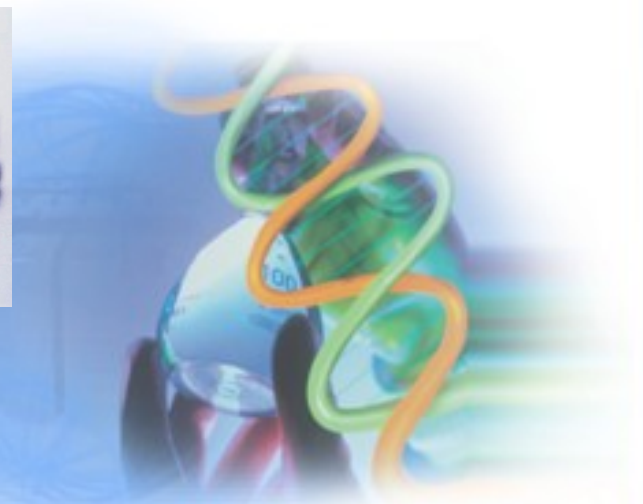


# C7188 Úvod do molekulární medicíny 7/12



## MOLEKULÁRNÍ FARMAKOLOGIE I



**Ondřej Slabý, Ph.D.**

*Masarykův onkologický ústav*

*Univerzitní centrum buněčné imunoterapie*

*Lékařská fakulta Masarykovy univerzity*



## Příklady z historie a základní pojmy farmakologie

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

Rozvoj farmakologie

1964 dvojí účinek adrenalinu

**beta-blokátory** –

propranolol – James W. Black

1975 antagonist

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

James W. Black

**THALIDOMIDOVÁ TRAGÉDIE**

**1951-56 (10tis dětí)**

**Náhoda ve vývoji léčiv**

penicilin, chlorpromazin, viagra

NCE, me too drugs, generika

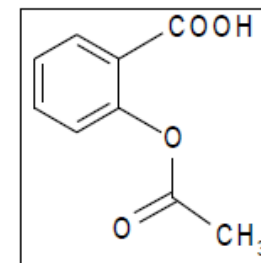
Přestože konkrétními léčivy se zabývá až speciální část farmakologie, měli byste se již teď seznámit s prvním syntetickým a doposud nejúspěšnějším lékem všech dob. Je jím kyselina acetylsalicylová.

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

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

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

*strukturní vzorec:*



2. **generický název:** kyselina acetylsalicylová

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

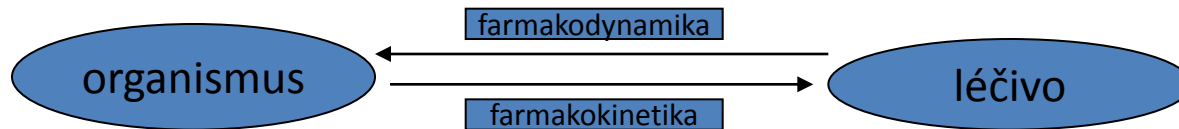
4. **lékopisný název:** Acidum acetylsalicylicum

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

## Příklady z historie a základní pojmy farmakologie

- Definice:

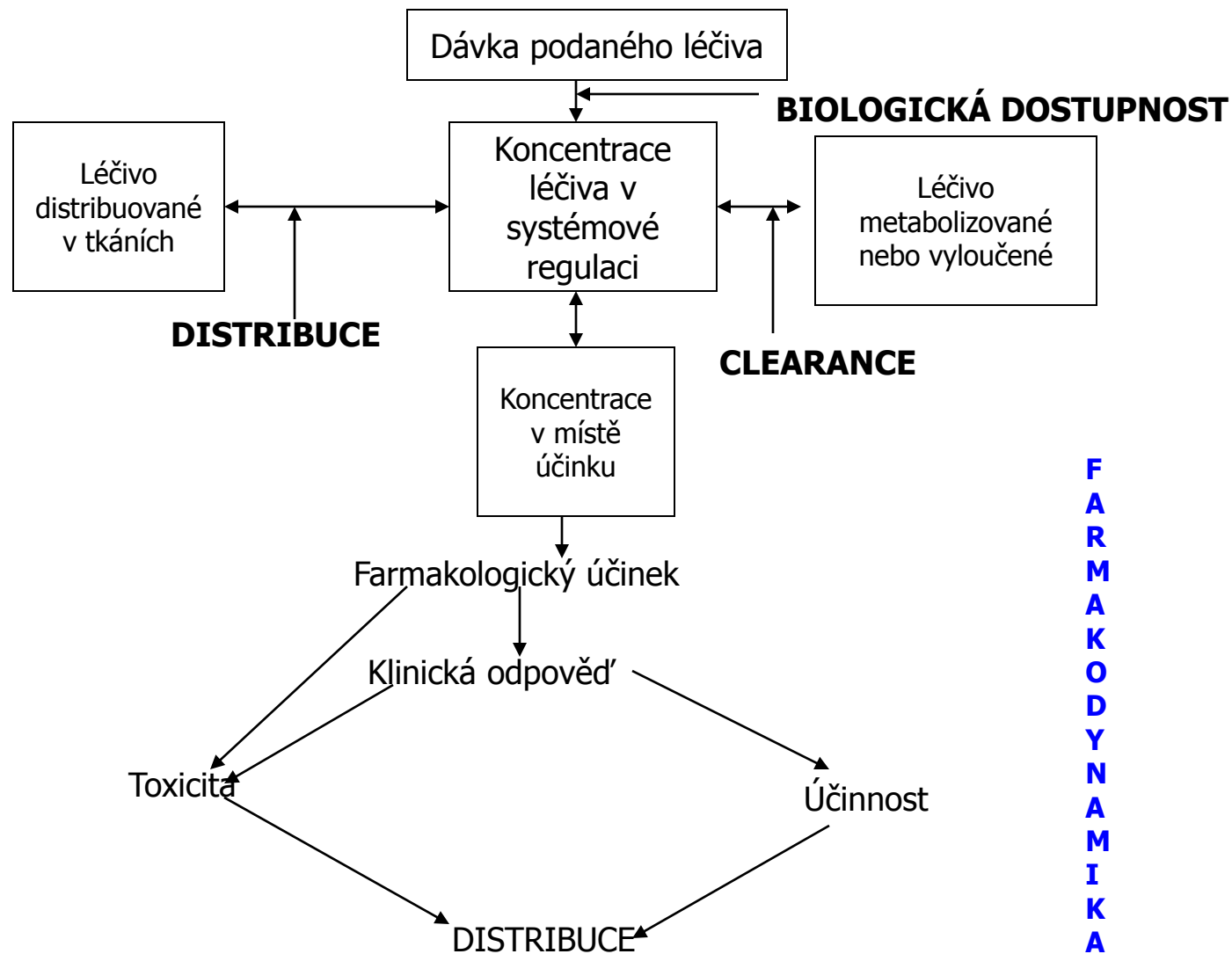
– „farmakologie je věda zabývající se interakcí chemické látky (léčiva) s živým organismem“



