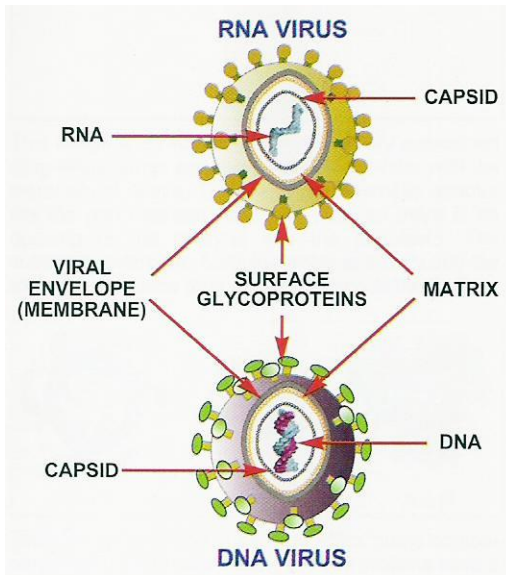
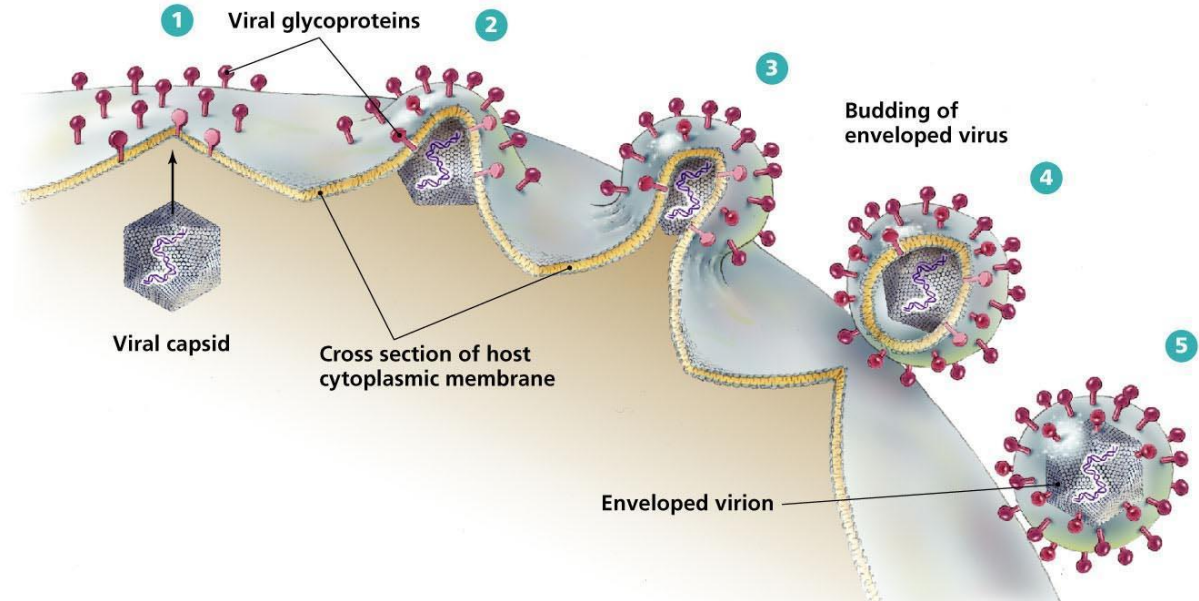




# Leki przeciwwirusowe

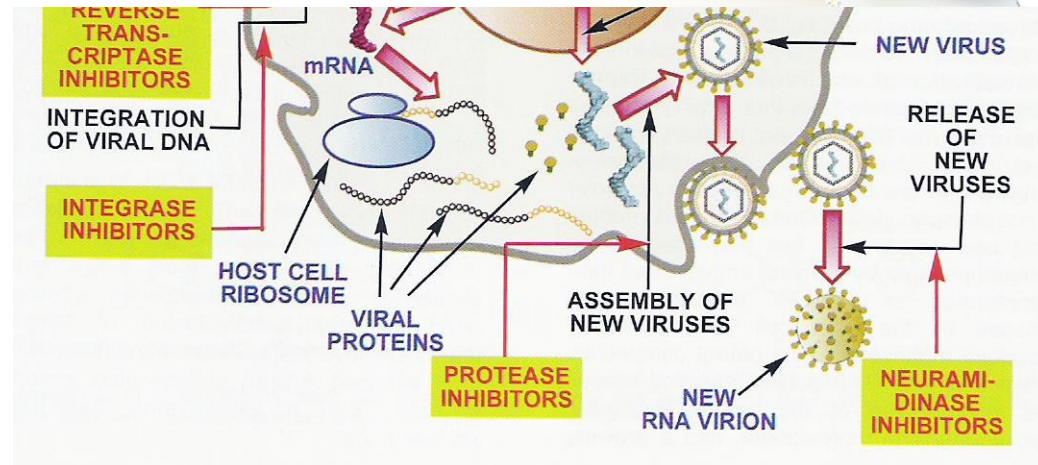
# Budowa i działanie wirusów

**Wirusy RNA: grypa, rotawirus, SARS, wir. zap. wątroby A i C, Ebola, HIV**

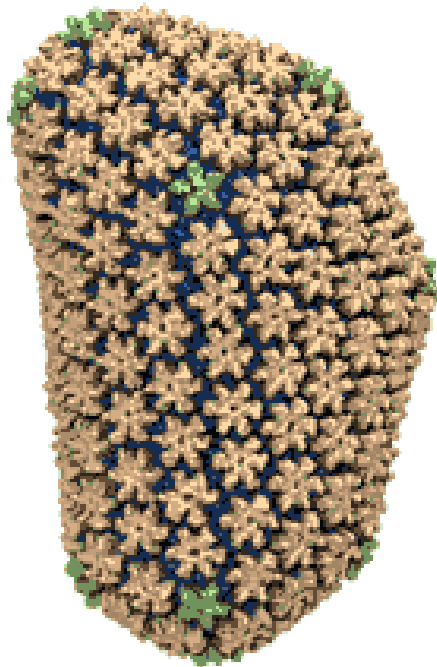


**Wirusy DNA:**

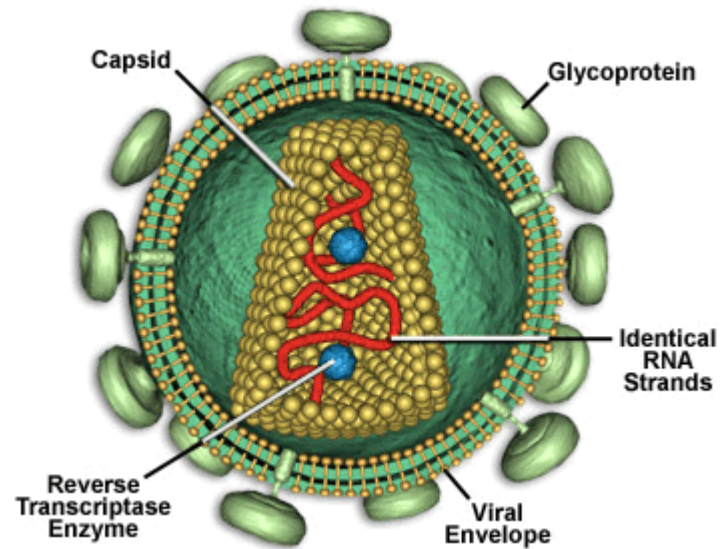
- ospa prawdziwa (smallpox),
- ospa wietrzna (chickenpox),
- opryszczka (herpes),
- wirusowe zapalenie wątroby typu B
- parwowirus (bez otoczki lipidowej)



# Budowa wirusa HIV

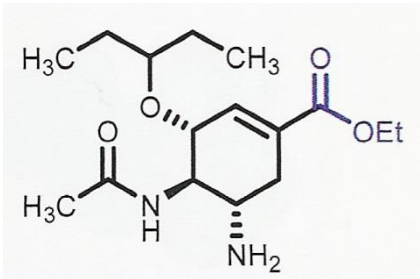


Human Immunodeficiency Virus (HIV) Anatomy

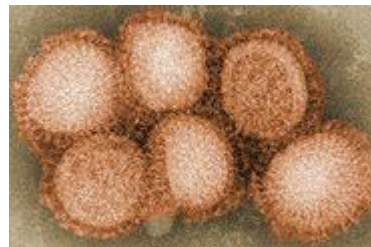


# Oseltamivir (Tamiflu™)

Inhibitor neuraminidazy II generacji, wirus grypy typu A (ptasia grypa np. H5N1) i B

