

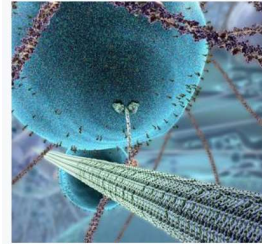
## Medicínska chémia – základné princípy

Andrej Boháč, 2023

1

1

## Medicínska chémia



A screenshot from the video, depicting a motor protein moving a vesicle by crawling along a microtubule.

[VNÚTORNÝ SVET BUNKY - ALEBO AKO FUNGUJEME](#) (video 8 min)

3

3

## Medicínska chémia

**ÚVOD:** Ľudské telo je jedinečné. Evolúciou dobre odladená rovnovážna chémia, ktorá v ňom za života neustále prebieha, je fascinujúca. **Udržanie vnútornej rovnováhy (homeostázy) je základom zdravia.** Poznanie, gény, zdravý rozum, trochu šťastia a správne použitá chémia (liečivá, biologiká, úprava DNA) môžu byť nápomocné udržať ľudské zdravie do vysokého veku. **Medicínska chémia je interdisciplinárna veda,** ktorá využíva znalosti funkcie ľudského tela a ďalšie vedecké poznatky pre **identifikáciu, prípravu a správne použitie liečiv.** Správne identifikovaná, napr. aj malá a jednoduchá organická molekula, dokáže spraviť zázrak. Vysokou úrovňou vedeckého poznania, kreativitou a schopnosťou ovplyvniť svoje zdravie (dosiahnuť návrat nastavených rovnováh napr. **vhodne navrhnutými liečivami**) sa človek svojou aktivitou **dotýka prvopočiatkov evolúcie.**

**CIEĽOM** tohto predmetu je porozumieť niektorým základným princípom **fungovania ľudského organizmu,** pochopiť ich **spojitosť s chémiou,** **spoznať princípy** interdisciplinárneho **odboru Medicínska chémia,** **porozumieť vývoju liečiv a ich fungovaniu** v živých organizmoch **na molekulovej úrovni.**

4

4

## Medicínska Chémia

je **interdisciplinárna vedná oblasť** (medicína, biológia, farmakológia, chémia)  
a je **zameraná na vývoj liečiv a skúmanie osudu liečiva v organizme**

5

5

## SME NAPROGRAMOVANÍ POKAZIŤ SA?

**ODKAZ PRÍRODY:** v rámci zachovania zdravej fyzickej, psychickej a sociálnej kvality života **musí dôjsť k obmene živočíchov a rastlín => žive organizmy sú smrteľné, aby uvoľnili miesto mladej generácii a pokroku.** Aj keď si na seba dáte pozor, máte šťastie a dožijete sa vyššieho veku, Váš odchod zabezpečí napr. nehoda, **choroba, alebo naprogramované opotrebenie sa** (staroba). Predlžovanie ľudského veku umocňuje frekvenciu výskytu niektorých vážnych ochorení (Alzheimer, Parkinson, onkologické ochorenia ...)

**Rôzne živočíchy majú rôznu priemernú dobu prežívania** (evolučne nastavený program cez **gény** napr. dĺžka telomerázových úsekov v DNA, prostredie a správanie sa:

**Priemerná dĺžka života (lifespan): hodiny / dni / mesiace**

podenka (hmyz) (24 h), brušnobrvce (3 d), mucha (30 d), octomilka (45 d), šidlo (hmyz) (120 d), včela robotnica (1 - 9 mes)



**1 - 10 r**

chameleón (1 r), myš (2 r), ryбка živorodka (2), morča (4), kliešť (4), krt (4), včelia matka (3-5r), dážďovka (6r), potkan (7r), slimák záhradný (7r)

6

6

## SME NAPROGRAMOVANÍ POKAZIŤ SA?

**10 - 50 r**

tchor (10r), jež (10), pstruh potočný (10), zajac (12), líška (12), ovca (10-12), sliepka (13), karas (13), lev (10-14), užovka (10-15), netopier (10-15), sviňa domáca (10-15), jaguár (12-15), lastovička (16), vlk (16), pes (12-20), mačka domáca (15-20), rys (20), bobor (20), pijavica (20), rak riečny (20), krava (18-22), kačica divá a labuť (20-22), diviak (20-25), tiger (20-26), jeleň (25), vretenica (25), slepúch (50), sova (27), kapor a sumec (30, extr. 80), štika (20-30), zubor (30), kôň (25-30), salamandra škvrnitá (30), bocian biely (33), medveď (35, extr. 50), tučniak (35), jeseter (40), ropucha obyčajná (30-40), hus domáca (45), orol skalný (46), opice (40-50)

**50 - 100 r**

pelikán ružový (51), výr skalný (68), varan (70), papagáj (50-70), slon indický a africký (60 a 70), orol (80), aligátor severoamerický (80), človek (70-90, max 100 / extrém 122-Ž / 116-M), grécka korytnačka (90), vrana (80-100), veľryba grónska (100), jeseter (100), divé jablone (100), záhradné jablone (30-40)

7

7

## SME NAPROGRAMOVANÍ POKAZIŤ SA?

**100 - 1 000 r**

korytnačka močiarna (120), smrek (150, extr. 500), perlorodka riečna (80-200), žralok grónsky (200, extr. 400), korytnačka slonia (Galapágy) (250), divé hrušky (150-300, záhradné 100), borovica (200-300, max. 600), jedľa (500), tis (1000)

**> 1 000 r**

olivovník a sekvoja (?koreňový systém) (3 000), cyprus (?koreňový systém) (4 000), borovica (*Pinus longaeva*) (> 5 000), baobab (?koreňový systém) (6 000), smrek (?koreňový systém) (9 550), Creosotov ker (*Larrea tridentata*) (koreňový systém) (11 000), dub (koreňový systém) (13 000), košovky (morské huby) (15 000), topoľ (koreňový systém) (80 000), nesmrteľná medúza (*turritopsis nutricula*) po dovŕšení sexuálnej dospelosti sa proces starnutia obráti a začína mladnúť (? > 1 000 000)

*Pinus longaeva*  
> 5000 years old, is  
the oldest known  
living non-clonal  
organism on Earth.



košovka



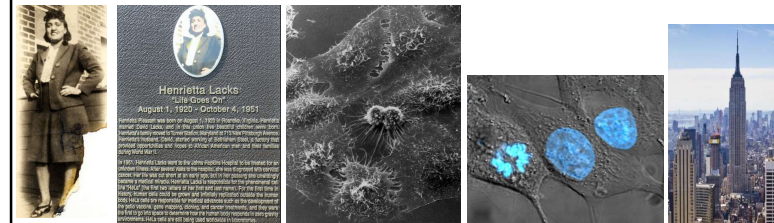
nesmrteľná medúza  
(*turritopsis nutricula*)

8

## EXISTUJÚ NESMRTEĽNÉ ĽUDSKÉ BUNKY?

**HeLa** je bunková línia ľudských epiteliálnych **RAKOVINOVÝCH** buniek z nádoru krčka maternice Afro-američanky **Henrietty Lacksovej** (+ ako 31 ročná) izolovaných v roku 1951. HeLa bunky se dnes kultivujú v laboratóriách po celom svete a využívajú na výskum napr. imunológii a onkológii. Boli využité pri vývoji **vakcíny proti obrne**, štúdie **bunkového cyklu**, **génovej mapy**, **klonovania**, alebo pri štúdiách **vplyvu vesmírneho prostredia** (nulovej gravitácie) na ľudské bunky. Dokonca boli použité k **vytlačeniu nádoru v 3D tlačiarňi**.

**HeLa** je prvou, laboratórne kultivovanou, nesmrteľnou líniou ľudských buniek (odhadom **50 000 000 000 kg za 59 rokov** (r. 2010) v laboratóriách vo svete => **ekvivalent 137 x Empire State Building** (prvý mrakodrap v New Yorku 1930, 102 poschodí, výška 381 m, hmotnosť 365 000 000 kg). Televízna veža Kamzik má výšku 194 m, Nivy Tower v BA 125 m, Eurovea Tower v BA plánovaná 168 m / 46 posch.



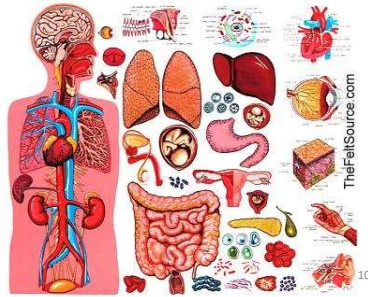
Zlava: **Henrietta Lacks**; jej **pamätník** (\*1920, +1951), deliace sa **HeLa bunky** pod skenovacím el. mikroskopom; **zafarbené HeLa bunky**; 381 m budova **Empire State Building** v New Yorku.

9

## Koľko buniek a tkanív máme? Alebo, čo všetko sa môže pokaziť?

- ľudské telo obsahuje do **100 biliónov** ( $100 \times 10^{12} \Rightarrow 10^{14}$ ) **buniek** organizovaných v rôznych orgánoch a ca **200 typoch tkanív**, ktoré fungujú na molekulovej úrovni (vnútorná **rovnováha chemických reakcií** udržuje telo zdravé a funkčné => **homeostáza**).
- **Liečivá** fungujú na **biologické ciele (targets)** v bunkovej membráne; v bunke; v priestore medzi bunkami

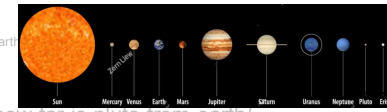
milión	$10^6$
miliarda	$10^9$
bilión	$10^{12}$
bilarda	$10^{15}$
trilión	$10^{18}$
trilarda	$10^{21}$
kvadrilión	$10^{24}$
kvadrilarda	$10^{27}$
kvintilión	$10^{30}$



10

## Did you know? The length of all joined DNA from one adult body is much more as the distance between Earth and Pluto!

Distance Earth-Neptun is 4.4 mld km.  
<http://www.universetoday.com/21628/how-far-is-neptune-from-earth/>

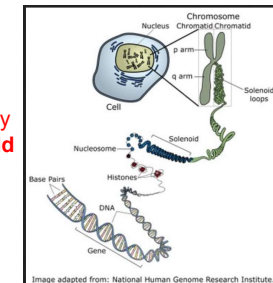
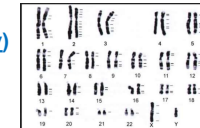


Distance Earth-Pluto is 7.5 mld km.  
<http://www.universetoday.com/14313/how-far-is-pluto-from-earth/>

Adult human body consists from ca  **$3.72 \times 10^{13}$  cells**  
 Ann Hum Biol 2013 40 471. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23829164>  
 and **46 molecules of DNA** in each diploid cell.

Current length of human DNA is ca 3 m.  
<http://hypertextbook.com/facts/1998/StevenChen.shtml>

Length of all joined human DNA from one adult body is:  $46 \times 3 \text{ m} \times 3.72 \text{ E}13 = 11.2 \text{ E}13 \text{ m} = \mathbf{46 \times 112 \text{ mld km !!!}}$  (**5 152 mld km, 1 171 slnečných sústav**)



11

## AKÉ MOLEKULY (**BIOLOGICKÉ CIELE**) A PREČO TREBA LIEČIŤ

>**proteíny** (100-ky až 1000-ce aminokyselín (AAs)) - nevyhnutné pre život, slúžia ako **katalyzátory** biosyntéz, **signálne molekuly** prenášajúce informáciu, **regulujú** bunkové procesy a delenie (napr. **enzýmy, receptory**). Proteíny sú kľúčové štruktúrne zložky bunky. **V bunke môže byť ca 200 000 typov proteínov**. Ich fyziologická funkcia sa môže zmeniť na patologickú (napr. absencia konkrétneho proteínu, znížená produkcia, nadprodukcia (*overexpression*), prílišná a nízka aktivita, poškodenie mutáciami...) Proteíny predstavujú veľmi **dôležitý biologický cieľ pre vývoj liečiv**.

>**DNA, RNA** - súvisia s **delením buniek**, či **prenosom** poškodenej informácie, rakovina (nekontrolované delenie buniek), dedičné ochorenia (cystická fibróza), vírusy. Liečivá (niektoré **chemoterapeutiká**) napr. pri onkologickej liečbe, (**imunostimulanciá**) napr. mRNA vakcíny pri SARS-CoV2...

>**cukry** (sacharidy,  $[C(H_2O)]_n$ ) - súvisia s jedinečným **označením** napr. **vlastných buniek**, majú **vzťah k imunite** a odvrhnutiu transplantovaných orgánov (liečivá: **imunosupresíva**)

>**tuky** (triglyceridy) - sú spojené so srdcovo-cievnyimi ochoreniami, liečivá súvisia aj so znecitlivením počas operácií (**anticholesterolémiká, anestetiká**)

12

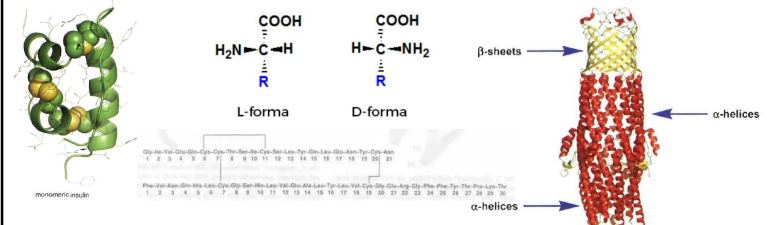
12

## Zloženie peptidov a proteínov (*p, s, t, q štruktúra*)

>**oligopeptidy** 2-10 AAs, **peptidy** 10-100 AAs, **proteíny** 100-ky až 1000-ce AAs (aminokyselinových zvyškov)

>bielkoviny riadia väčšinu funkcií bunky. **V bunke sa nachádza > 200 000 typov proteínov**.

>**peptidy** sa skladajú z **20 typov biogénnych L-aminokyselinových jednotiek** (AAs), čo zaručuje obrovskú diverzitu a množstvo kombinácií (oligopeptid s 3 AAs ich má  $3^3 = 27$  a peptid so 100 AAs môže mať až  $100^{20}$  kombinácií).



