptidy

katalyzují přeměnu GTP na cGMP guanylátcyklasou a tím řídí vylučování Na^+ iontů v ledvinách

Receptory pro integriny

zajišťují kontaktní inhibici buněčného dělení (kontaktem s extracelulární matricí nebo okolními buňkami zajišťují integritu tkání)

Receptory rozeznávající podobu (pattern recognition receptors)

zajišťují imunitní obranu organismu rozeznáváním molekul na povrchu patogenních agens a nemocných buněk – aktivace spouští tvorbu cytokinů

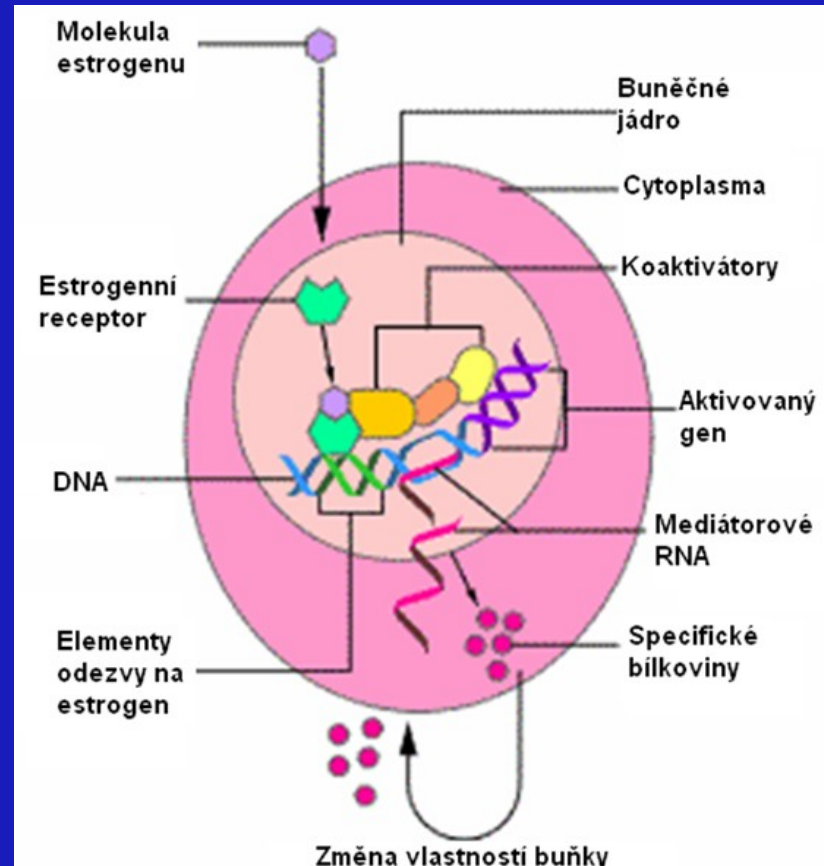
Cytokinové receptory

interakcí s cytokiny zajišťují aktivaci buněk imunitního systému

Receptory imunitních kontrolních bodů (immunity checkpoints)

