

Eredeti gyógyszerkutatás

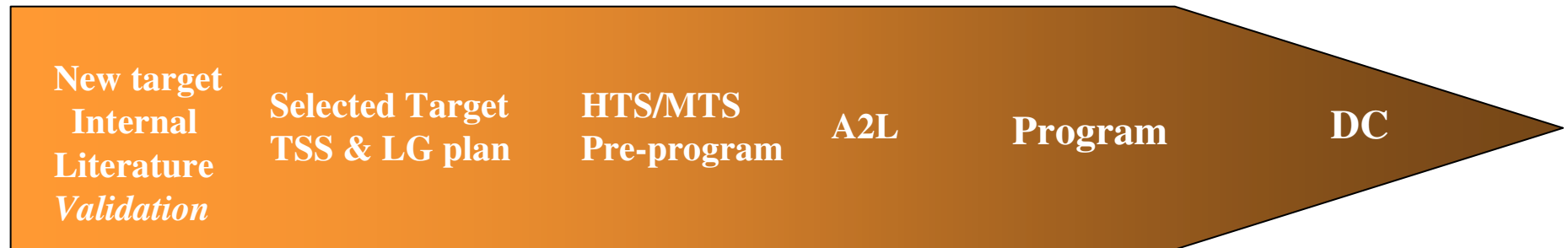
ELTE TTK vegyészhallgatók számára

Dr Arányi Péter

2009 március, 3.ea.

A molekuláris célpont kiválasztása;
szűrővizsgálati rendszerek

How do we proceed?



**Use rational approaches and structural information to enhance
and facilitate Drug discovery and optimisation**

MOLEKULÁRIS CÉLPONTOK

(1996-os nézet)

KIJELÖLÉS: ALKALMAZOTT FUNKCIONÁLIS GENOMIKA

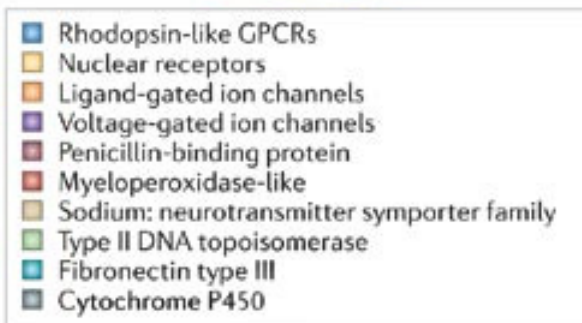
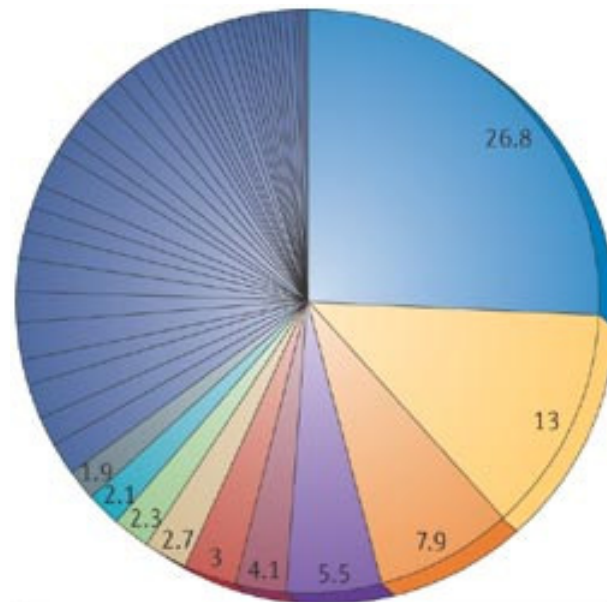
- Mai gyógyszerkincs (1996) mintegy 500-700 targettel szemben hat
- Mintegy a fele G-fehérjéhez kapcsolt receptor
- Lehetséges célpontok: 5.000-10.000
- Összes gének száma: 30.000-40.000

Molekuláris célpont kutatás eredményessége

	1996	2006
„sikeres célpontok” (legalább 1 piaci termék)	120	268
„kutatási célpontok” (nincs engedélyezett termék)	~380	1267
Potenciális célpontok (humán + mikrobiális + virális)		1700 - 3000 Zheng et al. (2006)

Class of drug target	Species	Number of molecular targets
Targets of approved drugs	Pathogen and human	324
Human genome targets of approved drugs	Human	266
Targets of approved small-molecule drugs	Pathogen and human	248
Targets of approved small-molecule drugs	Human	207
Targets of approved oral small-molecule drugs	Pathogen and human	227
Targets of approved oral small-molecule drugs	Human	186
Targets of approved therapeutic antibodies	Human	15
Targets of approved biologicals	Pathogen and human	76

Overington *et al.* *Nature Reviews Drug Discovery* **5**, 993–996 (December 2006) | doi:10.1038/nrd2199



Copyright © 2006 Nature Publishing Group
 Nature Reviews | Drug Discovery

Overington *et al.* *Nature Reviews Drug Discovery* **5**, 993–996 (December 2006) | doi:10.1038/nrd2199

Sikeres és intenzíven kutatott molekuláris célpontok

Zheng et al, (2006)

Sikeres célpontok

- Adrenoreceptor altípusok
 - Szív és érrendszeri betegségek, asthma, diabetes
- HIV proteáz
 - HIV fertőzés
- 5-HT receptor altípusok
 - Központi idegrendszeri betegségek
- Xa faktor
 - trombozis
- Tirozin kinázok
 - Tumorok, gyulladásoos betegségek

Kutatási célpontok

- Farnezil-protein transzferáz
 - Mieloid tumorok
 - Complex hatásmechanizmus
- Foszfodiészteráz 4
 - Asthma, COPD
 - Nehézség: mellékhatások
- Mátrix metalloproteinázok
 - Tumor, áttétek
 - Nehézség: altípus szelektivitás hiánya
- β_3 adrenoreceptor
 - Diabetesz, obezitás
 - Nehézség: jelentős fajspecifitás

MOLEKULÁRIS CÉLPONTOK

- Receptorok
 - GPCR
 - Ioncsatornához kötött
 - RTK
 - intracelluláris
- Ioncsatornák
- Enzimek
 - Protein kinázok/foszfatázok
 - Hidrolázok
 - Szignál molekulák szintetikus/lebontó enzimei
- Szignál molekulák
- Transzkripciós faktorok

Molekuláris célpont validálás ortogonális (független) módszerei

Hardy & Peet, (2004)

