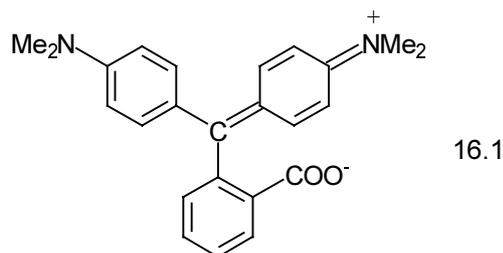


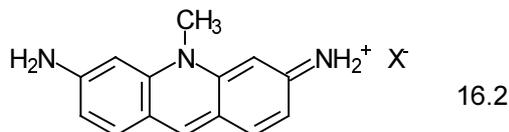
## 16 Barviva jako léčiva

Barviva, nebo barvivům podobné molekuly, hrají v lékařských oborech významnou roli. Slouží nejen k diagnostice, analytice a fotochemoterapii, kde „barva“ hraje podstatnou roli, ale slouží také jako léčiva, kde vlastní barva sloučeniny není podstatná. Důležité u těchto látek je, že obvykle musí mít velkou planární molekulu (vlastnost podobná barvivům) různě substituovanou tak, aby léčivo mělo afinitu k požadovanému substrátu.

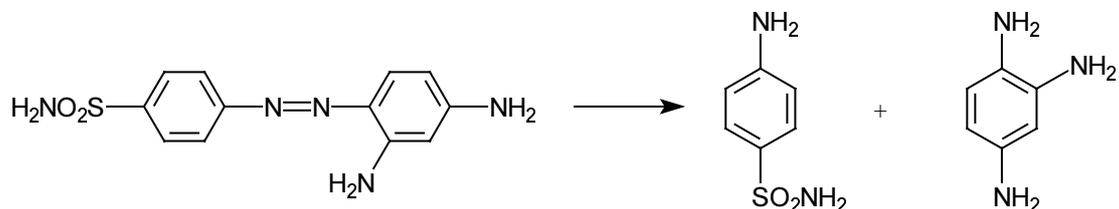
Dánský biolog Christian Gram jako první objevil, že některá bázická barviva, jako například Krystalová violet (16.1) nevratně zabarvují některé bakterie a jiné nikoliv.



Test „Gram Stain“ se používá dodnes ke klasifikaci bakterií. Tyto rozdíly v chování jsou způsobeny různou strukturou buněčné stěny jednotlivých bakterií. Později bylo zjištěno, že některá barviva bakterie nejen zabarvují, ale i usmrcují. Např. Acriflavine (16.2) je bázické barvivo používané jako antiseptikum.



Afinita barviva k povrchu receptoru, který byl identifikován jako derivát nukleinové kyseliny, je způsobena kladným nábojem a planaritou bázického barviva. Domagk zkoumal více než 1000 azobarviv a odhalil antibakteriální účinky červeného barviva Prontosil rubrum. I když toto barvivo bylo vysoce účinné proti streptococům „in vivo“, selhávalo „in vitro“. Teprve v roce 1935 Trefouel objevil, že se toto azobarvivo v živém organismu redukuje na sulfanilamid (obrázek 16-1) a že je to velmi účinná substance proti streptococci bacteria.

