

Indukované farmakofory v medicíně

doc. Ing. Milan Jakubek, Ph.D.

Ústav BIOCEV – 1. Lékařská fakulta Univerzita Karlova

Lékařská chemie a biochemie jsou významnými podobory medicíně, která v současné době využívá průnik několika vědních oborů, založených na návrhu, přípravě, charakterizaci a formulaci nových molekulárních struktur. Tyto molekulární struktury jsou tzv. **farmakofory**, tedy molekulární skelety, které přinášejí farmakologickou aktivitu. Moderní přístupy z pohledu medicíně se snaží tyto molekulární struktury optimalizovat tak, aby je bylo možné aktivovat v konkrétním místě a čase a tím například snížit vedlejší efekty nebo zvýšit bioaktivitu. Pro tuto optimalizaci mohou být použita tzv. **teranostika**, molekulární struktury, které kombinují terapeutický efekt s diagnostickou aplikací (například zobrazování).

Vědecká práce z tohoto pohledu se zaměřuje na molekulární návrh a následné ověření aktivity několika **2D a 3D farmakoforů**. V případě 2D farmakoforů se jedná zejména o heterocyklické sloučeniny, konjugované systémy na bázi methinů a jejich solí. Naproti tomu v případě 3D farmakoforů se jedná zejména o struktury vycházející z **o-karboranů** či **metala-karboranů**, které mimikují svým objemem rotující struktury benzenu či adamantanu. Uvedené připravené molekulární struktury vykazují vysokou míru bioaktivity z pohledu cytotoxicity či interakce s cílovými biomolekulami. V případě některých farmakoforů, zejména derivátů vysoce konjugovaných methinů, dochází k intracelulární lokalizaci v jednotlivých organelách (například v mitochondriích). Dané látky zároveň mohou být využity jako molekulární sondy pro fluorescenční zobrazování cílových organel. Pro dosažení selektivního účinku jsou uvedené molekulární struktury navrženy tak, že jsou schopny indukce pomocí fotonů, **neutronů** či **protonů**. Po indukci dochází k několika dějům: fluorescence, fosforescence, produkce nascentního kyslíku, či produkce alfa částic. Tyto uvedené děje zapříčiňují konkrétní mechanismus účinku, či optimalizaci bioaktivity vlastních molekulárních struktur včetně distribuce do cílového místa.

Díky dlouholetým zkušenostem s přípravou a testováním indukovaných farmakoforů jsme získali mezinárodní projekt Horizon. V rámci tohoto projektu jsme vytvořili unikátní schéma od přípravy látek až po jejich testování. Jsme schopni testovat připravené molekulární struktury pomocí indukce na neutronových nebo protonových zdrojích, jak *in vitro*, tak *in vivo*. Tento komplexní přístup molekulárního návrhu a testování nových farmakoforů může vést až k nové generaci inovativních léčiv.

Výsledky vědecko-výzkumné a pedagogické práce ukazují a rozvíjejí poznání v oblasti nejen oboru lékařské chemie a biochemie, ale mají přesah i do konceptu tzv. **next generation medicine** s využitím moderních postupů chemie a s využitím **nanorobotických a supramolekulárních systémů**, na jejichž vývoji se aktuálně podílíme.

Literatura:

1. Z. Kejík, J. Hajduch, N. Abramenko, F. Vellieux, K. Vesela, J. L. Fialova, K. Petrakova, K. Kucirova, R. Kaplanek, A. Tatar, M. Skalickova, M. Masarik, P. Babula, P. Dytrych, D. Hoskovec, P. Martasek, **M. Jakubek**: Cyanine dyes in the mitochondria-targeting photodynamic and photothermal therapy. *Communication Chemistry (NATURE)*, 7 (2024), 180 doi:10.1038/s42004-024-01256-6, IF = 6,2; Q1.
2. Z. Kejík, N. Koubkova, L. Krčová, D. Sýkora, N. Abramenko, K. Veselá, R. Kaplanek, J. Hajduch, M. Houdová Megová, P. Bušek, A. Šedo, L. Lacina, K. Smetana Jr, P. Martásek, **M. Jakubek**: Combination of quinoxaline with pentamethinium system: Mitochondrial staining and targeting. *Bioorganic Chemistry* (2023), 106816 doi:https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2023.106816, IF = 4,7, Q1/D1.
3. K. Honigová, K. H. Váňová, M. Raudenská, O. Uher, Z. Kejík, **M. Jakubek**, M. Masařík, K. Pacák: Block, expose, and immunize: triple attack on cancer. *Trends in Molecular Medicine* (2025), https://doi.org/10.1016/j.molmed.2025.06.009, IF = 13,8; Q1/D1.