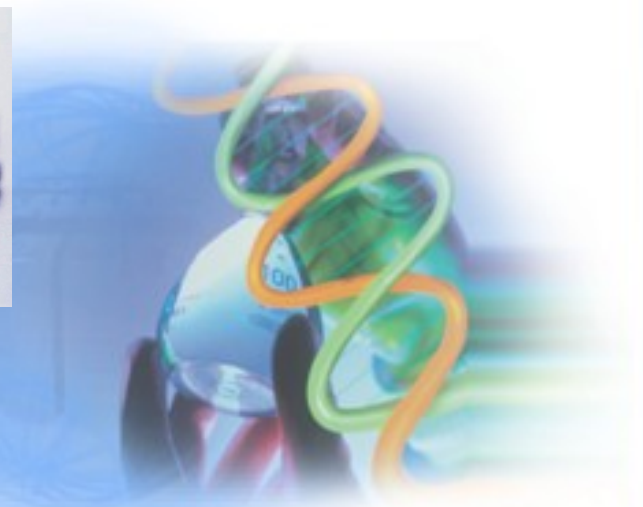


# C7188 Úvod do molekulární medicíny 7/12



## MOLEKULÁRNÍ FARMAKOLOGIE I



**Ondřej Slabý, Ph.D.**  
*Masarykův onkologický ústav  
CEITEC  
Lékařská fakulta Masarykovy univerzity*



## Příklady z historie a základní pojmy farmakologie



1897 Felix Hoffmann, chemik, který pracoval pro německou firmu Bayer, vyrobil derivát kyseliny salicylové esterifikací jedné hydroxyskupiny.

Rozvoj farmakologie

1964 dvojí účinek adrenalinu

**beta-blokátory** –

propranolol – James W. Black

1975 antagonist

**H<sub>2</sub>-receptoru** – cimetidin

James W. Black

1988 – Nobelova cena

**THALIDOMIDOVÁ TRAGÉDIE**

**1951-56 (10tis dětí)**

**Ne v USA**

**Náhoda ve vývoji léčiv**

penicilin, chlorpromazin, viagra

NCE, me too drugs, generika

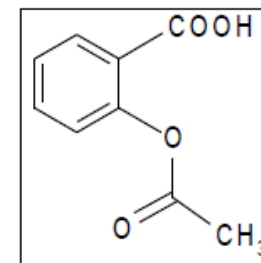
Přestože konkrétními léčivy se zabývá až speciální část farmakologie, měli byste se již teď seznámit s prvním syntetickým a doposud nejúspěšnějším lékem všech dob. Je jím kyselina acetylsalicylová.

Vzniká acetylací kyseliny salicylové, což je složka listů a kůry vrby (Salix). Má silné protizánětlivé účinky, snižuje teplotu a tlumí bolest. Má ovšem nežádoucí účinky na žaludeční sliznici a ve vysokých dávkách může vyvolat i závažnou otravu. Je to dodnes jedno z nejvíce předepisovaných léčiv na světě a slouží jako srovnávací standard pro jiné podobné látky.

1. **chemický název:** kyselina 2-acetoxybenzoová

*sumární vzorec:* C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>

*strukturní vzorec:*



2. **generický název:** kyselina acetylsalicylová

3. **internacionální nechráněný název:** acidum acetylsalicylicum

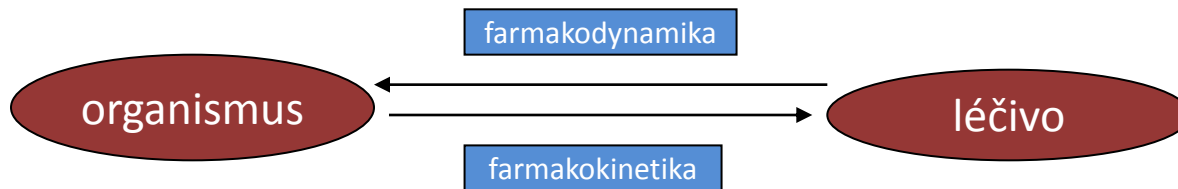
4. **lékopisný název:** Acidum acetylsalicylicum

5. **obchodní názvy:** ASPIRIN®, ACYLPYRIN®, ANOPYRIN® a mnohé|další

## Příklady z historie a základní pojmy farmakologie

### Definice

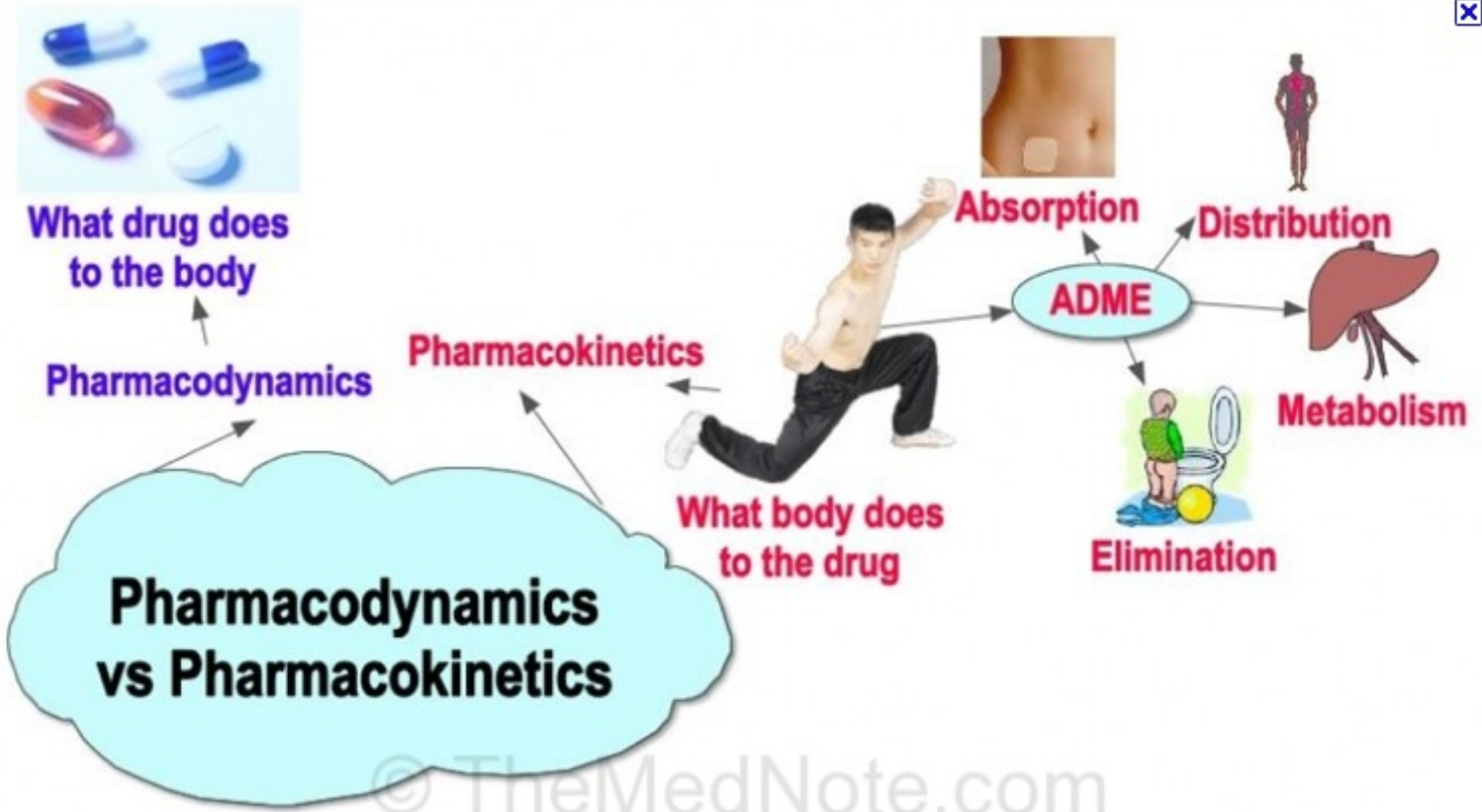
„farmakologie je věda zabývající se interakcí chemické látky (léčiva) s živým organismem“



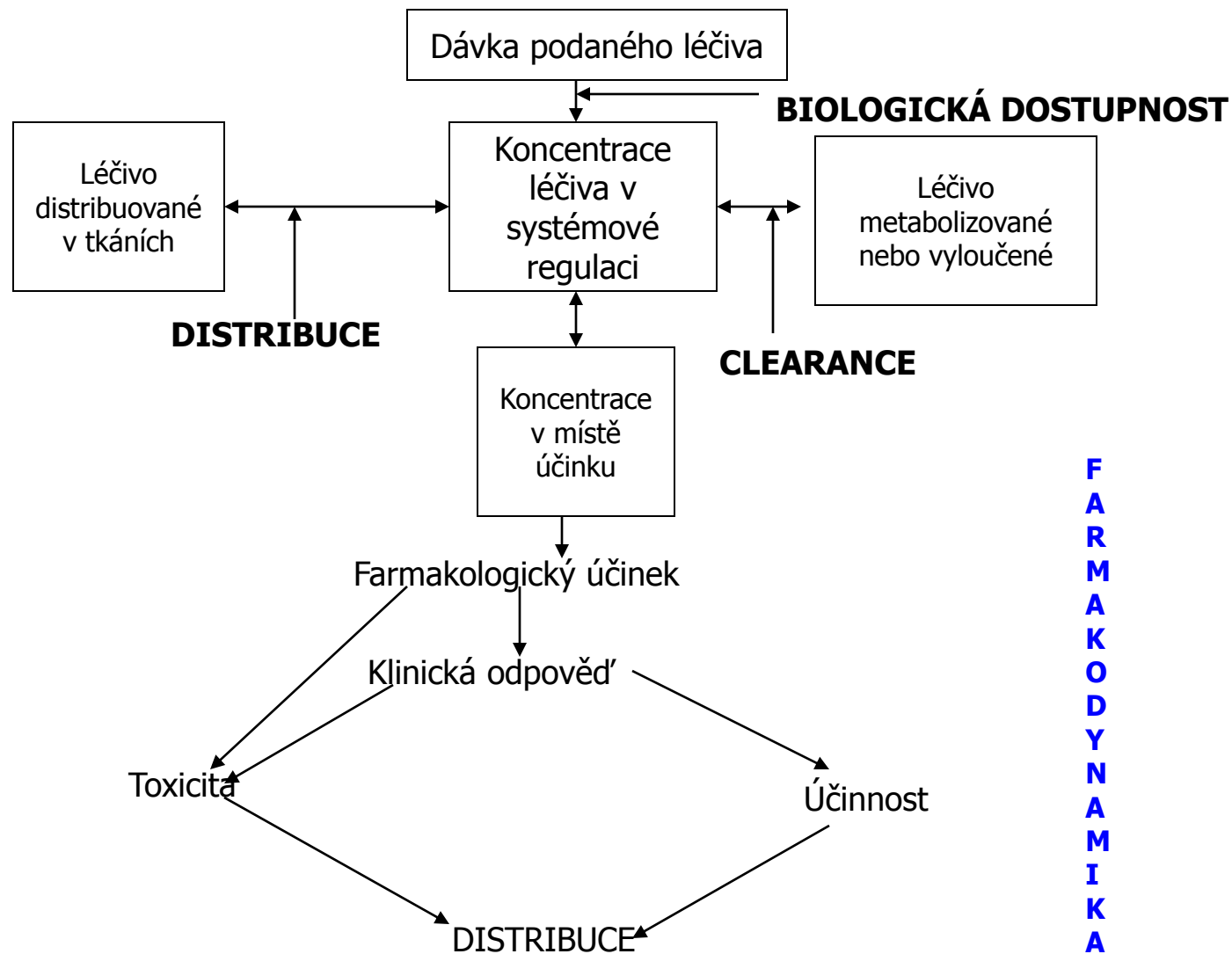
**FARMAKOKINETIKA** → řecky farmakon = lék, řecky kinein = pohybovat  
zkoumá osud léku v organismu (působení organismu na lék), tj. vstřebávání (**absorce**), rozdělování v jednotlivých tkáních (**distribuce**), přeměnu na účinné a/nebo neúčinné látky (**biotransformace/metabolismus**) a vylučování (**eliminace**)  
**-ADME.**

**FARMAKODYNAMIKA** → řecky farmakon = lék, řecky dynamis = síla,  
zabývá se účinkem a mechanismem účinku léčiv i nežádoucích

