

ΙΟΙ

- **Γενετικό υλικό DNA ή RNA** προστατεύεται από πρωτεϊνικό, αλλά όχι οπωσδήποτε και από λιπιδικό κάλυμμα
- **Εξαιρετική ικανότητα πολλαπλασιασμού**, ανικανότητα πρωτεϊνοσύνθεσης → ενδοκυτταρικά παράσιτα.
- **Πιθανά παθογόνοι**: ευλογιά, γρίπη, AIDS, SARS. Η μελέτη τους ενδιαφέρει βιολογία/ιατρική/φαρμακευτική

Ονοματολογία

Picornaviruses

Rhabdoviruses

Herpes viruses, HIV

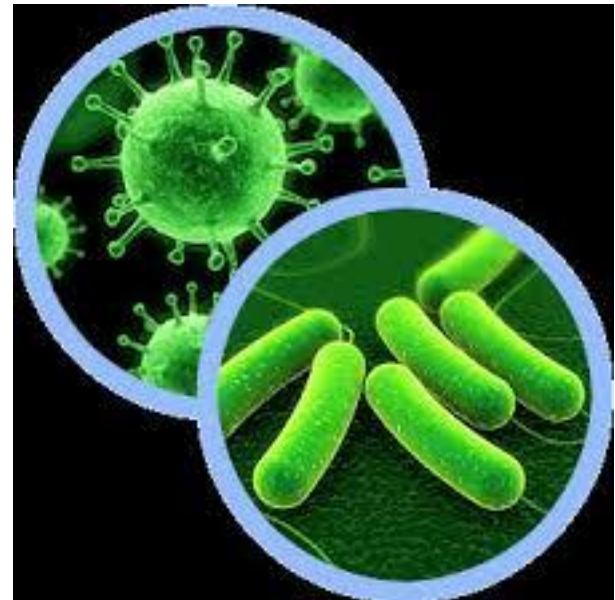
Cocksackie viruses

Αδενοϊοί

DNA / RNA ιοί

Wild type, mutants (conditional, host range, attenuated → εμβόλια)

Viremia, recombination



Ιική μόλυνση. Τροπισμός. Ταχεία αναπαραγωγή.

Περιγραφή

Κάψα / καψομερή

Envelope (επιφανειακά αντιγόνα)

Γενετικό υλικό DNA ή RNA (μονόκλωνο, ή δίκλωνο)

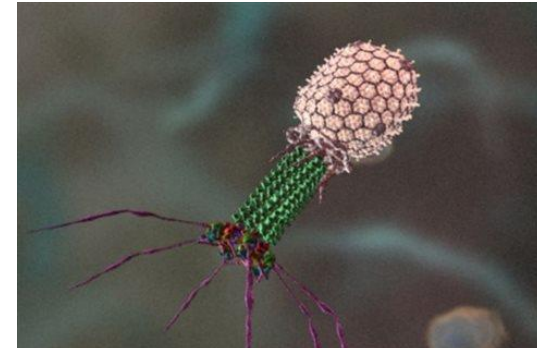
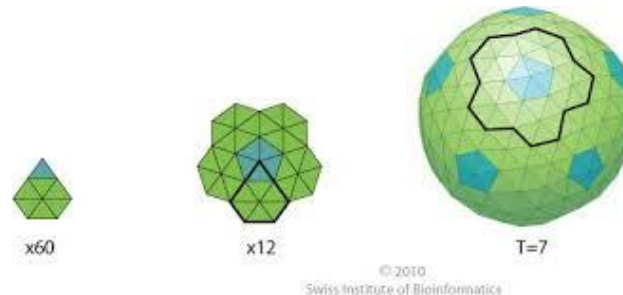
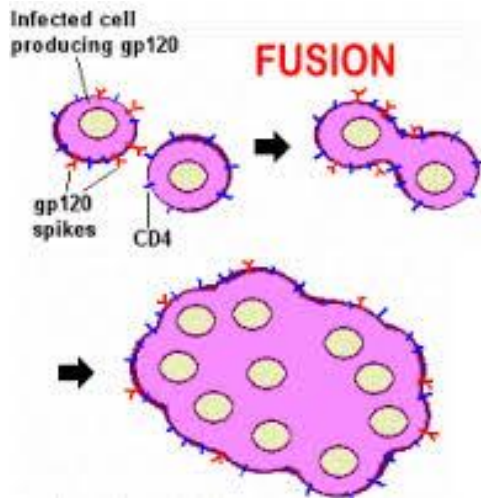
+RNA (sense RNA) $\rightarrow$ +mRNA

-RNA (antisense RNA) δεν είναι μολυσματικός παράγοντας (**-RNA $\rightarrow$ +mRNA**)

(+/-) RNA $\rightarrow$ +mRNA

+RNA retroviruses $\rightarrow$ -DNA $\rightarrow$ (+/-) DNA $\rightarrow$ +mRNA

Οι RNA εξαρτώμενες RNA πολυμεράσες (RdRp) και οι αντίστροφες μεταγραφάσες (RT) αποτελούν προφανείς θεραπευτικούς στόχους



Influenza, flu, grip, grippe

Ασυμπτωματική - θανατηφόρος λοίμωξη του αναπνευστικού: 3.000.000-5.000.000 λοιμώξεις, 250.000-650.000 θάνατοι/έτος, κυρίως από ευπαθείς ομάδες (WHO).

***Orthomyxoviridae* (-)RNA ιοί** → Influenza A, B, C, D. Οι IVA υποδιαιρούνται σε υποτύπους (πχ H1N1) ανάλογα με την αμινοξική ακολουθία των γλυκοπρωτεϊνών επιφανείας.

Επιδημίες – Πανδημίες



Εμβολιασμός – πρόληψη νόσησης (60% επιτυχής)
Φαρμακευτική αγωγή

- Συμπτωματική θεραπεία: ΜΗΣΥΦΑ
- Αντιγριπικά φάρμακα

Ο ΙVΑ παρουσιάζει υψηλή νοσηρότητα και συχνότητα μεταλλάξεων

Αντιγονικό drift: σταδιακές μεταλλάξεις- ετήσιες επιδημίες

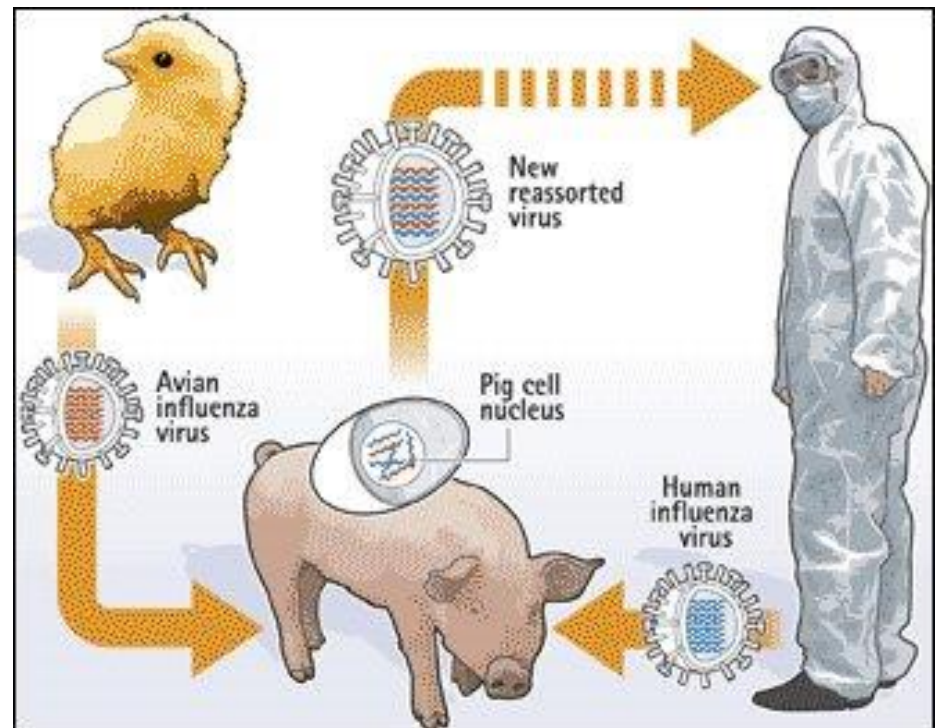
Αντιγονικό shift: απουσία αντιγονικής μνήμης => πανδημίες. Τα υδρόβια πουλιά λειτουργούν ως φυσικές αποθήκες του ιού **Influenza A** και περιοδικά μεταδίδουν τη λοίμωξη στα θηλαστικά.

Ετήσιο πολυδύναμο εμβόλιο (WHO): cocktail προσφάτως απομονωμένων παθογόνων στελεχών. Υποχρεωτικό για τις ομάδες υψηλού κινδύνου (έγκυες, ηλικιωμένοι, διαβητικοί, καρδιοπαθείς, ασθματικοί). Μείωσε δραματικά, αλλά δεν μηδένισε τα περιστατικά σοβαρής νόσησης.

Ο ιός **Influenza B** προσβάλλει αποκλειστικά τον άνθρωπο: δεν μεταλλάσσεται εύκολα και δεν προκαλεί πανδημίες –είναι όμως εν δυνάμει θανατηφόρος.

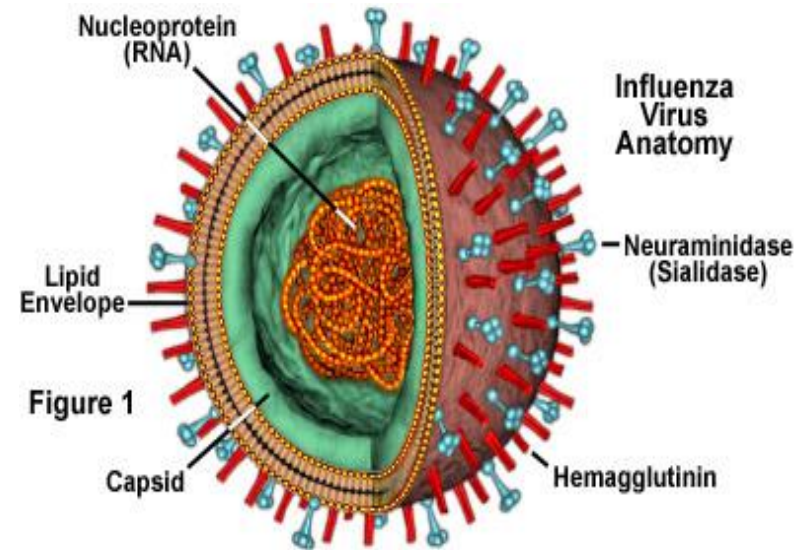
Ο ιός **Influenza C** είναι ελάχιστα παθογόνος, μόνο για παιδιά και ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς.

Ο ιός **Influenza D** δεν έχει μελετηθεί επαρκώς.

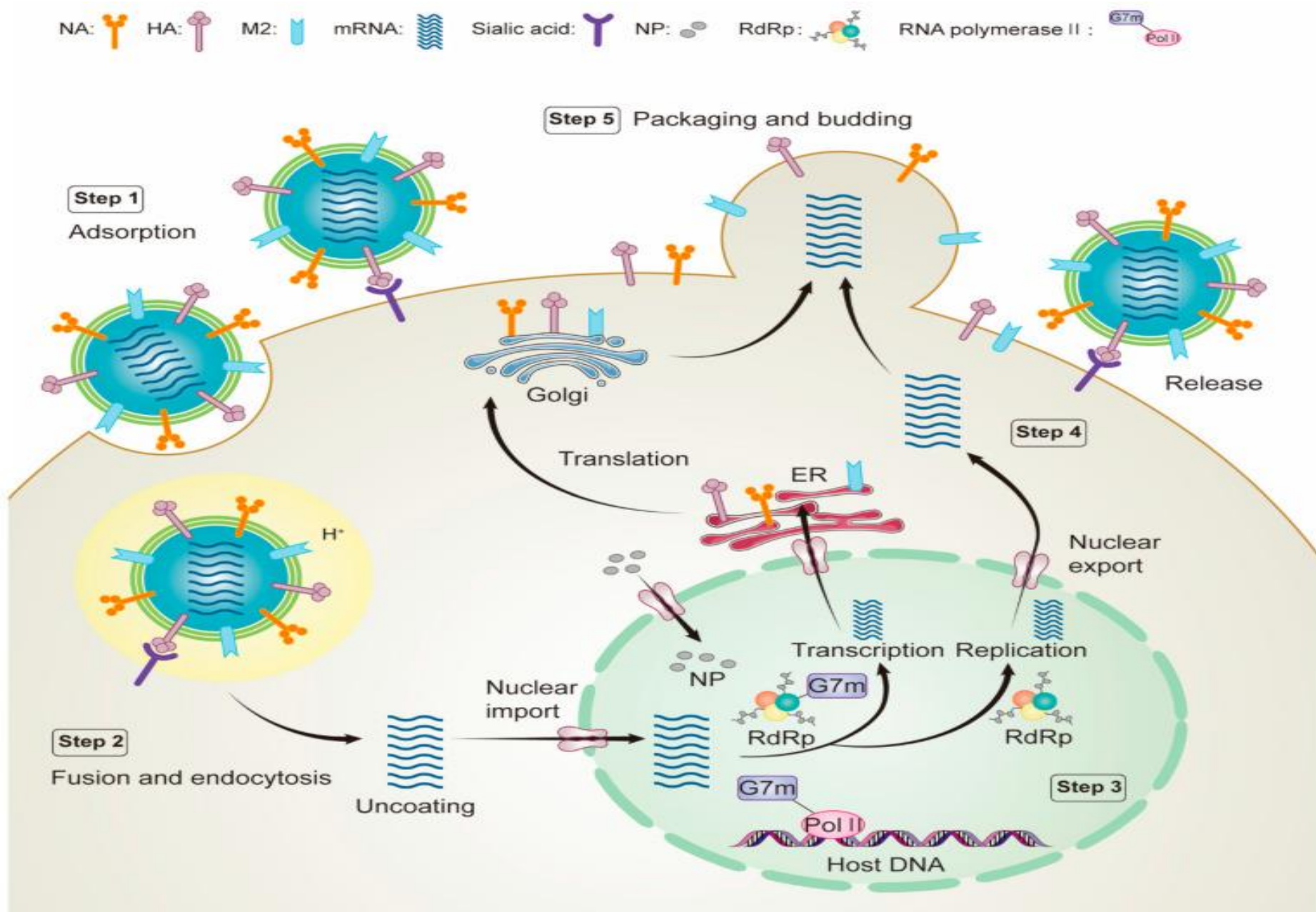


11 ιικές πρωτεΐνες

- **Αντιγόνα επιφανείας: Αιμαγλουτινίνη (HA), Νευραμινιδάση (NA)** – η **NA** ως σιαλιδάση επιτρέπει την κίνηση του ιού επί του βλεννογόνου.
- **Πρωτεΐνες μήτρας (Matrix proteins):** Η **M1** επικάθεται εσωτερικά του φακέλου και περικλείει την κάψα, ενώ η **M2** λειτουργεί ως ιοντικός διάυλος πρωτονίων και επάγει τον αποχωρισμό **M1 / νουκλεοπρωτεϊνών**.