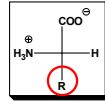
**Inzulín:** reťazec **A** má 21 a reťazec **B** 30 AAs  
 a sú spojené bisulfidovými mostíkmi  
**(kvartérna štruktúra!)**

The protein TolC is a component of the bacterial drug efflux pump  
**TolC efluxná pumpa E. coli má 428 AAs** <sup>13</sup>

13

## Biogénne L-aminokyseliny – nepolárne (8)

- **Unpolar (8)** – (lipophilic)



<b>Alanine</b> (Ala; <b>A</b> ) Me-	<b>Valine</b> (Val; <b>V</b> ) iPr-	<b>Leucine</b> (Leu; <b>L</b> ) iBu-
<b>Isoleucine</b> (ILE; <b>I</b> ) sBu-	<b>Methionine</b> (Met; <b>M</b> ) CH <sub>3</sub> S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	<b>Phenylalanine</b> (Phe; <b>F</b> ) PhCH <sub>2</sub> -
<b>Tryptophan</b> (Trp; <b>W</b> ) (indol-3-yl)CH <sub>2</sub> -	<b>Proline</b> (Pro; <b>P</b> ) -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	

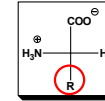
covalent bonds > ionic bonds > hydrogen bonds > van der Waals interactions

14

14

## Biogénne L-aminokyseliny - polárne (7)

- **Polar (7)** – (hydrophilic)



<b>Glycine</b> (Gly; <b>G</b> ) H-	<b>Serine</b> (Ser; <b>S</b> ) HOCH <sub>2</sub> -	<b>Threonine</b> (syn; <b>2S,3R</b> ) (Thr; <b>T</b> )
<b>Cysteine</b> (Cys; <b>C</b> ) HSCH <sub>2</sub> -	<b>Tyrosine</b> (Tyr; <b>Y</b> ) para-HOPh-CH <sub>2</sub> -	<b>Asparagine</b> (Asn; <b>N</b> ) NH <sub>2</sub> COCH <sub>2</sub> -
<b>Glutamine</b> (Gln; <b>Q</b> ) NH <sub>2</sub> CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		

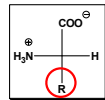
covalent bonds > ionic bonds > hydrogen bonds > van der Waals interactions

15

15

## Biogénne L-aminokyseliny - ionizované (5)

- **Ionized (5)**– (hydrophilic)



<b>Lysine</b> (Lys; <b>K</b> ) H <sub>3</sub> N <sup>+</sup> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	<b>Arginine</b> (Arg; <b>R</b> ) H <sub>2</sub> N(NH <sub>2</sub> <sup>+</sup> )CNH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	<b>Histidine</b> (His; <b>H</b> )
<b>Aspartic acid</b> (Asp; <b>D</b> ) -OOCCH <sub>2</sub> -	<b>Glutamic acid</b> (Glu; <b>E</b> ) -OOC(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	

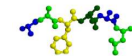
covalent bonds > ionic bonds > hydrogen bonds > van der Waals interactions

16

16

## Štyri typy štruktúr proteínov

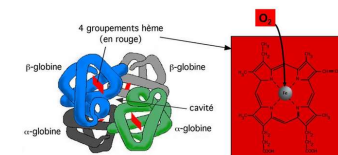
➤ **primárna**: 1D sekvencia (lineárne poradie) AAs



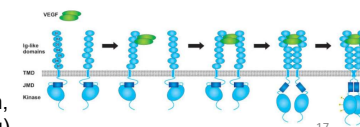
➤ **sekundárna**: organizované podjednotky (*alfa-helix*, *beta-skladaný list*, *beta-otočenie*)



➤ **terciálna**: 3D



➤ **kvartérna štruktúra**: spojené samostatné proteíny vytvárajúce funkčný komplex (napr. hemoglobín, alebo homodimér VEGFR2 receptoru)



17

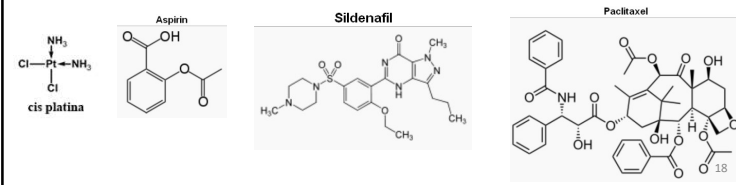
17

## ČO SÚ LIEČIVÁ

**LIEČIVÁ** sú zlúčeniny ktoré **interagujú** s biologickým systémom a **produjú požadovanú biologickú odpoveď**. Žiadny liek nie je úplne bezpečný. **Dávka** zlúčeniny (liečiva) **podmieňuje**, či je látka **liekom** (napr. 500 mg aspirínu), alebo **jedom** (100 tabl. aspirínu, 1 l whisky, alebo 9 kg špenátu!).

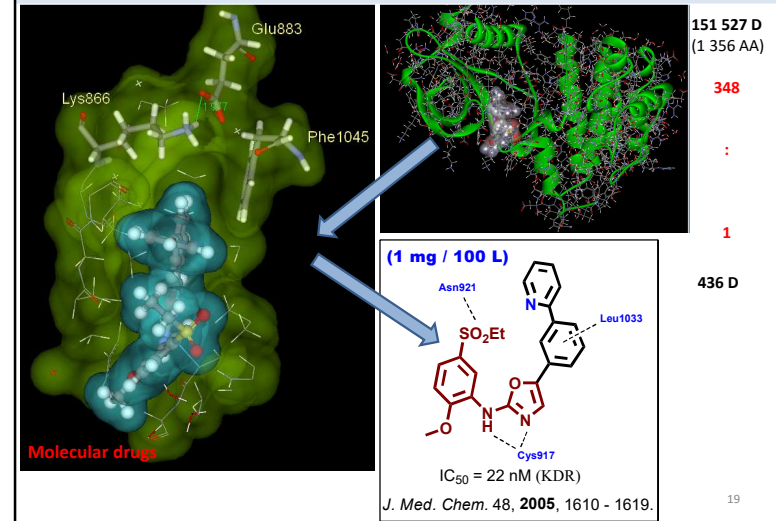


**AKE LÁTKY SA MOŽU STAŤ LIEČIVAMI:** veľmi rôznorodá skupina anorganických, či viac zastúpených organických zlúčenín, ale aj biomakromolekúl (napr. protilátky, mRNA) ktoré **aktivujú (agonizujú)**, alebo **inhibujú (antagonizujú)** funkciu biologického cieľa v prospech zlepšenia zdravia pacienta. Sú to obyčajne zlúčeniny s nízkou toxicitou a dobrou **biodostupnosťou**. Ich štruktúra je rôznorodá.

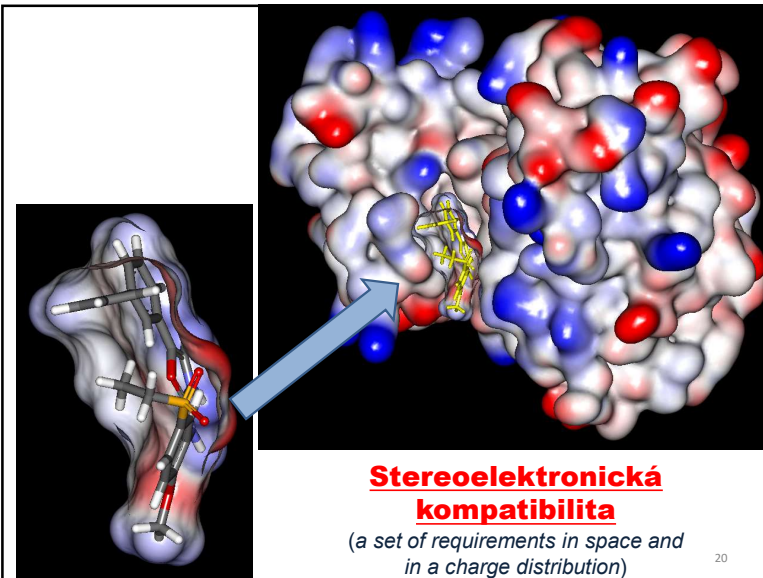


18

## VZŤAH MALÁ A VEĽKÁ MOLEKULA



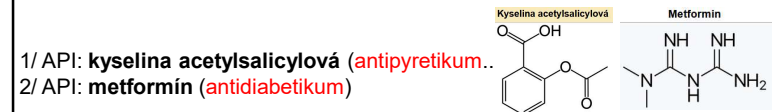
19



20

## Mená liečiv a liekov (kys. acetylsalicylová / Aspirin®)

➤ **Názov aktívnej zložky lieku => liečivo** je triviálny názov charakterizujúci **len** aktívnu zložku lieku **API (an active pharmaceutical ingredient)**. Pod názvom aktívnej zložky potom nájdete všetky komerčné **lieky**, ktoré ju obsahujú.



➤ **Komerčný názov® lieku (TN: Trade name)** **Liek** zahŕňa aktívnu zložku (samotné liečivo), ako aj všetky ostatné prímеси a aj výslednú formu lieku (tabletky, kvapky, čapíky, sprej, náplasti...). Názov liekov je viacero a závisí to od toho, kto daný liek vyrába a ako mu bol schválený. **Generické liečivá** sú lieky, ktoré už **nemajú patentovú 20 ročnú ochranu** a vyrábajú ich viacerí výrobcovia, ktorí im dávajú aj rôzne mená:

1/ pre kyselinu acetylsalicylovú: **Aspirin® (Bayer)**, **Acylpyrin® (Saneca)**...  
 2/ pre metformín napr.: **Glucophage XR**, **Carbophage SR**, **Riomet**, **Fortamet**, **Glumetza**, **Obimet**, **Gluformin**, **Dianben**, **Diabex**, **Diaformin**, **Siofor**, **Metfogamma**...

21

## Medicínska chémia - interdisciplinárny odbor

**MCH** sa zaoberá **vývojom nových liečiv a skúmaním osudu liečiv v organizme**, je to vysoko interdisciplinárny odbor a zahŕňa poznatky a aktivity z (medicíny, biológie, farmakológie, chémie...):

**medicíny** (opis a poznanie ochorenia)

**biológie** (molekulový mechanizmus ochorenia, identifikácia kľúčového biologického cieľa, biologické testy)

**medicínskej chémie** (vývoj liečiv: napr. identifikácia biologicky aktívnych molekúl, štúdium ich aktivity, selektivity, toxicity, biodostupnosti, optimalizácia ich vlastností ...)

**farmakológie, toxikológie a medicíny** (predklinické a klinické testy)

**organickej chémie** (syntéza navrhnutých látok a ich derivátov, **scale up syntéza** (metóda prípravy vo veľkom pred klinickými štúdiami a patentovaním)

**patentového práva** (ochrana vynaloženého úsilia a prostriedkov, zabezpečenia 20 r. priority na trhu (ráta sa od podania patentovej prihlášky)

22

22

## Koľko nových liečiv prichádza ročne, koľko to trvá a stojí?

celosvetová produkcia je ca **24 inovatívnych liečiv** (s novou jedinečnou štruktúrou) / rok

(2009: 26, 2008: 25, 2007: 18, 2006: 22, 2005: 26, 2004: 24, 2003: 26, 2002: 28, 2001: 23, 2000: 26)

vývoj **trvá 10 rokov / stojí 1 - 2 mld USD / 1 nové inovatívne liečivo**

Počty vyvinutých liečiv v poslednej dobe rastú vďaka **racionálnemu prístupu** k vývoju liečiv.

23

23

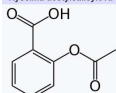
## Aký je rozdiel medzi liečivom a liekom?

**LIEK** je to, čo sa užíva (tabletky, čapíky, kvapky, sprej, náplasti...) a skladá sa z **LIEČIVA** t.j. **aktívnej zložky lieku (API)** (*an Active Pharmaceutical Ingredient*) ako aj všetkých potrebných prímiesí (nosiče, stabilizátory, emulgátory, chuťové prímiesi, farbivá...)

**Príklad:** **LIEČIVO** (API: kyselina acetylsalicylová) je **analgetikum, antipyretikum, antiflogistikum, antiagregans** a je najstaršie syntetické liečivo (Bayer, patent 6.3.1899)

**LIEK:** obsahuje rovnakú API, ale líši sa výrobcom, alebo aj zložením, či formou. **Aspirín** (výrobca Bayer), **Aspirin Protect** (Bayer, vďaka vhodnému obalu sa rozpúšťa až v čreve a nedráždi preto žalúdočnú sliznicu), **Acylpyrín** (výrobca Slovakofarma, teraz Saneca Hlohovec), **Anopyrín** (pufrovaný liek, nedráždi žalúdok), **Superpyrín** (hlinitá soľ kys. acetylsalicylovej), **Acifein** (trojkombinácia liečiv kys. acetylsalicylová / paracetamol / kofeín.)...

Kyselina acetylsalicylová



24

24

## Čo je originálny liek?

**Originálnym** je liek, na ktorého výrobu sa použilo **novobjavené liečivo (API)** spravidla **chránené patentom. Ochrana trvá 20 rokov** od podania prihlášky. Originálny liek **vyrába iba jeden výrobca** a **v jeho cene sú zahrnuté náklady na výskum a vývoj**, prípadne **zisk** z ktorého sa hradia aj náklady na vývoj ďalších liekov. Aj preto môžu byť tieto lieky pomerne drahé (napr. antitumorový liek z roku 2006 Sutent (sunitinib L-malát): predajná cena 10 000 Euro / g, výrobná cena 80 Euro / g). K výške ceny prispieva aj **monopolné postavenie výrobcu na trhu**. V SR bolo registrovaných ca 440 liečiv, ktoré boli v patentovej ochrane (údaj z februára 2015).

25

25

## Čo je generikum a generická firma?

**Generikum** je liek obsahujúci účinnú látku, ktorá **nie je patentovo chránená**. Generiká sú často vernou kópiou originálneho prípravku, ktorému **po 20 rokoch vypršala** (v záujme celospoločenského prospechu) **patentová ochrana**. Ich **cena je často nižšia**, ako u pôvodne vyvinutého lieku. Základom generického lieku je **aktívna liečivá látka (API)**, ktorá **je totožná s originálnym liekom**. Generikum **obsahuje rovnaké množstvo účinnej látky ako originálny liek** a používa sa v rovnakých dávkach na liečbu rovnakých ochorení. Keďže je odvodený od pôvodného originálneho lieku, je **proces schvaľovania jednoduchší** lebo s použitým liečivom je už dostatok skúseností (dávka, účinnosť, toxicita...) počas predošlej patentovej ochrany. Schvaľovanie generika vyžaduje overenie **bioekvivalencie** - teda rovnakého uvoľňovania liečiva v organizme ako pri pôvodnom lieku). **Názov lieku, jeho vzhľad aj balenie sa odlišujú od originálneho produktu**. Jeho bezpečnosť je porovnateľná. Generické lieky sú svojimi **terapeutickými účinkami rovnaké**, ako originálne liečivá, ale sú ponúkané **za nižšiu cenu**.

**Generická firma** je farmaceutická spoločnosť zaoberajúca sa výrobou menej nákladných generických liečiv (napr. Slovakofarma, potom Zentiva, teraz Saneca v Hlohovci).



26

## Kľúčové termíny z kapitoly (1. Úvod do MCH)

Odpovedajte na otázku čo/aká(é) je/sú:

medicína  
premetom skúmania MCH  
homeostáza  
dĺžka života živočíchov, človeka a rastlín  
nesmrteľné ľudské bunky  
počet buniek v ľudskom organizme  
počet tkanív  
biologické ciele  
počet proteínov v bunke  
rozdiel medzi oligopeptidmi, peptidmi a proteínmi  
biogénne aminokyseliny  
štyri typy štruktúr proteínov  
funkcia a zloženie liekov  
molekulové liečivo  
stereochemická kompatibilita  
liečivo a liek  
biodostupnosť  
agonista a antagonist  
štruktúra liečiv  
mená liečiv a liekov  
API  
inovatívne liečivo  
dĺžka vývoja a cena inovatívnych liečiv  
scale-up syntéza  
originálny liek

patentová ochrana, cieľ a jej dĺžka  
generikum a generická firma  
bioekvivalencia

27

27

## ZÁPÁL

➤ **zápal je** telu vlastná biologická odpoveď **potrebná na ochranu**, alebo **opravu** ľudského organizmu. Zápal je **spôsobený infekciou** mikroorganizmami, **podráždením**, **poškodením** kostí, nervov, **nesprávnou funkciou imunitného systému**... Zápal však **musí byť pod kontrolou**, inak sa rozvinie do **akútnej**, či **chronickej podoby** spojenej s viacerými známymi a vážnymi ochoreniami od **kardiovaskulárnych** k **artróze**, **psoriáze** a **degeneratívnym ochoreniam** napr. skleróza multiplex ...

➤ **zápal sa prejavuje** začervenaním, lokálnou horúčnosťou, opuchom, bolesťou, stratou mobility v zasiahnutej časti organizmu. Silnejšie **rozvinutý zápal** môže sprevádzať horúčka, zimnica, únava, bolesť hlavy, strata chuti do jedla.

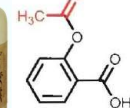
➤ **zápal sa dá zmierniť liekmi**, ale žiadny liek nie je zatiaľ ideálny

➤ **mechanizmus zápalu**: patogénna **baktéria** produkuje látky, ktoré **aktivujú receptory** na povrchu **somatických** (telu vlastných) **buniek** => čím nastane **produkcia** prozápalových proteínov - **cytokínov** (napr. **TNF-alfa** (tumor necrosis factor alpha), **IL-1** (interleukín-1), ktoré vyvolávajú produkciu **PGs** (prostaglandínov), **histamínu**, **bradykinínu** (oligopeptid, 9 AAs), **leukotriénov**...

