

Σχεδιασμός και ανάπτυξη φαρμάκων

Κεφάλαιο 09

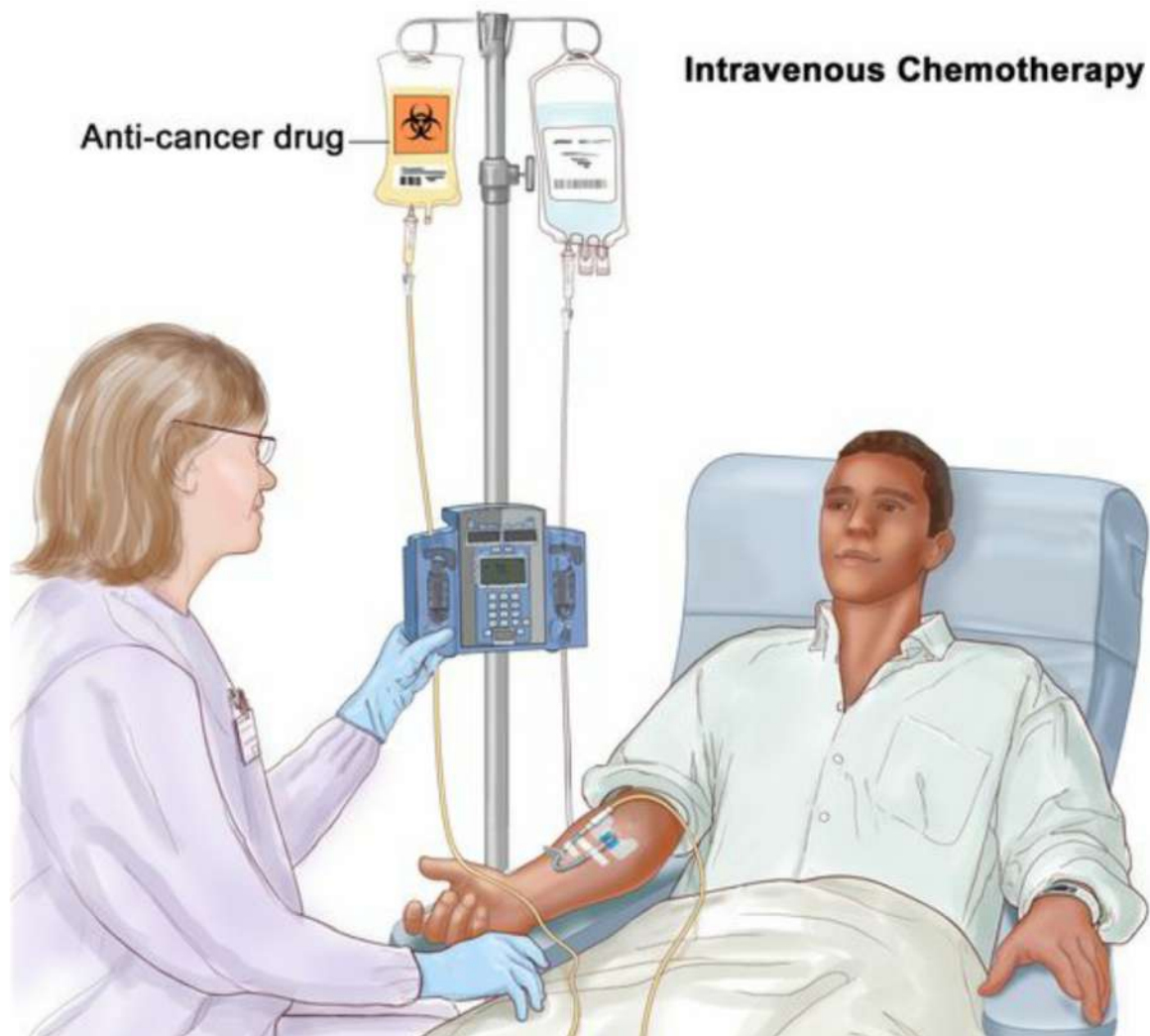
Νουκλεϊκά οξέα ως φαρμακευτικοί στόχοι



Περιεχόμενα Κεφαλαίων

- 9.1 Παράγοντες παρεμβολής
- 9.2 Δηλητήρια τοποϊσομερασών
- 9.3 Αλκυλιωτικοί και επιμεταλλωτικοί παράγοντες
- 9.4 Αλυσοκόπτες
- 9.5 Τερματιστές αλυσίδων
- 9.6 Έλεγχος της γονιδιακής αντιγραφής
- 9.7 Φάρμακα που δρουν στο RNA

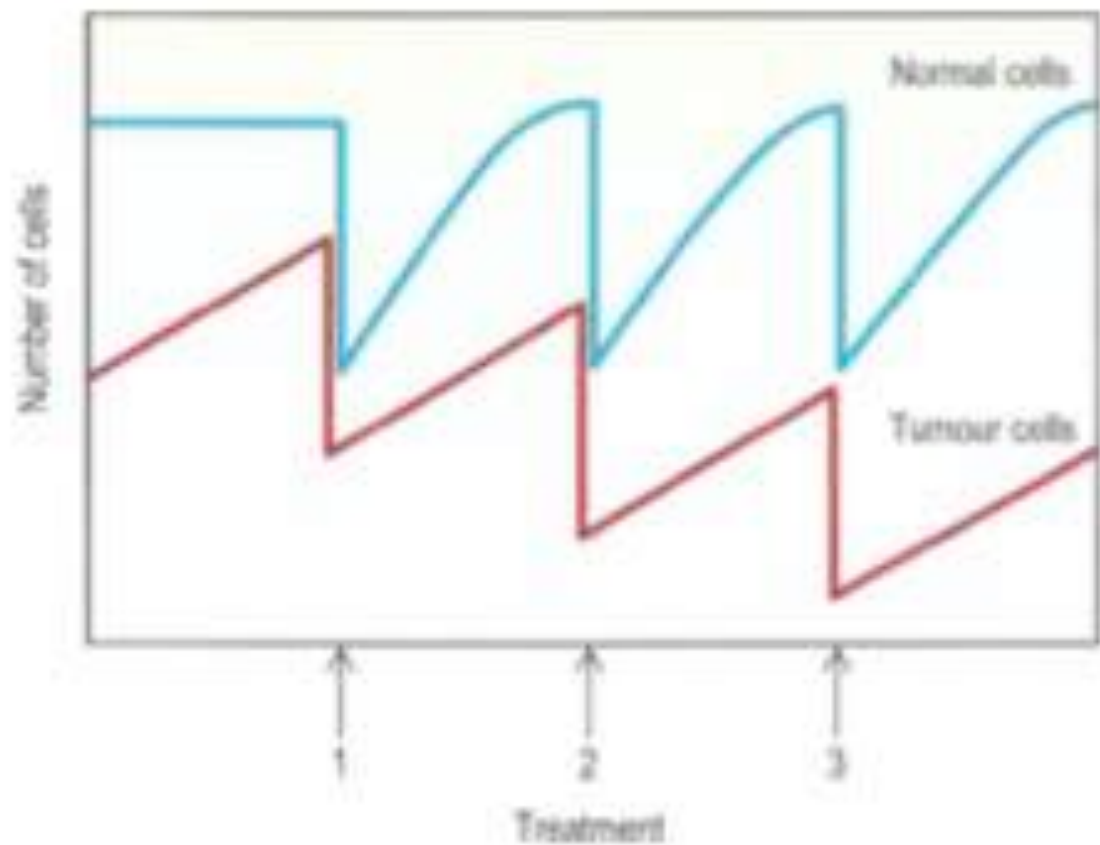
9.Χ Χημειοθεραπεία



Chemotherapy

Chemotherapy is most often used to treat cancer, since cancer cells grow and multiply much more quickly than most of the cells in the body.

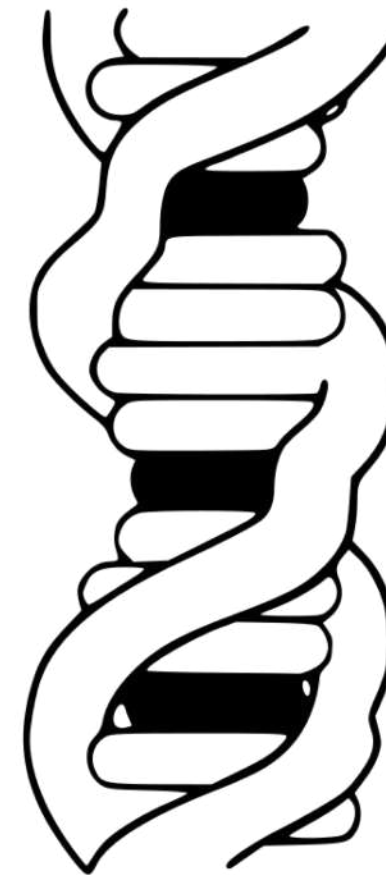
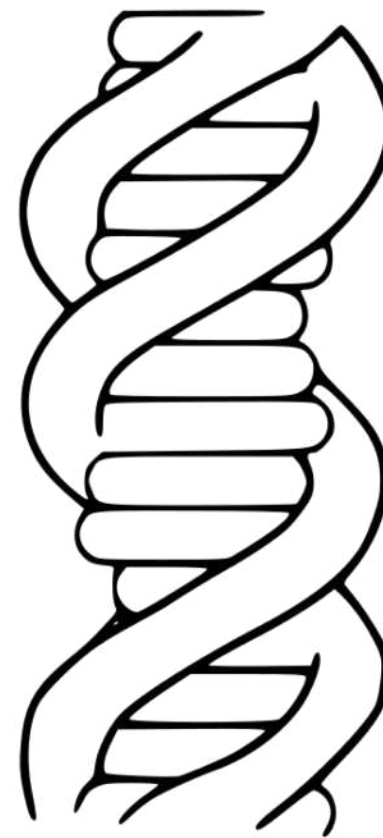
9.Χ Χημειοθεραπεία



9.1 Παράγοντες παρεμβολής που δρουν στο DNA

Μηχανισμός δράσης

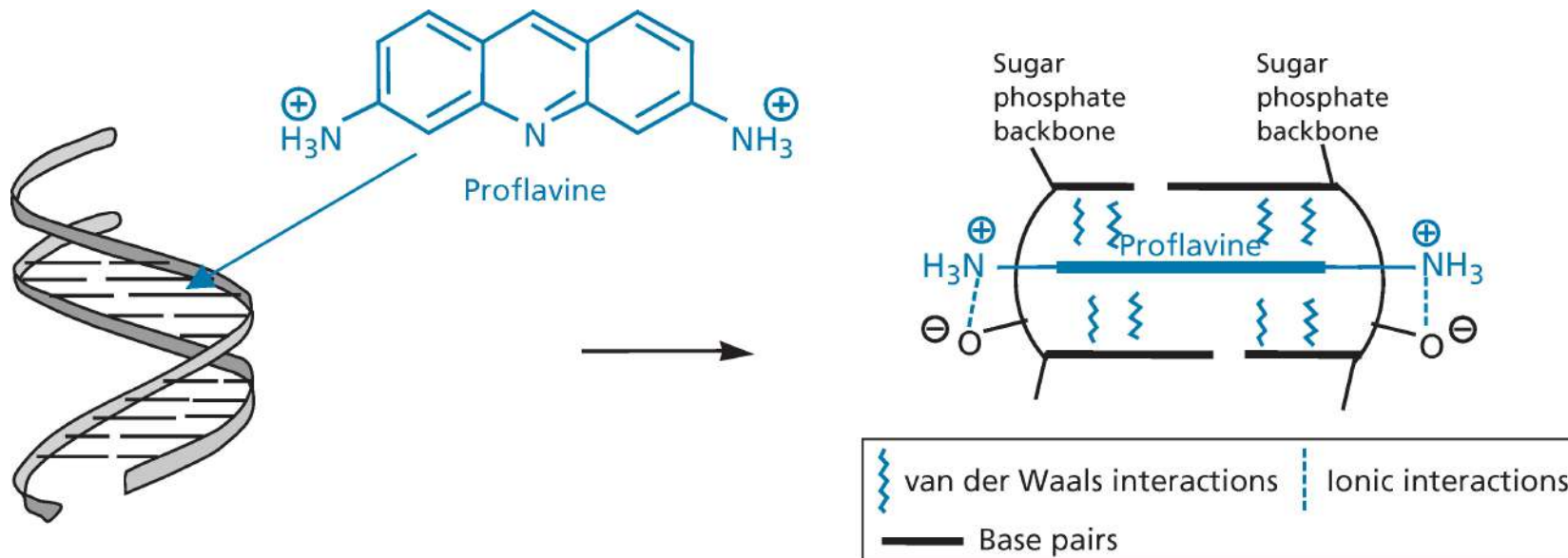
- Περιέχουν επίπεδα συστήματα (ετερο)αρωματικών δακτυλίων
- Επίπεδα συστήματα παρεισφρέουν ανάμεσα στα στρώματα ζευγών των νουκλεϊκών οξέων και διακόπτουν το σχήμα της έλικας
- Συχνά δείχνουν προτίμηση είτε στη μεγαλύτερη αύλακα είτε στη μικρότερη
- Η παρεμβολή αποτρέπει την αντιγραφή και την αντιγραφή
- Η παρεμβολή μπορεί να αναστείλει τις τοποϊσομεράσες



9.1 Παράγοντες παρεμβολής που δρουν στο DNA

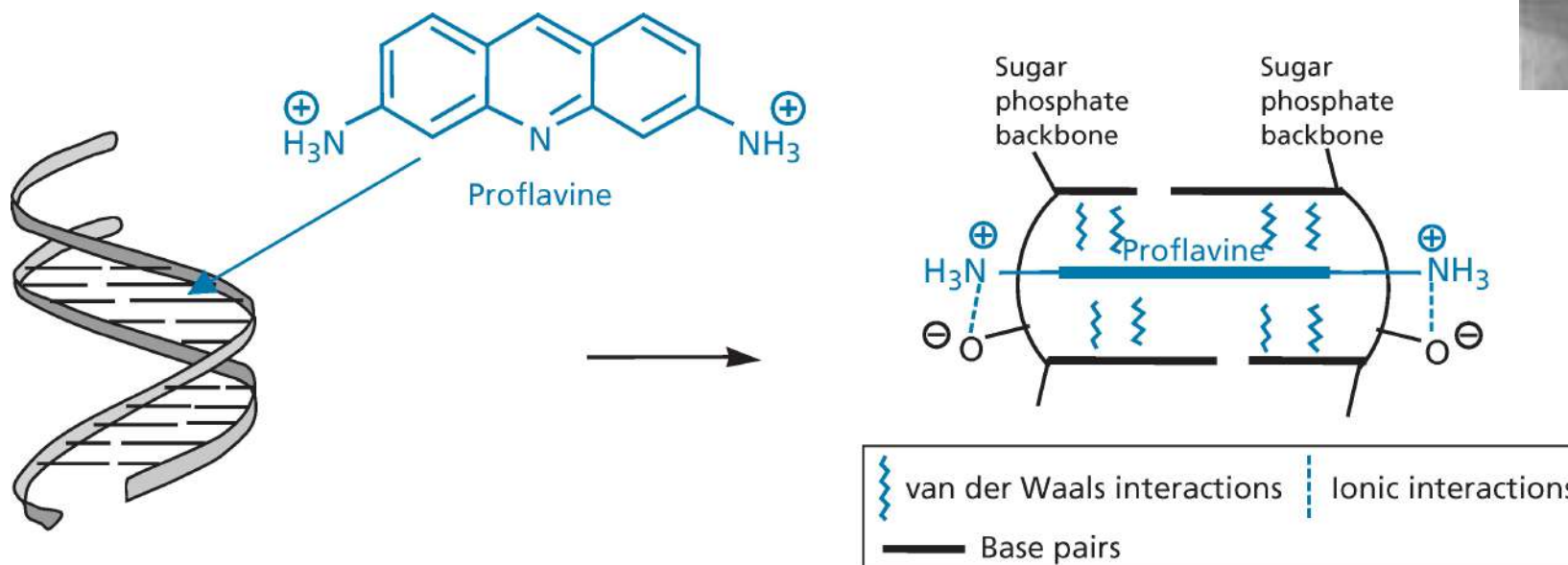
Προφλαβίνη

- Επίπεδο τρικυκλικό σύστημα
- Οι υποκαταστάτες αμινοξέων είναι πρωτονιομένοι και φορτισμένοι