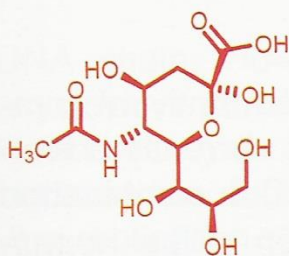


**Oseltamivir, prolek**

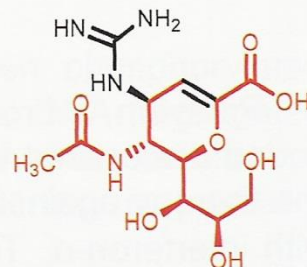


**Wirusy grypy**

Lek I-gen. Zanamivir (Relenza™), mógł być podawany tylko wziewnie

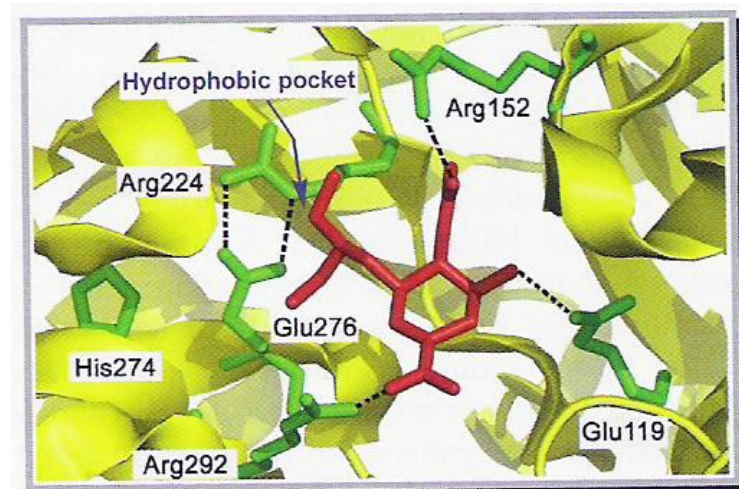


**Sialic acid**



**Zanamivir (Relenza™)**

Neuraminidaza przecina kwas sialowy, który łączy nowo utworzone wirusy z błoną zainfekowanej komórki.

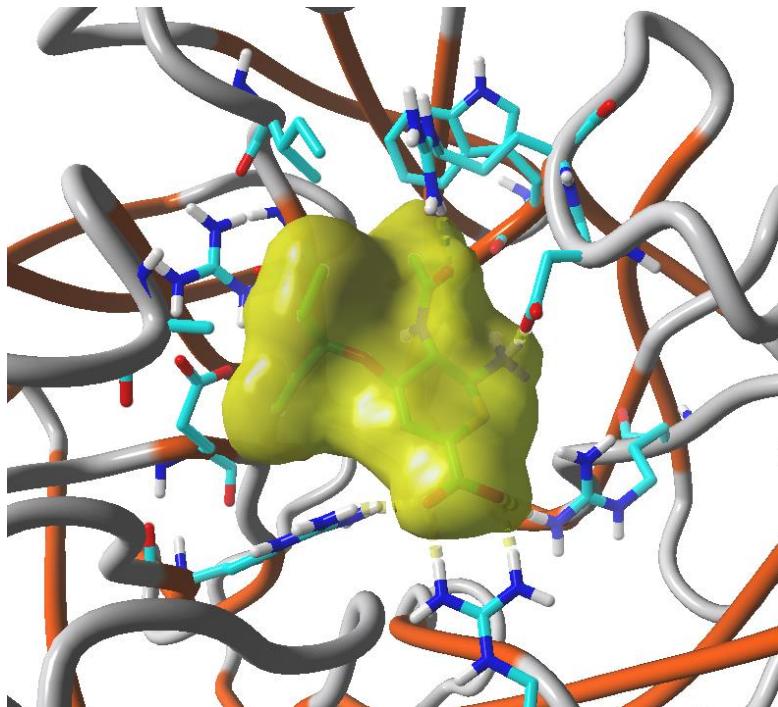


1. *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 681-690; 2. *Future Virology* 2006, 1, 577-586; 3. *Nature* 2006, 443, 45-49 (2HT8); Refs. p. 177

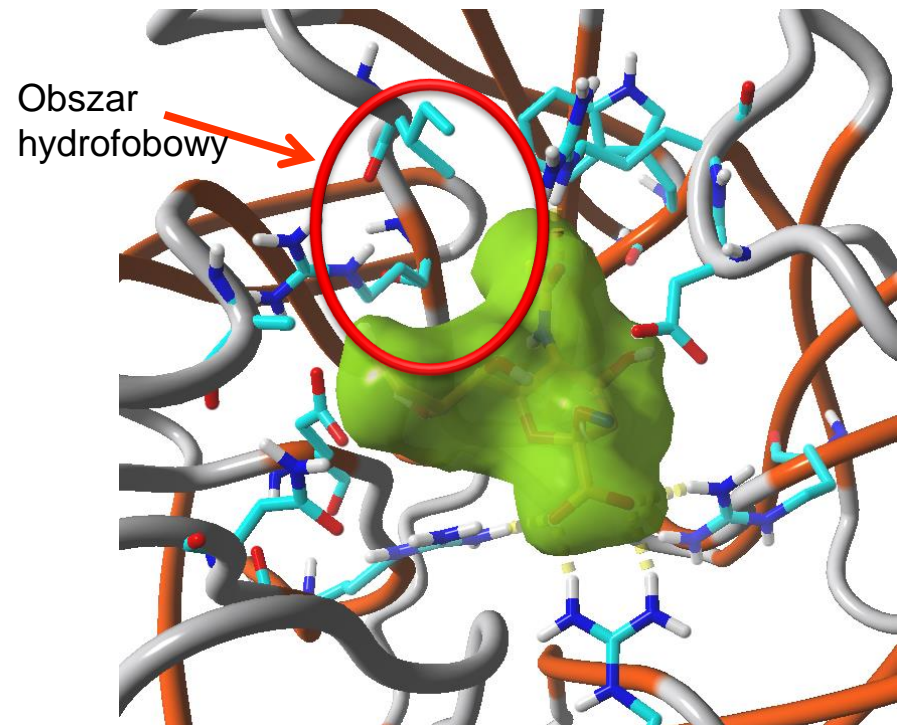
**Struktura kompleksu oseltamivir-neuraminidaza wirusa grypy H5N1, odporne szczepy mają mutacje Arg292Lys i His274Tyr zmniejszające wiązanie leku.**



# Analiza oddziaływań w kompleksie oseltamivir (tamiflu) - neuramidaza wirusa grypy H5N1



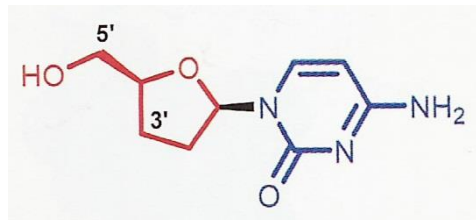
Tamiflu



Kwas sialowy  
- substrat

# Zalcytabina

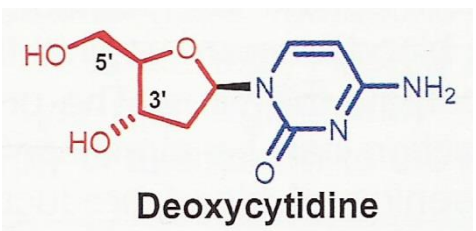
Inhibitor odwrotnej transkryptazy, wirus HIV (AIDS – zespół nabytego niedoboru odporności)