29

29

## Protizápalové lieky - aspirín



➤ **objavený**: 1897

➤ **uvedený ako liek**: 1899 (Bayer, Aspirin) ako prvý syntetický liek (ca 124 r. starý). Vyvinul ho F. Hoffmann, ako menej dráždivý liek (oproti kys. salicylovej) pre jeho artritídu trpiaceho otca.

➤ **trieda liečiva**: **NSAID (Non-steroidal antiinflammatory drug)**

➤ **pôsobí proti**: bolesti (**analgetikum**), zápalu (**antiflogistikum**) horúčke (**antipyretikum**) a zrážaniu krvi (**antikoagulans**) (prevencia infarktu a mŕtvice)

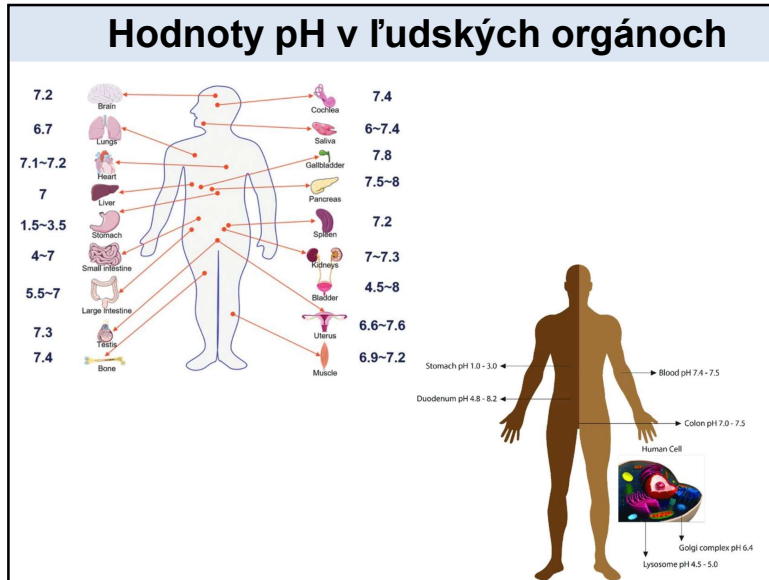
➤ **liečivá s podobným účinkom**: ibuprofen, naproxen, celecoxib, clopidogrel

➤ **iné**: **kys. acetylsalicylová** obsahuje **kôra vrby**, ktorej účinky proti bolesti opísal grécky liečiteľ **Hippocrates** už v r. 500 (pr. n. l.), pravidelne ho užíva > 100 000 000 ľudí, jeho **ročná produkcia je > 40 000 ton**

➤ **aktívna forma**: **kys. acetylsalicylová** sa v žalúdku (pH: 1 - 3) **rozkladá na kys. salicylovú (KS)**, ktorá dráždi sliznicu žalúdka a spôsobuje krvácanie žalúdka (má **erozívny gastrický efekt**). Samotná **KS** sa používa ako liečivo len topicky proti bradaviciam a zatvrdnutej koži, či mozolom (masť **Kerasal**).

30

30



31

### aspirín

➤ **mechanizmus účinku aspirínu:** liečivo inhibuje enzým **cyklooxygenázu (COX)** zodpovedný za syntézu bunkových regulátorov - prostaglandínov. **Prostaglandíny (PGs)** sú molekuly **podporujúce zápal** a zodpovedné aj za zvýšený **prenos bolesti**. **PGE2** izoforma v žalúdku zabezpečuje aj **tvorbu ochranného slizu** pre jeho stenu (inhibícia PGE2 je preto v žalúdku nevhodná, je to **antitarget**).

Od r. 1950 sa aspirín (*Aspirin®*) začal masívne používať **proti bolesti** čo umožnilo objaviť aj jeho **antikoagulačné** vlastnosti (proti zrážanlivosti krvi). Liečivo **Aspirin Protect®** uvoľňuje aspirín až v čreve, teda mimo ohrozenia žalúdka. Antikoagulačný efekt aspirínu je spôsobený **irreverzibilnou inhibíciou COX enzýmu 1v krvných doštičkách** vplyvom **prenosu acetylu na dôležitý AA zvyšok Ser v COX enzýme**. Dospelé doštičky majú  $t_{1/2}$  (polčas života) 2 týždne, nestihnajú syntetizovať nový COX enzým a aspirín preto **účinne blokuje ich schopnosť tvorby zrazenín**. Aspirín sa užíva denne v malej dávke 100 mg.

Pred plánovanou operáciou je nutné ho vysadiť.

32

### naproxen (NPX)

➤ **objavený:** začiatkom 70. rokov

➤ **uvedený ako liek:** 1976 (firma Syntex)

➤ **trieda liečiva:** NSAID

➤ **pôsobí proti:** bolesti, slabšej horúčke a zápalom

➤ **liečivá s podobným účinkom:** aspirín, ibuprofen, celecoxib

➤ **iné:** Naproxen bol vyvinutý ako bezpečnejšia forma voči aspirínu, NPX **nespôsobuje erozívny gastrický efekt** (na rozdiel od napr. aspirínu, fenylobutazolidu, indometacinu, piroxicamu). V snahe získať ďalšie NSAID bez negatívneho vplyvu na žalúdok bol vyvinutý **ibuprofen** silnejší liek proti bolesti ako aspirín so zníženým **GIST** dráždením bez hepatotoxicity aj pri dávke > 1 g / deň. **Naproxen má 2 x silnejší účinok ako ibuprofen**, ako aj 5 x **dlhší polčas života** ( $t_{1/2}$ : 12 - 17 h) čo umožňuje zobrať tabletku raz denne (**a quality of patient life**). Predaj NPX presiahol **1 000 000 000 USD** ročne kvôli lepšej účinnosti a bezpečnosti voči aspirínu. **Ibuprofen a naproxen sú teraz najpredávanejšie NSAID lieky.**

➤ **mechanizmus účinku:** NPX sa viaže do aktívneho miesta enzýmu COX a **kompetitívne inhibuje prístup endogénneho ligandu** (kys. arachidónovej, AA) do COX enzýmu, čím bráni premene AA na prostaglandíny (PGs).

33

### Ako fungujú protizápalové NSAID liečivá?

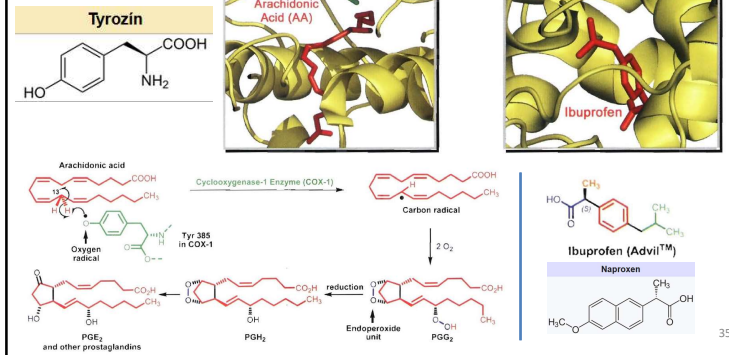
➤ **NSAID inhibujú enzým cyklooxygenázu (COX)**, ktorý riadi **syntézu** niekoľkých kľúčových **prostaglandínov (PGs)** sprostredkujúcich zápal e.g. PGE2. PGs sa syntetizujú v bunkových membránach z **arachidónovej kyseliny** (AA, C20 masťná, omega-6 nenasýtená, karboxylová kys.) cez oxygennačné medziprodukty PGG2 a PGH2. Reakcia je katalyzovaná napr. **COX-1 izoformou** enzýmu cyklooxygenázy.

34



## Ako fungujú protizápalové NSAID liečivá?

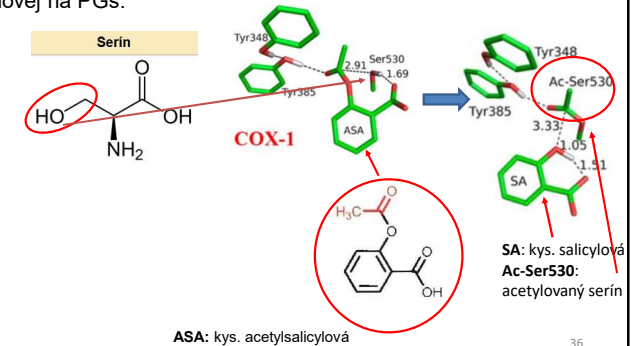
➤ syntéza PGs v COX sa inhibuje **ibuprofénom** alebo **naproxénom**, ktoré sa silne viažu na aktívne miesto COX (blízko Tyr385) a zabraňujú tak vstupu (natívneho substrátu) **arachidónovej kys.** do COX enzýmu.



35

## Ako fungujú protizápalové NSAID liečivá?

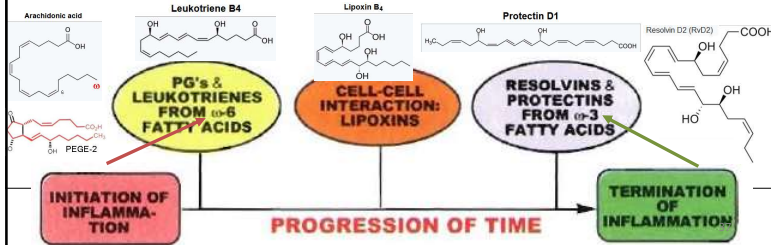
➤ NSAIDs (ibuprofen, naproxen) súťažia (**kompetitívnou inhibíciou**) o aktívne miesto v COX enzýme s **endogénnym** (telu vlastným) **substrátom** kys. arachidónovou (AA). **Kyselina acetylsalicylová inhibuje COX enzým iným mechanizmom. Prenáša acetyl na Ser530** (blízko COX dôležitého Tyr385), čím **zmeni aktívne miesto COX** a znemožní katalyzovať enzymatickú premenu kys. arachidónovej na PGs.



36

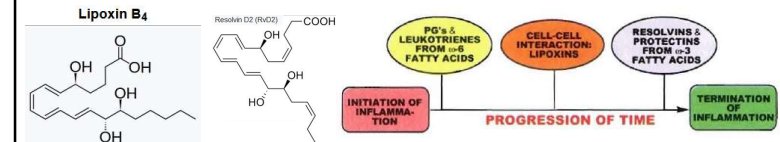
## Iné endogénne zápalové molekuly

➤ počas zápalu dochádza k produkcii viacerých **lokálnych, krátko žijúcich, prozápalových látok** (umocňujúcich zápal, sú to **lokálne, rýchlo sa rozpadajúce hormóny**) napr. **prozápalové prostaglandíny** napr. **PGE2** a rôzne **leukotriény** napr. **LTB4**. Leukotriény regulujú lokálny prietok krvi, a **imunitnú odpoveď** pritiahnutím bielych krviniek (cez LTB4) k infikovanému miestu (alebo tkanivu) a tiež **zvyšujú permeabilitu** (priepustnosť) krvných ciev. Leukotriény vznikajú tiež z arachidónovej kys. (AA) ale pomocou enzýmu **5-LOX** (5-lipoxygenáza). **Neskôr** sa v zápalovom mieste uvoľňujú **protizápalové ochranné látky** (napr. **lipoxíny, resolvíny, protektíny**) aby **utlmili zápal** a normalizovali homeostázu (rovnováhu).

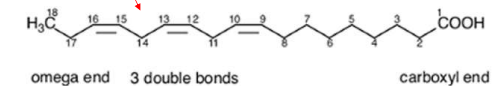


37

## Iné endogénne protizápalové molekuly



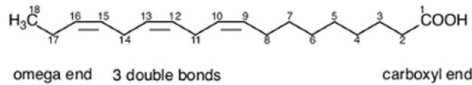
➤ **Inhibitory zápalu: lipoxíny** vznikajú z AA cez COX, **resolvíny** a **protektíny** zas z **omega-3 mastných kyselín** pomáhajú znižovať zápal (napr. z **alfa-linolénovej kys. ALA**). Omega-3 sú **esenciálne** (musia byť dodané napr. stravou), číslica 3 označuje **polohu násobnej väzby od konca (omega) mastného reťazca**. Omega-3 majú vysoké zastúpenie v mozgu (pomáhajú učiť sa a vhodne sa správať!). Ich dobrým nutričným zdrojom sú napr. **plody mora**. **Eskimáci** konzumujúci veľa **mastných rýb** sú menej náchylní na zápalovú artritídu a ochorenia srdca.



The chemical structure of α-linolenic acid (ALA), 18:3n-3. ALA has 18 carbon atoms (C) and 3 double bonds, the first of which is located 3 carbon atoms from the terminal methyl group (omega [ω] end).

38

## omega-3 mastné kyseliny



The chemical structure of  $\alpha$ -linolenic acid (ALA), 18:3n-3. ALA has 18 carbon atoms (C) and 3 double bonds, the first of which is located 3 carbon atoms from the terminal methyl group (omega [ $\omega$ ] end).

**funkcie omega-3 mast. kys.:** majú protizápalové účinky, odbúravajú nadmerné množstvo tuku v pečeni, znižujú prejavy depresie (úzkosti), zmiernujú príznaky autoimunitných ochorení, znižujú riziko vzniku rakoviny (spojenej so zápalom), blahodarný účinok pre plod (vývoj jeho mozgu a zraku), pozitívne účinky na kardiovaskulárne ochorenia, upravujú hladinu cholesterolu a krvný tlak.

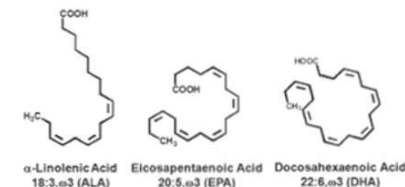
**zdroje:** orechy a semienka (chia a ľanové semienka, vlašské orechy, dyňové semienka...), ryby (losos, ančovičky (sardely), sardinky, makrely, slede, tuniak, halibut...), oleje (ľanový, arašidový, sójový, repkový olej), sója, pšeničné klíčky, avokádo...

39

39

## omega-3 mastné kyseliny (cis!)

kys. alfa linolénová (ALA), kys. eikozapentaénová (EPA), kys. dokozahehexaénová (DHA)



dietary omega-3 fatty acids.

polyunsaturated fatty acids (PUFA)

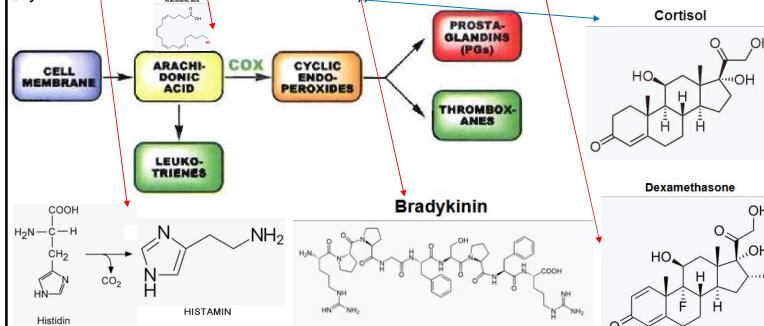
Na Slovensku je pomer konzumácie omega-3 / omega-6 mastných kyselín 1 / (25 až 50). Eskimáci, ktorí nejedia margaríny, ale veľa rýb, majú tento pomer 1 : 1 a takmer vôbec neumierajú na srdcové ochorenia. Naopak, Indovia, väčšinou vegetariáni, ktorí jedia veľa zeleniny a nejedia mäso, zomierajú na ochorenia srdca veľmi často. Skoro všetku potravu totiž pripravujú na margarínoch. Pomer omega-3 a omega-6 mastných kyselín majú na úrovni ako u rýb. Preto radšej ako stužené (umelé) rastlinné tuky treba jesť maslo, olivový, repkový či ľanový olej.

