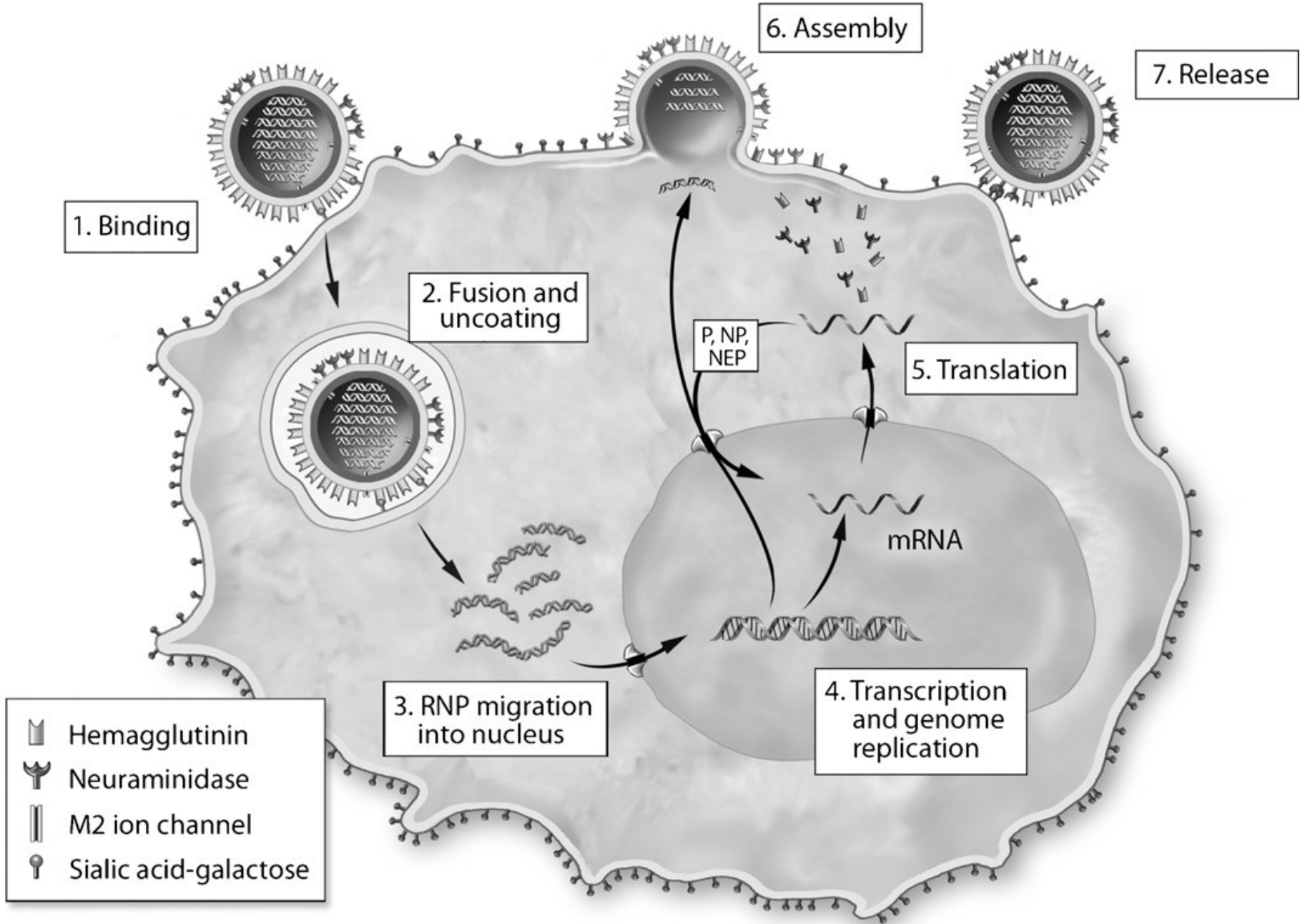


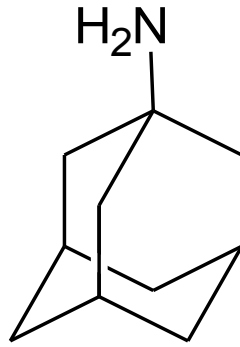
Antivirotika

1. Deriváty adamantanu
2. Inhibitory neuraminidasy
3. Inhibitory replikace virů
4. Inhibitory virových proteas
5. Imunoterapeutika