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

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

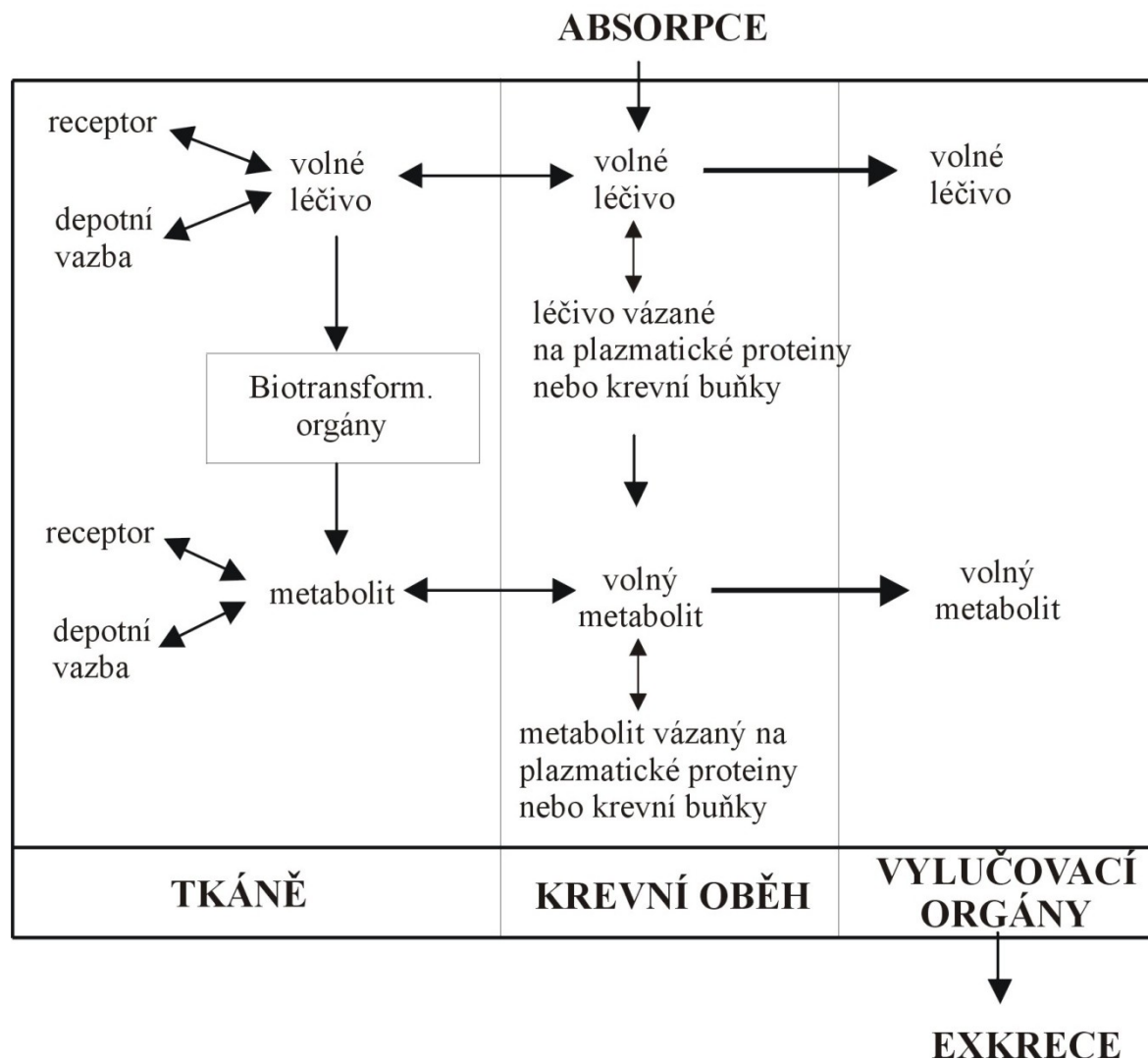
# Mechanismus působení (action) léčiv



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

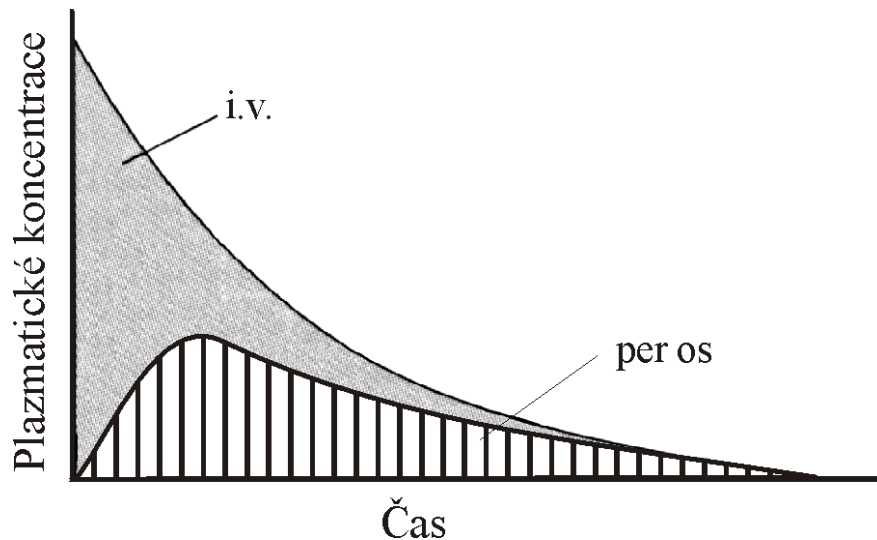
F  
A  
R  
M  
A  
K  
O  
D  
Y  
N  
A  
M  
I  
K  
A

# Farmakokinetika



# Farmakokinetika

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



**enterální** (do trávicího ústrojí):

per os (ústy)

per rectum (do konečníku)

**parenterální** (s obejitím střeva):

intravenózní - i.v.

intraarteriální - i.a.

intramuskulární - i.m.

subkutánní - s.c.

sublinguální

na kůži

na nosní sliznici

inhalační

## Farmakokinetika

### Enterální podání

Účinek nastupuje do **30** minut.

modifikující faktory:

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

žlučové kyseliny,

pankreatické a střevní šťávy

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

**efekt prvního průchodu –**

**esintegrace, desagregace, disoluce**

### Per rectum (čípky)

účinek nastupuje do **15** minut

jak pro místní účinek, tak pro systémový

léková forma nesmí dráždit sliznici rekta,

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

účinek nastupuje do **1-2** minut

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

**absorpce**

# Distribuce

průnik léčiva s krve do tkání  
dynamický děj, kde nás zajímá:

**rychlost** - která závisí na:  
vazbě,  
průniku před biomembránu  
průtoku orgánem

**stav** - distribuční rovnováha, kdy se vyrovnají podíly volných  
frakcí léčiva v plazmě a ve tkáních

**Distribuční objem-Vd** – hypotetický  
poměr mezi množstvím léčiva v organismu  
a dosaženou plazmatickou koncentrací



# ELIMINACE LÉČIV Z ORGANISMU

## Biotransformace - metabolismus

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

### Enzymatické procesy

**biodegradace**

**bioaktivace (prodrug)**

enalapril-enalaprilát

kodein-morfin

**1. Fáze:** oxidace, hydrolýza - je zachována určitá liposolubilita

**2. Fáze:** konjugace - látky se stávají rozpustné ve vodě.

**Reakce I. fáze** (tab. 6A) představují *oxidaci* za přítomnosti CYP<sub>450</sub>, *redukci* a *hydrolýzu* aj., nebo jsou na CYP<sub>450</sub> nezávislé. Molekula látky se zmenšuje.

**Reakce II. fáze** (tab. 6B) jsou děje vedoucí ke *konjugaci* molekuly léčiva s kyselinou glukuronovou, sírovou, acetátem, glutationem aj. S výjimkou acetátů vznikají polární metabolity, tj. rozpustné ve vodě, které se snadno vylučují zejména glomerulární filtrací. Některé z nich (např. glukuronidy) se navíc sekretují do moče aktivním transportem ledvinnými tubuly. Molekula látky se zvětšuje.

**A. reakce I. fáze****Typické substráty****Oxidace dependentní na CYP450**

Hydroxylace	Barbituráty, amfetaminy, fenytoin
N-dealkylace	Morfin, kofein, teofylin
O-dealkylace	kodein
N-oxidace	Acetaminofen, nikotin
S-oxidace	Tioridazin, cimetidin, chlorpromazin

## Deaminace

diazepam

**Oxidace ne dependentní na CYP450**

Oxidace aminů	adrenalin
Dehydrogenace	etanol
Redukce	Chloramfenikol, naloxon, dantrolen

*Hydrolýza:*

hydrolýza esterů	Prokain, acylpyrin, klofibrát
hydrolýza amidů	Prokainamid, lidokain, indometacin

**B. reakce II. fáze****Typické substráty**

## Glukuronidace

Acetaminofen, morfin, diazepam, digitoxin

## Acetylace

Sulfonamidy, izoniazid, klonazepam

## Konjugace s glutationem

kyselina etakrynová

## Konjugace s glycinem

kyselina salicylová

## Konjugace s kyselinou sírovou

metyldopa, acetaminofen

## Metylace

adrenalin, noradrenalin, dopamin

# FARMAKODYNAMIKA

## MECHANISMY PŮSOBENÍ LÉČIV

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

# I. Nespecifické, fyzikálně-chemické působení léčiv

## I.1. Látky působící osmotickými vlastnostmi

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

## I.2. Látky ovlivňující acidobazickou rovnováhu

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

## I.3. Látky působící oxido - redukčními vl.

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

## I.4. Adsorbencia

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

## I.5. Surfaktanty, detergentia

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

# I. Nespecifické, fyzikálně-chemické působení léčiv

## Celková anestetika

- podle tzv. *lipidní teorie* Overtona a Meyera (1899-1901) je působení celkových anestetik založeno na jejich liposolubilitě

## Chelátotvorné látky

- vytvářejí s těžkými kovy různě stabilní komplexy – cheláty, čímž brání vazbě kovu s endogenními ligandy; cheláty by měly být netoxické, mít vysokou rozpustnost ve vodě → předpoklad pro rychlou renální exkreci (př. může být dexrazoxan – cyklický analog EDTA podávaný současně s anthracykliny k potlačení kardiotoxicity → vazba  $\text{Fe}^{2+}$  iontů)

## II. Specifické působení léčiv

- působení naprosté většiny léčiv není založeno pouze na jejich fyzikálně-chemických vlastnostech → je podmíněno schopností vázat se specificky na určitou makromolekulární strukturu tkání; tyto struktury „rozpoznávají“ pouze molekuly léčiv s přísně určeným chemickým uspořádáním, včetně prostorové konfigurace → stereospecifické působení

# Cílové struktury specifického působení léčiv

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

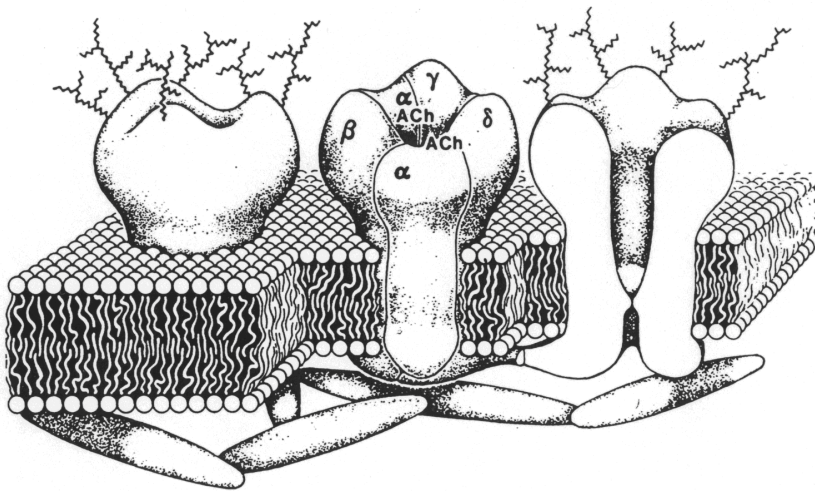


Fig. 2 Reconstruction of the nicotinic acetylcholine receptor (AChR).

