

OBSAH

PREDHOVOR	11
ZOZNAM SKRATIEK A SYMBOLOV	15
ÚVOD	19
1 FARMACEUTICKÁ CHÉMIA – INTERDISCIPLINÁRNA CHÉMIA	23
1.1 TRENDY A STRATEGICKÉ INOVÁCIE VO FARMACEUTICKEJ CHÉMII	23
1.1.1 Definícia a koncepcia farmaceutickej chémie	23
1.1.2 Strategické inovácie vo farmaceutickej chémii	25
<i>Zoznam použitej literatúry</i>	35
1.2 ZÁKLADNÁ TERMINOLÓGIA VO FARMACEUTICKEJ CHÉMII	37
1.2.1 Liečivo, liek, biologická aktivita, biologický cieľ	37
1.2.2 Predlohová zlúčenina, ligand, privilegovaná štruktúra	39
1.2.3 Štruktúrna optimalizácia	43
1.2.4 Mechanizmus pôsobenia	44
1.2.5 Vírusy, virión, genóm	44
1.2.6 Klasifikácia vírusov	47
1.2.7 Morfogenéza vírusov	47
1.2.8 Priamo pôsobiace antivirotiká, širokospektrálne antivirotiká, terapeutiká pôsobiace na hostiteľa	48
1.2.9 Rakovina, tumorigenéza, protinádorová terapia	50
1.2.10 Enzýmy, inhibícia a inaktivácia enzýmov, väzbové miesta	51
1.2.11 Nukleozid, nukleotid, nukleozidový/nukleotidový analóg	53
1.2.12 Antisense-oligonukleotid	59
1.2.13 Aptamér	62
1.2.14 Proliečivo	64
1.2.15 Hodnotenie vzťahov medzi štruktúrou a aktivitou	69
1.2.16 Farmakofór, metabofór, toxikofór	72
1.2.17 Analóg, homológ, kongenér	73
1.2.18 Bioizostérizmus, bioizostéry, bioizostérické liečivo	73
1.2.19 Stereogénne centrum, izoméry, stereoizoméry	75
1.2.20 Anoméria, anoméry	80
1.2.21 Biotransformácia (metabolizmus), metabolity	80

1.2.22	Rezistencia.....	82
	<i>Zoznam použitej literatúry</i>	83
2	LIEČIVÁ PROTI DNA-VÍRUSOM	90
2.1	LIEČIVÁ PÔSOBIACE PROTI HERPETICKÝM VÍRUSOM.....	90
2.1.1	Rozdelenie liečiv pôsobiacich proti herpetickým vírusom	90
2.1.2	Taxonómia, štruktúra viriónu a replikačný cyklus herpetických vírusov.....	90
2.1.3	Mechanizmus pôsobenia vybraných antivirotik a ich chemická štruktúra	93
2.1.4	Hodnotenie vzťahov medzi štruktúrou a antivirotickou aktivitou vybraných liečiv	99
2.1.5	Biotransformácia vybraných antivirotik	103
	<i>Zoznam použitej literatúry</i>	105
2.2	LIEČIVÁ PÔSOBIACE PROTI VÍRUSU HEPATITÍDY B	109
2.2.1	Rozdelenie liečiv pôsobiacich proti vírusu hepatitídy B.....	109
2.2.2	Taxonómia, štruktúra viriónu a replikačný cyklus vírusu hepatitídy B	109
2.2.3	Mechanizmus pôsobenia vybraných antivirotik a ich chemická štruktúra	110
2.2.4	Hodnotenie vzťahov medzi štruktúrou a antivirotickou aktivitou vybraných liečiv	119
2.2.5	Biotransformácia vybraných antivirotik.....	122
	<i>Zoznam použitej literatúry</i>	123
2.3	LIEČIVÁ PÔSOBIACE PROTI VÍRUSU VARIOLY	128
2.3.1	Rozdelenie liečiv pôsobiacich proti vírusu varioly	128
2.3.2	Taxonómia, štruktúra viriónu a replikačný cyklus vírusu varioly.....	128
2.3.3	Mechanizmus pôsobenia a chemická štruktúra tekovirimatu	130
2.3.4	Hodnotenie vzťahov medzi štruktúrou a antivirotickou aktivitou tekovirimatu.....	130
2.3.5	Biotransformácia tekovirimatu	132
	<i>Zoznam použitej literatúry</i>	132
3	LIEČIVÁ PROTI RNA-VÍRUSOM	134
3.1	LIEČIVÁ PÔSOBIACE PROTI VÍRUSOM CHRÍPKY	134
3.1.1	Rozdelenie liečiv pôsobiacich proti vírusom chrípky	134
3.1.2	Taxonómia, štruktúra viriónu a replikačný cyklus vírusov chrípky.....	134
3.1.3	Mechanizmus pôsobenia vybraných antivirotik a ich chemická štruktúra	136
3.1.4	Hodnotenie vzťahov medzi štruktúrou a antivirotickou aktivitou vybraných liečiv	142
3.1.5	Biotransformácia vybraných antivirotik	148
	<i>Zoznam použitej literatúry</i>	150
3.2	LIEČIVÁ PÔSOBIACE PROTI VÍRUSU HEPATITÍDY C	156
3.2.1	Rozdelenie liečiv pôsobiacich proti vírusu hepatitídy C.....	156
3.2.2	Taxonómia, štruktúra viriónu a replikačný cyklus vírusu hepatitídy C.....	156