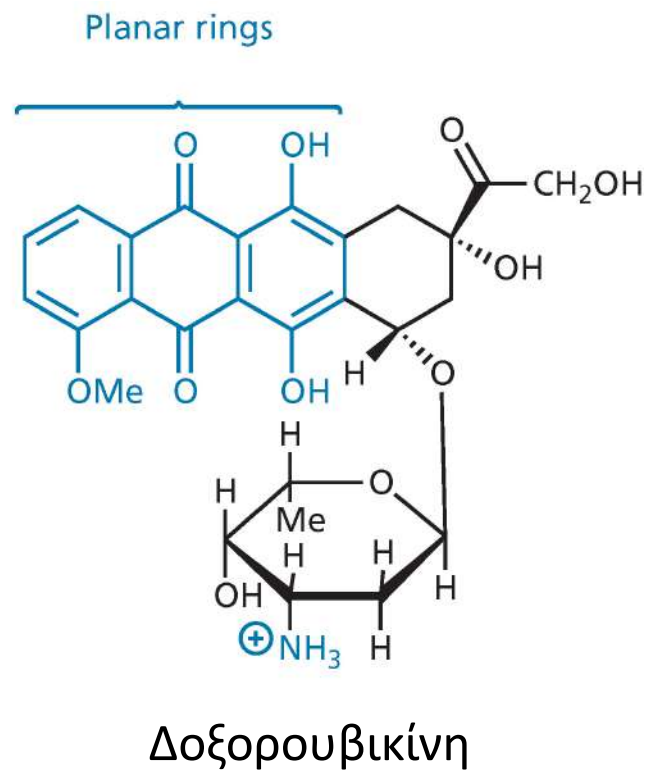
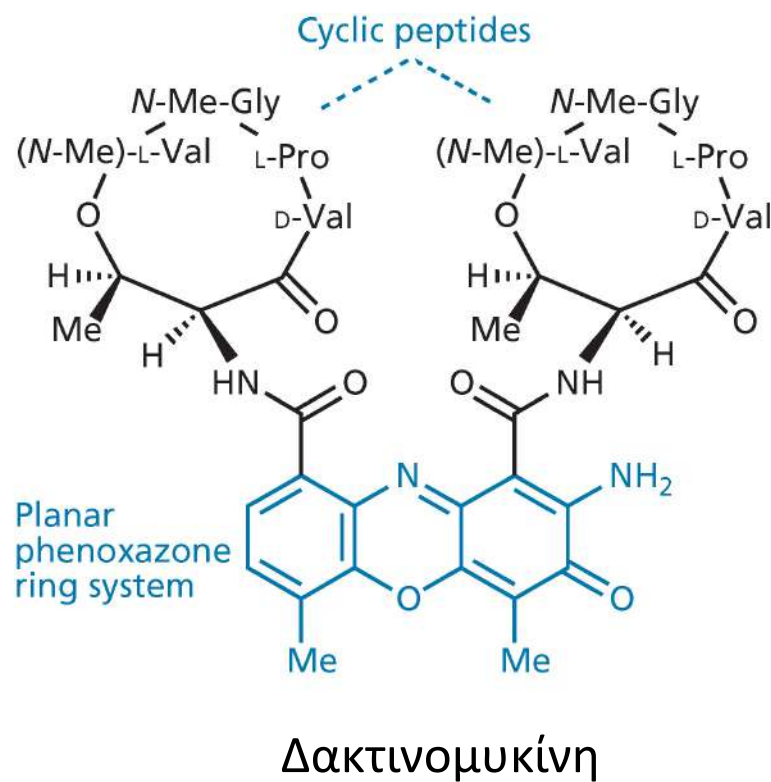
9.1 Παράγοντες παρεμβολής που δρουν στο DNA

- Χρησιμοποιήθηκε κατά τον 2ο ΠΠ ως τοπικό αντιβακτηριακό φάρμακο
- Στοχεύει το βακτηριακό DNA
- Πολύ τοξικό για συστηματική χρήση



9.1 Παράγοντες παρεμβολής που δρουν στο DNA

Παραδείγματα – Αντικαρκινικοί παράγοντες

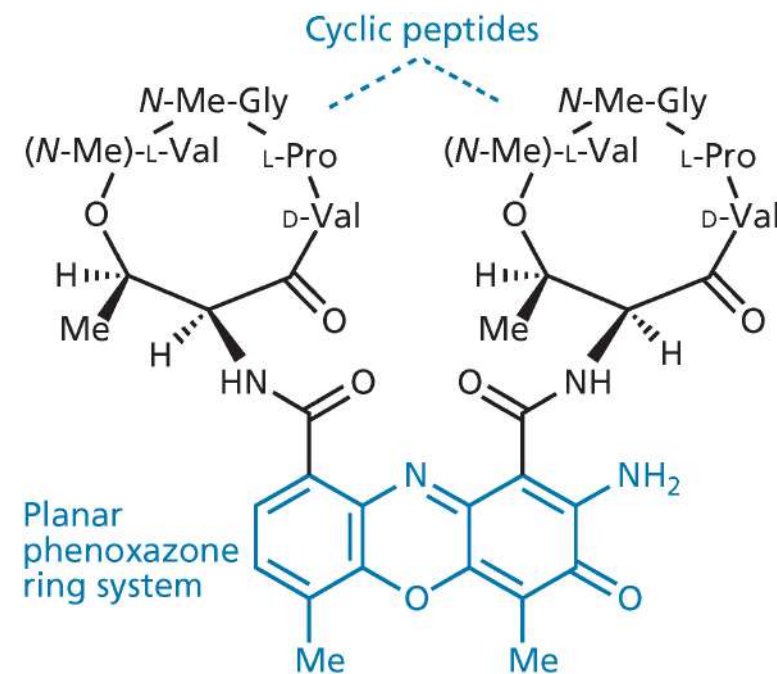


9.1 Παράγοντες παρεμβολής που δρουν στο DNA

Παραδείγματα – Αντικαρκινικοί παράγοντες

Παρατηρήσεις για την δακτινομυκίνη

- Εισχωρεί στη διπλή έλικα του DNA διαμέσου της μικρής αύλακας
- Αποτρέπει το ξετύλιγμα της διπλής έλικας του DNA
- Ανακόπτει την μεταγραφή με παρεμπόδιση της DNA-εξαρτώμενης RNA πολυμεράσης



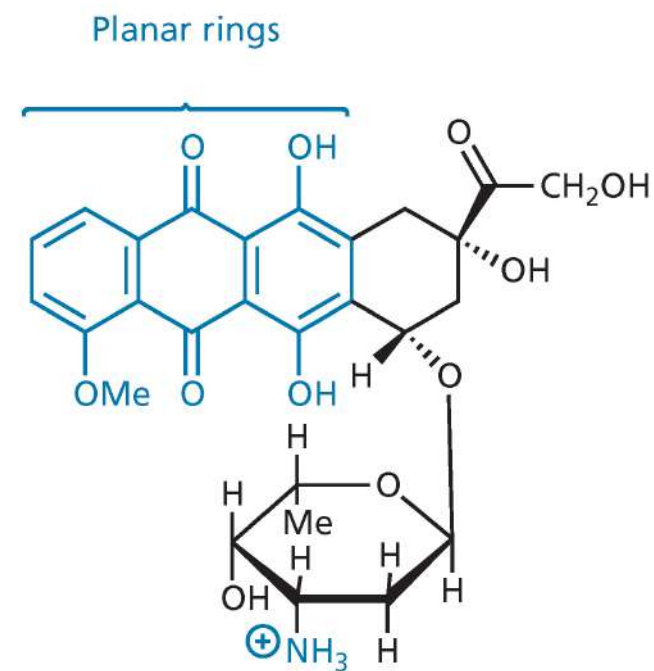
Δακτινομυκίνη

9.1 Παράγοντες παρεμβολής που δρουν στο DNA

Παραδείγματα – Αντικαρκινικοί παράγοντες

Παρατηρήσεις για τη δοξορουβικίνη

- Εισχωρεί στη διπλή έλικα του DNA διαμέσου της μεγάλης αύλακας
- Εμποδίζει τη δράση της τοποϊσομεράσης II μέσω σταθεροποίησης του συμπλόκου DNA-ενζύμου
- Δρα ως δηλητήριο τοποϊσομεράσης

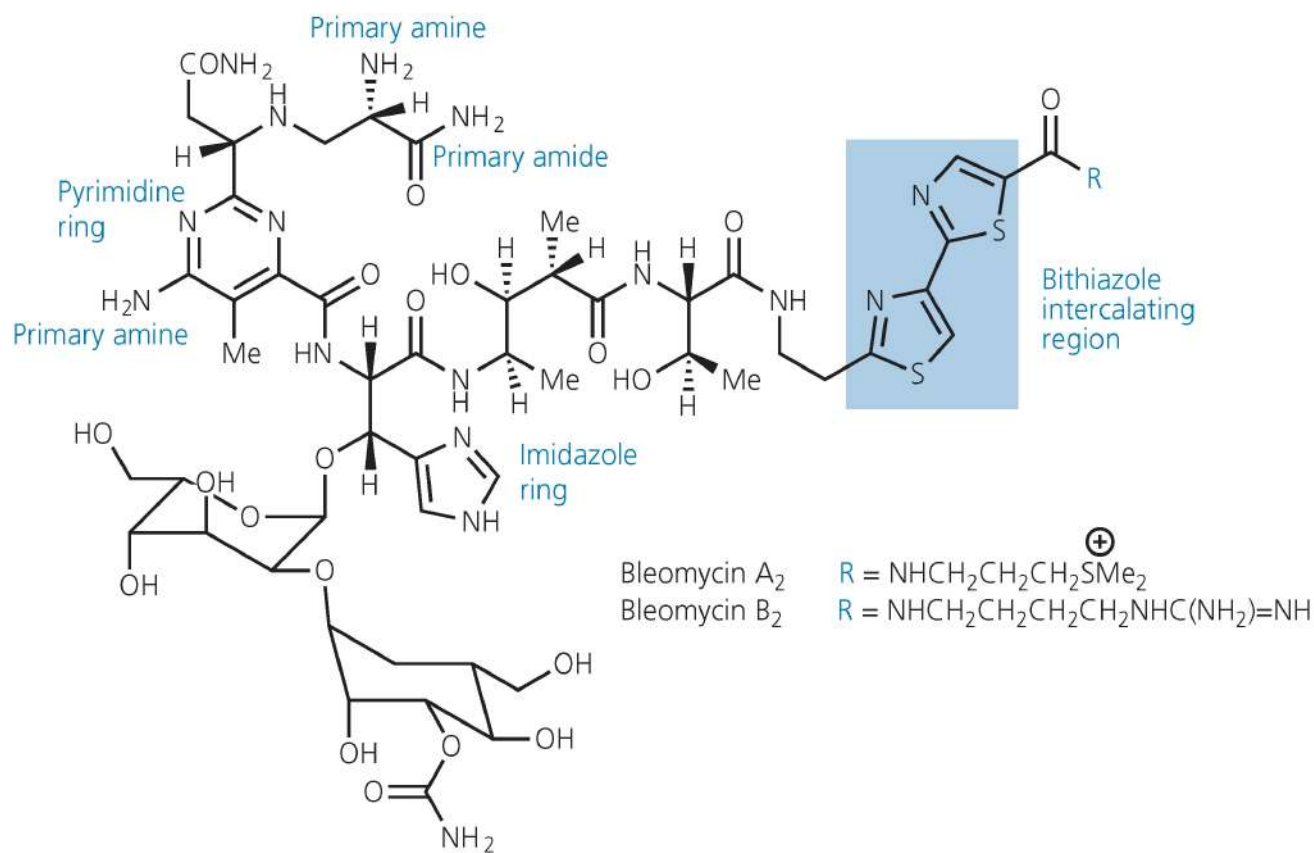


Δοξορουβικίνη

9.1 Παράγοντες παρεμβολής που δρουν στο DNA

Παραδείγματα – Αντικαρκινικοί παράγοντες

Βλεομυκίνες



9.1 Παράγοντες παρεμβολής που δρουν στο DNA

Παραδείγματα – Αντικαρκινικοί παράγοντες

Παρατηρήσεις για τις Βλεομυκίνες

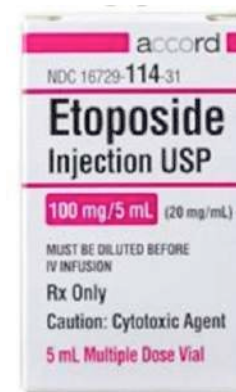
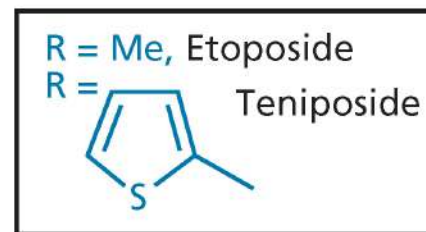
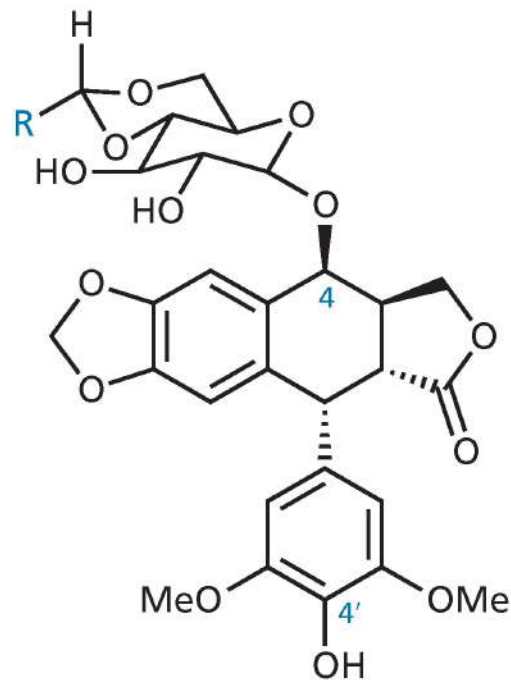
- Χρησιμοποιούνται ως αντικαρκινικά φάρμακα
- Παρεισφρέουν στο DNA μέσω συστήματος διθιαζολικών δακτυλίων
- Ιόντα σιδήρου που στη συνέχεια δημιουργούν χηλικό σύμπλοκο με το άζωτο των πρωτοταγών αμινών, αμιδίων και πυριμιδικών δακτυλίων
- Αντιδρούν με το οξυγόνο και παράγουν ένα ιόν σιδήρου και υψηλής δραστηριότητας οξειδωτικά μέσα
- Συμβάλουν στη δημιουργία ελεύθερων ριζών και στη σχάση αλυσίδων
- Οι βλεομυκλινες αποτρέπουν την DNA λιγάση να διορθώσει τη ζημιά



9.2 Δηλητήρια τοποϊσομερασών (μη παρεμβόλιμα)

Ετοποσίδη και Τενιποσίδη

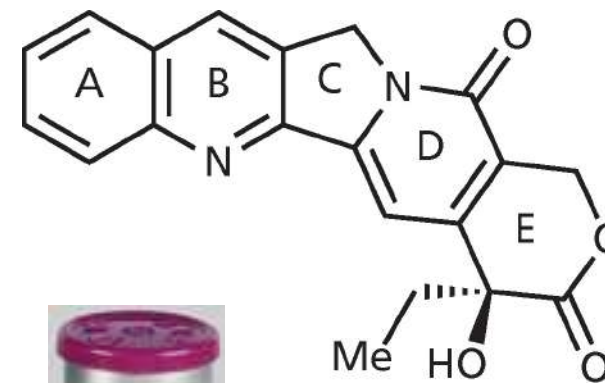
- Σταθεροποιούν το σύμπλοκο μεταξύ του DNA και της τοποϊσομεράσης
- Χρησιμοποιούνται ως αντικαρκινικά φάρμακα
- Επίσης προκαλούν σχάση των αλυσίδων



9.2 Δηλητήρια τοποϊσομερασών (μη παρεμβόλιμα)

Καμποθεσίνη

- Σταθεροποιεί το σύμπλοκο μεταξύ DNA και τοποϊσομεράσης I
- Συσώρευση μονοκλωνικών ρηγμάτων στην αλυσίδα
- Προκαλείται μη αντιστρεπτό ρήγμα κατά τη μεταγραφή
- Ημισυνθετικά ανάλογα χρησιμοποιούνται ως αντικαρκινικά φάρμακα

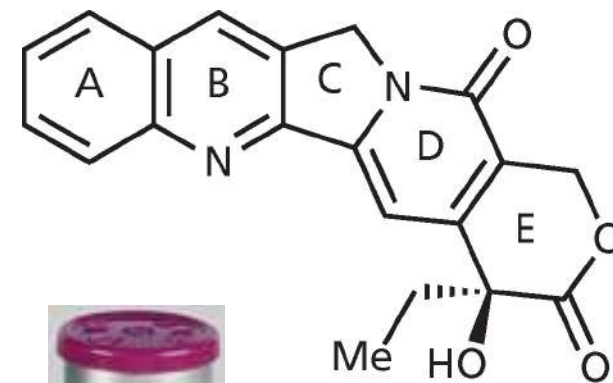
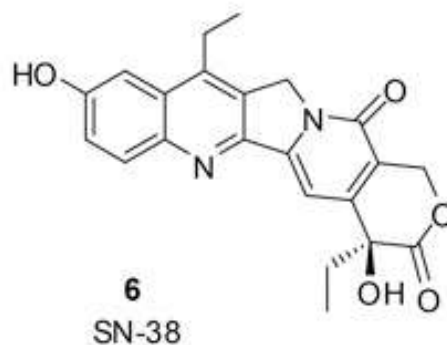
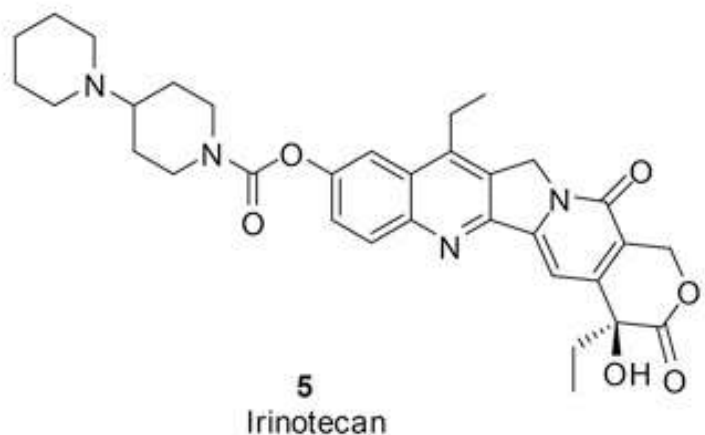