# 1. Receptory

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

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



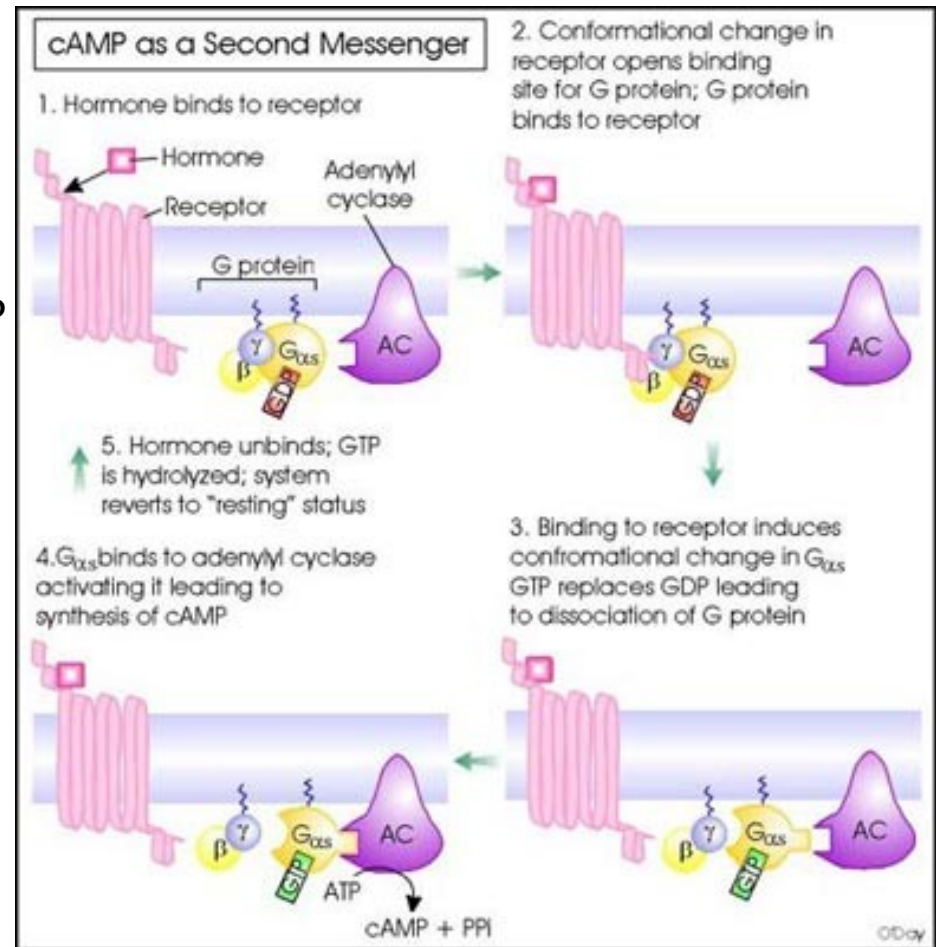
# Receptory spřažené s iontovými kanály (ionotropní receptory)

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

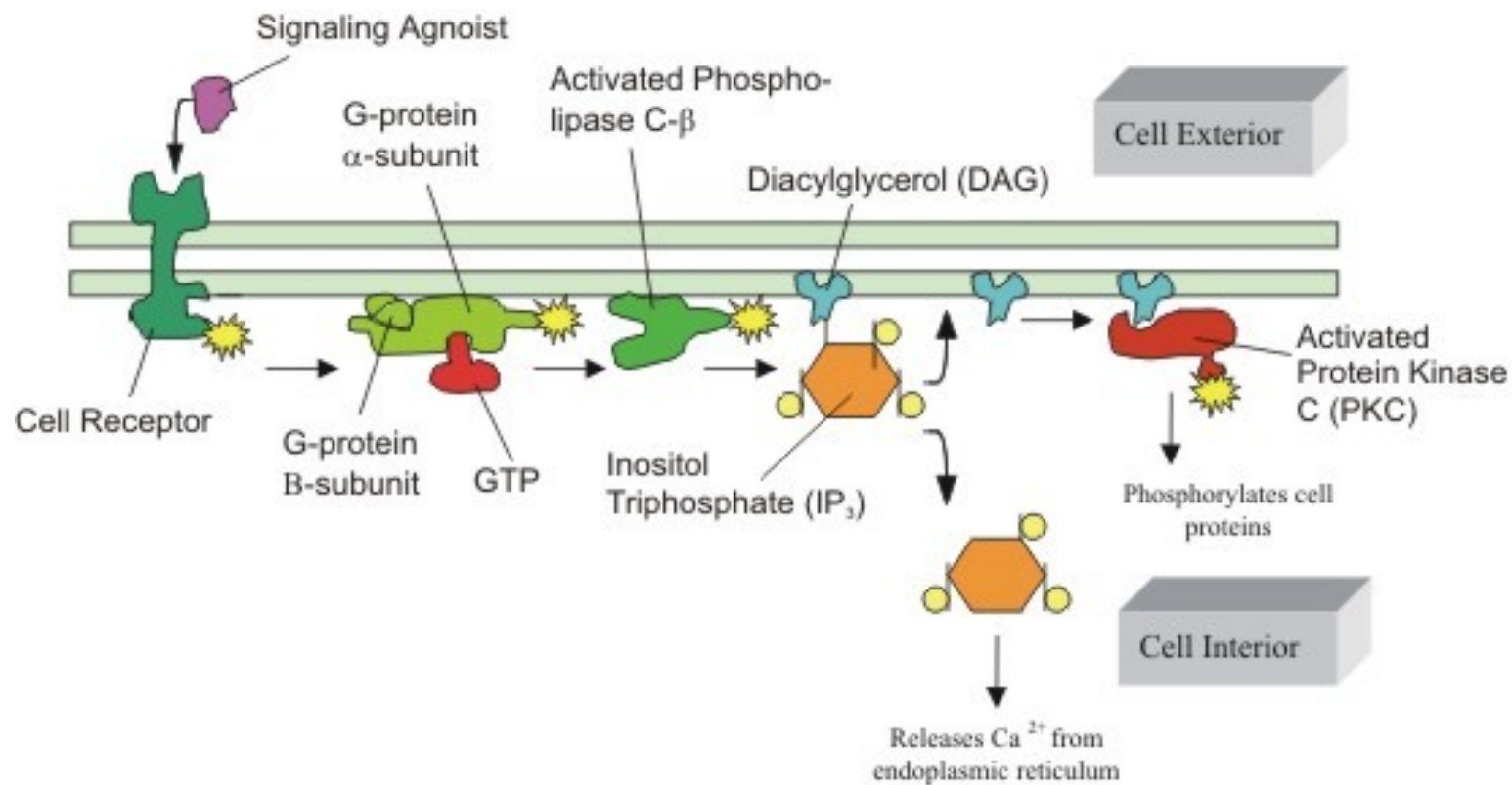
# Receptory spjaté s G-proteiny (metabotropní)

Gs

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



## Gq



# příklady $G_s$

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

# příklady $G_q$

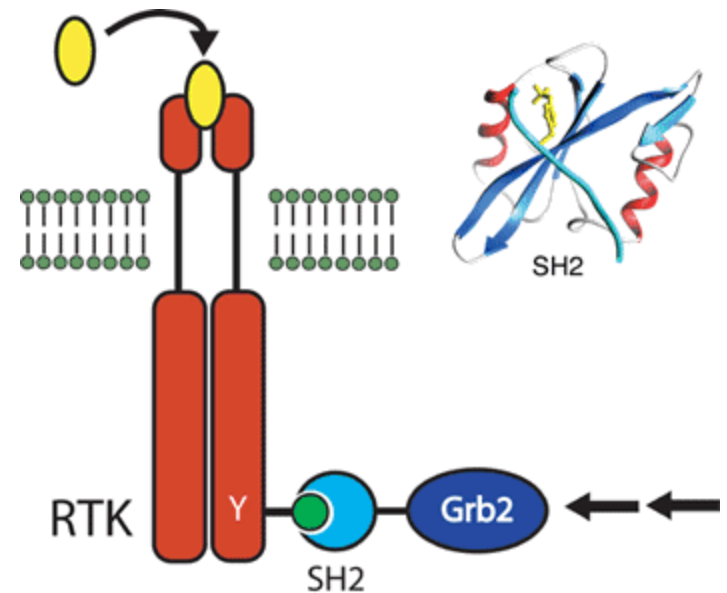
- $\alpha_1$ -adrenergní receptory
- některé metabotropní receptory excitační aminokyseliny glutamátu  $\rightarrow$  spojeny s tvorbou  $IP_3$   $\rightarrow$  a excesivním uvolněním vápníku, což může přispívat k excitotoxicitě Glu (= navození neuronální smrti)
- histaminové  $H_1$  receptory (hladké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