Replikační cyklus viru chřipky typu A



1. Deriváty adamantanu

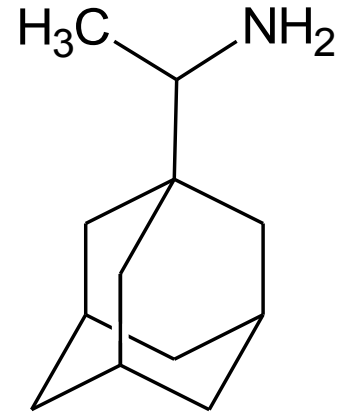


1-aminotricyklo[3.3.1.1]dekan

1-aminoadamantan

amantadin

•též antiparkinsonikum



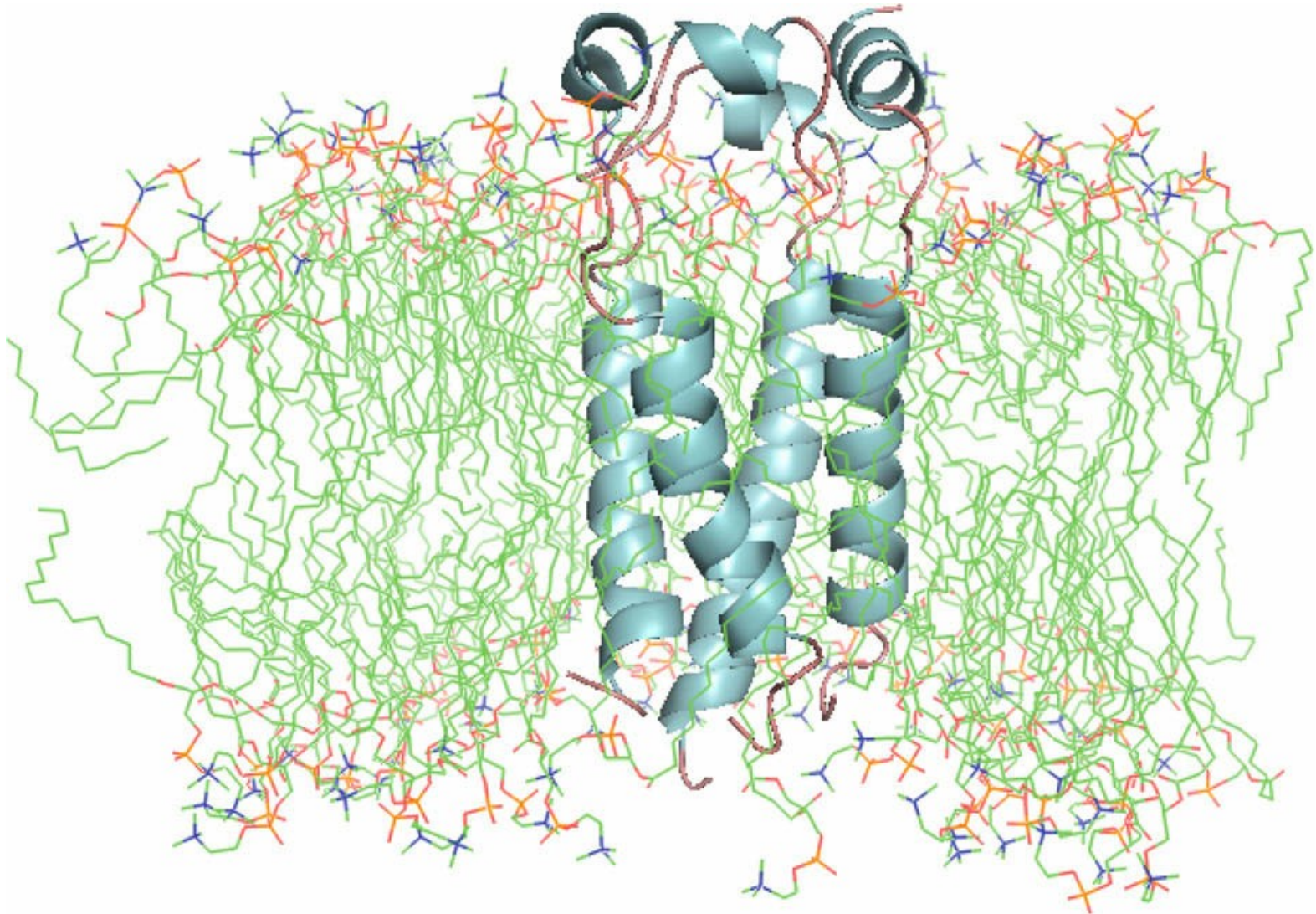
1-(1-aminoethyl)tricyklo[3.3.1.1]dekan

1-(1-aminoethyl)adamantan

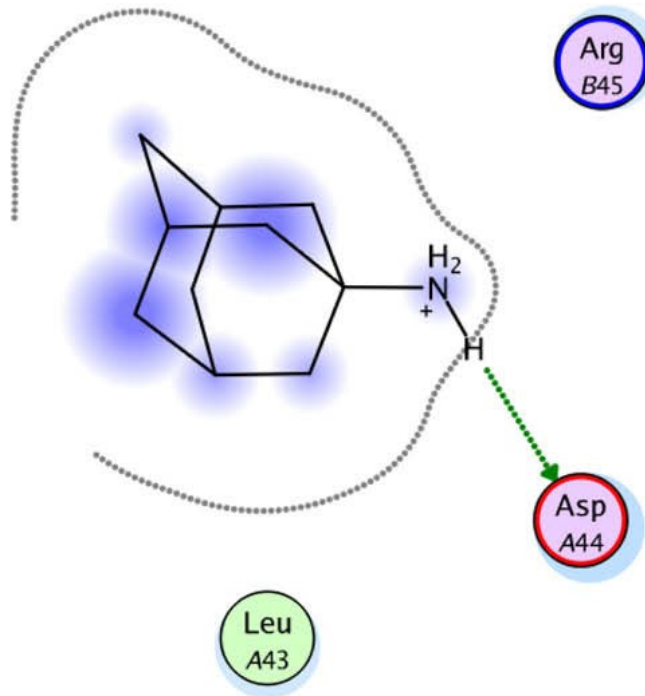
rimantadin

- jen proti chřipce typu A; proti prasečí H1N1 neúčinné
- MÚ: inhibice replikace chřipkového viru typu A blokováním transmembránového proteinu - protonového kanálu M2
- především profylakticky
- častá rezistence (mutace M genu)
- NÚ: časté; nespavost, halucinace, ortostatická hypotenze, deprese, nauzea, zvracení

Iontový kanál M2 viru chřipky H1N1 2009 (prasečí chřipka)



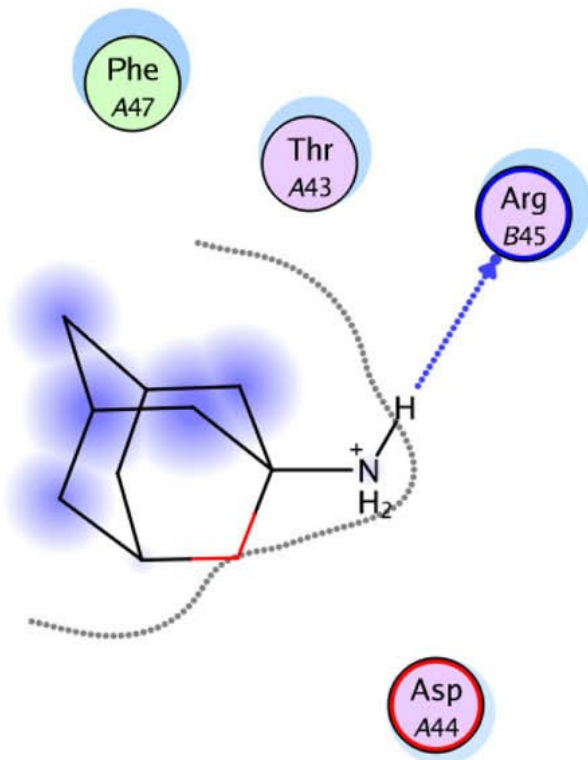
- homotetramerní protein obsahující integrální transmembránový čtyřšroubovicový kanál z 97 AK v každé jednotce; každá obsahuje C-terminální doménu z 54 AK, transmembránovou doménu z 19 AK a extracelulární N-koncovou doménu z 24 AK
- proton-selektivní kanál řízený endozomálními hodnotami pH; vede endozomální protony do virionu, zřejmě zásadní pro životní cyklus viru

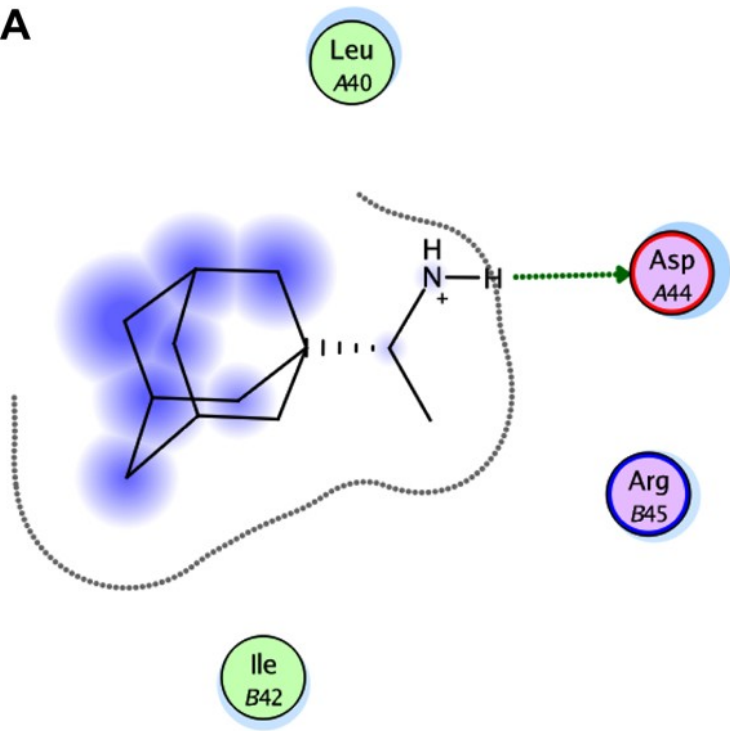
A

Interakce amantadinu s protonovým kanálem M2 viru H5N1 (A) a H1N1 (B)

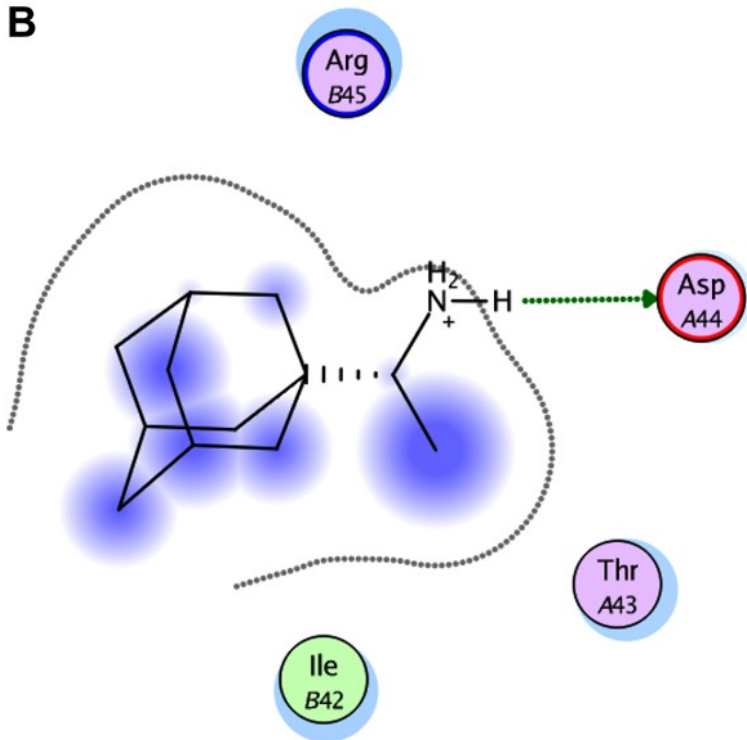
- adamantanová antivirotika se váží na vnější „lipoidní kapsu“ nedaleko Trp41 (navíc H-můstek na Asp 44), LČ funguje jako „molekulární klín“, který stabilizuje uzavřenou konformaci brány kanálu a zvyšuje energetickou bariéru pro její otevření

- modré skvrny představují velikost, resp. elektronové oblaky lipofilních fragmentů M2 kanálu, se kterými LČ reaguje hydrofobními interakcemi

B

A

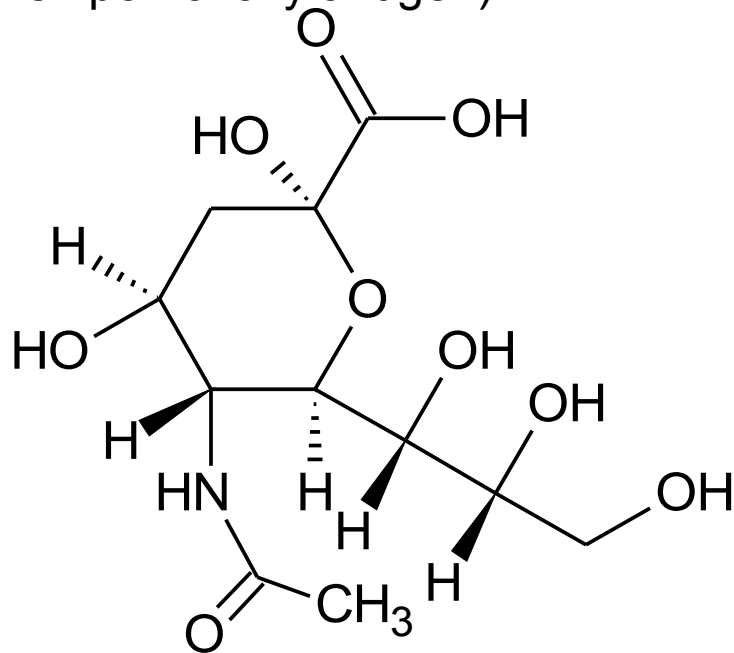
Interakce rimantadinu s protonovým kanálem M2 viru H5N1 (A) a H1N1 (B)