40

40

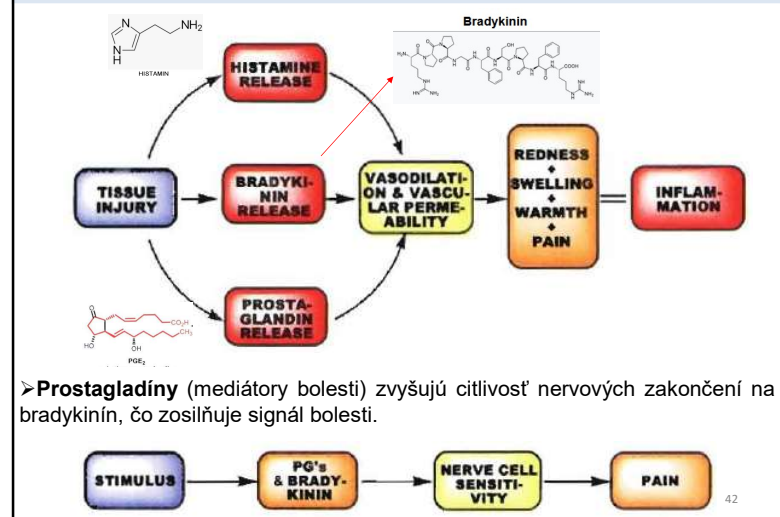
## ZÁPAL

► biosyntéza prozápalových prostaglandínov PGs a leukotriénov prebieha z arachidónovej kys. (AA) pomocou COX a 5LOX enzýmov (cyklo- a lipooxygenáz). AA sa získava enzymatickým štiepením membránových lipidov. Uvoľnenie prozápalového histamínu spôsobuje lokálne zvýšenie permeability krvných ciev, stimuluje produkciu prostaglandínov, bradykinínu a zosilňuje ich prozápalový efekt (lokálne zvýšený prietok krvi, opuch, prehrievanie, červenanie, bolesť). Protizápalový steroid kortizol blokuje uvoľňovanie AA z membrán (napr. dexamethazón tlmí zápalovú „cytokínovú búrku“ (úmrtia na COVID-19)).



41

## ZÁPAL



► Prostaglandíny (mediátory bolesti) zvyšujú citlivosť nervových zakončení na bradykinín, čo zosilňuje signál bolesti.

42

42

## ZÁPÁL

➤ **sprostredkovatelia imunitnej odpovede priťahujú imunitné biele krvinky** na miesto zápalu a potom tieto **ničia patogény**, pričom, ako vedľajší účinok, **produkurujú poškodenie tkaniva a ďalší zápal**. V zdravom organizme je **imunitná a zápalová odpoveď pod kontrolou** a sama sa nakoniec utlmí. Ak zlyhá táto regulácia, alebo je potlačená ako výsledok starnutia, môže sa to prejavíť napr. na vzniku ochorení ako sú: **reumatoidná artritída** (zápal kĺbov), **osteoartritída** (zápal kostí).

➤ **Reumatoidná artritída** sa lieči podávaním monoklonálnych **protiľátok** (imunoglobulínov) zameraných na **TNF-alfa receptor** tak, aby sa zabránilo jeho väzbe na prozápalový ligand **TNF-alfa** (*tumor necrosis factor alpha* / faktor nádorovej nekrózy alfa) a **prerušila sa tak zápalová signalizácia**.

➤ **NF-κB** (nukleárny faktor kappa B) (**antitarget**) po intracelulárnej produkcii migruje do jadra kde aktivuje prozápalové gény napr. COX. Tento faktor je okrem zápalu spojený aj s imunitou a jeho **potlačenie môže vyvolať infekciu**.

43

43

## ZÁPALOVE a PROTIZÁPALOVÉ molekuly

### PROTIZÁPALOVÉ

**Kortizol** (steroid, znižuje dostupnosť AA, zvyšuje konc. glukózy pri strese, spôsobuje produkciu cholesterolu, v mozgu riadi poznávanie, náladu, učenie, reguluje stres  
**dexametazón** (tlmí cytokínovú búrku)  
**Kortizón** (tehotenstvo, stres)  
**Glukokortikoidy**

AA: arachidónová kyselina (ω6) prekurzor!

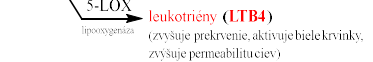
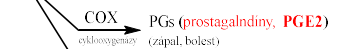


PUFA polynenasýtené kyseliny (ω3)



### PRO-ZÁPALOVÉ

AA: arachidónová kyselina (ω6) prekurzor!



BRADIKINÍN

HISTAMÍN (zvyšuje tvorbu PEGs a Bradikininu, opuch, bolesť, sčervenie, prekrvenie, zvyšuje permeabilitu ciev)

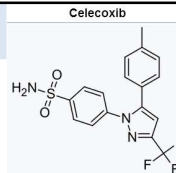
CYTOKÍNY (interleukíny: IL4, 6, 10, 11, 13)

TNF<sub>α</sub> receptor

44

## celecoxib

- **objavený:** 1996
- **uvedený ako liek:** 1999 (Pfizer)
- **trieda liečiva:** NSAID (selektívny COX-2 inhibítor)
- **pôsobí proti:** osteoartritíde, reumatoidnej artritíde, akútnej bolesti (e.g. bolestivá menštruácia)
- **liečivá s podobným účinkom:** staršie lieky: aspirín, ibuprofén, naproxén
- **iné: užíva > 23 000 000 ľudí ročne**
- **mechanizmus účinku:** inhibuje biosyntézu prostaglandínov z kys. arachidónovej (AA) pomocou inhibície COX enzýmu.



Existujú dve **izoformy** COX enzýmu (**COX-1** a **COX-2**) s podobným katalytickým účinkom na premenu AA kys. na PGs, líšiac sa primárnu sekvenciou aminokyselín (60 % identita), ako aj ich frekvenciou výskytu v tkanivách a fyziologickou funkciou.  
**COX-1** je základným COX enzýmom a nachádza v **mnohých tkanivách** napr. v žalúdku, kde vplyva na sekréciu kyseliny a ochranného slizu je preto **antitarget** (pri inhibícii COX-1 hrozí tvorba erozívnych vredov žalúdku, krvácanie, infekcia...) **COX-2** je menej frekventovaný, jeho zastúpenie sa zvyšuje na miestach zápalu, aj v niektorých **tumoroch**, alebo v súvislosti s rastom a **poranením**. Glukokortikosteroidy a protizápalové cytokíny (napr. IL-4,6,10,11,13) utlmujú tvorbu COX-2.

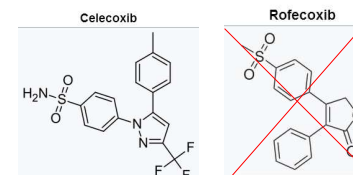
45

## celecoxib

Oba COX enzýmy majú podobné AA **väzobné miesto** s rozdielom, že **COX-2** ho má o niečo väčšie a mierne inak tvarované. **COX-2 nie je prítomný v žalúdku ale súvisí so zápalom**. Selektívna inhibícia COX-2 je preto farmaceuticky veľmi významná.

**Celecoxib** (Pfizer) je **COX2 selektívne pôsobiaci NSAID**. Používa sa u **pacientov s osteoartritídou**, ktorí netolerujú aspirín alebo iné neselektívne COX inhibítory.

Merck v 1999 zaviedol **rofecoxib**, ale tento liek bol **menej bezpečný** (v 2004 bol liek stiahnutý z trhu kvôli výskytu ca **139 000 infarctov** z toho **35 % smrteľných** (ca 49 000)).



46

46

## celecoxib

➤ **COX2 selektivita:** látka veľmi podobná celecoxibu (**SC-558**, má Br namiesto Me) má opísanú štruktúru v PDB: 1CX2, dokazujúcu, že sa jej **sulfónamidová skupina viaže do COX2 aktívneho vrecka cez His90 / Arg513 / Val523**, ktoré však nie sú prítomné v COX-1. Namiesto Val523 (s iPr-) z COX-2, COX-1 obsahuje ako jeho náhradu objemný Ile (s iBu-) a **celecoxib sa kvôli tomu do COX-1 nedostane**.

Valin

CC(C)C(N)C(=O)O

Izoleucín

CC(C)C(C)C(N)C(=O)O

47

47

## prednison

➤ **objavený:** začiatkom 50. rokov (1950)

➤ **uvedený ako liek:** 1955 (Schering, Pharma and Upjohn)

➤ **trieda liečiva:** **antiflogistikum, imunosupresívum, adrenokortikosteroid**

➤ **pôsobí proti:** zápalu (astma, Crohnova choroba (chronický zápal čreva), reuma, alergie, leukémia, mnohopočetný myelom (rakovina krvi)), na **akútne zápalové stavy**, ochorenia kože, ako **silný imunosupresant** pôsobí na **prevenciu odvrhnutia transplantátov**, neprechádza cez BBB a nenaruša mentálne funkcie, dlhodobo sa nesmie podávať (napr. pre rozvoj osteoporózy)

➤ **liečivá s podobným účinkom:** cortisone, cortisol, fluticasone...

➤ **iné:** **kôra nadobličiek** (*adrenal glands*) predstavuje párové endokrinné žľazy nevyhnutné k životu, ktoré produkujú **pohlavné hormóny a kortikosteroidy** napr. **kortizón** (uvoľňuje sa počas tehotenstva, pri strese, **potláča imunitný systém, znižuje zápal**), **kortizol** (kortikoid, má širší účinok, ako kortizón, **prípravuje organizmus na záťaž, zvyšuje hladinu glukózy** v krvi (! diabetes) a má **protizápalový účinok**), syntetizuje sa z **cholesterolu, je dôležitý v mozgu** na udržiavanie neurónov, poznávania, regulácie stresu a nálady.

48

48

## prednison

➤ **iné:** **Kortizol** pôsobí na dva receptory: GR (glukokortikoidový) a MR (mineralokortikoidový - **antitarget**). MR receptor **súvisí** so zadržiavaním Na<sup>+</sup> iónov v tele, čo spôsobuje **zvyšovanie tlaku krvi**. Preto sa hľadali analógy, ktoré by nemali tento nepriaznivý účinok ale udržali by si protizápalový efekt. Našiel sa **prednison**, ktorý má **dlhšie trvajúci protizápalový účinok a menšiu schopnosť zadržiavať Na<sup>+</sup> ióny**.

➤ **mechanizmus účinku:** **prednizón** redukuje imunitnú odpoveď sprostredkovanú B- a T-bunkami, **dexametazón** je jeho vylepšený analóg so **silnejším účinkom a dlhším polčasom života**. Mechanizmus protizápalového účinku **glukokortikoidov** nie je celkom pochopený, tieto látky spúšťajú prepis viacerých génov (napr. **inhibujú fosfolipázu PLA2**, ktorá napomáha **uvoľňovaniu arachidónovej kys.** z ktorej vznikajú cez COX a 5-LOX enzýmy prozápalové prostaglandíny a leukotriény). **Znižuje tiež produkciu prozápalového TNF-alfa**.

49

49

## metotrexate (MTX)

➤ **objavený:** 1948

➤ **uvedený ako liek:** 1953

➤ **trieda liečiva:** **antimetabolit (tymidínu), imunosupresant (antiflogistikum)**

➤ **pôsobí proti:** zápalom spojeným s autoimunitou (reumatoidná artritída, Crohnova choroba, psoriáza)

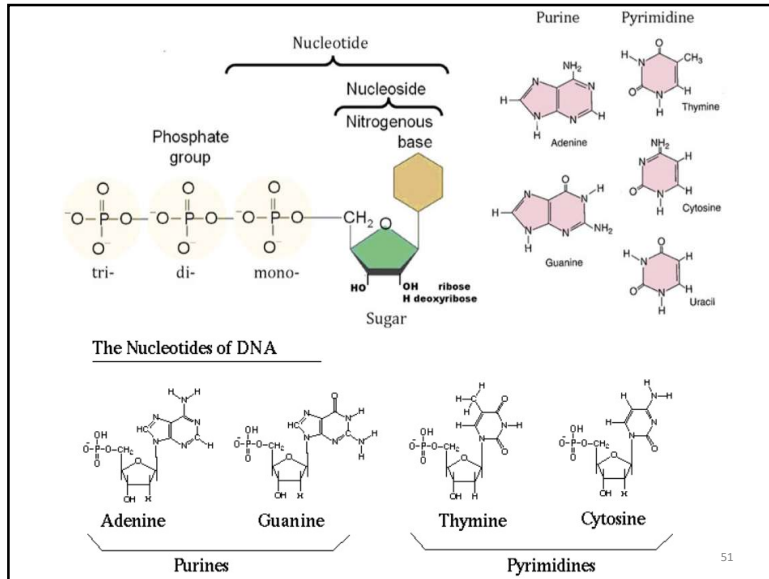
➤ **liečivá s podobným účinkom:** trimetrexate, pemetrexed

➤ **iné:** **kyselina listová (folic acid)** je nevyhnutná na udržanie ľudského zdravia a je dôležitá aj v prípade tehotenstva aby nevznikali **malformácie** (znetvorenia) plodu s defektmi chrbtice, mozgu a lebky. **Prijíma sa z potravy. Je to rastový faktor, napomáha deleniu buniek**. Kyselina listová sa **metabolizuje pomocou enzýmu DHFR** (dihydrofolát reduktázy) na **dihydrofolát**, neskôr na **tetrahydrofolát**, ktorého časti sú potrebné na **syntézu nukleozidovej bázy tymidínu** dôležitého stavebného bloku na syntézu DNA (A-T / C-G).

➤ **mechanizmus účinku:** **metotrexát** (zel. šípky ukazujú rozdiel od k. listovej) je **inhibitorom biosyntézy kys. listovej** (inhibuje DHFR), čím spôsobí **spomalenie delenia buniek potlačí imunitu a tým aj ňou spôsobený zápal**.

50

50



51

## metotrexate (MTX)

**>iné:** tetrahydrofolát je nevyhnutný na normálne delenie buniek a špeciálne je **dôležitý pre rýchlo sa deliace bunky** (napr. kostná dreň, krvné bunky, koža, bunky **GIST (gastro intestinálny trakt)**, **imunitný systém** a rakovinové bunky). Metotrexát bol pôvodne vyvinutý ako chemoterapeutikum, dnes sa však využíva pri liečbe autoimunitných a zápalových ochorení (**psoriáza; reumatoidná artritída**, kde sa kombinuje s monoklonálnymi protilátkami voči TNF-alfa).

**>mechanizmus účinku:** metotrexát je inhibítor kľúčového enzýmu DHFR potrebného pri metabolizme **kys. listovej na tymidín**, čím **spôsobuje spomalenie delenia buniek**. Ako antireumatické liečivo redukuje bolesť, opuch, spomaľuje progresiu ochorenia a je preventívnou ochranou kĺbov. **Dávka metotrexátu ako antiflogistika je o niekoľko rádov menšia**, ako jeho pôvodné využitie ako **chemoterapeutika**. Pri zápale **MTX utlmuje delenie T-buniek, ako aj hladiny prozápalových faktorov TNF-alfa a IL**. (existuje X-ray komplexu MTX / DHFR) (PDB: 1RG7)

**Methotrexate**      **Tetrahydrofolic acid**

52

52

## allopurinol

**>objavený:** 50-te roky (1950-1959)

**>uvedený ako liek:** 1964 (now GlaxoSmithKline)

**>trieda liečiva:** **antiflogistikum**

**>pôsobí proti:** prevencia a liečba zápalových atakov artrickej dny a istého typu ľadvinových kameňov

**>liečivá s podobným účinkom:** alkaloid kolchicín (z jesienky), probenecid

**>iné:** artróza je súborom viac ako 100 rôznych reumatických ochorení vplyvujúcich na svaly, kĺby a kosti (osteoartritída, reumatoidná artritída a dna). **Artróza spôsobuje bolesť, bolestivosť, stuhnutosť, opuchy kĺbov.** 50 mil. obyvateľov USA má artritídu a 3 000 000 z nich veľmi bolestivú formu dny. **Dna je spôsobená ukladaním ihlicových kryštálov kyseliny močovej v kĺboch čo spôsobuje zápal, opuch, nepohyblivosť a intenzívnu bolesť.** V zdravom organizme je **kys. močová** produkovaná z purínov (zdrojom sú endogénne bázy A / G, ako aj puríny získané zo stravy: z vnútornosti, strukovín). Kys. močová je vylučovaná močom. V prípade dny sa jej vylučovanie ľadvinami spomalí a preto koncentrácia kys. močovej narastá a táto sa **ukladá v podobe kryštálov v kĺboch a v ľadvinách** v podobe kameňov.