Lactone ring



9.2 Δηλητήρια τοποϊσομερασών (μη παρεμβόλιμα)

Καμποθεσίνη – Ημισυνθετικά ανάλογα

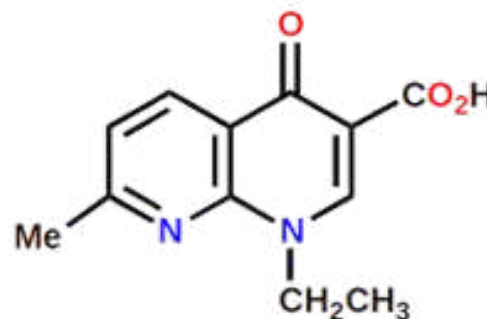


9.2 Δηλητήρια τοποϊσομερασών (μη παρεμβόλιμα)

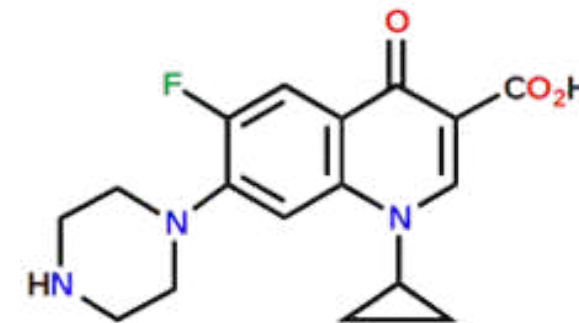
Κινολόνες και Φθοροκινολόνες

- Συνθετικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται ως αντιβακτηριακά
- Σταθεροποιούν το σύμπλοκο μεταξύ βακτηριακού DNA και τοποϊσομερασών
- Η θέση πρόσδεσης για τα φάρμακα, εμφανίζεται μόλις έχουν «τσιμπηθεί» οι κλώνοι του DNA

Γιατί είναι εκλεκτικά για τα βακτήρια;



Ναλιδιξικό οξύ



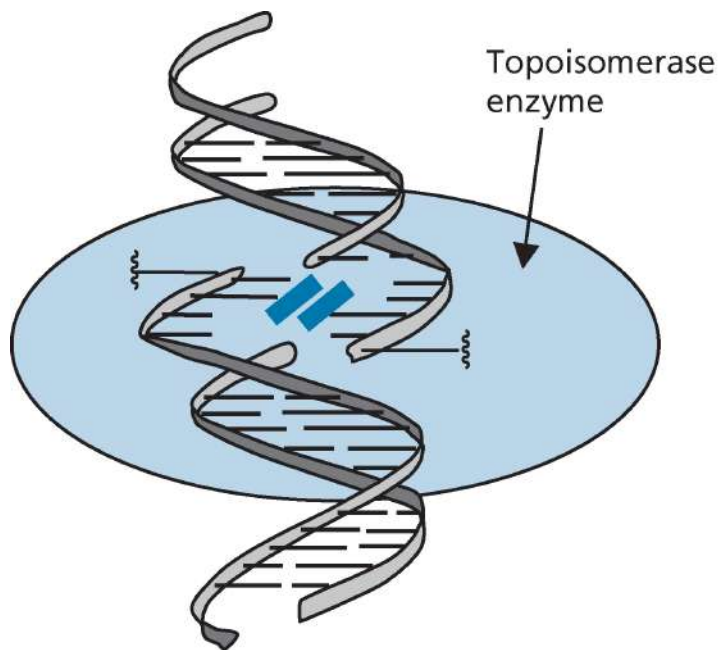
Σiproφλοξασίνη



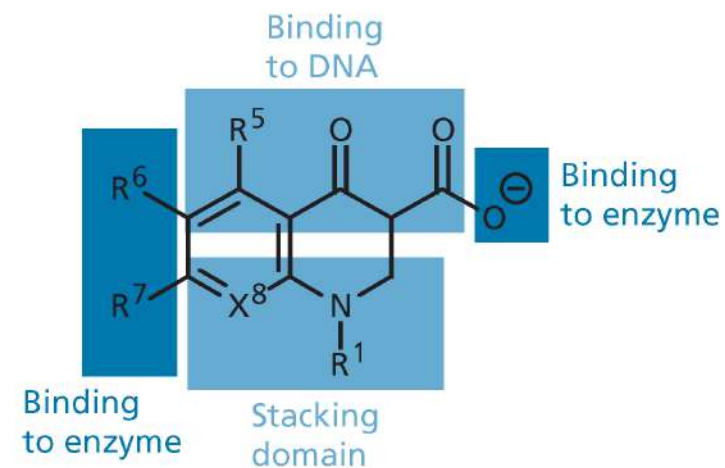
9.2 Δηλητήρια τοποϊσομερασών (μη παρεμβόλιμα)

Κινολόνες και Φθοροκινολόνες

- Τέσσερα μόρια φαρμάκου στοιχίζονται στο σύμπλοκο πρόσδεσης
- Πρόσδεση στο DNA και το ένζυμο μέσω ιοντικών δεσμών και δεσμών υδρογόνου



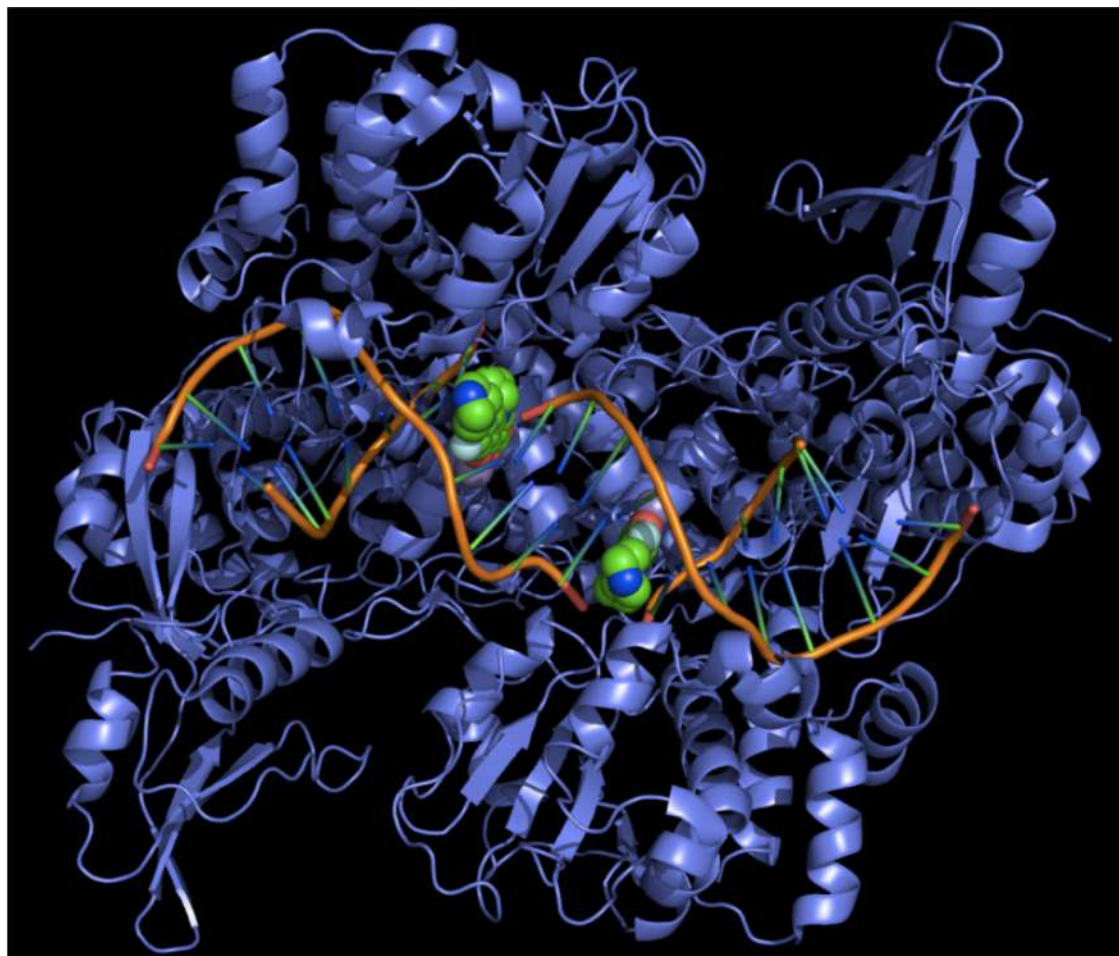
Fluoroquinolones



9.2 Δηλητήρια τοποϊσομερασών (μη παρεμβόλιμα)

Κινολόνες και Φθοροκινολόνες

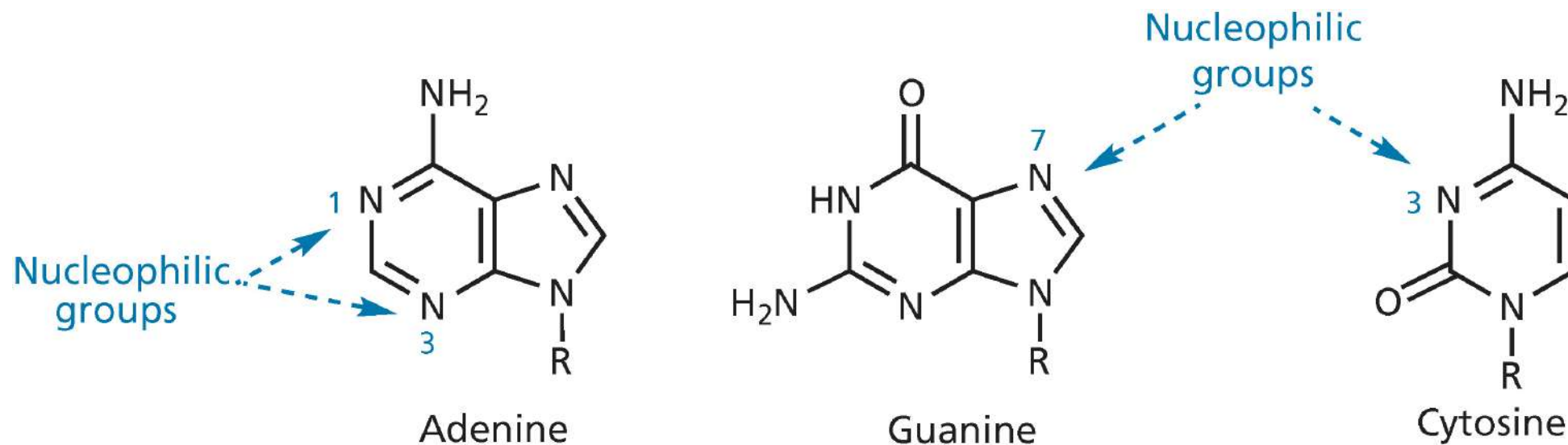
Structure of bacterial DNA gyrase complexed with DNA and two ciprofloxacin molecules (green)



9.3 Αλκυλιωτικοί και επιμεταλλωτικοί παράγοντες

Αλκυλιωτικοί παράγοντες

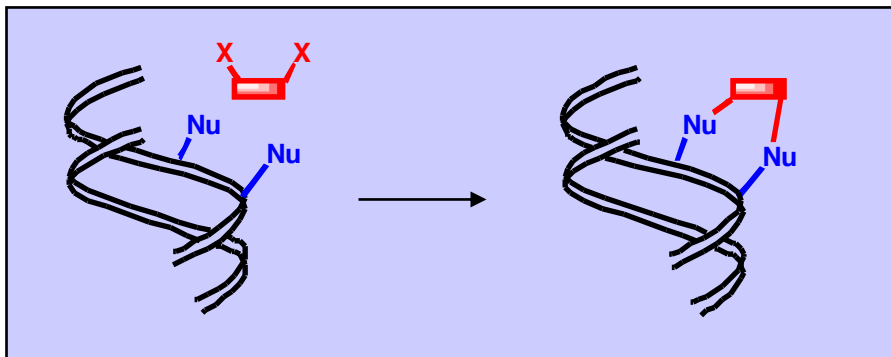
- Περιέχουν ηλεκτρονιόφιλες ομάδες
- Σχηματίζουν ομοιοπολικούς δεσμούς με τις πυρηνόφιλες ομάδες του DNA (π.χ. 7-N γουανίνης)



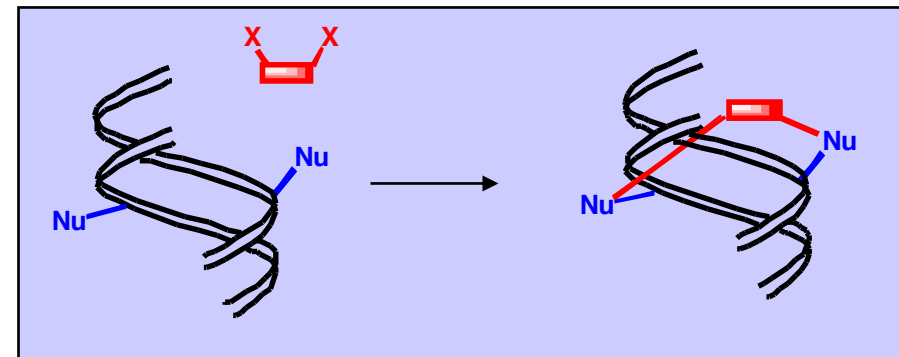
9.3 Αλκυλιωτικοί και επιμεταλλωτικοί παράγοντες

Αλκυλιωτικοί παράγοντες

- Φάρμακα που φέρουν δύο αλκυλιωτικές ομάδες μπορούν να προκαλέσουν διακλωνική και ενδοκλωνική διασύνδεση



**Ενδοκλωνική
διασταυρούμενη
σύνδεση**

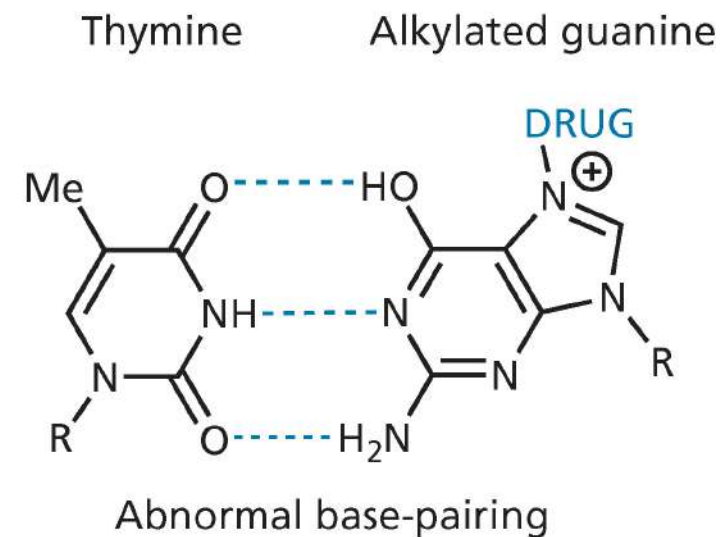
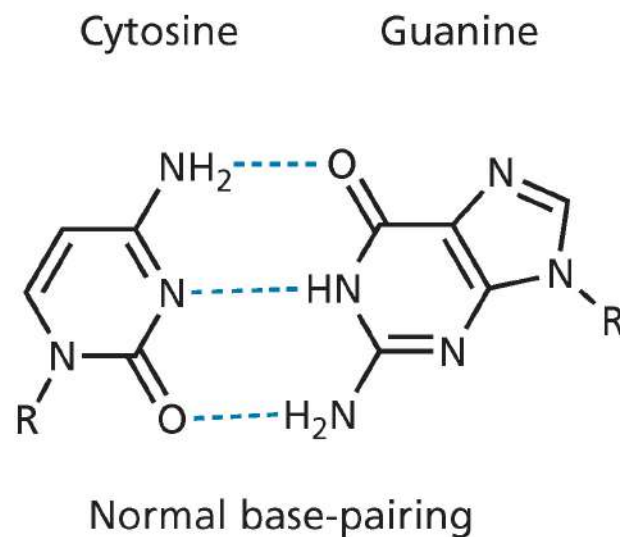


**Διακλωνική
διασταυρούμενη
σύνδεση**

9.3 Αλκυλιωτικοί και επιμεταλλωτικοί παράγοντες

Αλκυλιωτικοί παράγοντες

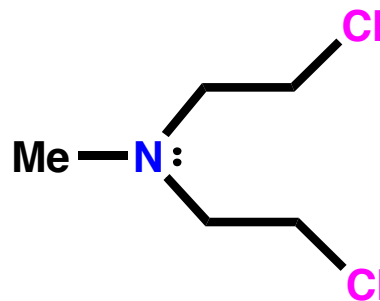
- Αποτρέπουν την αντιγραφή και τη μεταγραφή
- Χρήσιμα αντικαρκινικά φάρμακα
- Τοξικές παρενέργειες (π.χ. αλκυλίωση πρωτεϊνών)
- Η αλκυλίωση βάσεων νουκλεϊκών οξέων μπορεί να προκαλέσει λάθος κωδικοποίηση