B

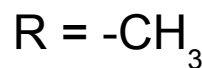
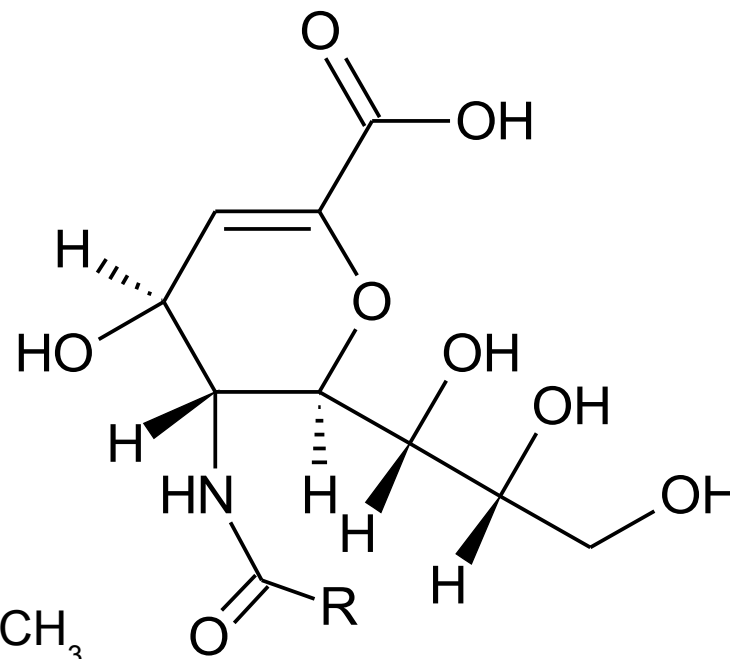
2. Inhibitory virové neuraminidasy

Neuraminidasa (sialidasa, acyl-neuramidylhydrolasa): glykoprotein, enzym odstěpující kys. N-acetylneuraminovou ze složitějších oligosacharidů (specificky štěpí glykosidickou vazbu α -2 \rightarrow 3 a α -2 \rightarrow 6 na galaktosu) na povrchu buňky a usnadňující tak uvolnění virionů z napadené buňky a jejich šíření do dalších buněk hostitelského organismu; též povrchový antigen chřipkového viru se zásadním významem pro imunitní odpověď

- u savců a ptáků dosud nalezeno 9 sérotypů neuraminidasy a 16 typů hemaglutininu (rovněž povrchový antigen)

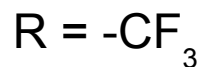


N-acetylneuraminová kyselina



2-Deoxy-2,3-dehydro-N-acetylneuraminová kys.

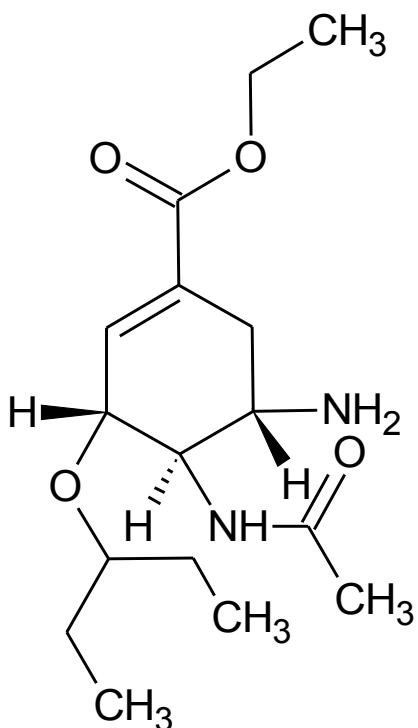
DANA



2-Deoxy-2,3-dehydro-N-trifluoracetylneuraminová kys.

FANA

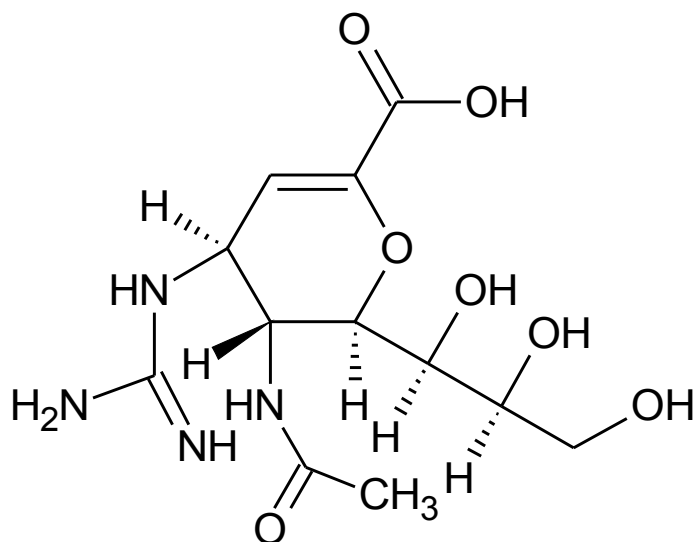
Inhibitory virové neuraminidasy



oseltamivir

Tamiflu[®] cps.

- účinné proti H1N1 (prasečí), ne proti H5N1 (ptačí)

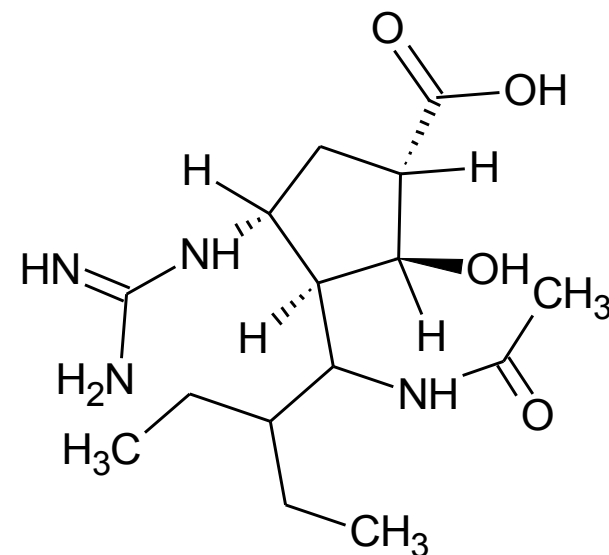


zanamivir

Relenza[®] inh. plv. dos.

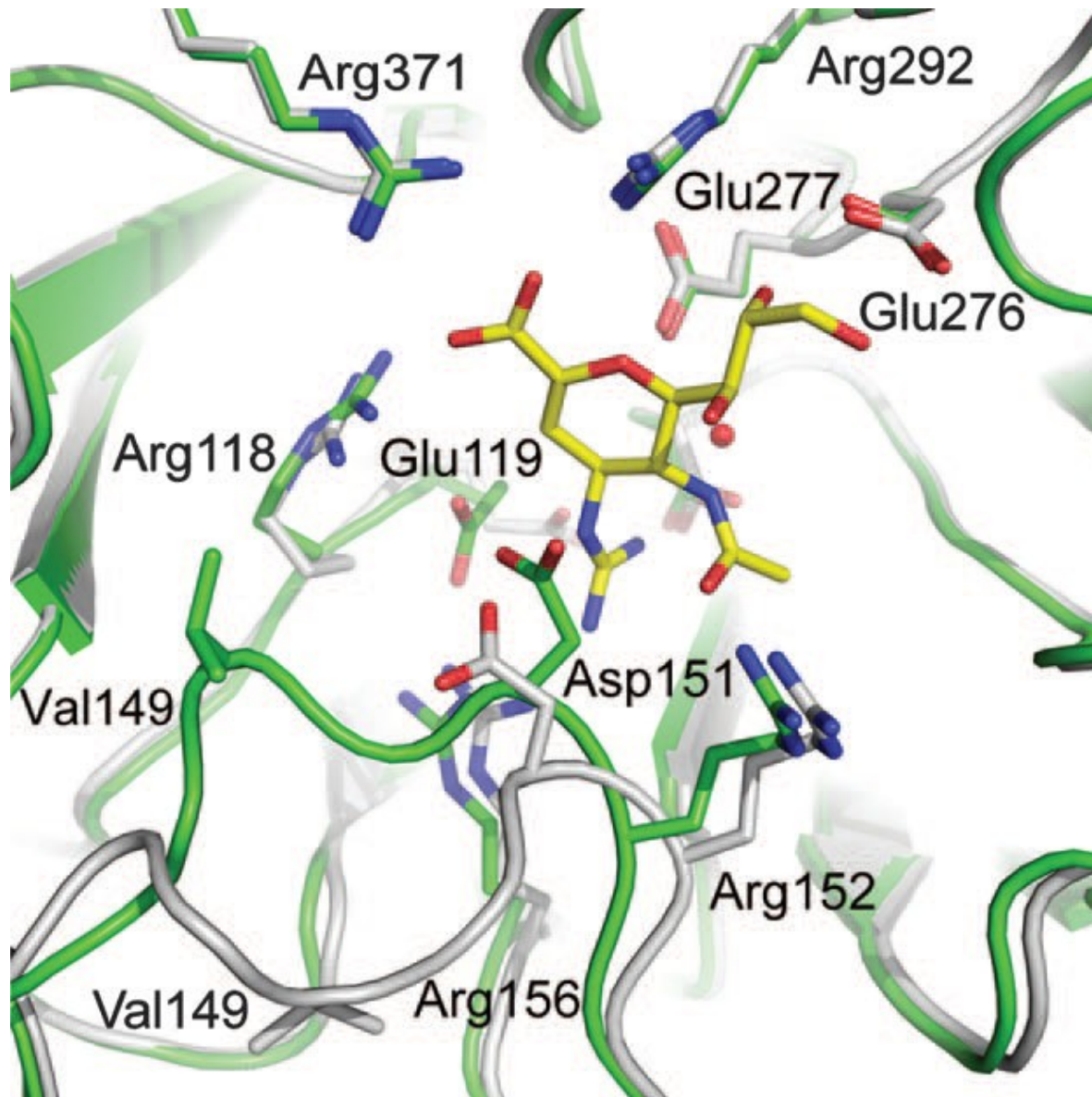
- dimerní a multimerní formy: vyšší účinnost, delší eliminační poodas, vyšší biol. dostupnost