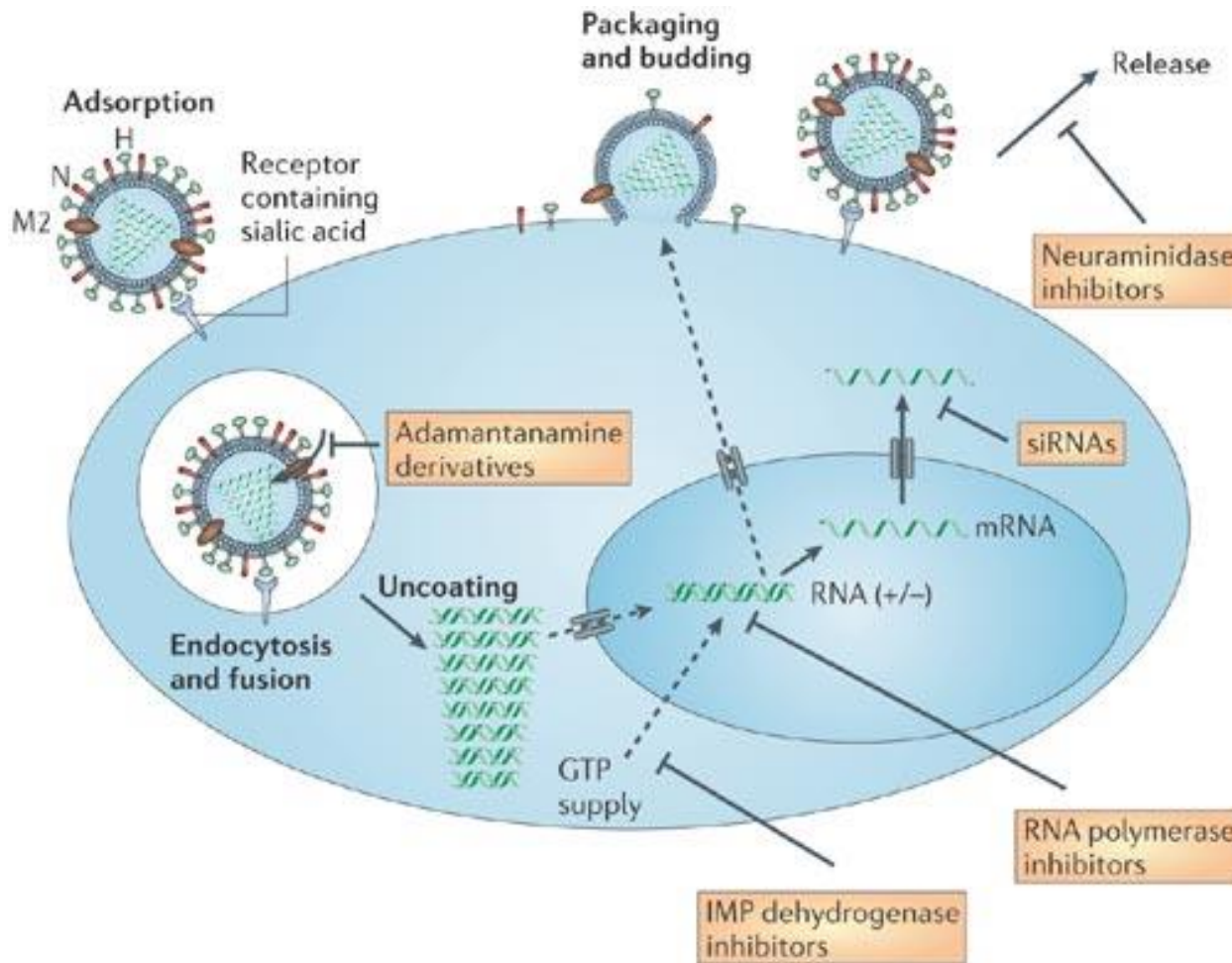


- **Νουκλεοκαψίδιο (nucleocapsid):** περικλείει 8 (IVA και IVB) ή 7 (IVC) μονόκλωνα ελικοειδή – ssRNA.
- **RNA εξαρτώμενη RNA πολυμεράση (RdRp):** 3 υπομονάδες (polymerase basic proteins 1 και 2, **PB1**, **PB2**, polymerase acidic protein, **PA**). Κάθε ssRNA συμπλέκεται με RdRP και ιικές νουκλεοπρωτεΐνες και σχηματίζουν την ική ριβονουκλεοπρωτεΐνη (**viral ribonucleoprotein particles, vRNPs**) που συμμετέχει στο σχηματισμό των νέων ιικών σωματίων και οδηγεί στη βιοσύνθεση 12 πολυπεπτιδίων.



Ο κύκλος ζωής του ιού influenza είναι σύνθετος και διακρίνεται σε στάδια

Οι **μοριακοί στόχοι των εγκεκριμένων μέχρι σήμερα φαρμάκων είναι ιϊκοί και εκτείνονται σε διάφορα στάδια**. Η αναστολή οποιουδήποτε εξ αυτών μπορεί δυνητικά να σταματήσει τον πολλαπλασιασμό του ιού και να ελέγξει τη πρόοδο και τη μετάδοση της νόσου. Διερευνάται όμως και η επέμβαση στη αλληλεπίδραση ιού - ξενιστή.



H2 inhibitors

Arbidol

M2 inhibitors Amantadine

Rimantadine

Neuraminidase inhibitors

Zanamivir

Oseltamivir

Peramivir

Laniravir octanoate

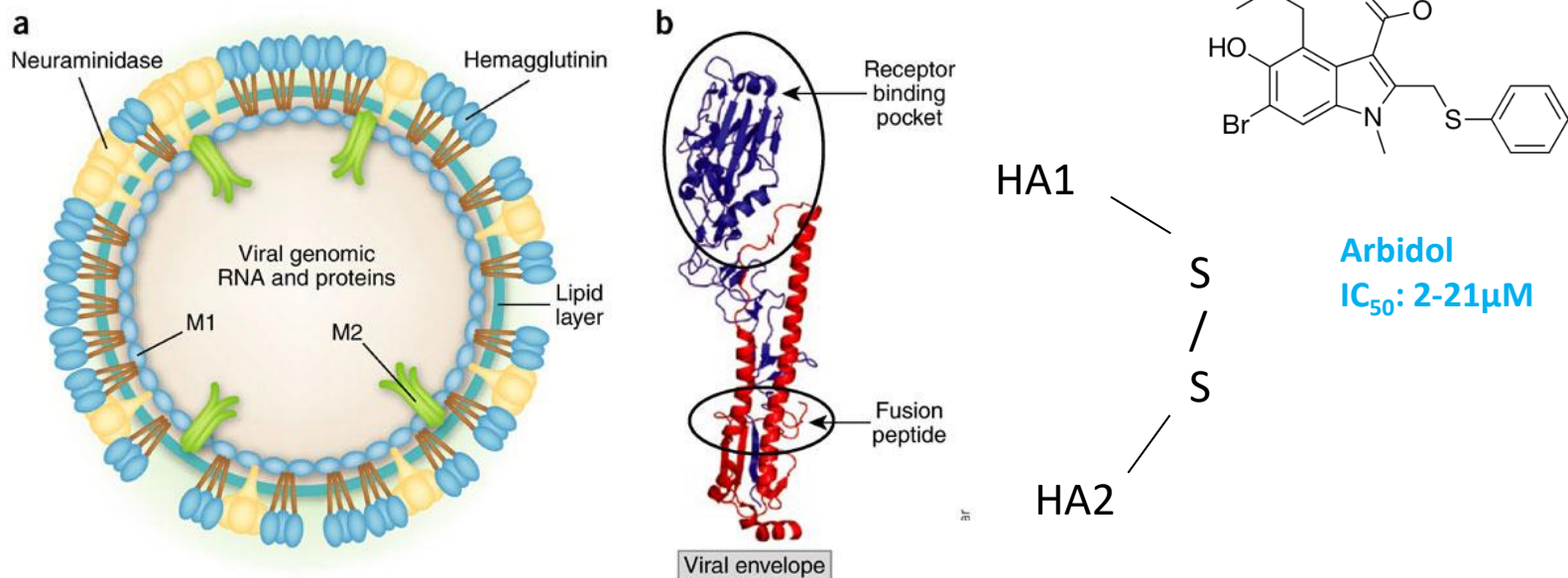
Polymerase inhibitors

Ribavirin

Favipiravir

Baloxavir marboxil

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΑΙΜΑΓΛΟΥΤΙΝΙΝΗΣ (HA)



Όταν η **ομοτριμερής πρωτεΐνη HA** προσδένεται σε **κυτταρικούς υποδοχείς τελικούς σε σιαλικό οξύ** αρχίζει η διαδικασία ενδοκύτωσης+απέκδυσης του γενετικού υλικού του ιού, με τη συμμετοχή της M2. Το σιαλικό οξύ συνδέεται με α -2,6-δεσμό σε γαλακτόζη του γλυκανικού υποδοχέα των επιθηλιακών κυττάρων.

Λόγω του όξινου pH του ενδοσώματος μεταβάλλεται η διαμόρφωση της HA: διασπάται ο δισουλφιδικός δεσμός **HA1-S-S-HA2** που ενώνει τα δύο τμήματα κάθε υπομονάδας και το **HA2** (πεπτίδιο ενσωμάτωσης, **fusion peptide**) αλληλεπιδρά με τις μεμβράνες του ενδοσώματος.

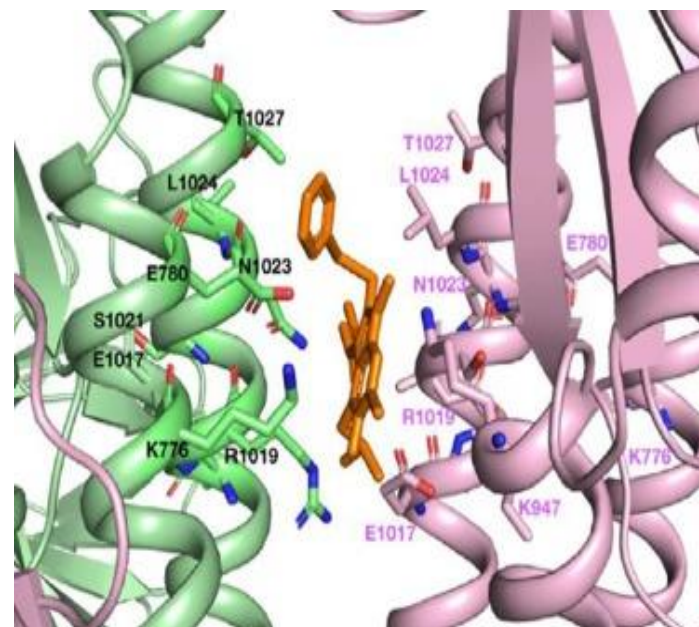
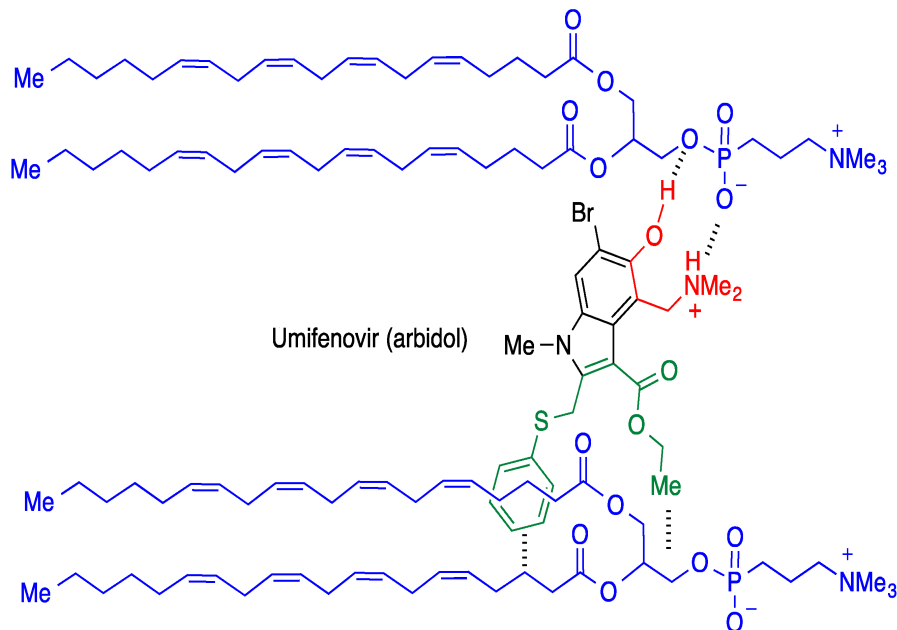
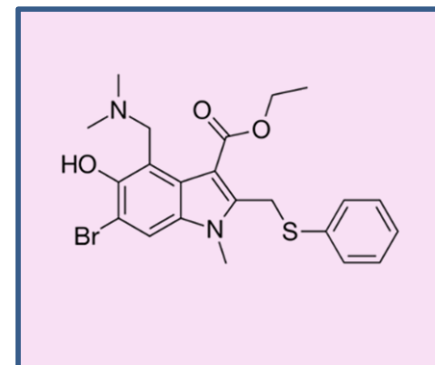
Το Arbidol (Umifenovir) συνδέεται στην μεσεπιφάνεια HA1-HA2 και ενισχύει την πρόσδεση της HA σε κυτταρικούς υποδοχείς, αυξάνοντας την σταθερότητα της HA στο όξινο περιβάλλον.