**Purine**

53

53

## Allopurinol (DNA)

**kys. močová (uric acid)** sa tvorí v posledných stupňoch metabolizmu purínov: premenou metabolitu xantínu (enzýmom xantín oxidáza (XO)).

**Liečba bolesti pri dne (ochorenie) sa tími pomocou NSAID** (napr. naproxénom, kolchicínom alebo injekčne do kĺbu kortikosteroidmi). Tieto lieky však **nie sú bezpečné** na dlhodobé užívanie a ani nerobia prevenciu ataku dny.

**>mechanizmus účinku:** **Allopurinol je purínový analóg inhibujúci xantín oxidázu (XO)** a takto **blokuje biosyntézu kys. močovej**. Allopurinol je **kompetitívny inhibítor** a súťaží o väzobné miesto v XO s **eubiotikom** (telu vlastnou látkou) xantínom. Na rozdiel od purínov, **allopurinol má v štruktúre posunutý dusík** a nie je preto možná jeho premena XO enzýmom na kys. močovú.

54

54

## allopurinol => zhrnutie ku skúške (vzor)

➤ Ochorenie DNA predstavuje zníženú schopnosť ľadvín vylučovať kys. močovou. Nadbytok kys. močovej sa ukladá do kĺbov, ako aj do kameňov v ľadvinách. DNA je spojená s bolestivým zápalom. Xantín oxidáza (XO) je enzým, ktorý katalyzuje metabolickú premenu purínov (A,G báz napr. telu vlastných, alebo získaných z potravy) na kys. močovou. Allopurinol je purínový analóg, ktorý súťaží o väzobné miesto v XO s purínmi a takto potláča syntézu kys. močovej, sám však chemickej premeny v XO nepodlieha. Allopurinol teda znižuje koncentráciu kys. močovej, utlmuje DNU a jej zápalový proces.

55

55

## Kľúčové termíny z kapitoly (2. Zápal-1)

Odpovedajte na otázku čo/aká(é) je/sú:

zápal  
 prozápalové proteíny  
 somatický  
 TNF-alfa, interleukín-1 (IL-1)  
 aspirín  
 NSAD  
 analgetikum  
 antiflogistikum  
 antipyretikum  
 antikoagulans  
 kys. acetylsalicylová  
 erozívny gastrický efekt  
 pH v žalúdku  
 COX  
 prostaglandíny (PGs)  
 PEGE2 (antitarget)  
 ireverzibilný inhibítor COX v kr. dostičkách  
 naproxen  
 kvalita života pacienta  
 kompetitívny inhibítor  
 arachidónová kyselina  
 syntéza PGs  
 endogenny substrat  
 mechanizmus protizápalového účinku ibuprofenu,

mechanizmus protizápalového účinku naproxénu  
 a kys. acetylsalicylovej  
 funkcia leukotriénov  
 permeabilita ciev  
 funkcia lipoxínov, resolvínov, protektínov  
 funkcia omega-6 a -3  
 esenciálny  
 substrát pre lipoxíny  
 substrát pre resolvíny a protektíny  
 PUFA: ALA, EPA, DHA  
 substrát a katalyzátor pre PGs  
 kortizol  
 histamín  
 reumatoidná artritída  
 TNF-alfa receptor / imunoglobulíny  
 nukleárny faktor kappa B (NF- $\kappa$ B)  
 antitarget  
 celecoxib  
 COX-1 / COX-2  
 selektivita celecoxibu  
 prednison  
 antiflogistikum  
 imunopresívum  
 kortizol

56

56

## Kľúčové termíny z kapitoly (2. Zápal-2)

Odpovedajte na otázku čo/aká(é) je/sú:

GR (glukokortikoidový) a MR  
 (mineralokortikoidový) receptor

dexamethason  
 mechanizmus glukokortikoidov  
 metotrexate  
 kys. listová  
 allopurinol  
 artróza  
 DNA  
 kys. močová  
 eubiotikum

57

57

## antiastmatiká / antialergiká

➤ **astma / antiastmatiká**

je ďalšie život ohrožujúce ochorenie ale dá sa aspoň udržiavať. **Astma je chronické zápalové ochorenie** dýchacieho systému a spôsobuje **kašeľ, dýchavičnosť, alebo plytký dych**. Toto vzniká **zúžením dýchacích dráh, zápalom a akumuláciou hlienov**, vekom sa ochorenie zhoršuje. Astmatické záchvaty vyvolávajú **alergény, prach, cigaretový dym, studený vzduch, cvičenie, alebo emočný stres**. Trpí ním 5 % populácie USA (U.S.A. celkovo ca 326 mil v 2017).

Astma sa lieči **bronchodilatátormi** (látky rozťahujúce dýchacie dráhy a zlepšujúce prietok vzduchu prieduškami (bronchami)) a **protizápalovými liekmi (antiflogistiká)**. **Bronchodilatátory** sú  $\beta_2$ -adrenergni receptoroví **agonisti** a **spôsobujú relaxáciu hladkého svalstva priedušiek**. Delíme ich na **krátkoúčinkujúce (4 - 6 h)**, alebo s **dlhodobým účinkom (>12 h)**.

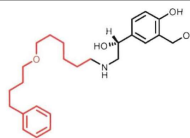
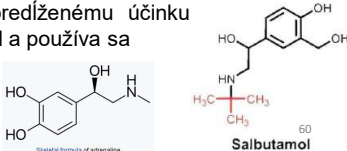


59

59

## salmeterol

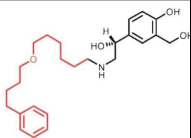
> **objavený:** 1980  
 > **uvedený ako liek:** 1990 (GSK - Serevent)  
 > **trieda liečiva:**  $\beta_2$ -adrenergný receptorový **agonista** (bronchodilatácia)  
 > **pôsobí proti:** zhoršeniu **astmy**, proti ťažkej pretrvávajúcej astme, spolu s kortikosteroidmi znižuje množstvo a hĺbku záchvatov astmy (vyžaduje väčšie dávky => **vedľajšie účinky** salmeterolu sú zvýšený tep srdca **tachykardia**, **nespavosť**), pôsobí aj proti **COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease)**  
 > **liečivá s podobným účinkom:** formoterol, bambuterol, salbutamol  
 používané tiež v kombinácii s inhalovateľnými protizápalovými steroidmi (napr. cortisone)  
 > **iné:** ročne salmeterol užíva > 15 000 000 ľudí, liečivo má **dlhý mastný reťazec umožňuje jeho zachytenie v membráne buniek** čo vedie k pomalému uvoľňovaniu liečiva a jeho predĺženému účinku  
 Rýchlejšie účinkujúce liečivo je **salbutamol** a používa sa **na prevenciu astmatického záchvatu**.

60

## salmeterol

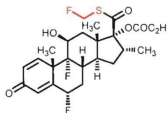
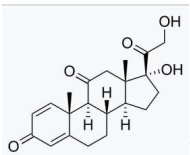
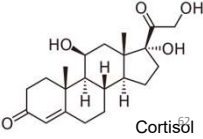
> **mechanizmus účinku:** Aktivácia  $\beta$ -adrenergných receptorov vedie k **uvoľneniu hladkého svalstva v pľúcach, dilatácii a otvorení dýchacích ciest**.  $\beta$ -Adrenergné receptory sú spojené so **sekundárnymi poslami** napr. stimulačným G proteínom adenylcyklázy (**produkuje cAMP**). V pľúcach **cAMP znižuje koncentráciu vápnika a aktivuje proteínkinázu A**. Obe zmeny **inaktivujú kinázu ľahkého reťazca myozínu** a aktivujú fosfatázu ľahkého reťazca myozínu. (**účinnosť fosforylácie proteínov pri biologickej signalizácii**)  
 Okrem toho  $\beta_2$  agonisti **otvárajú vodivé draslíkové kanály aktivované vápnikom** a preto **hyperpolarizujú bunky hladkého svalstva dýchacích ciest**. Kombinácia zníženého intracelulárneho vápnika, zvýšená membránová vodivosť draslíka a znížená aktivita kinázy ľahkého reťazca myozínu **vedie k relaxácii hladkého svalstva a k bronchodilatácii**.



61

## fluticasone propionate (FP)

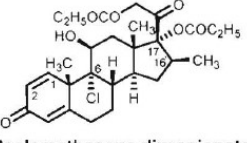
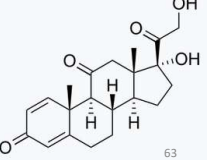
> **objavený:** 1981 (Glaxo Wellcome)  
 > **uvedený ako liek:** 1994  
 > **trieda liečiva:** inhalačný **protizápalový glukokortikoid (GC)** používa sa v kombinácii so salmeterolom  
 > **pôsobí proti:** **astme, alergickej** aj nealergickej (vírusovej) nádche  
 > **liečivá s podobným účinkom:** beclomethasone, triamcinolone acetone, flunisolide, budesonide  
 > **iné:** FP je syntetický analóg kortizolu  
 (kortizol sa nesmie dlhodobo užívať kvôli osteoporóze a imunosupresii)  
 > **mechanizmus účinku:** glukokortikoidy ovplyvňujú bunky **väzbou na glukokortikoidový receptor (GR), ktorý spôsobuje expresiu protizápalových proteínov v jadre a potláča expresiu prozápalových proteínov** v cytosole tým, že zabraňuje translokácii iných transkripčných faktorov z cytosolu do jadra.

62

## fluticasone propionate (FP)

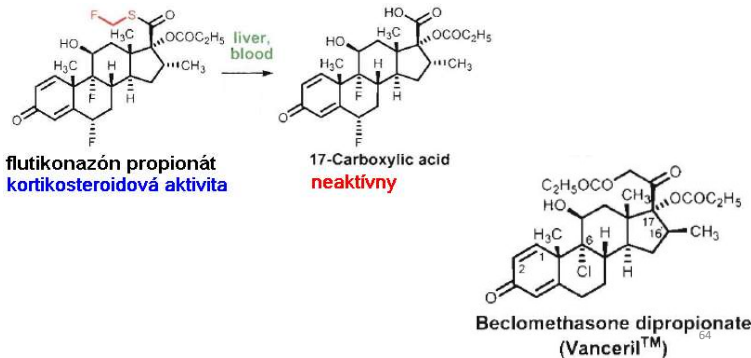
> Dvadsať rokov trval vývoj bezpečnejšieho antiastmatického kortikosteoridu napr. **beklometazón dipropionát** (je prekurzor liečiva (**prodrug**), postupne sa uvoľňuje a enzýmom sa mení na derivát 16-Me prednizónu čo je výhodné, ale ani tu nie je vhodné dlhodobé užívanie.

63

## fluticasone propionate (FP)

> vyriešenie problému vedľajších účinkov spojených s dlhodobým používaním inhalačných kortikosteroidov priniesol **Flutikonazon propionate** (podjednotka EtOOCCH<sub>2</sub>- v polohe 17 Beclomethasonu bola nahradená skupinou **FCH<sub>2</sub>S-** bez straty účinnosti) výsledný steroid sa deaktivuje enzýmami v krvi a pečeni na 17-karboxylovú kyselinu, ktorá je už inaktívna.



64

## montelukast sodium

> objavený: 1991

> uvedený ako liek: 1998 (Merck)

> trieda liečiva: orálny inhibítor

(antagonista) prozápalových leukotriénových receptorov (LTRA)

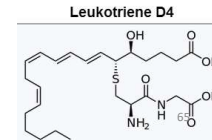
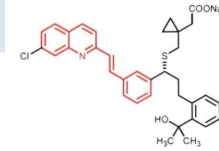
> pôsobí proti: astme, potláča symptómy sezónnych alergií

> liečivá s podobným účinkom: zafirlukast, pranlukast

> iné: Astma môže spôsobovať nepríjemné až život ohrozujúce komplikácie. **Zúženie dýchacích ciest** (astma) sa indukuje kombináciou zápalu priedušnice a svalovou kontrakciou. Príčinou môže byť hypersenzitíva na alergény, dráždivé látky, infekciu, alebo nervové vzruchy.

> mechanizmus účinku:

> cysteinyl leukotriény (CysLTs) napr. LTD<sub>4</sub> (viď obr.) sú malé prozápalové molekuly podporujúce astmu a alergiu. LTD<sub>4</sub> sú produkované reakciou organizmu napr. na podráždenie. Pri väzbe LTD<sub>4</sub> na ich receptory indukujú kontrakciu bronchiálnych a hladkých svalov a výrazne zvyšujú produkciu hlienu (fyziologicky potrebného v rozumnej miere na čistenie dýchacích ciest od cudzích častíc). Leukotrién LTD<sub>4</sub> sa viaže na receptor CysLT1 v pľúcach a bronchiálnych trubičkách. **Montelukast je inhibítor tohto receptoru**, čo vedie k útlmu bronchokonstrikcie (zúženia dýchacích ciest), ako aj potláčaniu zápalu. **Liečba astmy ie v tomto prípade založená na blokovaní prozápalovej väzby leukotriénov na ich receptory.**



65

## loratadine (CLARITIN™)

> objavený: 1981

> uvedený ako liek: 1993 (Schering-Plough)

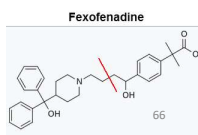
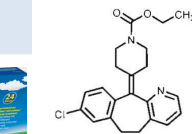
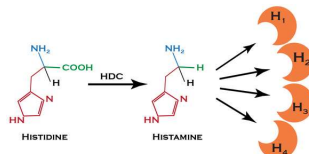
> trieda liečiva: dňodobo pôsobiace antihistaminikum

2. generácie, antialergikum

> pôsobí proti: potláča symptómy sezónnych alergií a žihľavky spôsobenej potravinovou alergiou

> liečivá s podobným účinkom: acrivastine, cetirizine (Zyrtec®), fexofenadine (Allegra®)

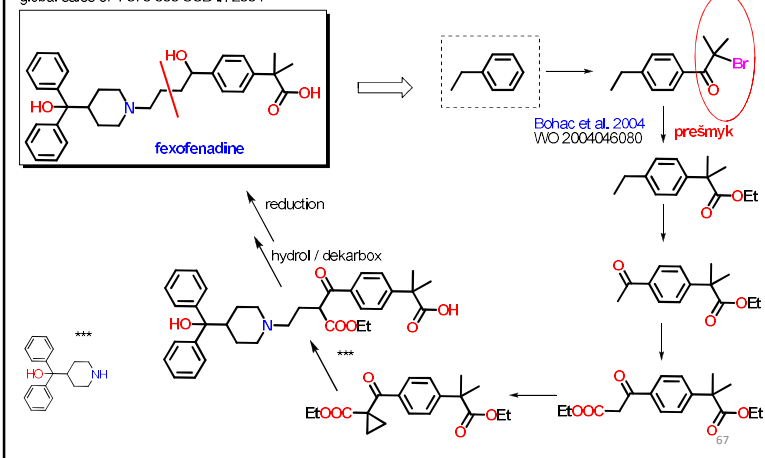
> mechanizmus účinku: pri styku organizmu s alergénom sa produkuje veľké množstvo imunoglobulínu E (IgE je protilátka, ktorá sa viaže na bunky imunitného systému mastocyty (v spojivovom tkanive) a na bazofilné granulocyty (v krvi) a spôsobí uvoľnenie histamínu, PGs, LTs). **Histamin je hormón a neurotransmiter** (vzniká z His pomocou histidín dekarboxylázy (HDC)), cez jeho receptory riadi zápal a imunitnú odpoveď. Je mediátor svrbenia. Spôsobuje alergický opuch prípadne nebezpečný celotelový anafylaktický šok. Loratadine je antagonista histaminového H<sub>1</sub> receptoru a zabraňuje pôsobeniu histamínu na rozvoj alergických reakcií. Nemá tlmivý účinok na nervový systém, neovplyvňuje psychomotorickú výkonnosť a nespôsobuje ospalosť.