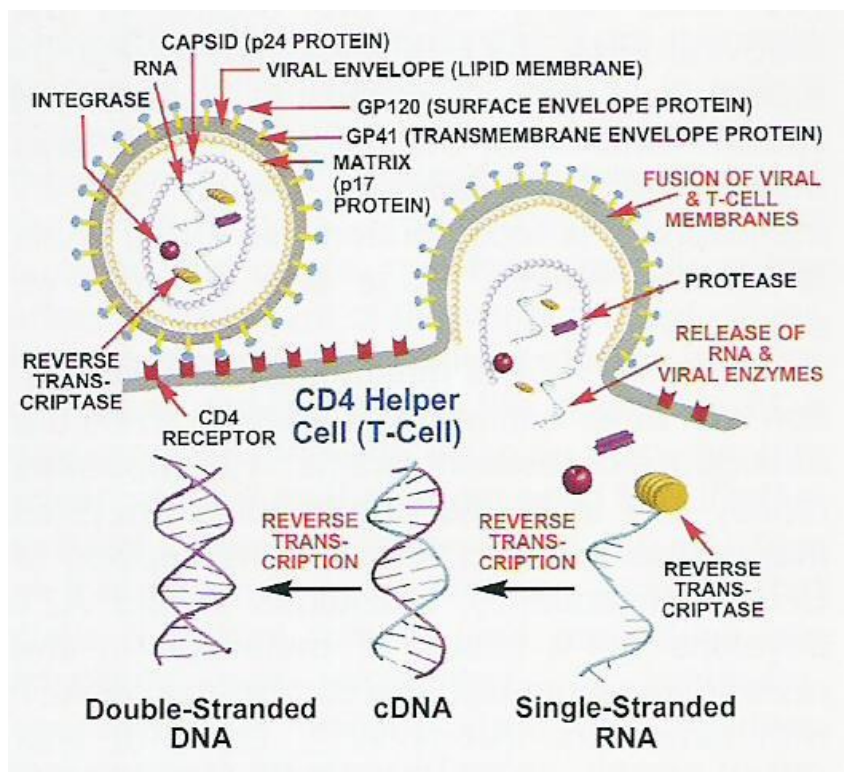
**Zalcitabine**

Pochodna cytozyny, prolek, przekształcany do 5'-trifosforanu

Brak -OH przy 3' powoduje zatrzymanie syntezy DNA



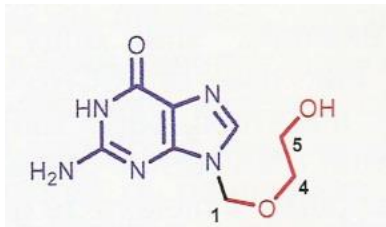
**Deoxycytidine**



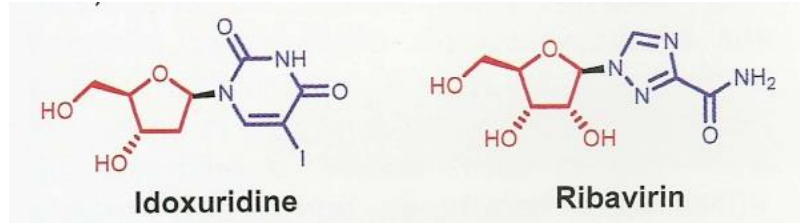
**Schemat działania wirusa HIV w limfocytach T (komórki odpornościowe)**

# Acyklowir (Zovirax™)

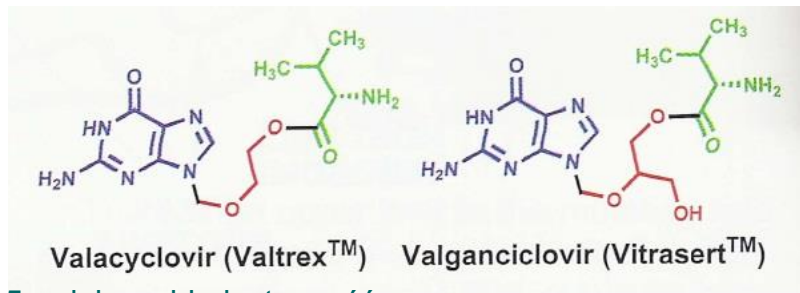
Przeciwno wirusowi Herpes (opryszczka, ospa wietrzna)



Struktura molekularna, pochodna guaniny, prolek

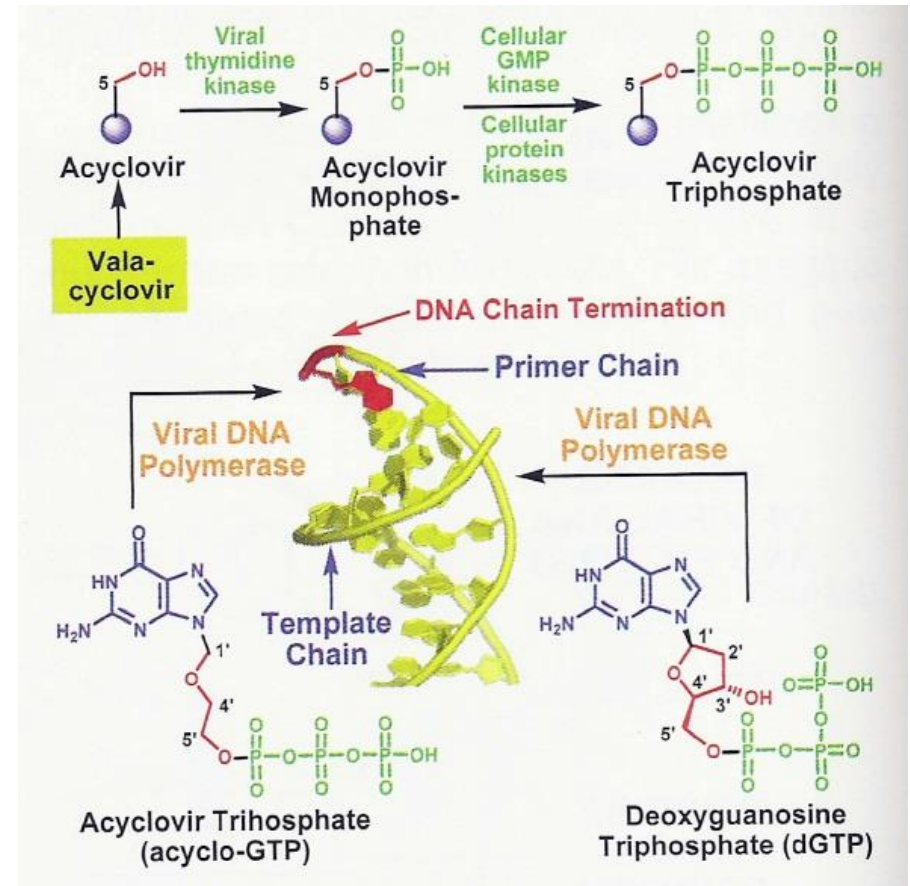


Wcześniejsze struktury



5x większa biodostępność

Pochodne proleki (z waliną)

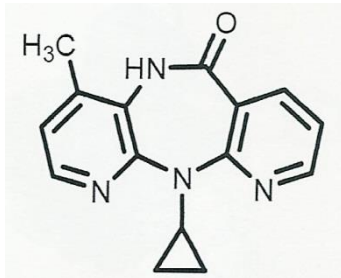


Działanie leku



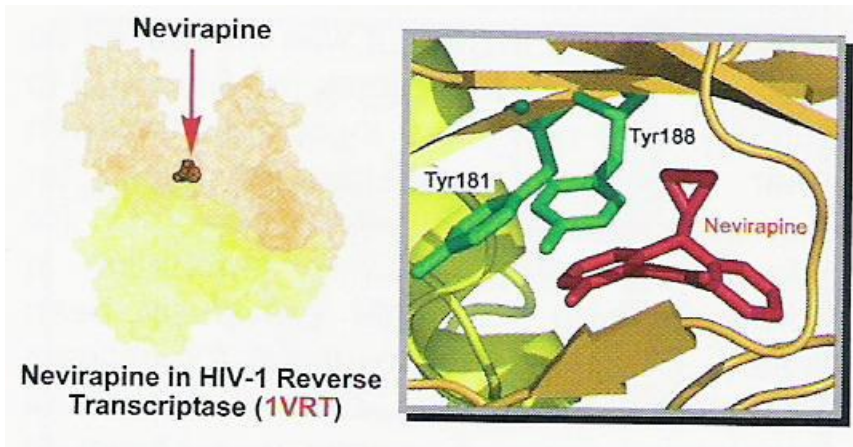
# Newirapina

nienukleozydowy inhibitor I-generacji odwrotna transkryptaza (RT) wirusa HIV (AIDS),