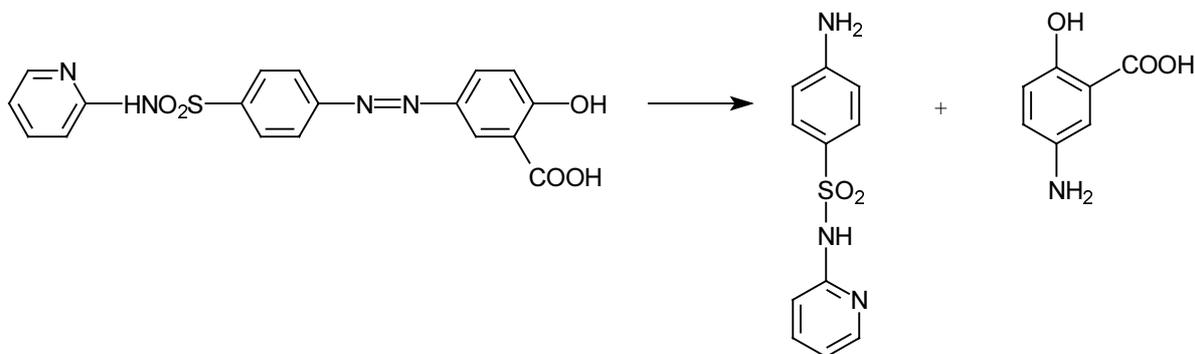


**Obrázek 16-1.** Redukce azobarviva v organismu

To vedlo k vývoji velmi významných sulfanilamidových léčiv. Později bylo zjištěno, že tato léčiva působí tím, že v metabolickém procesu vytěsňují kyselinu p-aminobenzoovou, která je podstatným růstovým faktorem většiny mikroorganismů. Selektivní účinek sulfanilamidu je přisuzován tomu, že kyselina p-aminobenzoová,

kteřá je součástí molekuly kyseliny listové, je podstatná pro mnoho mikrobu, ale není důležitá pro buňky savců. Tento selektivní toxický účinek dal vzniknout modernímu farmaceutickému průmyslu a vědě zvané chemoterapie.

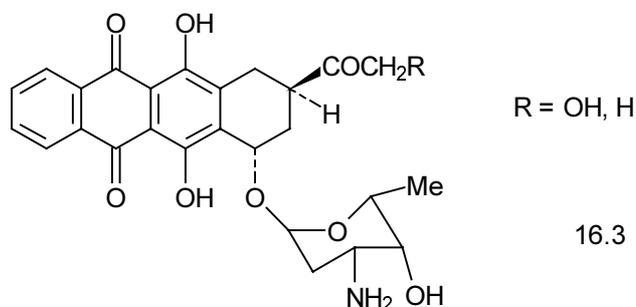
Redukce azových barviv střevní bakteriální florou byla využita k přípravě léků na léčení vředových onemocnění. Např., sulfasalezin metabolizuje na sulfapyridin a 5-aminosalicylovou kyselinu (obrázek 16-2), která je příliš toxická na to, aby mohla být podávána v čisté formě orálně.



**Obrázek 16-2.** Redukce sulfasalezinu v organismu

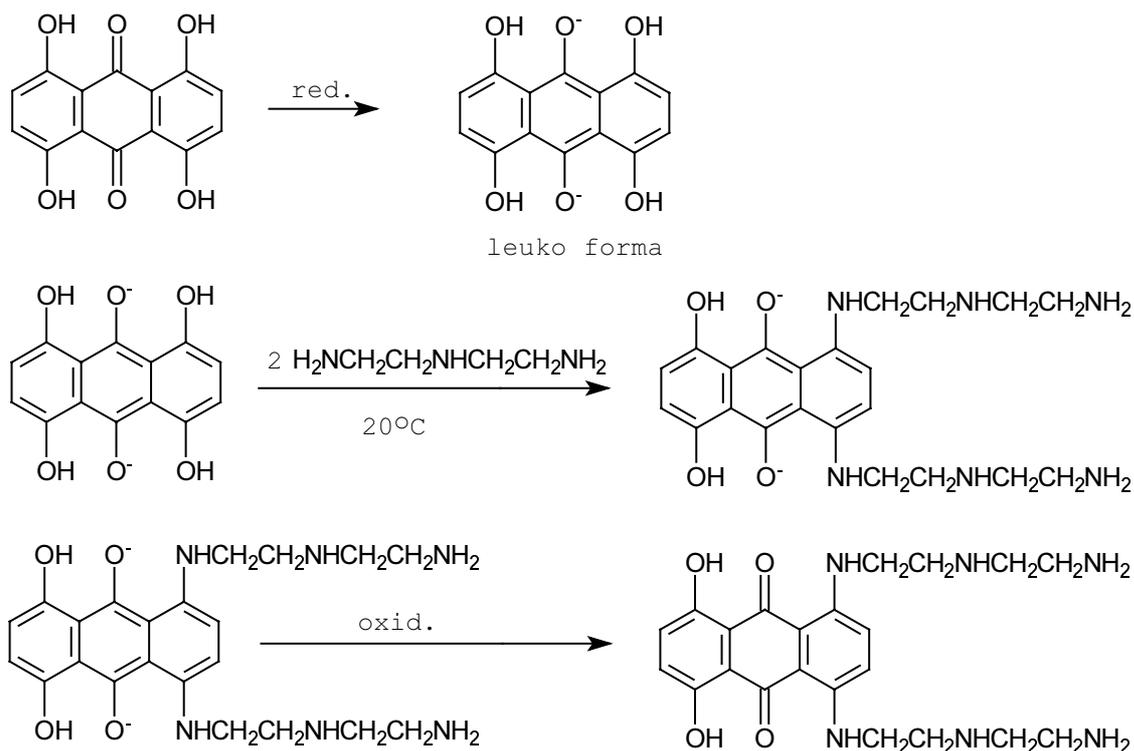
Funkcí barviva je vlastně v tomto případě dopravit toxický lék na místo infekce v neškodné formě. Maskovaná léčiva tohoto typu nazýváme **pro-léky**.

