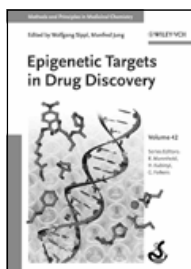


RECENZE



Wolfgang Sippl, Manfred Jung,
ed.
**Epigenetic Targets in Drug
Discovery**

Vydal Wiley-VCH, Weinheim, 2009.
Cena 129 Euro.
ISBN 978-3-527-32355-5

V oblasti lékařské a molekulární genetiky se po několika desetiletí hromadily jevy a skutečnosti, které se do klasického konceptu genetiky nehodily. Nakonec se jich nakupilo tolik, že daly dohromady nový podobor – epigenetiku. Klasickou epigenetickou studií je například ta, která ukázala, že hladina exprese glukokortikoidového receptoru v myších hypokampech je ovlivněna mírou mateřské péče, kterou byly myši obdařeny¹. Tato péče ovlivňuje metylaci DNA a následně enzymovou modifikaci histonů v oblasti genu pro daný receptor a tím i jeho expresi. Zároveň tyto modifikace zůstávají určitým způsobem zapsány v genetickém materiálu, nikoliv však přímo v sekvenci DNA. Cílem designerů nízkomolekulárních inhibitorů takovýchto enzymů není nahrazovat myším mateřskou lásku, ale využít jejich terapeutického potenciálu při léčbě onemocnění, a to hlavně nádorových. Epigenetické modifikace jsou rovněž zajímavé z hlediska studia kmenových buněk a buněčné diferenciaci.

Pokud v názvu knihy najdete slovo epigenetika nebo epigenetický, pak od takovéto knihy můžete očekávat prakticky cokoli. Pokud je ale název „*Epigenetic Targets in Drug Discovery*“, pak je obsah zúžen na enzymy, které modifikují DNA nebo histony. Mezi ně patří DNA-methyltransferasy, histonmethyltransferasy, histonacetyltransferasy, histondeacetylasy a histondemethylasy. Pro chemiky se zájemem o enzymatickou katalýzu (a katalýzu vůbec) je jistě zajímavá rozmanitost reakcí. Například deacetylase histonů může probíhat poměrně přímočaře hydrolyzou (pomocí „klasických“ histondeacetylase) nebo překvapivě přenosem acetylu na molekulu NAD⁺ za současného odštěpení nikotinamidu (pomocí tzv. sirtuinů). Chemicky náročnější štěpení vazby C–N při demethylaci probíhá tak, že je methylová skupina hydroxylována a vzniklá skupina HO–CH₂–NH– se pak spontánně rozpadá na formaldehyd.

První dvě kapitoly knihy představují biologické základy a terapeutický potenciál epigenetických cílů léčiv. Další kapitoly se věnují strukturální biologii epigenetických cílů a počítačovým metodám pro vývoj ligandů (nejprve přehled metod a pak přehled jejich úspěšných aplikací v oblasti epigenetiky). Díky tomu, že se epigenetické cíle léčiv dostaly do popředí zájmu poměrně nedávno, je podíl virtuálního screeningu² a dalších počítačových postupů při vývoji těchto inhibitorů poměrně výrazný. Následuje popis

experimentálních metod studia epigenetických modifikací pomocí hmotnostní spektrometrie, *in vitro* a *in vivo* studií a metody ChIP (imunoprecipitace chromatinu). Další část tvoří kapitoly věnované jednotlivým enzymům s jejich detailnějším popisem.

Studium epigenetiky, epigenetických cílů léčiv a design jejich inhibitorů již přinesly řadu úspěchů ve formě sloučenin, které procházejí klinickými testy a již několik klinicky užívaných léčiv (pokud je mi známo, jedná se o VidazaTM s českým rodokmenem, DacogenTM, ZolinzaTM a léky založené na kyselině valproové). Kniha editovaná Wolfgangem Sipplem a Manfredem Jungem je určena pro každého, kdo si chce s touto oblastí udržet kontakt. Pokud je nutné knize něco vytknout, pak dle mého názoru není enzymové názvosloví mrtvé ani v době databází a uvedení systematických názvů enzymů a EC označení by zvýšilo přehlednost knihy. Rovněž by knize prospělo, kdyby uvedené prostorové struktury byly doplněny čtyřznakovými PDB kódy, aby je čtenář nemusel pracně dohledávat. Hlavní problém knihy (který ale není možné autorům a editorům nijak vyčítat) je, že se kniha stává už od svého vydání zastaralou v důsledku záplavy nových výsledků v této oblasti.