# Příklady z historie a základní pojmy farmakologie



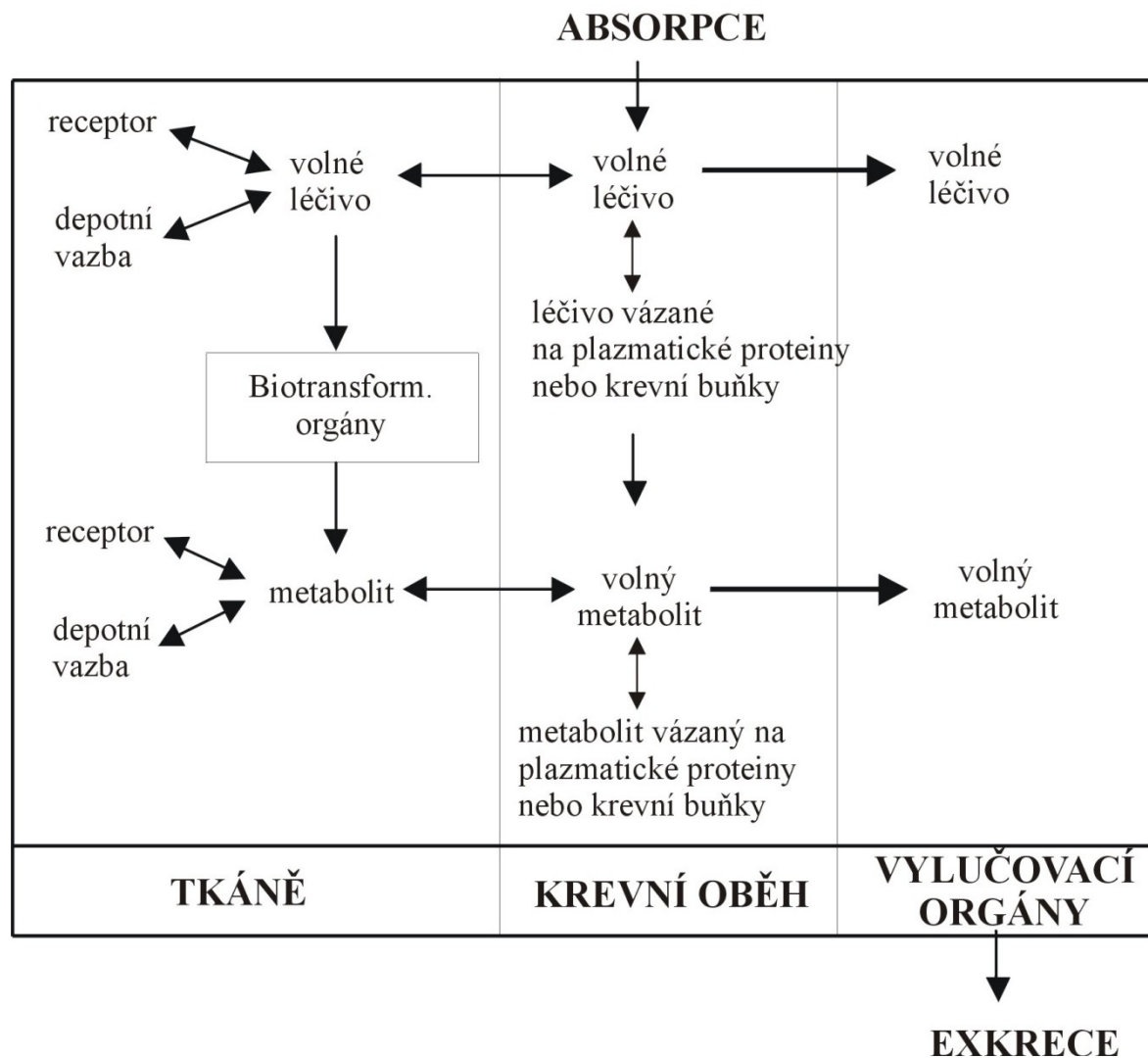
## Mechanismus působení (action) léčiv



F  
A  
R  
M  
A  
K  
O  
K  
I  
N  
E  
T  
I  
K  
A

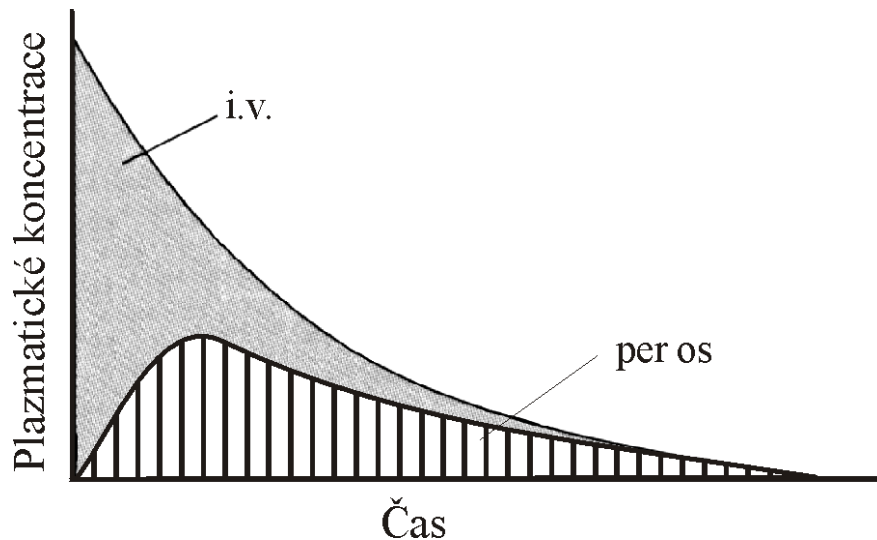
F  
A  
R  
M  
A  
K  
O  
D  
Y  
N  
A  
M  
I  
K  
A

# Farmakokinetika



# Farmakokinetika

**Absorpce** - průnik rozpuštěného léčiva z místa podání do krve – nutná pro **celkový účinek - systémový**



**enterální** (do trávicího ústrojí):

per os (ústy)

per rectum (do konečníku)

**parenterální** (s obejitím střeva):

intravenózní - i.v.

intraarteriální - i.a.

intramuskulární - i.m.

subkutánní - s.c.

sublinguální

na kůži

na nosní sliznici

inhalační

## Farmakokinetika

### Enterální podání

Účinek nastupuje do **30** minut.

modifikující faktory:

- pH žaludku, enterosolventní obal
- **současně požitá strava**
- motilita GIT
- **stav GIT—žaludeční kyselina,**

žlučové kyseliny,

pankreatické a střevní šťávy

- **stav jater - městnání ve v. portae**

**efekt prvního průchodu –**

**desintegrace, desagregace, disoluce**

### Per rectum (čípky)

účinek nastupuje do **15** minut

jak pro místní účinek, tak pro systémový

léková forma nesmí dráždit sliznici rekta,

### Intravenózní (i.v.) - injekce, infúze

účinek nastupuje do **1-2** minut

- znamená, že se téměř ihned všechno podané léčivo dostává do žilního a vzápětí rychle i do tepenného krevního oběhu - **odpadá fáze**

**absorpce**



# Farmakokinetika

## Distribuce

průnik léčiva s krve do tkání je dynamický děj:

**rychlost** - která závisí na vazbě,

průniku přes biomembránu, průtoku orgánem

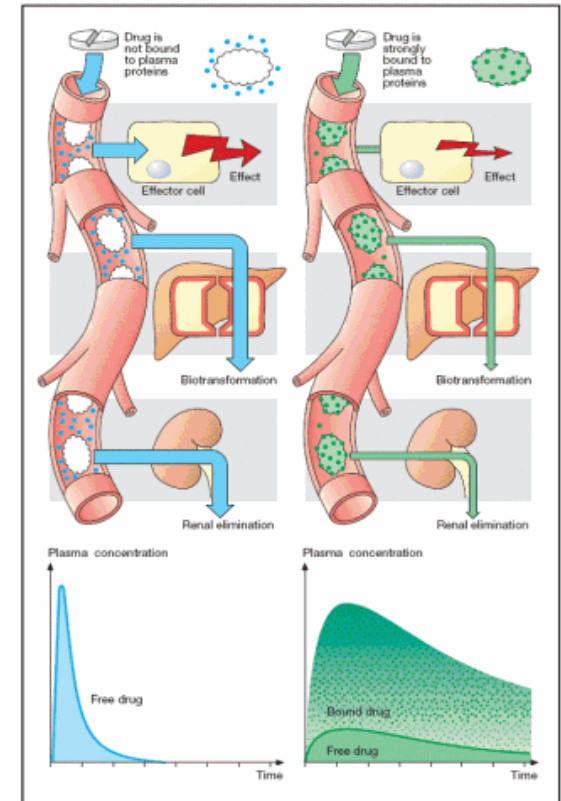
**stav** - distribuční rovnováha, kdy se vyrovnají

podíly volných frakcí léčiva v plazmě a ve tkáních

**Distribuční objem-V<sub>d</sub>** – hypotetický poměr mezi množstvím

léčiva v organismu a dosaženou plazmatickou

koncentrací



## Farmakokinetika

### Eliminace léčiv z organismu

### Biotransformace - metabolismus

Procesy probíhající převážně v játrech, ale i v ledvinách a jiných tkáních těla.

#### Enzymatické procesy

biodegradace

bioaktivace (prodrug)

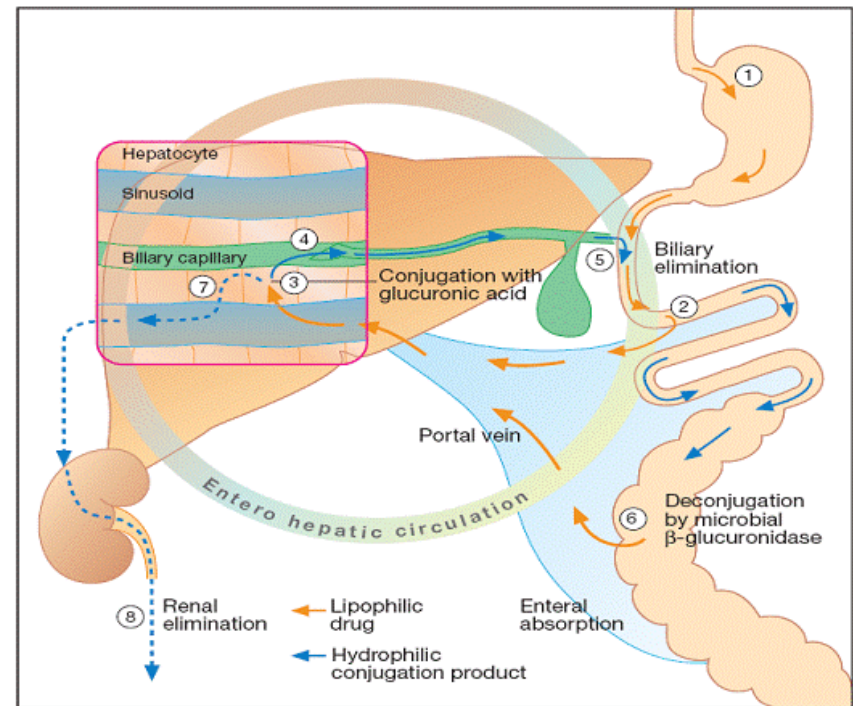
enalapril-enalaprilát  
kodein-morfin

**1. Fáze:** oxidace, hydrolýza –

je zachována určitá liposolubilita

**2. Fáze:** konjugace –

látky se stávají rozpustné ve vodě.



**Reakce I. fáze** (tab. A) představují *oxidaci* za přítomnosti CYP<sub>450</sub>, *redukci* a *hydrolýzu* aj., nebo jsou na CYP<sub>450</sub> nezávislé. Molekula látky se zmenšuje.

**Reakce II. fáze** (tab. B) jsou děje vedoucí ke *konjugaci* molekuly léčiva s kyselinou glukuronovou, sírovou, acetátem, glutationem aj. S výjimkou acetátů vznikají polární metabolity, tj. rozpustné ve vodě, které se snadno vylučují zejména glomerulární filtrací. Některé z nich (např. glukuronidy) se navíc sekretují do moče aktivním transportem ledvinnými tubuly. Molekula látky se zvětšuje.

| A. reakce I. fáze                       | Typické substráty                    | B. reakce II. fáze            | Typické substráty                         |
|---|--------------------------------------|-------------------------------|---|
| <b>Oxidace dependentní na CYP450</b>    |                                      | Glukuronidace                 | Acetaminofen, morfin, diazepam, digitoxin |
| Hydroxylace                             | Barbituráty, amfetaminy, fenytoin    | Acetylce                      | Sulfonamidy, izoniazid, klonazepam        |
| N-dealkylace                            | Morfin, kofein, teofylin             | Konjugace s glutationem       | kyselina etakrynová                       |
| O-dealkylace                            | kodein                               | Konjugace s glycinem          | kyselina salicylová                       |
| N-oxidace                               | Acetaminofen, nikotin                | Konjugace s kyselinou sírovou | metyldopa, acetaminofen                   |
| S-oxidace                               | Tioridazin, cimetidin, chlorpromazin | Metylace                      | adrenalin, noradrenalin, dopamin          |
| Deaminace                               | diazepam                             |                               |   |
| <b>Oxidace ne dependentní na CYP450</b> |                                      |                               |   |
| Oxidace aminů                           | adrenalin                            |                               |   |
| Dehydrogenace                           | etanol                               |                               |   |
| Redukce                                 | Chloramfenikol, naloxon, dantrolen   |                               |   |
| <i>Hydrolýza:</i>                       |                                      |                               |   |
| hydrolýza esterů                        | Prokain, acylpyrin, klofibrát        |                               |   |
| hydrolýza amidů                         | Prokainamid, lidokain, indometacin   |                               |   |

## Farmakodynamika - Mechanismy působení léčiv

- I. **Nespecifické, fyzikálně chemické působení léčiv**
- II. **Specifické působení léčiv**
  - cílové struktury specifického působení
    1. receptory
    2. iontové kanály
    3. enzymy
    4. transportní (přenašečové; kariérové) systémy
    5. jiné struktury

# Farmakodynamika

## Nespecifické, fyzikálně-chemické působení léčiv

### Látky působící osmotickými vlastnostmi

- působí tak látky samy neprostupující přes buněčné membrány, které jsou však prostupné pro vodu (mannitol)

### Látky ovlivňující acidobazickou rovnováhu

- příkladem mohou být antacida, látky měnící pH moče (např. acidifikující sůl – chlorid amonný - při otravě amfetaminy)

### Látky působící oxido - redukčními vl.

- některá desinficiencia (např. peroxid vodíku) působí jako oxidující látka, methylenová modř se pro své redukující schopnosti používá k léčbě methemoglobinémie, expektorancia typu N-acetylcysteinu působí redukcí disulfidických můstků glykoproteinů hlenu

### Adsorbencia

typickým příkladem látky s velkým povrchem vázajícím (adsorbujícím) jiné látky, toxiny, apod. je adsorpční (živočišné; aktivní) uhlí

### Surfaktanty, detergentia

ovlivňují povrchové napětí membrán buněk, používají se jako desinficiencia a antiseptika (mýdla, benzyldodecinium bromid, carbethopendecinium bromid aj.)

