

Nové farmakofory a jejich formulace v medicíně

Ing. Milan Jakubek, Ph.D.

Ústav BIOCEV – 1. Lékařská fakulta Univerzita Karlova

Medicíně se zabývá **návrhem, přípravou, charakterizací a formulací molekul/sloučenin**, které mohou vykazovat specifickou biologickou aktivitu. [1] Moderní medicíně je komplexní, vícerozměrná disciplína, která působí na rozhraní chemických (organická chemie, analytická chemie, farmacie, biochemie) a biologických disciplín (molekulární, buněčná a strukturní biologie a medicína) [2] a je zcela nepostradatelnou součástí preklinických i klinických fází výzkumu a vývoje léčiv.

Z pohledu klinického vývoje léčiv je v rané fázi výzkumu a vývoje cílem identifikovat chemické sloučeniny schopné ovlivnit stav onemocnění, a to buď utlumením, zesílením nebo alternativní modifikací zvolené biologické dráhy či biologického cíle. [2] Tyto sloučeniny musí nejprve podstoupit náročnou optimalizaci, než budou moci být postoupeny do preklinického vývoje a klinických studií pro vyhodnocení jejich terapeutické účinnosti. Tento proces objevování je složitý, časově náročný, multiparametrový proces, který zahrnuje četné sekvenční optimalizační kroky. [3,4] V případě malých molekul syntetického původu dochází často k výrazné a náročné strukturní optimalizaci před samotným zahájením preklinické a klinické fáze vývoje léčiv.

Z pohledu současného výzkumu a vývoje jsou nové terapeutické strategie a léčiva zaměřena zejména na léčbu onkologických a infekčních onemocnění. Medicíně v této oblasti nabízí dvě základní strategie: a) reformulaci již používaných látek (**angl. repurposing**) a b) návrh nových farmakoforů. Vedle toho medicíně může na základě chemické struktury použitých látek predikovat jejich možné vedlejší účinky z pohledu jejich bioaktivity či biodostupnosti.

V rámci výzkumu a vývoje byly připraveny zejména nové patentově chráněné formulace klinicky aplikovatelných látek s řádově vyšší rozpustností a bioaktivitou na bázi **kurkuminoidů** a **bazedoxifenu** s velmi slibným potenciálem pro léčbu metastatických onemocnění a COVID-19. [5-7] Dále byly syntetizovány nové farmakofory na bázi strukturního motivu **chelátorů iontů** přechodných kovů pro cytoselektivní cílení nádorových buněk. [8,9] Další oblastí výzkumu jsou nové farmakofory s vysokou inhibiční aktivitou TET1 proteinu, [10-12] který je zásadní v oxidaci methylové skupiny cytosinových bází DNA a tím v regulaci genové exprese. Vypracovali jsme syntetický protokol pro přípravu statinů a jejich modifikaci jakožto látek s vysokým biologickým účinkem. [13] V rámci této práce byla rovněž popsána chelatace (komplexace) iontů přechodných kovů s deriváty prazolových léčiv a diskutován možný vztah získaných výsledků k jejich vedlejším účinkům. [14] V neposlední řadě se zabýváme novými inhibitory enzymů, např. interleukinů a dihydroorotát dehydrogenázy. [15,16]

Tyto poznatky ukazují a rozvíjejí poznání v oblasti nejen medicíně, ale mají přesah i do konceptu tzv. **next generation medicine** s využitím např. **nanorobotických** a **supramolekulárních systémů**, na jejichž vývoji se aktuálně podílíme.

1. Jakubek, M.; Kejík, Z.; Kaplánek, R.; Antonyová, V.; Hromádka, R.; Šandriková, V.; Sýkora, D.; Martásek, P.; Král, V. Hydrazones as novel epigenetic modulators: Correlation between TET 1 protein inhibition activity and their iron(II) binding ability. *Bioorg Chem* 2019, 88, 102809, doi:10.1016/j.bioorg.2019.02.034.
2. Antonyová, V.; Kejík, Z.; Brogyanyi, T.; Kaplánek, R.; Veselá, K.; Abramenko, N.; Ocelka, T.; Masařík, M.; Matkowski, A.; Gburek, J.; Renata, A.; Goede, A.; Preissner, R.; Novotný, P.;

Jakubek*, M. Non-psychotropic cannabinoids as inhibitors of TET1 protein. *Bioorg Chem* 2022, 124, 105793, doi:10.1016/j.bioorg.2022.105793.

3. Fialova, J.L.; Hönigova, K.; Raudenska, M.; Miksatkova, L.; Zabalova, R.; Navratil, J.; Šmigová, J.; Moturu, T.R.; Vicar, T.; Balvan, J.; Veselá, K.; Abramneko, N.; Kejik, Z.; Kaplánek, R.; Gumulec, J.; Rosel, D.; Martásek, P.; Brábek, J.; Jakubek*, M.; Neužil*, J.; Masařík*, M. Pentamethinium salts suppress key metastatic processes by regulating mitochondrial function and inhibiting dihydroorotate dehydrogenase respiration. *Biomed Pharmacother* 2022, 154, 113582, doi:10.1016/j.biopha.2022.113582.