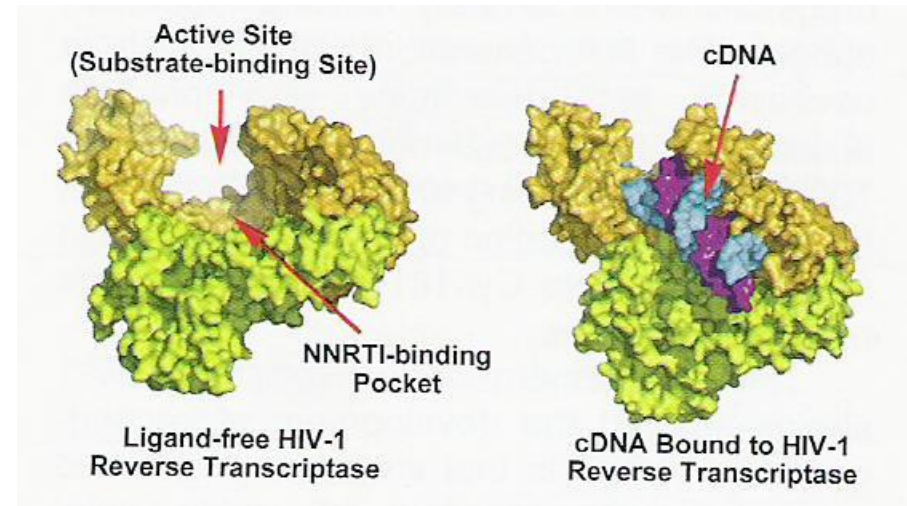
**Nevirapine**

Blokuje HIV-1 RT ale nie HIV-2 RT



**Oddziaływanie  $\pi$ - $\pi$  z Tyr181 i 188**

Pojedyncza mutacja tych reszt zapobiega wiązaniu leku.



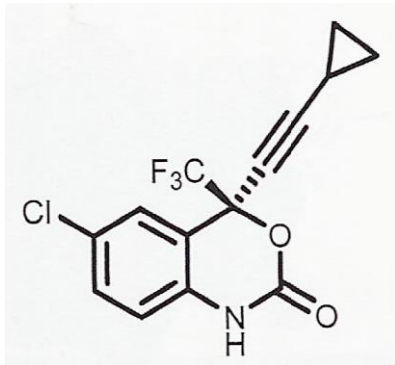
Nie wiąże się w miejscu aktywnym enzymu ale w pobocznym (allosterycznym) modyfikując kształt miejsca aktywnego (położone w odległości 1 nm od miejsca aktywnego).

RT ma wysoki poziom błędów kopiowania → duża ilość mutacji → duża szybkość uzyskiwania leko-oporności.



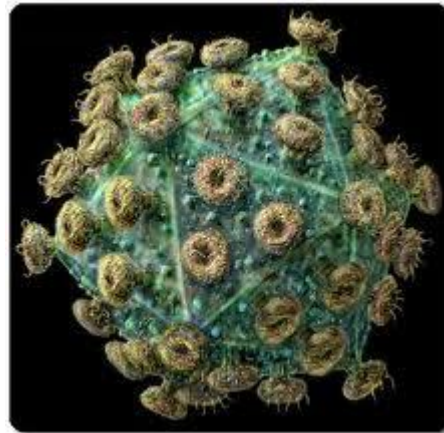
# Efavirenz

nienukleozydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy (RT) II-generacji,  
wirus HIV (AIDS)

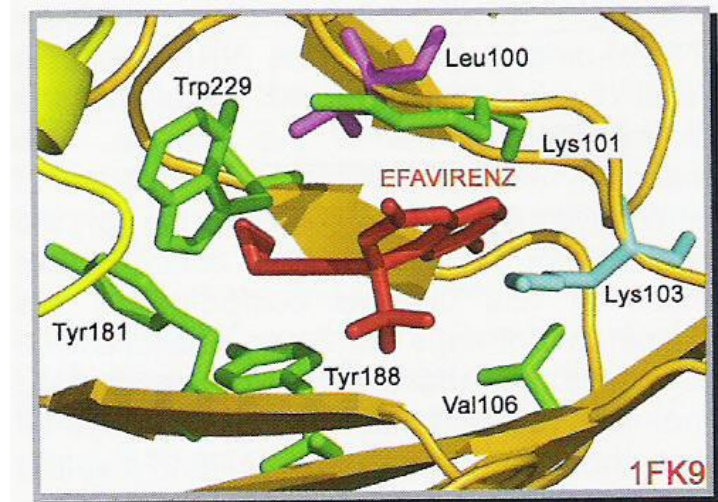


**Efavirenz**

Odporny na pojedyncze mutacje RT  
– możliwość dłuższego stosowania.  
Wystarcza jedna dawka dziennie.



**Model wirusa HIV**



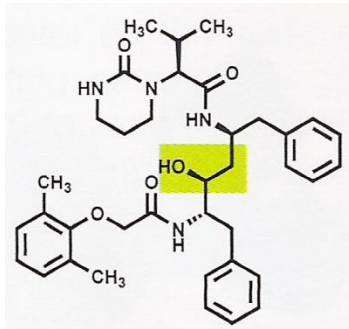
1. *Drugs* 2006, 66, 1501-1512; 2. *Structure (London)* 2000, 8, 1089-1094. (1FK9); Refs. p. 177

**Nie wiąże się do Tyr181 i Tyr188.**

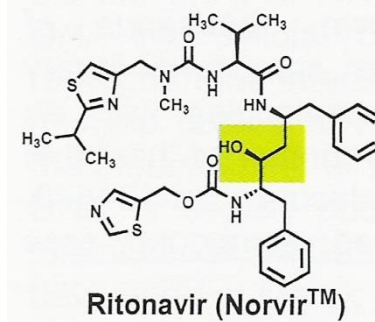
**Dopiero dwie równoczesne mutacje  
Lys103Arg i Leu100Ile powodują powstanie  
oporności na lek.**

# Lopinavir + Ritonavir (Kaletra™)

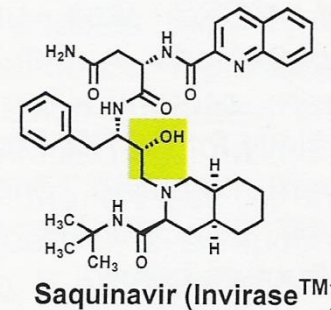
Inhibitor proteazy wirusa HIV



**Lopinavir**

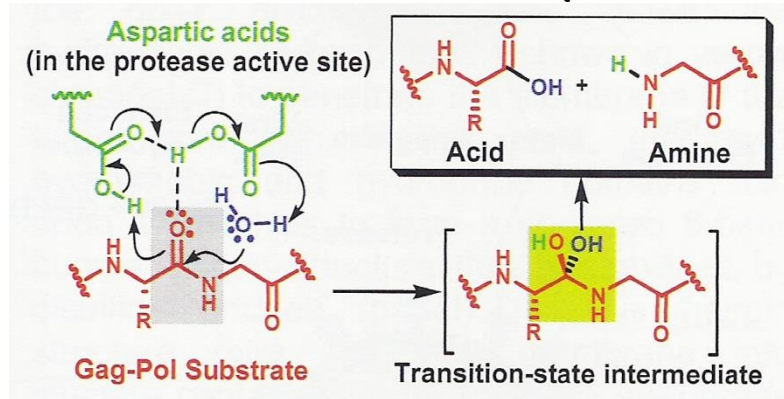


Blokuje cytochrom P450-3A4, który metabolizuje lopinavir w wątrobie.