## Farmakodynamika

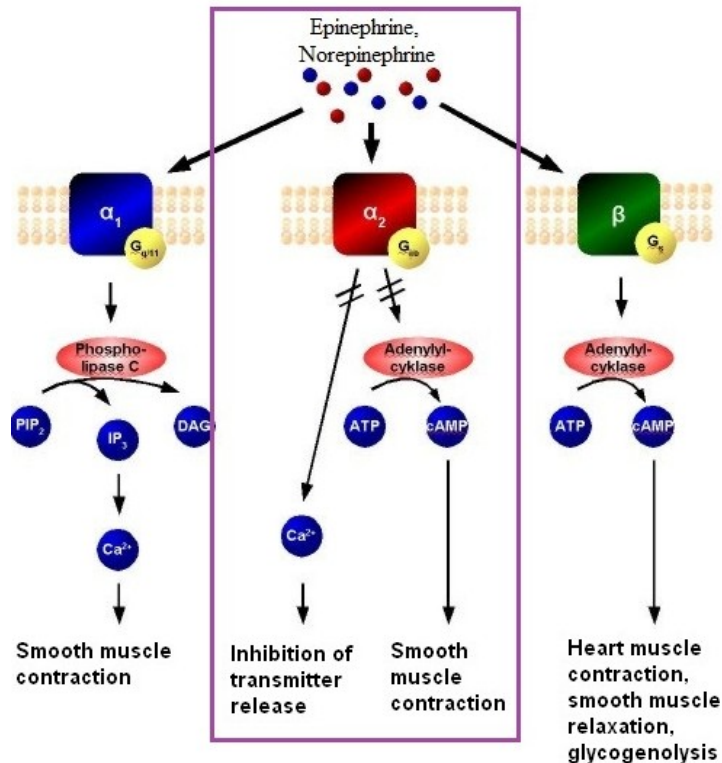
### Specifické působení léčiv

působení naprosté většiny léčiv není založeno pouze na jejich fyzikálně-chemických vlastnostech

→ je podmíněno schopností vázat se specificky na určitou makromolekulární strukturu tkání; tyto struktury „rozpoznávají“ molekuly léčiv s přísně určeným chemickým uspořádáním, včetně prostorové konfigurace

→ stereospecifické působení

## Klasické cílové struktury specifického působení léčiv



1. receptory
2. iontové kanály
3. enzymy
4. transportní (přenašečové; kariérové) systémy
5. jiné struktury

# 1. Receptory

Receptory jsou buněčné makromolekuly, které jsou spojeny přímo a specificky s přenosem chemického signálu uvnitř a mezi buňkami; spojení hormonu, neurotransmiteru, léčiva či druhého posla („messenger“) s příslušným receptorem vede ke změně buněčné funkce

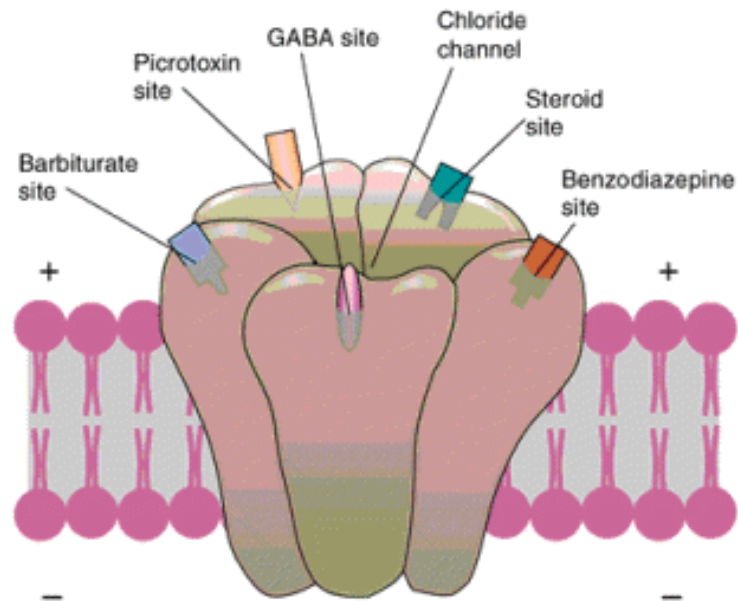
| Kód  | Třída                                |
|------|--------------------------------------|
| 1.0. | receptory spojené s iontovými kanály |
| 2.0. | receptory spjaté s G-proteiny        |
| 3.0. | receptory s enzymovou aktivitou      |
| 4.0. | receptory regulující transkripci     |

Tabulka zobrazuje základní třídy receptorů



## Receptory spřažené s iontovými kanály (ionotropní receptory)

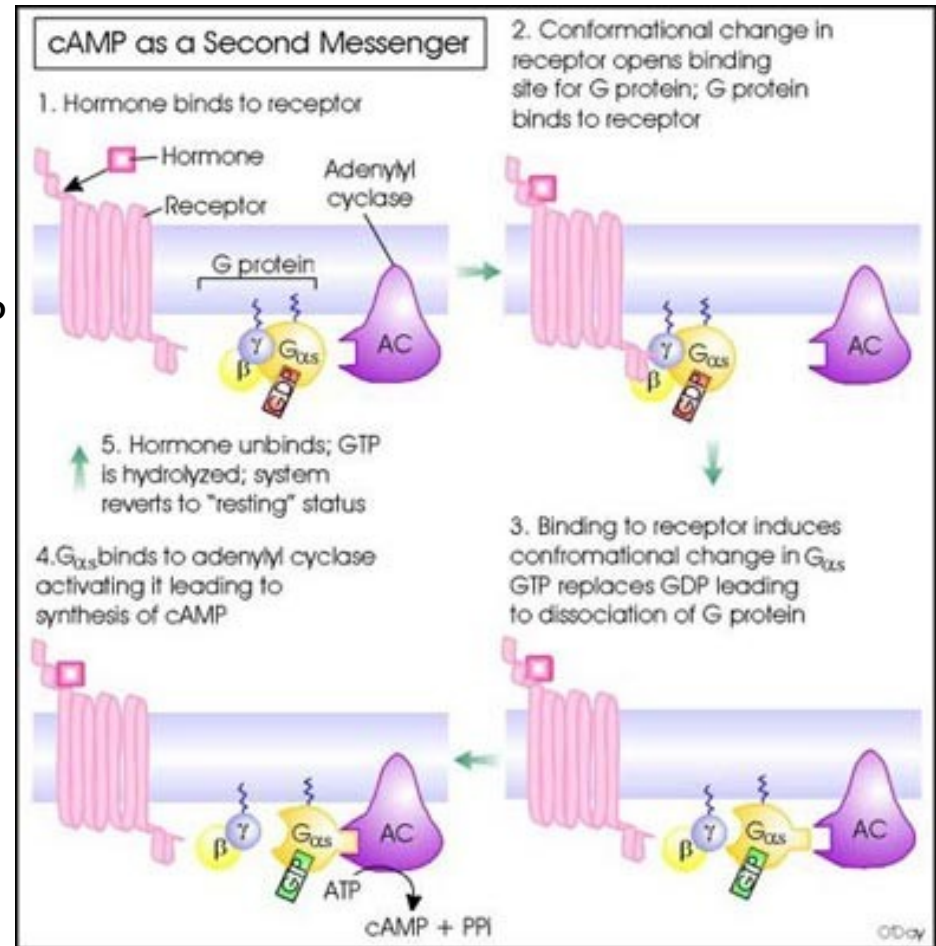
- typické pro rychle působící neurotransmitery: (*excitační* – nikotinové, glutamátové rec., *inhibiční* GABA<sub>A</sub> rec.)
- rychlá odpověď (řádově *ms*)
- jiné příklady: 5-HT<sub>3</sub> rec. → antagonisté → antiemetika (ondansetron, granisetron) → blok 5-HT<sub>3</sub>; receptory pro glycin podobné GABA<sub>A</sub> rec.



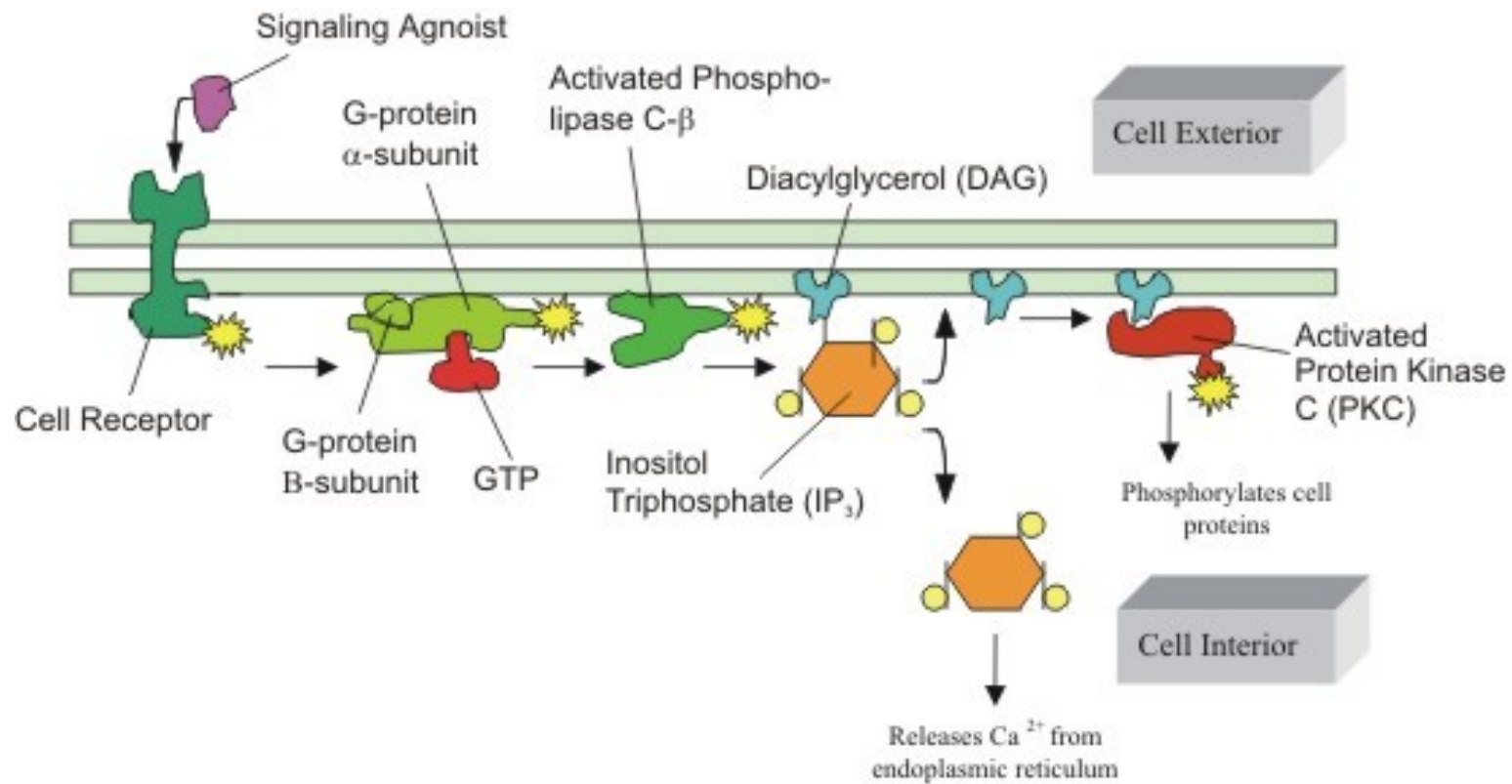
## Receptory spjaté s G-proteiny (metabotropní)

Gs

- název odvozen od skutečnosti, že váží GDP nebo GTP
- funkce G-proteinů
- tři základní typy G-proteinů:
  - $G_s$ : systém adenylátcykláza/cAMP
  - $G_q$ : systém fosfolipáza C /inositolfosfatidy
  - $G_i$ : systém iontových kanálů



# Gq



## příklady $G_s$

- $\beta$ -adrenergní
- podskupina  $D_1$  dopaminových receptorů - zahrnuje  $D_1$  a  $D_5$
- histaminové  $H_2$  receptory (žaludeční sliznice, srdce, hladký cévní sval)
- odpověď se dostavuje řádově v *sec* (platí pro G-proteinové receptory obecně)

## příklady $G_q$

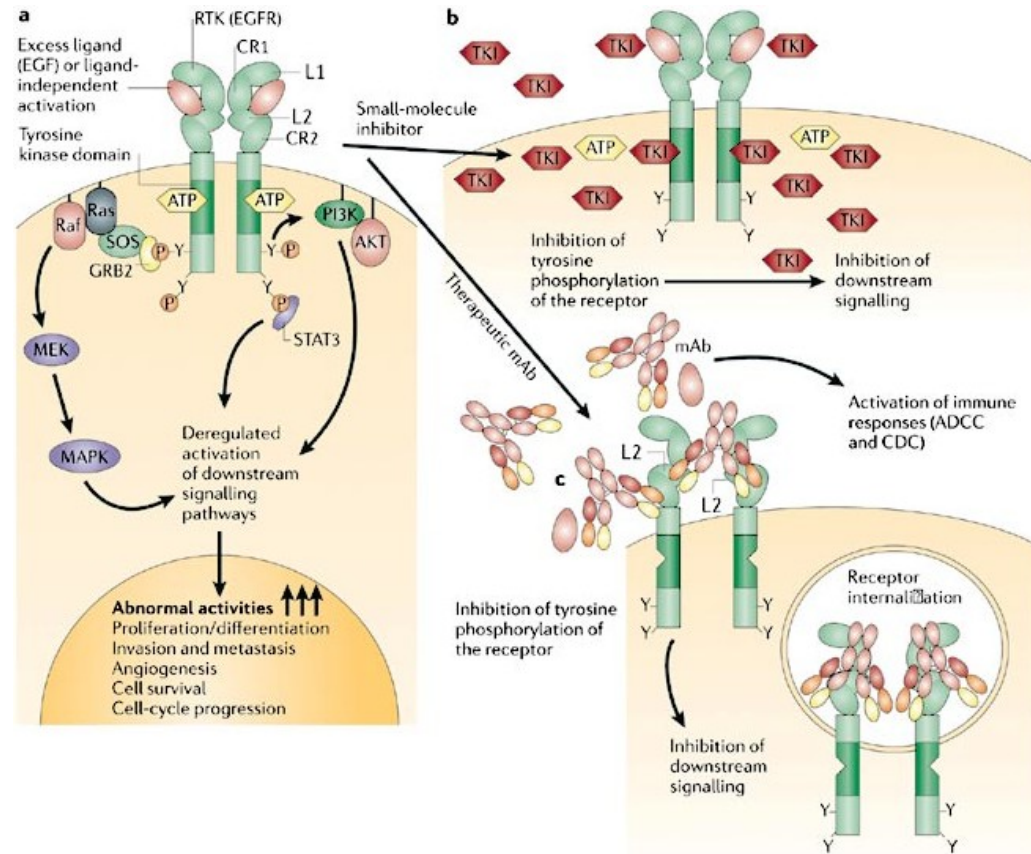
- $\alpha_1$ -adrenergní receptory
- některé metabotropní receptory excitační aminokyseliny glutamátu → spojeny s tvorbou  $IP_3$  → a excesivním uvolněním vápníku, což může přispívat k excitotoxicitě Glu (= navození neuronální smrti)
- histaminové  $H_1$  receptory (hladké svaly bronchů, střeva, endotelové buňky) → vasodilatace, ↓ TK, ↑ permeability cév, edém