9.3 Αλκυλιωτικοί και επιμεταλλωτικοί παράγοντες

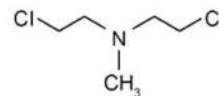
Αλκυλιωτικοί παράγοντες - Παράδειγμα

Χλωρομεθίνη (μουστάρδα αζώτου)

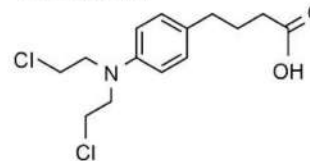


- Κλινική χρήση το 1942
- Προκαλεί ενδοκλωνική και διακλωνική διασύνδεση
- Αποτρέπει την αντιγραφή
- Εφικτή η αλκυλίωση της γουανίνης μόνο μια φορά
- Έχουν σχεδιαστεί ανάλογά της με καλύτερες ιδιότητες

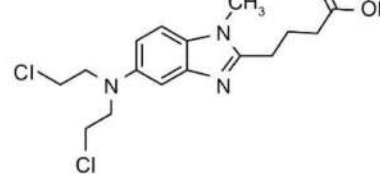
Mechlorethamine



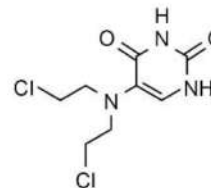
Chlorambucil



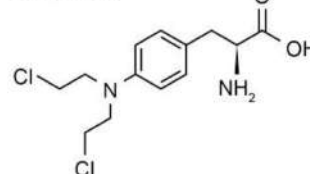
Bendamustine



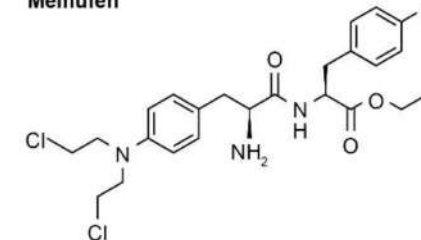
Uramustine



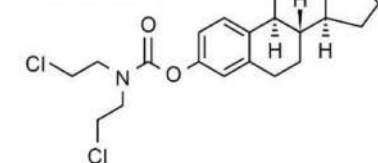
Melphalan



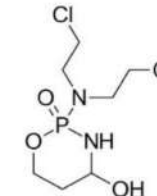
Melflufen



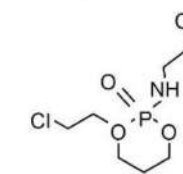
Estramustine



Cyclophosphamide



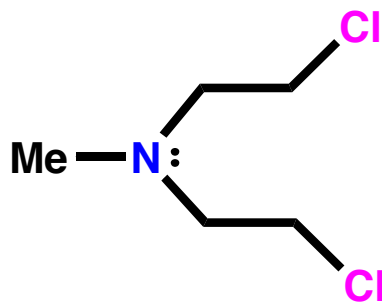
Ifosfamide



9.3 Αλκυλιωτικοί και επιμεταλλωτικοί παράγοντες

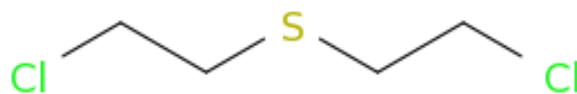
Αλκυλιωτικοί παράγοντες - Παράδειγμα

Χλωρομεθίνη (μουστάρδα αζώτου)



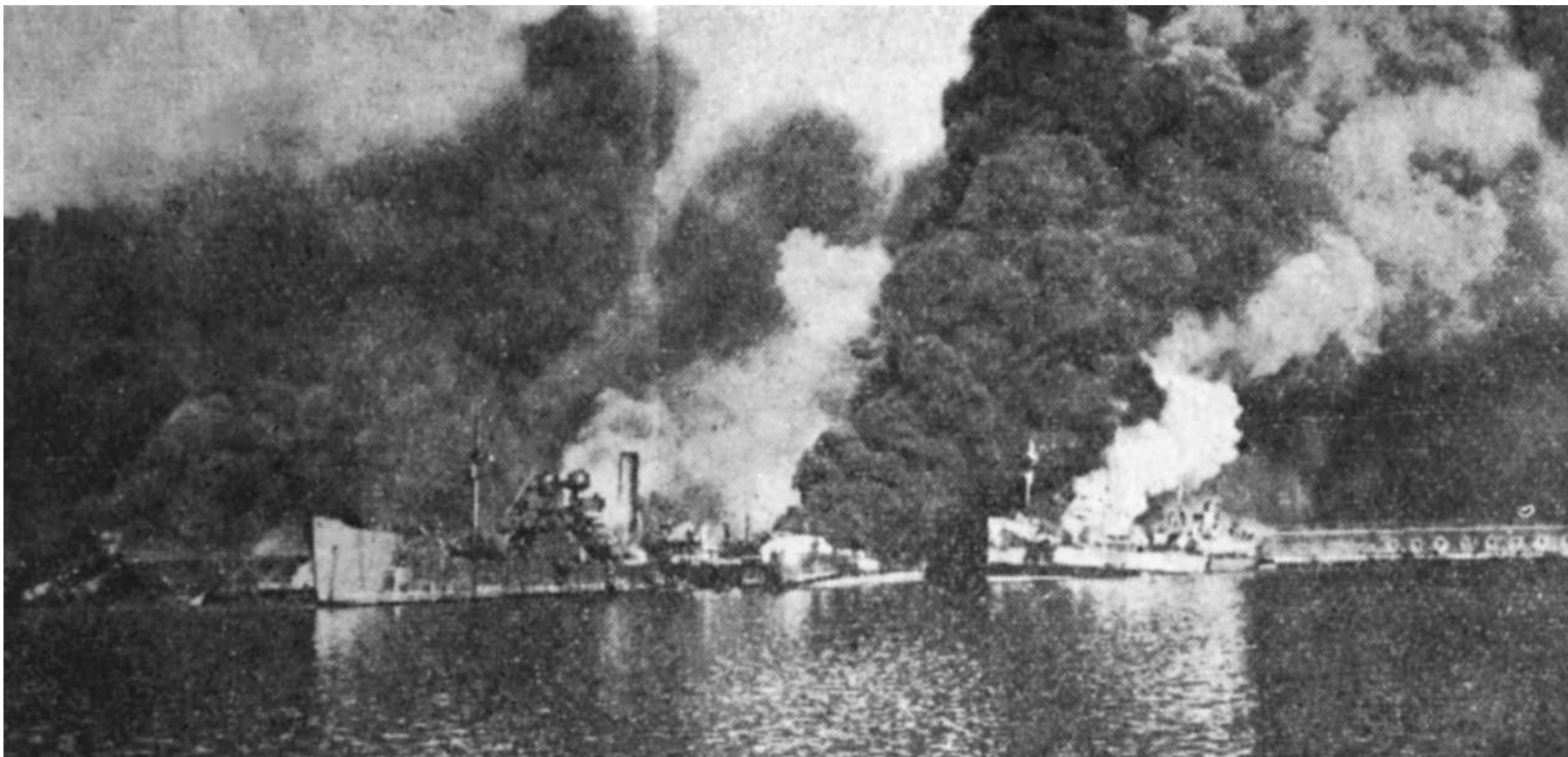
VS

Αέριο της μουστάρδας



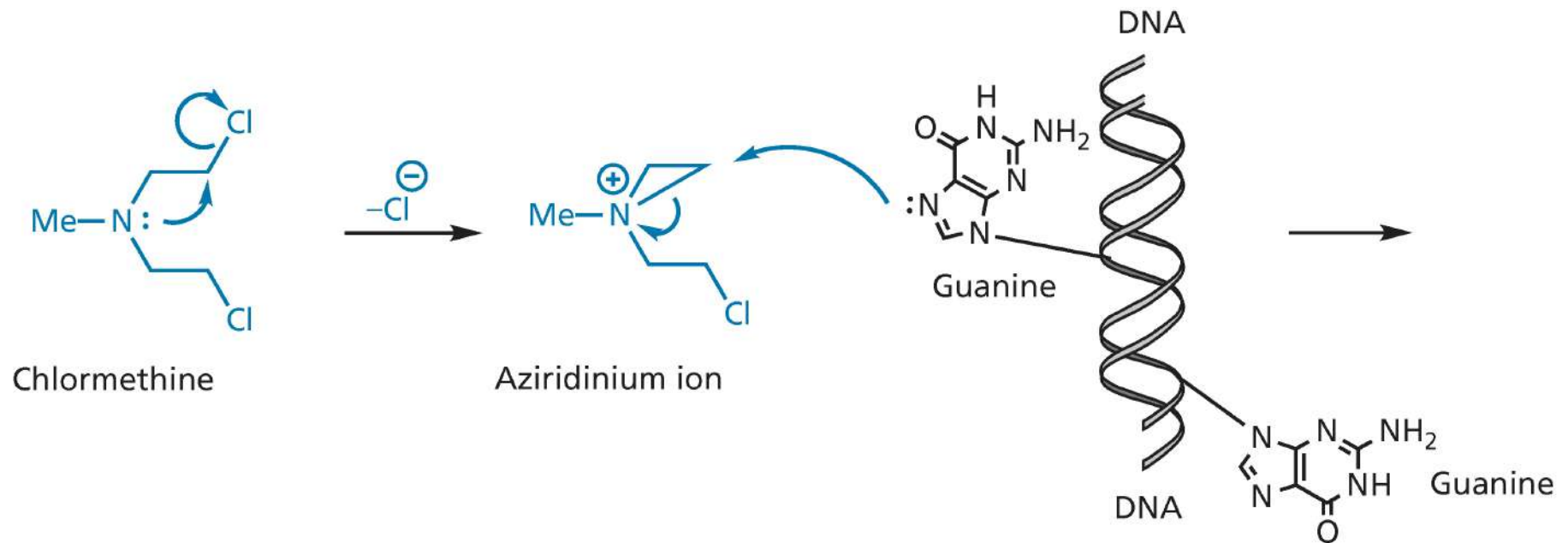
9.3 Αλκυλιωτικοί και επιμεταλλωτικοί παράγοντες

Air raid on Bari, 2 December 1943



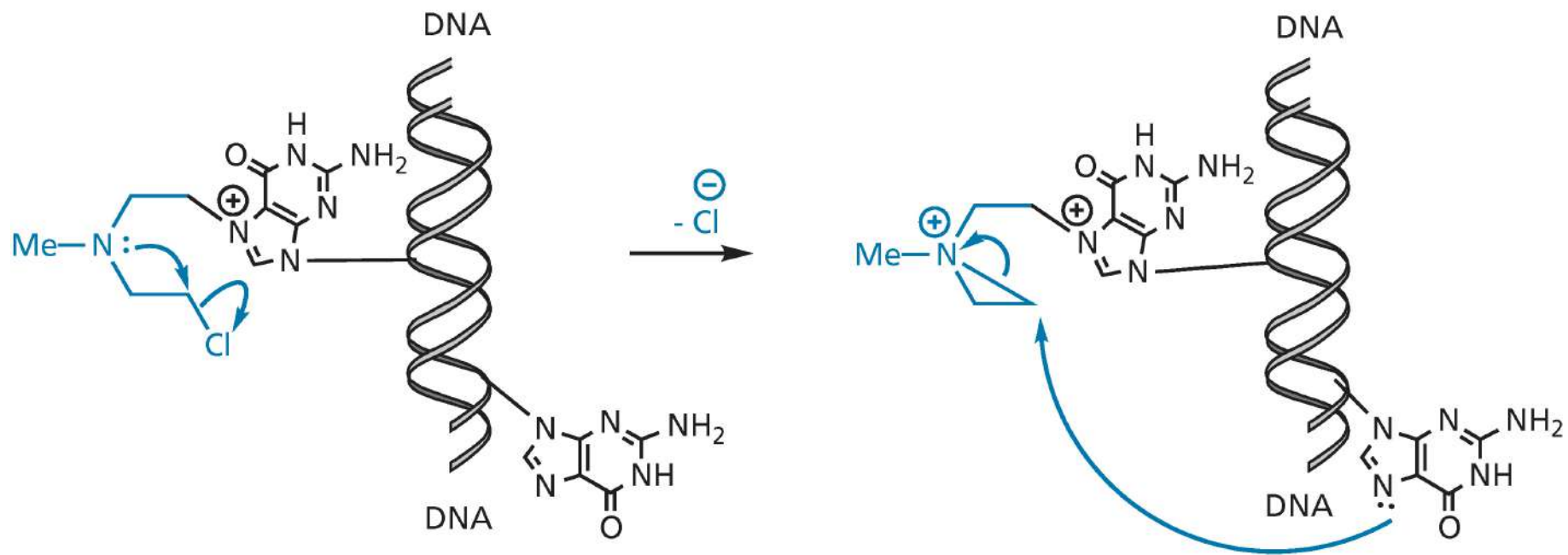
9.3 Αλκυλιωτικοί και επιμεταλλωτικοί παράγοντες

Χλωρομεθίνη – μηχανισμός δράσης



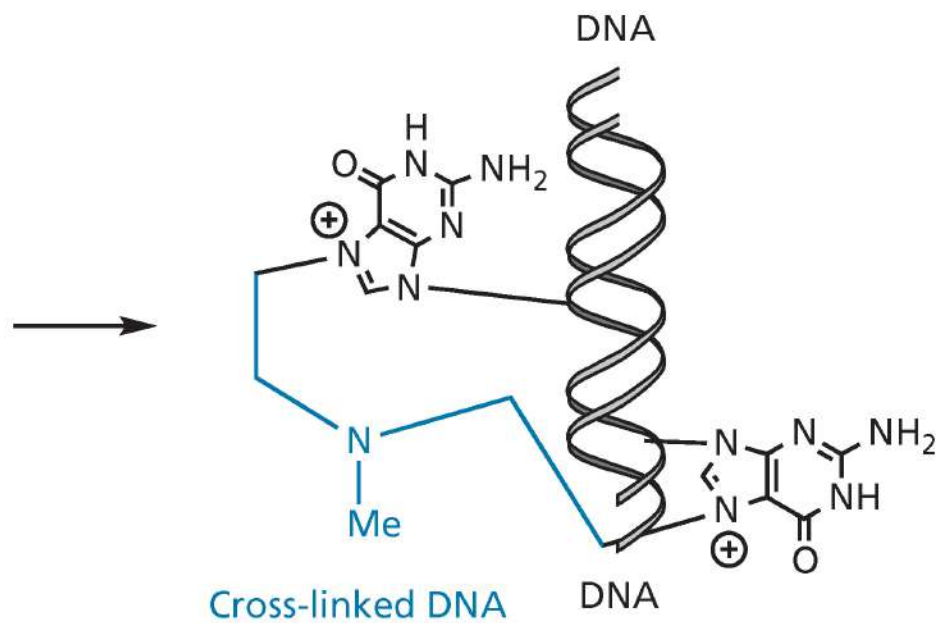
9.3 Αλκυλιωτικοί και επιμεταλλωτικοί παράγοντες

Χλωρομεθίνη – μηχανισμός δράσης



9.3 Αλκυλιωτικοί και επιμεταλλωτικοί παράγοντες

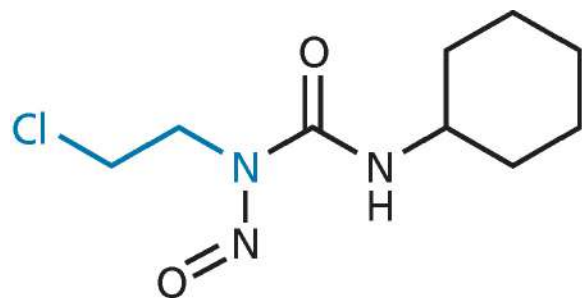
Χλωρομεθίνη – μηχανισμός δράσης



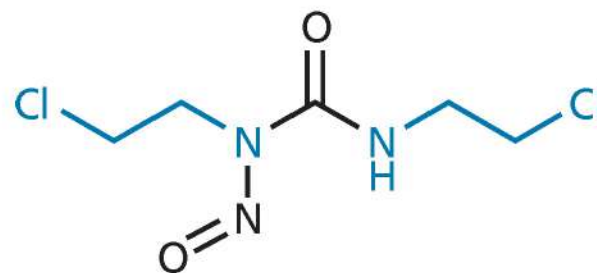
9.3 Αλκυλιωτικοί και επιμεταλλωτικοί παράγοντες