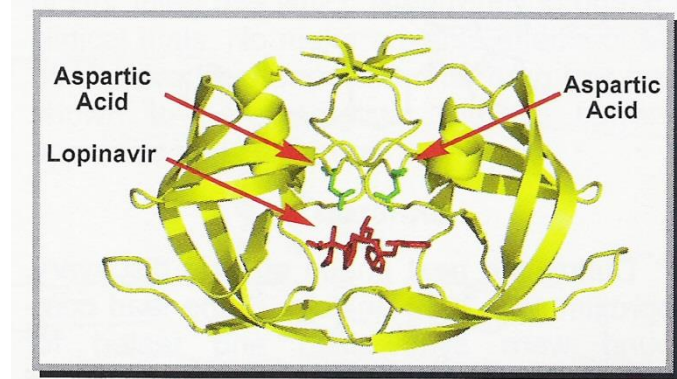
**Saquinavir (Invirase™)**

Pierwszy inhibitor proteazy. Analog stanu przejściowego



**Mechanizm cięcia w proteazie.**

Proteoliza prowadzi do powstania białek wirusa: RT, proteazy i integrazy

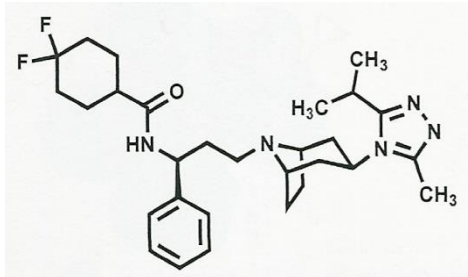


**Miejsce wiążące lek w proteazie.**

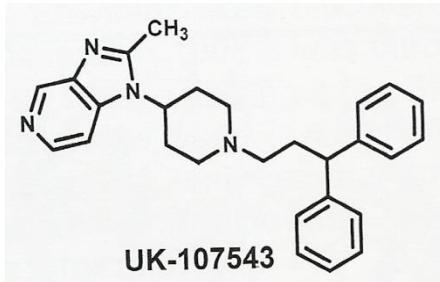
Skryształizowana przez A. Włodawera (NIH)

# UK-427857 (Maraviroc™)

Antagonista receptora CCR5 do wejścia wirusa HIV-1



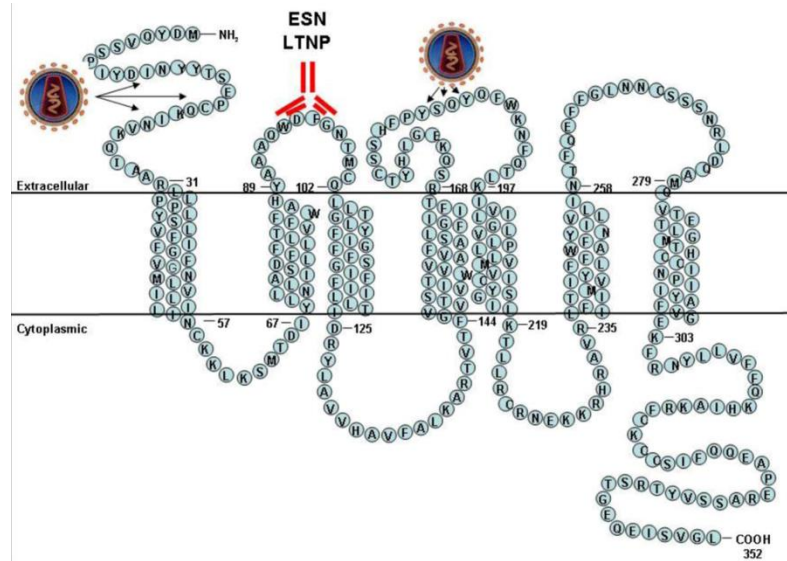
UK-427857 (0.22 nM)



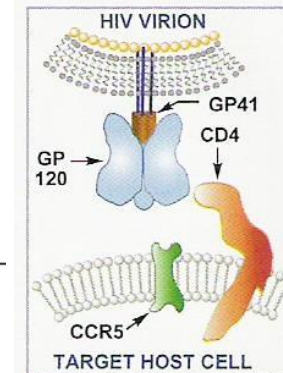
UK-107543

Związek wiodący (*lead*)

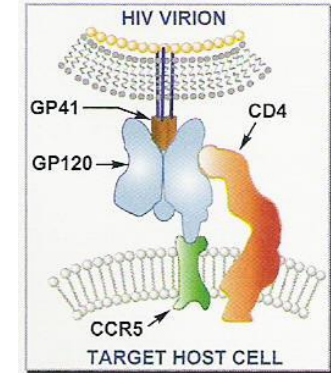
- Wybrany w badaniach przesiewowych (*screening*) wielu tysięcy związków
- Synteza analogów (ok. 1000)



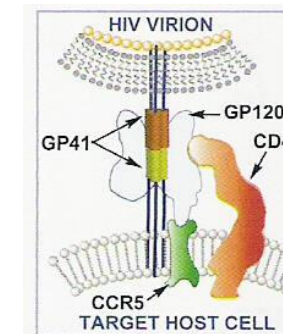
- Naturalna delecja 32bp CCR5 $\Delta$ 32 w ECL2 chroni przed HIV (receptor jest niefunkcyjalny). W późniejszych stadiach HIV działa przez receptor CXCR4.



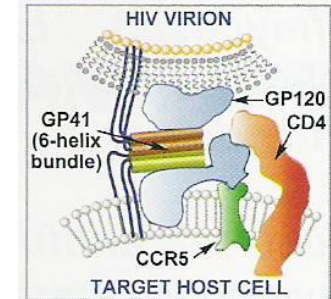
Panel A: Approach of the HIV virion to the surface of the target host cell.



Panel B: HIV glycoprotein gp120 binds to the CD4 and CCR5 receptors



Panel C: The hydrophobic fusion domain of gp41 penetrates the membrane of the target host cell.



Panel D: The hydrophobic and hydrophilic domains of gp41 fold over each other to form a 6-helix bundle hairpin.



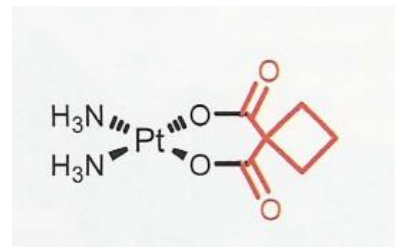
# Leki przeciwnowotworowe

- Wiązanie z DNA
- Stabilizacja mikrotubul
- Modulatory/antagoniści receptorów hormonalnych
- Inhibitory kinaz
- Inhibitory proteasomu

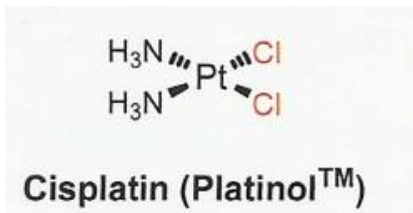


# Karboplatyna

stosowana obecnie przeciwko zaawansowanym nowotworom głowy i płuc

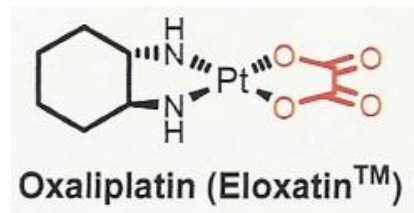


Struktura molekularna



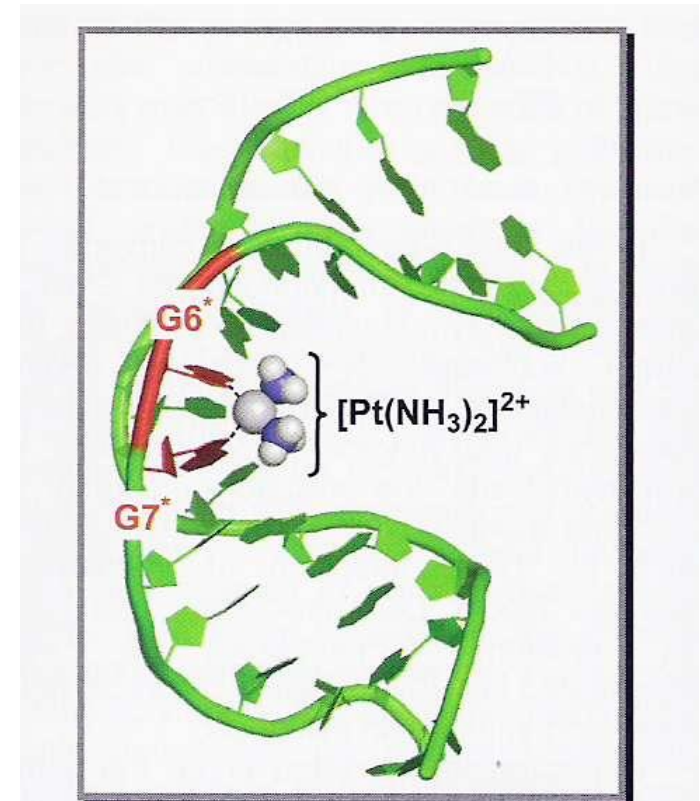
Cisplatin (Platinol™)