## příklady $G_i$

- muskarinové receptory Ach v srdci ( $M_2$ ), opioidní receptory ( $\mu$ -rec.)
- podskupina  $D_2$  receptorů – zahrnuje  $D_2$ ,  $D_3$  a  $D_4$  rec.; tato podskupina zprostředkovává známé účinky DA (agonisté – dopamin, apomorfin, bromocriptin; antagonisté – neuroleptika), cannabinoidní receptory  $CB_1$  a  $CB_2$

## Receptory spojené s enzymovou aktivitou

- jsou spojeny s tyrozinkinázovou aktivitou
- Především receptory **pro růstové faktory**, interleukiny, insulin aj.,
- receptor pro atriální natriuretický peptid (ANP) je spřažen s guanylátcyklásovou aktivitou
- odpověď řádově v *min*



## Receptory regulující transkripci (jaderné receptory)

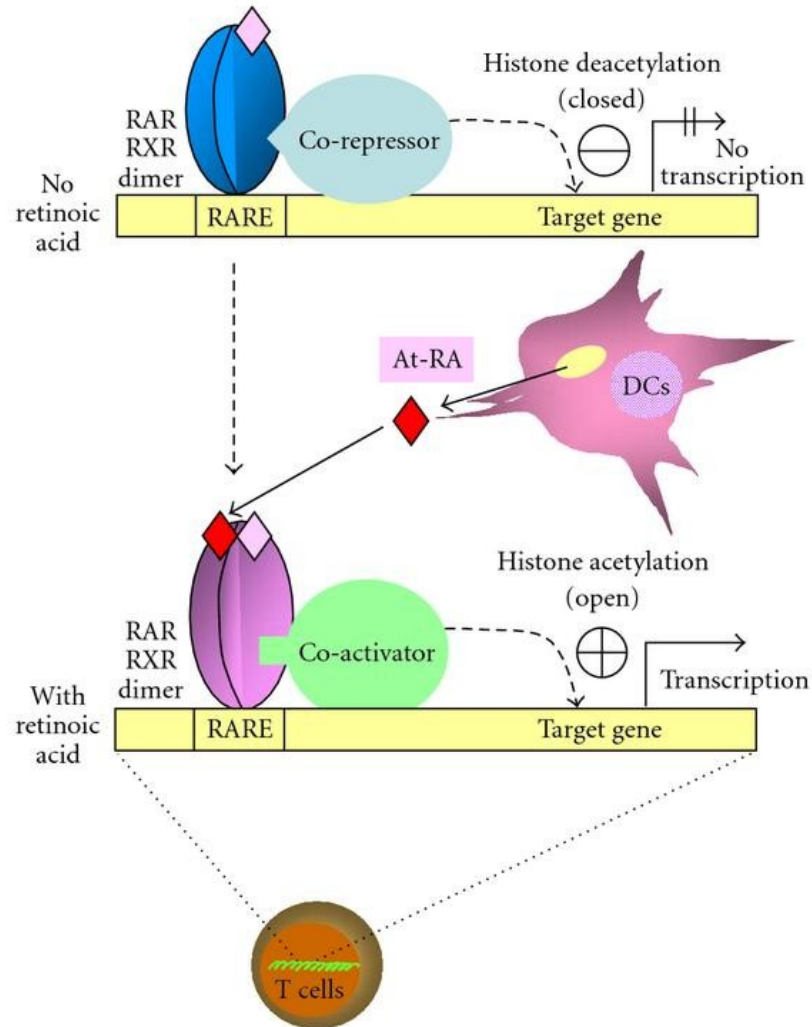
Receptory regulující transkripci → lokalizovány v buněčném jádře, případně v cytosolu

účinky se plně rozvíjí během *hodin* až několika *dnů* (nutná syntéza proteinů)

Dvě podtřídy:

- **podtřída *nesteroidních* receptorů**  
(např. receptory pro hormony štítné žlázy, vitamin D, kyselina retinová)
- **podtřída receptorů *steroidních***  
(např. rec. pro hydrokortison, testosteron, aldosteron, aj.)

# Receptory regulující transkripci (jaderné receptory)

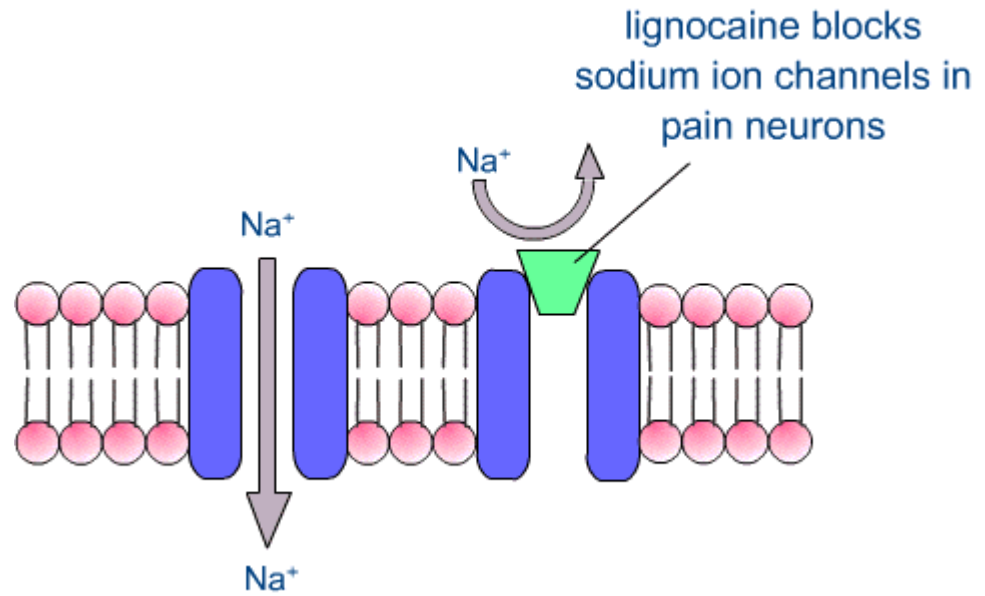


## 2. Iontové kanály

Například lokální anestetika blokují *sodíkové kanály* membrán neuronů (i kardiomyocytů) a tím blokují šíření AP (benzokain – vně, lidokain, tetrakain ad. – blok zevnitř)

Blokátory *vápníkových kanálů* snižují vstup vápenatých iontů do hladkého svalu (především cévního) a do kardiomyocytů → vasodilatace)

Blokátory *draslíkových kanálů* (deriváty sulfonylmočoviny, meglitinidy, flupirtin – selective neuronal potassium channel opener)





### 3. Enzymy

obvykle **kompetitivní inhibitory enzymů**:

- **reversibilní:**

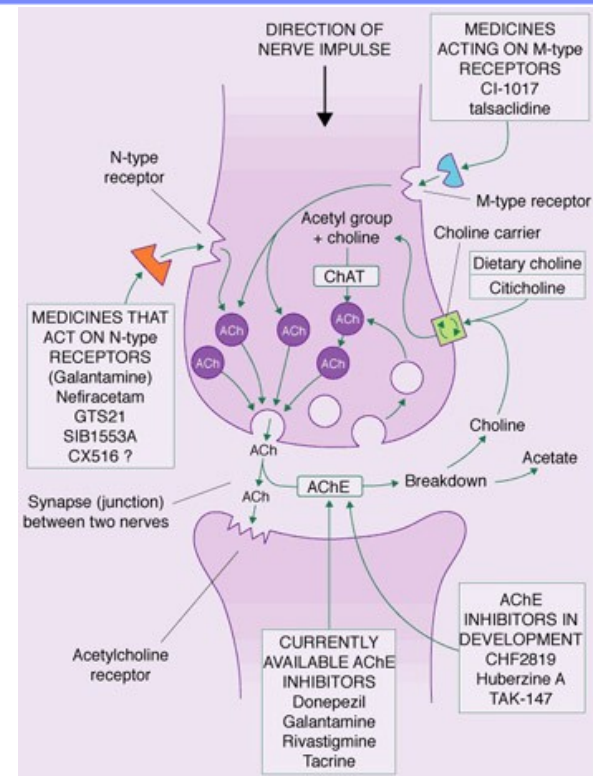
- ♦ *acetylcholinesteráza* – fyzostigmin
- ♦ *fosfodiesteráza* – methylxantiny
- ♦ *inhibitory 5 $\alpha$  reduktázy* - finasterid

- **irreversibilní:**

- ♦ *acetylcholinesteráza* – organofosfáty
- ♦ *cyklooxygenáza* – ASA, nesteroidni antiflogistika a kortikoidy
- ♦ *MAO-B* – selegilin
- ♦ *aldehyddehydrogenasa* – disulfiram

některé látky působí jako tzv. **falešné substráty**:

- *dopa-dekarboxyláza* – methyldopa



## 4. Transportní (přenašečové) systémy („carriers“)

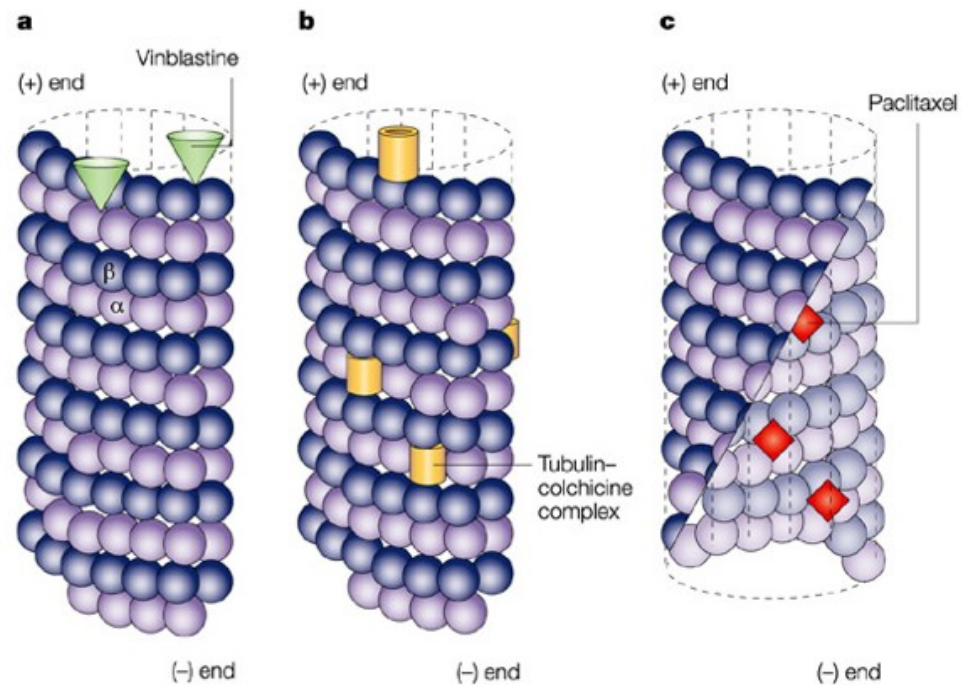
membrány různých buněk jsou vybaveny specializovanými proteinovými molekulami schopnými transportovat přes lipoidní membránu ionty či hydrofilní molekuly

transportní systémy jako cílová místa působení léčiv jsou shrnuty v tabulce

| Transportní systém   | Lokalizace  | Inhibitor  | Poznámka  |
|--|---|--|---|
| uptake 1 NA  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• CNS</li> <li>• sympatikus</li> </ul>                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• kokain</li> </ul>                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ stimulace CNS</li> <li>▪ tonus S</li> </ul>                              |
| $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPasa<br>(„sodíková pumpa“)<br>$\text{H}^+/\text{K}^+$ -ATPasa<br>(„protonová pumpa“) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• srdeční svalová buňka</li> <li>• parietální buňky</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• srdeční glykosidy</li> <li>• omeprazol</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pozitivně inotropní působení</li> <li>▪ potlačení sekrece HCl</li> </ul> |

## 5. Další struktury

- tubulin je místem působení kolchicinu
- DNA je přímo poškozována alkylujícími cytostatiky, radiomimetiky; podobně působí i některá antibiotika (nitrofurantoin)
- používáme nejrůznější enzymy (*asparagináza* → blokáda proliferace nádorových buněk, *deoxyribonukleasa* → štěpí mimobuněčnou DNA u pacientů s cystickou fibrózou)