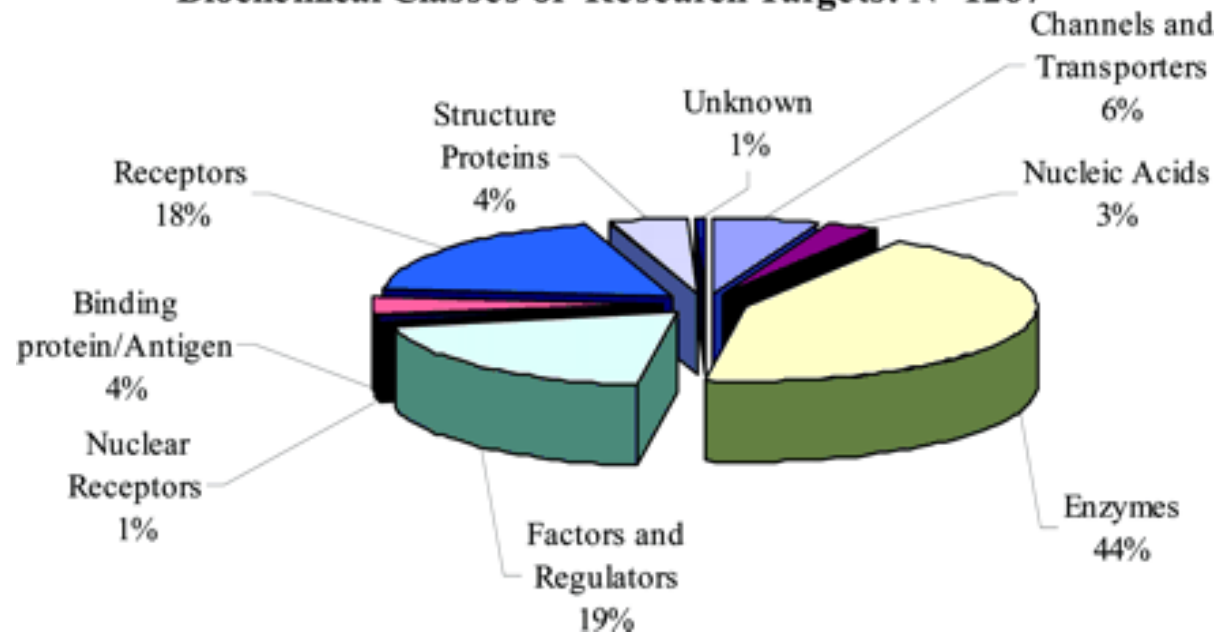
- Genetikai/epigenetikai
 - Génkiütés (KO)
 - Génhelyettesítés (pl humán ortolog génnel)
 - Megnövelt expresszió
 - Domináns negatív allél
 - Antiszensz nukleinsav
 - siRNA
 - Szintetikus liganddal aktivált receptor (RASSL=receptor activated solely by synthetic ligand)/ enzim (ASKA=analog sensitive kinase allele)

Molekuláris célpont validálás ortogonális (független) módszerei

Hardy & Peet, (2004)

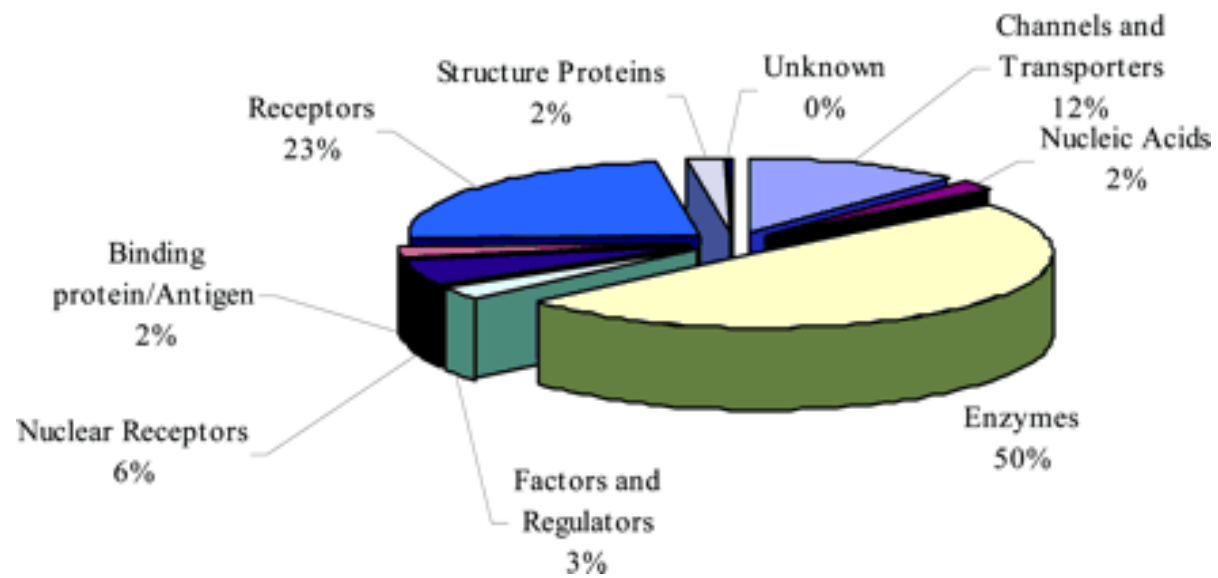
- Kémiai (fehérjére irányuló)
 - Szintetikus ligand
 - Szintetikus liganddal aktivált receptor (RASSL=receptor activated solely by synthetic ligand)/ enzim (ASKA=analog sensitive kinase allele)
 - mAB
 - Aptamer
 - Metabolic rescue (DHFR inhibitor trimetoprim + timidilát)

Biochemical Classes of Research Targets: N=1267



Zheng et al. (2006)

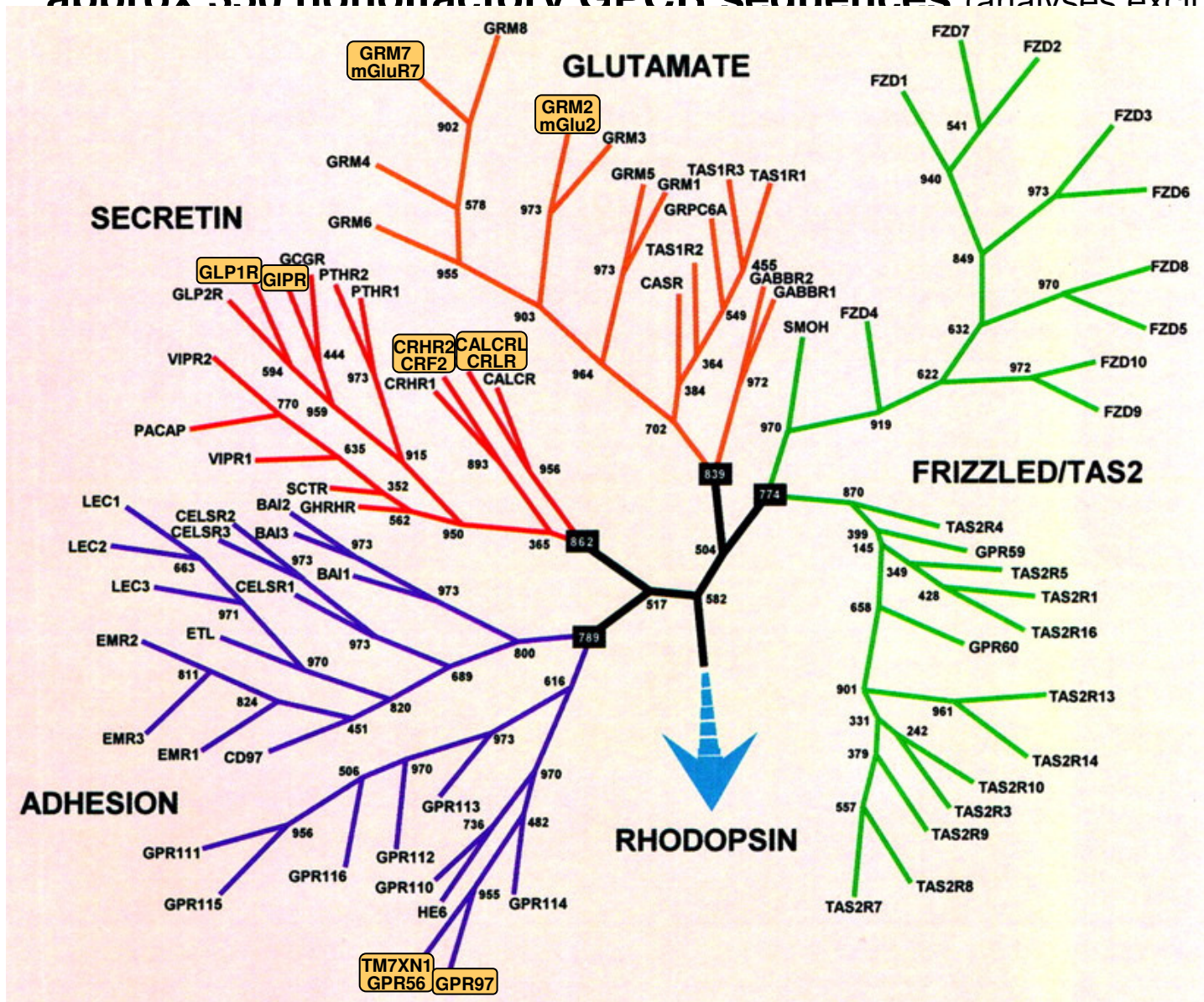
Biochemical Classes of Successful Targets: N=268



