# Lærervejledning – Design din egen smertestillende medicin

Indholdsfortegnelse[\_Toc151467634](#_Toc151467634)

[Formål og målgruppe 2](#_Toc151467635)

[Oversigt over undervisningsmaterialet 2](#_Toc151467636)

[Baggrund 2](#_Toc151467637)

[Oversigt over øvelsen 2](#_Toc151467638)

[Introduktion til øvelsen 3](#_Toc151467639)

[Efter øvelsen - diskussionsspørgsmål (med stikord/svar) 4](#_Toc151467640)

## Formål og målgruppe

Dette materiale simulerer de første trin i udvikling af medicin (lægemidler) på det molekylære niveau, hvor eleverne skal arbejde med stofferne celecoxib og flurbiprofen (NSAIDs) og deres interaktioner med COX-1 og COX-2. Eleverne skal benytte sig af programmet *mcule,* hvor de kan måle/se stoffets bindingsaffinitet til bindingslommen. De studerende skal designe en ny analog af flurbiprofen ved at ændre/justere på sidegrupperne og efterfølgende docke stoffet i *mcule* og vurdere, om det er blevet bedre ud fra den score, som programmet udregner.

Formålet er at give eleverne en forståelse for, hvordan nye analoger af et eksisterende lægemiddelstof forbedres – i dette tilfælde flurbiprofen som virker mod smerter i halsen (del 2). Her er det vigtigt at kende sit target, som i det her tilfælde er inhibering af COX-enzymerne (del 1).

Målgruppen er gymnasieelever på HTX og STX med bioteknologi A eller kemi B/A og biologi B/A, hvor det egner sig bedst for 2.g og 3.g elever. Materialet er tænkt som supplerende materiale, der berører bioinformatik samt kemiens og bioteknologiens anvendelsesorienterede aspekter.

## Oversigt over undervisningsmaterialet

### Til læreren

* Denne Lærervejledning

### Til eleverne

* Teorivideoer
	+ Video 1: [Youtube: Biotech Academy - Intermolekylære kræfter](https://www.youtube.com/watch?v=4WZfeWsPzpA)
	+ Video 2: *COX enzymer og NSAIDs*
	+ Video 3: *Introduktion til øvelsen – Design din egen smertestillende medicin*
* Øvelsesvejledning, inklusive diskussionsspørgsmål
* Begrebsordbog
* Supplerende læsemateriale: ’Fra molekyle til menneske’, som forklarer om alle trin i lægemiddeludvikling. Dette undervisningsmateriale berører særligt trin 1 (forskning og udvikling), som er beskrevet i læsematerialet.

## Baggrund

NSAID (non-steroid anti-inflammatory drugs) er en lægemiddelgruppe, der virker ved at inhibere COX enzymerne. NSAIDs virker både anti-inflammatorisk, analgetisk (smertestillende) og antipyretisk (febernedsættende). Det er estimeret at 30 millioner individer benytter sig af NSAIDs hver dag, og at NSAIDs udgøre ca. 5-10% af alt recept medicin i verden som antipyretisk, antiinflammatorisk og smertestillende, du kender måske præparaterne Ipren® og Treo®, som er eksempler på NSAIDs [[reference 1]](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10156439/). Der findes både lægemidler som er non-selektive og selektive inhibitorer mod COX-1 og COX-2, og det er vigtigt at vide hvilket af de to iso-enzymer, der inhiberes, da lægemidlerne har forskellig virkning samt bivirkninger. Inhibering af COX-1 kan fx føre til mavesår, og det kan derfor være fordelagtigt at benytte sig af en selektiv COX-2 inhibitor.

## Oversigt over øvelsen

Denne øvelse tager ca. 8 x 45 min.
Dette er blot en vejledning, og øvelsen kan også godt laves, hvor det kun er enten del 1 eller del 2, der udføres. Hvis du ikke har plads til både del 1 og del 2 i tidsplanen anbefaler vi, at det kun er del 2 der udføres. Forberedelsen kan både laves af de studerende hjemmefra, men det ville give bedst mening, at det blev gjort sammen på skolen, da eleverne allerede starter øvelsen op i forberedelsen med del 1.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Forberedelse | * Se de tre teorivideoer:
1. [Youtube: Biotech Academy - Intermolekylære kræfter](https://www.youtube.com/watch?v=4WZfeWsPzpA)
2. COX enzymer og NSAIDs
3. Introduktion til øvelsen – Design din egen smertestillende medicin
* Læs øvelsesvejledningen
 | 2 x 45 min |
| Øvelsen | Del 1: Analysere celecoxib i COX-1 og COX-2 |
| Del 2: Design ny analog af flurbiprofen | 2 x 45 min |
| Efter øvelsen | Besvar diskussionsspørgsmålene og lav en poster | 2 x 45 min |
| Fremvisning af resultaterne ved en poster session | 2 x 45 min |

## Introduktion til øvelsen

Denne øvelse er bygget op i to dele:

Del 1: Analyser celecoxib i COX-1 og COX-2 med tilhørende trin-for-trin vejledning for hvordan hjemmesiden *rcsb.org* skal tilgås.