aktivují nebo naopak deaktivují cytotoxické buňky imunitního systému

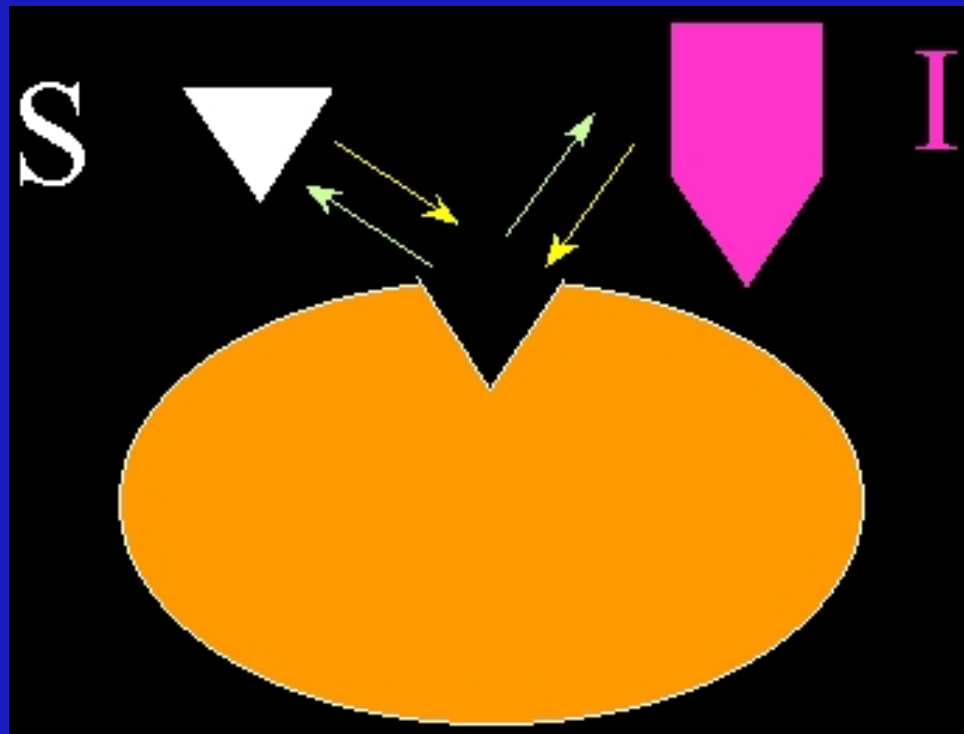
Příklad intracelulárního receptoru: estrogenní receptor



**Interakce látek s estrogenní aktivitou s receptorem →
aktivace transkripce genů regulujících růst a dělení buněk**

Enzymy - kompetitivní inhibice

Inhibitor a substrát soutěží o přístup k aktivnímu místu enzymu

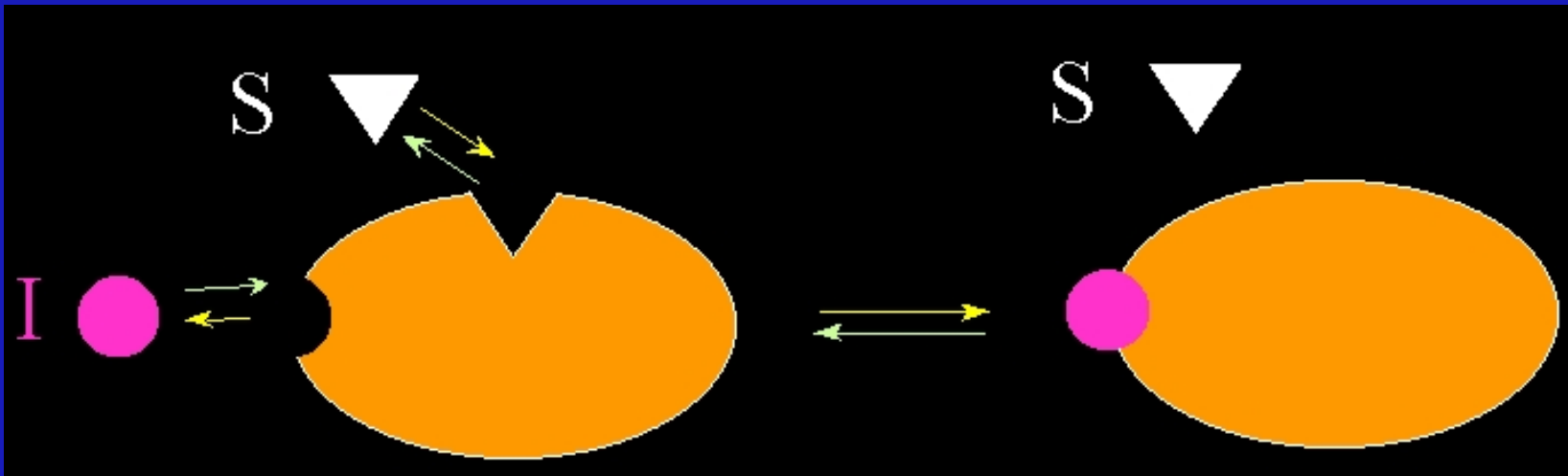


navázání inhibitoru do aktivního místa zastaví reakci katalyzovanou enzymem
přebytkem substrátu může být z aktivního místa enzymu inhibitor vytěsněn