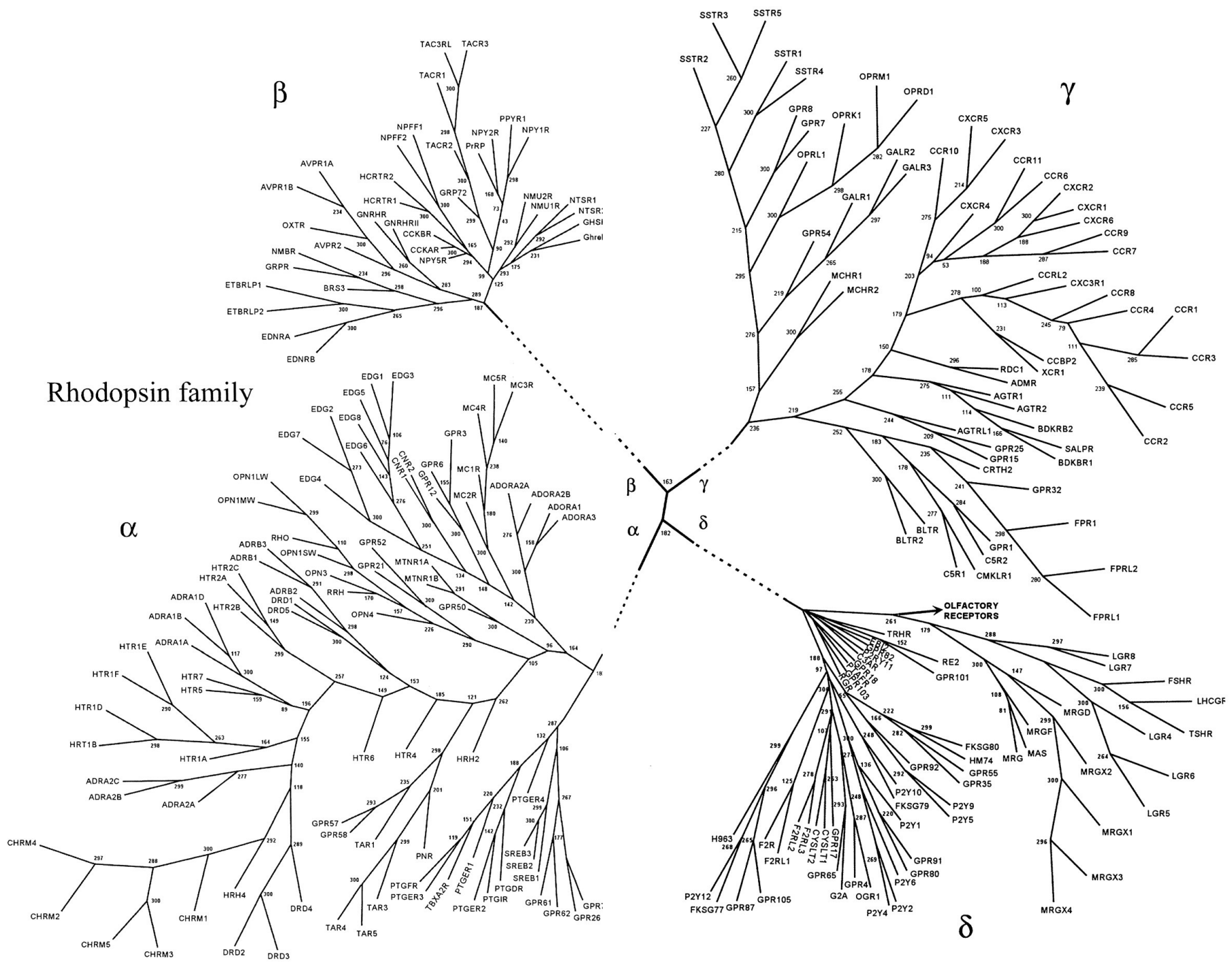
Zheng et al. (2006)

GPCR Families (based on Analysis by Fredrikson et al; 2003)

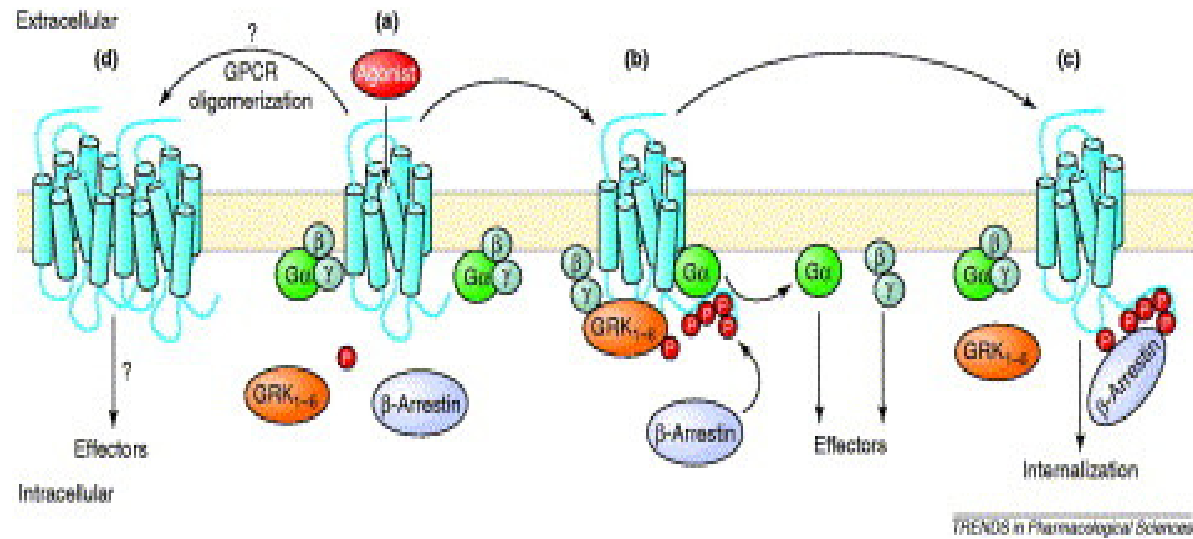
- GPCR superfamily has approx 720 human genes containing approx 350 nonolfactory GPCR sequences (analysis excludes