66

## fexofenadine (Allegra™) - mee too

fexofenadine (Allegra™, FDA 1996, Sanofi Aventis)  
global sales of 1 870 000 USD in 2004



67



## Klíčové termíny z 3. kapitoly

Odpovedajte na otázku čo/aká(é) je/sú:

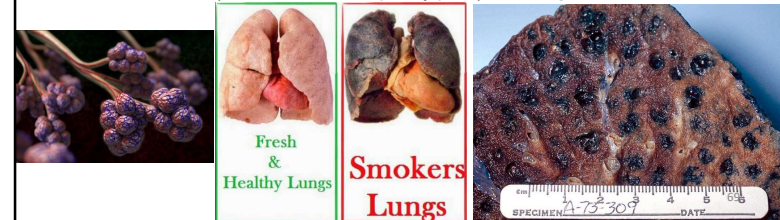
astma  
 antiastmatikum  
 bronchodilatátor  
 antiflogistikum  
 priedušky (bronchy)  
 receptorový agonista  
 salmeterol  
 Aktivácia  $\beta$ -adrenergých receptorov  
 dilatácia  
 $\beta$ 2-adrenergný receptorový agonista  
 kortikosteroidy  
 tachykardia  
 COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease)  
 salbutamol  
 fluticasone propionate  
 glukokortikoidový receptor (GR)  
 kortikosteroidy  
 nevýhoda dlhodobého užívania kortikosteroidov  
 montelukast sodium  
 prodrug  
 antagonist  
 cysteinyl leukotriény (CysLTs)  
 leukotriénové receptory  
 fyziologická funkcia hlienu v prieduškách  
 mee too prístup (napr. Allegra)

68

68

## COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease)

>COPD (chronic obstructive pulmonary disease) **chronické obštrukčné pľúcne ochorenie spojené s nedostatočným dýchaním**. Je to systémové, **zápalové, porogredujúce a život ohrozujúce ochorenie pľúc**. 4. najčastejšia príčina smrti (po infarkte, rakovine a mŕtvici). COPD má ca 10 000 000 ľudí v USA (80 000 000 celosvetovo). Toto **ochorenie fajčiarov** (90 % z výskytu COPD) má vysokú možnosť prevencie (nefajčiť), **nie je však liečiteľné, možno ho len tmiť** (bronchodilatátormi, protizápalovými kortikosteroidmi). Prejavuje sa nedostatoknosťou prietoku vzduchu spôsobenou **zapálenými a zúženými prieduškami** (chronic bronchitis), dýchavičnosťou (vzdušné vaky **alveoly** sú zoslabené a strácajú elasticitu vplyvom dlhodobého poškodenia), chronickým kašľom, zvýšenou produkciou hlienov, pocitom zovretých pľúc. Prvé príznaky u fajčiarov sa objavujú okolo 50. roku života (ca 50 % strata kapacity pľúc) a **smrť prichádza za ca 15 r.**



69

## Key Mortality Statistics

Data for United States in 2015

- Number of deaths: 2,712,630
- Death rate: 844.0 deaths per 100,000 population
- Life expectancy: 78.8 years
- Infant Mortality rate: 5.90 deaths per 1,000 live births

Source: [Deaths: Final Data for 2015](#) [PDF - 4 MB]

### Number of deaths for leading causes of death

- Heart disease: 633,842
- Cancer: 595,930
- **Chronic lower respiratory diseases: 155,041**
- Accidents (unintentional injuries): 146,571
- Stroke (cerebrovascular diseases): 140,323
- Alzheimer's disease: 110,561
- Diabetes: 79,535
- Influenza and pneumonia: 57,062
- Nephritis, nephrotic syndrome, and nephrosis: 49,959
- Intentional self-harm (suicide): 44,193

70

Source: [Health United States, 2016 Table 19](#) [PDF: 11.1 MB] (Data are for 2015)

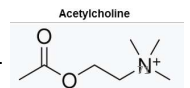
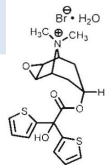
70

## tiotropium bromide

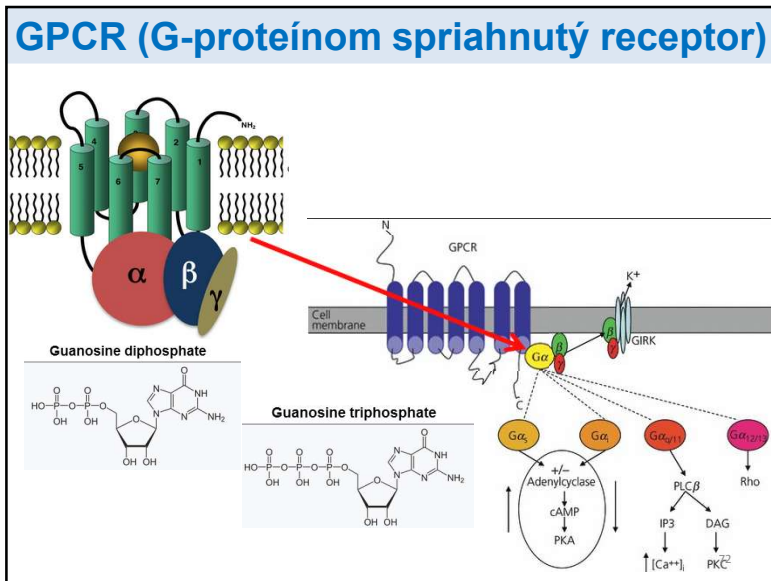
- >**objavený**: 1991
- >**uvedený ako liek**: 2004 (Pfizer)
- >**trieda liečiva**: dlho pôsobiaci **antimuskarínový bronchodilatátor**
- >**pôsobí proti**: COPD (*Chronic Obstructive Pulmonary Disease*)
- >**liečivá s podobným účinkom**: Ipratropium bromide
- >**iné**: COPD je 4. hlavná príčina úmrtia

**mechanizmus účinku**: COPD nie je liečiteľné, je ale možné kontrolovať symptómy a zvrátiť akútne zhoršenie ochorenia (**exacerbáciu**) pomocou **inhalačných bronchodilatancií** (relaxácia svalov okolo dýchacích ciest) a **inhalačných protizápalových kortikosteroidov**. Po naviazaní sa **ACh na muskarínové receptory** (skupina G-proteín spriahnutých receptorov (**GPCR**)) dôjde k aktivovaniu sekundárnych poslov a spôsobeniu zmien v bunke. Pri  $M_1$ ,  $M_{3-5}$  receptore vyvolá väzba s ACh aktiváciu fosfolipázy C štiepiacu fosfatidilinozitol-4,5-bisfosfát na **inozitoltrisfosfát (IP<sub>3</sub>)** a diacylglycerol (DAG), ktorý zostane v membráne. Uvoľnený **IP<sub>3</sub> spôsobí uvoľnenie vápnika** z endoplazmatického retikula. Tento **vyvolá pri M<sub>3</sub> receptore kontrakciu hladkého svalu**.

**Tiotropium bromid inhibuje muskarínové receptory M<sub>3</sub> na hladkých svaloch dýchacích ciest → bronchodilatácia.**



71



72

### Kľúčové termíny z kapitoly (4. astma, alergia, COPD)

Odpovedajte na otázku čo/aká(é) je/sú:

astma  
 antiastmatikum  
 bronchodilatátor  
 antiflogistikum  
 priedušky (bronchy)  
 receptorový agonista  
 salmeterol  
 $\beta$ 2-adrenergny receptorový agonista  
 kortikosteroidy  
 tachykardia  
 COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease)  
 salbutamol  
 kortizol a osteoporóza, ci imunopresia  
 fluticasone propionate  
 prodrug  
 antagonist  
 cysteinyl leukotriény (CysLTs)  
 leukotriénové receptory  
 fyziologická funkcia hlienu v prieduškách  
 loratadine  
 antihistaminikum  
 antialergikum  
 imunoglobulínu E (IgE)  
 histamin  
 exacerbácia

tiotropium bromide  
 G-proteínom spriahnutý receptor

73

73

### Metabolický syndróm

> **Metabolický syndróm** (MS, syndróm X, *Reavenov s.*, syndróm inzulínovej rezistencie, alebo tiež **smrtiace kvarteto**) je odborný termín zhŕňajúci skupinu rizikových faktorov a ochorení, ktoré sa často vyskytujú spoločne a vedú k predčasným komplikáciám zdravotného stavu:

- 1/ **abdominálna obezita** (obvod pásu > 88 cm u žien / > 102 cm u mužov)
- 2/ **zvýšený krvný tlak** (dlhodobo > 130 / 85)
- 3/ **zvýšené triacylglyceroly (TAG)** (dlhodobo > 1.7 mM)
- 4/ **nízka hladina HDL (dobrého cholesterolu)** (dlhodobo < 1.0 mM u mužov a < 1.3 mM u žien vedie k ateroskleróze), pričom celkový cholesterol má byť pod 6 mM)

MS vedie k rozvoju **diabetes mellitus 2. typ** (inzulínová rezistencia, glykémia dlhodobo > 5.6 mM) a predčasným komplikáciám obehového systému (ateroskleróza, infarkt myokardu, mozgová mŕtvica ..)

> Metabolický syndróm sa vyvíja u jedincov s genetickou predispozíciou pri nevhodnom životnom štýle (**nadmerný energetický príjem, nedostatočná pohybová aktivita**). **Nebezpečenstvo MS spočíva v závažnosti následkov ale aj zdanlivej bezpríznakovosti.**

75

75

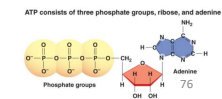
### Metabolický syndróm

> **Metabolický syndróm => je prekursorom diabetu, ochorení srdca a mŕtvice**

**METABOLIZMUS:** Prijaté cukry sa menia na glukózu, ktorá je zdrojom energie a intermediátom na biosyntézu (napr. mastných kyselín). Prijaté tuky sa premieňajú na mastné kyseliny, ktoré sa používajú ako zdroj energie a aj ako stavebné bloky pri biosyntéze. Prijaté proteíny sa štiepia na aminokyseliny, ktoré sa znovu používajú na syntézu proteínov a na ďalšie látky. Energia sa ukladá v podobe **ATP** (viď obr.) ktorý sa produkuje v bunkových mitochondriách.

**Metabolický syndróm (1988)** je ochorenie vyplývajúce **zo zmeny homeostázy (rovnováhy) produkcie energie** a zahŕňa **množstvo abnormalít:**

- a/ **hyperglykémia** (zvýšená hladina glukózy v krvi)
- b/ **neefektívne využitie glukózy** ako zdroja energie v krvi, **znižená citlivosť** (rezistencia) **buniek k inzulínu** (diabetes Typ 2)
- c/ **nadmerná premena glukózy na tukové tkanivo**
- d/ **utlmenie produkcie energie mitochondriami**
- e/ **zvýšené hladiny** cirkulujúcich mastných kys. **triglyceridov a LDL**



76

## Metabolický syndróm

➤ **Metabolický syndróm => je prekursorom diabetu, ochorení srdca a mŕtvice**

- a/ **hyperglykémia** (zvýšená hladina glukózy v krvi)
- b/ **neefektívne využitie glukózy** ako zdroja energie v krvi, **znížená citlivosť** (rezistencia) buniek k inzulínu (diabetes Typ 2)
- c/ **nadmerná premena glukózy na tukové tkanivo**
- d/ **utlmenie produkcie energie mitochondriami**
- e/ **zvýšené hladiny** cirkulujúcich **mastných kys.** triglyceridov a LDL

f/ **znížené hladiny HDL** v krvi

g/ vysoký **pocit hladu** a **priberanie**

h/ **hypertenzia**

i/ oslabená cirkulácia krvi kvôli **upchatým tepnám (ateroskleróza)**

j/ **zápal**

k/ Zoslabená **funkčnosť orgánov**

l/ **potlačený imunitný systém**

Výskyt metabolického syndrómu sa zvyšuje trpí naň **50 000 000 (15 %!) obyvateľov USA**. Súvisí to s **nadmerným príjmom energeticky bohatej stravy (cukrov a nasýtených tukov)** **zníženej fyzickej aktivity** a starnutím populácie.

77

## Metabolický syndróm

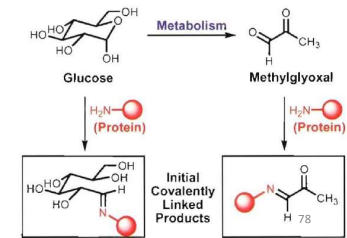
➤ **Metabolický syndróm => je prekursorom diabetu, ochorení srdca a mŕtvice**

- a/ **nadváha**
- b/ **hypertenzia**
- c/ **hyperglykémia**
- d/ **hyperlipidémia** (triglyceridy a LDL)

**Príznaky sa často kombinujú** lebo sú výsledkom úzko prepojených biochemických abnormalít (spolu s génmi **riziko rozvoja kardiovaskulárných ochorení a diabetu typu 2** nezávislého od inzulínu).

**Hyperglykémia** je nebezpečná aj preto, že samotná **glukóza, ako aj jej reaktívne metabolity** (napr. metylglyoxál) **môžu reagovať s proteínmi**. Takéto produkty (**AGEs: Advanced Glycation End-products**) vznikajú spontánne bez katalýzy a hromadia sa v tele pričom vedú napr. k zníženej citlivosti na inzulín.

Aj keď je glukóza endogénnym palivom, jej konc. v organizme musí byť v rovnováhe (**homeostáza (4.5-5.2 mM): < 6 mM, t.j. do ca 5-6 g glukózy v krvi / dospelú osobu**)



78

## metformin

➤ **objavený:** 1957

➤ **uvedený ako liek:** 1979 (BMS; FDA 1994)

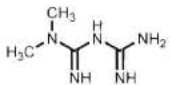
➤ **trieda liečiva:** antidiabetic biguanide

➤ **pôsobí proti:** antidiabetikum (znižuje hyperglykémiu a tým aj kardiovaskulárne komplikácie spojené s chronickým diabetom)

➤ **liečivá s podobným účinkom:** Troglitazon, Rosiglitazon, Pioglitazon

➤ **iné: ročne** je ním liečených > **6 miliónov ľudí**

➤ **mechanizmus účinku:** **zvyšuje citlivosť na inzulín** a tiež znižuje absorpciu glukózy z gastrointestinálneho traktu. Metformín pôsobí na **zvýšenie aktivity** adenosín-monofosfát-aktivovanej proteínkinázy (AMP-APK, **AMPK**, ktorá má kontrolnú úlohu pri výrobe energie a metabolizme mastných kyselín.) Aktivácia AMPK **zvyšuje produkciu ATP z glukózy**. Ďalším priaznivým účinkom metformínu je **utlmenie proteínovej kinázy C, mediátora zápalu**. Pozorované **antitumorové účinky metformínu** pri dlhodobej medikácii.