# příklady $G_i$

- muskarinové receptory Ach v srdci ( $M_2$ )
- opioidní receptory ( $\mu$ -rec.)
- podskupina  $D_2$  receptorů – zahrnuje  $D_2$ ,  $D_3$  a  $D_4$  rec.; tato podskupina zprostředkovává známé účinky DA (agonisté – dopamin, apomorfin, bromocriptin; antagonisté – neuroleptika)
- $GABA_B$  rec. (agonista – baclofen)
- cannabinooidní receptory  $CB_1$  a  $CB_2$  (v CNS i na periférii – lymfatická tkáň; agonista - nabilon)

# Receptory spojené s enzymovou aktivitou

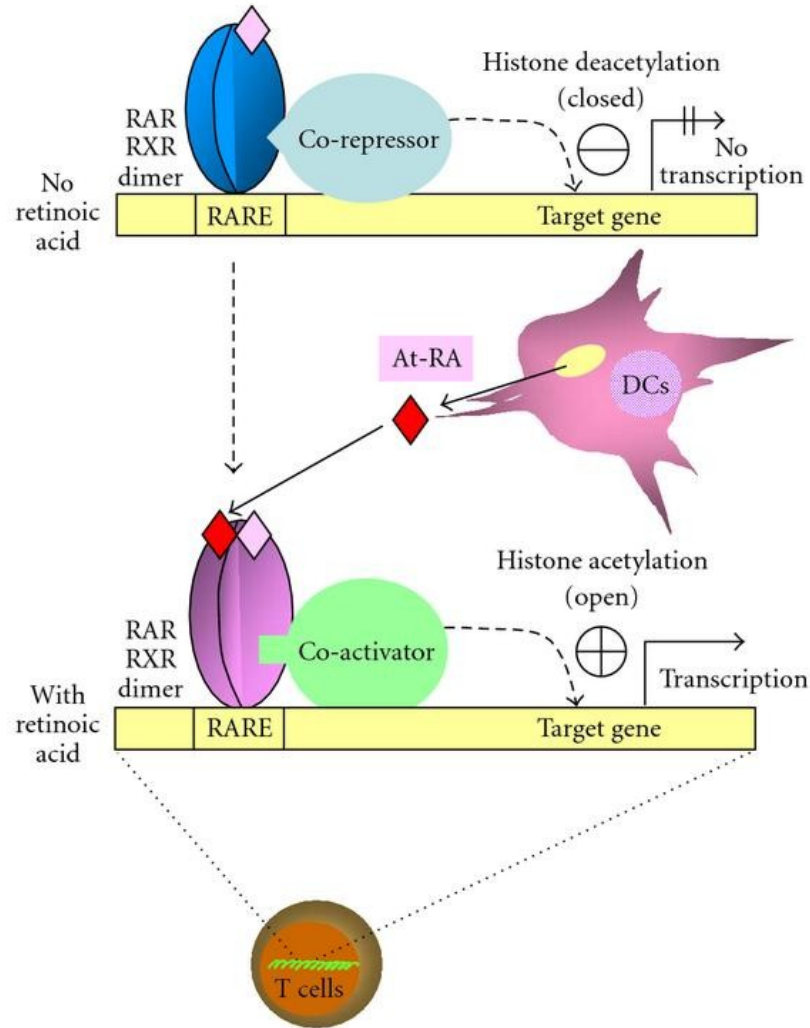
- receptory pro růstové faktory, interleukiny, insulin aj., jsou spojeny s tyrosinkinasovou aktivitou
- receptor pro atriální natriuretický peptid (ANP) je spřažen s guanylátcyklásovou aktivitou
- odpověď řádově v *min*



# Receptory regulující transkripci (jaderné receptory)

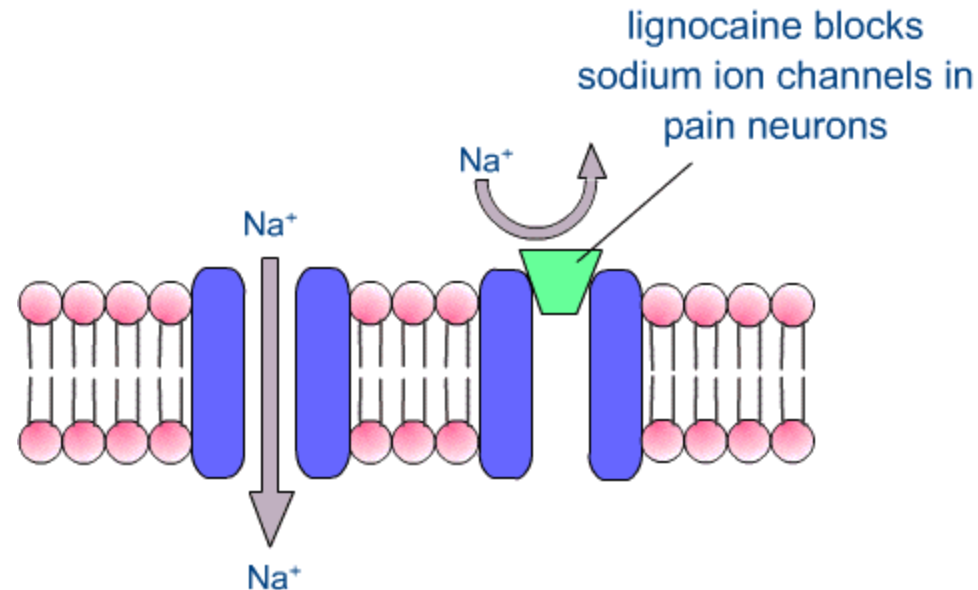
- tato třída má dvě podtřídy:
  - podtřída *nesteroidních* receptorů (např. rec. pro hormony štítné žlázy, vitamin D, kyselina retinova)
  - podtřída receptorů *steroidních* (např. rec. pro hydrokortison, testosteron, aldosteron, aj.)
  - receptory regulující transkripci → lokalizovány v buněčném jádře, případně v cytosolu
  - účinky se plně rozvíjí během *hodin* až několika *dnů* (nutná syntéza proteinů), viz obr.





## 2. Iontové kanály

- např. lokální anestetika blokují *sodíkové kanály* membrán neuronů (i kardiomyocytů) a tím blokují šíření AP (benzokain – vně, lidokain, tetrakain ad. – blok zevnitř)
- blokátory *vápníkových kanálů* snižují vstup vápenatých iontů do hladkého svalů (především cévního) a do kardiomyocytů → vasodilatace)
- blokátory *draslíkových kanálů* (deriváty sulfonylmočoviny, meglitinidy, flupirtin – s elective neuronal potassium channel opener)



## 3. Enzymy

- obvykle *kompetitivní inhibitory enzymů*:
  - reversibilní:
    - ♦ *acetylcholinesteráza* – fyzostigmin
    - ♦ *fosfodiesteráza* – methylxantiny
    - ♦ *Glu-dekarboxyláza* – valproát
    - ♦ *inhibitory 5 $\alpha$  reduktázy* - finasterid
  - ireversibilní:
    - ♦ *acetylcholinesteráza* – organofosfáty
    - ♦ *cyklooxygenáza* – ASA, nesteroidní antiflogistika a kortikoidy
    - ♦ *MAO-B* – selegilin
    - ♦ *aldehyddehydrogenasa* – disulfiram
- některé látky působí jako tzv. *falešné substráty*:
  - *dopa-dekarboxyláza* – methyldopa (místo NA vzniká methylnoradrenalin = korbadrin)

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

- membrány různých buněk jsou vybaveny specializovanými proteinovými molekulami schopnými transportovat přes lipoidní membránu ionty či hydrofilní molekuly
- tab.: transportní systémy jako cílová místa působení léčiv

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

## 5. Další struktury

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

# Vývoj nových léčiv

## The Top 10 Pharmaceutical Companies

•2004 sales figures (billions)		•2005 sales figures (billions)		•2006 sales figures (billions)	
Johnson & Johnson	47.4	Pfizer	44.2	Pfizer	45.1
Pfizer	45.2	GlaxoSmithKline	34.0	GlaxoSmithKline	37.0
GlaxoSmithKline	39.0	Aventis-Sanofi	34.0	Aventis-Sanofi	35.6
Novartis	28.2	AstraZeneca	24.0	AstraZeneca	25.7
Hoffman LaRoche	24.5	Johnson & Johnson	22.3	Johnson & Johnson	23.3
Merck	22.9	Merck	21.9	Merck	22.6
AstraZeneca	21.4	Novartis	20.3	Novartis	28.9
Aventis-Sanofi	20.4	Abbott Labs	19.7	Wyeth	15.7
Abbott Labs	19.7	Hoffman LaRoche	16.6	Hoffman LaRoche	26.6
Bristol-Myers Squibb	19.4	Bristol-Myers Squibb	15.3	Eli Lilly	14.8