Lek wcześniejszy (dużo efektów ubocznych (uszkodzenia nerek, komórek nerwowych, wypadanie włosów, wymioty)



Oxaliplatin (Eloxatin™)

Lek późniejszy (stosowany razem z fluorouracylem)

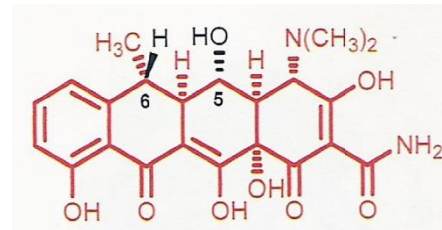
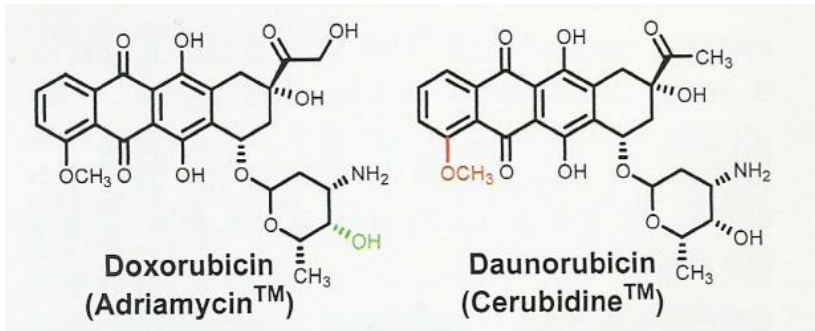


Struktura NMR

Kation *cis*-platyny (PDB id: 1A84)  
YASARA SCE (carboplatin)

# Doksorubicyna

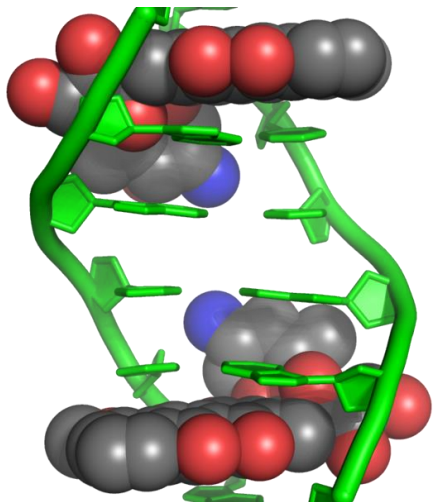
Lek przeciwnowotworowy z bakterii *Streptomyces peucetius*



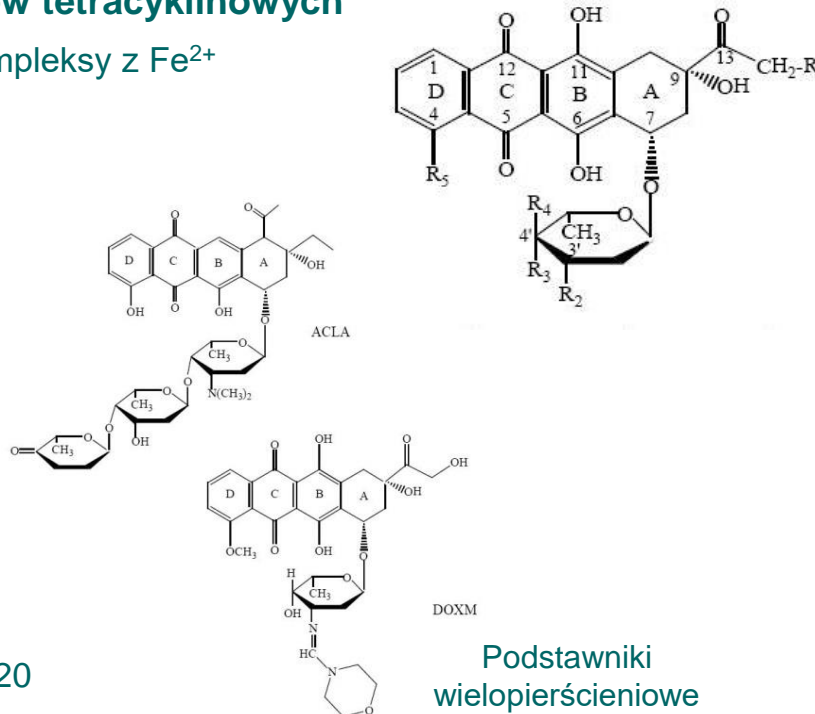
Antybiotyk doksycyklina

Podobieństwo do antybiotyków tetracyklinowych

Kardiotoksyczność, tworzą kompleksy z Fe<sup>2+</sup>

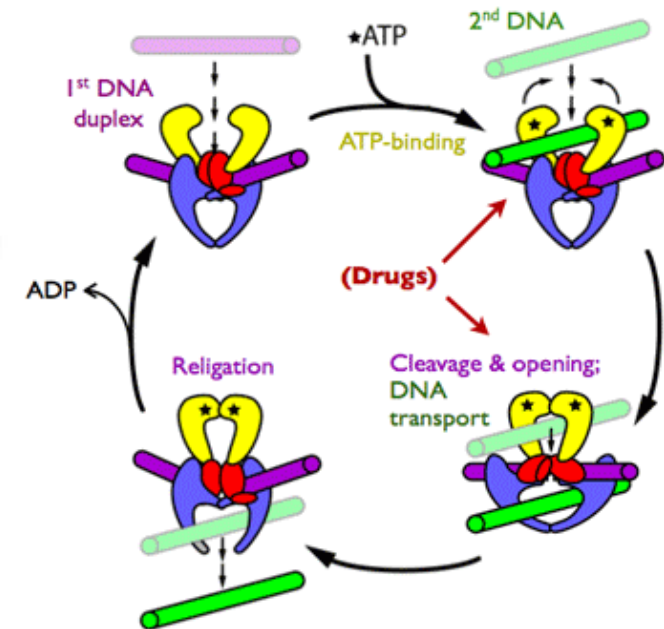


Interkalacja do DNA, PDB id: 1P20



Podstawniki wielopierścieniowe

Działanie na topoiizomerazę II



Topoiizomeraza II łączy obie nici DNA – zmiana liczby superskrętoń DNA

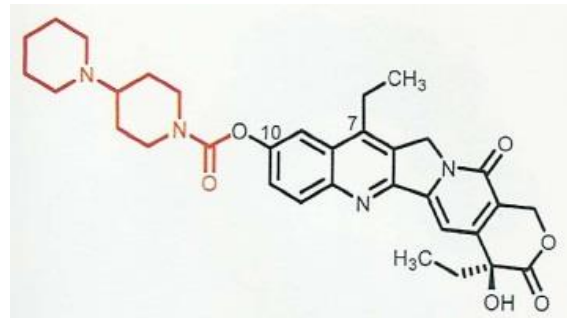
→ doksorubicyna sce

# Irynotekan

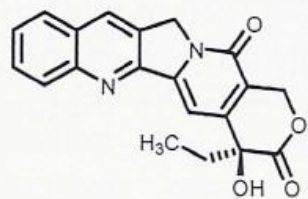
głównie przeciwko nowotworowi jelita grubego



"Happy tree" xi shu (喜树)