# The Top 10 Pharmaceutical Companies

## •2004 sales figures (billions)

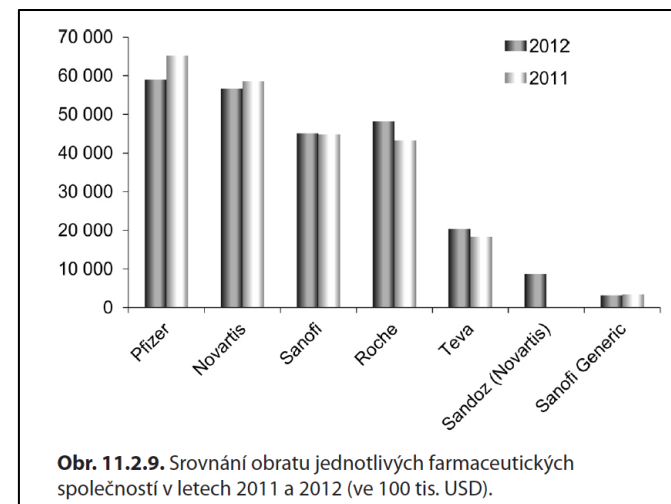
|                      |      |
|----------------------|------|
| Johnson & Johnson    | 47.4 |
| Pfizer               | 45.2 |
| GlaxoSmithKline      | 39.0 |
| Novartis             | 28.2 |
| Hoffman LaRoche      | 24.5 |
| Merck                | 22.9 |
| AstraZeneca          | 21.4 |
| Aventis-Sanofi       | 20.4 |
| Abbott Labs          | 19.7 |
| Bristol-Myers Squibb | 19.4 |

## •2005 sales figures (billions)

|                      |      |
|----------------------|------|
| Pfizer               | 44.2 |
| GlaxoSmithKline      | 34.0 |
| Aventis-Sanofi       | 34.0 |
| AstraZeneca          | 24.0 |
| Johnson & Johnson    | 22.3 |
| Merck                | 21.9 |
| Novartis             | 20.3 |
| Abbott Labs          | 19.7 |
| Hoffman LaRoche      | 16.6 |
| Bristol-Myers Squibb | 15.3 |

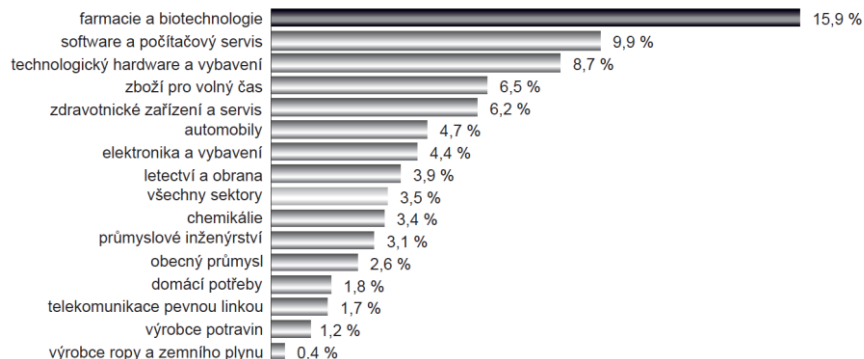
## •2006 sales figures (billions)

|                   |  |
|-------------------|--|
| Pfizer            |  |
| GlaxoSmithKline   |  |
| Aventis-Sanofi    |  |
| AstraZeneca       |  |
| Johnson & Johnson |  |
| Merck             |  |
| Novartis          |  |
| Wyeth             |  |
| Hoffman LaRoche   |  |
| Eli Lilly         |  |



Obr. 11.2.9. Srovnání obrátu jednotlivých farmaceutických společností v letech 2011 a 2012 (ve 100 tis. USD).

14.8



Obr. 11.2.4. Pořadí průmyslových sektorů podle celkové intenzity výzkumu a vývoje (výzkum a vývoj v % čistých příjmů, 2009, EFPIA).

TABLE 1.5 Number of New Drugs in Development (Clinical or Later Development) in 2006

| Disease Target                   | Number in Development | Disease Target        | Number in Development |
|----------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Cardiovascular disorders         | 303                   | Cancer                | 682                   |
| Neurologic disorders             | 531                   | Psychiatric disorders | 190                   |
| HIV/AIDS                         | 95                    | Diabetes              | 62                    |
| Arthritis                        | 88                    | Infections            | 341                   |
| Alzheimer's disease and dementia | 55                    | Asthma                | 60                    |

Source: The Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA). *Pharmaceutical Industry Profile 2006*. <http://www.phrma.org/files/2006%20Industry%20Profile.pdf> [accessed July 27, 2007].

## Vývoj nových léčiv

**Research based pharmaceutical companies, on average, spend about 20% of their sales on research and development (R&D).**

**This percentage is significantly higher than in most other industries, including electronics, aerospace, automobiles, and computers.**

**Since 1980 US pharmaceutical companies have practically doubled spending on R&D every 5 yrs**

**Despite these enormous expenditures, there has been a steady decline in the number of drugs introduced each year into human therapy.**

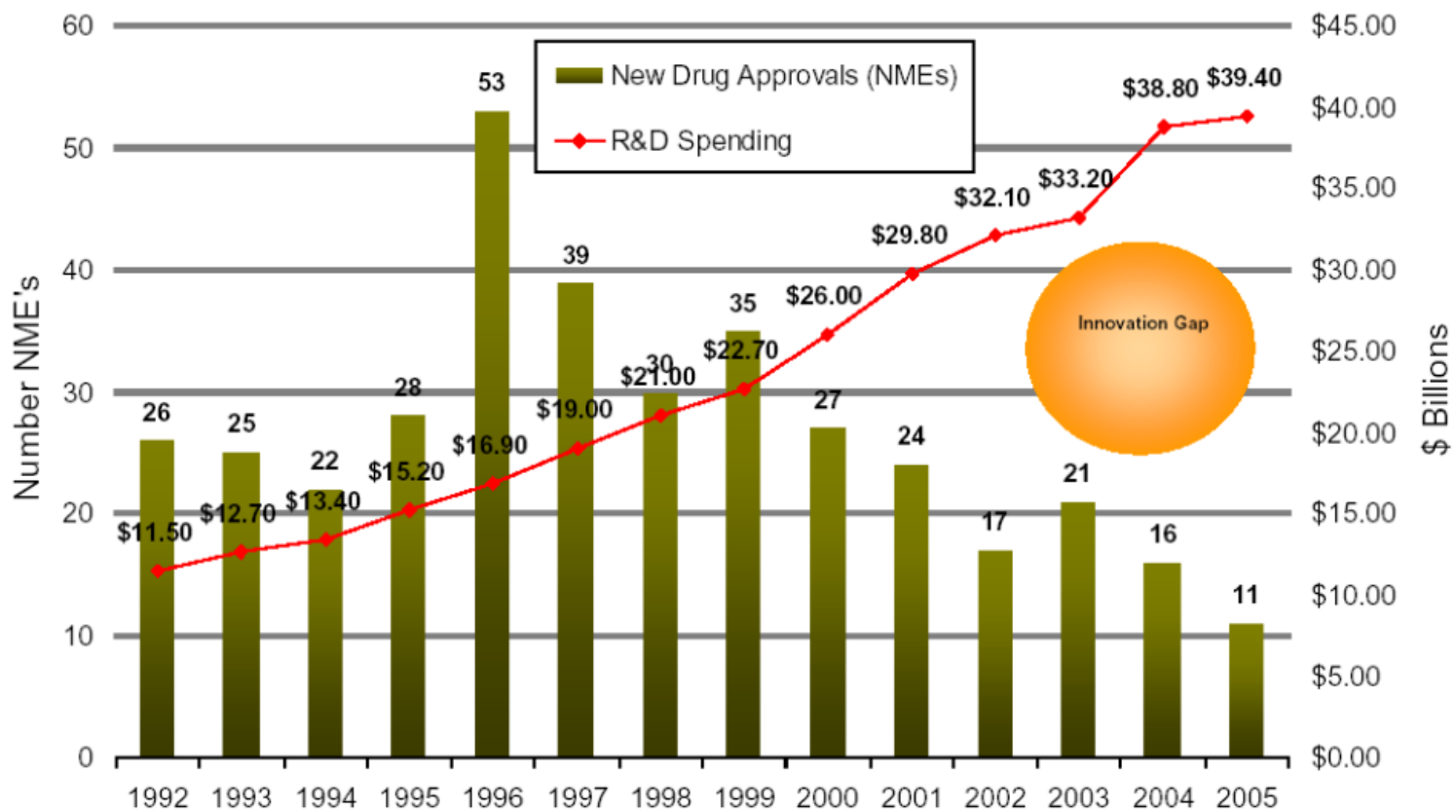
**70-100 in the 60s**

**60-70 in the 70s**

**~50 in the 80s**

**~40 in the 90s**

“Innovation Deficit” - coined in 1996 by Jurgen Drews, president of research at Hoffmann-LaRoche.



## Reasons for the innovation deficit:

a) increased demand on safety for drugs.

- the average number of clinical trials per new drug application (NDA) increased from 30 in the 70s to 40 in the 80s, to 70 in the 90s.

- the increased demand on safety is also reflected in a prolonged duration of the drug development process.

In the 60s, total development time was 8.1 yrs

In the 70s, total development time was 11.8 yrs

In the 80s, total development time was 14.2 yrs

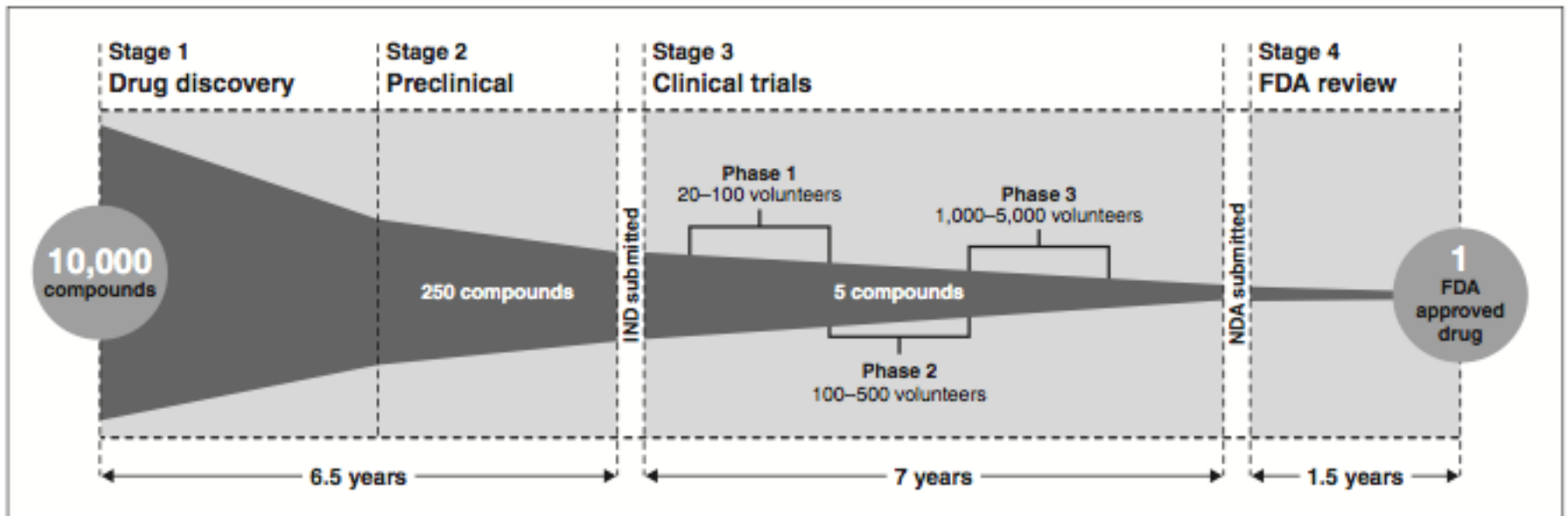
In the 90s, total development time was 14.9 yrs

Currently, total development time is ~16 yrs

b) “low hanging fruit” have been picked.

90% of all drug development candidates fail to make it to market.

# Drug discovery process – vývoj nového léčiva



Source: Pharmaceutical Research and Manufacturers of America.



## Důsledky inovací ve vývoji léčiv

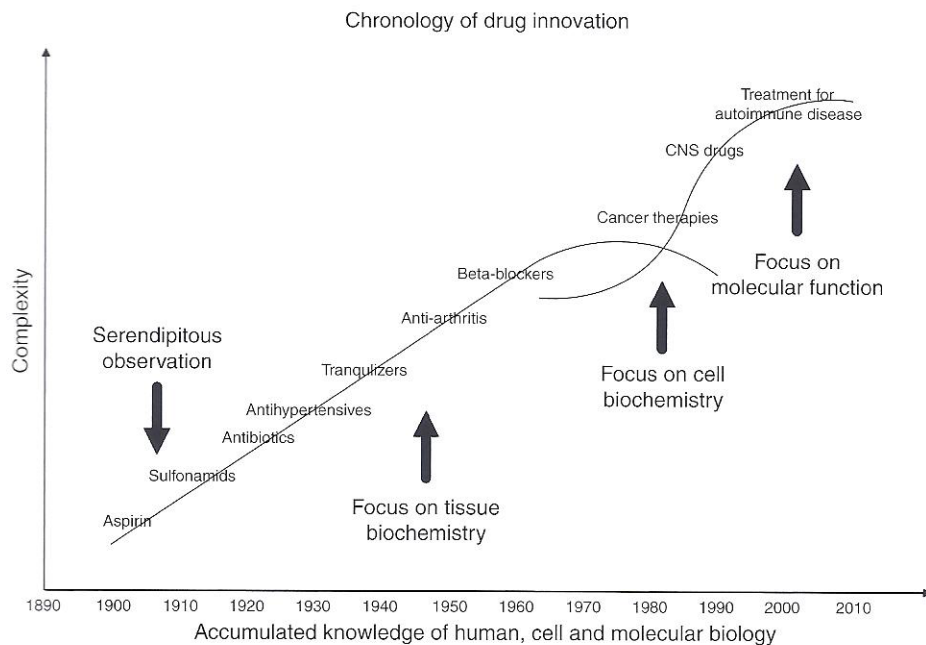


Figure 1.3 ► Some major therapeutic innovations by decade. (Reprinted with permission from “Pharmaceutical Industry Contributions to State and US Economics.” Available at [www.milkeninstitute.org/biopharma\\_report.pdf](http://www.milkeninstitute.org/biopharma_report.pdf), Milken Institute.)