Enzymy - nekompetitivní inhibice

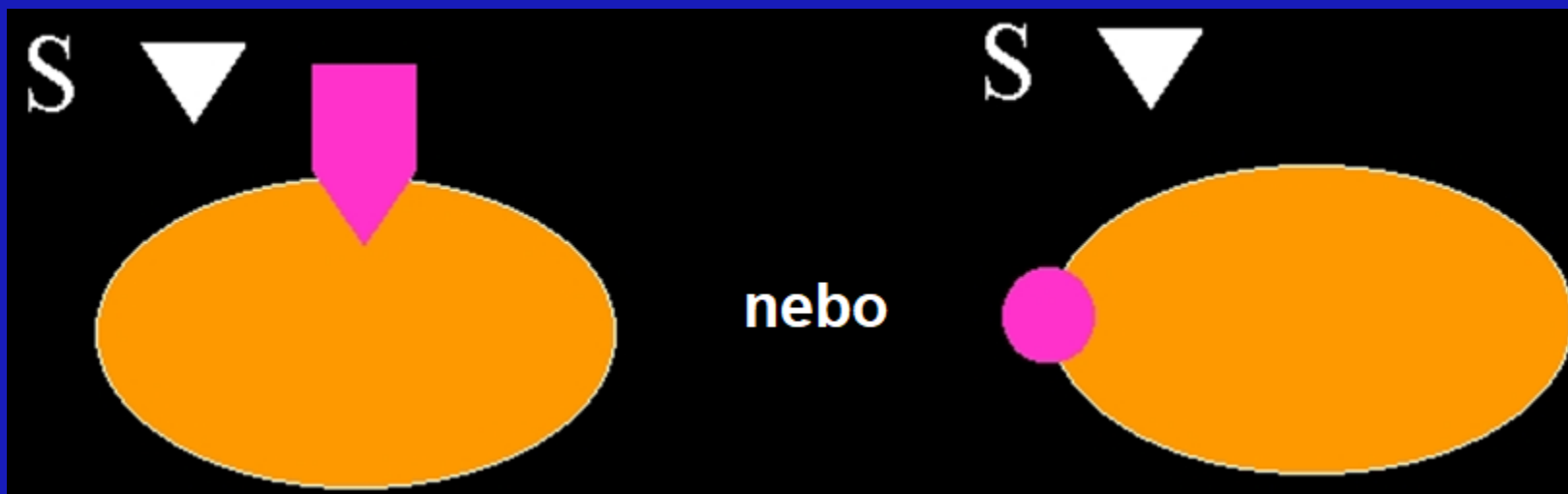
Inhibitor se neváže v aktivním, ale „alosterickém“ místě molekuly enzymu

Po vazbě inhibitoru se změní konformace molekuly \Rightarrow aktivní místo přestane být pro substrát dostupné

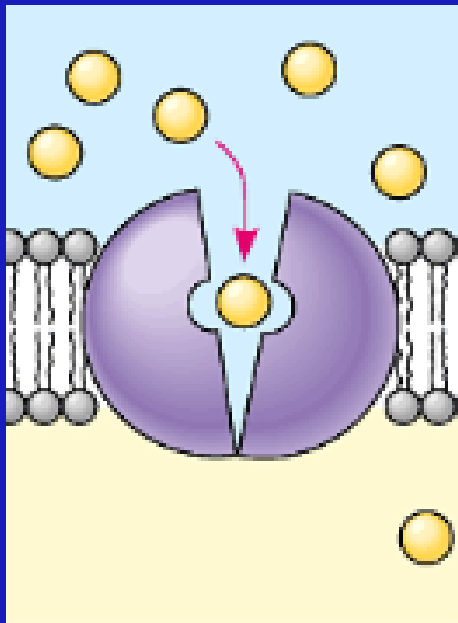


Enzymy - ireverzibilní inhibice

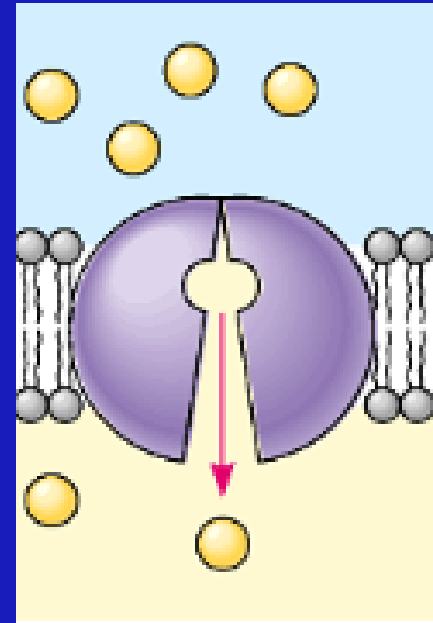
Trvalá blokáda enzymu inhibitorem v aktivním nebo alosterickém místě → **ztráta funkčnosti enzymu**