Αλκυλιωτικοί παράγοντες – Παράδειγμα

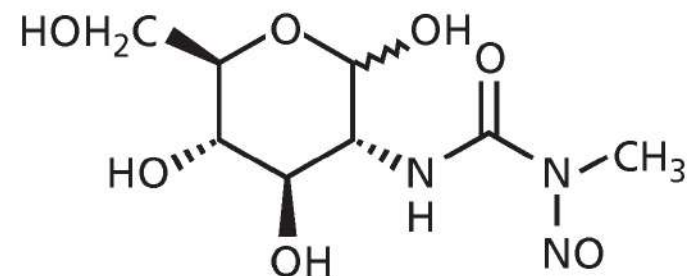
Νιτροδοουρίες



Λομουστίνη



Καρμουστίνη

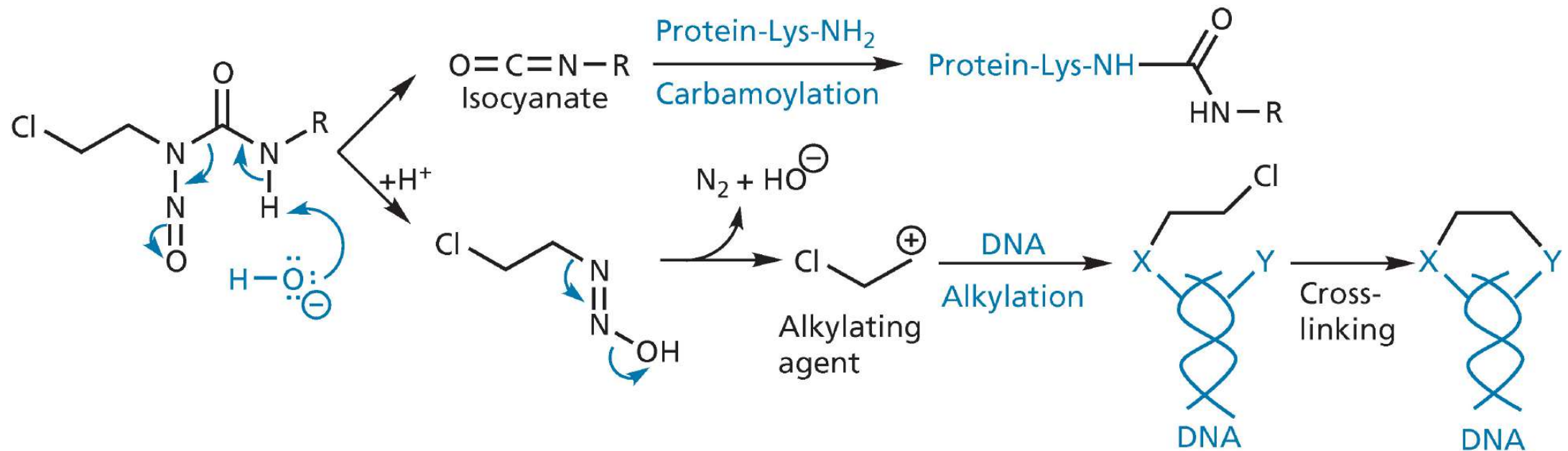


Στρεπτοζοκίνη

9.3 Αλκυλιωτικοί και επιμεταλλωτικοί παράγοντες

Νιτροδοουρίες – μηχανισμός δράσης

Διασπώνται παράγοντας ένα ακυλιωτικό παράγοντα και έναν καρβομυλιωτικό

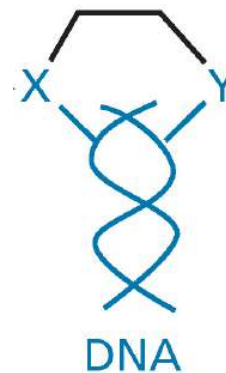


9.3 Αλκυλιωτικοί και επιμεταλλωτικοί παράγοντες

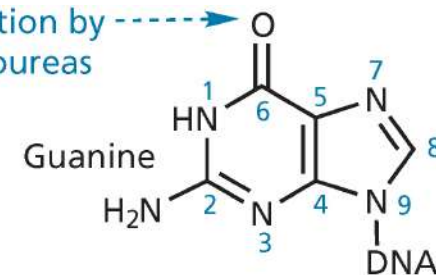
Νιτροδοουρίες – μηχανισμός δράσης

Παρατηρήσεις

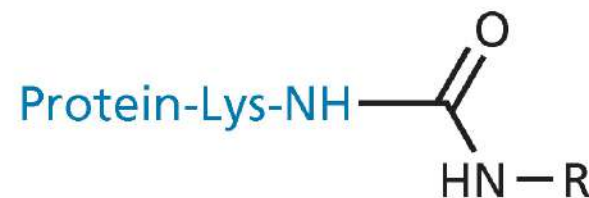
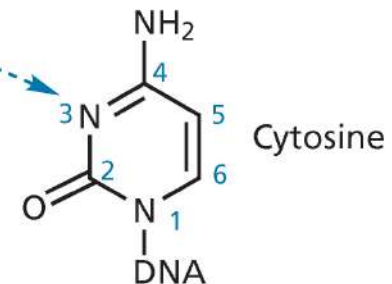
- Ο αλκυλιωτικός παράγοντας προκαλεί διακλωνική διασύνδεση
- Διασύνδεση μεταξύ G-G ή G-C
- Καρβομοϋλιωτικός παράγοντας αντιδρά με τα κατάλοιπα λυσίνης των πρωτεϊνών
- Μπορεί να απενεργοποιεί διορθωτικά ένζυμα του DNA



Alkylation by nitrosoureas



Alkylation by nitrosoureas

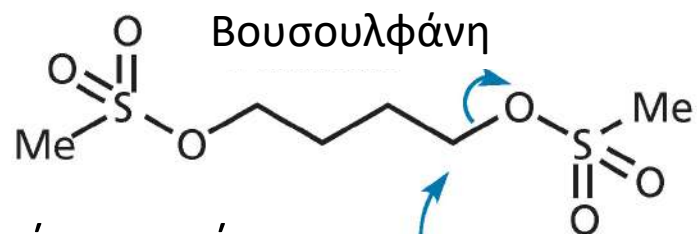


9.3 Αλκυλιωτικοί και επιμεταλλωτικοί παράγοντες

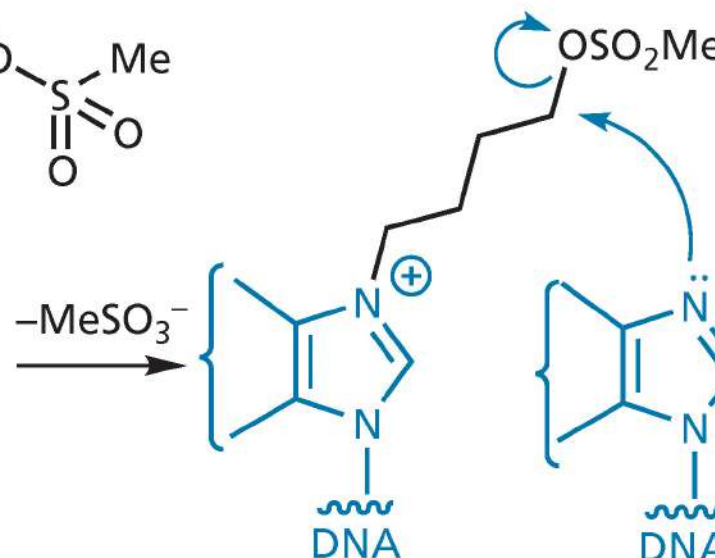
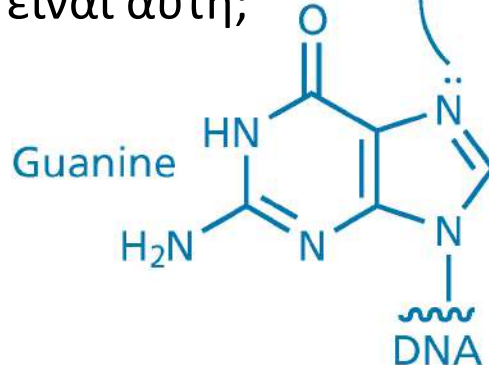
Αλκυλιωτικοί παράγοντες – Παράδειγμα

Βουσουλφάνη

- Συνθετικός παράγοντας που χρησιμοποιείται ως αντικαρκινικό φάρμακο
- Προκαλεί διακλωνική διασύνδεση



Τι αντίδραση είναι αυτή;

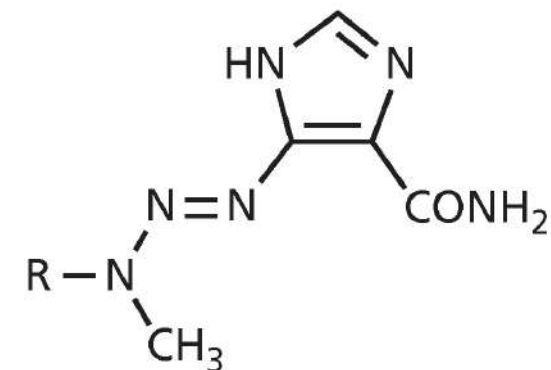


9.3 Αλκυλιωτικοί και επιμεταλλωτικοί παράγοντες

Αλκυλιωτικοί παράγοντες – Παράδειγμα

Δακαρβαζίνη

- Ενεργοποιείται το **προφάρμακο** μέσω απομεθυλίωσης στο ήπαρ
- Διασπάται για να παραχθεί ένα μεθυλδιαζωνιακό ιόν
- Αλκυλιώνει ομάδες γουανίνης



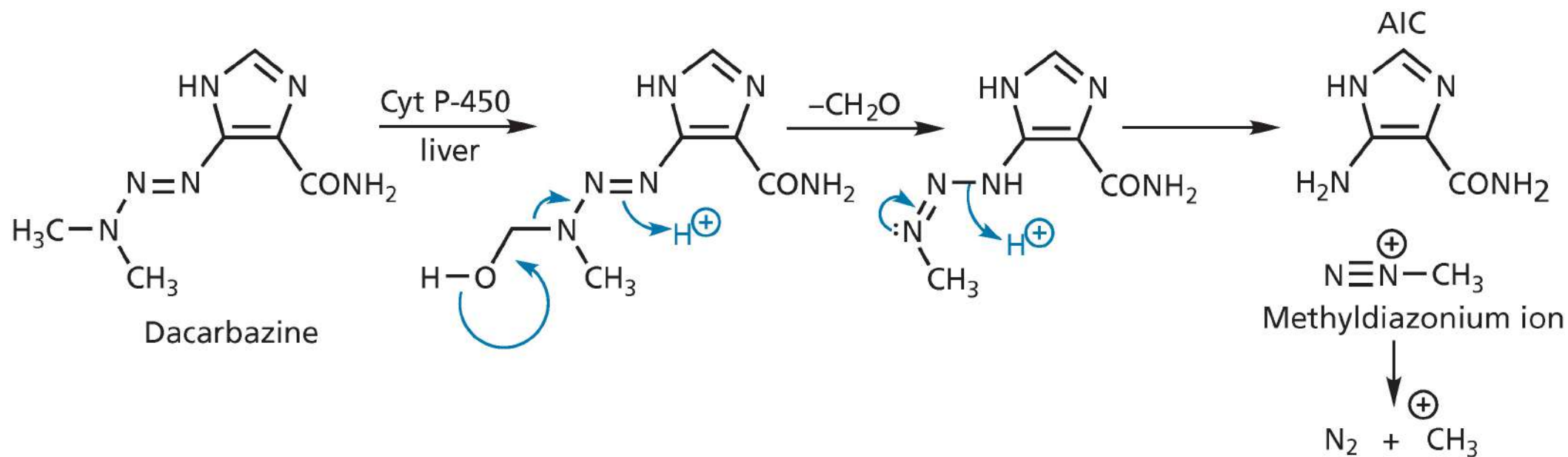
R = Me; Dacarbazine

R = H; MTIC

9.3 Αλκυλιωτικοί και επιμεταλλωτικοί παράγοντες

Αλκυλιωτικοί παράγοντες – Παράδειγμα

Δακαρβαζίνη – μηχανισμός δράσης

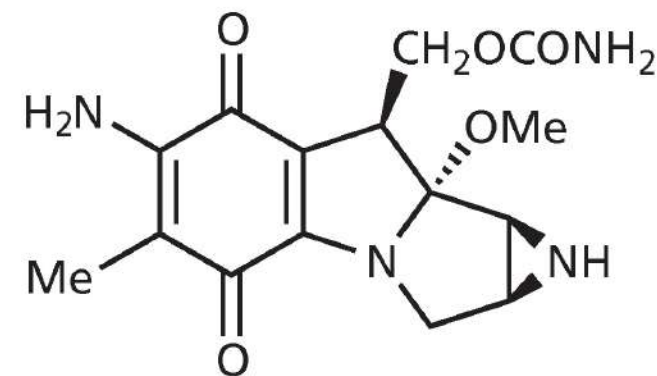


9.3 Αλκυλιωτικοί και επιμεταλλωτικοί παράγοντες

Αλκυλιωτικοί παράγοντες – Παράδειγμα

Μιτομυκίνη C

- Το προφάρμακο ενεργοποιείται στο σώμα για να δημιουργήσει έναν αλκυλιωτικό παράγοντα
- Ένα από τα πιο τοξικά αντικαρκινικά φάρμακα για κλινική χρήση

