Obsah

Předmluva ... 5

Kapitola 1
Úvod ... 7
1. Co jsou antimetabolity ... 9
2. Co rozumíme „chemickou obměnou metabolitu" ... 10
3. Beta-laktamová antibiotika ... 12
4. Modifikace složek nukleových kyselin ... 15
5. Principy stavby virů, jejich taxonomie - významné lidské patogeny ... 21
6. Vakcíny ... 24
7. Viry způsobující nejvážnější choroby a epidemie ... 27
a) Chřipkové viry (influenzaviry) ... 29
b) Rotaviry ... 29
c) Varicella zoster virus ... 30
d) Lidské cytomegaloviry (HCMV) ... 31
e) Enteroviry ... 31
f) Rhinoviry (rýmové viry) ... 31
g) Virus lidské žloutenky typu A („infekční žloutenky") ... 32
h) Virus lidské žloutenky typu B (HBV) ... 32
i) Virus lidské žloutenky typu C (HCV) ... 32
j) Virus varioly („pravých neštovic") ... 32
k) Virus neštovic opic (monkeypoxvirus) ... 34
l) Viry vyvolávající hemoragické horečky (Lassa, Ebola, argentinská hemoragická horečka, bolivijská hemoragická horečka, krymská hemoragická horečka a další) ... 34
m) Hantaviry - virus Sin Nombre ... 34
n) Retroviry HIV - původci onemocnění AIDS ... 36
8. Životní cyklus virů ... 39
9. Obecně o nádorech a leukemii ... 43
10. Nemoci hemopoetického systému ... 47
a) Chronické defekty kmenových buněk ... 47
b) Akutní (blastické) leukemie ... 48
c) Nádorová onemocnění hemopoetického systému ... 48
11. Účinnost chemoterapie onemocnění hemopoetického systému a protinádorové chemoterapie ... 48
12. Protozoální infekce ... 50
13. Prionová onemocnění ... 52
14. Dědičné metabolické anomálie ... 53

Kapitola 2
Stručná chemie nukleosidů a nukleotidů ... 55
1. Syntézy ribonukleosidů ... 55
2. Syntézy 2-deoxyribonukleosidů nukleosidací ... 57
3. Syntézy beta-ribonukleosidů otevíráním 1,2-oxiranů ... 57
4. Syntézy pyrimidinových ribonukleosidů výstavbou kruhu ... 58

5. Transformace cukerné složky nukleosidů ... 60
a) V řadě pyrimidinové ... 60
b) Anhydronukleosidy v řadě purinové ... 64
c) Přímá transformace cukerné komponenty nukleosidů ... 67
6. Transformace na heterocyklické bázi nukleosidů ... 70
a) Pyrimidinové nukleosidy ... 70
b) Purinové nukleosidy ... 73
c) Hydroxy ~ oxo tautomerie v purinových derivátech ... 75
d) Regiospecificita alkylací pyrimidinových a purinových bází v nukleosidech a bází samotných ... 75
7. Nukleotidy ... 80
a) Úvod ... 80
b) Syntézy 5'-nukleotidů ... 83
c) Syntézy nukleosid 5'-difosfátů a 5'-trifosfátů ... 83

Kapitola 3
Inhibitory biosyntézy prekurzorů bází a anabolismu nukleosidů ... 85
1. Inhibitory glyoxalasy I ... 85
2. Inhibitory glycinamidribonukleotidtransformylasy ... 86
3. Inhibitory dihydropyrimidindehydrogenasy (DHPD) ... 87
4. Inhibitory dihydroorotátdehydrogenasy ... 89
5. Inhibitory adenosinkinasy ... 90
6. Inhibitory thymidinkinasy ... 91
7. Inhibitory cytidintrifosfátsynthasy (CTP-synthasy) ... 92

Kapitola 4
Inhibitory jednotlivých stupňů multiplikace virů ... 93
1. Látky ovlivňující adsorpci virionu na buněčnou membránu ... 93
2. Látky interagující s povrchovými strukturami virionu ... 94
3. Látky interferující se svléknutím (uncoating) virové nukleové kyseliny ... 96
4. Inhibitory syntézy virových nukleových kyselin ... 96
a) Analogy substrátu ... 97
b) Acyklické nukleosidy ... 99
c) Analogy produktu ... 103
d) Chelatační činidla ... 104
e) Látky generující disulfidové můstky v proteinu polymerasy ... 104
f) Interkalátory ... 104
g) Látky interagující s proteinem polymerasy ... 105
h) Inhibitory herpesvirové helikasy-primasy ... 106
i) Inhibitory RNA-dependentní RNA-polymerasy ... 108
j) Inhibitory NTPasy-helikasy HCV ... 109
5. Inhibitory reverzní transkripce viru HIV ... 110
a) Nukleosidové inhibitory RT ... 110
b) Nukleosidové inhibitory reverzní transkriptasy viru hepatitidy B ... 115

c) Nukleotidové inhibitory RT ... 119
Acyklické nukleosidfosfonáty (ANP) ... 120
Profarmaka nukleotidů ... 124
d) Nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptasy ... 129
6. Inhibitory HIV integrasy a transkripce virové RNA ... 133
7. Inhibitory virových proteas ... 134
Současné možnosti terapie AIDS ... 141
8. Inhibice methylačních reakcí ... 142
9. Inhibice glykosylačních reakcí ... 146