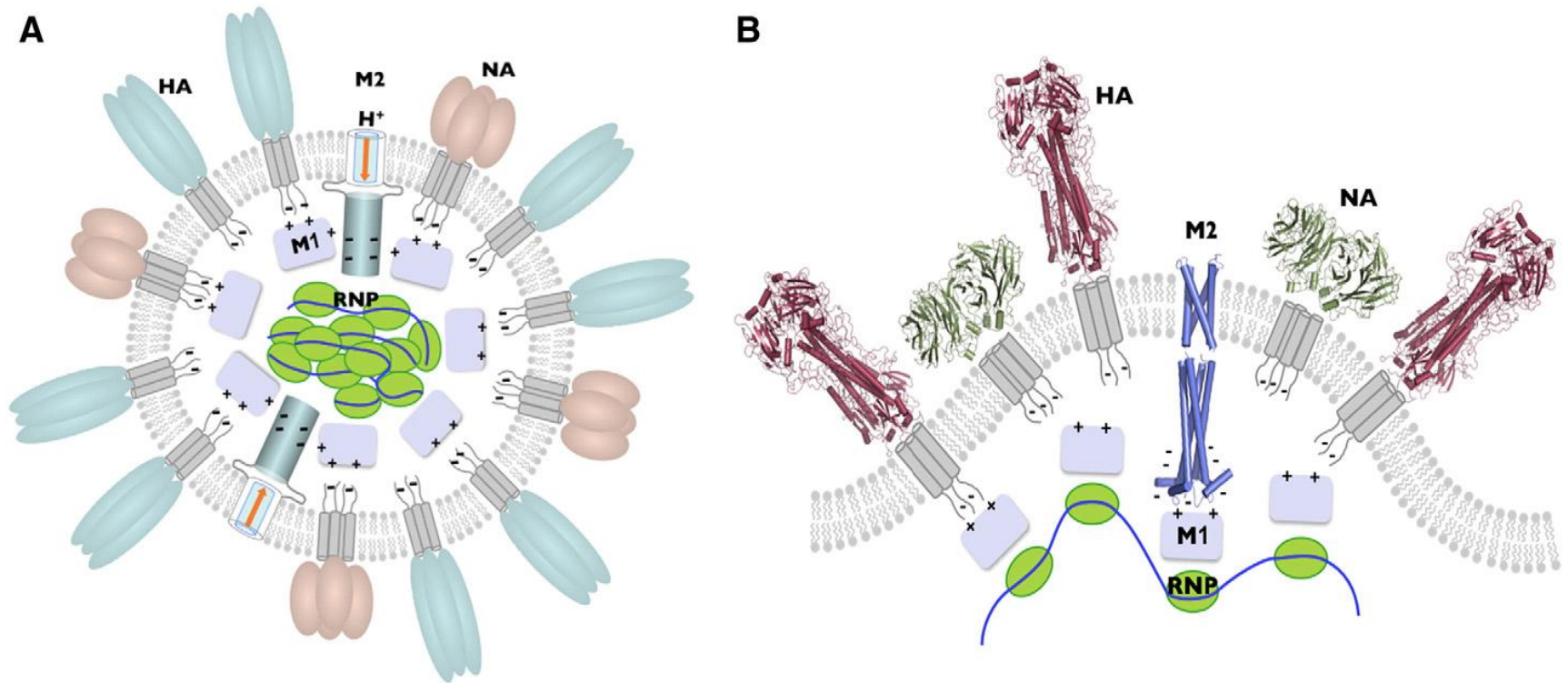
Το ινδολικό παράγωγο **Arbidol** αλληλεπιδρά με αμινοξικά υπόλοιπα μεμβρανικών πρωτεϊνών και η διμεθυλαμινομάδα του **σχηματίζει δεσμό τύπου άλατος** με τις αρνητικά φορτισμένες φωσφορικές ομάδες των φωσφολιπιδίων. Ενισχύει την αλληλεπίδραση της HA με την κυτταρική μεμβράνη και αναστέλλει τις διαμορφωτικές αλλαγές, που είναι αναγκαίες για την απέκδυση του γενετικού υλικού του ιού.

Το **Arbidol (Umifenovir)** είναι ευρέως φάσματος αντιϊκό έναντι RNA ιών Influenza A, και B, Zika, Ebola, HCV, SARS-CoV-2.

Κυκλοφορεί για τη θεραπεία ιώσεων του αναπνευστικού σε Ρωσία και Κίνα.

Εμφάνιση αντοχής.

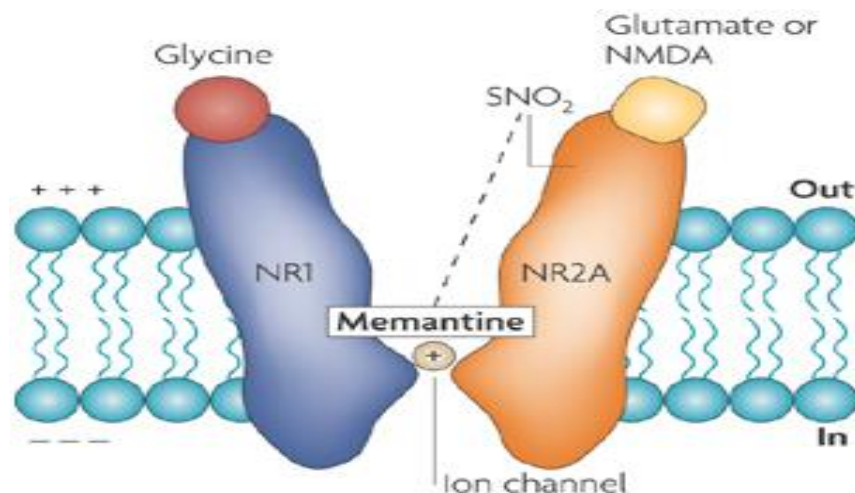
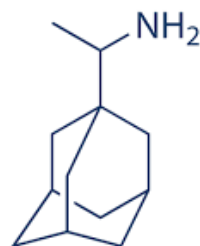
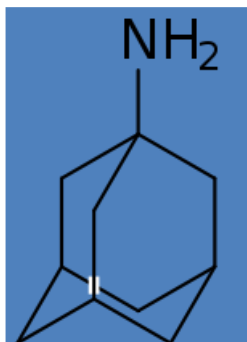




Αναστολείς της λειτουργίας της M2 – δραστικοί μόνο έναντι influenza A

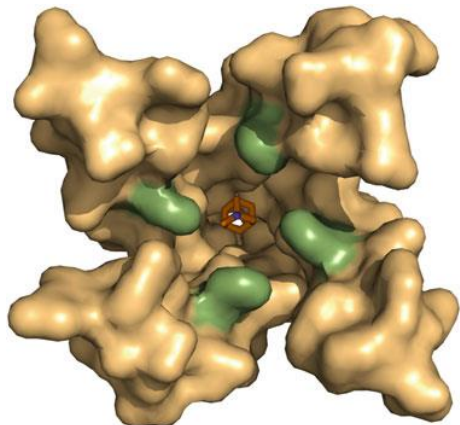
Στο όξινο περιβάλλον του ενδοσώματος η **M2** λειτουργεί ως δίαυλος H^+ : οι ηλεκτροστατικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ **M1** και **RNP** ελαττώνονται και επάγεται η απόδοση του **vRNA (-RNA)** στο κυτταρόπλασμα. Ακολουθεί η μεταφορά του στον πυρήνα και η μεταγραφή.

Οι **M1** και **M2** θα λάβουν αργότερα μέρος και στην **υκή ωρίμανση (maturation)** και τη διαδικασία σχηματισμού του νέου ιικού φακέλου.



Αδαμανταναμίνες: Τα φάρμακα **Amantadine** και **Rimantadine** αναστέλλουν την αγωγιμότητα της M2 επειδή **σταθεροποιούν την κλειστή διαμόρφωση του διαύλου**.

- **To Amantadine** (1-αδαμανταναμίνη): είναι καλά ανεκτό, αλλά μπορεί να εμφανίσει παρενέργειες από το ΚΝΣ (ζάλη, εφιάλτες, παραισθήσεις).
- **To Rimantadine** [1-(1-αδαμαντυλο)αιθαναμίνη] είναι καλύτερα ανεκτό, με λιγότερες παρενέργειες από το ΚΝΣ.

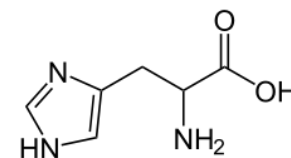


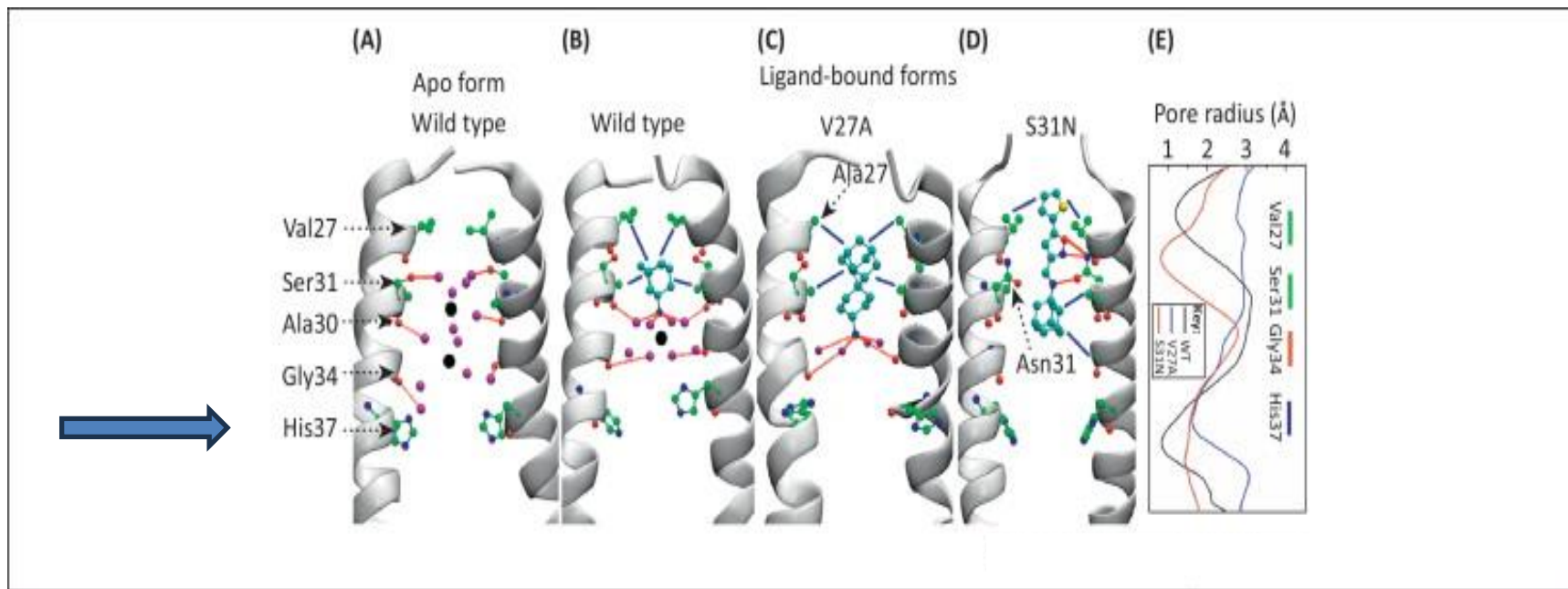
Η M2 είναι ομοτετραμερής διαμεμβρανική πρωτεΐνη. Κάθε υπομονάδα της διαθέτει ένα καλά ελικωμένο αμινοτελικό άκρο (αμινοξέα 1-23), διαμεμβρανικό τμήμα (24-46) και καρβοξυτελικό άκρο (47-97), που αλληλεπιδρά με την M1. Οι αδαμανταναμίνες δεσμεύονται στη διαμεμβρανική περιοχή.

- Το **Amantadine** (IC_{50} 16 μM) αλληλεπιδρά κυρίως στο τμήμα μεταξύ **Val27 - His37**
- Το **Rimantadine** (IC_{50} 11 μM) δεσμεύεται σε μια διαφορετική, «αλλοστερική» θέση

Τα 4 σχεδόν επιφανειακά υπόλοιπα ιστιδίνης (**His37**) πρωτονιώνονται στο όξινο περιβάλλον του ενδοσώματος και απωθούνται, με αποτέλεσμα τη διάνοιξη του διαύλου και την είσοδο πρωτονίων προς το εσωτερικό του ιού.

Σε υψηλότερες τιμές pH οι ιστιδίνες αυτές συμμετέχουν σε δίκτυο δεσμών H, που κρατά τον διάυλο “κλειστό”.