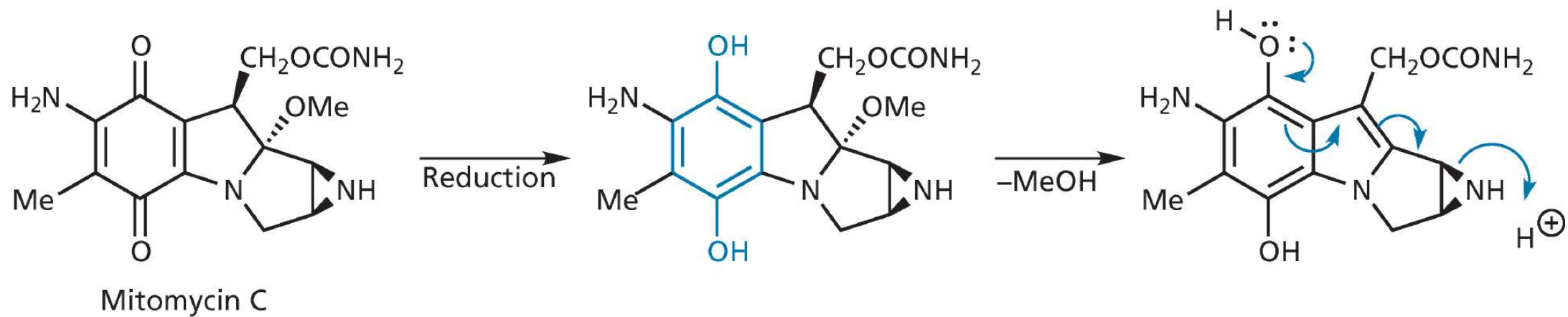


Mitomycin C

9.3 Αλκυλιωτικοί και επιμεταλλωτικοί παράγοντες

Αλκυλιωτικοί παράγοντες – Παράδειγμα

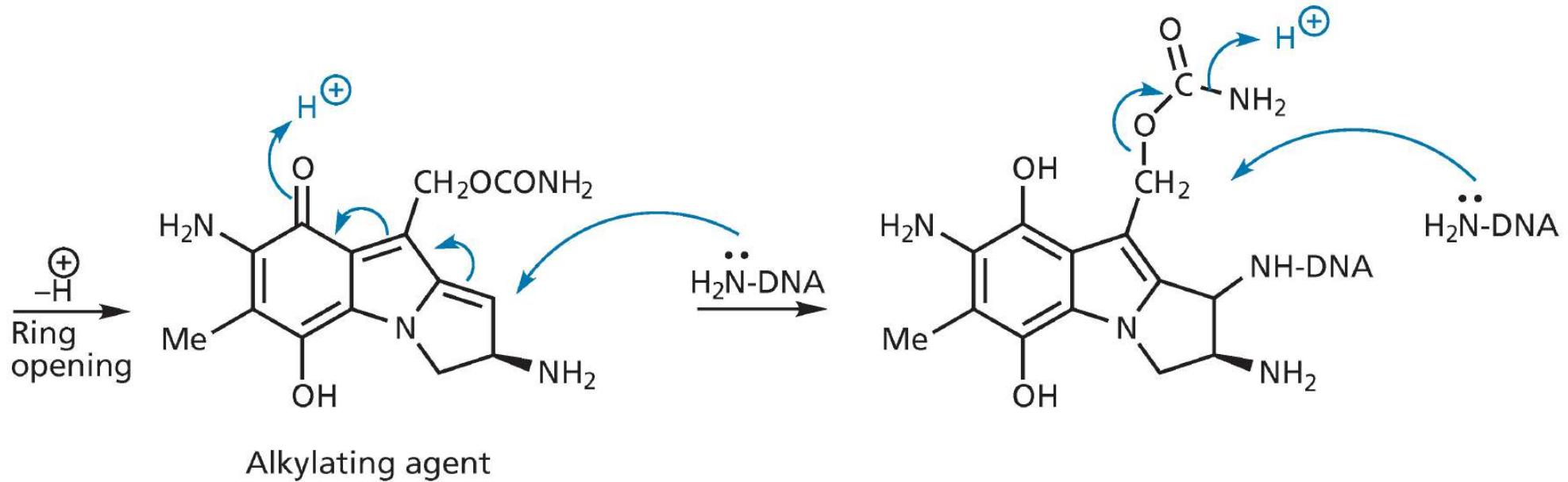
Μιτομυκίνη C – μηχανισμός δράσης



9.3 Αλκυλιωτικοί και επιμεταλλωτικοί παράγοντες

Αλκυλιωτικοί παράγοντες – Παράδειγμα

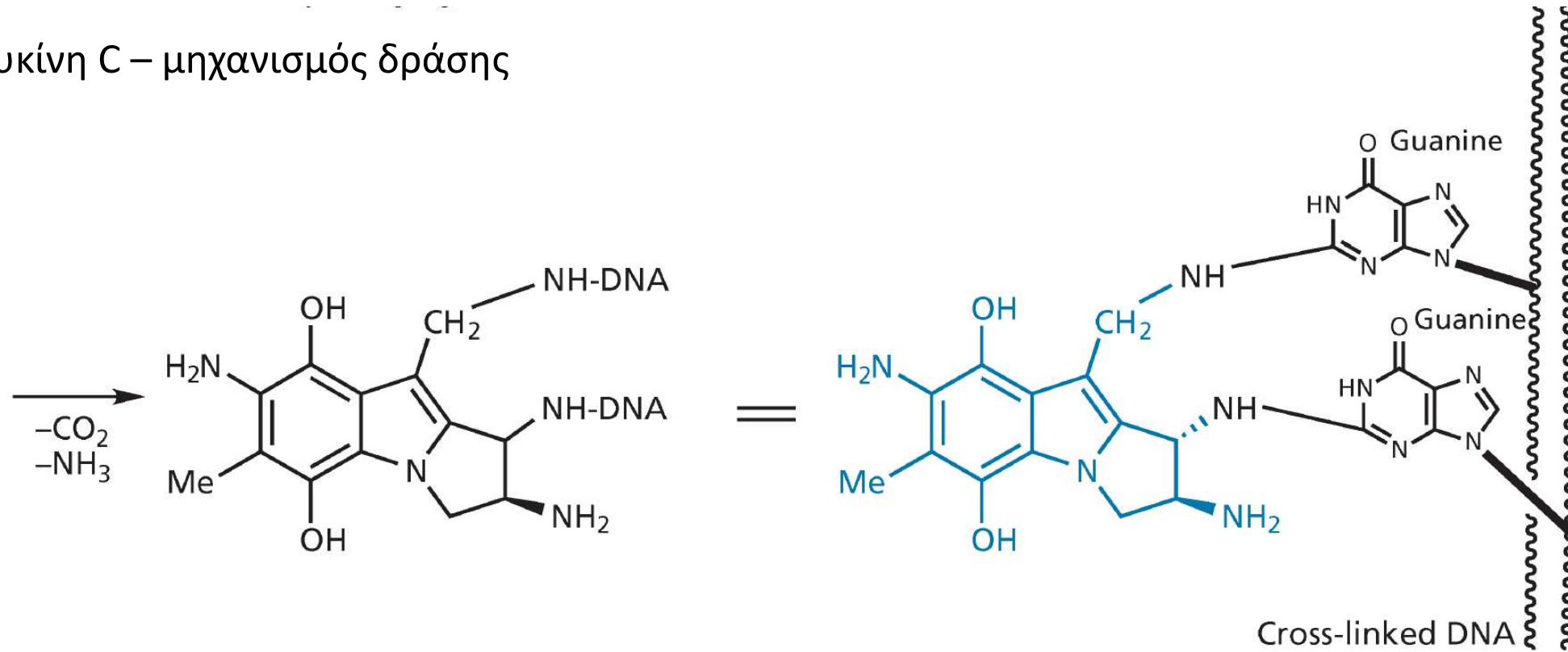
Μιτομυκίνη C – μηχανισμός δράσης



9.3 Αλκυλιωτικοί και επιμεταλλωτικοί παράγοντες

Αλκυλιωτικοί παράγοντες – Παράδειγμα

Μιτομυκίνη C – μηχανισμός δράσης

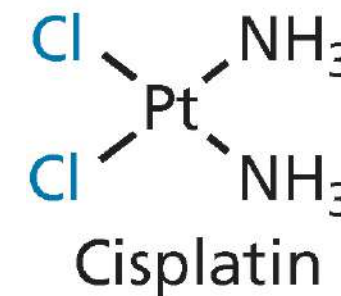


9.3 Αλκυλιωτικοί και επιμεταλλωτικοί παράγοντες

Επιμεταλλωτικοί παράγοντες – Παράδειγμα

Σισπλατίνη

- Ουδέτερο και ανενεργό μόριο που δρα ως προφάρμακο
- Ο λευκόχρυσος είναι ομοιοπολικά συνδεδεμένος με τα υποκαταστάτες χλωρίου
- Τα μόρια της αμμωνίας δρουν ως προσδέτες
- Ενεργοποιούνται σε κύτταρα με χαμηλή συγκέντρωση ιόντων χλωρίου
- Οι υποκαταστάτες χλωρίου αντικαθίστανται από ουδέτερα μόρια νερού
- Παράγουν θετικά φορτισμένα μέσα

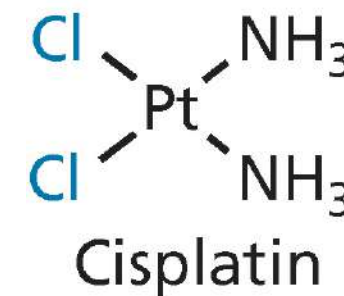
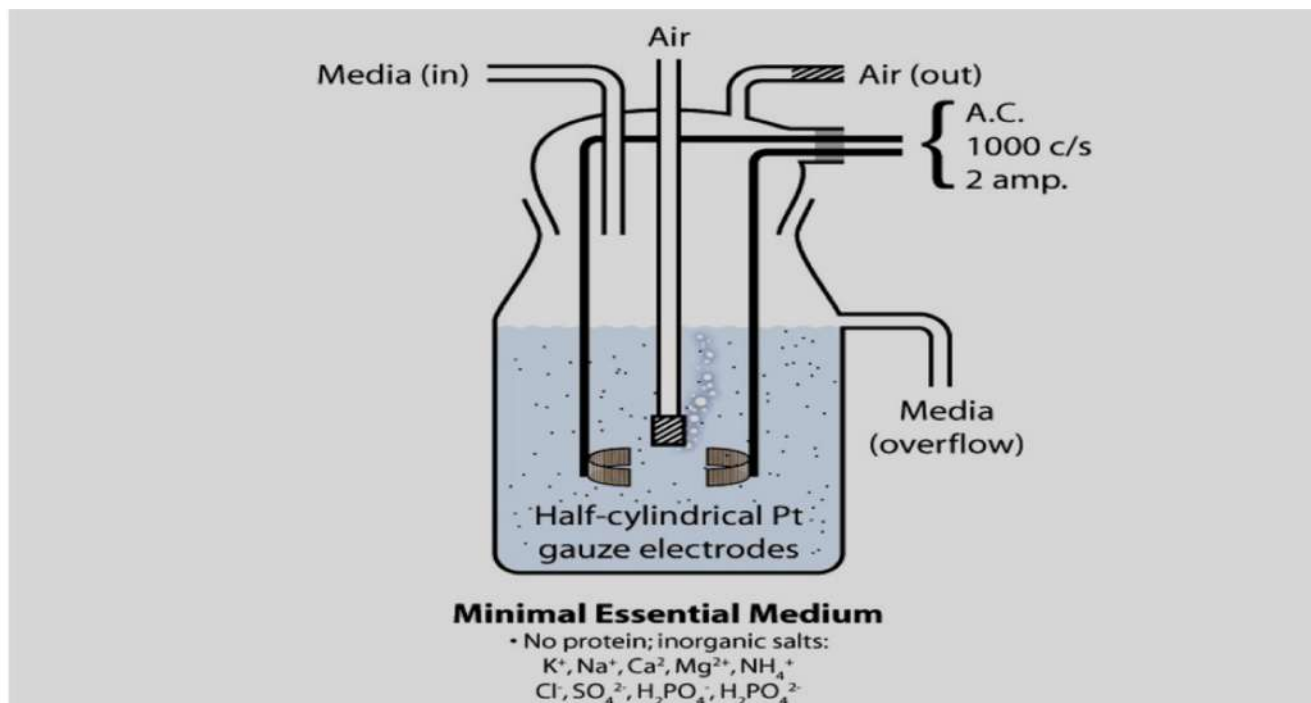


Πως το σκέφτηκαν;;;

9.3 Αλκυλιωτικοί και επιμεταλλωτικοί παράγοντες

Επιμεταλλωτικοί παράγοντες – Παράδειγμα

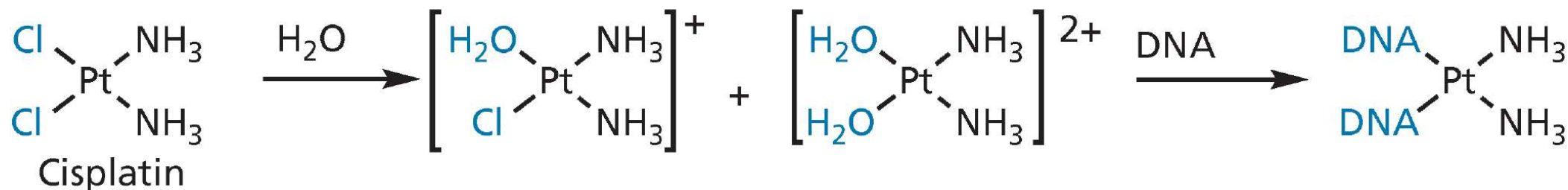
Σισπλατίνη – Ανακάλυψη το 1961



9.3 Αλκυλιωτικοί και επιμεταλλωτικοί παράγοντες

Επιμεταλλωτικοί παράγοντες – Παράδειγμα

Σισπλατίνη – μηχανισμός δράσης



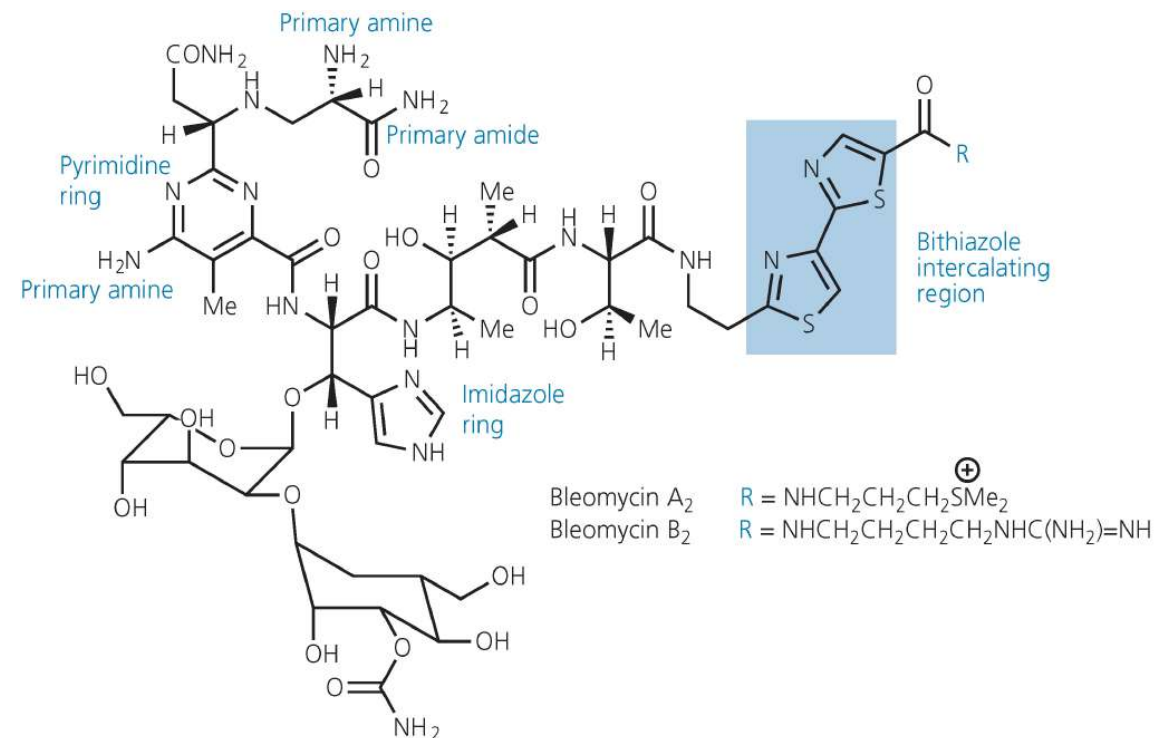
- Προσδένεται σε περιοχές του DNA πλούσιες σε μονάδες γουανίνης
- Ενδοκλωνικές συνδέσεις έναντι διακλωνικών
- Τοπικό ξετύλιγμα της διπλής έλικας του DNA
- Αναστέλλει τη μεταγραφή

9.4 Αλυσοκόπτες

Κόβουν τους κλώνους του DNA και εμποδίζουν το ένζυμο DNA λιγάση να επισκευάσει τη ζημιά

Βλεομυκίνες

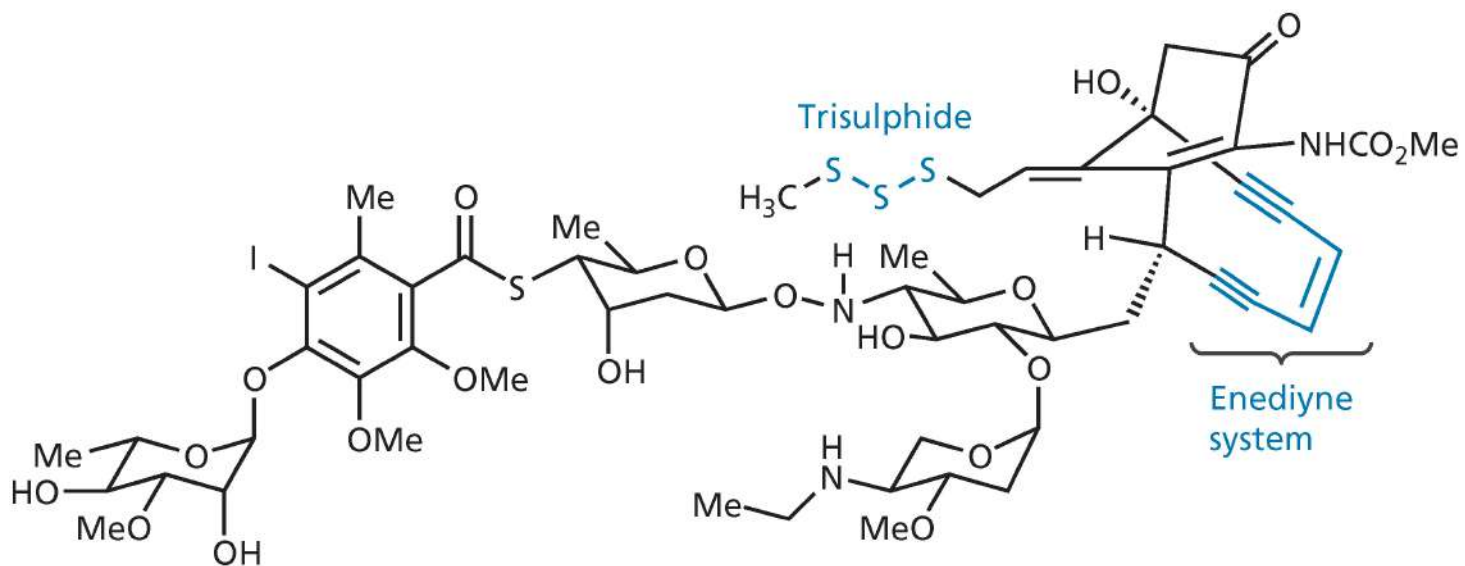
- Παράγοντας παρεμβολής
- Αποσπών το H από το DNA για τη δημιουργία ελεύθερων ριζών
- Οι ελεύθερες ρίζες αντιδρούν με το οξυγόνο προκαλώντας σχάση των αλυσίδων
- Η βλεομυκίνη αναστέλλει την δράση επιδιορθωτικών ενζύμων