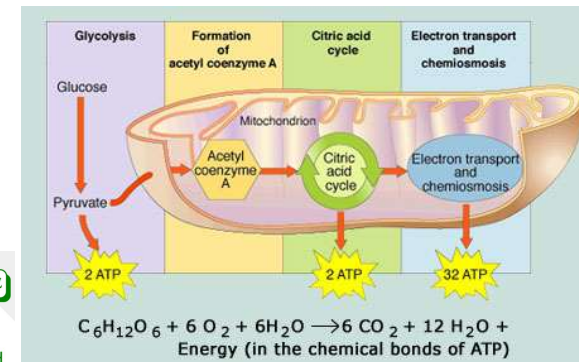


80

## Cellular respiration

➤ **somatic cells in health** mostly exploit **oxidative glucose metabolism: glycolysis / Krebs cycle / oxidation phosphorylation**

➤ **catabolic process** (sugars, amino acids, fatty acids => ATP and heat)



**D-glucose** + 6 x O<sub>2</sub> → 6 x CO<sub>2</sub> + 6 x H<sub>2</sub>O + ca 30 x ATP (heat ΔG = - 2880 kJ/·mol)

81

## Metabolic Reprogramming

➤ **Otto von Warburg** (1924): the most of tumours (compare to other health cells) are gaining their **energy predominantly from glycolysis** (even in the presence of oxygen) and transforming pyruvates to lactates

**Dr Otto Warburg**  
1931 Nobel Prize

**D-glucose + 2NAD<sup>+</sup> + 2P<sub>i</sub> + 2ADP → 2pyruvates + 2NADH + 2ATP (!) + 2H<sup>+</sup> + 2H<sub>2</sub>O + heat**

**pyruvate / NADH not entering mitochondria => lactic acid**

82

82

## Metabolic Reprogramming / Glycolysis

➤ **Glycolysis** (compare to the cell respiration) is **100 x faster but 15 x less effective APT source**.

➤ **In tumours:** less effective ATP source is compensated by **over-expression of glucose transporters**. Glycolysis supports **anabolic processes** (growth and proliferation of tumour cells)

➤ **Warburg effect - reasons** are not fully understood

- growth and cell proliferation need **anabolic process** (a synthesis of building blocks)
- cancer genes can **switch off mitochondrias** e.g. due their capacity to start **apoptosis** pathway...

➤ the **metabolic reprogramming** became again **promising therapeutic target** to battle progression of tumours. Activated **endothelial cells** (in angiogenesis) use glycolysis for their energy support.

➤ **inhibition of glycolysis can cause a damage of cancer cells and new vessel formation** by lowering their energy supply

➤ **In healthy cells** (functional mitochondrias) earn energy also from fatty acids and keto compounds

83

83

## Metabolic Reprogramming / Inhibition of Glycolysis

➤ **PFK-1** a key regulator of glycolysis, **its strong agonist if F-2,6-BP produced by PFKFB3 (PFK2)**

84

84

## Inhibition of glycolysis (PFK1 - therapeutic target)

➤ known **PFKFB3 inhibitors (3PO, PFK15)**

**F6P**  $\xrightarrow{\text{PFKFB3}}$  **F-2,6-BP** (a strong agonist of PFK1 in glycolysis cycle)

**F6P**  $\xrightarrow{\text{PFK1}}$  **F-1,6-P**  $\rightarrow$  **2 x pyruvate**

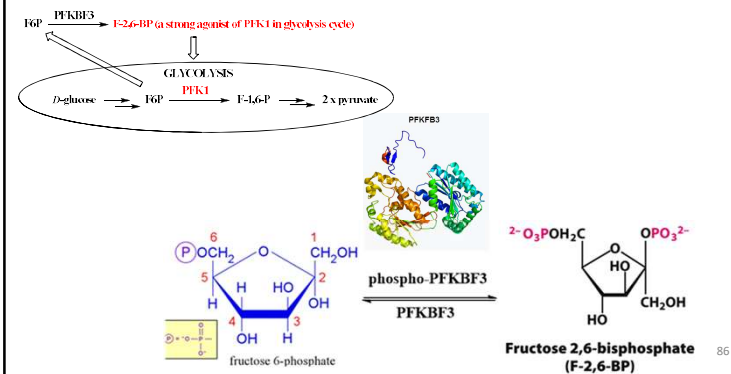
**PFKFB3:** 6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-biphosphatase 3  
**PFK1:** 6-phosphofructokinase-1 (a check point of glycolysis)

85

85

## PFKFB3 (PFK-2)

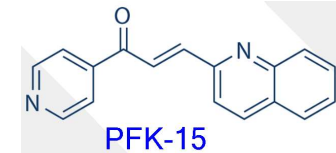
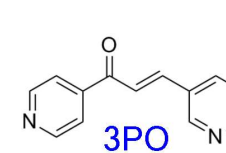
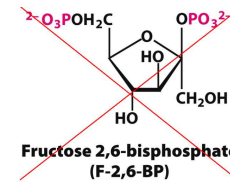
- **PFKFB3** (6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-biphosphatase 3) is a bisfunctional enzyme (2-kinase/2-phosphatase) **regulated by PKA or AMPK** that **phosphorylate PFKFB3** at Ser-460 and **activate its kinase activity**.
- Activated PFKFB3 phosphorylates F6P to **F-2,6-BP** (a strong agonist of a key enzyme of glycolysis)



86

## 3PO, PFK-15 (inhibit glycolysis)

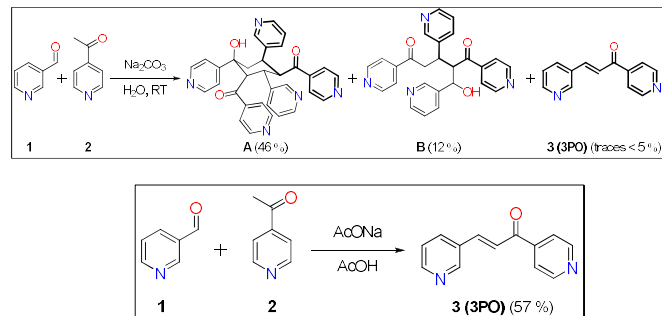
- **PFKFB3** (PFK2: 6-phosphofructo-2-kinase) selective antagonists: **3PO** / 22.9  $\mu\text{M}$  or **PFK-15** / 210 nM indirectly attenuate **PFK-1** (a key glycolysis enzyme)



87

## Synthesis of 3PO and PFK-15

- **3PO** and **PFK-15** are needed as standards for *in vitro* or for *in vivo* experiments in combined therapy
- no functional synthesis for them was described in the literature
- two different synthetic pathways had to be developed (*due* to the compounds sensitivity, [Vatsadze SZ et al. 2004])

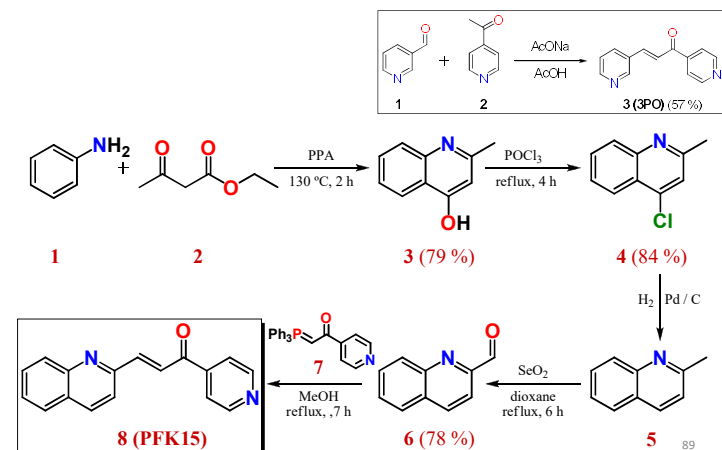


88

88

## Synthesis of PFK-15

- different synthetic approaches for preparation of **3PO** and **PFK15**



89

89

## Design of novel PFKFB3 inhibitors

➤ 18 structures of hu-PFKFB3 in PDB DB were analysed

3D structure databases	Select the link	PDB entry	Method	Resolution (Å)
destinations:		2AXN	X-ray	2.10
RPDB*		2ZWC	X-ray	2.25
CRCDB PDB*		2DWP	X-ray	2.70
CPDB*		211V	X-ray	2.50
		3QPU	X-ray	2.30
		3QPV	X-ray	2.50
		3QPW	X-ray	2.25
		4D4J	X-ray	3.00
		4D4K	X-ray	3.24
		4D4L	X-ray	3.16
		4D4M	X-ray	2.32
		4MA4	X-ray	2.23
		5AVV	X-ray	3.01
		5AVW	X-ray	2.50
		5AVX	X-ray	2.58
		5AVY	X-ray	2.37
		5AVZ	X-ray	2.35
		5AK0	X-ray	2.03

41q > BK1

5ajv > 8R2

90

## PFKFB3 inhibitors in progress

➤ a library of **8.5 M structures** (after preselection) was docked into **PFKFB3**

➤ visual inspection and ligand selection were performed

➤ **tens of novel organic compounds were identified as hit candidates to inhibit PFKFB3 and glycolysis**

➤ **an IC<sub>50</sub> enzymatic screening is required than in vitro and in vivo assays are required in order to identify novel antitumor drug candidates**

91

91

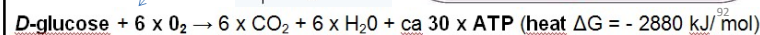
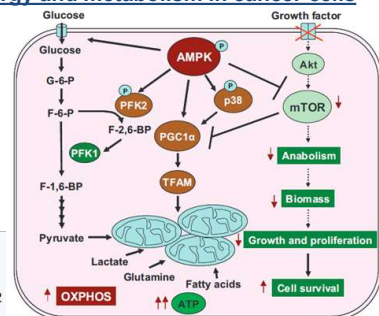
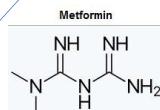
## Metabolic Reprogramming Attenuation

➤ **AMPK** is a key sensor of cell energy and metabolism

➤ **Activation of AMPK has a tumorosuppressive effect** that was supported by epidemiology and experimental results on a **metformine** (an AMPK agonist) [Kasznicki, J. et al. 2014]

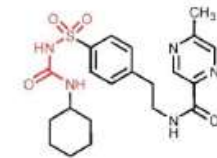
➤ **Activation of AMPK normalizes energy and metabolism in cancer cells** [Chaube, B. et al. 2016]

- ✓ enables mitochondrial biogenesis
- ✓ restores cell respiration (OXPHOS)
- ✓ supports catabolic processes
- ✓ supports glycolysis (PFK2)
- ✓ supports cell survival
- ✓ **suppresses:**
  - c. growth and proliferation



92

## glipizide



➤ **objavený:** 1970

➤ **uvedený ako liek:** 1984 (Pfizer)

➤ **trieda liečiva:** blokátor draslíkových kanálov v beta bunkách pankreasu

➤ **pôsobí proti:** typu 2 diabetu

➤ **liečivá s podobným účinkom:** Tolazamide, Tolbutamide, Glibenclamide, Glimepiride

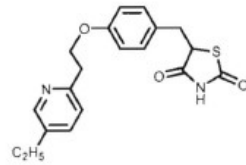
➤ **iné:** zníženie hladiny glukózy v krvi u pokusných zvierat sulfonylmočovínami bolo zistené v 1942

➤ **mechanizmus účinku:** Glipizid sa viaže a čiastočne inhibuje kanály draslíkových iónov (K<sup>+</sup>) v membránach buniek. Inhibícia spôsobí vstup Ca<sup>2+</sup> iónov do bunky čo vyvolá v bunkách pankreasu **stimuláciu produkcie a sekrecie inzulínu**. Sulfonylmočoviny tiež **obmedzujú nadmernú produkciu glukózy v pečeni a znižujú metabolizmus inzulínu v pečeni**. Sulfonylmočoviny zvyšujú aj hladiny proteínu, ktorý transportuje glukózu do buniek.

93

93

## pioglitazone

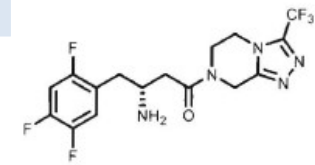


- >objavený: 1990
- >uvedený ako liek: 1999 (Takeda & Eli Lilly)
- >trieda liečiva: **aktivátor PPAR $\alpha$**  (peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$ ), **insulin sensitizer**
- >pôsobí proti: **typu 2 diabetu**
- >liečivá s podobným účinkom: rosiglitazone
- >iné: o **thiazolidindiónoch** bolo známe, že **znižujú hladiny glukózy v krvi**. Zistilo sa však, že **spôsobujú vážnu toxicitu pečene**. Prvý liek tohto typu (**trogliatón**) musel byť stiahnutý z trhu, pretože spôsobil život ohrozujúce poškodenie pečene u skupiny pacientov
- >mechanizmus účinku: Pioglitazón je vysoko **selektívny a silný aktivátor (agonista) PPAR $\alpha$** . PPAR $\alpha$  sa nachádzajú v **tkanivách kostrového svalstva a pečene**, ktoré sú cieľmi pre účinok inzulínu. PPAR patrí do rodiny **nukleárných receptorov** a jeho aktivácia vedie k **transkripcii génov**, ktoré sa podieľajú na regulácii **glukózového a lipidového metabolizmu**. Aktivácia PPAR $\alpha$  **zvyšuje metabolizmus glukózy a citlivosť na inzulín**.

94

94

## sitagliptin

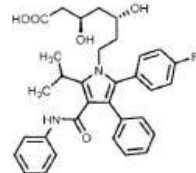


- >objavený:
- >uvedený ako liek: 2006 (Merck)
- >trieda liečiva: **dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor**
- >pôsobí proti: **typu 2 diabetu**
- >liečivá s podobným účinkom: vildagliptin
- >iné: liečivo sa používa samotné, alebo v kombinácii s metformínom, glipizidom, alebo pioglitazónom
- >mechanizmus účinku: Sitagliptín je kompetitívny **inhibitor** dipeptidyl peptidázy 4 (**DPP-4**), ktorá **rozkladá inkretíny GLP-1, GIP** a gastrointestinálne hormóny, ktoré sa **uvolňujú po jedle**. Dlhšie udržanie hladiny GLP-1 a GIP je výhodné, lebo **pomáha zvýšiť sekréciu inzulínu** beta-bunkami pankreasu a **potlačiť uvoľňovanie glukagónu** (antagonista inzulínu) alfa-bunkami pankreasu, čo vedie k **poklesu glukózy v krvi**.