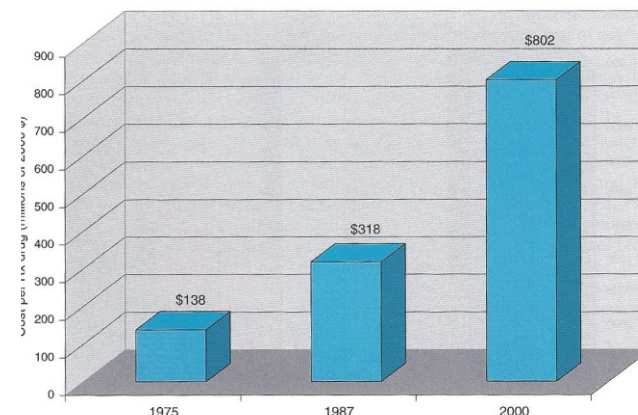


Figure 1.6 ► The increasing cost of new drug development. (Source: DiMasi, J.A., et al. The price of innovation: new estimates of drug development costs. *J. Health Econ.* 2003, 22, 151–185.)

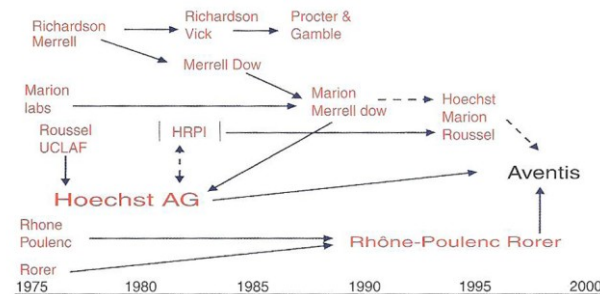
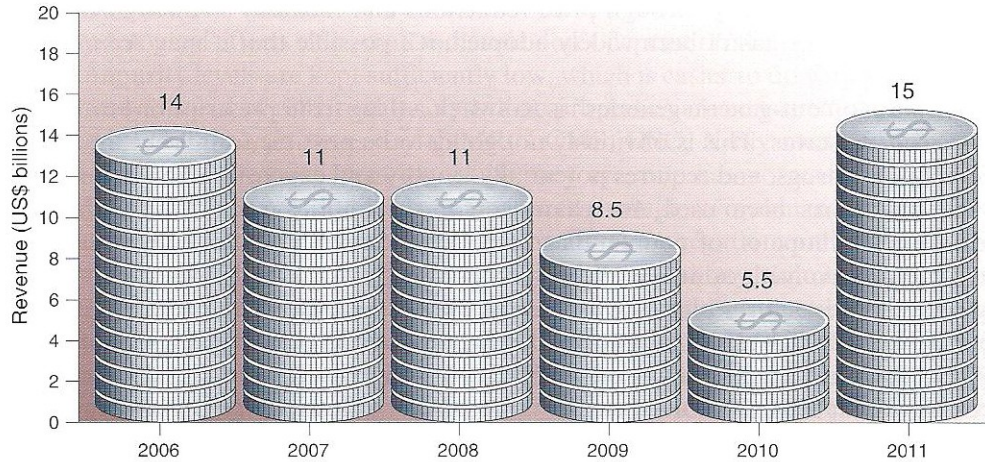


Figure 1.14 ► Aventis corporate realignments, 1975–2000. (Reproduced with permission from Steele P: Patent Insight. Where did that come from? *Curr. Drug Discov.* 2001 1 (June), 38–41, copyright 2001, The Thomson Corporation.)

# Vývoj nových léčiv



### Number of drugs going off patent

|      |      |      |      |      |      |
|------|------|------|------|------|------|
| 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 |
| 16   | 23   | 14   | 12   | 17   | 21   |

### Major patent expiries

|                                  |                         |                               |                                       |                                       |                              |
|----------------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------|
| Zocor (Merck)                    | Norvasc (Pfizer)        | Advair (Glaxo-SmithKline)     | Prevacid (Abbott Laboratories/Takeda) | Cozaar/Hyzaar (Merck)                 | Lipitor (Pfizer)             |
| Zoloft (Pfizer)                  | Ambien (Sanofi-Aventis) | Effexor XR (Wyeth)            | Lexapro (Forest Laboratories)         | Abilify (Bristol-Myers Squibb/Otsuka) | Protonix (Wyeth)             |
| Pravachol (Bristol-Myers Squibb) | Zyrtec (Pfizer)         | Risperdal (Johnson & Johnson) | Topamax (Johnson & Johnson)           | Aricept (Eisai/Pfizer)                | Actos (Takeda)               |
| Toprol XL (AstraZeneca)          | Lotrel (Novartis)       | Fosamax (Merck)               | Lamictal (GlaxoSmithKline)            | Flomax (Abbott Laboratories)          | Zyprexa (Lilly)              |
|                                  |                         |                               |                                       |                                       | Levaquin (Johnson & Johnson) |

ECONOMICS OF DRUG DISCOVERY AND DEVELOPMENT 11

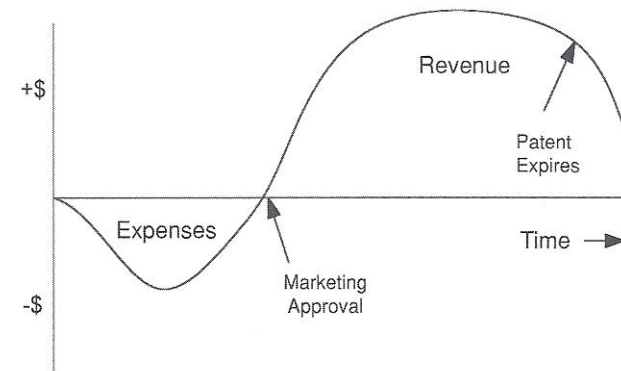


Figure 1.3 Expenses and revenues curve for a new drug.

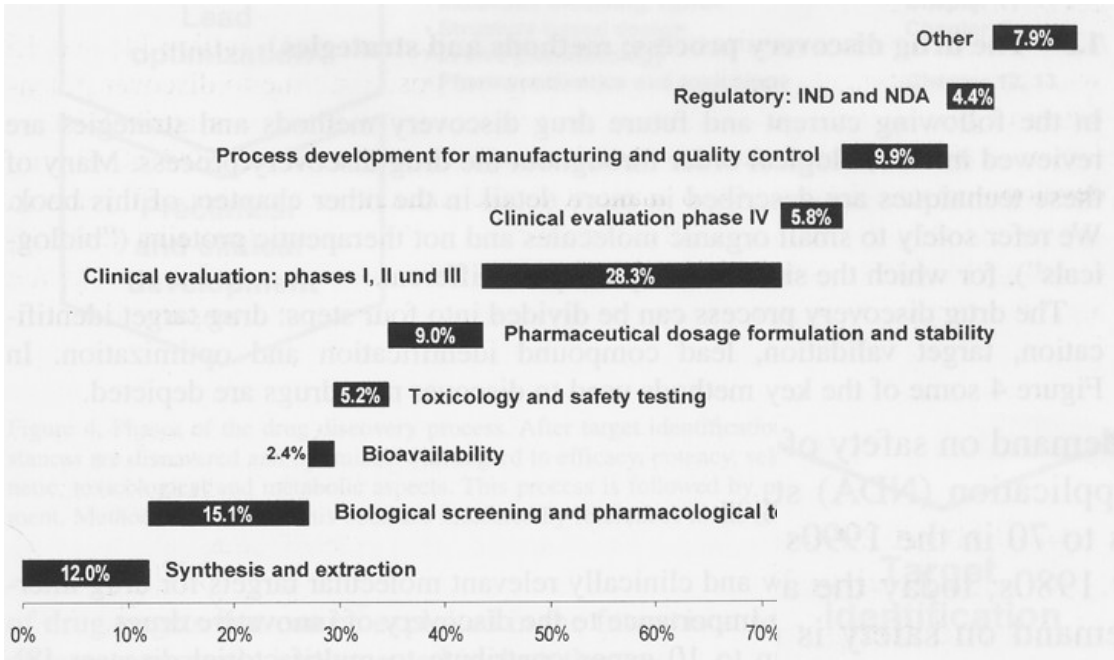
Figure 1.11 ► Major drug patent expiries expected by year. (Reprinted by permission from Frantz, S. Pharma companies becoming more aggressive towards generics firms. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2006, 5, 619–620, copyright 2006, Macmillan Publishers Ltd.)

# A new drug today costs ~\$880 million and takes ~15-16 yrs to develop.

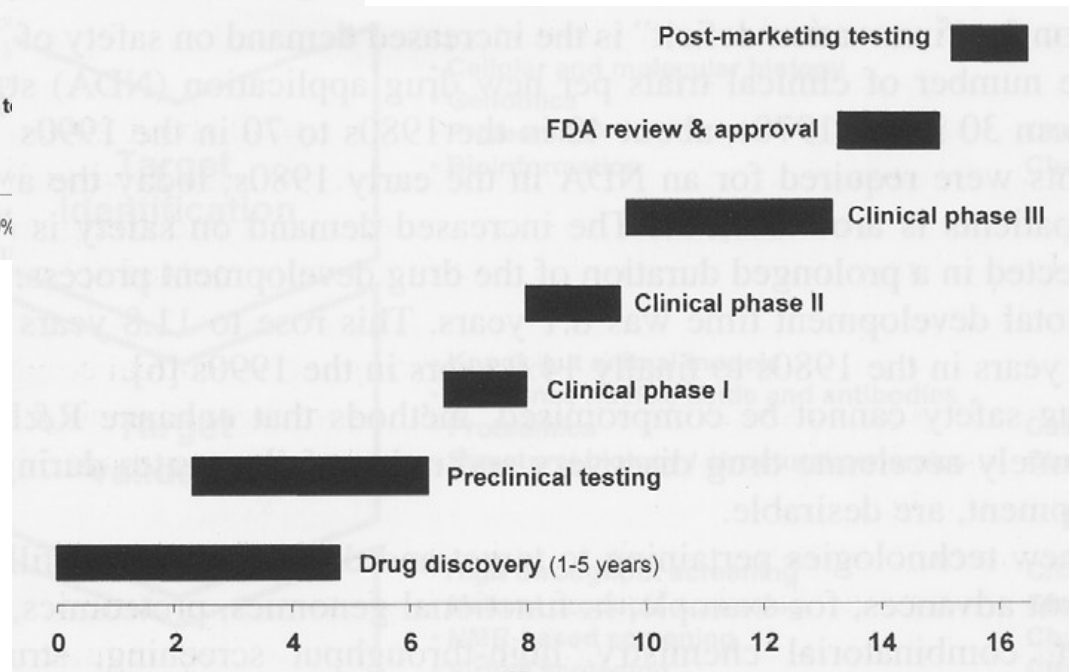
## Allocation of R&D funds



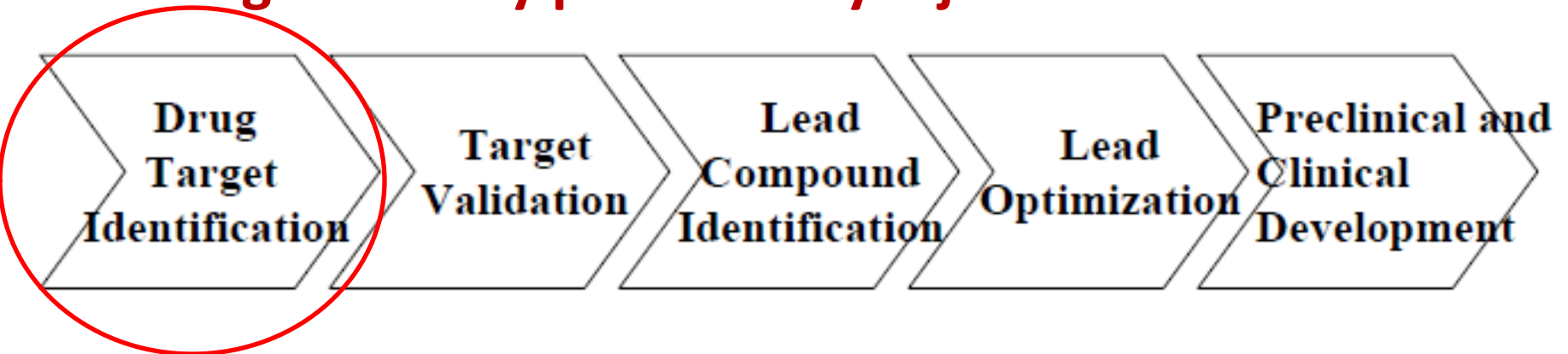
"I go home today. They cured me using this new miracle drug. I'm afraid it'll be years before it's approved for humans."