Bílkovinné přenašeče



konformační změna →



Přenašeče transportující látky do buněk (např. zpětné vychytávání neurotransmitérů), možnost využití přenašečů k transportu léčiv do buňky

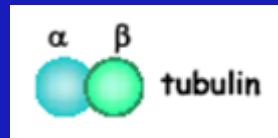
Přenašeče transportující molekuly léčiva ven z buněk (mnohočetná léková rezistence)

Možnosti ovlivnění: potlačení vzniku molekul přenašeče
zablokování dutiny přenašeče
zábrana konformační změny přenašeče

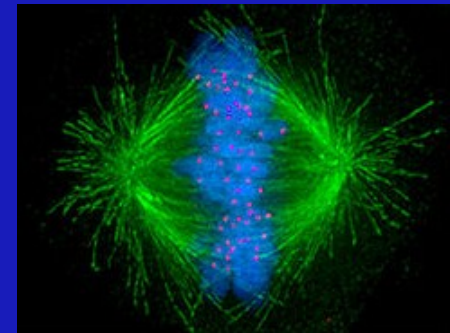
Strukturní bílkoviny

Vytvářejí strukturu buněčných útvarů, buněk a tkání

Tubulin → bílkovina tvořená dvěma podjednotkami, která agreguje na duté trubičky - mikrotubuly



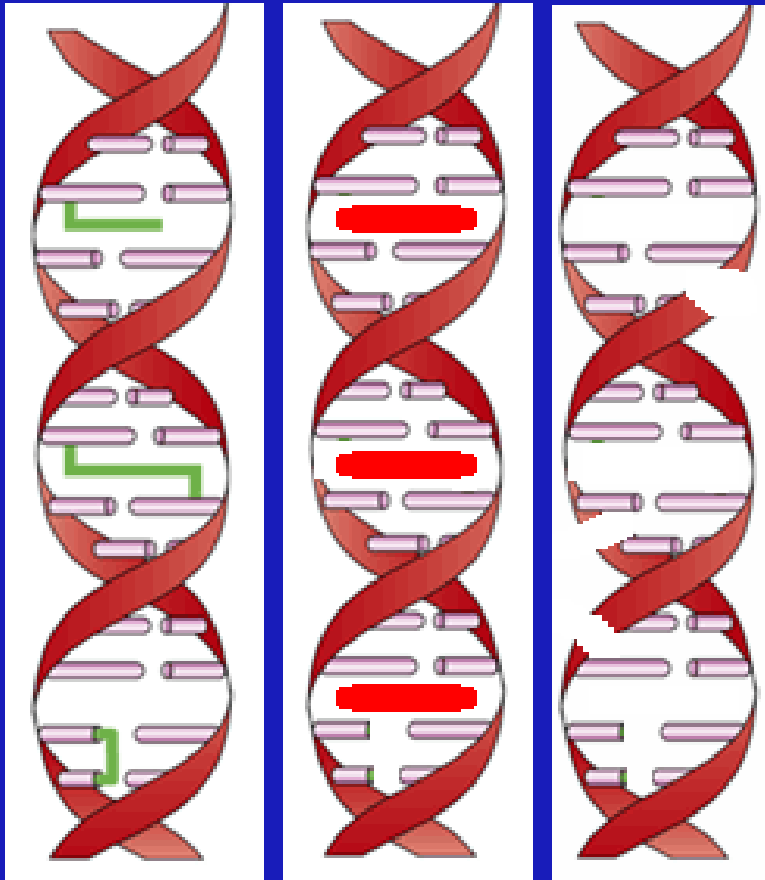
Mikrotubuly se účastní buněčného dělení tím, že vytvářejí „mitotické vřetánko“ zajišťující separaci dvojic chromosomů