- vývoj forem pro i.v. nebo i.m. aplikaci



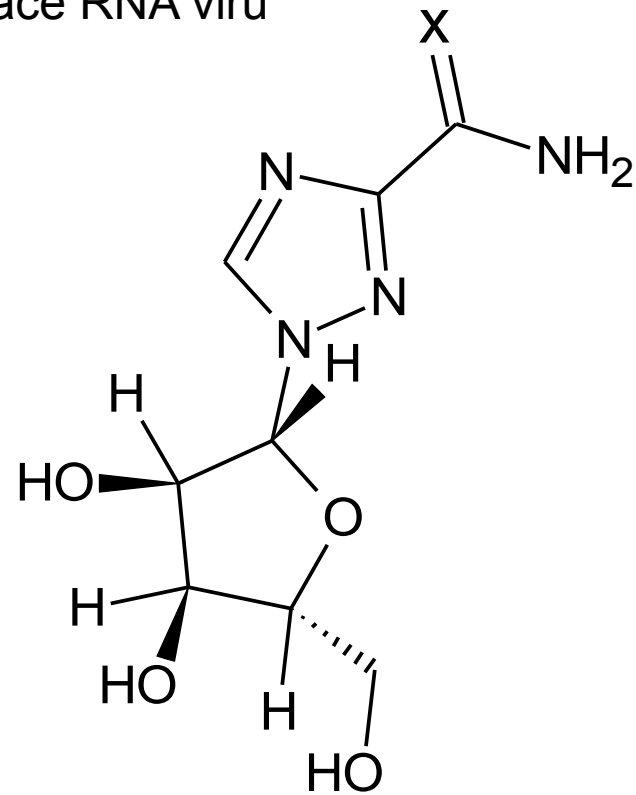
peramivir

- i.v. podání
- 3. fáze klinického zkoušení v USA ...



Model navázání zanamiviru na aktivní místo neuraminidasy viru H1N1 z r. 1918

3. Inhibitory replikace RNA virů



X = O

1-β-D-ribofuranosyl-1,2,4-triazol-3-karboxamid

ribavirin

- široké spektrum vč. SARS-koronaviru (Severe Acute Respiratory Syndrome)
- znám od 70. let
- schválen pro léčbu HCV (± peg. interferon) a infekcí RSV (respirační syncytiální virus) u dětí
- MÚ: 1. inhibice inosin-5'-monofosfát dehydrogenasy (přeměňuje IMP na xanthosin-5'-monofosfát v rámci *de novo* syntézy GMP)
2. přímá interference s transkripcí a replikací

Rebetol[®], Copegus[®]

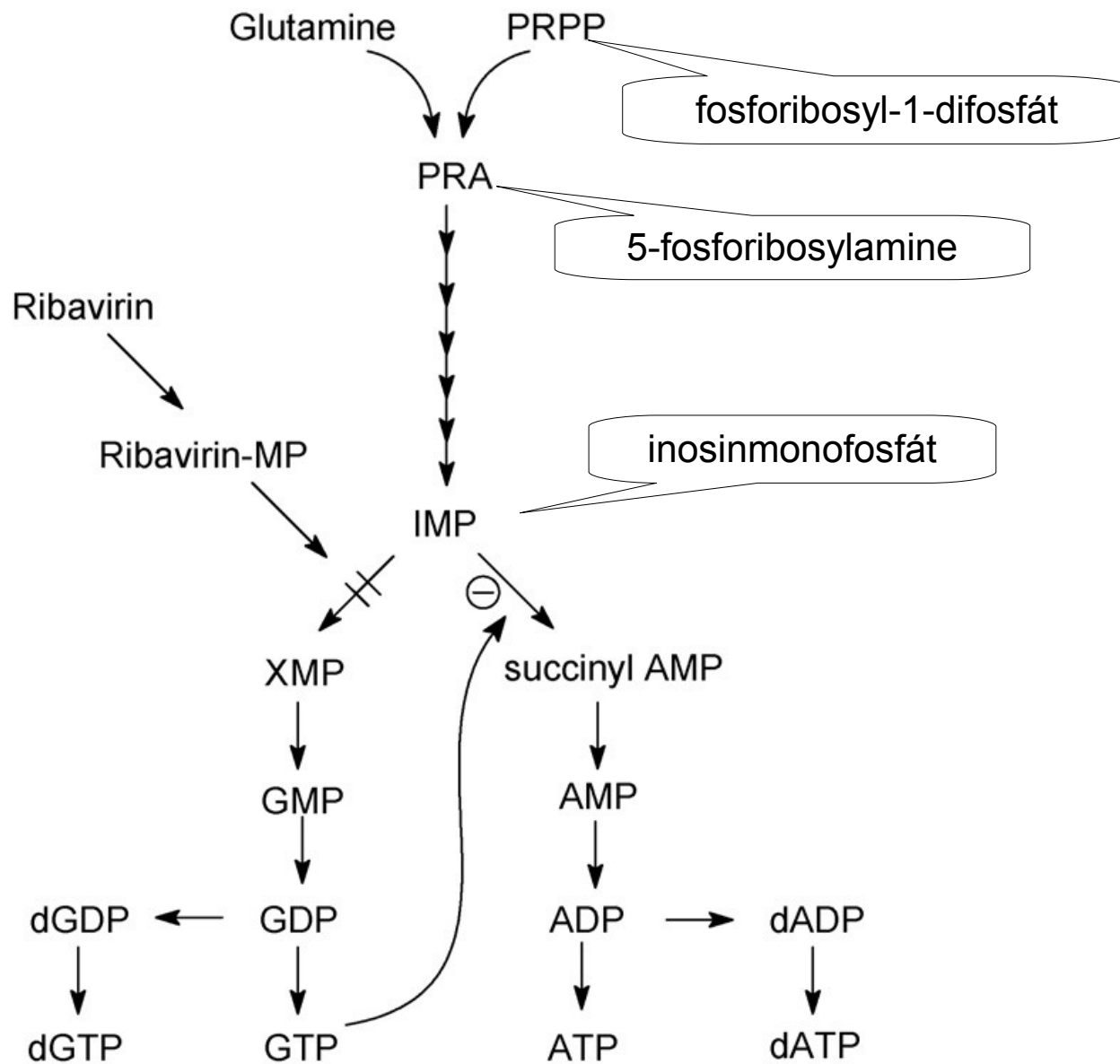
X = NH

viramidin

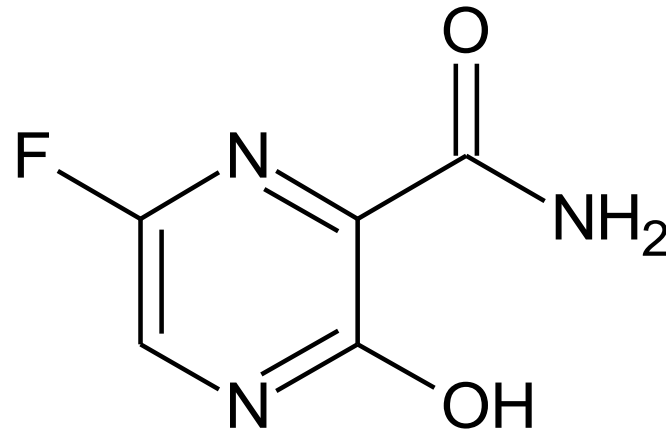
syn. **taribavirin** [USAN]