Del 2: Design ny analog af flurbiprofen med tilhørende trin-for-trin vejledning til online-programmet *mcule.com*.

I øvelsen arbejder eleverne sammen to og to; de sidder med hver deres computer, og foretager alle ændringer i molekylets struktur selv, men de bør diskutere hvert trin i processen og til sidst fremvise deres resultater i en fælles poster.

Eleverne arbejder med to forskellige NSAIDs:

1. celecoxib, der virker mod led- og slidgigt og
2. flurbiprofen, der virker mod smerter i halsen.

Vi henviser til øvelsesvejledningen for en udførlig guide til, hvordan de to hjemmesider/programmer tilgås.

### Del 1

I del 1 får eleverne en forståelse for de to enzymkomplekser, COX-1 og COX-2, ved at analysere på celecoxibs interaktioner i bindingslommen.

### Del 2

Derefter skal de i del 2 designe en ny analog af flurbiprofen, og undersøge om de kan få en højere bindingsaffinitet til COX-1 sammenlignet med flurbiprofen.

## Efter øvelsen - diskussionsspørgsmål (med stikord/svar)

Eleverne skal besvare diskussionsspørgsmålene i samarbejde med den elev, som de har lavet øvelsen sammen med. De skal udarbejde en videnskabelig poster ud fra deres resultater/svar på spørgsmålene. Alle spørgsmål skal besvares, men ikke alt information kan komme med på deres poster – eleverne skal således reflektere over, hvad der er vigtigst, og hvad de vil inkludere. Når de har udarbejdet deres poster, skal den fremlægges til en poster session.

Her finder du diskussionsspørgsmålene med tilhørende stikord/svar (skrevet med grønt), som du kan bruge til at vejlede eleverne.

*Introduktion*

1. Beskriv hvad enzymer gør i kroppen, herunder hvad COX-1 og COX-2 gør.

Enzymer fungerer som katalysatorer for diverse kemiske reaktioner. Ved enzymers hjælp fremskyndes reaktioner i kroppens mange forskellige processer, herunder produktion af energi, fordøjelse og kommunikation mellem cellerne.

COX-1 og COX-2 er to former af cyclooxygenase enzymet. Dette enzym spiller en rolle i produktionen af prostaglandiner, som er en del af regulering af inflammation, smerte, blodcirkulation og beskyttelse af mavetarmslimhinden. Trods dette er der visse forskelle mellem COX-1 og COX-2:

* + - COX-1 er et konstitutivt enzym (hvilket betyder, at det altid er til stede i kroppen under normale omstændigheder), og det spiller primært en rolle i daglige funktioner. Det vil sige produktion af prostaglandiner til beskyttelse af mavetarmslimhinden samt regulering af blodtryk.
		- COX-2 er et inducerbart enzym (hvilket betyder, at det aktiveres efter skade eller inflammation). COX-2 er ansvarlig for prostaglandinproduktionen til smerter og betændelse.
1. Beskriv hvad NSAIDs er, hvordan de virker og angiv 4 produkter, der findes på markedet.

NSAIDs (Non-Steroidal Anti-Inflamatory Drugs) er en klasse af lægemidler, der anvendes til smertelindring, reduktion af betændelse og febersænkende. De fungerer ved at inhibere COX enzymernes aktivitet og nedsætter derved mængden af prostaglandiner der bliver produceret.

Eksempler på produkter (der findes flere NSAIDs produkter):

* Ipren (Ibuprofen)
* Treo (Acetylsalicylsyre)
* Voltaren (Diclofenacdiethylamin)
* Diclon (Diclofenac)
1. Diskuter fordele og ulemper ved selektive vs. Non-selektive COX inhibitorer.

Selektive COX-2 inhibitorer:

Selektive inhibitorer har ikke en lige så stor antiinflammatorisk effekt og er normalt også dyrere at producere. På den anden side er der reduceret risiko for blødning og mavetarm irritation, da COX-1 ikke inhiberes.