Rhodopsin family

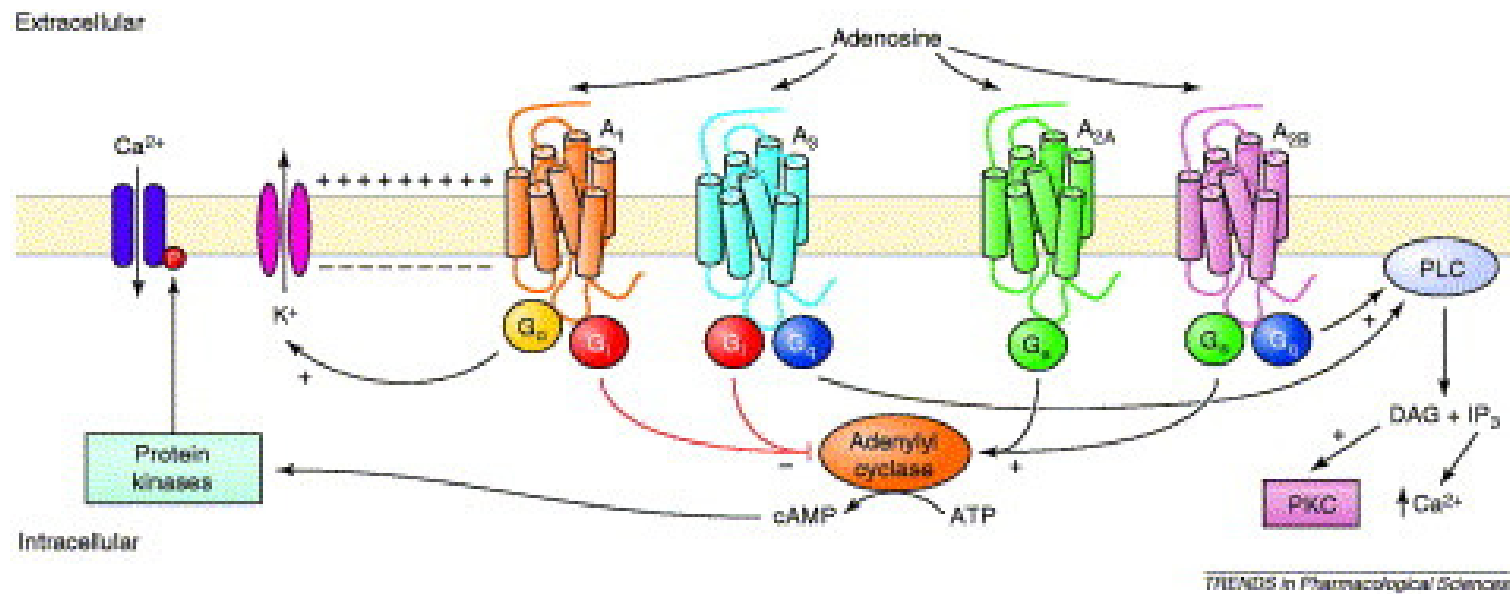


GPCG signalling

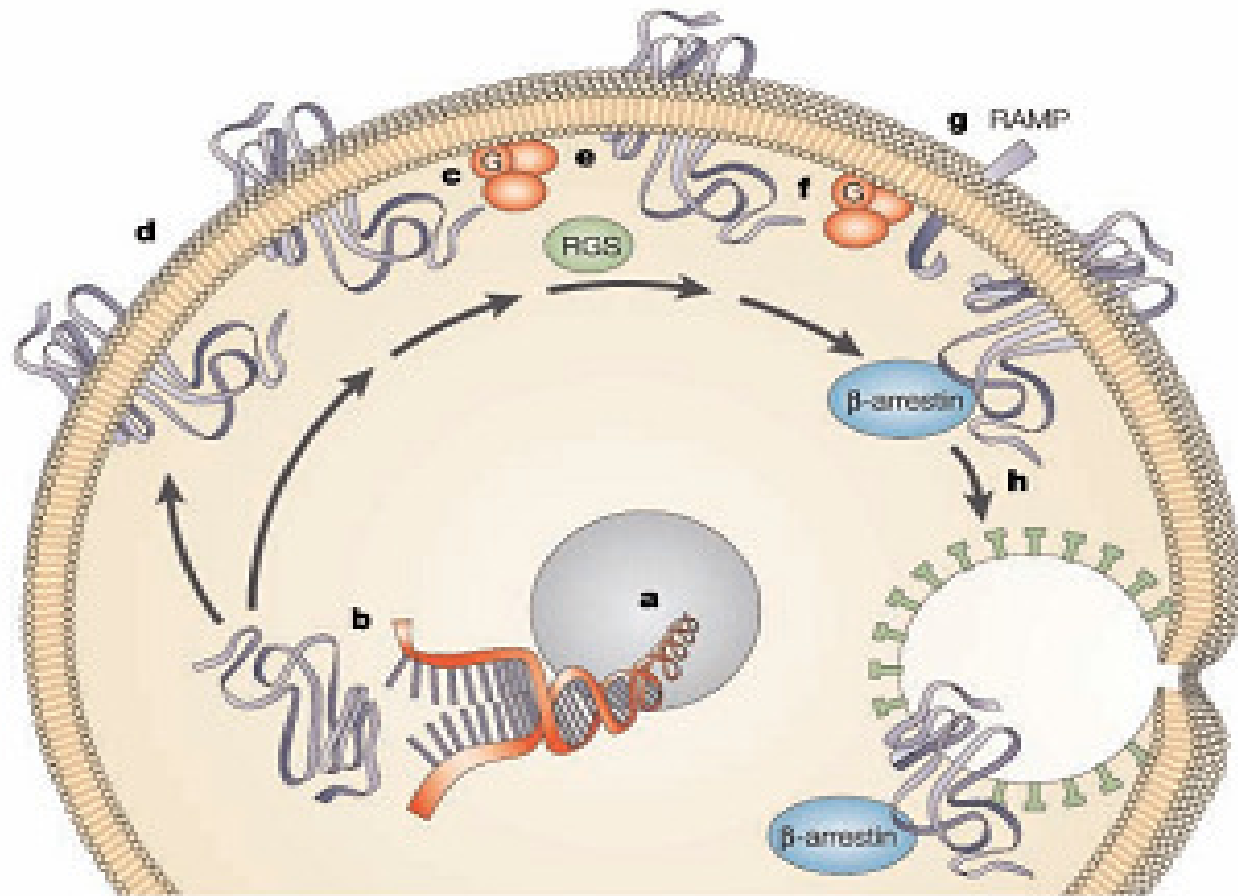


(a) inactive GPCR; **(b)** active GPCR;
(c) internalization of the phosphorylated GPCR;
(d) possible GPCR oligomerization