## Allocation of R&D time



## Drug discovery process – vývoj nového léčiva

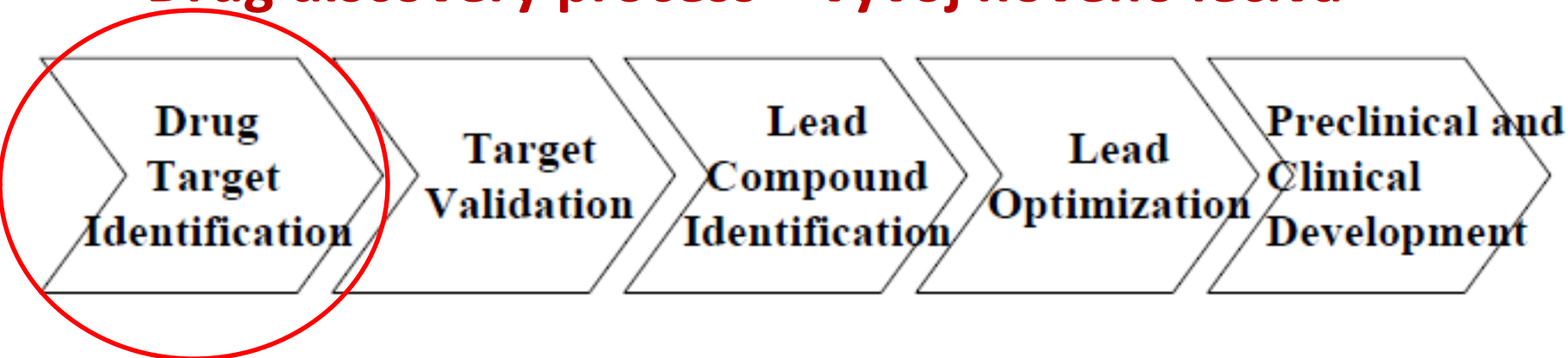


The identification of new, clinically relevant, molecular targets is of utmost importance to the discovery of innovative drugs.

It has been estimated that up to 10 genes contribute to multifactorial diseases.  
Science 287:1960-1964 (2000)

- Typically these “disease genes” are linked to another 5 to 10 gene products in physiological circuits which are also suitable for pharmaceutical intervention.
- If these numbers are multiplied with the number of diseases that pose a major medical problem in the industrial world, then there are ~5000 to 10000 potential drug targets.

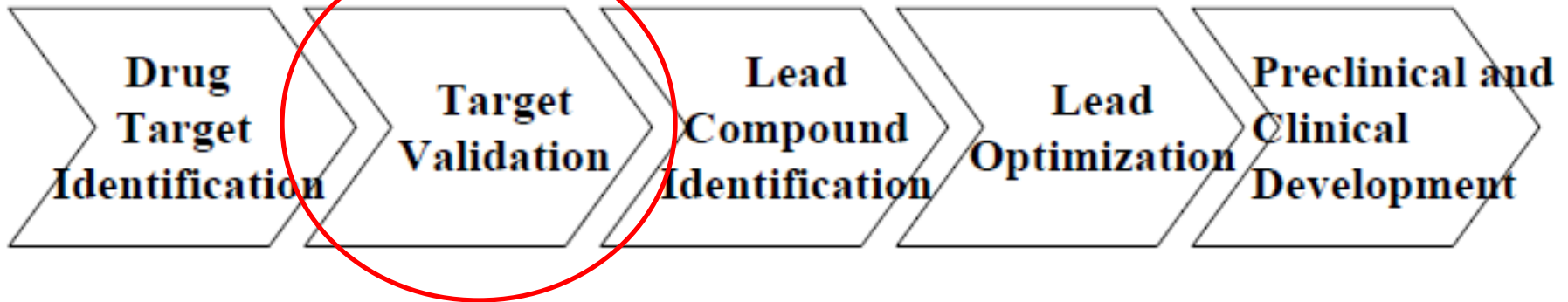
## Drug discovery process – vývoj nového léčiva



- Current therapy is based upon less than 500 molecular targets  
45% of which are G-protein coupled receptors  
28% are enzymes  
11% are hormones and factors  
5% ion channels  
2% nuclear receptors
- Therefore, many more drug targets exist! How to identify them?
- Besides classical methods of cellular and molecular biology, new techniques of target identification are becoming increasingly important. These include:

**GENOMIKA, PROTEOMIKA, BIOINFORMATIKA**

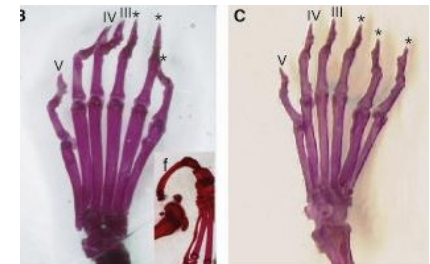
# Drug discovery process – vývoj nového léčiva

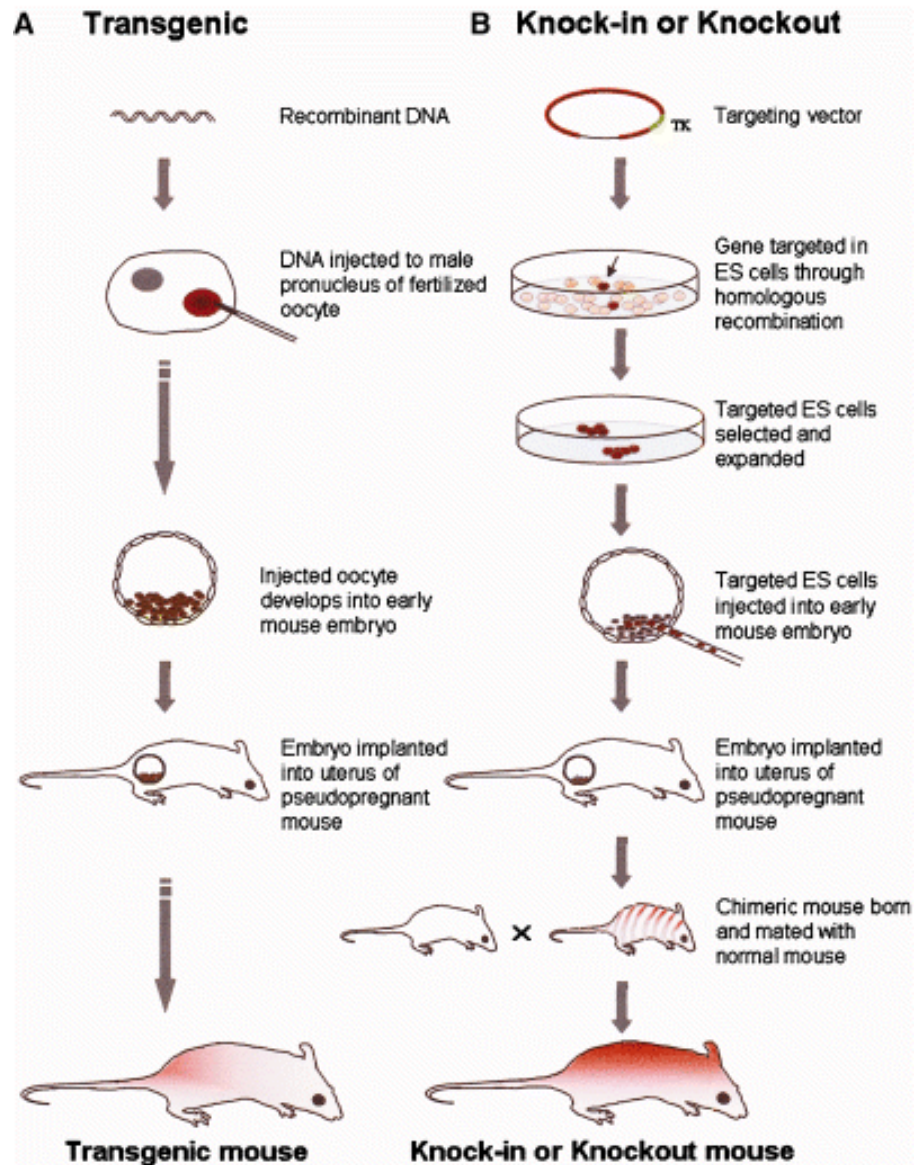


Involves demonstrating the relevance of the target protein in a disease process/pathogenicity and ideally requires both gain and loss of function studies.

This is accomplished primarily with knock-out or knock-in animal models, small molecule inhibitors/agonists/antagonists, antisense nucleic acid constructs, ribozymes, and neutralizing antibodies.

Since strong interactions between a protein and its ligand are characterized by a high degree of complementarity, knowledge of the protein three dimensional structure will enable the prediction of “druggability” of the protein.





## Drug discovery process – vývoj nového léčiva



*(nové chemické/ molekulární látky, NEW CHEMICAL/MOLECULAR ENTITY, NCE/NME)*

**Compounds are identified which interact with the target protein and modulate its activity.**

- **Compounds are mainly identified using random (screening) or rational (design) approaches.**

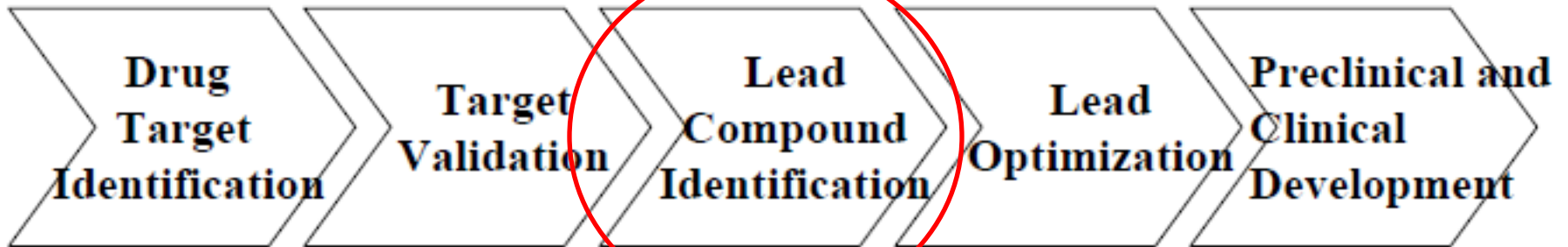
**High throughput screening (HTS)**

**Used to test large numbers of compounds for their ability to affect the activity of target proteins.**

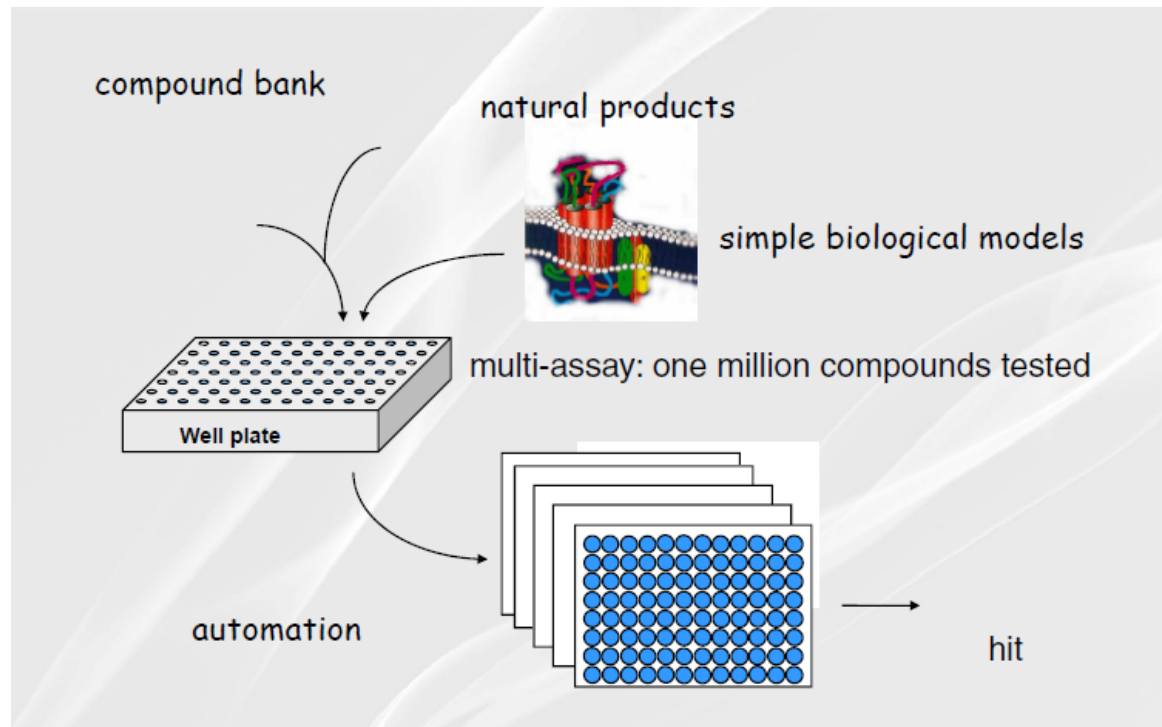
- **Natural product and synthetic compound libraries with millions of compounds are screened using a test assay.**



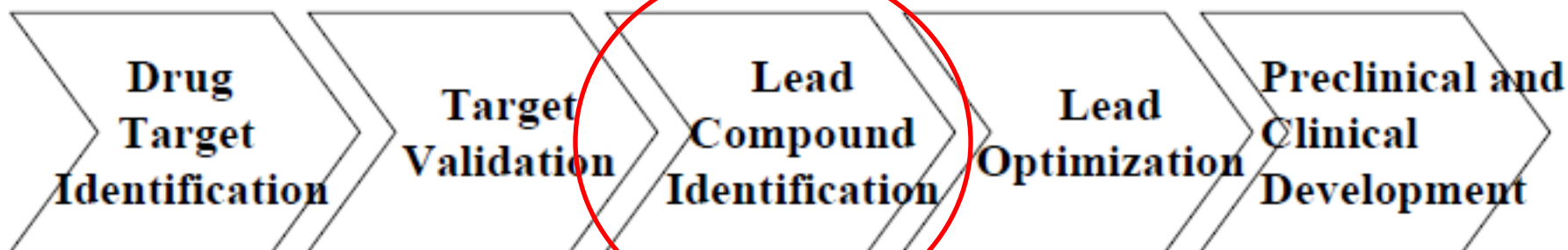
# Drug discovery process – vývoj nového léčiva