- proléčivo, nižší toxicita (hemolýza), klinické zkoušení 3. fáze na HCV ukončeno

1. mechanismus účinku ribavirinu



Inhibitory replikace RNA virů



favipiravir

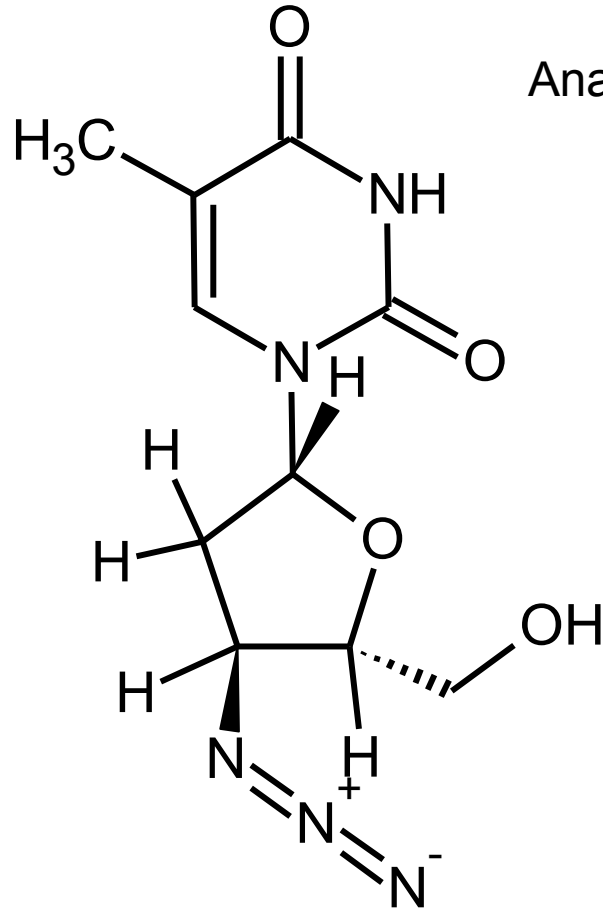
5-fluor-3-hydroxypyrazin-2-karboxamid

T-705

- široké spektrum vč. chřipky A, B, C
- klinické testování I. a II. fáze
- MÚ: po vstupu do buňky fosforylace na monofosfát fosforibosyltransferasou a dále na trifosfát buněčnou kinasou; v této formě inhibuje RNA-dependentní RNA-polymerasu
- *in vitro* velmi aktivní proti H5N1 a sezónním chřipkám
- nízká toxicita, žádný cytotoxický efekt

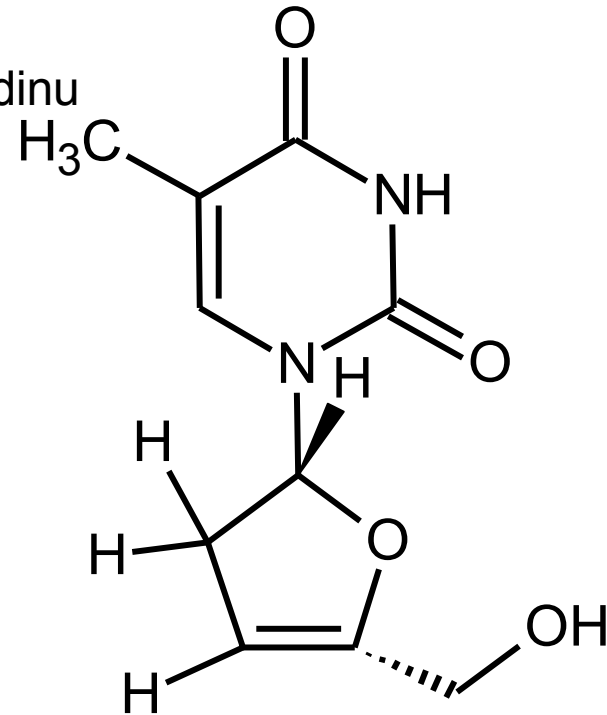
Inhibitory replikace RNA virů
Inhibitory reverzní transkriptasy

- reverzní transkriptasa = RNA-dependentní DNA-polymerasa, objevena v 70. letech Teminem, Mizutanim a Baltimorem u onkovirů
- katalyzuje „zpětný“ přepis virové RNA do DNA u retrovirů



3'-azido-2',3'-dideoxythymidin
zidovudin
azidothymidin, AZT
Retrovir®

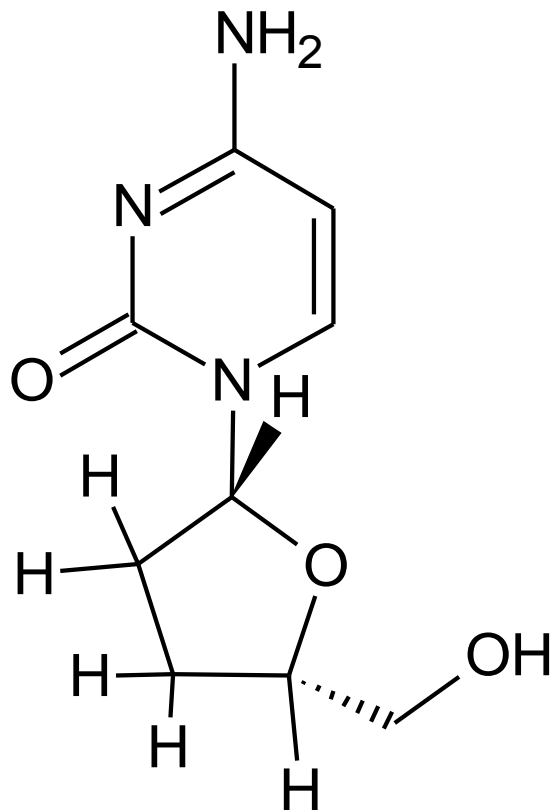
Analoga thymidinu



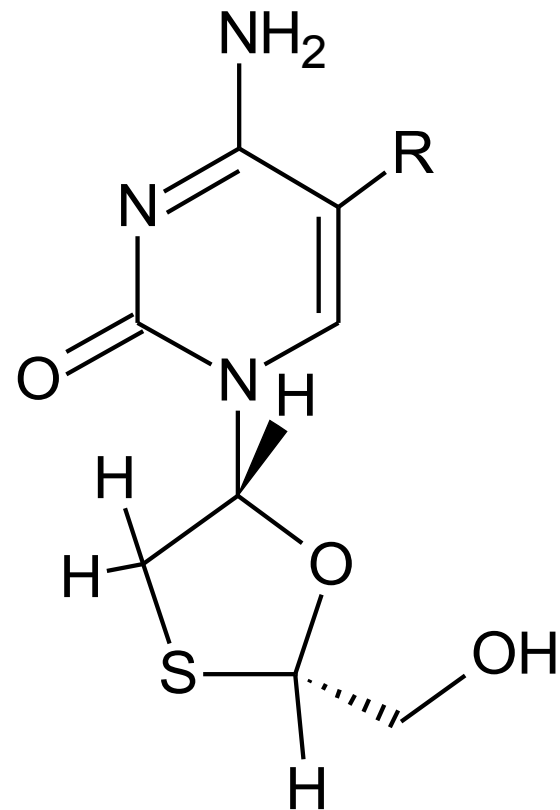
2',3'-didehydro-2',3'-dideoxythymidin
stavudin
Zerit®

•léčba HIV infekcí

Inhibitory reverzní transkriptasy
Analoga cytidinu



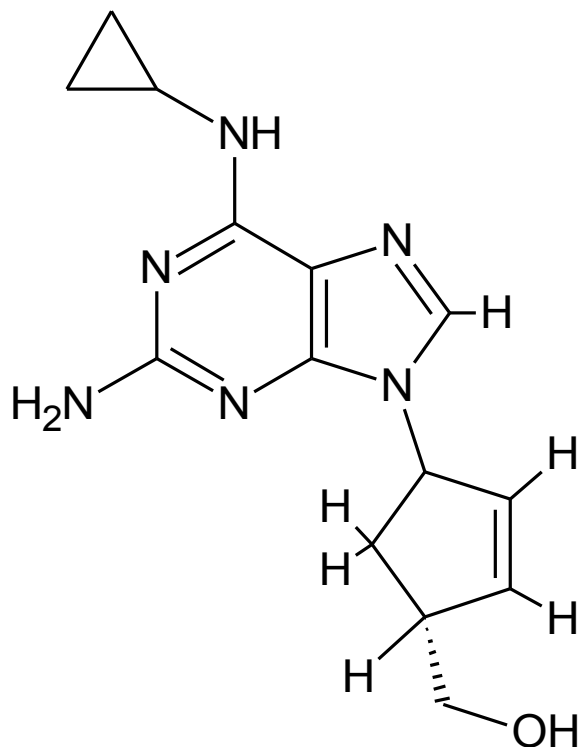
2',3'-dideoxycytidin
zalcitabin
ddC
Hivid[®]