**Zabránění dělení buněk: blokování agregace tubulinu na mikrotubuly
blokování depolymerace mikrotubulů na tubulin
po skončení buněčného dělení (mitosy)**

Nukleové kyseliny

mutace, zabránění oprav poškozené DNA, zábrana replikace



Monoalkylace DNA

Sesíťení bifunkčními alkylačními
činidly

Propojení bází ve dvou řetězcích

Propojení bází jednoho řetězce

Interkalace – zábrana replikace a translace

Přerušování řetězců DNA

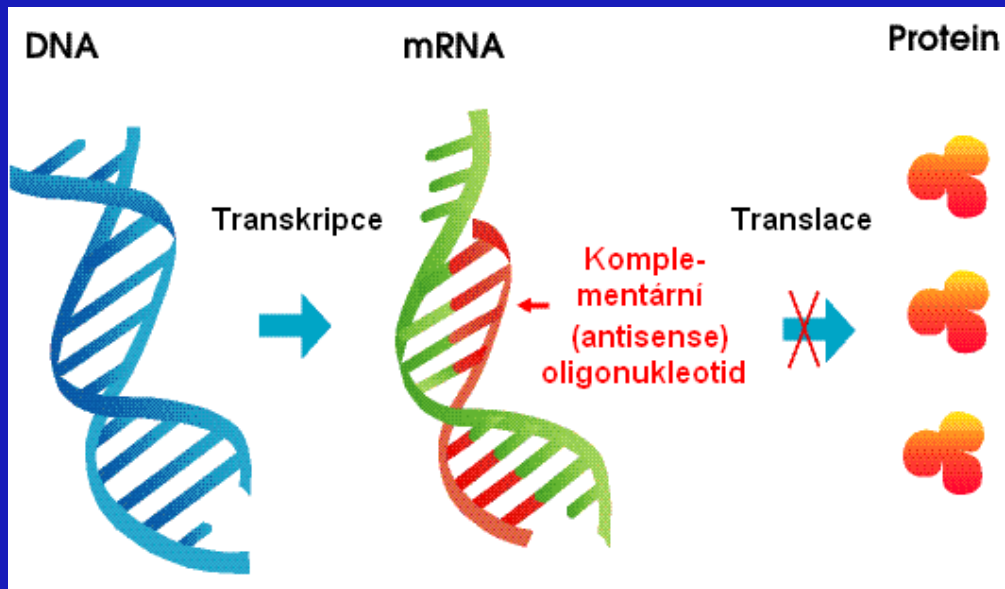
Zábrana oprav poškozené DNA

Inhibice topoisomeras

Inhibice telomerasy

Nukleové kyseliny

Blokování DNA nebo mRNA – zábrana transkripce a translace Komplementární oligonukleotidy



siRNA - podílejí se na štěpení mRNA komplexem RISC

miRNA - blokují translaci (i bez rozštěpení mRNA)

antagomiry (anti-miR) – blokují miRNA, miRNA „houby“

lncRNA (účast na regulaci transkripce?)

Interakce s ribosomální RNA – blokování biosyntézy bílkovin

Ostatní cílové struktury léčiv

Signální molekuly – agonisté receptorů

blokování agonisty má stejný účinek jako zablokování receptoru

Lipidy - buněčné membrány

anestetika

(zvýšení fluidity membrán - narušení přenosu signálů z vnějšího prostředí do buňky)

některá antibiotika a antimykotika

vytváří spirálové struktury procházející buněčnou membránou, které umožňují průstup polárních látek

vankomycin - blokuje tvorbu buněčných stěn bakterií

Sacharidy - (glykoproteiny na povrchu buněk a glykolipidy buněčných stěn – antigenní determinanty)

protilátky (polyklonální, monoklonální), vakciny

léčiva interagující s adhezními glykoproteiny

Volné molekuly a ionty

vychytávání žlučových kyselin (snižování množství cholesterolu)

antidota (zneškodňování toxických látek)

chelatající látky (odstraňování kovových iontů z organismu)

Afinita léčiva k cílové struktuře

Mírou afinity je disociační konstanta komplexu léčivo-cílová struktura

Účinek závisí na počtu obsazených cílových struktur (Clarkův model)