## Vysoceúčinný screening – High throughput screening (HTS)



# Drug discovery process – vývoj nového léčiva



## Racionální design léčiv

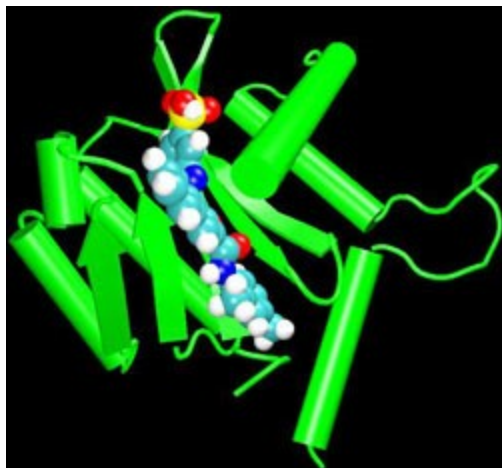
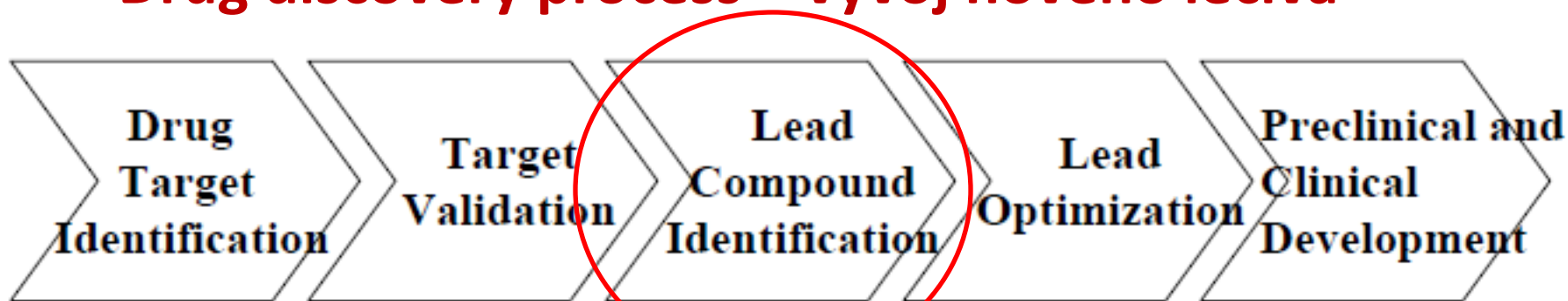


Image of HIV integrase (green) with a bound inhibitor (space filling) from a database screen of the NCI chemical repository done in the CADD center. From Chen, I.J., Neamatl, N., Nicklaus, M.C., Orr, A., Anderson, L., Barchi, Jr., J.J., Kelley, J.A., Pommier, Y., and Mackerell, Jr. A.D. "Identification of HIV-1 Integrase Inhibitors via Three-Dimensional Database Searching using ASV and HIV-1 Integrase as Targets" *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2000, 8: 2385-2389

Three dimensional structures of compounds from virtual or physically existing libraries are docked into binding sites of target proteins with known or predicted structure.

- Scoring functions evaluate the steric and electrostatic complementarity between compounds and the target protein.
- The highest ranked compounds are then suggested for biological testing.

## Drug discovery process – vývoj nového léčiva

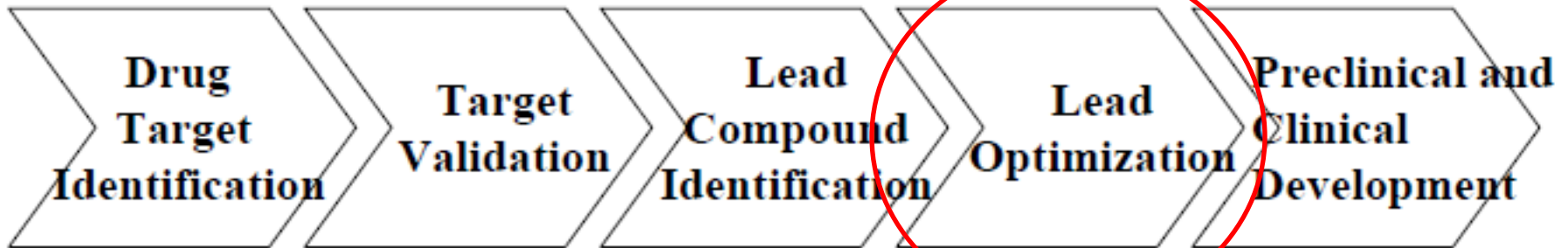


Once hits (compounds that elicit a positive response in an assay) have been identified via the screening approach, these are validated by re-testing them and checking the purity and structure of the compounds.

Only if the hits fulfill certain criteria are they regarded as leads. The criteria can originate from:

- 1) Pharmacodynamic properties - efficacy, potency, selectivity
- 2) Physiochemical properties - water solubility, chemical stability, Lipinski's "rule-of-five".
- 3) Pharmacokinetic properties - metabolic stability and toxicological aspects.
- 4) Chemical optimization potential - ease of chemical synthesis and derivatization.
- 5) Patentability

# Drug discovery process – vývoj nového léčiva

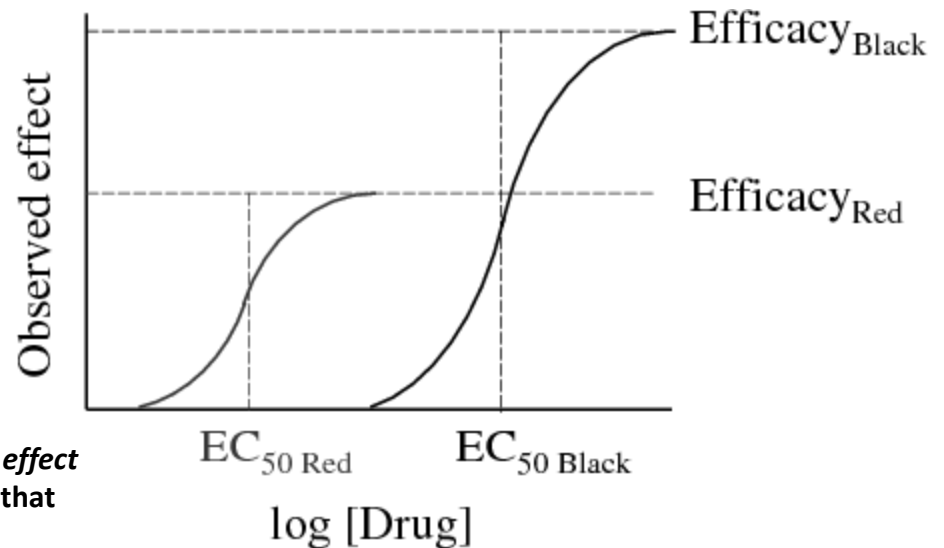


Molecules are chemically modified and subsequently characterized in order to obtain compounds with suitable properties to become a drug.

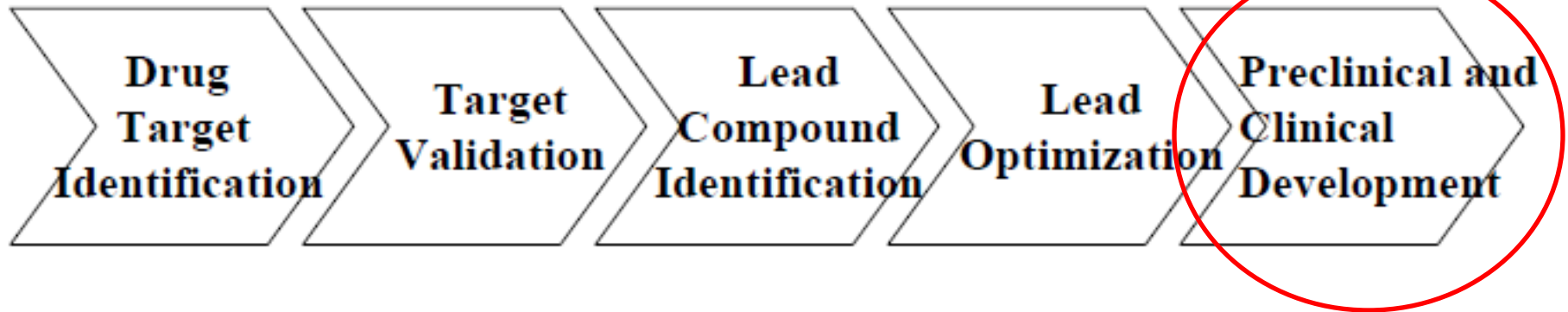
Leads are characterized with respect to pharmacodynamic properties such as efficacy and potency *in vitro* and *in vivo*, physicochemical properties, pharmacokinetic properties, and toxicological aspects.

*Potency* refers to the amount of drug required for its specific effect to occur; it is measured simply as the inverse of the  $EC_{50}$  for that drug.

*Efficacy* measures the maximum strength of the effect itself, at saturating drug concentrations.



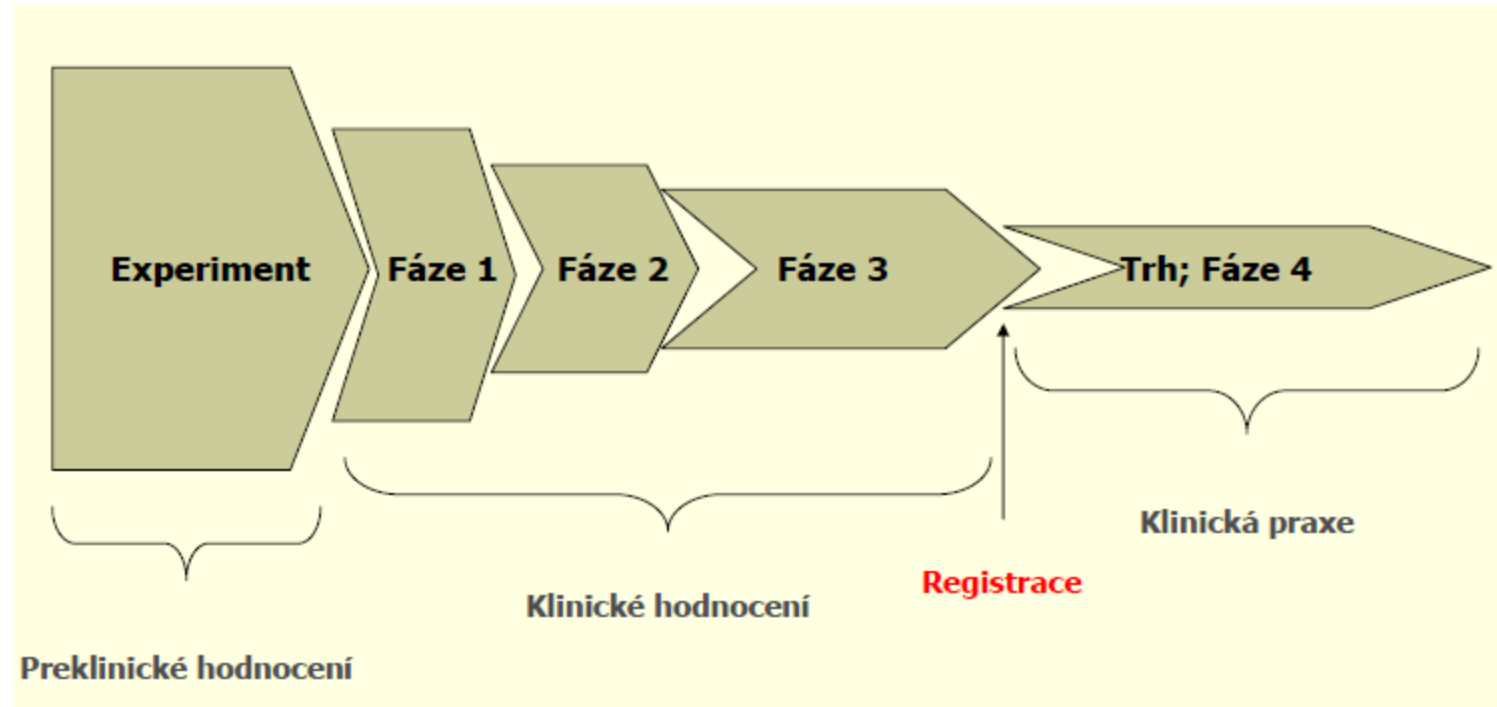
## Drug discovery process – vývoj nového léčiva



**Preclinical studies involve *in vitro* studies and trials on animal populations.**

**Wide ranging dosages of the compounds are introduced to the cell line or animal in order to obtain preliminary efficacy and pharmacokinetic information.**

# Úvod do klinických studií - příště



## Take home

Základní pojmy ve farmakologii

Farmakokinetika

Farmakodynamika - nespecifické, fyzikálně chemické působení léčiv

Farmakodynamika - specifické působení léčiv

Farmakodynamika - receptory

Receptory spojené s G proteiny

Receptory spojené s iontovými kanály

Receptory s enzymovou aktivitou

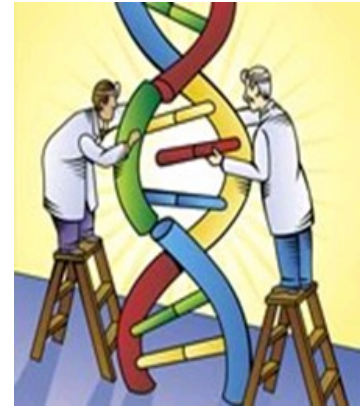
Jaderné receptory

Farmakodynamika – iontové kanály, enzymy, a další

Vývoj nových léčiv – přehled

Vývoj nových léčiv – identifikace nových terapeutických cílů

Vývoj nových léčiv – identifikace nových chemických/molekulárních sloučenin, jejich optimalizace a preklinické zkoušení



## Náplň příští přednášky

Molekulární farmakologie II – principy biologické léčby – monoklonální protilátky – příprava monoklonálních protilátek a rekombinantních proteinů, nízkomolekulární inhibitory – racionální design léčiv, siRNA, mikroRNA – tlumení genové exprese na post-transkripční úrovni, transport léčiv (lipozomy, imunoglobuliny, nanočástice a supramolekulární systémy)

## Dotazy?