3.2.3	Mechanizmus pôsobenia vybraných antiviroťík a ich chemická štruktúra	157
3.2.4	Hodnotenie vzťahov medzi štruktúrou a antivirotickou aktivitou vybraných liečiv	167
3.2.5	Biotransformácia vybraných antiviroťík.....	175
	<i>Zoznam použitej literatúry</i>	178
3.3	LIEČIVÁ PÔSOBIACE PROTI VÍRUSU HEPATITÍDY D	183
3.3.1	Rozdelenie liečiv pôsobiacich proti vírusu hepatitídy D	183
3.3.2	Taxonómia, štruktúra viriónu a replikačný cyklus vírusu hepatitídy D	183
3.3.3	Mechanizmus pôsobenia vybraných antiviroťík a ich chemická štruktúra	184
3.3.4	Hodnotenie vzťahov medzi štruktúrou a antivirotickou aktivitou vybraných liečiv.....	187
3.3.5	Biotransformácia vybraných antiviroťík	189
	<i>Zoznam použitej literatúry</i>	189
3.4	LIEČIVÁ PÔSOBIACE PROTI RESPIRAČNÉMU SYNCYCIÁLNEMU VÍRUSU	192
3.4.1	Rozdelenie liečiv pôsobiacich proti respiračnému syncyciálnemu vírusu	192
3.4.2	Taxonómia, štruktúra viriónu a replikačný cyklus respiračného syncyciálneho vírusu	192
3.4.3	Mechanizmus pôsobenia vybraných antiviroťík a ich chemická štruktúra	193
3.4.4	Hodnotenie vzťahov medzi štruktúrou a antivirotickou aktivitou vybraných liečiv.....	198
3.4.5	Biotransformácia vybraných antiviroťík	200
	<i>Zoznam použitej literatúry</i>	201
4	LIEČIVÁ PROTI RETROVÍRUSOM	204
4.1	LIEČIVÁ PÔSOBIACE PROTI VÍRUSOM IMUNODEFICIENCIE ĽUDÍ	204
4.1.1	Rozdelenie liečiv pôsobiacich proti vírusom imunodeficiencie ľudí	204
4.1.2	Taxonómia, štruktúra viriónu a replikačný cyklus vírusov imunodeficiencie ľudí.....	205
4.1.3	Mechanizmus pôsobenia vybraných antiviroťík a ich chemická štruktúra	206
4.1.4	Hodnotenie vzťahov medzi štruktúrou a antivirotickou aktivitou vybraných liečiv.....	217
4.1.5	Biotransformácia vybraných antiviroťík.....	231
	<i>Zoznam použitej literatúry</i>	238
4.2	LIEČIVÁ PÔSOBIACE PROTI LYMFOTROPNÉMU VÍRUSU T-BUNIEK ĽUDÍ TYPU 1 A OCHORENIAM, KTORÝCH JE PRÍČINOU	247
4.2.1	Rozdelenie liečiv pôsobiacich proti lymfotropnému vírusu T-buniek ľudí typu 1 a ochoreniam, ktorých je príčinou	247
4.2.2	Taxonómia, štruktúra viriónu a replikačný cyklus lymfotropného vírusu T-buniek ľudí typu 1	247
4.2.3	Mechanizmus pôsobenia vybraných antiviroťík, niektorých inovatívnych protinádorových zlúčenín a ich chemická štruktúra	249
4.2.4	Hodnotenie vzťahov medzi štruktúrou a antivirotickou aktivitou vybraných liečiv.....	259
4.2.5	Hodnotenie vzťahov medzi štruktúrou a protinádorovou aktivitou vybraných liečiv	260
4.2.6	Biotransformácia vybraných antiviroťík a protinádorových liečiv.....	278
	<i>Zoznam použitej literatúry</i>	282