Non-selektive inhibitorer:

Det er fordelagtigt, at de har en bredspektret effekt, effektiv smertelindring og reducerer feber. Til gengæld har de mange bivirkninger især ift. mavetarmsystemet, og langvarigt brug øger kardiovaskulære risici.

*Del 1 – Celecoxib*

1. Beskriv interaktionerne med hhv. COX-1 og COX-2.

Celecoxib er en selektiv COX-2 inhibitor. Stoffet laver hydrogenbindinger til diverse aminosyrer i bindingslommen ved både COX-1 og COX-2. Forskellen ligger i, hvordan celecoxib ligger i det aktive område strukturelt. Grunden til at det er COX-2 selektivt skyldes en bedre pasform hos COX-2 sammenlignet med COX-1. Det laver både hydrogenbindger til Serine, Glutamine og Histidine. Det er sulfonamidet i celecoxib, der gør, at det laver hydrogenbindinger i bindingslommen.

1. Gør rede for hvilke(n) aminosyre(r) der findes i COX-2, men ikke i COX-1, der gør celecoxib til en selektiv COX inhibitor. Find den i strukturen.

Det er argentiner (arg513) i COX-2, der gør celecoxib mere selektiv.

1. Diskuter hvilket problem man har forsøgt at løse ved udvikling af selektive COX-2 inhibitor, og hvorfor nogen af dem er trukket tilbage fra markedet.

Ved udvikling af selektive COX-2 inhibitorer har man forsøgt at undgå bivirkningerne ved inhibering af COX-1 – dvs. primært mavetarm bivirkninger såsom mavesår. Dog er flere blevet trukket tilbage på grund af øget risiko for kardiovaskulære problemer.

1. Undersøg forskellen på den måde celecoxib (og mange andre NSAIDs) interagerer med COX enzymerne på vs. den måde acetylsalicylsyre interagerer. Tegn mekanismen. Hvilken aminosyre acetyleres. Find den i strukturen.

Forskellen kommer af, at acetylsalicylsyre ved binding til COX ændrer enzymet permanent ved at acetylere enzymet – det er altså en irreversibel inhibitor, hvilket er modsat mange andre NSAIDs, som er reversible inhibitorer, og kun giver en midlertidig inhibering ved en binding. Den irreversible binding med acetylsalicylsyre sker ved, at der overføres en acetylgruppe til aminosyren serine i COX enzymet.

*Del 2 – Flurbiprofen*

1. Beskriv hvor flurbiprofen interagerer med COX-1.

Det er carboxylsyren, der laver hydrogenbindinger i bindingslommen sammen med følgende aminosyrer i COX-1: arginine (arg120) og tyrosine (tyr355).

1. Angiv den bedste docking score med tilhørende pose for den nye analog du har designet.

Dette vil variere fra gruppe til gruppe. Husk dog at en bedre bindingsaffinitet er en lavere docking score.

1. Beskriv hvordan I modificerede molekylestrukturen samt resultaterne deraf.

Dette vil variere fra gruppe til gruppe.

1. Diskuter hvorfor netop disse ændringer gjorde din docking score højere/lavere.

Dette vil variere fra gruppe til gruppe.

1. Diskuter hvordan det er mest fordelagtigt at foretage ændringer? Mange eller få modifikationer per docking?

Få modifikationer ad gangen er at foretrække, så du hele tiden kan følge med i processen for, hvad der kan være årsag til den faldende eller stigende bindingsaffinitet.

1. Vi forestiller os, at I har lavet en ny analog af flurbiprofen, der giver højere docking score end den oprindelige. Diskuter hvad det næste trin i lægemiddeludviklingen kunne være (se evt. ekstramaterialet ’Fra molekyle til menneske’).

Her kan eleven vise en forståelse for hele udviklingen af lægemidler fra start til slut, som er gennemgået i ekstramaterialet. Det er ikke hensigten med et specifikt svar, og der er derfor mange bud. Det kunne evt være: efter at have lavet computersimulering af den nye flurbiprofen analog, skal den testes in-vitro. Derefter skal det igennem diverse test ift. sikkerhed, effekt og bivirkninger. Derefter kommer der et trin med patentering (trin 2) og når det fortsætter ud i prækliniske studier, er der endnu flere test det skal igennem (trin 3).

*Andet*

1. Diskuter hvorfor det er fordelagtigt at lave computersimulering i starten af medicinudviklings-processen?

Hvis man skulle teste alle analogerne i laboratoriet ville det hurtigt blive meget dyrt og meget tidskrævende for medicinalindustrien. Her kan du hurtigt få selekteret i hvad, der potentielt forventes at fungere.