R = -H 2',3'-dideoxy-3'-thiacytidin
lamivudin
3TC
Epivir[®]
R = -F 2',3'-dideoxy-5-fluor-3'-thiacytidin
emtricitabin
Emtriva[®]

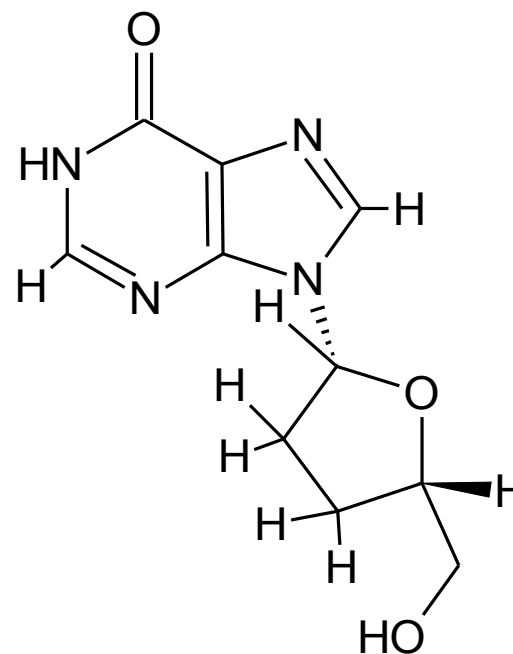
•terapie HIV infekcí

Inhibitory reverzní transkriptasy
Deriváty purinu



{{(1*R*)-4-[2-amino-6-(cyklopropylamino)-9*H*-
purin-9-yl]cyklopent-2-en-1-yl}methanol

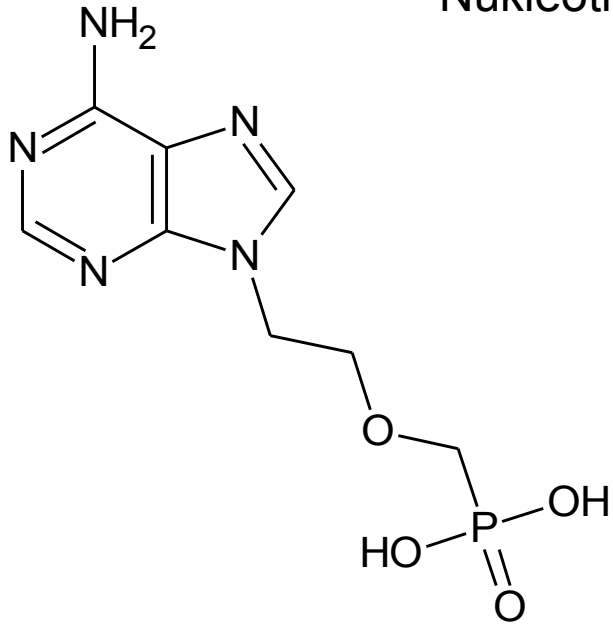
abakavir
ABC
Ziagen[®]



2',3'-didehydroinosin

didanosin
ddl
Videx[®]

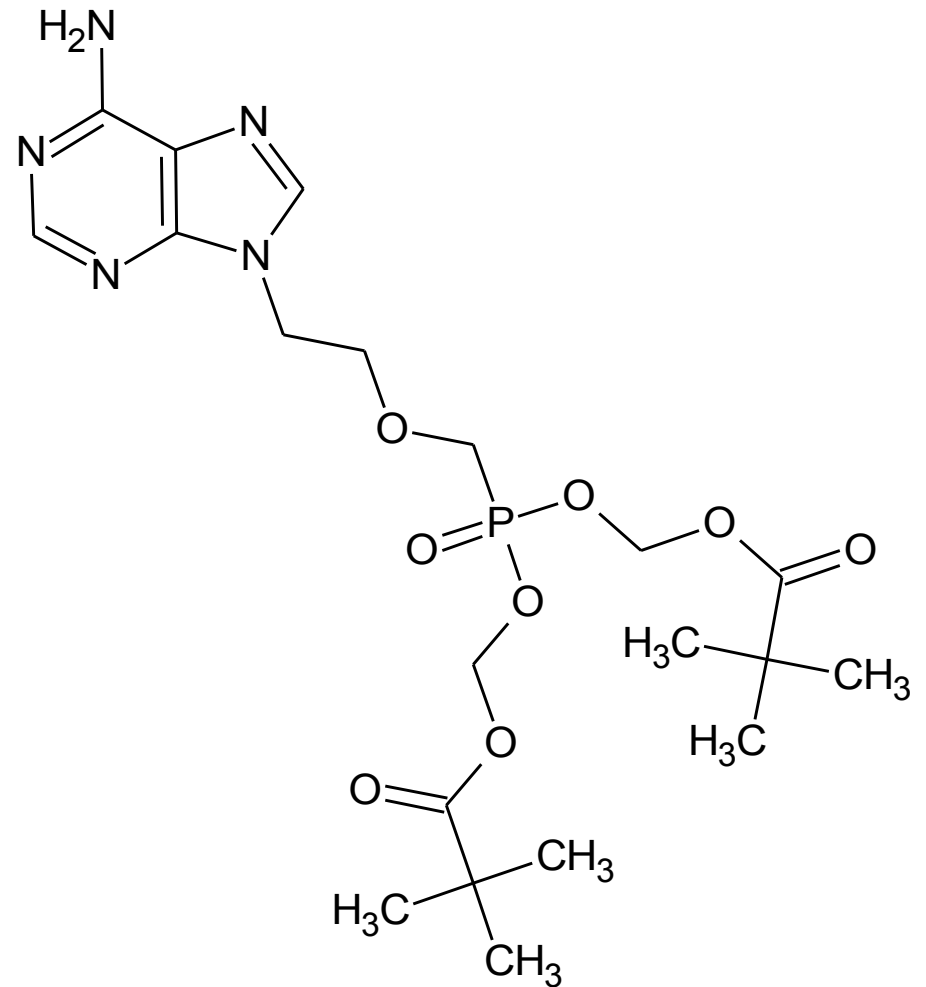
Nukleotidové inhibitory reverzní transkriptasy



9-(fosfonylmethoxyethyl)adenin

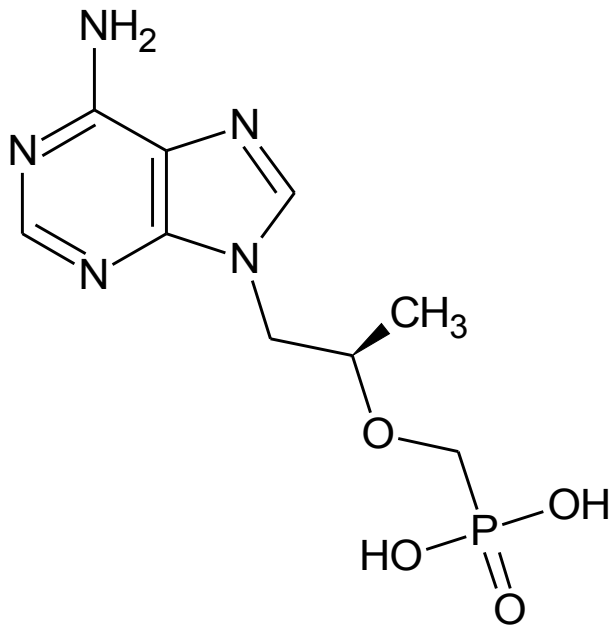
adefovir

- původně vyvíjen proti HIV, v potřebných dávkách však nefrotoxický
- terapie HBV