9.4 Αλυσοκόπτες

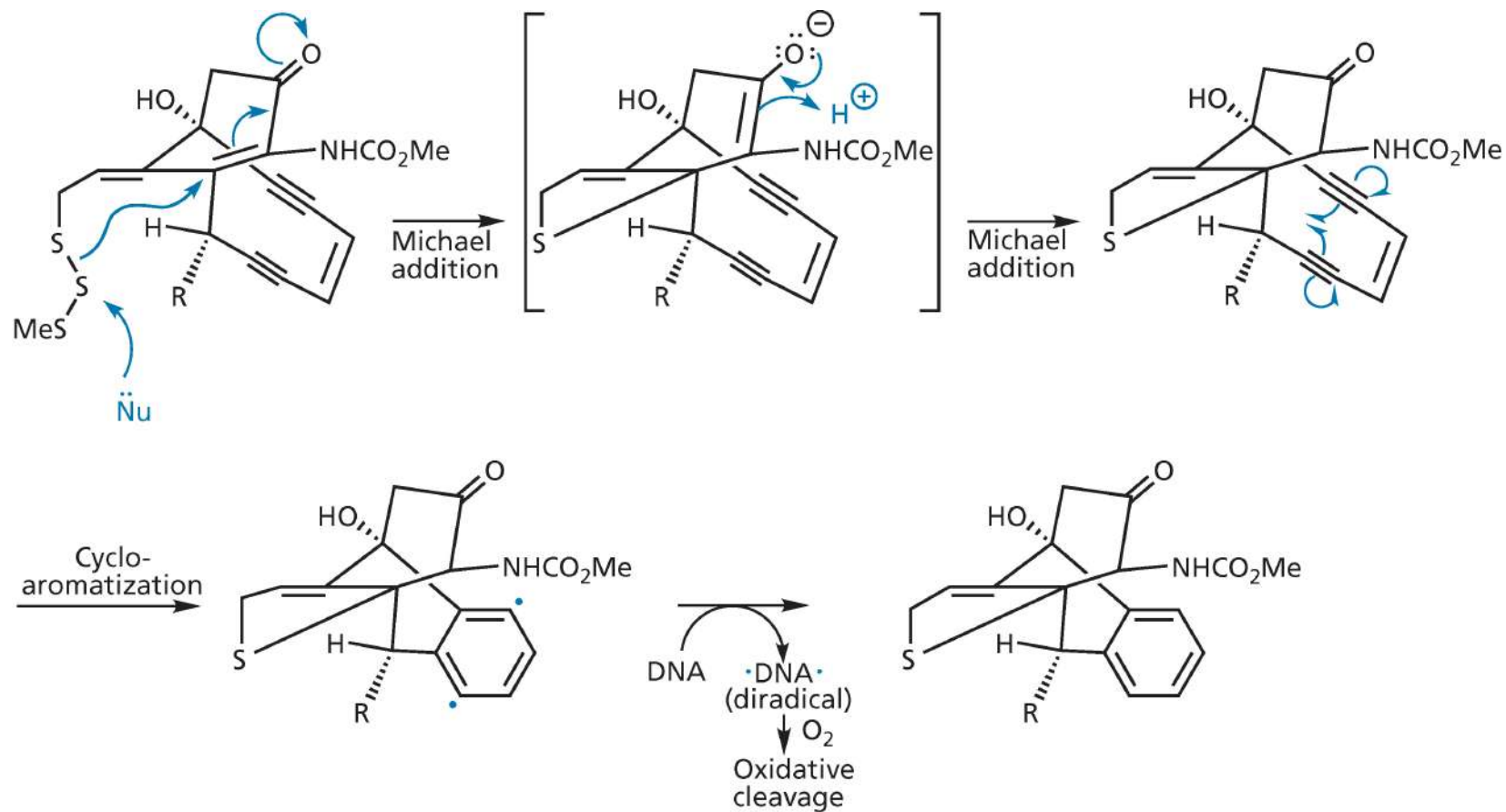
γ¹ καλιχεαμυκίνη

- Δημιουργεί δύο ελεύθερες ρίζες στο DNA
- Οι δύο ελεύθερες ρίζες στο DNA αντιδρούν με το οξυγόνο
- Προκαλεί σχάση των αλυσίδων



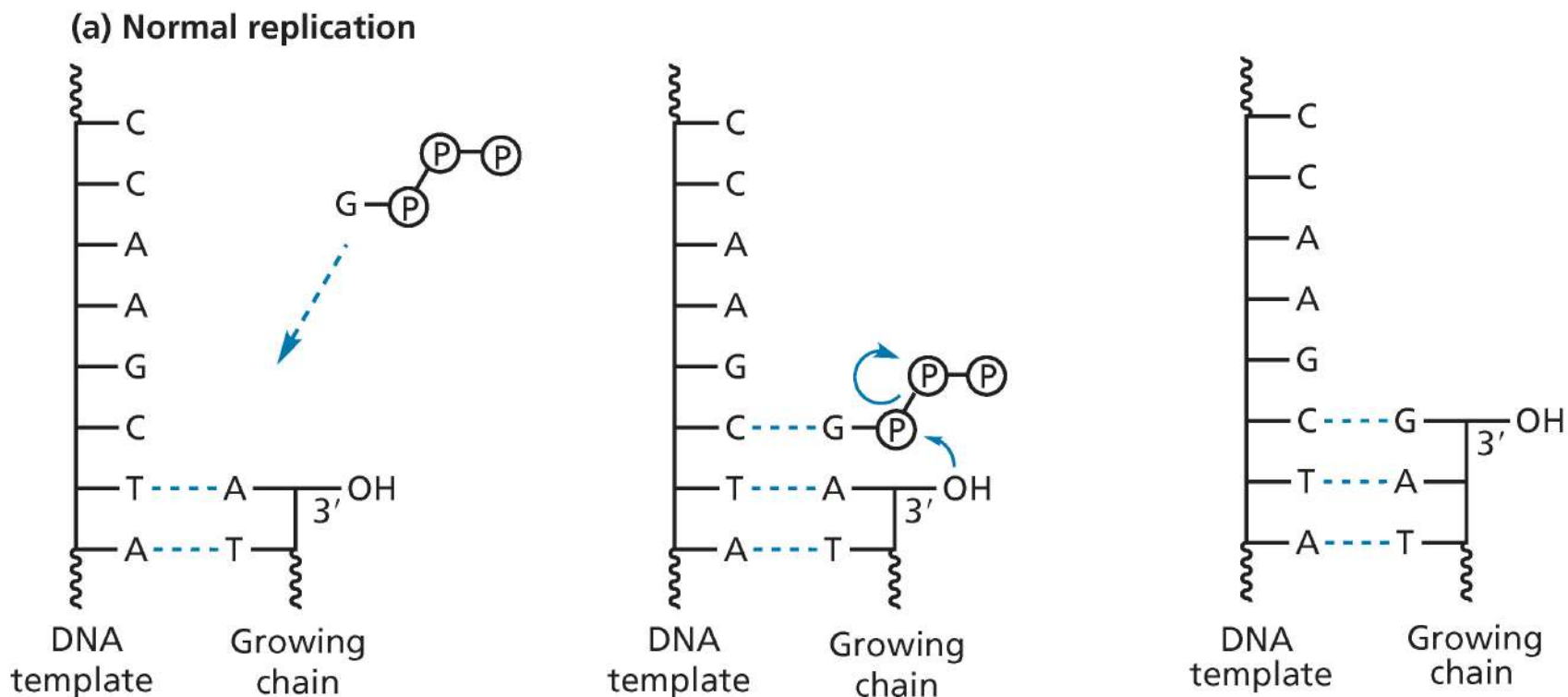
9.4 Αλυσοκόπτες

γ^1 καλιχεαμυκίνη – μηχανισμός δράσης



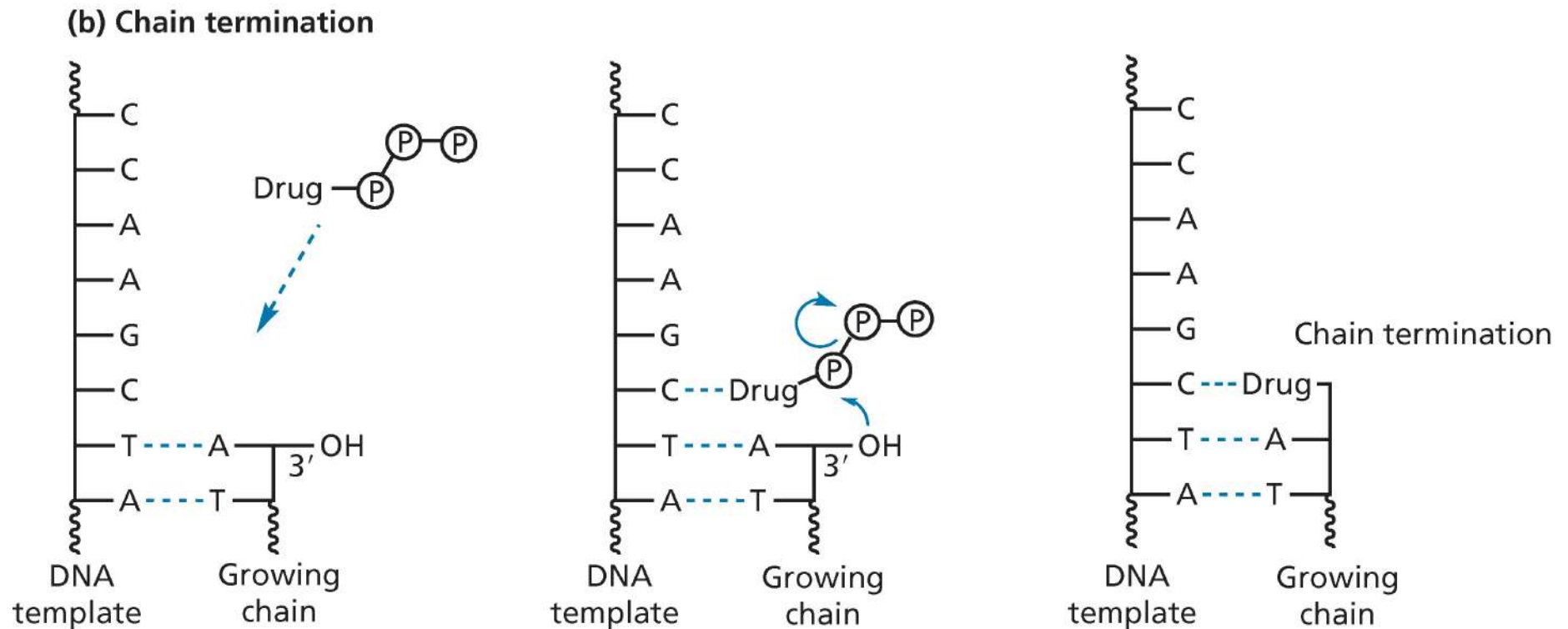
9.5 Τερματιστές αλυσίδων

Είναι φάρμακα που δρουν ως «λανθασμένα υποστρώματα» και ενσωματώνονται στην αλυσίδα που επιμηκύνεται κατά την αντιγραφή



9.5 Τερματιστές αλυσίδων

Είναι φάρμακα που δρουν ως «λανθασμένα υποστρώματα» και ενσωματώνονται στην αλυσίδα που επιμηκύνεται κατά την αντιγραφή



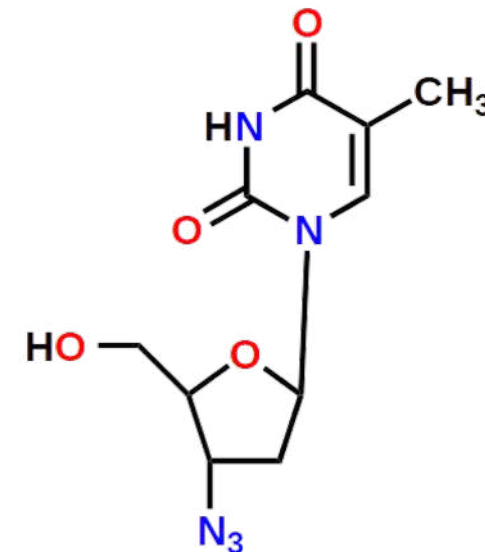
9.5 Τερματιστές αλυσίδων

Αζιδοθυμιδίνη (AZT)

(Ζιδοβουδίνη, Retrovir)

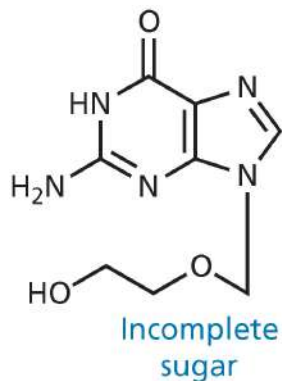


- Η αζιμοθυμιδίνη είναι ένα προφάρμακο που χρησιμοποιείται στη θεραπεία του HIV
- Το AZT φωσφορυλιώνεται σε τριφωσφορική ομάδα μέσα στο σώμα
- Η τριφωσφορική ομάδα έχει δύο μηχανισμούς δράσης
 - αναστέλλει ένα μικρό ένζυμο (αντίστροφη μεταγραφάση)
 - προστίθεται στην αναπτυσσόμενη αλυσίδα του DNA και δρα ως τερματιστής αλυσίδας

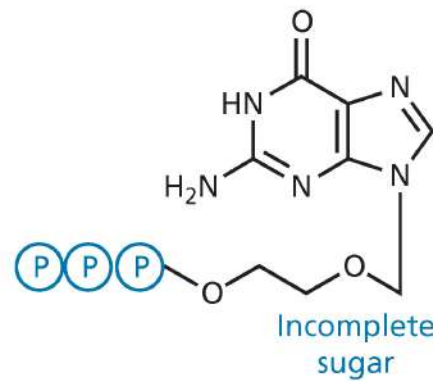


9.5 Τερματιστές αλυσίδων

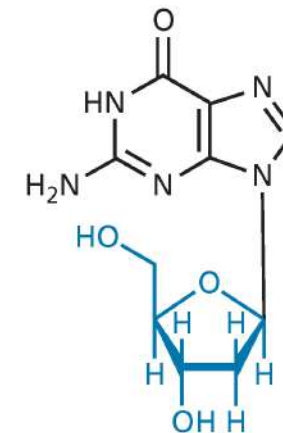
Ασικλοβίρη (Zovirax)



Aciclovir
(prodrug)



Aciclovir triphosphate
(active drug)



Deoxyguanosine

- Αντικά προφάρμακα
- Ίδιος μηχανισμός δράσης με το AZT
- Χρησιμοποιούνται ενάντια στον απλό έρπητα και τον έρπητα ζωστήρα



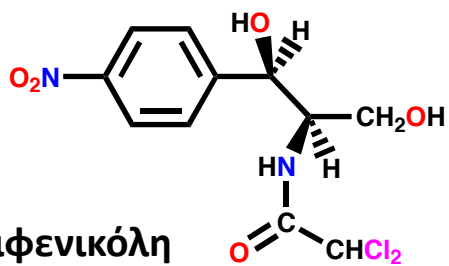


9.6 Έλεγχος της γονιδιακής αντιγραφής

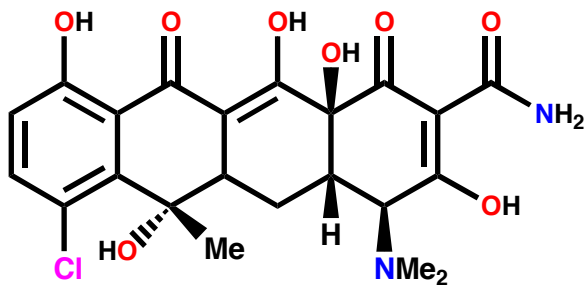
- Σχεδιασμός συνθετικών μορίων ικανών να ελέγχουν την γονιδιακή αντιγραφή
- Μόρια ικανά να αναγνωρίζουν και να προσδένονται σε συγκεκριμένα ζεύγη βάσεων
- Πολυαμίδια σε σχήμα «φουρκέτας» που περιέχουν ετεροκυκλικούς δακτυλίους, ικανά να προσδένονται στη μικρή αύλακα
- Στην πρόσδεση συμμετέχουν οι ομάδες αμιδίων και οι ετεροκυκλικοί δακτύλιοι
- Ειδικά μοτίβα ετεροκυκλικών δακτυλίων επιτρέπουν την αναγνώριση συγκεκριμένων ζευγών βάσεων
- Ικανά να αναστέλλουν τη μεταγραφή
- Σχεδιασμένα ώστε να προσδένονται στη ρυθμιστική περιοχή του γονιδίου

9.7 Φάρμακα που δρουν στο RNA

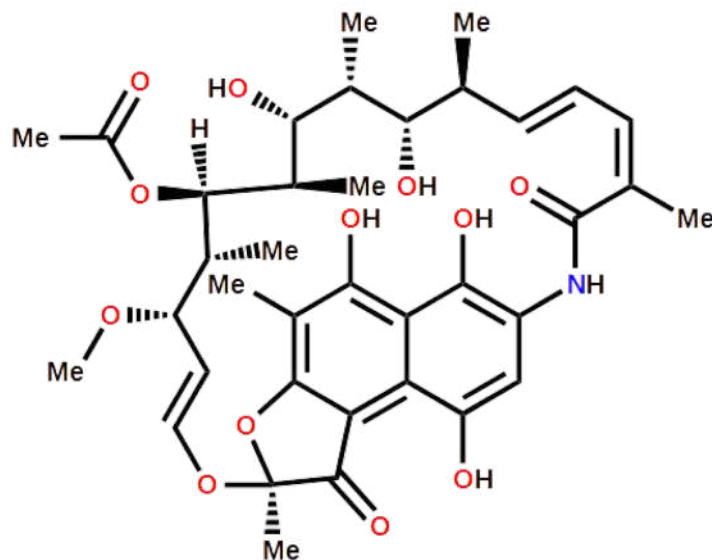
Αντιβιοτικά



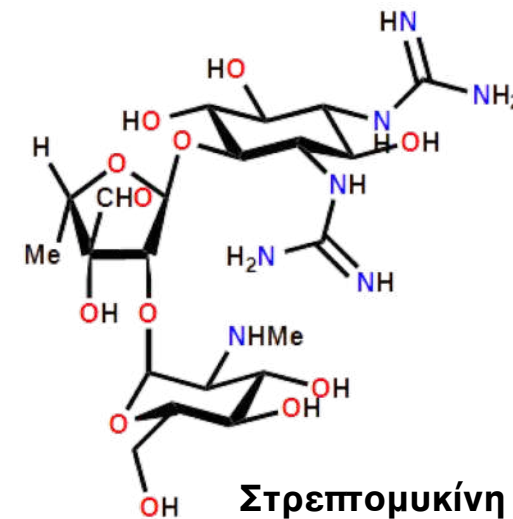
Χλωραμφενικόλη
(έναντι του τύφου)