Kapitola 5
Principy protinádorové a antileukemické chemoterapie ... 149
A. Děje související s buněčným dělením ... 149
1. Úvod ... 149
2. Inhibitory cyklin-dependentních proteinkinas ... 150
3. Ostatní proteinkinasy ... 153
B. Tubulin ... 156
1. Úvod ... 156
2. Druhy interakcí s tubulinem ... 157
3. Antimitotické látky interagující s tubulinem ... 158
a) Látky rozvolňující strukturu mikrotubulů na vazebném místě kolchicinu ... 158
b) Látky rozvolňující strukturu mikrotubulů na vazebném místě vincristinu ... 159
c) Makrolidové inhibitory polymerizace tubulinu ... 161
d) Látky stabilizující strukturu mikrotubulů ... 162
C. Mnohočetná léková rezistence (multiple drug resistance, MDR) ... 165

Kapitola 6
Enzymy biosyntézy složek nukleových kyselin ... 169
1. Nukleosiddifosfátreduktasa (NDP-reduktasa) ... 169
2. Dihydrofolátreduktasa ... 173
a) Polyglutamylovatelné inhibitory ... 174
b) Nepolyglutamylovatelné inhibitory typu A – „neklasické antifoláty" ... 176
c) Thymidylatsynthasa ... 178
3. IMP-dehydrogenasa ... 184

Kapitola 7
Enzymy katabolismu nukleových kyselin ... 191
1. Cytidindeaminasa ... 191
2. Adenosinaminohydrolasa („adenosindeaminasa") ... 195
3. Adenylátdeaminasa ... 197
4. Purinnukleosidfosforylasa ... 197
5. Xanthinoxidasa/xanthindehydrogenasa ... 201
6. Uridinfosforylasa a thymidinfosforylasa. ... 202

Kapitola 8
Nukleosidová antibiotika 209

Kapitola 9
Inhibitory prenylace proteinů 217

Intermezzo 1 219

Kapitola 10
Alkylační léčiva 221
1. Dusíkaté yperity 221
2. Alkylsulfonáty 223
3. Aziridiny 223
4. Nitrosomočoviny 224
5. Oxirany a jejich profarmaka 225
6. Alkylující hydraziny a příbuzné látky 226
7. Protinádorové sloučeniny platiny a dalších kovů 227

Kapitola 11
Sekvenčně specifické interakce na helixu DNA 229

Kapitola 12
Cytostatika založená na selektivním účinku v hypoxických buňkách 235

Kapitola 13
Inhibitory topoisomeras 239
1. Inhibitory DNA-gyrasy 239
2. Inhibitory topoisomerasy I 241
3. Inhibitory topoisomerasy II 242
   a) Demethylepipodofylotoxiny 242
   b) Antracykliny 242
   c) Elipticiny 244
   d) 9-Aminoakridiny a chinolinkarboxamidy 245
   e) Aktinomyciny 246
   f) Anthraceny a anthrapyrazoly 246
   g) Pyrido[1,2,3-de][1,4]-benzoxaziny 247
   h) Pyridoakridiny 248
4. Inhibitory topoisomerasou II katalyzované reakce 249
5. Bis-interkalátory 250

Kapitola 14
Látky napodobující poškození DNA UV-zářením 255

Kapitola 15
Radiomimetika a opravné mechanismy 259
1. Bleomyciny a peplomyciny 259
2. Neokarcinostatin A a kedarcidin 262
3. Leinamycin 265
4. Streptonigriny a lavendamycin 265

Kapitola 16
Angiogenese a její inhibitory 267
1. Úvod 267
2. Inhibitory angiogenese. 268
3. Inhibitory thymidinfosforylasy 272

Kapitola 17
Telomerasa a její inhibitory 275
1. Úvod 275
2. Inhibitory telomeras 276

Kapitola 18
Imunomodulátory 281
1. Úvod 281
2. Imunosupresiva a imunostimulancia 282
3. Nukleosidové deriváty 284
4. Vrozená imunita: Toll-like receptory (TLR) 285

Kapitola 19
Inhibitory proteosyntesy 287

Kapitola 20
Inhibice nežádoucího účinku androgenů a estrogenů 291
1. Inhibitory aromatasy 291
2. Inhibitory 5-alfa-reduktasy 294
3. Hormony směrovaná alkylační léčiva 295

Kapitola 21
Receptory, transdukce signálu 299
1. Úvod 299
2. Receptory pro adenosin a ATP (purinoceptory) 300
   a) Obecně 300
   b) Agonisté adenosinových a purinových receptorů 301
   c) Antagonisté adenosinových receptorů 305
3. Antagonisté CCR5 chemokinového receptoru 308
4. Inhibitory AMP-deaminasy 310
5. Existují také pyrimidinové receptory? 311

Kapitola 22
Adeninnukleotidtranslokasa 313

Kapitola 23
Protisměrné (antisense) oligonukleotidy jako terapeutika 315

Kapitola 24
Inhibitory glykosylas 317

Intermezzo 2 327

Kapitola 25
Vývoj léčiva 329
1. Úvod 329
2. Biologicko-farmakologická část vývoje 333
3. Výrobně-analytická část vývoje léčiva a vývoj lékové formy 337
4. Minoritní léčiva 338

Kapitola 26
Patenty a licence 339

Kapitola 27
Perspektivy a úkoly 343

Dodatek
Něco z historie 345

Doplňková literatura 349

Seznam obrázků 359

Seznam schémat 365

Seznam tabulek 369

Rejstřík obecných pojmů 371

Rejstřík chemických a generických názvů látek 393

Rejstřík názvů lékových forem a firemních kódů látek 405