Vojtěch Spiwok

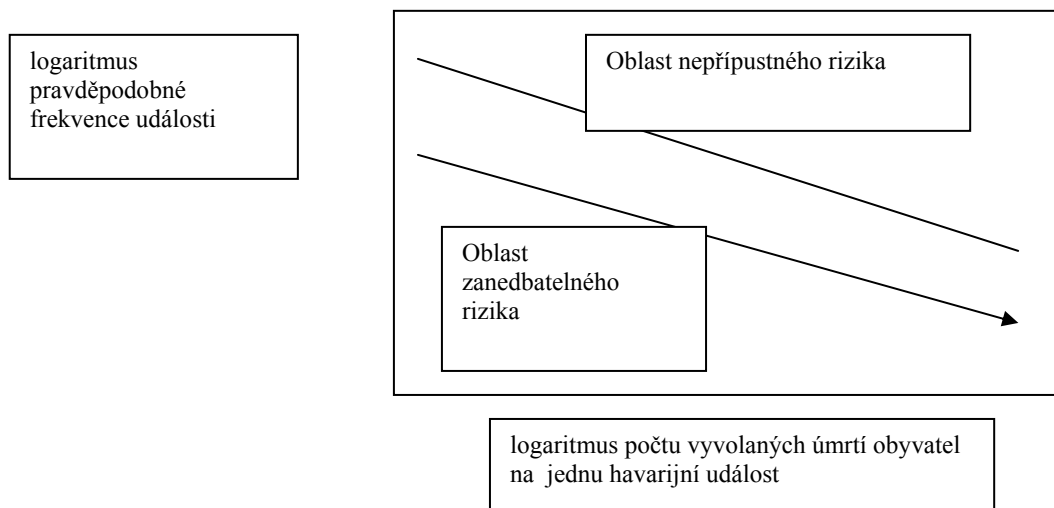
LITERATURA

1. Weaver I. C. G., Cervoni N., Champagne F. A., D'Alessio A. C., Sharma S., Seckl J. R., Dymov S., Szyf M., Meaney M. J.: *Nature Neurosci.* 7, 847 (2004).
2. Spiwok V., Králová B.: *Chem. Listy* 103, 52 (2009).

Center for Chemical Process Safety (American Institute of Chemical Engineers)
Guidelines for Developing Quantitative Safety Risk Criteria

John Wiley and Sons, New Jersey, 2009
ISBN 978-0-470-26140-8

Kniha je zaměřena na osvětlení úlohy oficiálních legislativních kritérií pro hodnocení rizika pro obyvatele v okolí chemických výroben, která jsou v různých státech aplikována jako kritéria legislativní pro povolování výroby v dané výrobě (tzv. permitt) a pro plánování výstavby občanských staveb v okolí výroby. Důvodem vydání publikace je skutečnost, že ve většině států jsou vydány doporučující normy, které určují dvě hranice rizika procesu pro obyvatele v okolí:
Nejvyšší přípustné riziko.
Zanedbatelné riziko.



Základní představa pro určení oficiálních hranic rizika je odvozena z grafu v logaritmických souřadnicích: závislost frekvence pravděpodobnosti výskytu události na jejím škodlivém účinku. Škodlivý účinek je charakterizován pro veřejnost počtem vyvolaných úmrtí obyvatel v okolí, na jednu havarijní situaci. Jiné charakteristiky účinku havárie, např. materiální škoda pro výrobce či materiální škody pro obyvatele v okolí nejsou v knize zahrnuty.

Legislativní hodnoty kritérií v jednotlivých státech se liší jednak polohou přímek, která celkově určuje náročnost kritérií, jednak směrnici přímek, která určuje, zda je větší váha přisuzována malým haváriím s vysokou četností nebo velkým haváriím s nízkou četností.

Co odborník v publikaci najde (kniha je napsána v angličtině):

Přehled akronymů a zkratk používaných v oblasti bezpečnosti chemických výroby a ochrany životního prostředí, např. zkratky veličin, institucí a dokumentů (3 strany).

Vysvětlení pojmů používaných v oblasti bezpečnosti chemických výroby a ochrany životního prostředí (8 stran).

Přehled legislativní literatury ve světě (15 stran).

Přehled oficiálních kritérií kladených na chemické

výroby v různých státech a jejich porovnání (40 stran).

Obecné zkušenosti z oboru hodnocení rizika, například zkušenosti s vnímáním rizika veřejností.

Co odborník v publikaci nenajde:

Publikace předpokládá, že charakteristiky havárií (frekvence výskytu havárie, důsledky havárie) jsou známy a cílem postupu je tyto údaje zpracovat a hodnotit. V publikaci nejsou uvedeny postupy jak tyto údaje získat:

Způsob vyhodnocování pravděpodobnosti výskytu havárie a vyhodnocování možného účinku. Údaje o frekvenci selhání čerpadel či jiných zařízení.

Statistické údaje o frekvenci havárií jistého typu.

Publikace je tedy velmi zajímavá z hlediska obecné filosofie analýzy rizik, ale není přímo použitelná jako příručka k praktické aplikaci analýzy rizika (jako např. publikace označovaná běžně názvem „Purple Book“).

Závěr

Publikace je zajímavým a poučným čtením pro specialisty chemických podniků v oboru bezpečnosti chemických výroby a velmi atraktivní knihou pro pracovníky angažované v legislativě bezpečnosti chemických výroby, například na Ministerstvu životního prostředí.

Josef Horák