# Vývoj nových léčiv

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

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

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

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

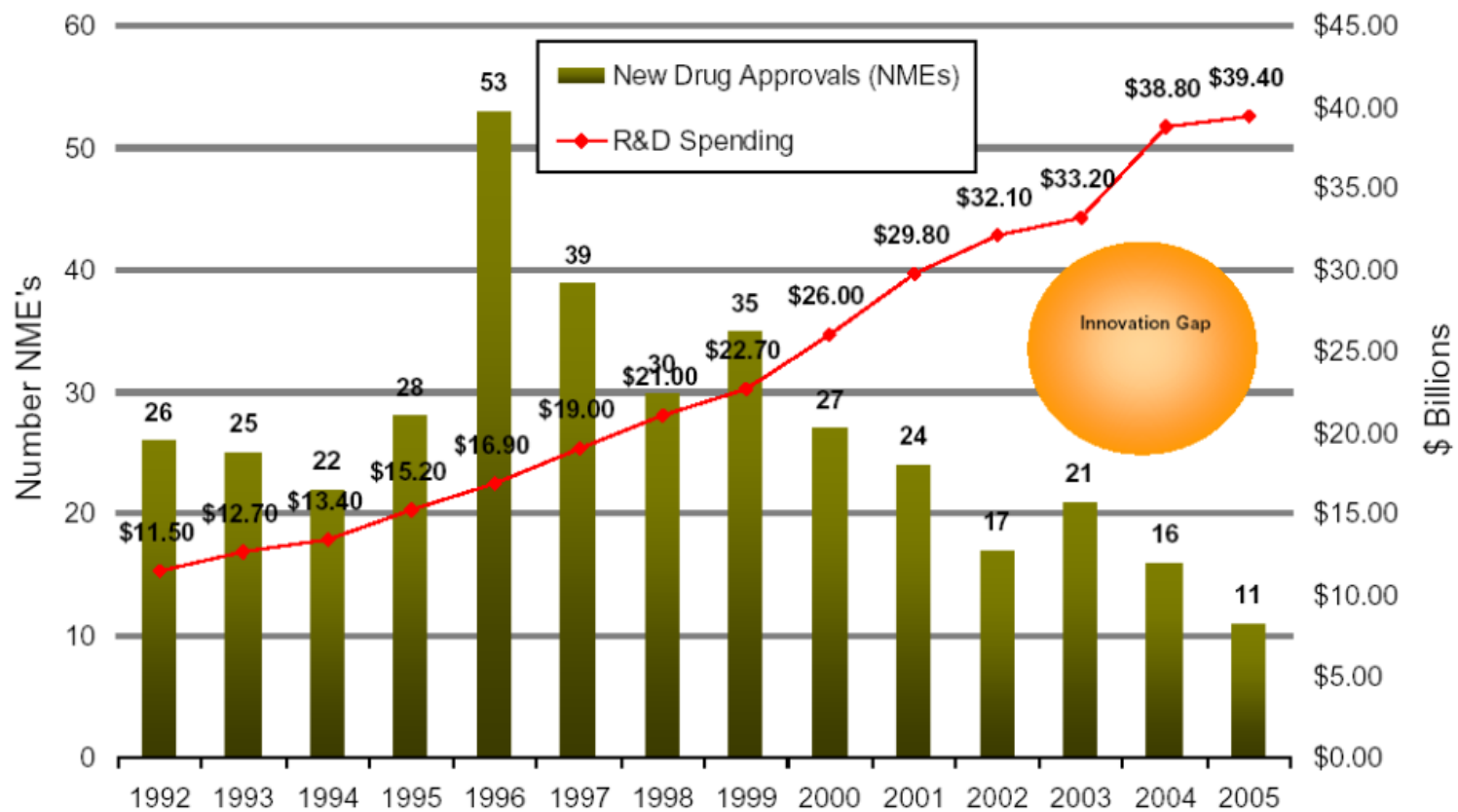
**70-100 in the 60s**

**60-70 in the 70s**

**~50 in the 80s**

**~40 in the 90s**

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





## Reasons for the innovation deficit:

a) increased demand on safety for drugs.

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

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

In the 60s, total development time was 8.1 yrs

In the 70s, total development time was 11.8 yrs

In the 80s, total development time was 14.2 yrs

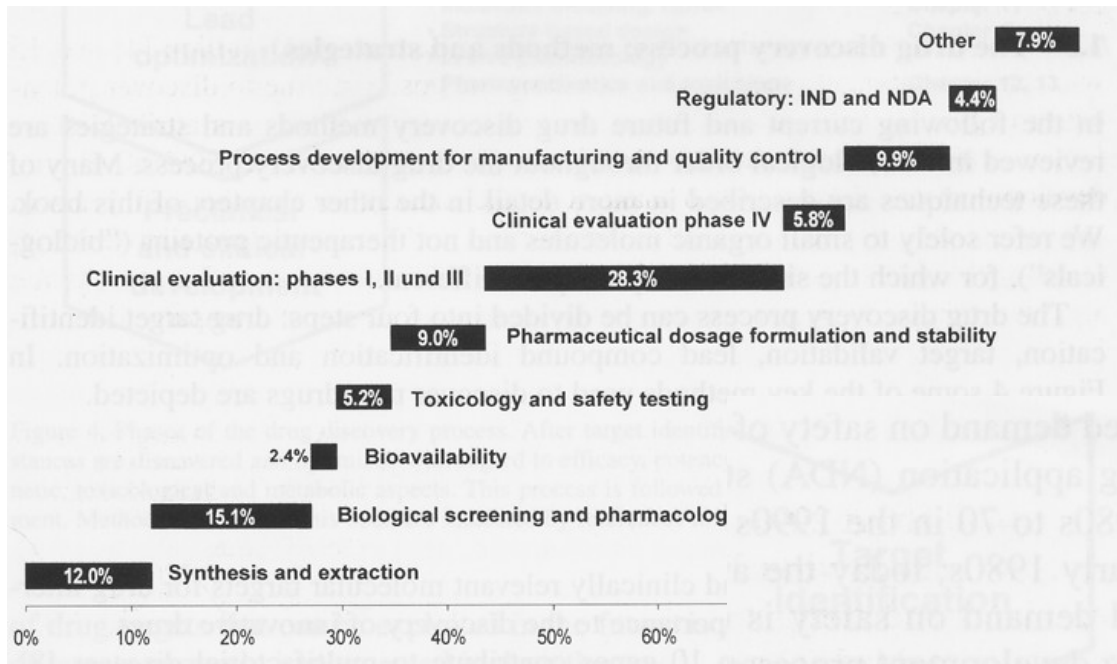
In the 90s, total development time was 14.9 yrs

Currently, total development time is ~16 yrs

b) “low hanging fruit” have been picked.

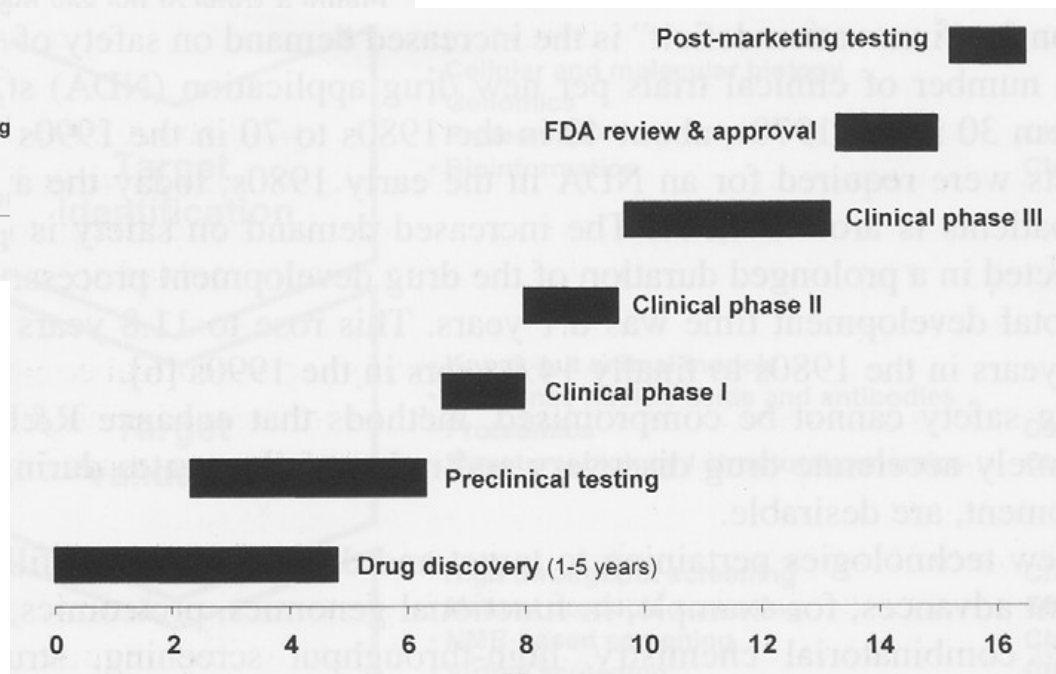
90% of all drug development candidates fail to make it to market.