5	AKTUÁLNE TERAPEUTICKÉ MOŽNOSTI PROTI KORONAVÍRUSU 2, SPÔSOBUJÚCEMU ŤAŽKÝ AKÚTNY RESPIRAČNÝ SYNDRÓM	288
5.1	Úvod	288
5.2	Aktuálne možnosti v liečbe COVID-19 a možnosti profylaxie tohto ochorenia	290
5.3	Taxonómia a štruktúra viriónu koronavírusu 2, spôsobujúceho ťažký akútny respiračný syndróm	292
5.4	Replikačný cyklus koronavírusu 2, spôsobujúceho ťažký akútny respiračný syndróm	293
5.5	Odpovede hostiteľskej bunky na koronavírus 2, spôsobujúci ťažký akútny respiračný syndróm.....	294
5.6	Predpokladaný mechanizmus pôsobenia vybraných (reprofilizovaných) liečiv/entít a ich chemická štruktúra	294
5.7	Hodnotenie vzťahov medzi štruktúrou a antivirotickou aktivitou vybraných liečiv	305
5.8	Biotransformácia vybraných liečiv	308
	<i>Zoznam použitej literatúry</i>	310
6	SÚČASNÉ TRENDY A CIELE VO FOTODYNAMICKEJ TERAPII A FOTODYNAMICKEJ INAKTIVÁCIÍ VÍRUSOV	317
6.1	Úvod	317
6.2	Mechanizmy fotodynamickej terapie a fotodynamickej inaktivácie vírusov	318
6.3	Molekulové ciele fotodynamickej inaktivácie vírusov	321
	6.3.1 Nukleové kyseliny	321
	6.3.2 Iné štruktúry	321
6.4	Fotosenzitizéry pre fotodynamickú terapiu a fotodynamickú inaktiváciu vírusov	322
	6.4.1 Kurkumín	324
	6.4.2 Perylénchinóny	324
	6.4.3 Koordinačné zlúčeniny a oxidy kovov	325
	6.4.4 Nanočasticové systémy	325
	6.4.5 Porfyríny a porfyrinoidy	328
	6.4.6 Riboflavín	329
	6.4.7 Psoralény	330
	6.4.8 Fenotiazíny a metylénová modrá	330
6.5	Cytoprotektívne mechanizmy v kancerózných bunkách	331
6.6	Výhody a nevýhody fotodynamickej terapie	331
	<i>Zoznam použitej literatúry</i>	332
7	ONKOGENÉZA, ONKOGÉNNE VÍRUSY A PERSPEKTÍVNE INHIBÍTORY TELOMERÁZY	337
7.1	Úvod	337
7.2	Všeobecné mechanizmy vírusovej onkogénnosti	339