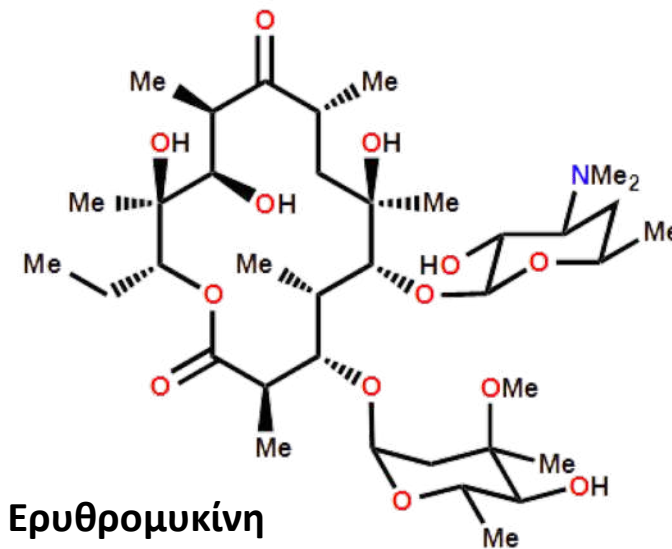
Χλωροτετρακυκλίνη,
(Aureomycin)



Ριφαμυκίνες



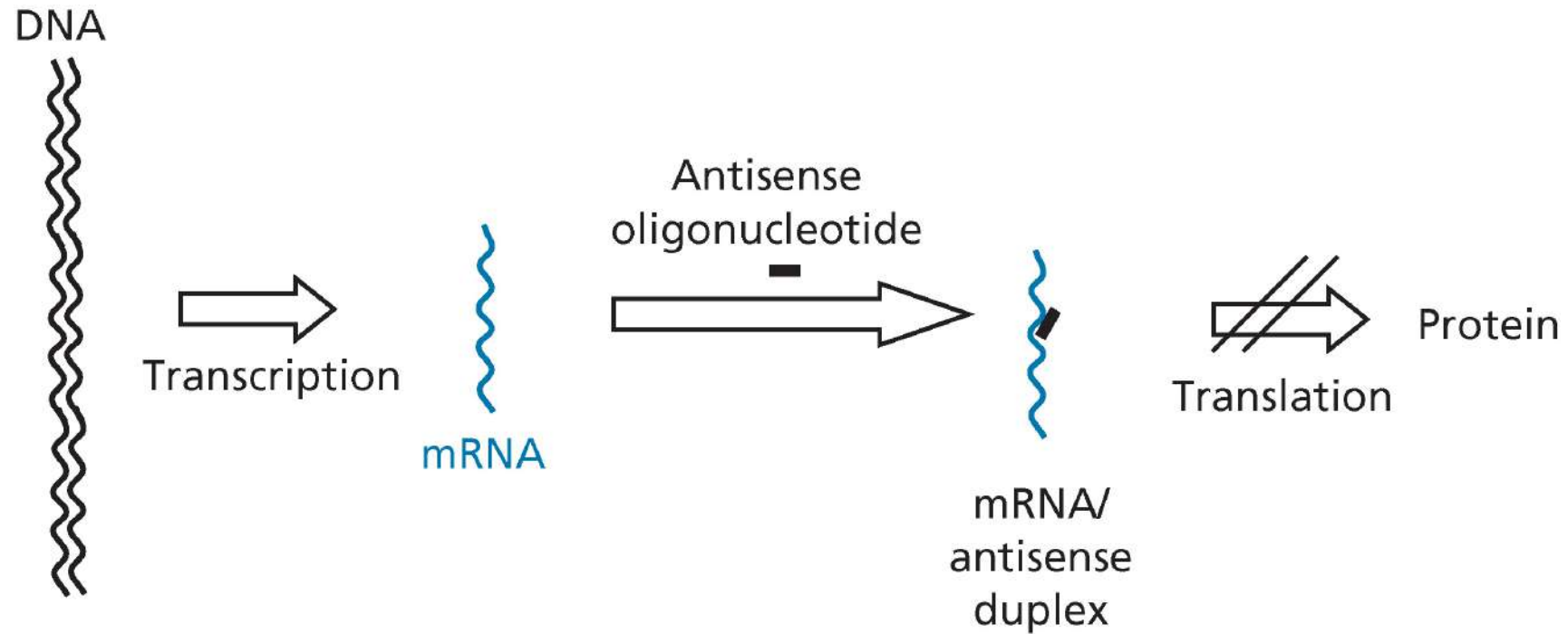
Στρεπτομυκίνη



Ερυθρομυκίνη

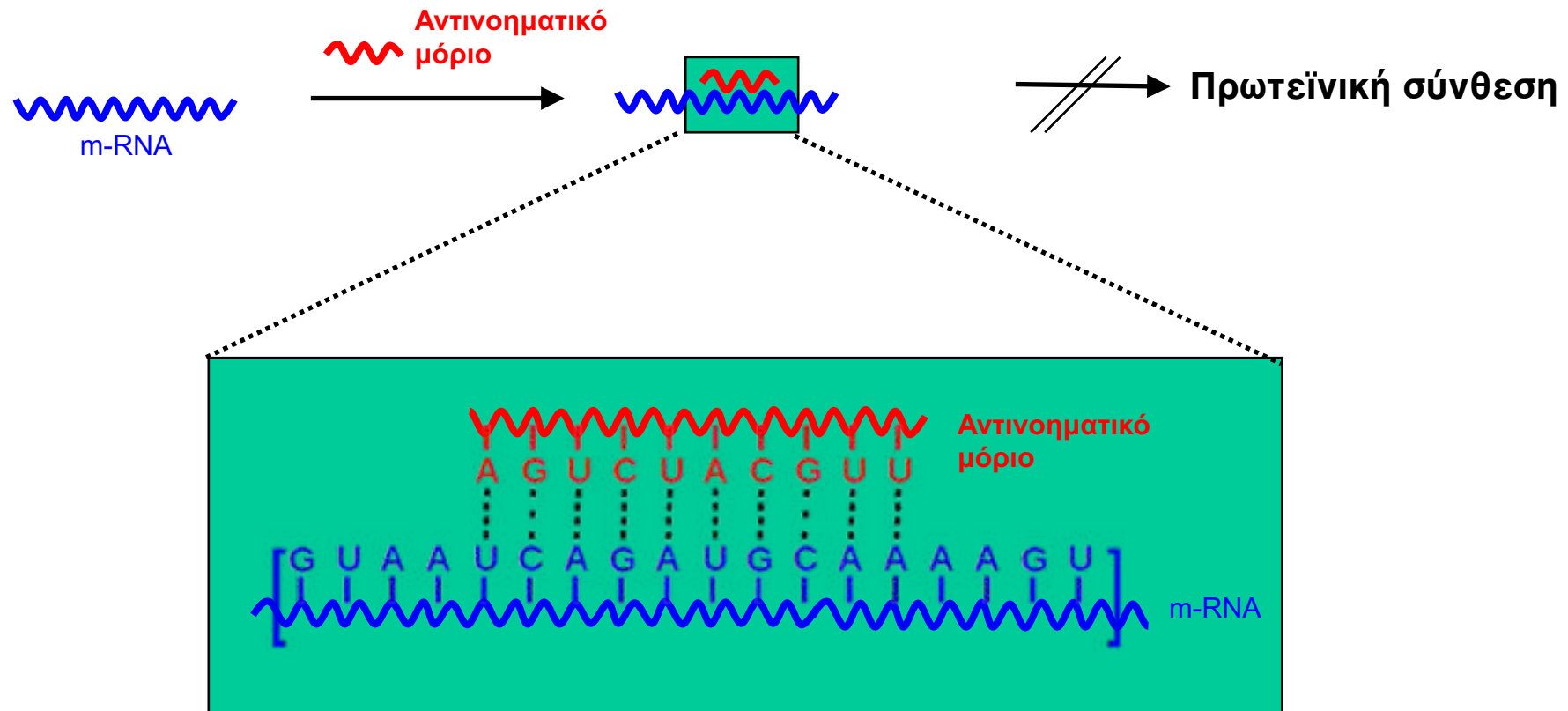
9.7 Φάρμακα που δρουν στο RNA

Αντικωδικοποιητική ή Αντινοσηματική θεραπεία



9.7 Φάρμακα που δρουν στο RNA

Αντικωδικοποιητική ή Αντινοσηματική θεραπεία



9.7 Φάρμακα που δρουν στο RNA

Αντικωδικοποιητική ή Αντινοσηματική Θεραπεία

Πλεονεκτήματα

- Παρόμοια επίδραση με έναν ενζυμικό αναστολέα ή ανταγωνιστή του υποδοχέα
- Πολύ εξειδικευμένα όπου τα ολιγονουκλεοτίδια είναι 17 ή περισσότερα
- Απαιτούνται χαμηλότερα επίπεδα δόσεων συγκριτικά με αναστολείς ή ανταγωνιστές
- Δυνητικά λιγότερες παρενέργειες

9.7 Φάρμακα που δρουν στο RNA

Αντικωδικοποιητική ή Αντινοσηματική θεραπεία

Μειονεκτήματα

- Τα «εκτεθειμένα» τμήματα του RNA πρέπει να στοχευθούν
- Αστάθεια και πολικότητα των ολιγονουκλεοτιδίων (φαρμακοκινητική)
- Μικρή διάρκεια ζωής των ολιγονουκλεοτιδίων και περιορισμένη απορρόφηση διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης

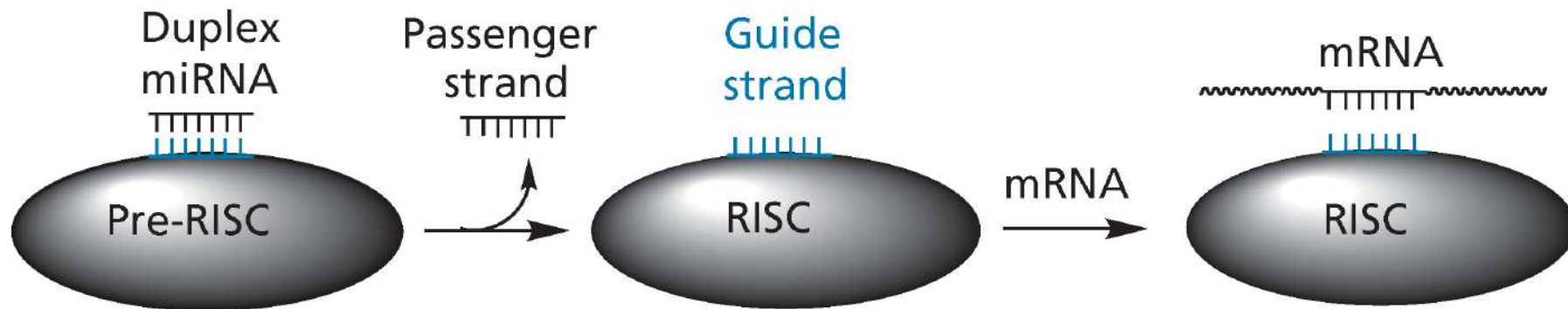
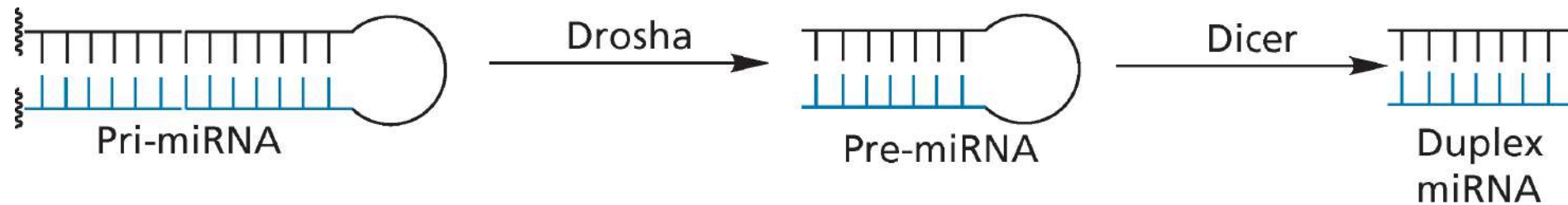
9.7 Φάρμακα που δρουν στο RNA

Micro-RNA (miRNA)

- Μικρά τμήματα δίκλωνου RNA
- Αναγνωρίζονται από ενζυμικό σύμπλοκο RISC για να παράγει ένα μονόκλωνο RNA (siRNA) στη μορφή ενός κλώνου-οδηγού
- Ο κλώνος-οδηγός παραμένει προσδεμένος στο RISC και επίσης προσδένεται σε μια συγκεκριμένη περιοχή του mRNA
- Το mRNA στην συνέχεια αποκόπτεται από το ενζυμικό σύμπλοκο

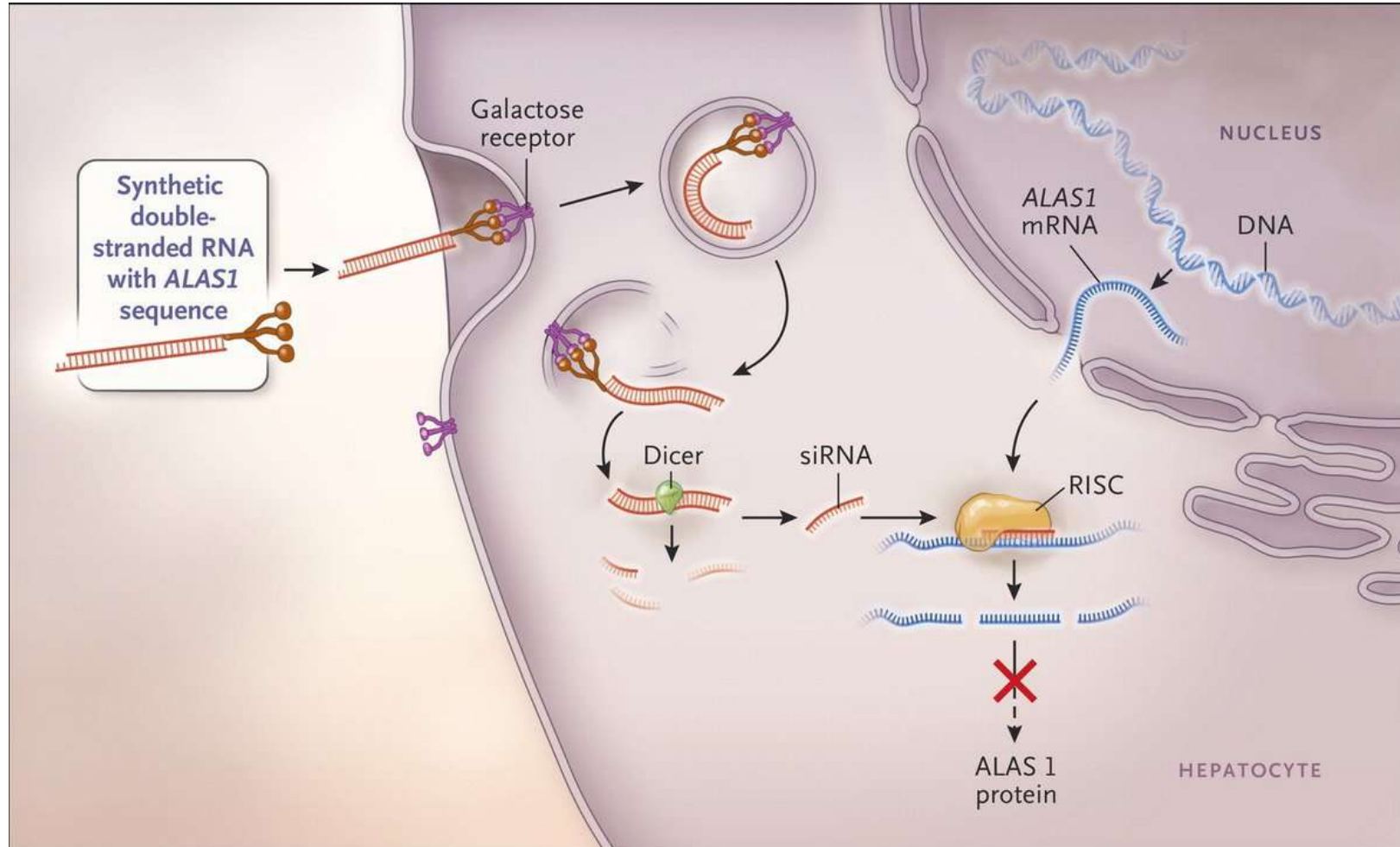
9.7 Φάρμακα που δρουν στο RNA

Micro-RNA (miRNA)



9.7 Φάρμακα που δρουν στο RNA

siRNA



9.7 Φάρμακα που δρουν στο RNA

Micro-RNA (miRNA)

Πλεονεκτήματα

- Δυνατότητα χρήσης των siRNAs σε γονιδιακή θεραπεία
- Μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα στην αποσιώπηση του mRNA από τη συμβατική αντινοσηματική θεραπεία
- Ένα siRNA μπορεί να οδηγήσει στην αποκοπή αρκετών μορίων



9.7 Φάρμακα που δρουν στο RNA

Micro-RNA (miRNA)

Προβλήματα

- Τα siRNAs πρέπει να είναι μεταβολικά σταθερά
- Πρέπει να φτάσουν στα κύτταρα-στόχους
- Πρέπει να εισέλθουν στα κύτταρα στόχους