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

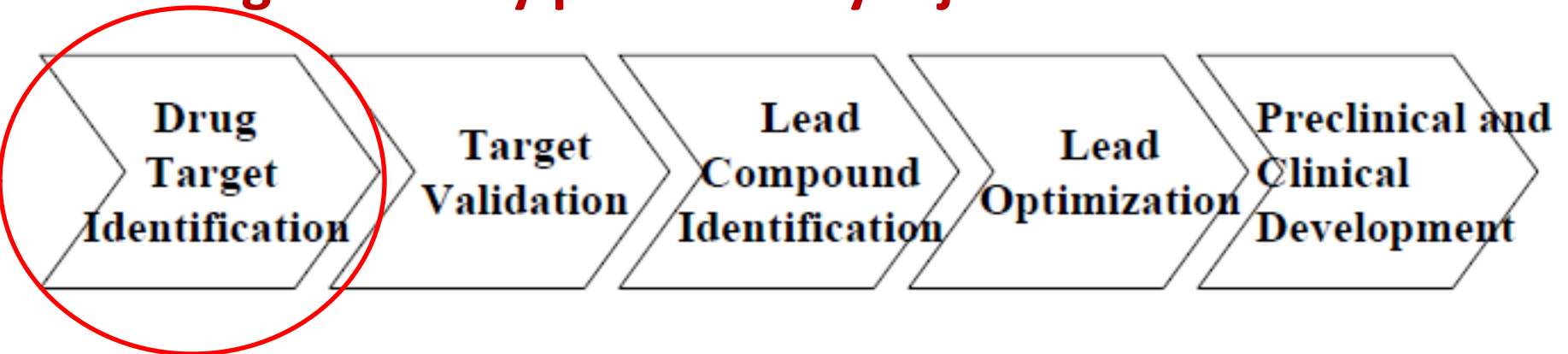


**Allocation of R&D funds**

**Allocation of R&D time**



## Drug discovery process – vývoj nového léčiva

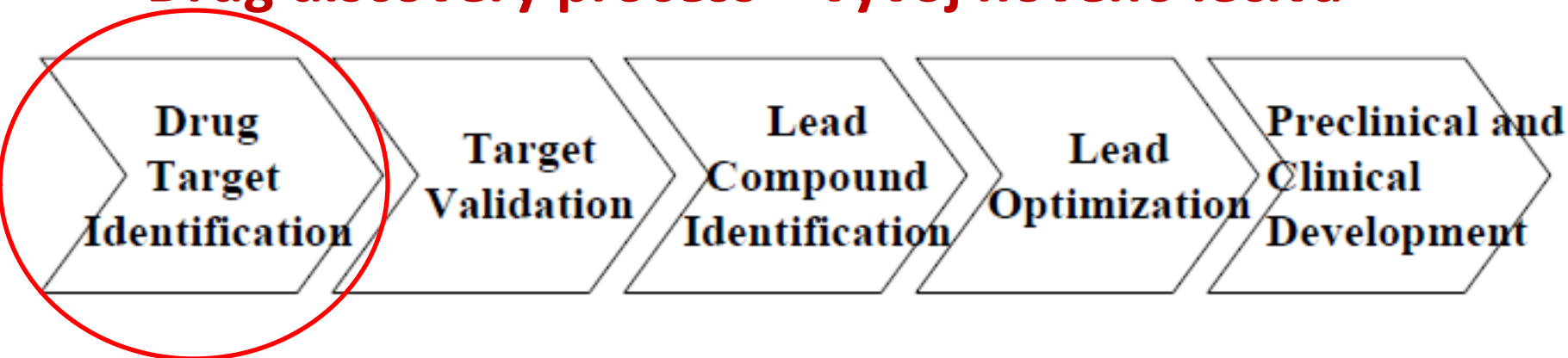


The identification of new, clinically relevant, molecular targets is of utmost importance to the discovery of innovative drugs.

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

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

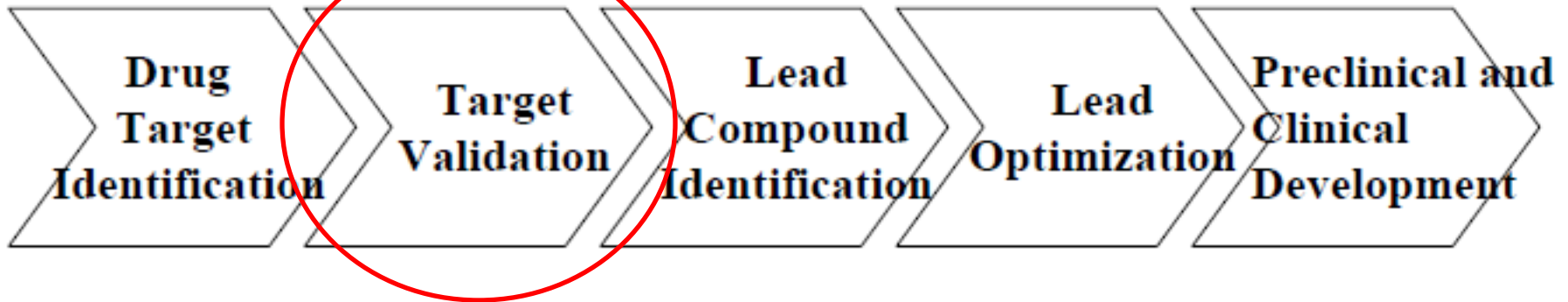
## Drug discovery process – vývoj nového léčiva



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

**GENOMIKA, PROTEOMIKA, BIOINFORMATIKA**

# Drug discovery process – vývoj nového léčiva

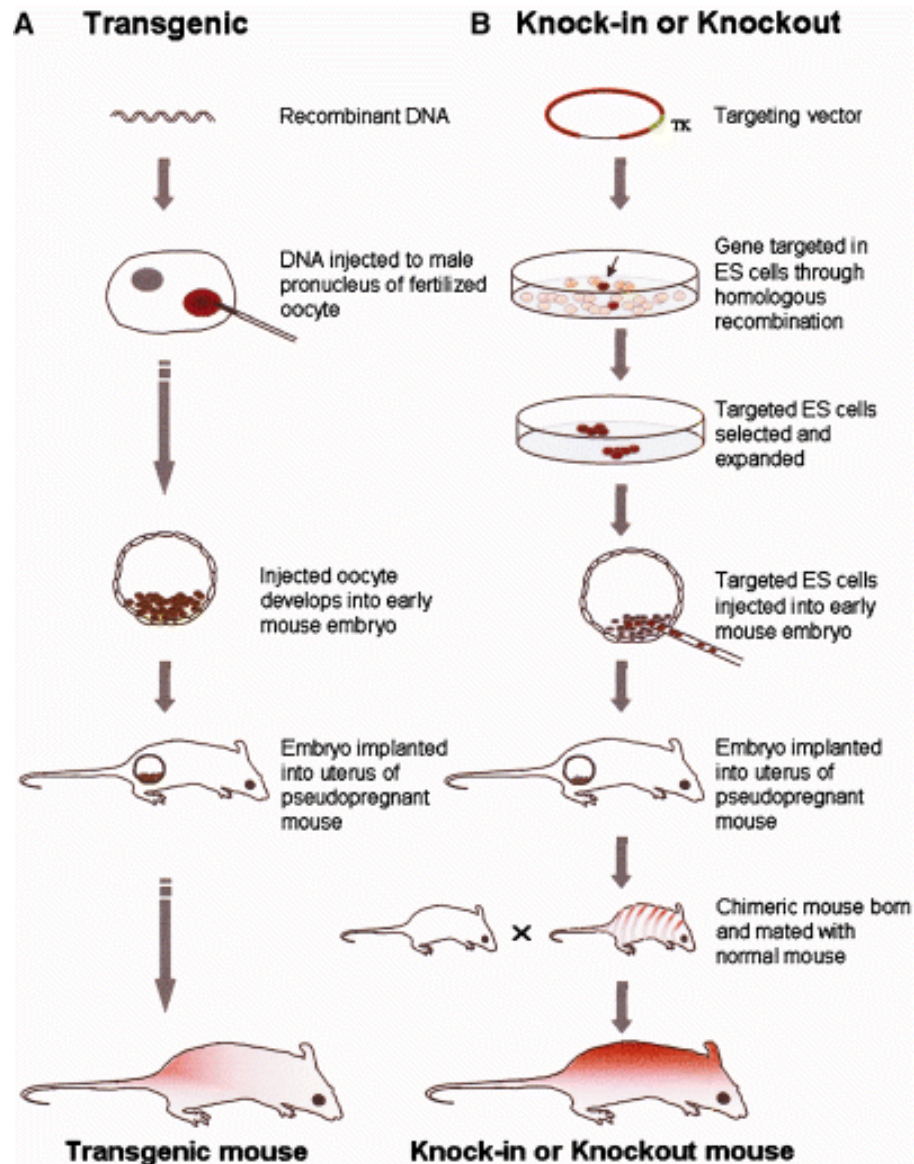


Involves demonstrating the relevance of the target protein in a disease process/pathogenicity and ideally requires both gain and loss of function studies.