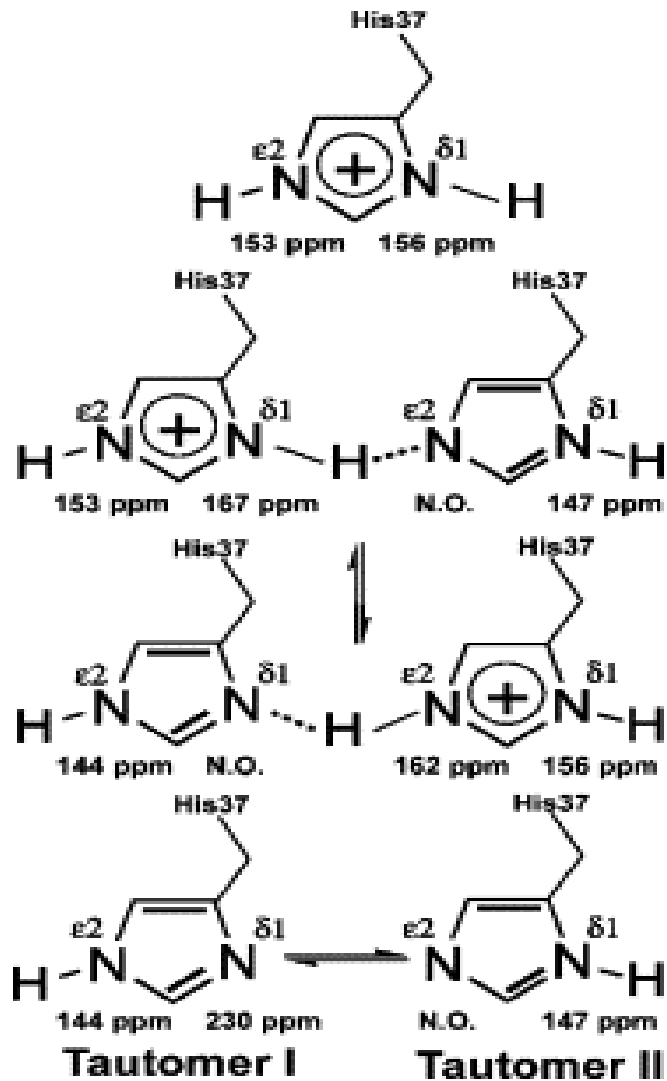




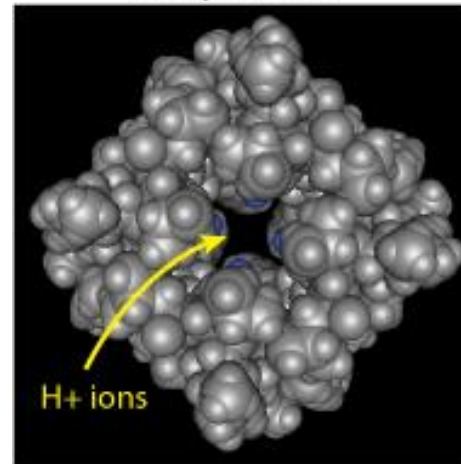
Απουσία φαρμάκου: ο διάυλος πάνω από την **His37** είναι «σταθερός» με καλά σχηματισμένες έλικες και καταλαμβάνεται από μόρια H_2O .

Παρουσία φαρμάκου: η φορτισμένη NH_3^+ του **Amantadine** αναπτύσσει ισχυρές ηλεκτροστατικές αλληλεπιδράσεις, ενώ το **ογκώδες λιπόφιλο αδαμαντάνιο** αναπτύσσει υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις, κυρίως με την **Val27** και «φράσσει τον διάυλο».

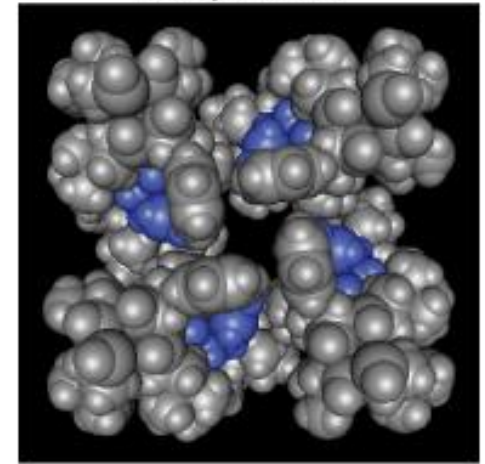
Η παρουσία του **Amantadine** εμποδίζει τον σχηματισμό διμερών His - HisH⁺ και αναστέλλει την αγωγιμότητα του διαύλου



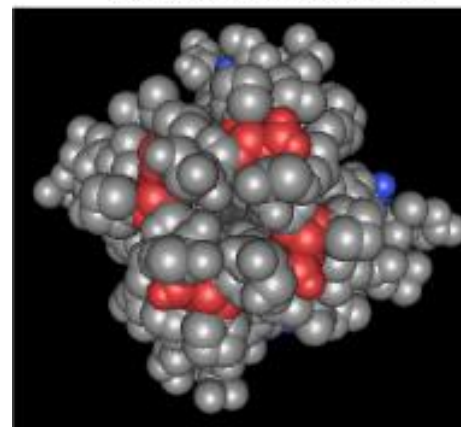
M2 open, front



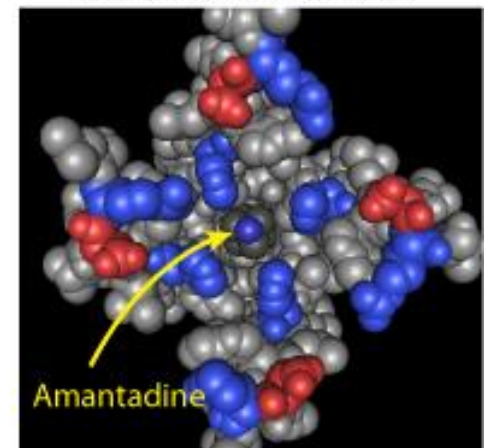
M2 open, back

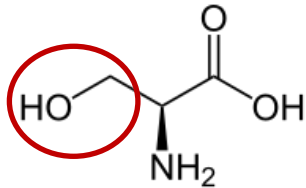


M2 + amantadine, front

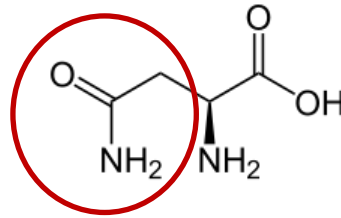


M2 + amantadine, back





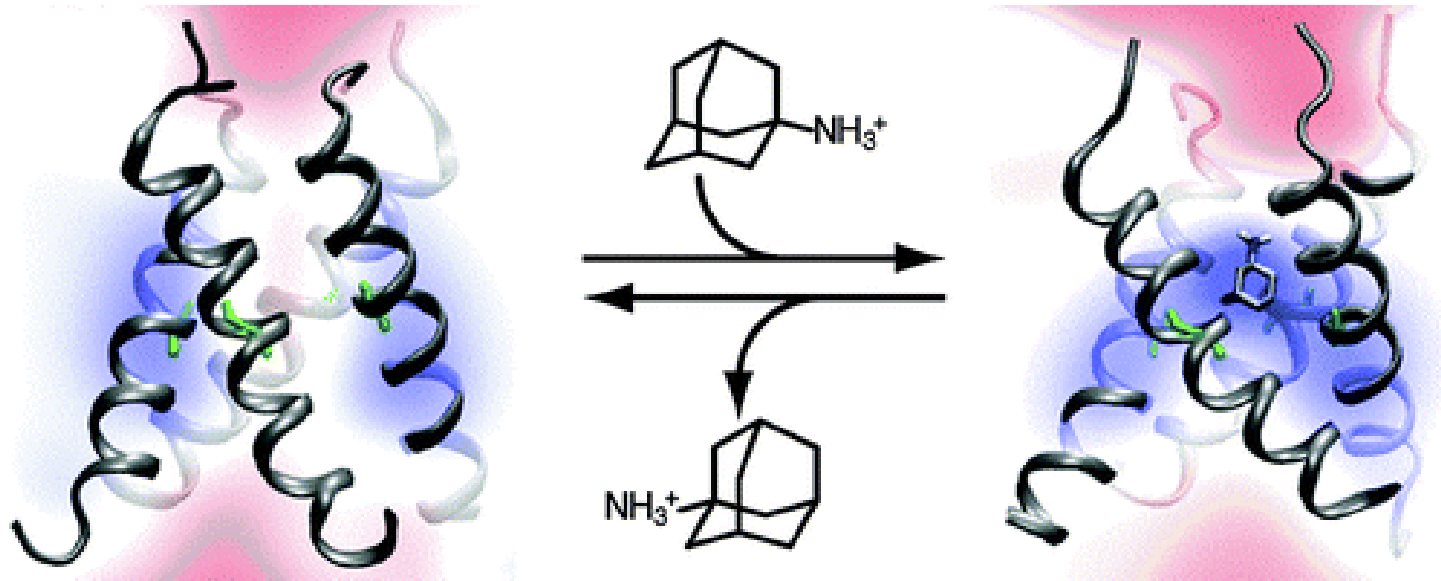
Serine, S



Asparagine, N

Η εκτεταμένη χρήση των παραγώγων αδαμαντανίου σε μεγάλους πληθυσμούς και σε πτηνοτροφικές μονάδες της Ασίας (Ρωσίας + Κίνας) οδήγησε στην **εμφάνιση φαρμακοάντοχων μεταλλάξεων**, κυρίως με αντικατάσταση των αμινοξέων πάνω από την **His-37**

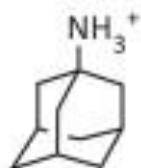
Το 95% των μεταλλαγμένων στελεχών είναι **S31N**: Ο ογκώδης υποκαταστάτης της Asp εμποδίζει την ανάπτυξη των χαρακτηριστικών υδρόφοβων αλληλεπιδράσεων μεταξύ αδαμαντανίου και Val27.



Σε άλλα φαρμακοάντοχα στελέχη η αλλαγή των αμινοξικών υποκαταστατών αποσταθεροποιεί την έλικα => ο διάυλος διευρύνεται και εξασθενεί σημαντικά η πρόσδεση του φαρμάκου.

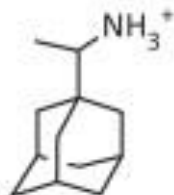
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ: διατήρηση της αγωγιμότητας του διαύλου παρά τη παρουσία του φαρμάκου.

(A)



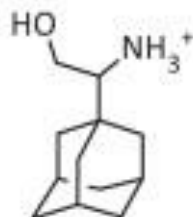
Amantadine [9]

(B)



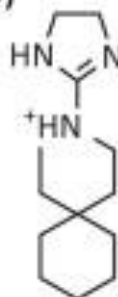
Rimantadine [9]

(C)



Compound A4 [64]

(D)



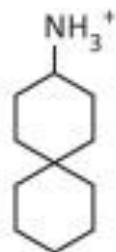
BL-1743 [67]

(E)



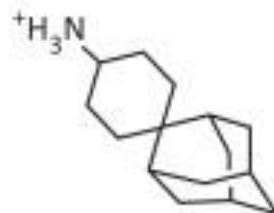
3-azaspiro[5.5]undecane [53]

(F)



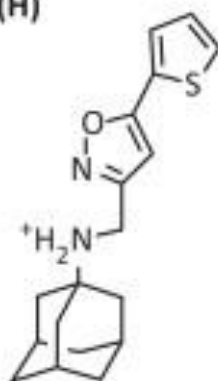
Spiro[5.5]undecan-3-amine [52]

(G)



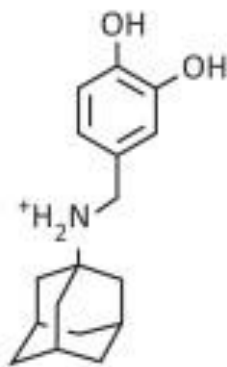
Compound 9 [58]

(H)



M2WJ332 [41]

(I)



Compound 44 [68]

Drug design

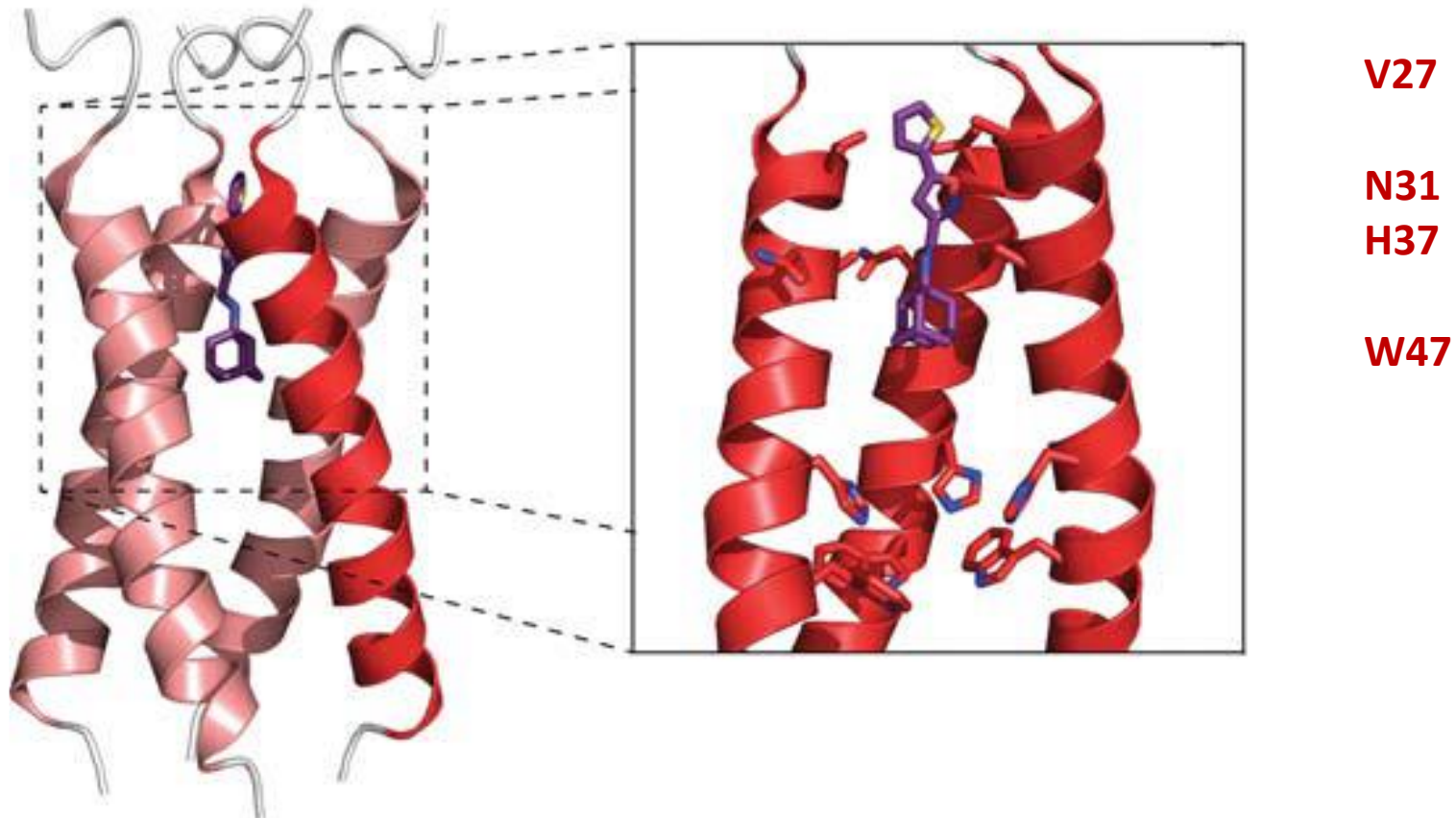
Ο διάυλος είναι «ευκίνητος» και αντέχει την αύξηση του μεγέθους των αναστολέων, που εκτοπίζουν περισσότερα μόρια H_2O

Το λιπόφιλο τμήμα πρέπει να παραμείνει αλικυκλικό, με αύξηση του μεγέθους του για να δρα και στα μεταλλαγμένα στελέχη

Η εισαγωγή (ετερο) αρωματικού υποκαταστάτη στην αμινομάδα ενισχύει τη δραστηριότητα λόγω αλληλεπίδρασης με αμινοξέα του διαύλου.