Další skupinou barviv, která se používají v chemoterapii jsou barviva anthrachinonová. Např. anthracykliny (16.3) jsou léky proti rakovině. Používají se dvě přírodní barviva, adriamycin (R = OH) a daunomycin (R = H).



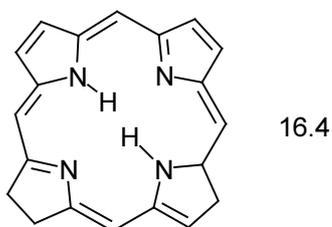
Výzkum mechanismu účinku těchto sloučenin ukazuje, že působí tak, že se anthrachinonová jednotka vloží mezi sousední základní páry DNA závitnic - proces nazývaný vsouvání. Tak se DNA zabraňuje, aby mohla působit jako šablona pro DNA a RNA syntézu. Afinita anthrachinonového barviva ku DNA je způsobena elektrostatickým přitahováním tohoto barviva na fosfátovou skupinu DNA.

Protože tato přírodní anthrachinonová barviva vykazují dávkově podmíněnou kardiotoxicitu, bylo přistoupeno k syntéze plně syntetických analog, která nejsou tolik kardiotoxická. Např. ve VÚOS a.s. Pardubice je syntetizován Mitoxantron (obrázek 16-3).