Signal transduction pathways



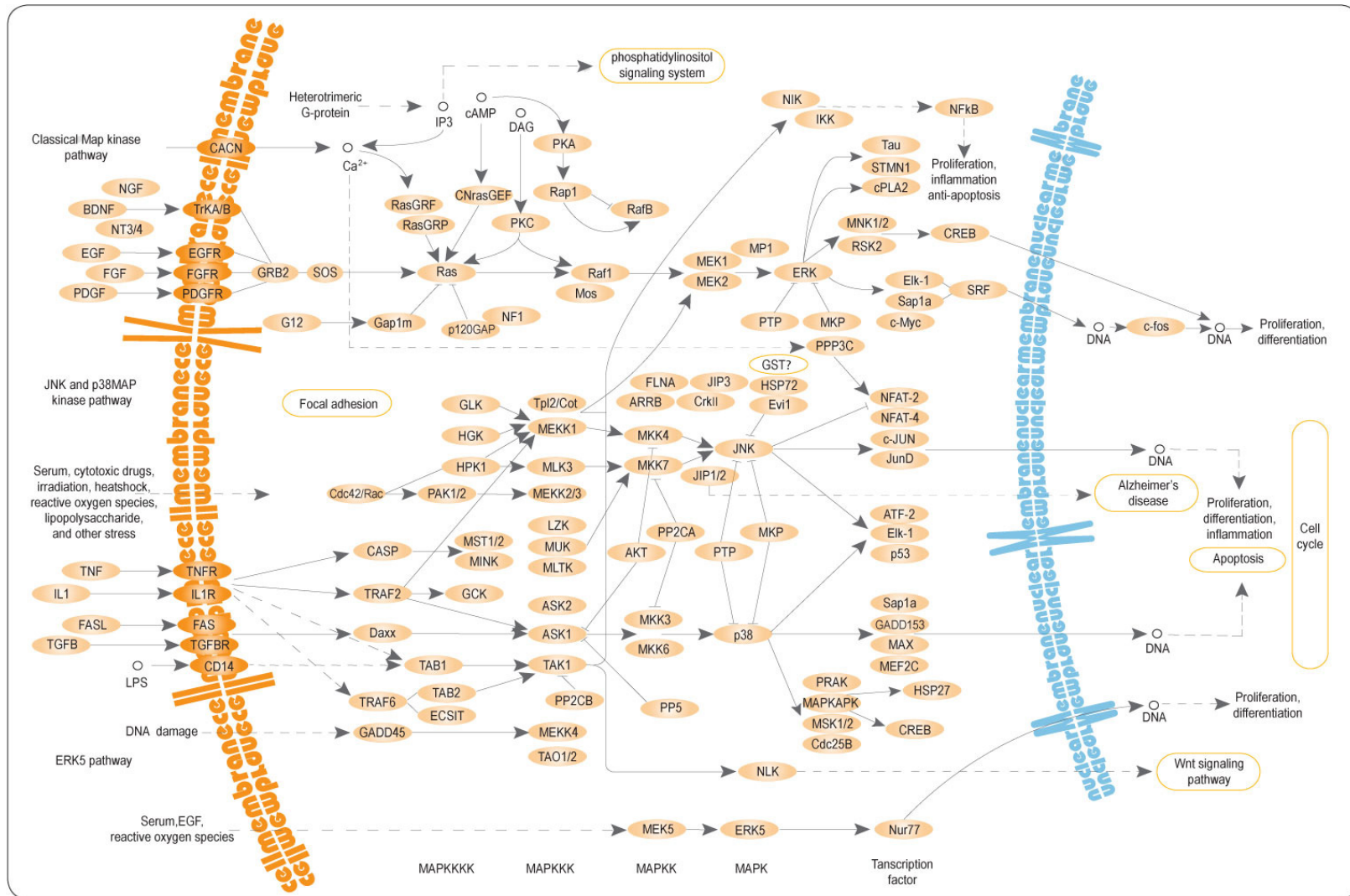
The GPCR cycle



Kinase célpontok (új ábra 2007 december 3)

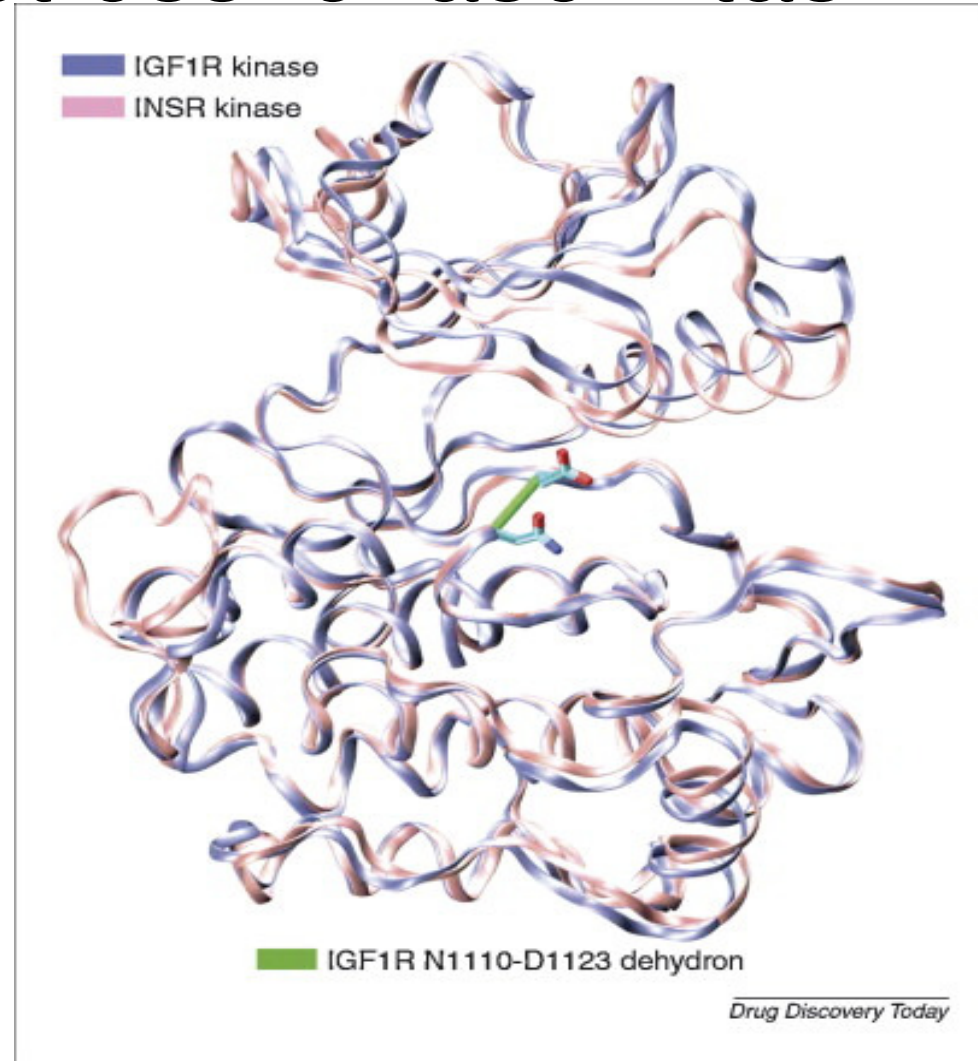
- Receptor tirozin kinázok
 - ~20 osztály (citokinek, növekedési faktorok receptorai)
 - Egyetlen 25-38 aa transzmembrán régió (monomerenként)
 - Nagy extracelluláris ligand kötő régió (N-terminális)
 - Intracelluláris kináz aktivitásért felelős régió (C-terminális)
 - Jelentőségük a rák terápiában a legnagyobb