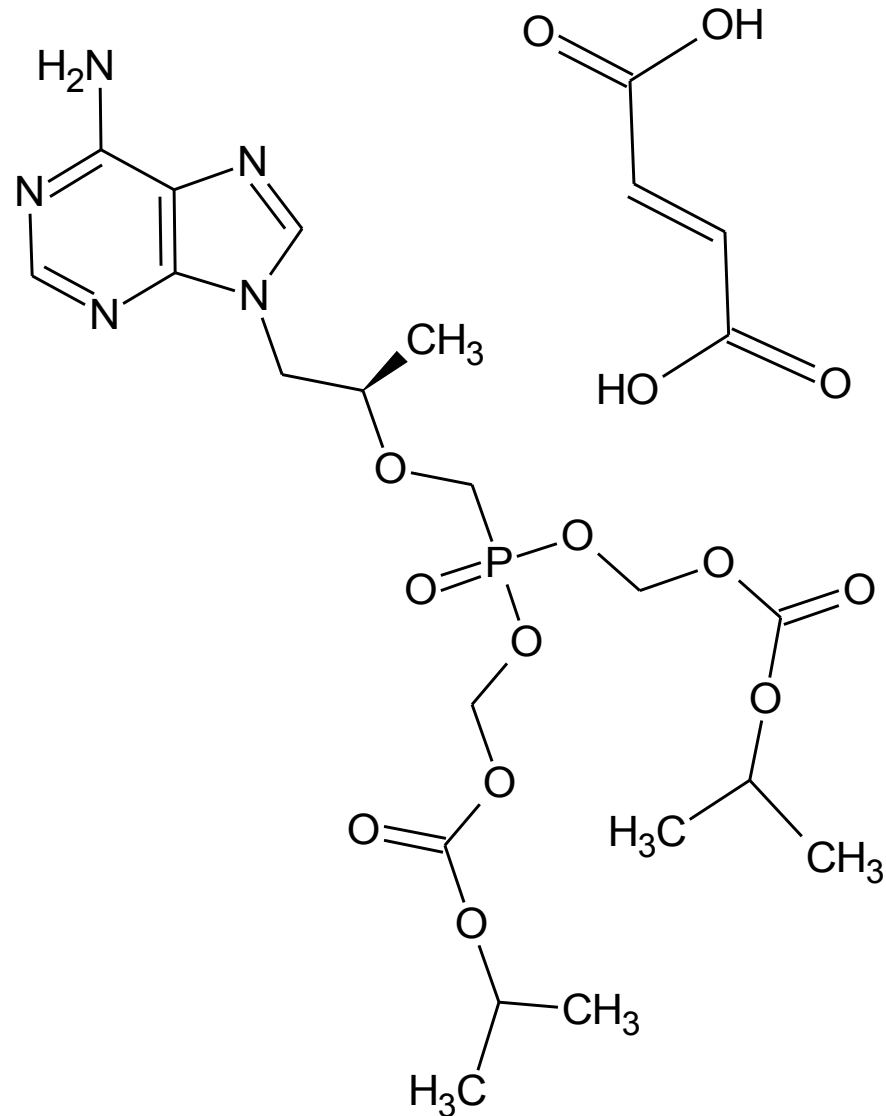


adefovir dipivoxil

Nukleotidové inhibitory reverzní transkriptasy



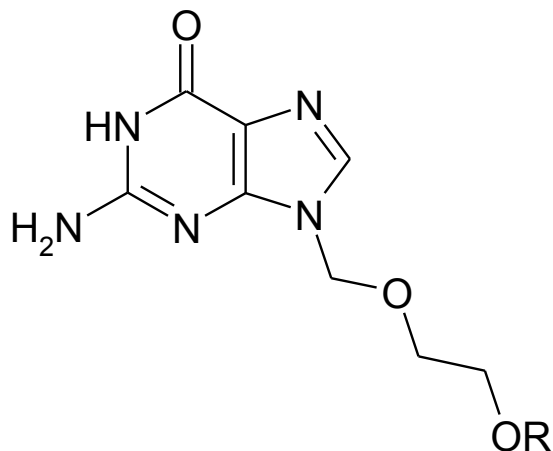
(R)-9-[(2-fosfonylethoxy)propyl]adenin
tenofovir
•proti HIV



•**tenofovir disoproxil fumarát**
Viread® tbl., Truvada® cps. (+ emtricitabin)

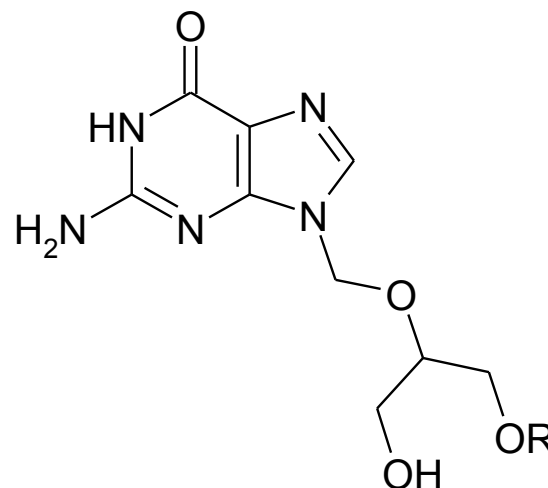
Inhibitory DNA polymerasy herpetických virů

- DNA polymerasa čeledi *Herpesviridae* dvoujednotková; katalytická podjednotka UL 54 +přídavný protein UL 44



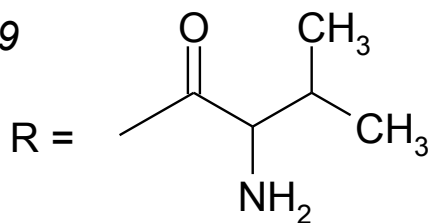
aciclovir

Aciclovirum ČL 2009



ganciklovir

R = -H

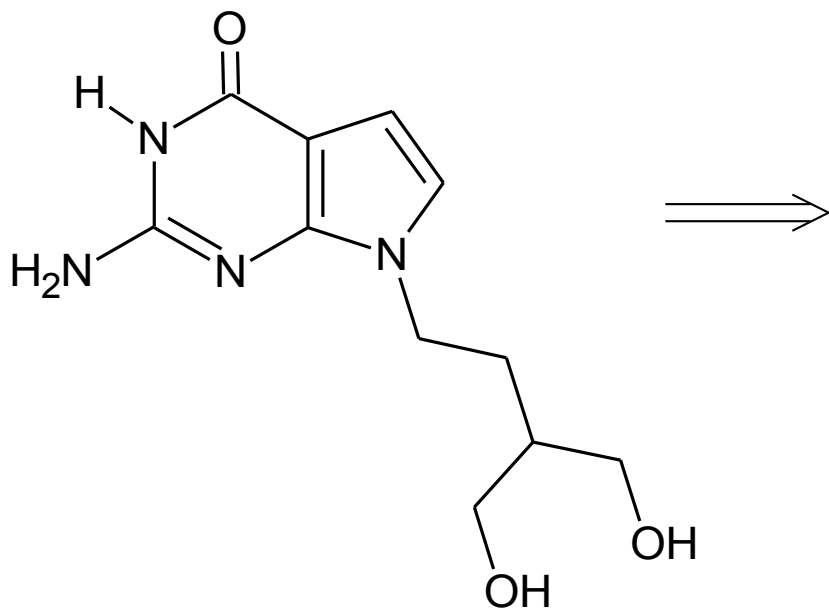


valaciclovir

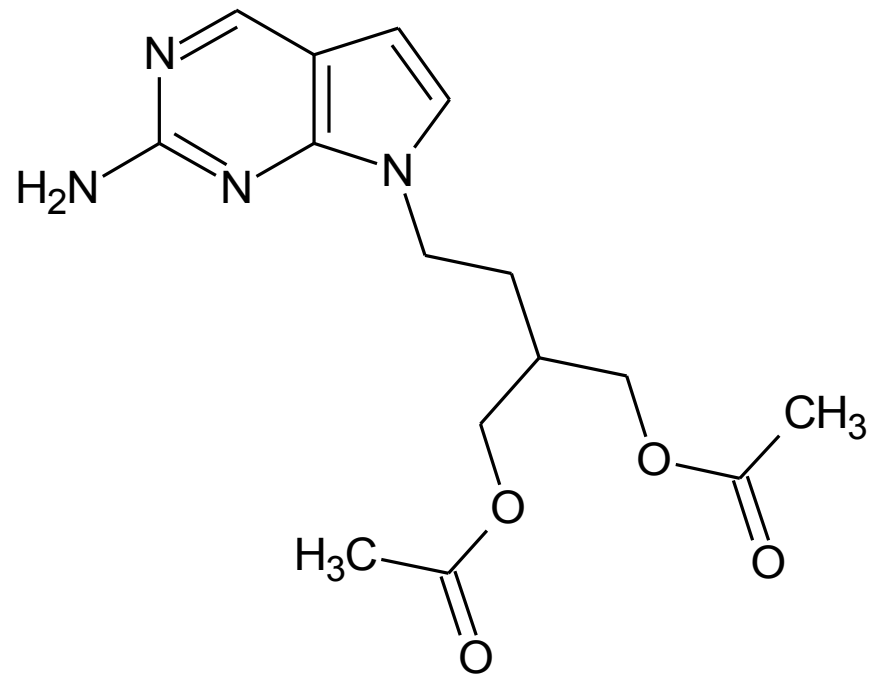
valganciklovir

- analoga nukleosidů, deriváty guaninu
- herpetické infekce včetně HCMV
- proléčiva – estery s valinem mají lepší biologickou dostupnost