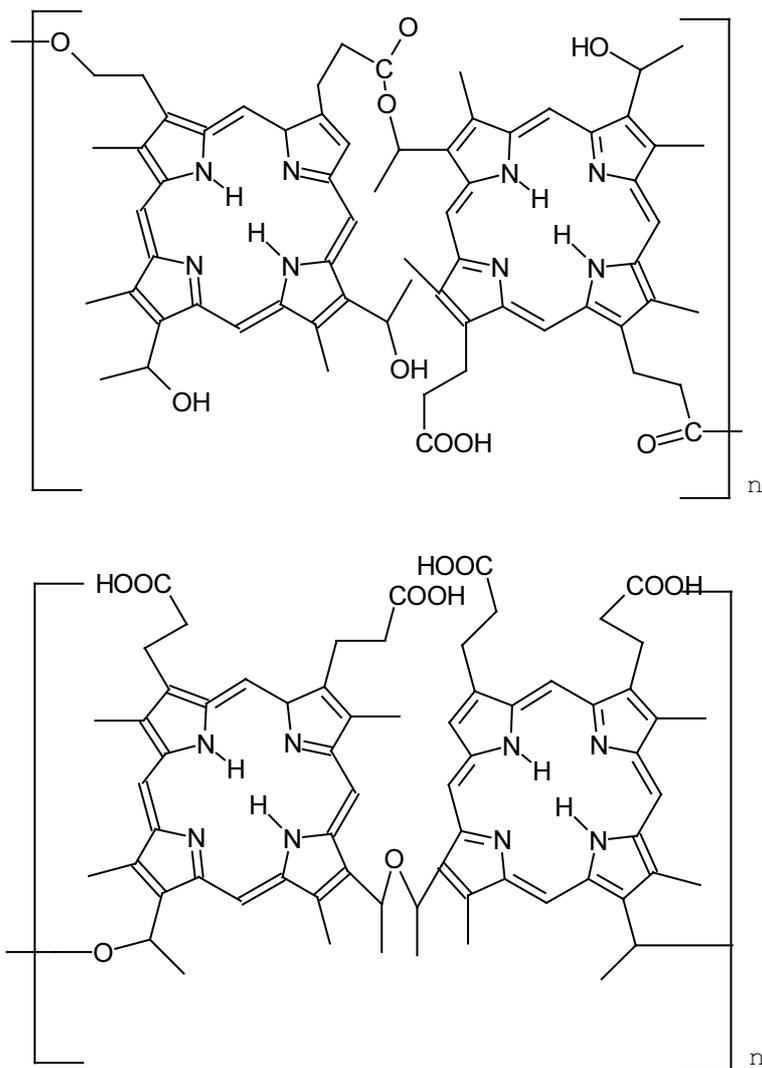


**Obrázek 16-3.** Syntéza Mitoxantronu

Jinou oblastí, kde se therapeuticky používají barviva je tzv. **fotodynamická terapie** (někdy se jí také říká foto-chemoterapie, **PDT**). Princip této metody je odvozen od zjištění, že nádory obsahují porfyriny (16.4) v mnohem vyšší koncentraci než normální tkáň.

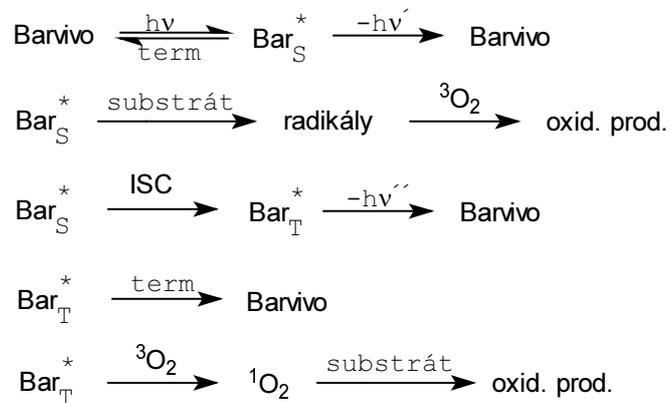


$\text{Fe}^{2+}$  komplex porfyrinu je základem krevního barviva - heminu. Tyto porfyriny jsou neškodné za normálních podmínek, ale jsou velmi toxické, jsou-li excitovány světlem. Tímto způsobem je možné zlikvidovat nádor, protože okolní tkáň porfyriny neobsahuje. V současné době se potřebné barvivo aplikuje intravenózně a po „vybarvení“ nádoru ozařuje světlem (lépe řečeno laserem), které je k místu nádoru „dopraveno“ optickým vláknem. Zatímco dříve se jako barvivo pro tyto účely používal eosin, dnes se používají čištěné frakce hematoporfyrinu, např. Photofrin II (Quadra Logic Technologies, Inc., Kanada) (obrázek 16-4).



**Obrázek 16-4.** Složení Photofrinu II

Porfyriny vyžadují excitaci červeným světlem - 630 nm, protože tam mají maximum své absorpce. Z hlediska fotochemického lze proces popsat následujícími rovnicemi (obrázek 16-5).