Dávka – podprahová

terapeutická

toxická → letální

terapeutické rozmezí

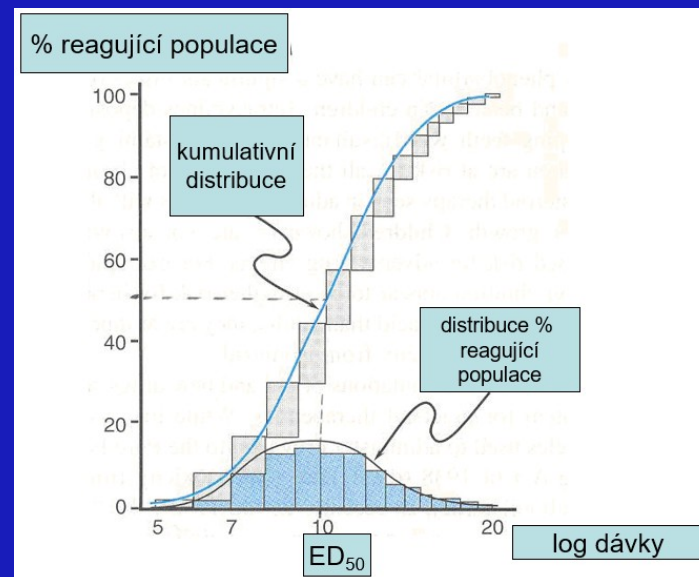
(obvykle mikro- až nanomolární koncentrace)

Statistický charakter farmakologických zákonitostí

Individuální rozdíly

- **genový polymorfismus**
- **různý počet kopií genů**
(⇒ receptorů, enzymů, ...)
- **epigenetická variabilita**

⇒ **individualizovaná terapie**

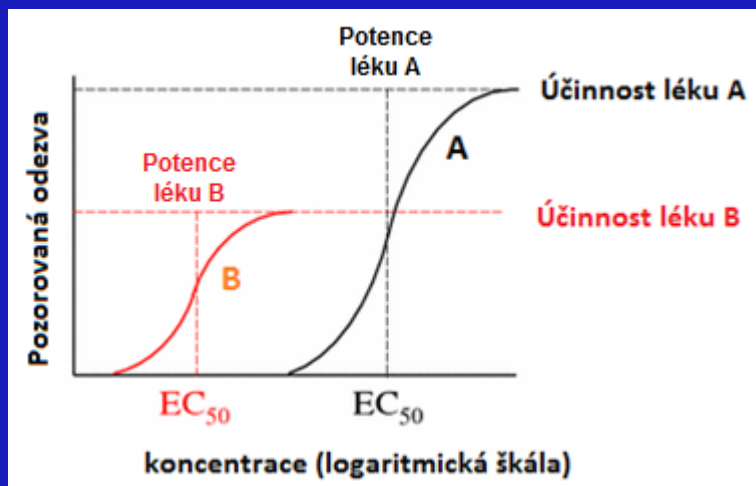


Srovnání účinnosti různých léčiv

Clarkův model - účinek určuje obsazenost cílové struktury ligandem (léčivem) – je-li plně obsazena, pak se účinek již nezvyšuje

Další modely účinnosti:

Ariens, Stephenson, Paton, model dvou stavů, model ternárního komplexu



Afinita léčiva k cílové struktuře – disociační konstanta komplexu – závisí na kompatibilitě prostorové stavby cílové struktury a léčiva

Vnitřní aktivita (intrinsic activity) – Ariens / **Účinnost (efficacy)** – Stephenson: relativní schopnost komplexu léčiva s cílovou strukturou vyvolat biologickou odezvu. Mírou účinnosti je intenzita maximální biologické odezvy zjišťovaná na základě měření vhodného ukazatele (např. doby do vymizení příznaků onemocnění)

Potence (síla, potency) léčiva – schopnost vyvolat biologickou odezvu, která závisí na účinnosti i afinitě. Mírou je koncentrace léčiva, která vyvolá 50% max. odezvy. Čím je tato koncentrace nižší, tím je potence léčiva vyšší. **Potence závisí na prostorové stavbě cílových struktur i na jejich množství**