Τα ογκώδη παράγωγα αλληλεπιδρούν όπως το **Amantadine**, με **His37 (pH sensor)** και **Val 27 (channel gate)** των τεσσάρων υπομονάδων της M2.

Αυτή η θέση σύνδεσης περιστοιχίζεται από 4 «αλλοστερικές θέσεις» που μπορούν να υποδεχτούν προσδέματα μεγαλύτερα της ριμανταδίνης.

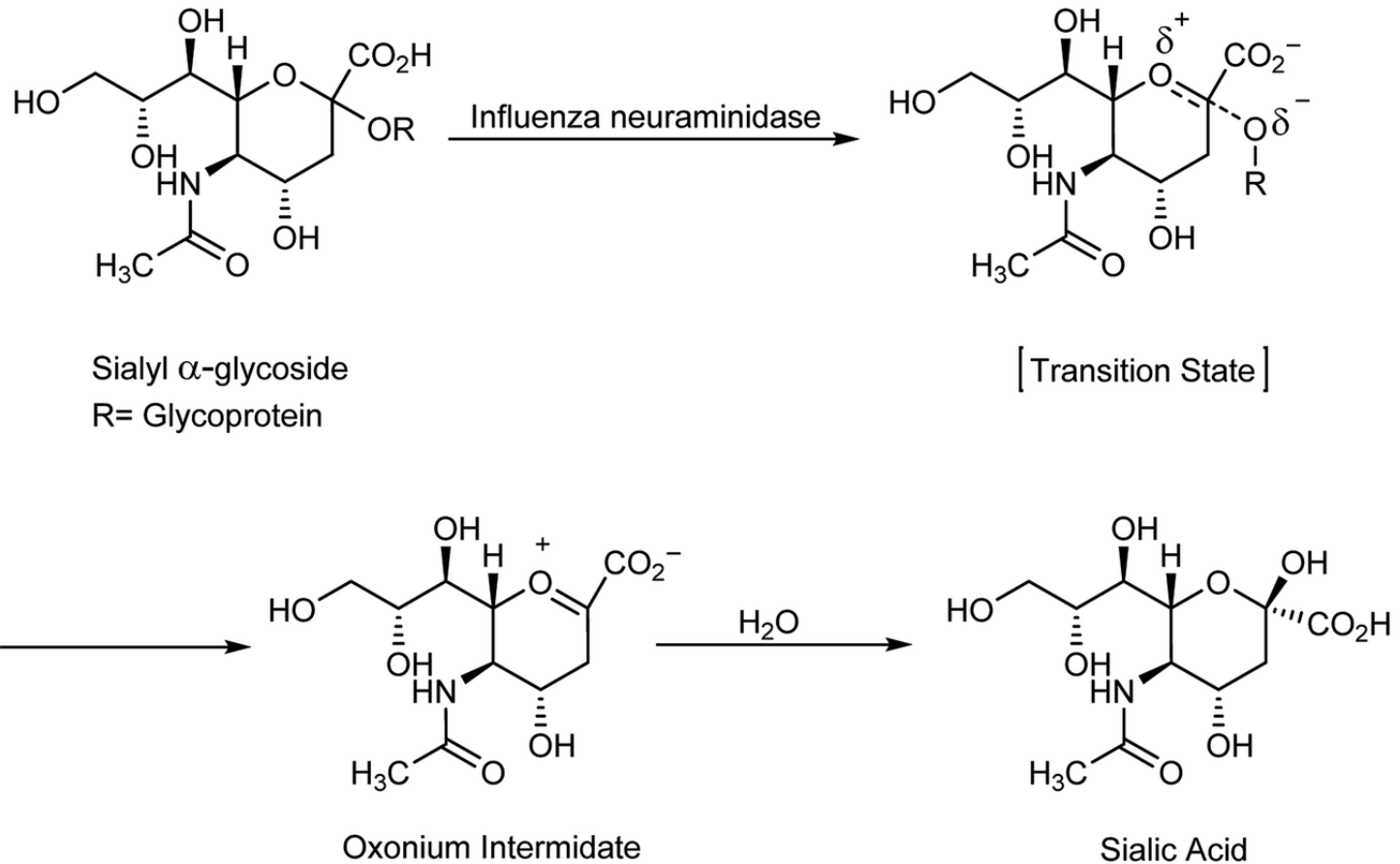


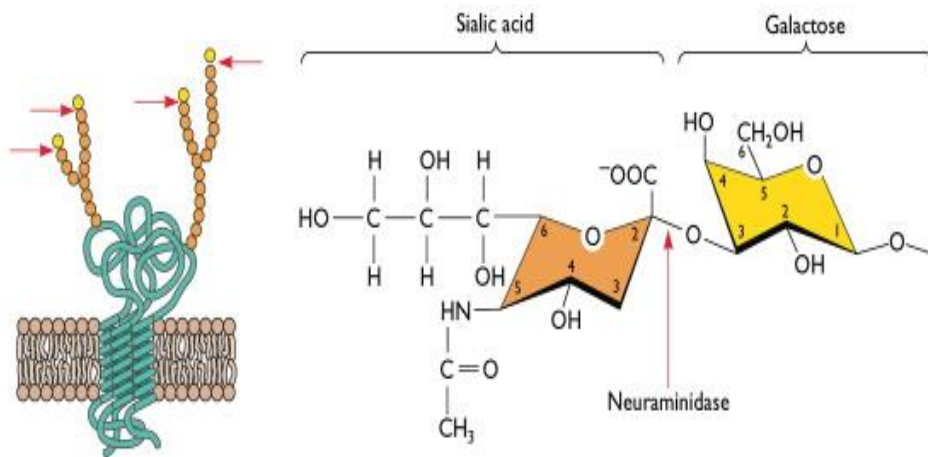
ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΝΕΥΡΑΜΙΝΙΔΑΣΗΣ (NA)

Η τετραμερής NA είναι η δεύτερη σημαντική γλυκοπρωτεΐνη του IV και δρα ως σιαλιδάση, καταλύοντας την υδρόλυση του σιαλικού οξέος, που διασφαλίζει τη σύνδεση μεταξύ ιού και κυττάρου του ξενιστή:

- **βοηθά στην απελευθέρωση των νέων ιϊκών σωματίων**, που εξερχόμενα του κυττάρου δεσμεύονται επί των ειδικών κυτταρικών υποδοχέων.
- **αναστέλλει τη δέσμευση των νέων ιϊκών σωματίων** σε διάφορες κυτταρικές επιφανειακές γλυκοπρωτεΐνες, που διαθέτουν υπόλοιπο σιαλικού οξέος
- **προλαμβάνει την συσσωμάτωση των νέων ιϊκών σωματίων**, αφού καταλύει την απομάκρυνση των υπόλοιπων σιαλικού οξέος και από τις ιϊκές πρωτεΐνες HA και NA
- **διευκολύνει την μετακίνηση των ιϊκών σωματίων** διαμέσου των εκκρίσεων του ανώτερου αναπνευστικού – αναγκαία για τη διασπορά του ιού

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΝΕΥΡΑΜΙΝΙΔΑΣΗΣ (NA)

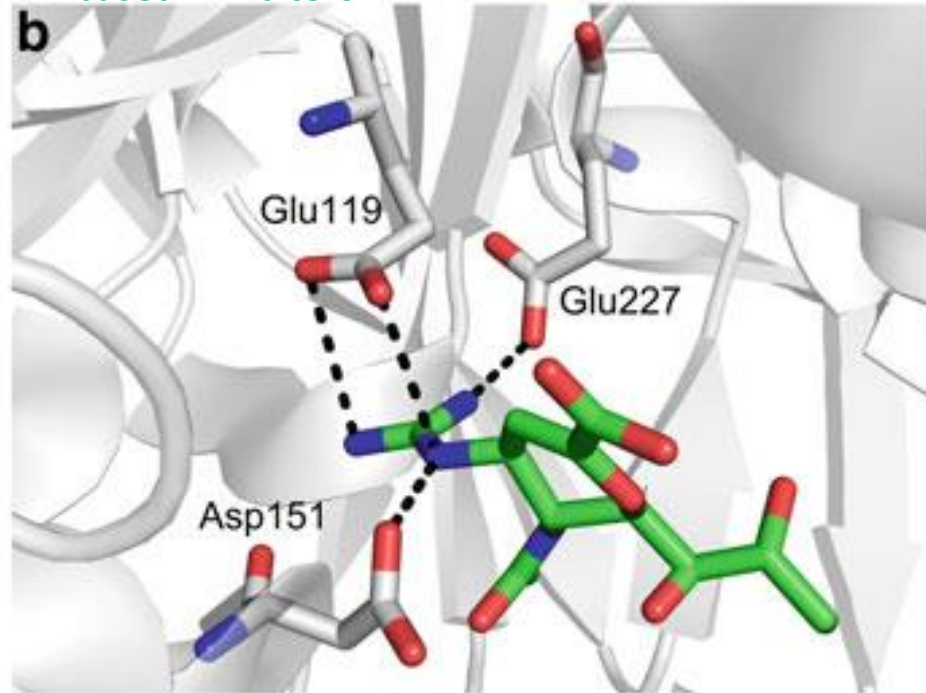
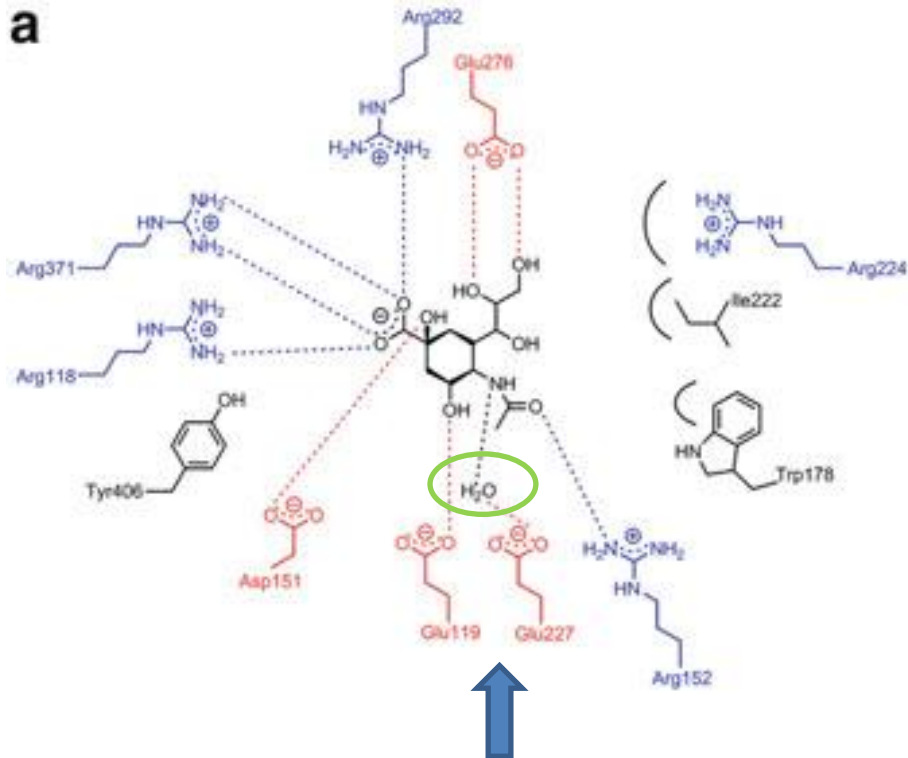




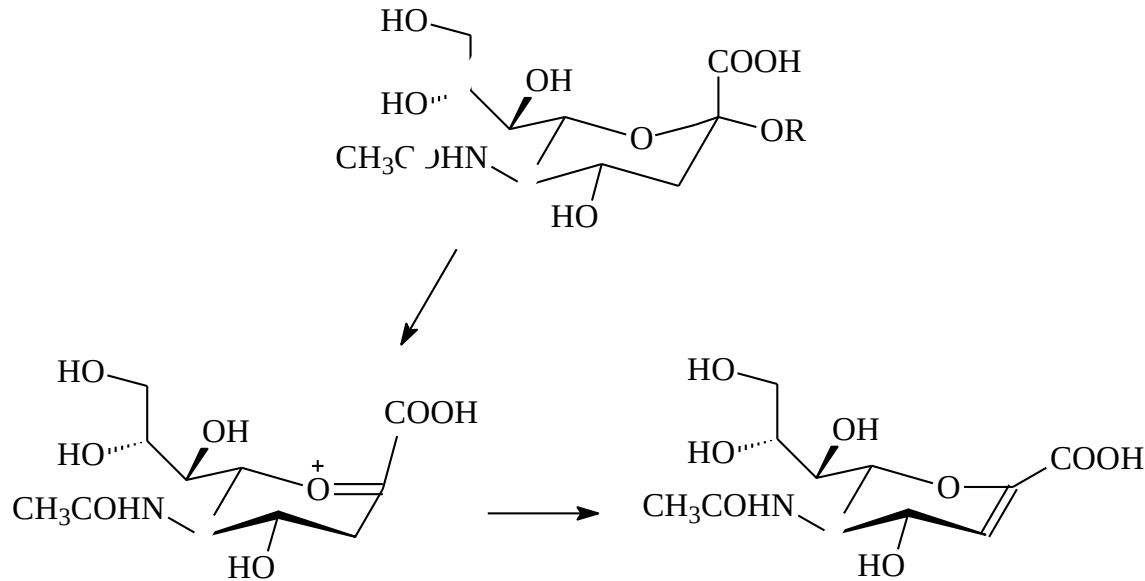
Όταν το σιαλικό οξύ προσδένεται στη NA:

- το 1-COOH συνδέεται με **3 Arg (118, 292, 371)**.
- η αλυσίδα τύπου γλυκερόλης συνδέεται σε **Glu276**.
- το 3-OH συνδέεται με **Glu (119, 227)** με τη συμμετοχή ενός μορίου H_2O .