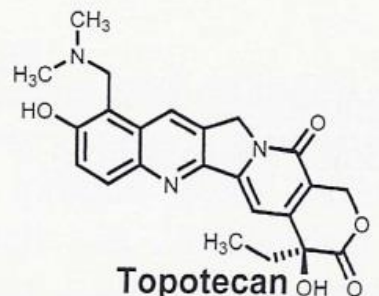
Struktura molekularna - prolek



**Camptothecin**

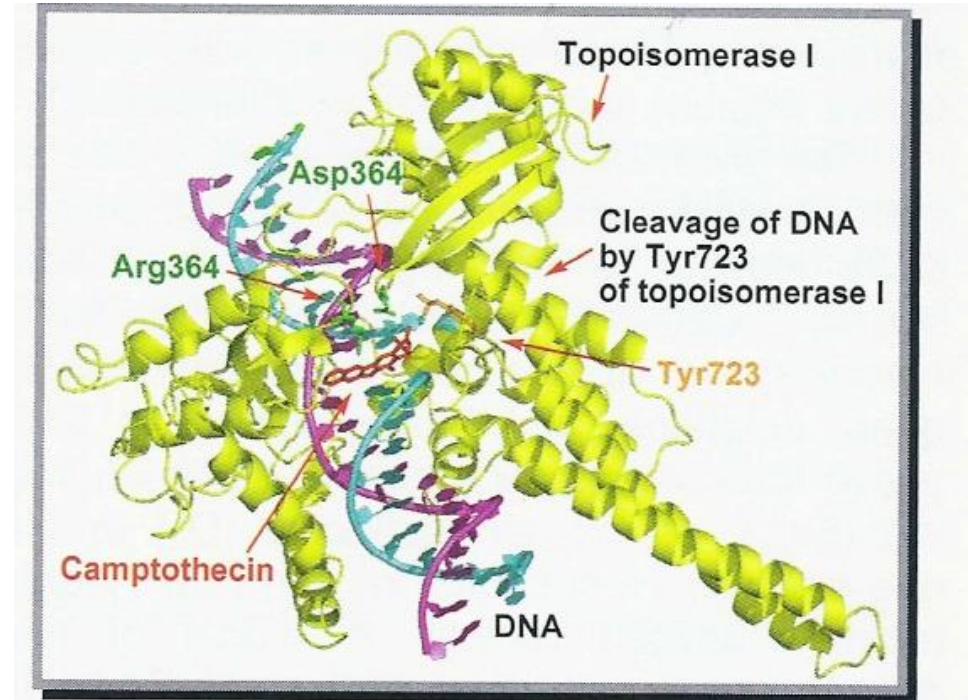
Substancja naturalna  
wyzolowana z chińskiego  
drzewa *Camptotheca acuminata*

Toksyczny alkaloid,  
nierozp. w wodzie



**Topotecan  
(Hycamtin™)**

Lek pochodny,  
półsyntetyczny  
(przeciwko rakowi płuc)

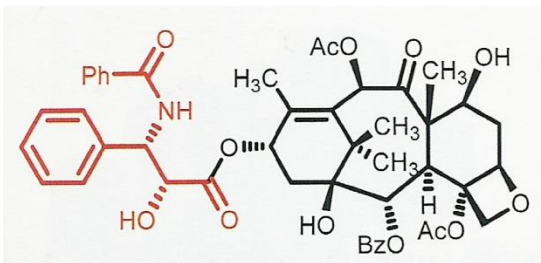


Lek stabilizuje kompleks topoizomerazy I  
podczas replikacji DNA  
(enzym tnie jedną nić i odwija helisę DNA)  
PDB id: 1T8I sce

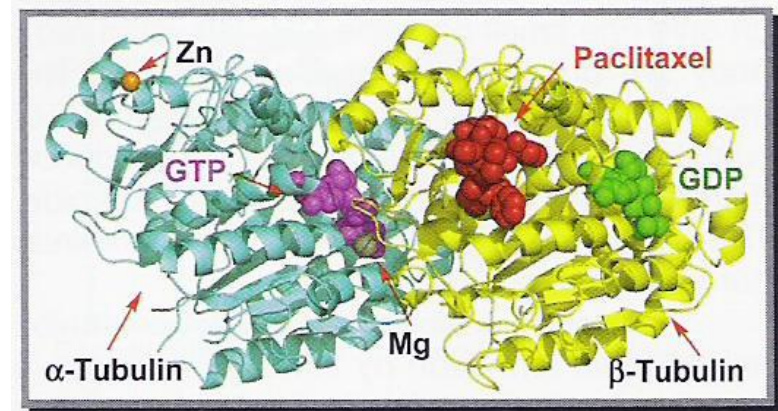


# Paklitaxel (Taksol)

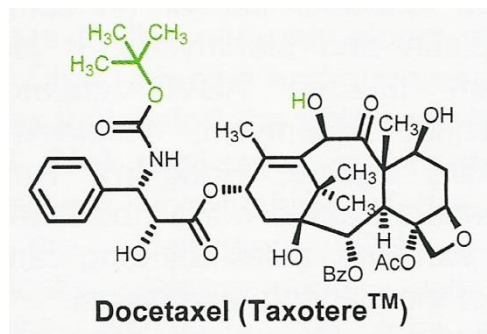
Stabilizator mikrotubul, stosowany przeciwko wielu różnym nowotworom, w tym mięsaka Kaposiego (HIV)



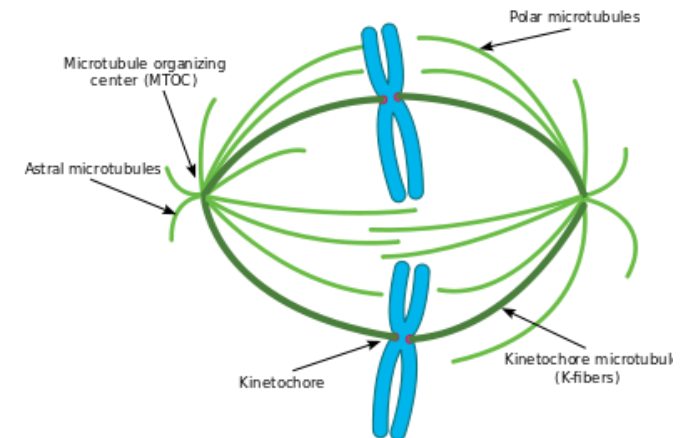
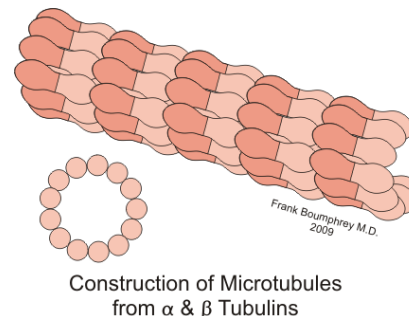
**Paclitaxel – produkt naturalny z kory cisu pacyficznego.**  
Obecnie otrzymywany półsyntetycznie (część czerwona jest dodawana) z cisu himalajskiego