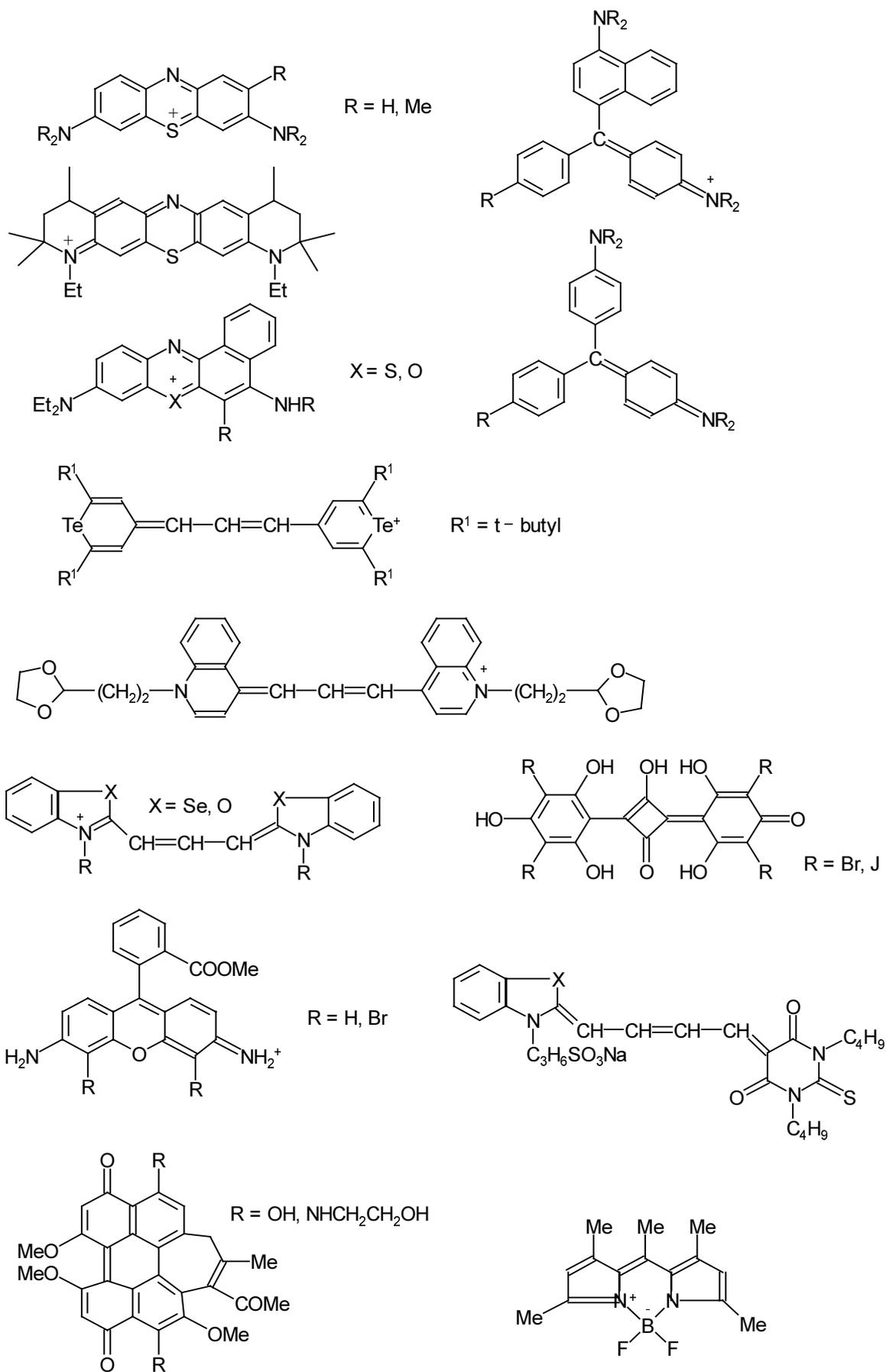


**Obrázek 16-5.** Fotochemické procesy při fotodynamické terapii

Skutečný mechanismus usmrcení rakovinových buněk není zcela jasný. Z analogie fotochemických reakcí se věří, že rozhodující je tvorba singletového kyslíku. PDP senzibilizátor by měl mít dlouhovlnnou absorpci ( $\lambda \geq 630$  nm) s vysokým absorpčním koeficientem ( $\epsilon > 30000$  l.mol<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup>), rozpustný ve vodě, netoxický ve tmě, snadno odstranitelný po terapii, poměrně snadno vyrobitelný. Singletový kyslík se může produkovat pouze tehdy, pokud vlnová délka záření nepřesáhne 800 nm. Kvantový výtěžek singletového kyslíku je tím větší, čím lepší je ISC a doba života tripletového stavu barviva delší. Minimální požadavek je, aby kvantový výtěžek singletového kyslíku byl 0,2.

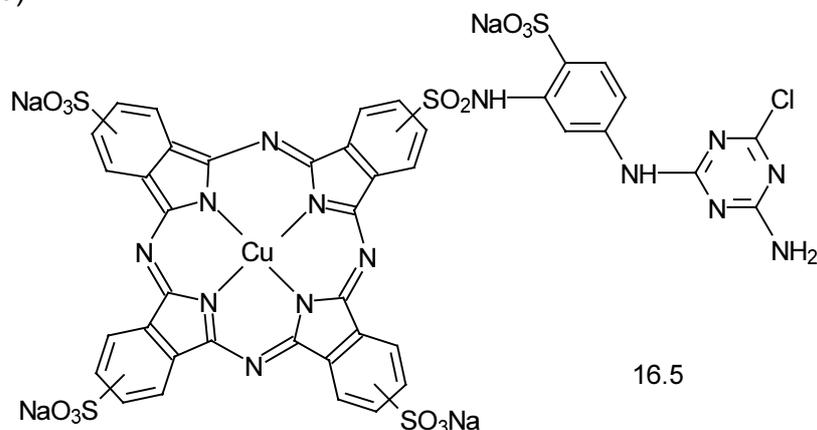
Dalšími barvivy, které se uplatňují při PDT jsou ftalocyaniny a naftocyaniny, protože absorbují červené světlo a přes svůj tripletový stav produkují singletový kyslík. Jejich komplexy s diamagnetickými kovy (Al<sup>3+</sup>, Zn<sup>2+</sup>) vykazují ještě větší fototoxicitu, čili fototerapeutickou účinnost. Naopak komplexy s paramagnetickými kovy mají doby života tripletového stavu krátké a jsou proto málo účinné.