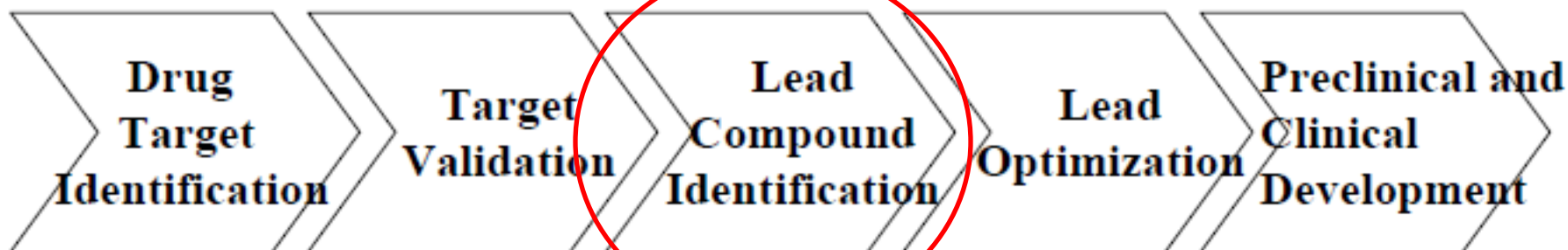
This is accomplished primarily with knock-out or knock-in animal models, small molecule inhibitors/agonists/antagonists, antisense nucleic acid constructs, ribozymes, and neutralizing antibodies.

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





## Drug discovery process – vývoj nového léčiva



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

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

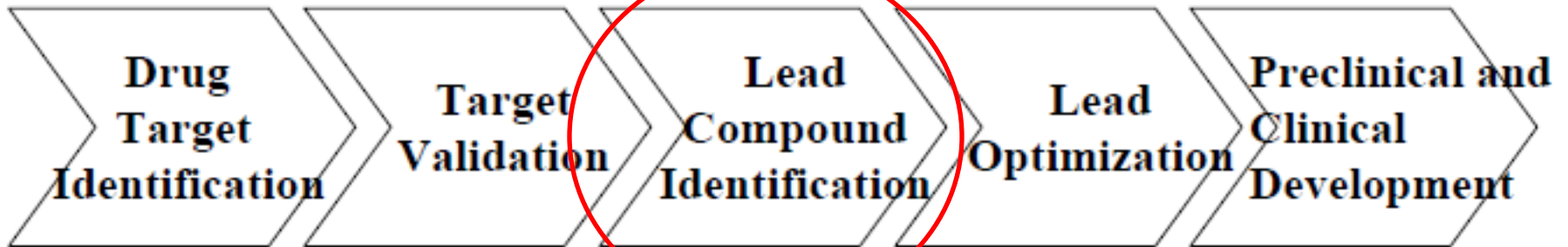
- **Compounds are mainly identified using random (screening) or rational (design) approaches.**

**High throughput screening (HTS)**

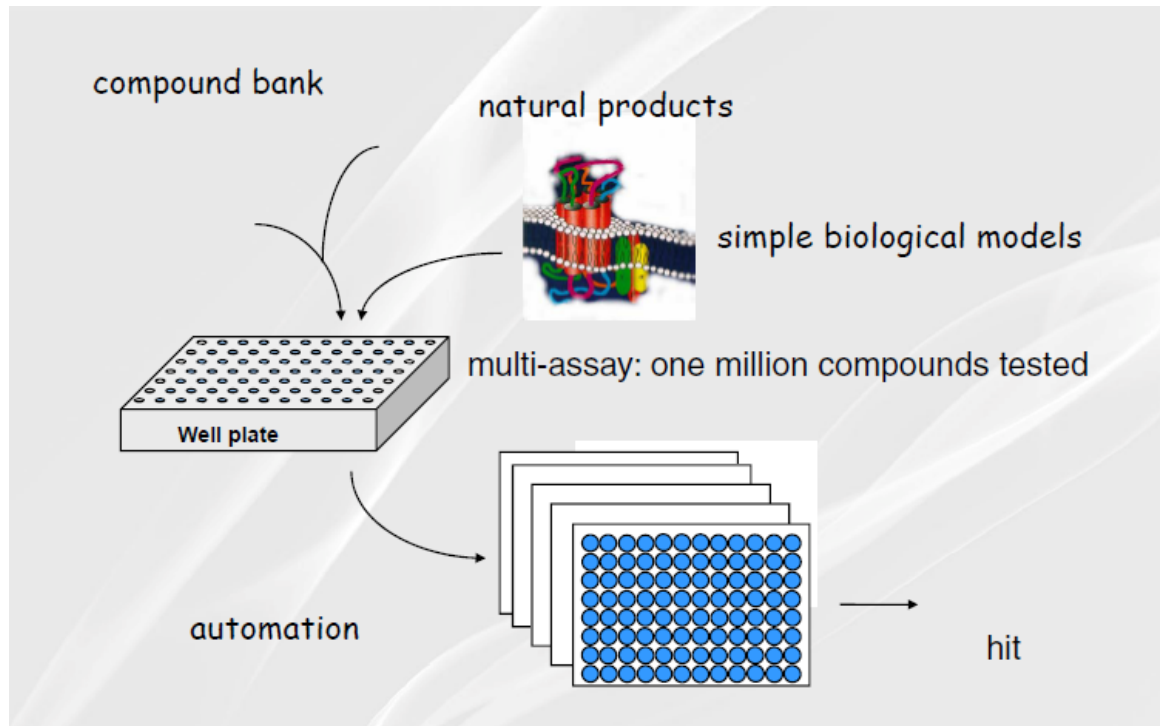
**Used to test large numbers of compounds for their ability to affect the activity of target proteins.**

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

# Drug discovery process – vývoj nového léčiva

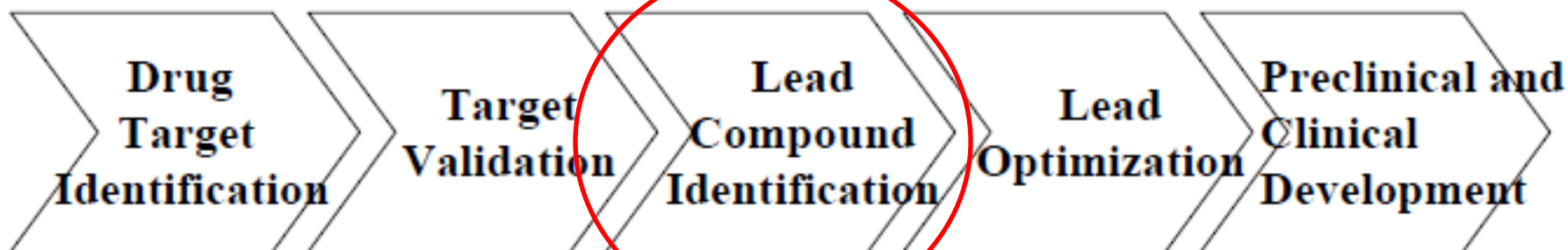


## Vysokovýkonný screening – High throughput screening (HTS)





# Drug discovery process – vývoj nového léčiva



## Racionální design léčiv

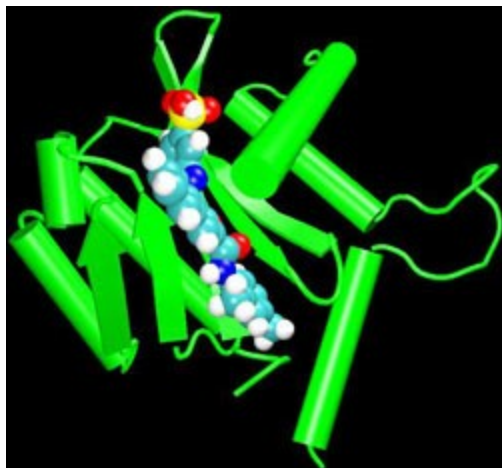


Image of HIV integrase (green) with a bound inhibitor (space filling) from a database screen of the NCI chemical repository done in the CADD center. From Chen, I.J., Neamatl, N., Nicklaus, M.C., Orr, A., Anderson, L., Barchi, Jr., J.J., Kelley, J.A., Pommier, Y., and Mackerell, Jr. A.D. "Identification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

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

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

## Drug discovery process – vývoj nového léčiva

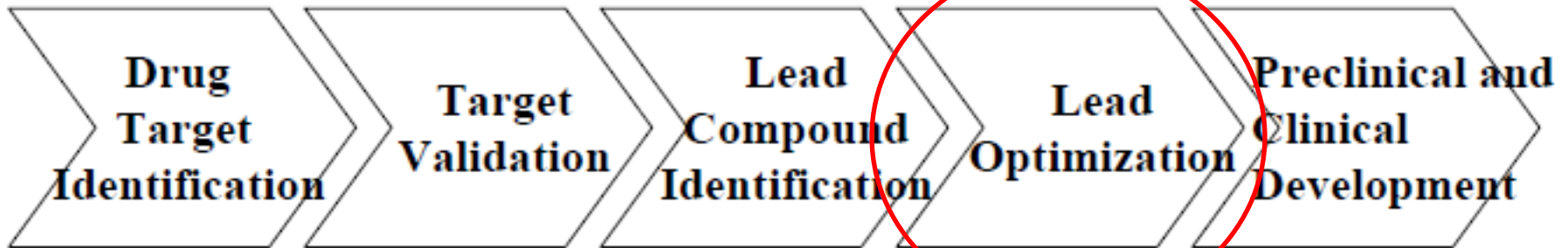


Once hits (compounds that elicit a positive response in an assay) have been identified via the screening approach, these are validated by re-testing them and checking the purity and structure of the compounds.