**Stabilizacja mikrotubul prowadzi do zahamowania podziałów komórki (1TUB)**



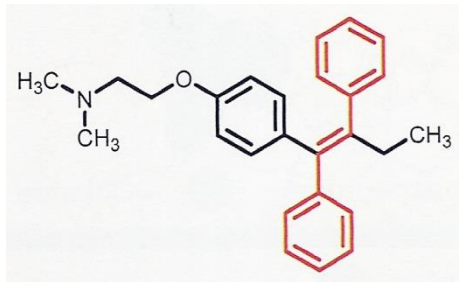
**Przeciwko nowotworom piersi i płuc**



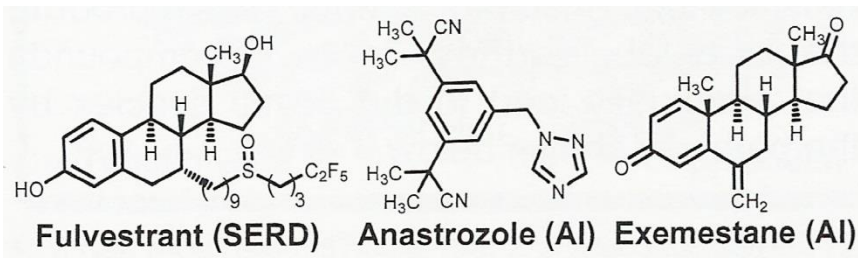


# Tamoksyfen

Modulator receptora estrogenowego, przeciwko rakowi piersi

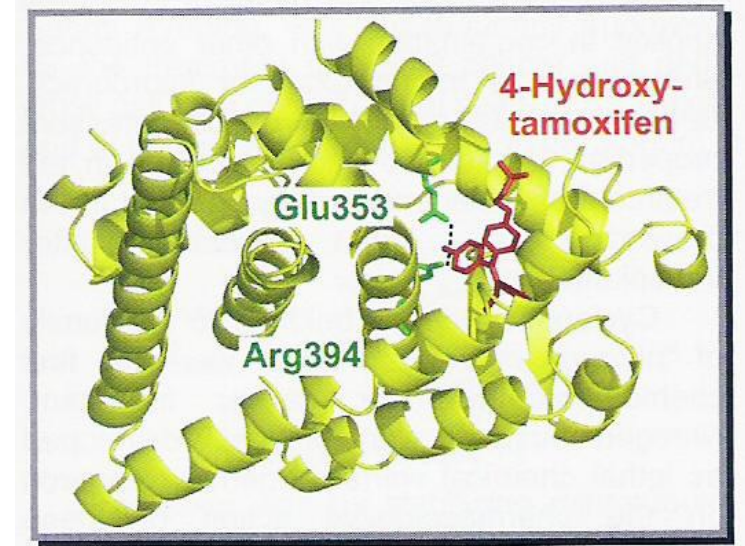


**Tamoksyfen** – projektowany jako lek antykoncepcyjny wywoływał owulację. Przypadkowo też odkryto własności przeciwrakowe (prolek → *para*-OH)



**SERD** – selective estrogen receptor down-regulators (antagoniści i inwersyjni agoniści)

**AI** – aromatase inhibitors (blokują biosyntezę estrogenu w organizmie)

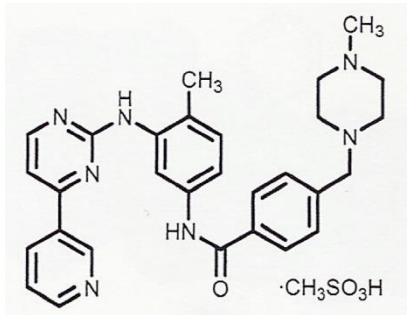


**4-Hydroksy-tamoksyfen** jest aktywnym metabolitem tamoksyfenu. Blokuje wiązanie estrogenu do receptora estrogenowego  $\alpha$ .

Blokowanie receptora  $\beta$  prowadzi do leków na osteoporozę.

# Imatynib (Gleevec™)

Selektywny inhibitor kinazy BCR-ABL → białaczka szpikowa,  
nowotwory przewodu pokarmowego



**Imatinib**

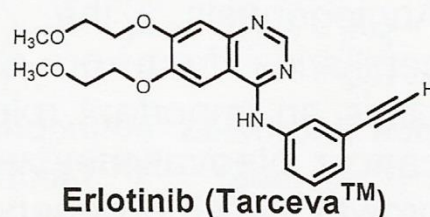
Blokuje też inne kinazy np. c-Kit

**Astra Zeneca - 2003**



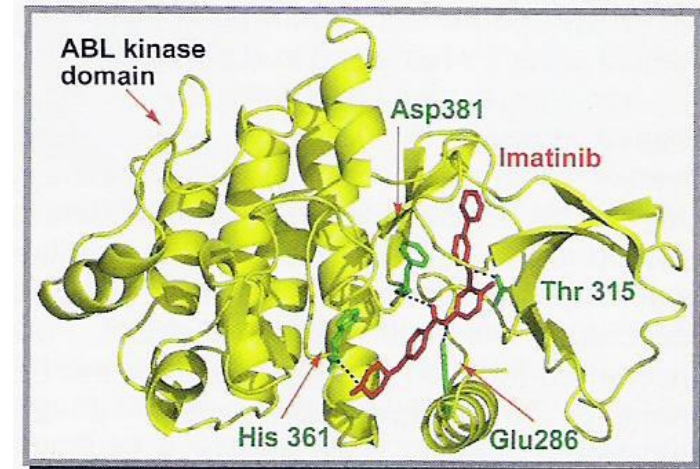
**Gefitinib (Iressa™)**

**Pfizer - 2004**



**Erlotinib (Tarceva™)**

Blokują domenę kinazową receptora EGFR  
(Epidermal Growth Factor Receptor)



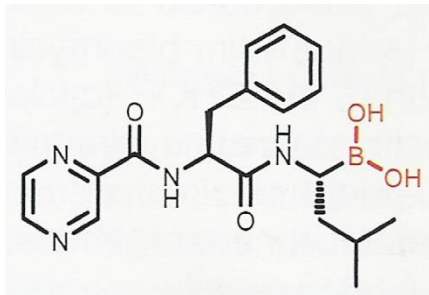
Binding of imatinib to the tyrosine kinase domain of ABL.

**Kompleks kinazy tyrozynowej  
BCR-ABL z lekiem**

zmutowana kinaza jest stale aktywna i  
pobudza wzrost nowotworu

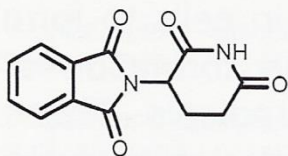
# Bortezomib (Velcade™)

Inhibitor proteasomu → m.in. nowotwór układu krwiotwórczego (szpiczak)



**Bortezomib**

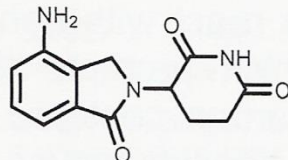
**Bor jest niezbędny dla silnego wiązania z proteasomem**



**Thalidomide  
(Thalomid™)**

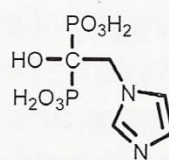
**Dawny lek  
uspokajający**

2 izomery optyczne  
(1 C asym.) → sce



**Lenalidomide  
(Revlimid™)**

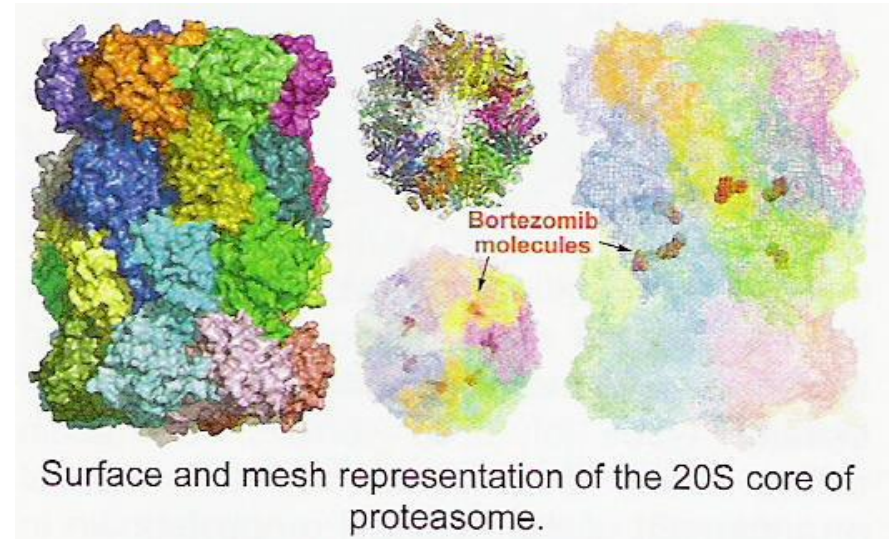
**Pochodna  
thalidomidu  
→ szpiczak**



**Zoledronic acid  
(Zometa™)**

**Lek osłony dla  
zahamowania  
resorpcji kości**

(fosforan wapnia)



Surface and mesh representation of the 20S core of proteasome.

**Zablokowanie proteasomu prowadzi do zmniejszenia ilości (*downregulation*) czynników transkrypcyjnych (np. NF-κB), zwiększenia ilości białek regulatorowych (np. p27 i p53) oraz zwiększenia apoptozy.**