Ζητούμενο: ανταγωνιστικοί transition state-based inhibitors



ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ ΤΗΣ ΝΕΥΡΑΜΙΝΙΔΑΣΗΣ



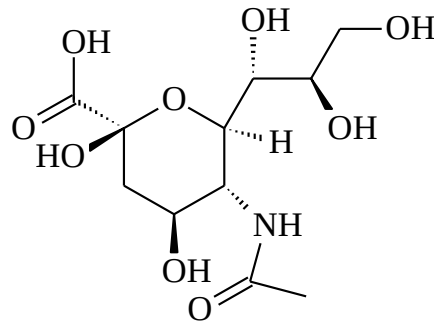
Ενώ το πυρανικό **O** δεν φαίνεται να παίζει καθοριστικό ρόλο στη σύνδεση, η ανάπτυξη δ. άλατος του **1-COOH** με **3** τις βασικές **Arg** ευνοεί τη λήψη διαμόρφωσης ψευδολουτήρα (**boat**).

Neu5Ac2en: Το **2,3-διϋδρο-2-δεοξυ-N-ακετυλονευραμιδικό οξύ (DANA)** που μιμείται αυτή τη διαμόρφωση αναστέλλει την HA.

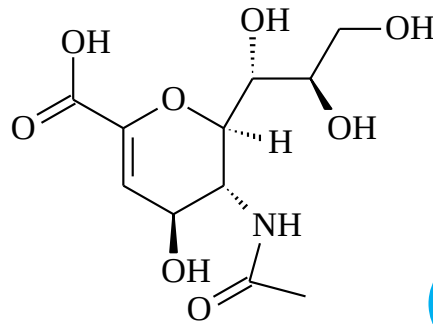
Αντιϊική δράση *in vitro*

Αδρανές *in vivo* => μεταβολική απενεργοποίηση

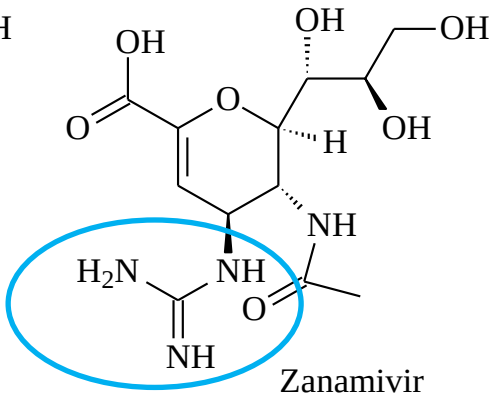
Παράγωγα πυρανόζης:
zanamivir



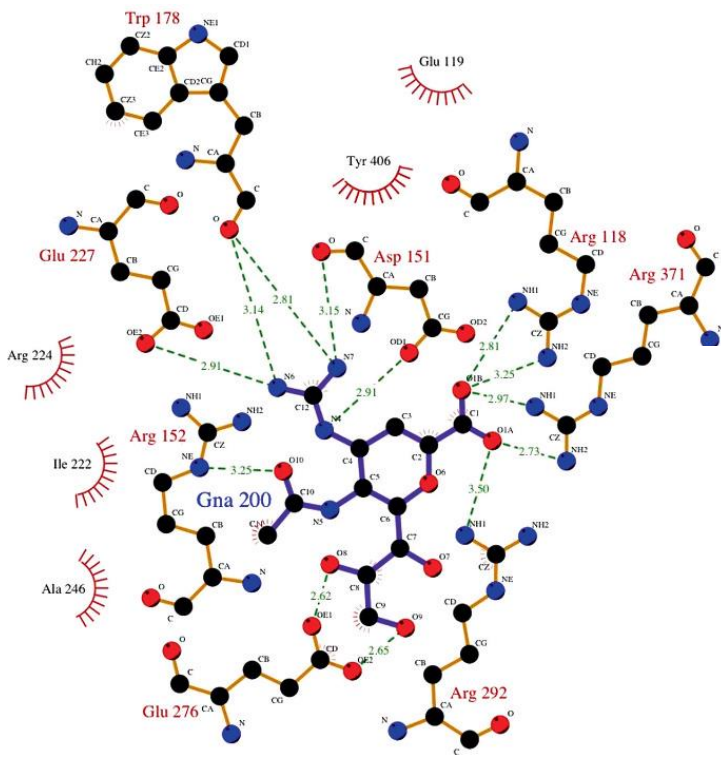
Sialic acid



Neu5Ac2en



Zanamivir



Zanamivir

- Το **4-OH** που είναι θέση γλυκουρονίωσης, αντικαταστάθηκε από **4-γουανιδινομάδα**, που αλληλεπιδρά ισχυρά με **3 όξινα αμινοξέα** (Glu119, Asp151, Glu227), αυξάνοντας την ισχύ της πρόσδεσης.
- Εντροπικό κέρδος από την εκτόπιση του H₂O.
- Αύξηση εκλεκτικότητας έναντι της αναστολής ανθρώπινων γλυκοϋδρολασών.

Τα -OH της αλυσίδας τύπου γλυκερόλης παραμένουν και αναπτύσσουν δ.Η με το **Glu276**.

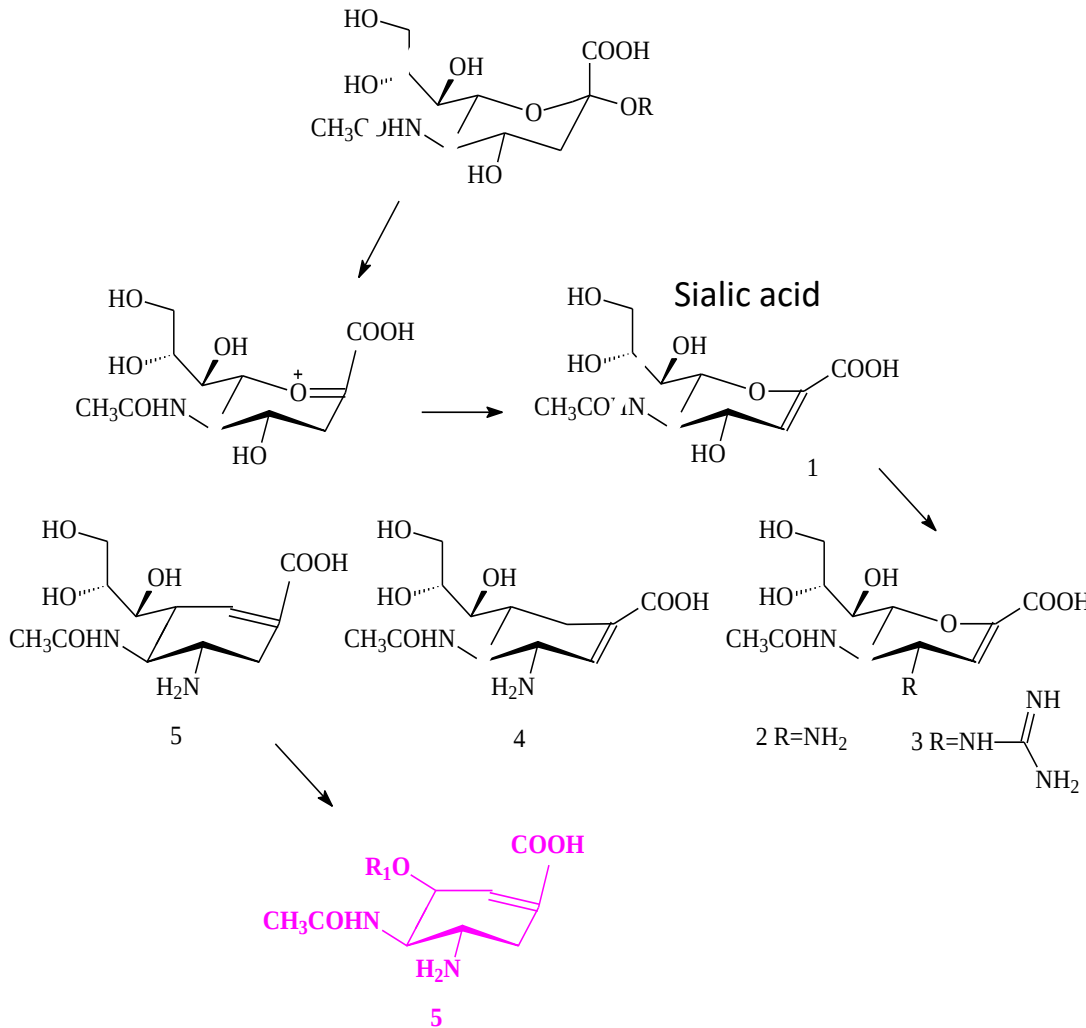
Εισπνεόμενη φ/τ μορφή: προβληματική χορήγηση σε παιδιά, ηλικιωμένους και ασθενείς με αναπνευστικά προβλήματα. **Ενέσιμο.**

Παράγωγα κυκλοεξενίου: Oseltamivir per os

1: Neu5Ac2en (2,3 didehydro-2-deoxy-*N*-acetylneuraminic acid)

3: Zanamivir, 10-25% OB, χορήγηση με ψεκασμό

5: Oseltamivir καρβοκυκλικό ανάλογο βιοδιαθέσιμο από το στόμα



Clinical candidate

Oseltamivir R1=αλκύλιο → διερεύνηση της θέσης του δδ και αντικατάσταση της γλυκερόλης από αλκυλαιθέρα. Το αιθερικό O εξισορροπεί τη λιποφιλία και δίνει ευκαιρία για SAR: αλλαγή μήκους + όγκου του υποκαταστάτη.

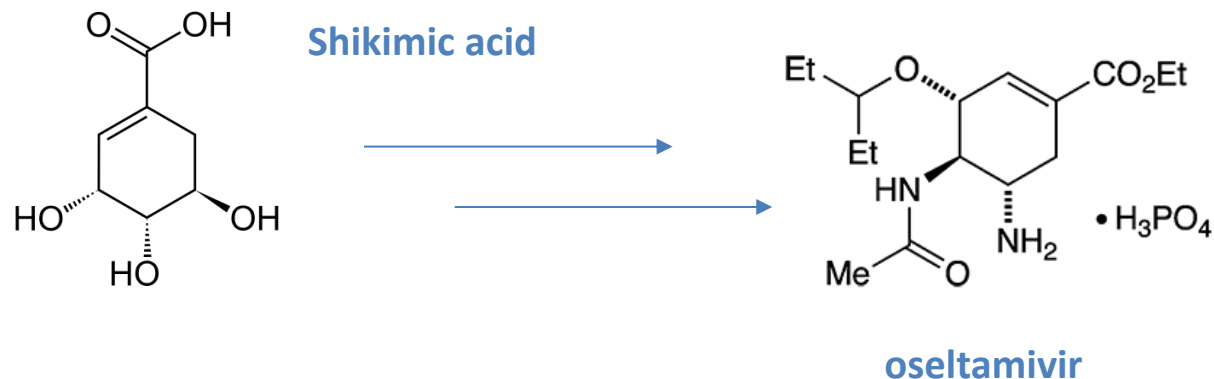
Για R1= -CH(CH₂CH₃)₂ → IC₅₀ 6.3 μM (1000 φορές δραστικότερο του amantadine έναντι influenza A).

influenza A + B δραστικό.
Θεραπευτικό εύρος 10 000.

Ο αιθυλεστέρας του Oseltamivir χορηγείται ως προφάρμακο:

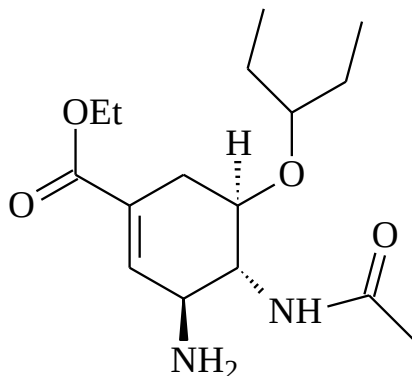
Τα Zanamivir και Oseltamivir αποδείχθηκαν ιδιαίτερα αποτελεσματικά:

- για την θεραπεία της γρίπης
- για την προφύλαξη πληθυσμού **υψηλής έκθεσης και ρίσκου** πριν και μετά την έκθεση στον λοιμογόνο παράγοντα.

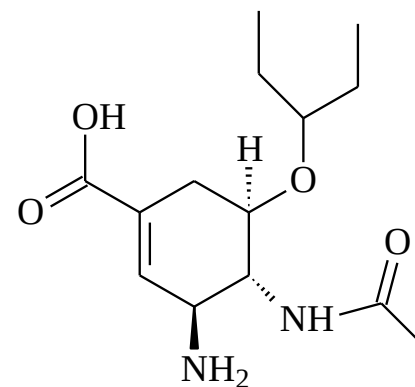


Το **Shikimic acid** (3,4,5-τριϋδροξυ-1-κυκλοεξεν-1-καρβοξυλικό οξύ) μπορεί να παρασκευασθεί συνθετικά, ή να απομονωθεί από μικροβιακές καλλιέργειες, ή από φυτικά εκχυλίσματα.