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

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

# Drug discovery process – vývoj nového léčiva

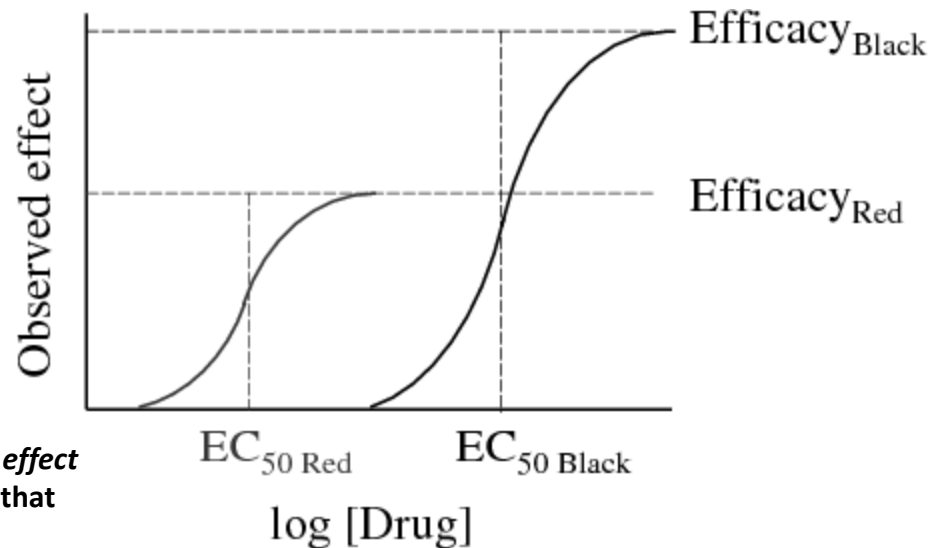


Molecules are chemically modified and subsequently characterized in order to obtain compounds with suitable properties to become a drug.

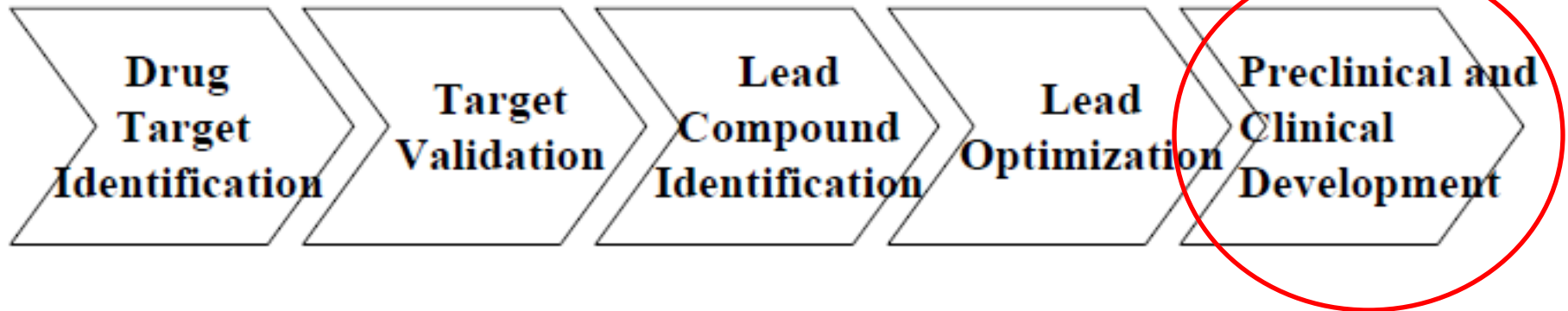
Leads are characterized with respect to pharmacodynamic properties such as efficacy and potency *in vitro and in vivo*, physiochemical properties, pharmacokinetic properties, and toxicological aspects.

*Potency refers to the amount of drug required for its specific effect to occur; it is measured simply as the inverse of the EC<sub>50</sub> for that drug.*

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



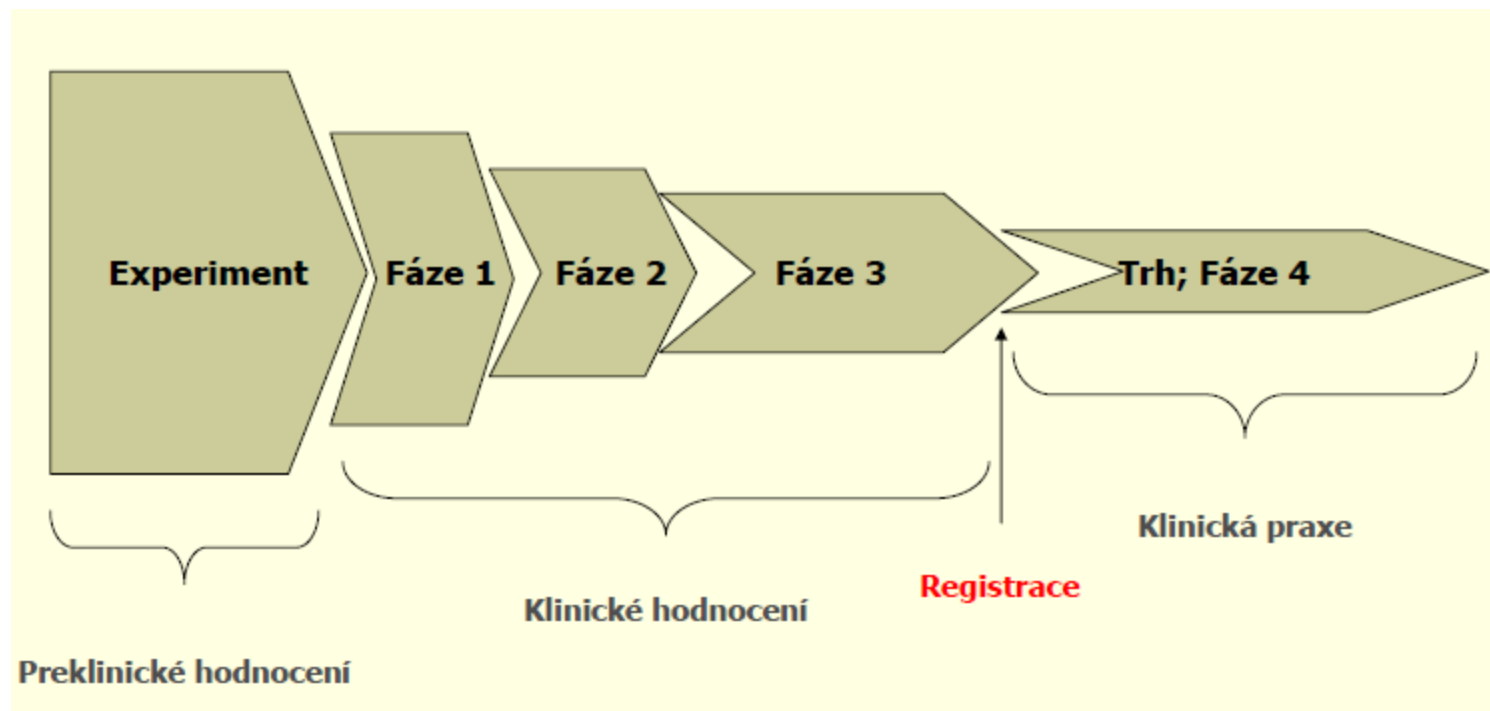
## Drug discovery process – vývoj nového léčiva



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

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

# Úvod do klinických studií - příště



## Take home

Základní pojmy ve farmakologii

Farmakokinetika

Farmakodynamika - nespecifické, fyzikálně chemické působení léčiv

Farmakodynamika - specifické působení léčiv

Farmakodynamika - receptory

Receptory spojené s G proteiny

Receptory spojené s iontovými kanály

Receptory s enzymovou aktivitou

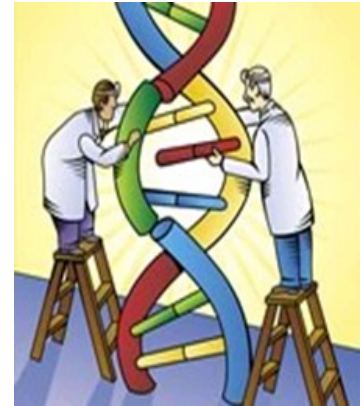
Jaderné receptory

Farmakodynamika – iontové kanály, enzymy, a další

Vývoj nových léčiv – přehled

Vývoj nových léčiv – identifikace nových terapeutických cílů

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



## Náplň příští přednášky

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

## Dotazy?