A MAP kináz útvonal



Kináz szerkezet összehasonlítás

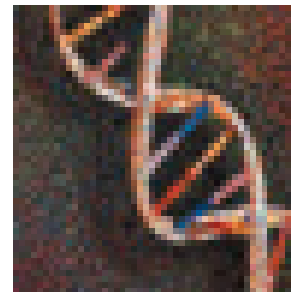
Specificity problems in kinase inhibition. Structural alignment (ribbon representation) of the IGF1R kinase (PDB.1K3A, ice blue), a proposed cancer target and the INSR kinase (PDB.1GAG, pink), a related target to be avoided. The degree of structural similarity between the two paralogues is staggeringly high (RMSD = 1.2 Å) as expected from the 80% sequence identity. The IGF1R nonconserved N1110-D1123 dehydron is also shown as a green virtual bond joining α -carbons ($\rho = 18$ nonpolar groups for desolvation radius of 6.2 Å).



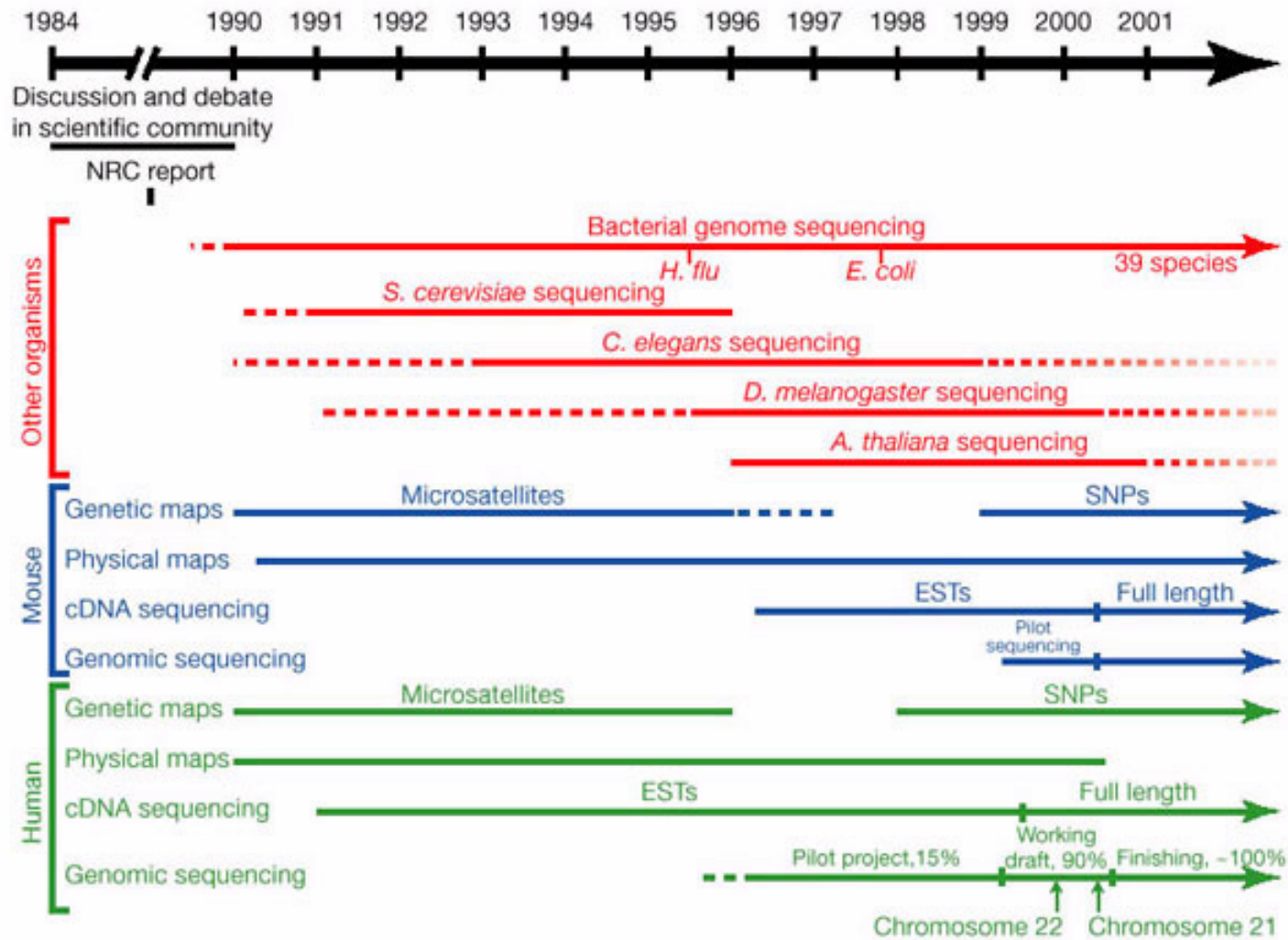
Crespo, Fernandez, DDT, 12 (2007)

Funkcionális genomika

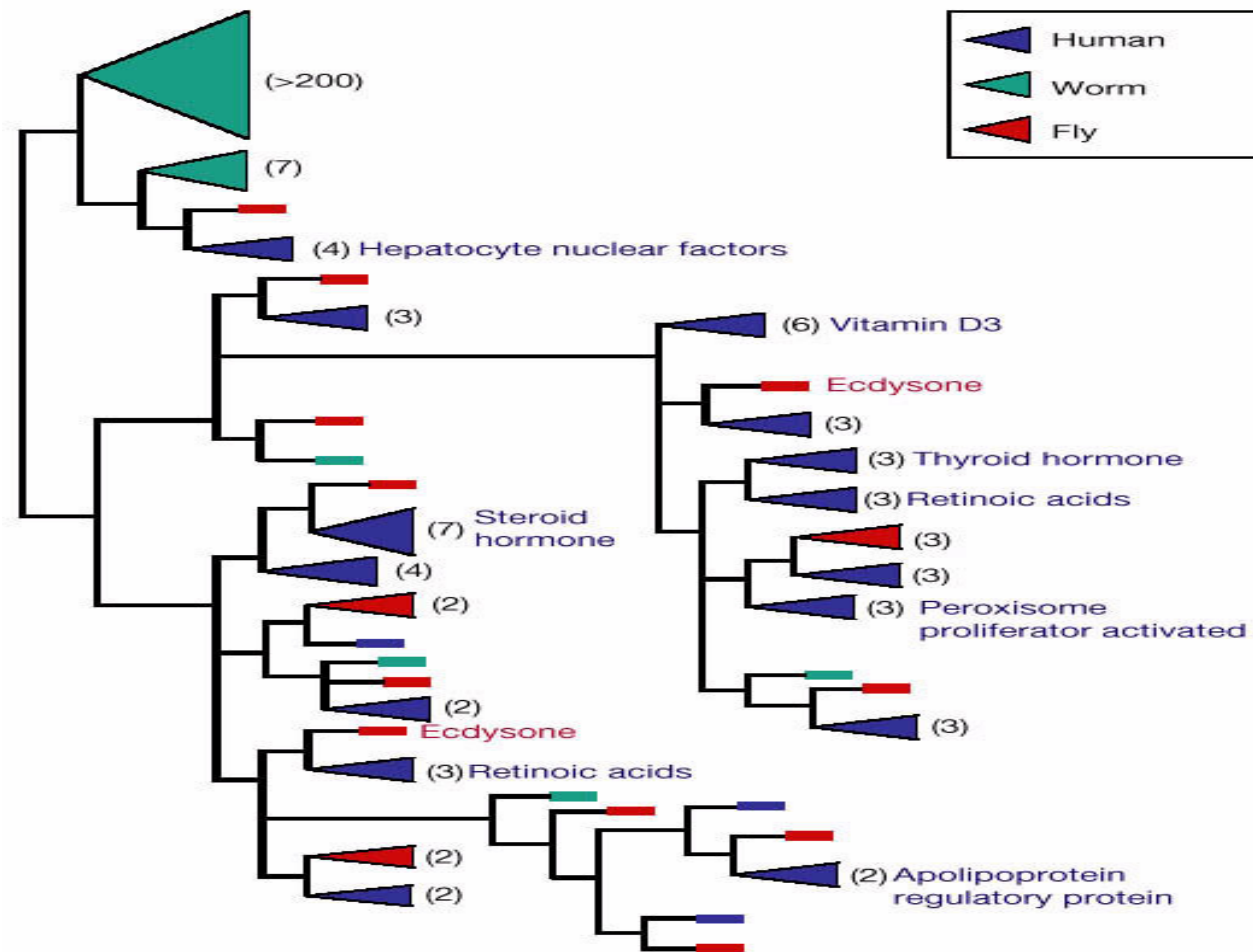
- Humán genom (2001)
- Egér genom (2002)
- “Omics”
 - Genom
 - Transcriptom
 - Proteom
 - Metabolom