Inhibitory DNA polymerasy herpetických virů

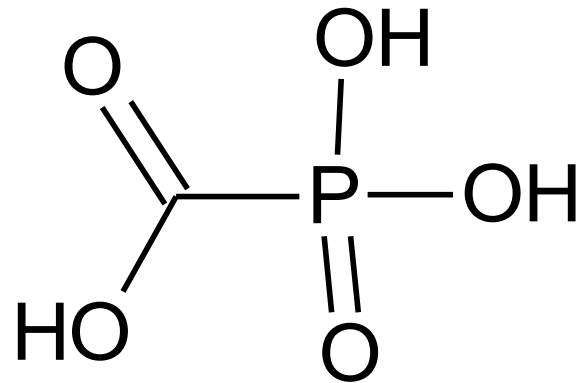


penciklovir



famciclovir

Inhibitory DNA polymerasy herpetických virů



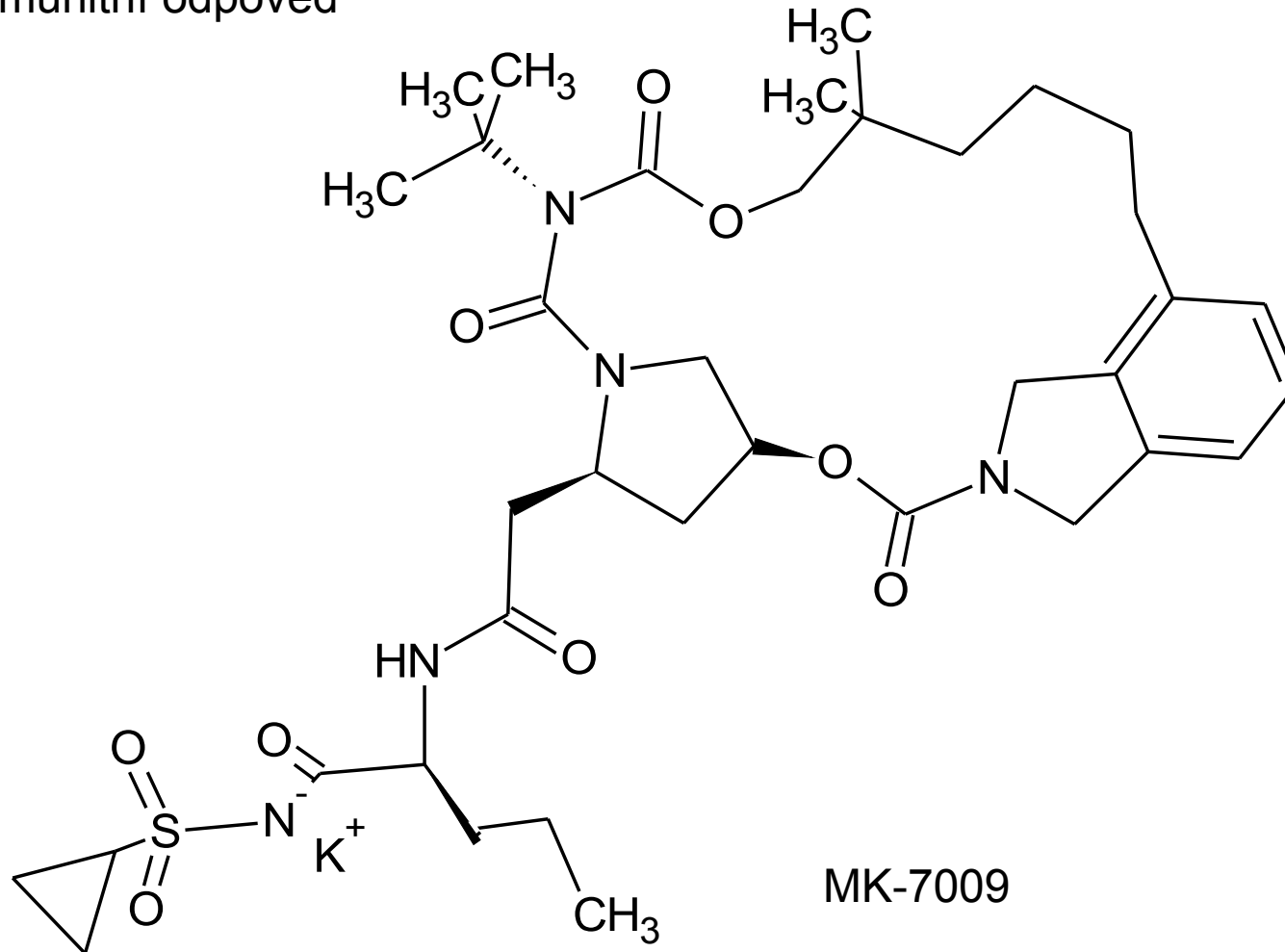
foskarnet

Foscarnetum natricum hexahydricum ČL 2009

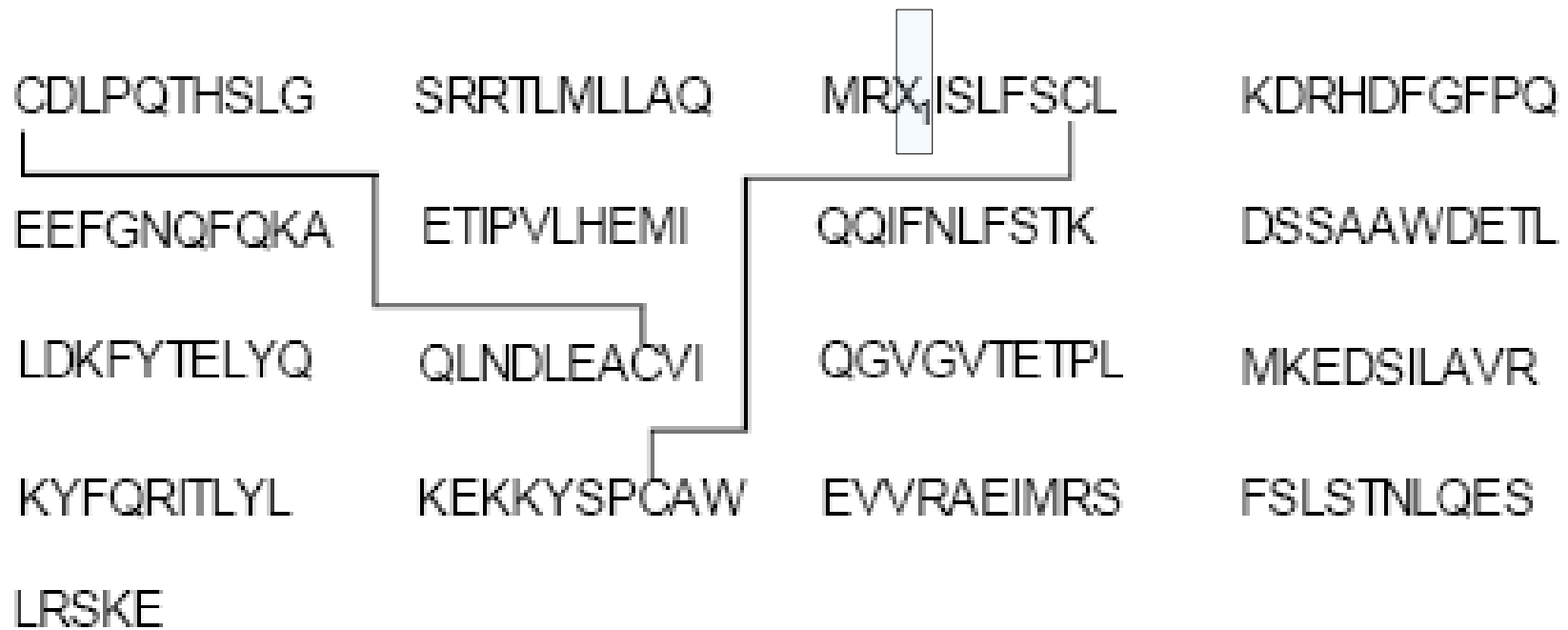
- CMV retinitis, další herpesviry, HIV
- MÚ: inhibuje virovou DNA polymerasu vazbou na vazebné místo pro difosfát a blokováním odštěpení difosfátu z trifosfátu terminálního nukleosidu, přidaného k rostoucímu řetězci DNA
- blokuje i reverzní transkriptasu

Inhibitory HCV NS3 proteasy

- hepatitida C: dle odhadů infikováno 2 – 15 % svět. populace, dle WHO 1,7.10⁸ lidí (2006)
- 10 – 20 % se s virem vyrovná, zbytek trvalými nosiči, u 10 – 20 % se vyvine cirhóza nebo nádor
- přenos parenterální, sexuální, vertikální (matka→dítě)
- NS3 proteasa** umístěna na N-terminální doméně NS3 proteinu, považována za důležité místo zásahu, je zodpovědná za intramolekulární štěpení na místě NS3/4A a následné procesy
- současně narušuje syntézu interferonového regulačního faktoru 3 (IRF-3) hostitele, čímž snižuje imunitní odpověď



Protilátky



interferon α_2

Interferoni alfa-2 solutio concentrata ČL 2005

X1 = Lys α_{2a}

X1 = Arg α_{2b}

- protivirová aktivita v průběhu syntézy virové RNA a bílkoviny
- antiproliferační aktivita
- výroba rekombinantní technikou na bakteriích
- též pegylovaný: peginterferon alfa-2a (Pegasys[®]) - na N-konci N², N⁶-dikarboxy-Lys esterifikovaný PEG-monomethyletherem