Oseroff v roce 1986 zjistil, že rakovinové buňky díky svým mitochondriím mají selektivní afinitu ke kationickým barvivům. Odtud pak platí, že mnohá modrá kationická barviva mohou sloužit a jsou testována v dynamické terapii (obrázek 16-6).

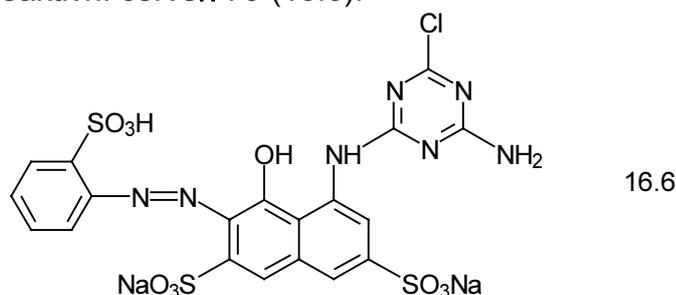


**Obrázek 16-6.** Některá barviva používaná při fotodynamické terapii

Barviva se používají také jako **antivirové prostředky**. Vývoj v této oblasti je poháněn bojem proti nemoci zvané AIDS. Mnohá barviva byla testována jako inhibitory viru HIV (virostatika). Osvědčila se barviva jako Eosin Y, Methylenová modř, Rose Bengal, které deaktivují replikaci HIV tím, že se iontovými silami napojují na nukleové kyseliny viru. Používají se také reaktivní barviva, například Reaktivní modř 15 (16.5).

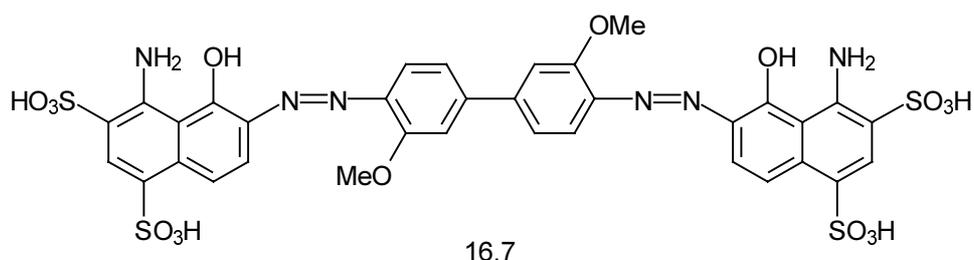


Osvědčila se také Reaktivní červeň 79 (16.6).



V současnosti byla zkoumána jako virostatika Cibacron Blue 3GA a Reaktivní červeň 120. Bylo konstatováno, že reaktivní barviva na bázi triazinového heterocyklu se navážou na nukleofilní skupiny a obalí tak glykoproteiny HIV-1, které hrají podstatnou roli při infekci HIV.

Clanton a kolektiv studovali jako virostatika HIV asi 50 komerčních vodorozpustných barviv obsahující sulfoskupiny. Zkoumali jejich schopnost usmrtit buňky HIV-1 a tím zabránit jejich množení. Zjistili, že účinná jsou barviva (lépe řečeno sloučeniny, protože barva je irelevantní), která mají dosti podobnou strukturu. Například Chicago Sky Blue (16.7) vykázala vysokou účinnost při inhibici HIV-1 a funguje jako inhibitor reverzního přepisu (transcriptasa) HIV-1 a HIV-2.



Autoři předpokládají, že barvivo přeruší interakci mezi proteinem viru a buněčnou membránou.

Barviva účinkují také proti **houbám a plísním**. V medicínské praxi se osvědčilo následující žluté barvivo na bázi pyrazolonu (16.8).