7.2.1	Priama kancerogenéza spôsobená vírusmi	340
7.2.2	Nepriama kancerogenéza spôsobená vírusmi	341
7.3	Telomeráza a onkogénne vírusy ovplyvňujúce telomerázu	342
7.4	Perspektívne inhibítory telomerázy	343
7.5	Hodnotenie vzťahov medzi štruktúrou a schopnosťou berberínu a jeho derivátov stabilizovať G-kvadruplex telomérovej DNA	344
7.6	Hodnotenie vzťahov medzi štruktúrou a biologickou aktivitou berberínu a jeho derivátov	346
7.6.1	Antikancerózna aktivita berberínu a jeho derivátov	346
7.6.2	Antivirotická aktivita berberínu a jeho derivátov	349
7.6.3	Protizápalová aktivita berberínu a jeho derivátov	349
7.6.4	Antidiabetická (hypoglykemická) aktivita berberínu a jeho derivátov	350
7.6.5	Antihypercholesterolemická aktivita berberínu a jeho derivátov	351
7.6.6	Antibakteriálna a antimykobakteriálna aktivita berberínu a jeho derivátov	352
7.6.7	Insekticídna a antiparazitárna aktivita berberínu a jeho derivátov	355
7.7	Kokryštalizácia – efektívny spôsob zlepšenia fyzikálno-chemických a farmakokinetických vlastností berberínu	356
7.8	Biotransformácia berberínu	357
7.9	Onkogénne vírusy ľudí, onkologické ochorenia a ich liečba	358
7.10	Prevenca onkologických ochorení a redukcia rizikových faktorov	358
	<i>Zoznam použitej literatúry</i>	359
8	ONKOLYTICKÉ VÍRUSY A KOMBINOVANÁ TERAPIA ONKOLOGICKÝCH OCHORENÍ	363
8.1	Úvod	363
8.2	Mechanizmy pôsobenia onkolytických vírusov	365
8.2.1	Indukovanie systémovej protinádorovej imunity	367
8.2.2	Pôsobenie proti zmenám imunitného systému, ktoré sú vyvolané nádorom	367
8.3	Biodistribúcia onkolytických vírusov	368
8.4	Projekcia imunoterapeutík – onkolytických vírusov	368
8.5	Obmedzenia vyplývajúce z neutralizácie onkolytických vírusov	371
8.6	Kombinovaná terapia onkologických ochorení s využitím onkolytických vírusov	372
8.6.1	Inhibítory polyproteínového komplexu 1, tzv. mechanistického cieľa rapamycínu	372
8.6.2	Inhibítory Janusových kináz	380
8.6.3	Inhibítory proteínkináz aktivovaných mitogénom	386
8.6.4	Inhibítory kontrolných bodov imunity	390
8.6.5	Metronómová chemoterapia	392
8.6.6	Inhibítory Aurora-kináz	392
8.6.7	Inhibítory poly(ADP-ribóza)-polymeráz	393
8.7	Rezistencia nádorových buniek voči pôsobeniu onkolytických vírusov	397
8.8	Biotransformácia vybraných liečiv	397
	<i>Zoznam použitej literatúry</i>	398

9	REZISTENCIA VÍRUSOV VOČI AKTIVITE LIEČIV	407
9.1	Úvod	407
9.2	Evolučné zmeny umožňujúce vírusom odolávať pokusom organizmu kontrolovať infekciu	408
9.2.1	Vírusy si zdokonalili schopnosť byť latentnými	408
9.2.2	Zmeny v integrácii vírusovej nukleovej kyseliny do genómu hostiteľskej bunky	408
9.2.3	Vírus má vysoký počet sérotypov/genotypov	408
9.2.4	Vysoká frekvencia vytvárania mutácií a divergencia populácie vírusov	410
9.3	Replikácia vírusu, mutácie a selekcie	410
9.4	Mechanizmy prispievajúce k vytvoreniu rezistencie	411
9.5	Eliminácia rezistencie voči pôsobeniu antivirových liečiv	416
	<i>Zoznam použitej literatúry</i>	419
10	REZISTENCIA ONKOLOGICKÝCH OCHORENÍ VOČI TERAPII	424
10.1	REZISTENCIA ONKOLOGICKÝCH OCHORENÍ VOČI LIEČBE INHIBÍTORMI DEACETYLÁZ HISTÓNOV A INÝCH PROTEÍNOV	424
10.1.1	Úvod	424
10.1.2	Niektoré mutácie deacetyláz histónov a iných proteínov pri onkologických ochoreniach	426
10.1.3	Mechanizmy rezistencie voči inhibítorm deacetyláz histónov a iných proteínov	426
10.1.4	Zvýšenie efektívnosti terapeutických stratégií	428
	<i>Zoznam použitej literatúry</i>	428
10.2	REZISTENCIA ONKOLOGICKÝCH OCHORENÍ VOČI LIEČBE INHIBÍTORMI MAPK-SIGNÁLNEJ DRÁHY	430
10.2.1	Úvod	430
10.2.2	Rezistencia onkologických ochorení súvisiacich s mutáciami v MAPK-signálnej dráhe voči terapii	430
10.2.3	Niektoré perspektívne možnosti efektívnej farmakoterapeutickej modulácie MAPK-signálnej dráhy	433
10.2.4	Niektoré chemické stratégie ovplyvnenia rezistencie	436
10.2.5	P-Glykoproteín a jeho inhibítory	437
	<i>Zoznam použitej literatúry</i>	440
11	PRÍLOHA	443
12	REGISTER	455