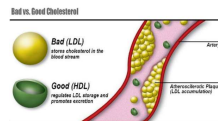
95

95

## atorvastatin

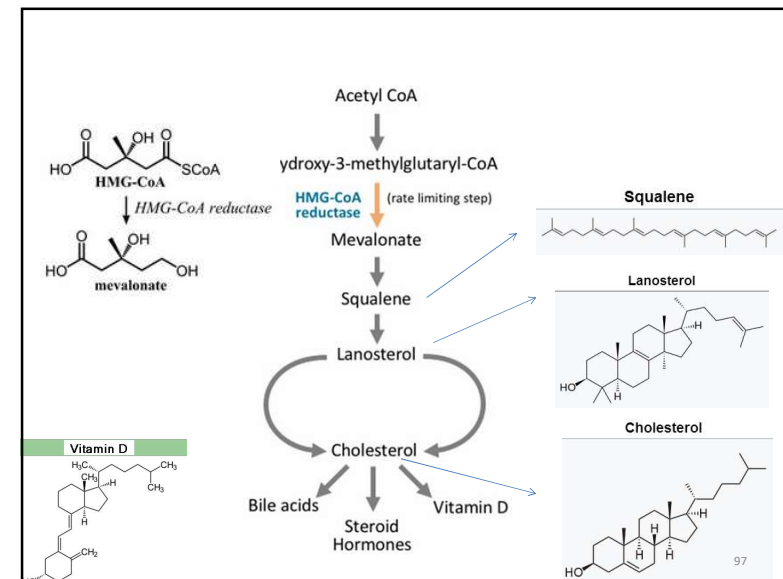


- >objavený: 1985
- >uvedený ako liek: 1997 (Pfizer)
- >trieda liečiva: **statíny**
- >pôsobí: **na zníženie hladiny cholesterolu (LDL) v krvi** a zníženie rizika kardiovaskulárnych porúch, ako je infarkt a mŕtvica
- >liečivá s podobným účinkom: lovastatin, pravastatin, simvastatin, fluvastatin, rosuvastatin
- >iné: ročne je ním liečených **> 10 miliónov ľudí**
- >mechanizmus účinku: atorvastatín je kompetitívnym **inhibítorom HMG-CoA** (3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA) **reduktázy**, čo je rýchlosť určujúci **enzým biosyntézy cholesterolu** v pečeni. **Inhibícia enzýmu spomaľuje syntézu cholesterolu, čím zvyšuje expresiu lipoproteínových LDL receptorov** na hepatocytoch a **tým sa zvyšuje vychytávanie LDL** v pečeni. Takto sa **znižuje množstvo LDL-cholesterolu v krvi**. Atorvastatín **tiež znižuje hladiny triglyceridov v krvi**.



96

96



97

97

## Kľúčové termíny z kapitoly (5. Metabolický syndróm)

Odpovedajte na otázku čo/aká(é) je/sú:

metabolický syndróm  
 smrťiace kvarteto  
 hodnoty obezity, tlaku krvi, TAG, HDL a glukózy pri met syndróme  
 diabetes mellitus Typ 2  
 zmeny homeostazy pri met. syndróme  
 prekursorom akých ochorení je met. syndróm  
 hypertenzia  
 hyperglykémia  
 hypoglykémia  
 hyperlipidémia  
 hypercholesterolémia  
 AGES  
 hmotnosť glukózy v krvi pri normoglykémii  
 antidiabetiká  
 metformín, štruktúra a mechanizmus účinku  
 mechanizmus účinku  
 AMPK, PK-C  
 bunkové dýchanie  
 oxidačná fosforylácia (oxidačný glukózový metabolizmus)  
 katabolický proces  
 množstvo vytvoreného ATP / 1 molekulu glukózy  
 teória Otto von Warburg

glykolýza  
 anabolický proces  
 metabolické preprogramovanie a jeho príčiny  
 glykolýza základné atribúty (rychlosť, množstvo ATP)  
 anabolický proces  
 dôsledky inhibície glykolýzy  
 glykolýza, fosfofrukto-1-kináza a jej regulácia cez PFKFB3 (PFK2)  
 regulátor aktivity PFK1 (fosfofrukto-1-kináza)  
 regulátor PFK2 (PFKFB3)  
 aký efekt má metformín na AMPK  
 čo spôsobuje aktivácia AMPK v bunke  
 glipizide a mechanizmus jeho účinku  
 pioglitazone mechanizmus účinku (receptorový agonista PPAR $\alpha$ )  
 Peroxisome proliferator-activated receptor  
 sitagliptin mechanizmus účinku (DPP-4 inhib)  
 statíny  
 atorvastatin, mechanizmus účinku (inhibitor HMG-CoA reduktázy)

98

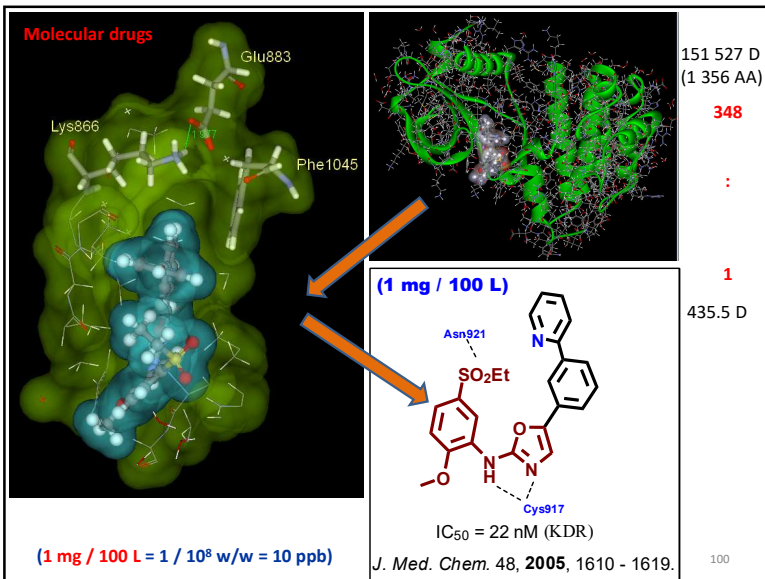
98

## Chronológia výskumu v MCH

- to **select disease**
- to understand it's **molecular mechanism**
- to select the most **key biological target** as possible
- to have **In Silico predictive facilities**
- **synthetic facilities**
- to have an **access to biological or biophysical screenings**
- **optimization** of activity and other molecular properties
- pharmacodynamic properties** (activity, selectivity)
- pharmacokinetic properties** (bioavailability: ADME/TOX)
- others:** novelty, scale up synthesis...

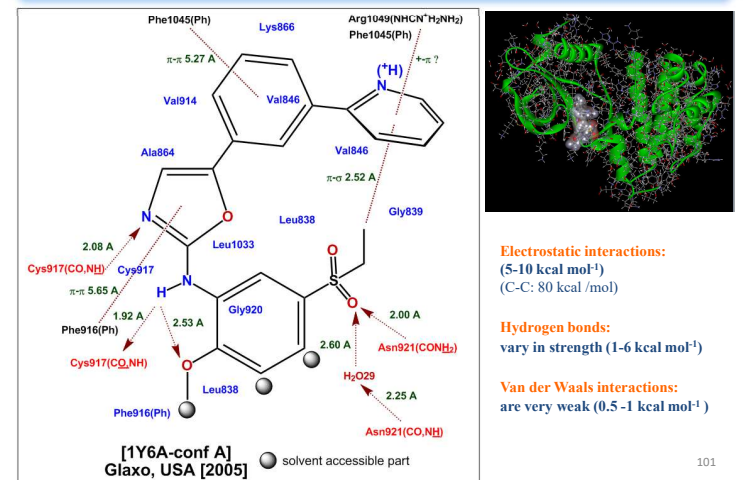
99

99



100

## Interaction analysis



101



## Medicinal terms database

<http://lekarske.slovniky.cz/>  
<http://www.maxdorf.cz>

search for e.g.:  
 anxiolytika,  
 spasmolytika,  
 apoptóza, PSA

Start | O nás | Maxdorf | Spolupráce

VELKÝ LÉKAŘSKÝ SLOVNIK

Home | Magazín | Normální hodnoty | Pro studenty | Kontakty | Nakup | Spolupráce | Přihlásit

VELKÝ LÉKAŘSKÝ SLOVNIK online...

A B C D E F G H I J K L M N O P Q R S T U V W X Y Z I O 9 #

Hledej v lékařském slovníku

Hledej v celém portálu

TOP 5

- Repetitorium gynecologie, 2. akt...
- Revmatologie
- Základy umělé plicní ventilace, 3. ...
- Choroby dýchacích cest – klinick...
- Praktický slovník medicíny, 10. v...
- ... celý žebříček

REKLAMA

Společnost zdravotní medicíny VŠEOBECNÉ SESTRY a zdravotnické asistentky

EDUKAČNÍ PUBLIKACE PRO PACIENTY

OBOROVÉ LEXIKONY

- Alergologie
- Anestezologie a IM
- Angiologie
- Bolest a její léčba
- Dermatovenerologie
- Diabetologie
- Endokrinologie
- Gastroenterologie

REKLAMA

- absolutní síla zvýkacho svátlva
- absolutní teplota
- absolutus
- absorbance
- absorbovat
- absorpcie
- absorpce světla, absorpce

102

## Top 100 Most Prescribed Drugs

<http://www.medscape.com/viewarticle/849457>

Top 100 Brands by Sales

Product	Sales, \$
Humira	\$8,566,451,647
Abilify	\$7,238,451,779
Enbrel	\$6,139,812,530
Crestor	\$6,090,223,570
Lantus Solostar	\$5,023,092,599
Sovaldi	\$4,925,098,469
Advair Diskus	\$4,769,250,836
Nexium	\$4,709,542,900
Januvia	\$3,792,531,657

Medscape

103

103

## Vyhľadanie liekov a ich príbalových informácií

<http://www.adcc.sk/>

ADC Vyhľadavanie

Registované lieky

NÁZOV	STAV	ADC KLASIFIKÁCIA	APLIKAČNÁ FORMA	DRŽITEL	DODÁVATEL	SÚKL KÓD	V SR OD	KATEG.	VÝDA.
0,9 % CHLORID SODNÝ BAXTER-VIAFLO sol Inf (vak POF/PA) 10x1000 ml	●	HLB050X - Iné aditíva do intravenózných roztokov	SOL INF	BAXTER CZECH spol. s r.o. (CZE)	Baxter AG (AUT)	34402	-	Nie	Na pr
0,9 % CHLORID SODNÝ BAXTER-VIAFLO sol Inf (vak POF/PA) 20x500 ml	●	HLB050X - Iné aditíva do intravenózných roztokov	SOL INF	BAXTER CZECH spol. s r.o. (CZE)	Baxter AG (AUT)	34401	-	Áno	Na pr
0,9 % CHLORID SODNÝ BAXTER-VIAFLO sol Inf	●	HLB050X - Iné aditíva do	SOL INF	BAXTER CZECH spol. s r.o. (CZE)	Baxter AG (AUT)	34400	-	Áno	Na pr

104

104

## Kľúčové termíny z kapitoly (6. MCH)

Odpovedajte na otázku čo/aká(é) je/sú:

chronológia výskumu v MCH  
 farmakodynamika  
 farmakokinetika  
 aktivita  
 selektivita  
 ADME/TOX  
 drug novelty  
 scale up synthesis  
 molecular drug  
 interaction analysis  
 intermolecular interactions

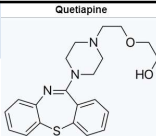
105

105



106

### quetiapine (kvetiapín) (Seroquel®)

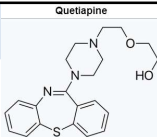


- >**objavený:** 1985 AstraZeneca
- >**uvedený ako liek:** FDA 1997
- >**trieda liečiva:** antypické antipsychotikum
- >**pôsobí proti:** schizofrénia, bipolárna afektívna porucha, depresia, úzkostné stavy
- >**liečivá s podobným účinkom:** (generiká: Kventiax, Seroquel, Derin, Ketilept, Questax, Quetiapin Teva)
- >**iné:** predaj za 1.3 mld USD ročne (v 2016 bol 86. najpredávanejší liek)
- >**vedľajšie účinky (nižšie u lieku s predĺženým uvoľňovaním):** suché ústa, závrat, bolesť hlavy, sedatívny účinok (ospalosť), zápcha, prírastok hmotnosti, použitie **v treťom trimestri tehotenstva - porucha pohybu dieťaťa po pôrode po určitú dobu, vylučuje sa do mlieka a preto sa matkám liečeným týmto liekom neodporúča kojiť**
- >**mechanizmus účinku:** Pri nízkych dávkach pôsobí ako antihistaminikum a alfa1-adrenergný blokátor. Pri vyššej dávke q. aktivuje adrenergný systém. Pri vysokých dávkach q. významne blokuje dopaminové receptory. Q. je antagonist pre receptory dopamínu D1-D5, modulátor r. serotonínu (parc. agonista aj antagonist) a antagonist a r. (nor)adrenalínu, tiež antagonist histamínového receptora H1 a muskarínového AChE receptoru.

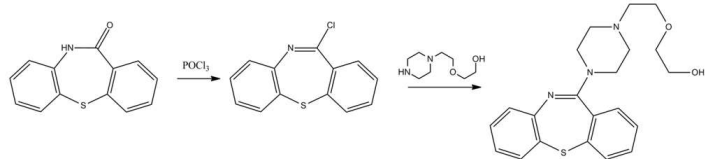
118

118

### quetiapine



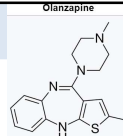
- >**farmakokinetika:** biodostupnosť 100 %, väzba na proteíny 83 %, hlavný metabolit je N-desalkylquetiapín ktorý sa sulfoxiduje pomocou CYP3A4, počas eliminácie q. je 7h (kvetiapín) a 9-12 h pre aktívny metabolit (norkvetiapín) vylučuje sa obličkami (73 %) a stolicou (20 %)
- >**syntéza:**



119

119

### olanzapine (Zyprexa®)



- >**objavený:** 1971
- >**uvedený ako liek:** FDA 1996 (Eli Lilly), od 2011 je generický
- >**trieda liečiva:** atypické antipsychotikum
- >**na liečbu:** schizofrénie a bipolárnej poruchy
- >**liečivá s podobným účinkom:** klozapín, olanzapín a risperidón
- >**iné:**
- >**vedľajšie účinky:** prírastok hmotnosti, nízky krvný tlak, alergické reakcie, vysoká hladina cukru v krvi, ospalosť. **Použitie v neskoršej časti tehotenstva môže mať za následok po určitú dobu po pôrode poruchu pohybu u dieťaťa.** Laktácia u žien užívajúcich olanzapín sa neodporúča kvôli tomu, že olanzapín sa vylučuje do materského mlieka,
- >**mechanizmus účinku:** blokuje receptory dopamínu a serotonínu, Olanzapín má vyššiu afinitu k 5-HT<sub>2A</sub> serotonínovým receptorom ako receptory dopamínu D<sub>2</sub>, čo je spoločná vlastnosť väčšiny atypických antipsychotík. Olanzapín je silný antagonist muskarínového M<sub>3</sub> receptora, ktorý môže byť základom jeho diabetogénnych vedľajších účinkov.
- >**farmakokinetika:** biodostupnosť 60-65 %, väzba na proteíny 93 %, podlieha CYP1A2 oxidácii, počas eliminácie 33 - 52 h (starší ľudia), vylučovanie močom (57 %) a stolicou (30 %)

120

120

## fluvoxamine (Luvox®)

>**objavený:** 1983 Solvay Pharmaceuticals, Belgicko, teraz Abbott Lab

>**uvedený ako liek:** FDA 1994

>**trieda liečiva:** selektívny inhibítor spätného vychytávania serotonínu (SSRI)

>**pôsobí na liečbu:** obsedantno-kompulzívnej poruchy (OCD), depresie, úzkostnej poruchy

>**liečivá s podobným účinkom:** clovoxamín, caproxamine,

>**iné:**

>**vedľajšie účinky:** nevoľnosť, zvracanie, strata hmotnosti, strata chuti do jedla, nervozita, úzkosť, poruchy spánku, bolesť hlavy, závraty, búšenie srdca, tachykardia, poruchy trávenia, suché ústa, nadmerné potenie sa, slabosť, sexuálna dysfunkcia...Silne inhibuje CYP1A2, CYP2C9.

>**mechanizmus účinku:** Fluvoxamín je SSRI s ca 100-násobnou afinitou pre transportér serotonínu nad transportérom norepinefrínu. Má zanedbateľnú afinitu k transportéru dopamínu, s jedinou výnimkou receptora  $\sigma_1$ . Čo môže prispieť k jeho antidepresívnym a anxiolytickým účinkom a môže tiež poskytnúť určitú účinnosť pri liečbe kognitívnych symptómov depresie. Metabolity fluvoxamínu sú neaktívne

>**farmakinetika:**

Fluvoxamine



121