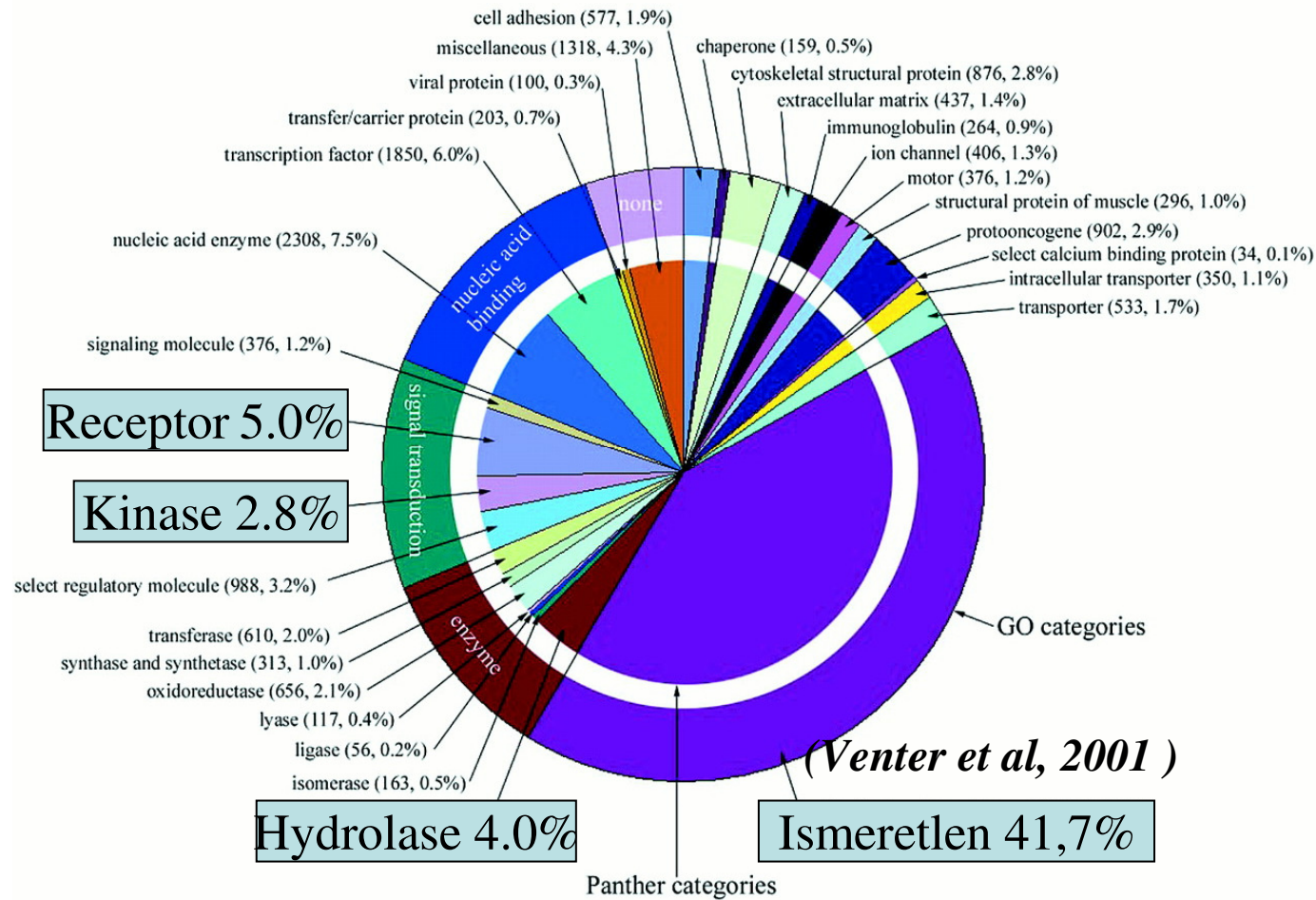
A genomika története



Szteroid/tiroid hormon receptorok családfája

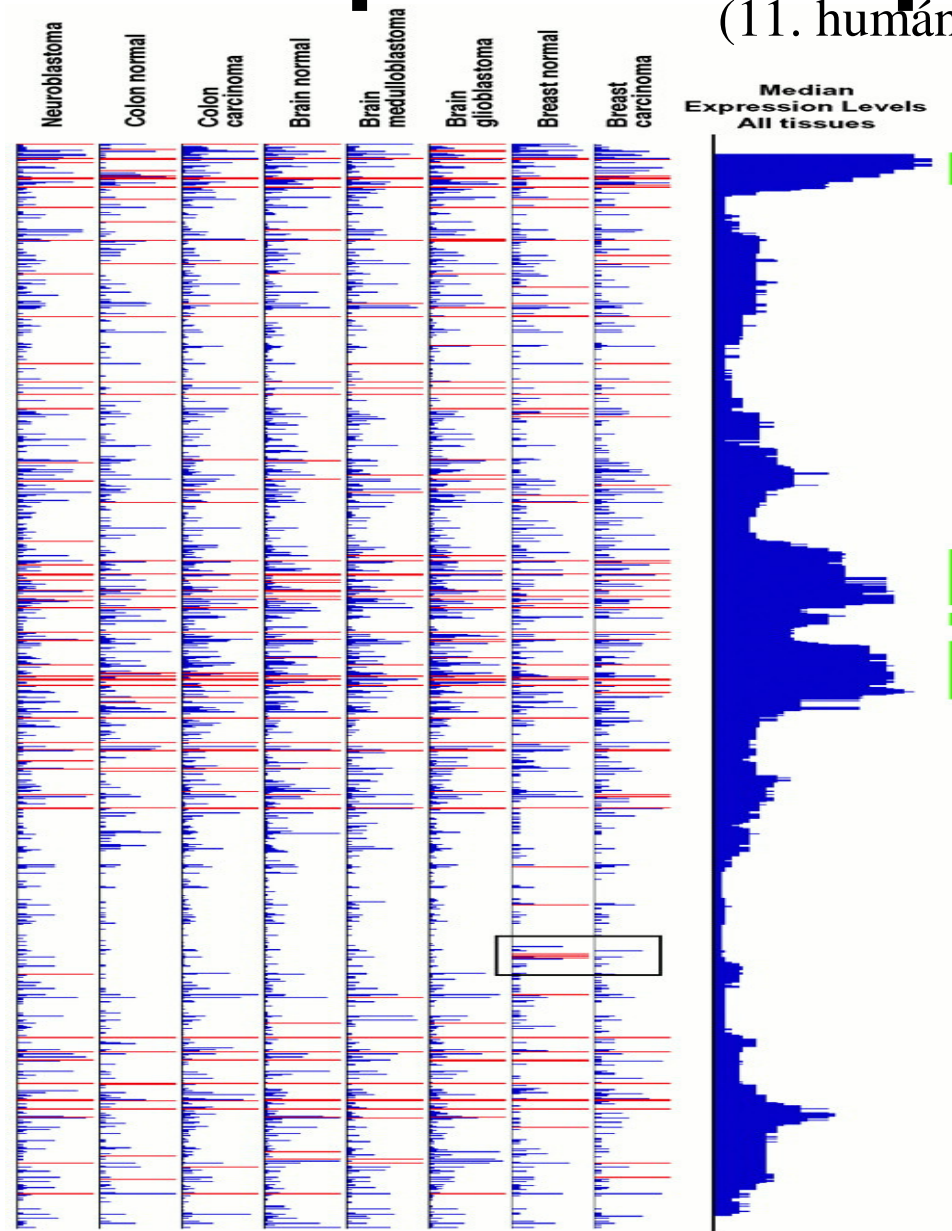


Humán génfunkciók



Transcriptom térkép

(11. humán kromoszóma)



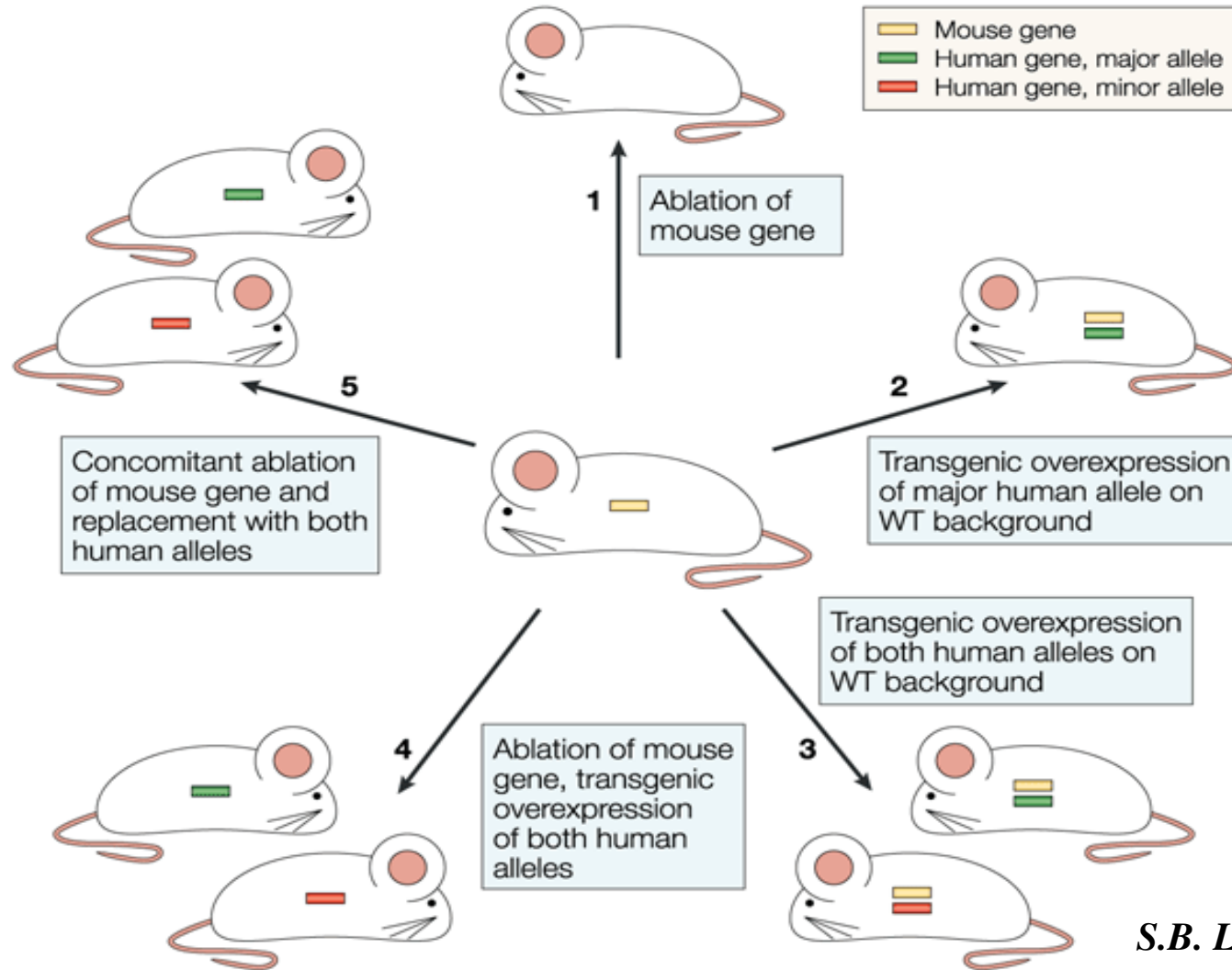
(Caron et al 2001)

Molekuláris célpont validálása:

relevancia a betegség kialakulásában

- Eltérő expresszió egészséges és beteg szövetekben
- Expresszió modellszervezetekben
- Génmódosított egér
- Exogén agonista-antagonista hatás
- Monoklonális antitest

Mouse models for pharmacogenomic research



Need for NCE`s in Drug Discovery

Lead generation

- Diversity
- Company chemical library
- Combinatorial library
- Literature (“me too”)
- Primary screening

Lead optimization

- Drug likeness
- Parallel synthesis
- Individual synthesis
- Primary & secondary screening
- ADME
- In vivo effects

Gyógyszerkémia (orvosi kémia)

- Feladata: gyógyszermolekulák tervezése, szintézise, fejlesztése
- Interdiszciplináris tudomány
 - Szerves kémia
 - Elméleti (computational) kémia
 - Fizikai kémia
 - Farmakológia
 - Molekuláris biológia

NEW TECHNOLOGIES OF RESEARCH

HIGH THROUGHPUT SCREENING:

To cope with the high number of biological targets provided by genomic analysis and of compounds created by combinatorial chemistry, it is necessary to have rapid and efficient screening tests.

Screening flowchart