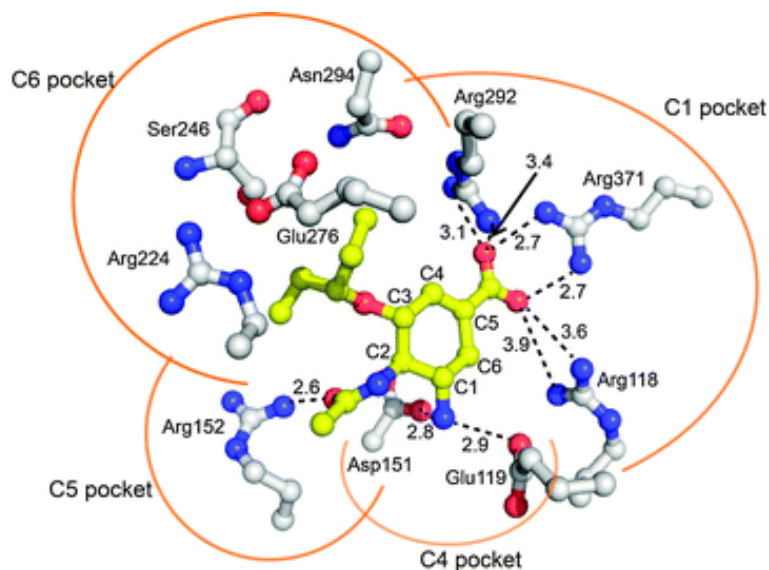
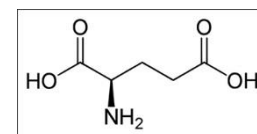




OSELTAMIVIR (προφάρμακο)



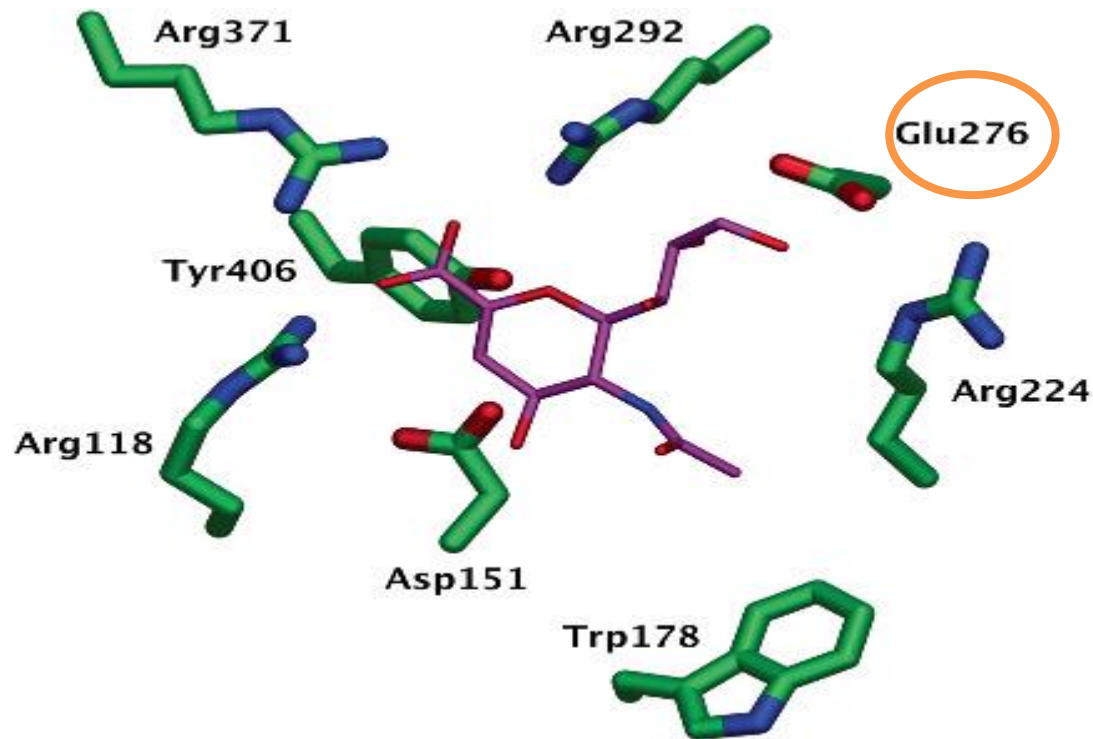
η δραστική μορφή



Στο **Osetamivir** διατηρείται το μοτίβο αλληλεπιδράσεων του **Zanamivir**. Η **ισοπεντυλοξυ- ομάδα αναπτύσσει υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις με αμινοξέα που βρίσκονται στα όρια του ενεργού κέντρου, αλλάζοντας ελαφρώς τη διαμόρφωση του ενεργού κέντρου.**

Επειδή αυξάνονται οι αλληλεπιδράσεις είναι δυνατή η αντικατάσταση της 4-γουανιδινομάδας από τη λιγότερο βασική αμινομάδα, **χωρίς σημαντική απώλεια δραστηριότητας.**

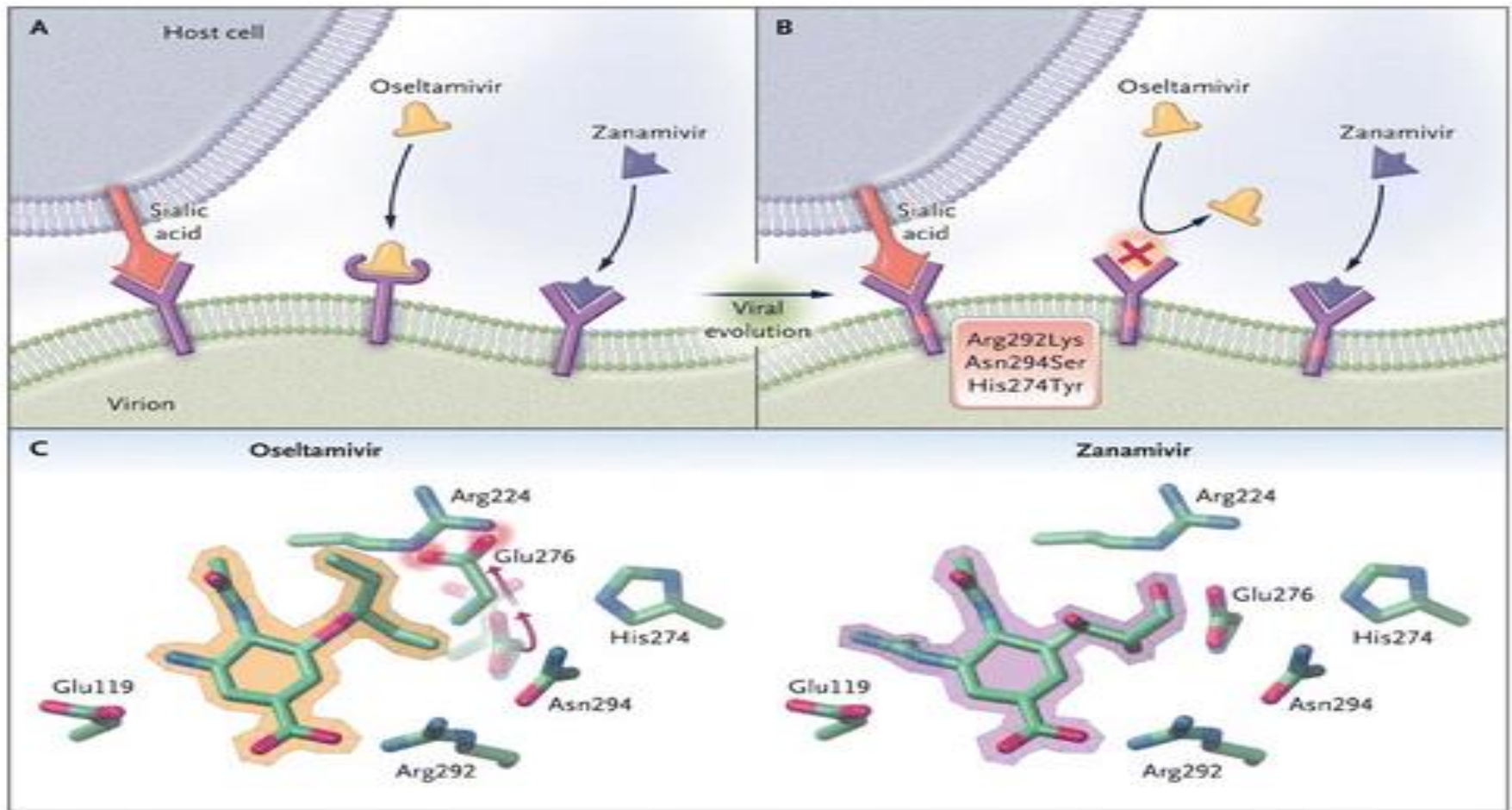
Με κατάλληλη μορφοποίηση το Osetamivir μπορεί να χορηγηθεί από το στόμα.



Ανάπτυξη αντοχής στο oseltamivir: η υδρόφοβη αλληλεπίδραση της ισοπεντυλοξυ- ομάδας του oseltamivir με αμινοξέα εκτός ενεργού κέντρου και με το **Glu276** που αλλάζει διαμόρφωση ευνοεί την εμφάνιση μεταλλάξεων.

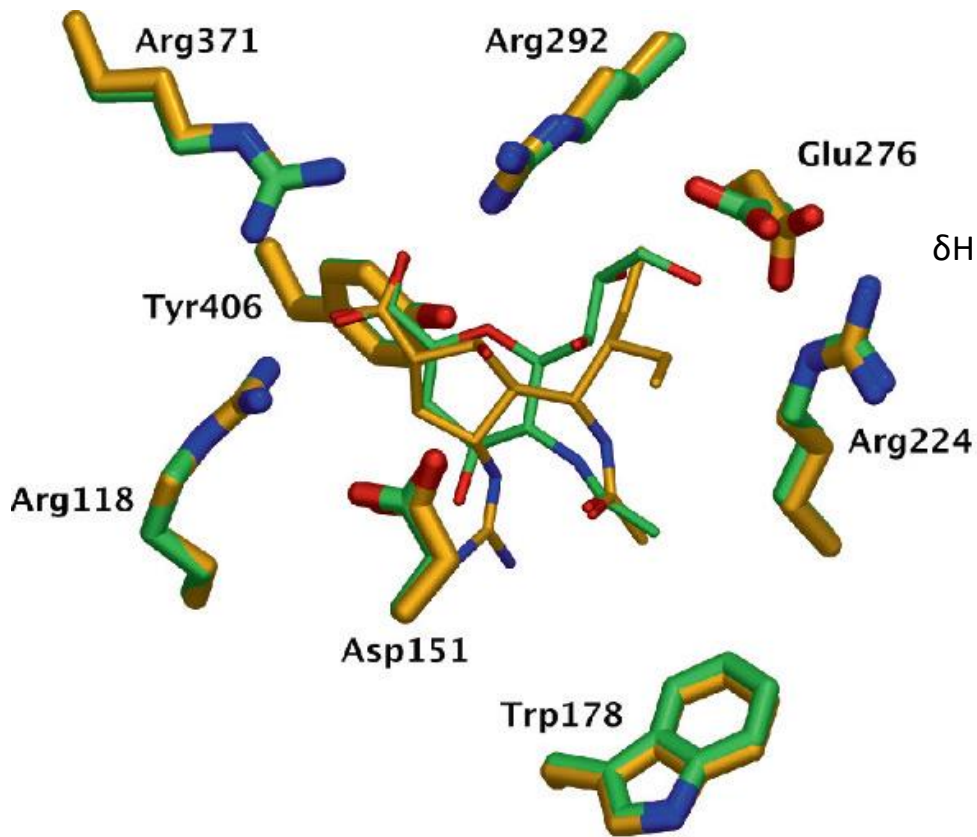
Συχνά ανιχνεύεται μεταλλαγμένο στέλεχος με αλλαγή γειτονικού αμινοξέος. Το **His274Tyr** δεν αναστέλλεται ικανοποιητικά από το φάρμακο, αλλά **πολλαπλασιάζεται αργά**. Όμως, με επί πλέον μεταλλάξεις ευνοείται η ανάπτυξη **παθογόνων στελεχών ανθεκτικών στο oseltamivir**, που **πολλαπλασιάζονται γρηγορότερα (Χ100)** από το άγριο στέλεχος.

Δυσκολότερα αναπτύσσεται αντοχή στο zanamivir.



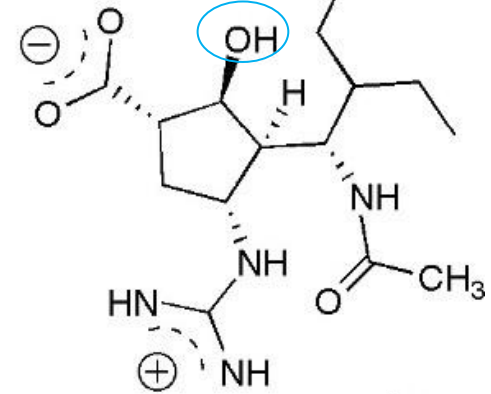
Ανάπτυξη αντοχής στο oseltamivir: Ο ογκώδης υποκαταστάτης της **Tyr274** στο στέλεχος **His274Tyr** προκαλεί **αναγκαστική μετατόπιση** του **Glu276**, με αποτέλεσμα την εξασθένηση των αλληλεπιδράσεων του με τον ισοπεντυλοξυ- υποκαταστάτη του oseltamivir. Οι αλληλεπιδράσεις του zanamivir δεν επηρεάζονται.

Το zanamivir που μοιάζει περισσότερο στο φυσικό υπόστρωμα, συνδέεται αυστηρά στο ενεργό κέντρο του ενζύμου που δεν μεταλλάσσεται εύκολα. Η εμφάνιση φαρμακοάντοχων μεταλλάξεων είναι δυσκολότερη, όχι όμως αδύνατη.



Υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις χωρίς αλλαγή διαμόρφωσης όπως στο oseltamivir

δH με 4-OH όπως το Neu5Ac2en

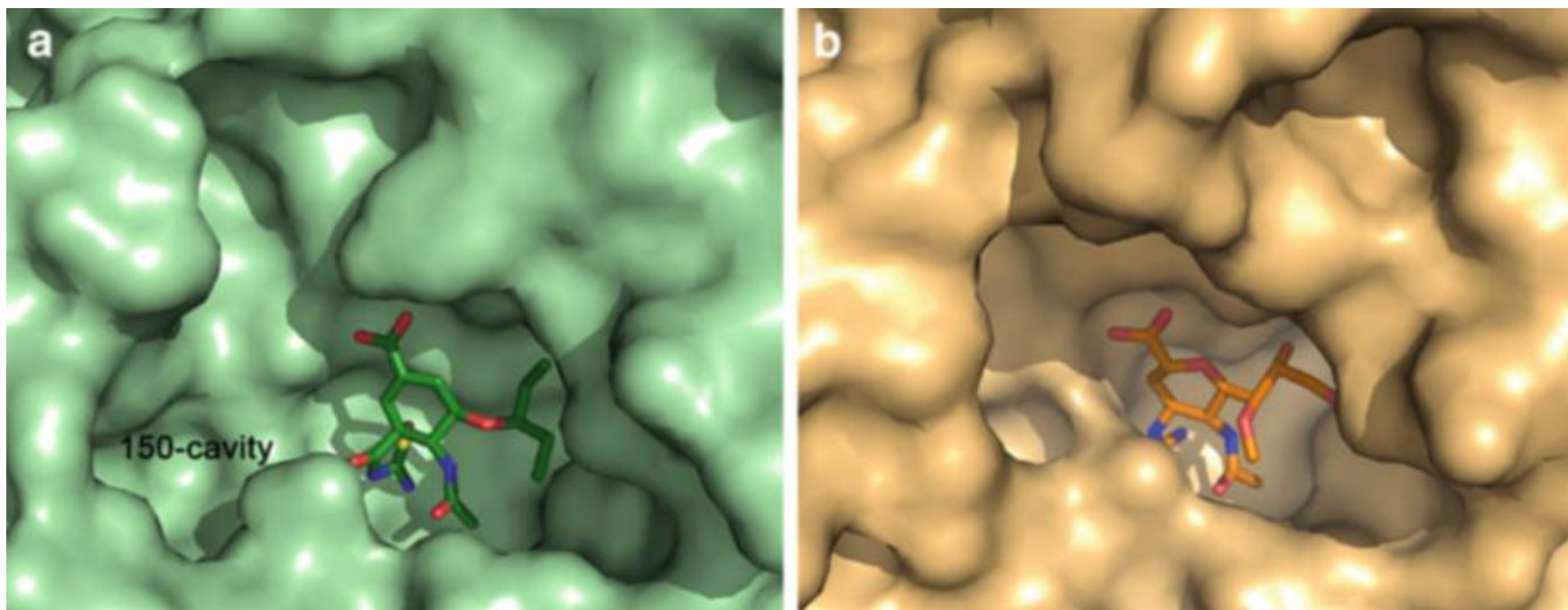


(peramivir)

Υδρόφιλες αλληλεπιδράσεις όπως στο zanamivir

Παράγωγα κυκλοπεντανίου: το **peramivir** (νεώτερο φάρμακο) αναστέλλει ισχυρά την NA και είναι αποτελεσματικό από την πρώτη χορήγηση. Δραστικό σε άγρια και σε μεταλλαγμένα στελέχη. Το αντίστοιχο αμινοπαράγωγο παραμένει δραστικό.

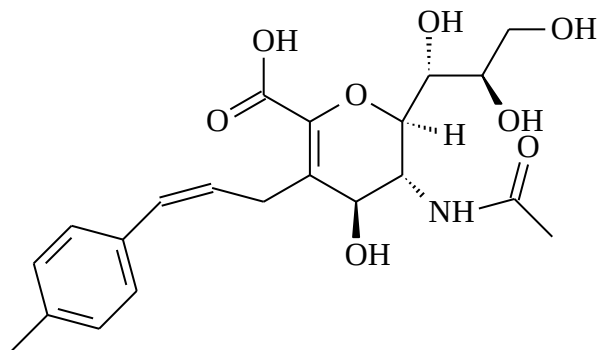
Μικρή βιοδιαθεσιμότητα => κατάλληλο μόνο για ενδομυϊκή χορήγηση. Χορηγείται ενδονοσοκομειακά, σε ασθενείς με οξέα συμπτώματα (παιδιά και ενήλικες).



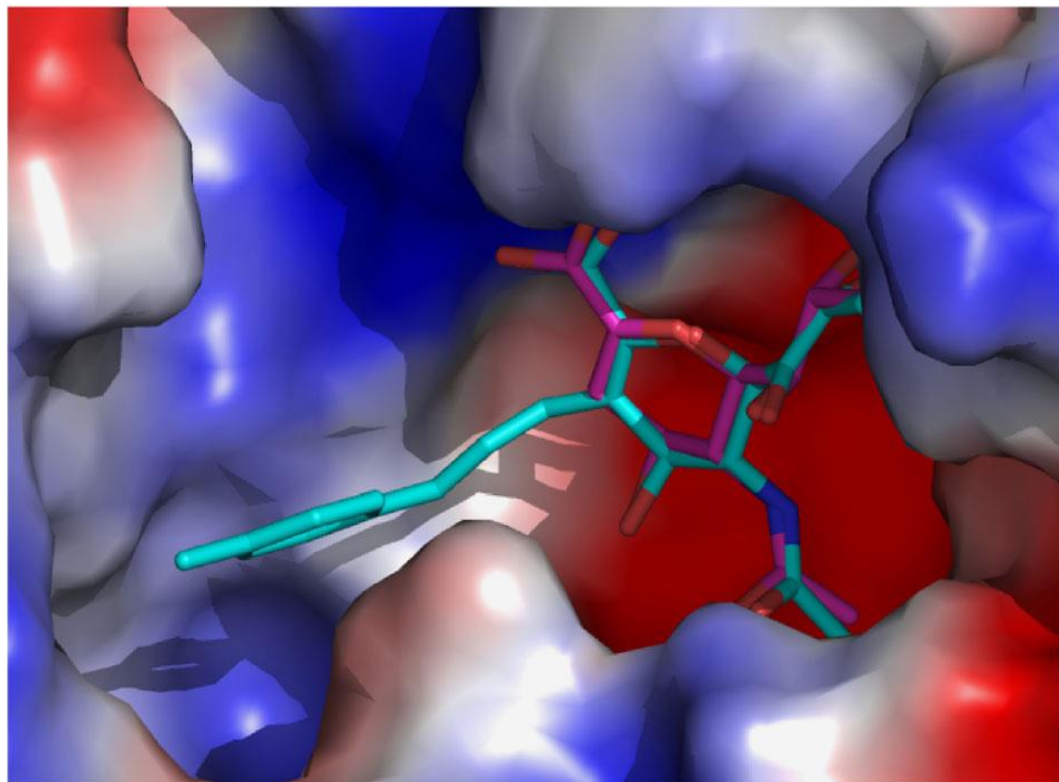
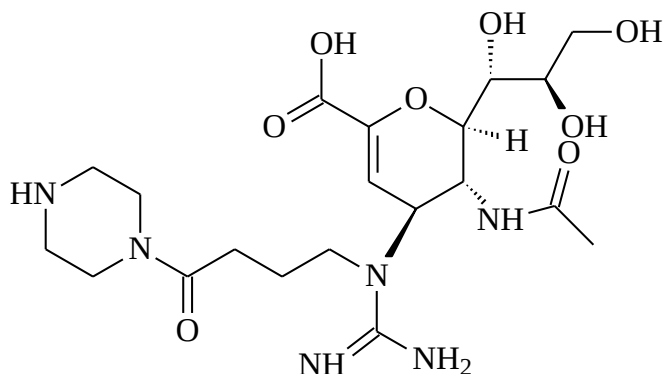
Αξιοποίηση κοντινών λιπόφιλων κοιλοτήτων Η σύνδεση σιαλικού οξέος ή άλλου προσδέματος στο ενεργό κέντρο της NA προϋποθέτει μετακίνηση μιας έλικας (έλικα 150, α.147-151) και την αποκάλυψη μιας γειτονικής υδρόφοβης κοιλότητας (κοιλότητα 150).

Οι NA τύπου I (N1, N4, N5, N8) χαρακτηρίζονται από «**ανοιχτή διαμόρφωση της έλικας 150**», που καθιστά την κοιλότητα 150 προσβάσιμη σε αναστολείς (εικόνα α).

Στις NA τύπου II (N2, N3, N6, N7, N9) η έλικα 150 λαμβάνει κλειστή διαμόρφωση και η κοιλότητα δεν είναι προσβάσιμη για τους αναστολείς (εικόνα b).

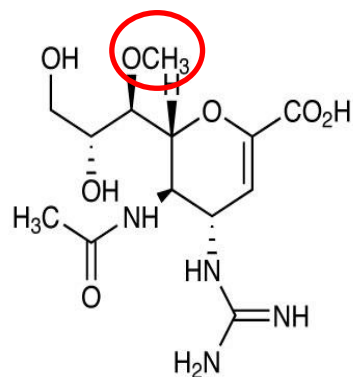


3-(p-tolyl)allyl-Neu5Ac2en



Η εισαγωγή μεγάλου υποκαταστάτη στην 3-θέση παραγώγου πυρανόζης ενισχύει τη δραστηριότητα αναστολέων της NA έναντι των ιών που διαθέτουν **NA τύπου I**: ο υποκαταστάτης εισέρχεται και συνδέεται στην κοιλότητα-150.

→ Επανέρχεται η 3-υποκατάσταση με γουανιδίνη που έχει και ογκώδη υποκαταστάτη, αλλά και η 5-αλυσίδα τύπου γλυκερόλης. Ο συνδυασμός μειώνει τη πιθανότητα εμφάνισης μεταλλαγμένων στελεχών.



Laninamivir (R-125489)

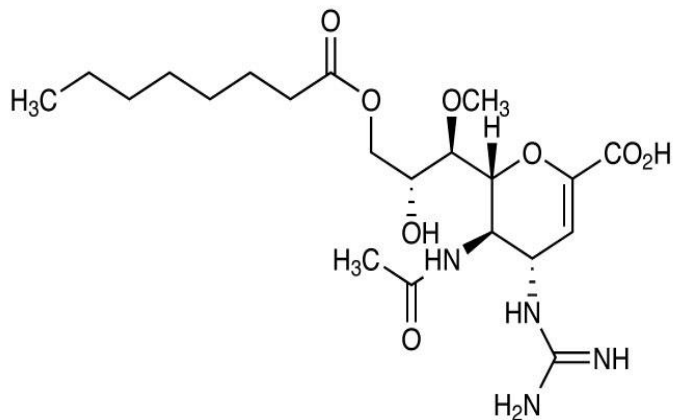
A long-acting inhibitor, Laninamivir octanoate: εισπνεόμενο **προφάρμακο παραγώγου πυρανόξης**. Ο λιπόφιλος εστέρας στην 9-θέση αποδίδει σταδιακά το δραστικό συστατικό (**laninamivir**) στους πνεύμονες, όπου δρα ως **ισχυρός αναστολέας της NA τύπου I**.

Προσομοιάζει τον τρόπο σύνδεσης του **zanamivir** => μικρή πιθανότητα φαρμακοάντοχων μεταλλάξεων.

Ασκή **παρατεταμένη δράση ($t_{1/2}$ 3ημέρες)**, διατηρώντας τα θεραπευτικά επίπεδα στους πνεύμονες **για τουλάχιστον 5 ημέρες**.

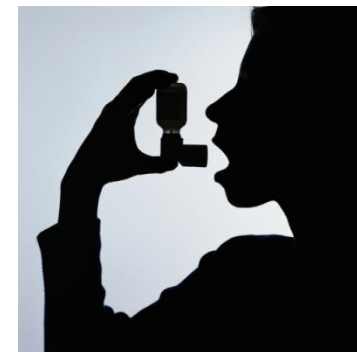
Εξαιρετικό για προφύλαξη (1 ψεκασμός εβδομαδιαίως).

Διατίθεται σε συσκευασία 8 (ενήλικες) και 4 (παιδιά) ψεκασμών.



Laninamivir prodrug (CS-8958)

7-O-αλκυλίωση=> Ενώ τα 8-OH και 9-OH σχηματίζουν δH με το Glu276 το 7-OH εκτείνεται απλά προς τον διαλύτη = **ιδανική θέση για την εισαγωγή υποκαταστάτη**.



Retroviruses

1970: **Baltimore+Temin**

Αντίστροφη μεταγραφάση

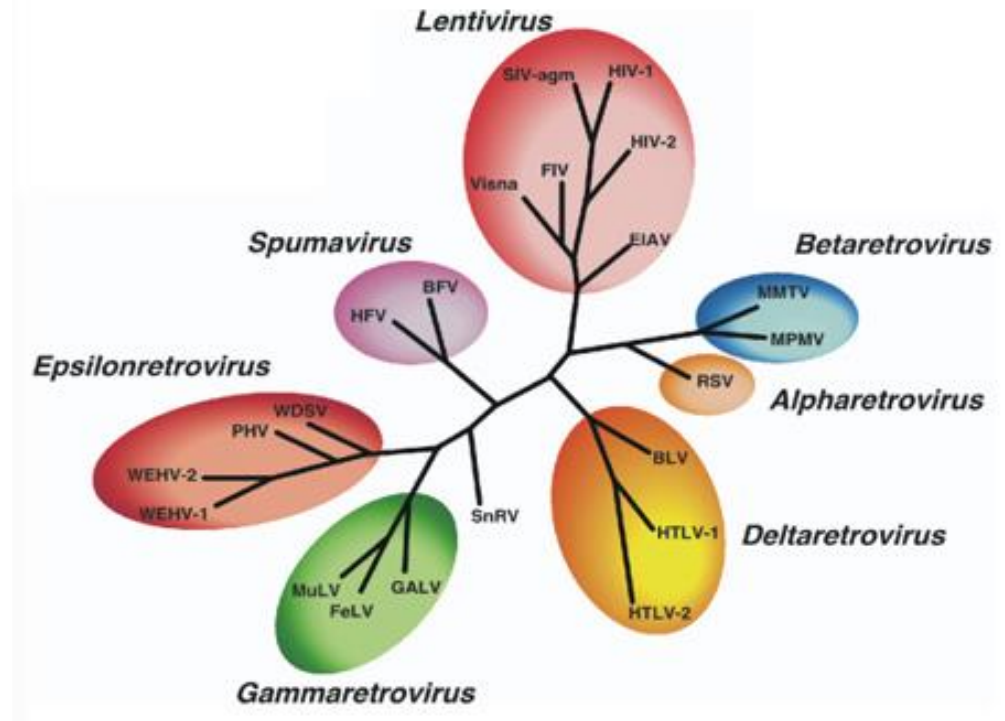
Nobel prize

- Oncovirus (oncornavirus):
- HTLV-1, HTLV-2, HTLV-5
- Spumavirus (δεν είναι παθογόνος)
- Lentivirus (HIV-1, HIV-2)

Peyton Rous: Rous sarcoma virus,
συσχέτιση ρετροϊών με ογκογονίδια
(growth-controlling genes)

Robert Gallo: ο HTLV-1 μπορεί
να προκαλέσει λεμφοκυτταρική λευχαιμία
στον άνθρωπο

Δεκαετία 1980-90: ταυτόχρονη αναγνώριση από τους **Robert Gallo** (ΗΠΑ) και **Luc Montagnier** (Γαλλία) της προσβολής από τον HIV-1 ως παθογόνου αιτίου για το AIDS

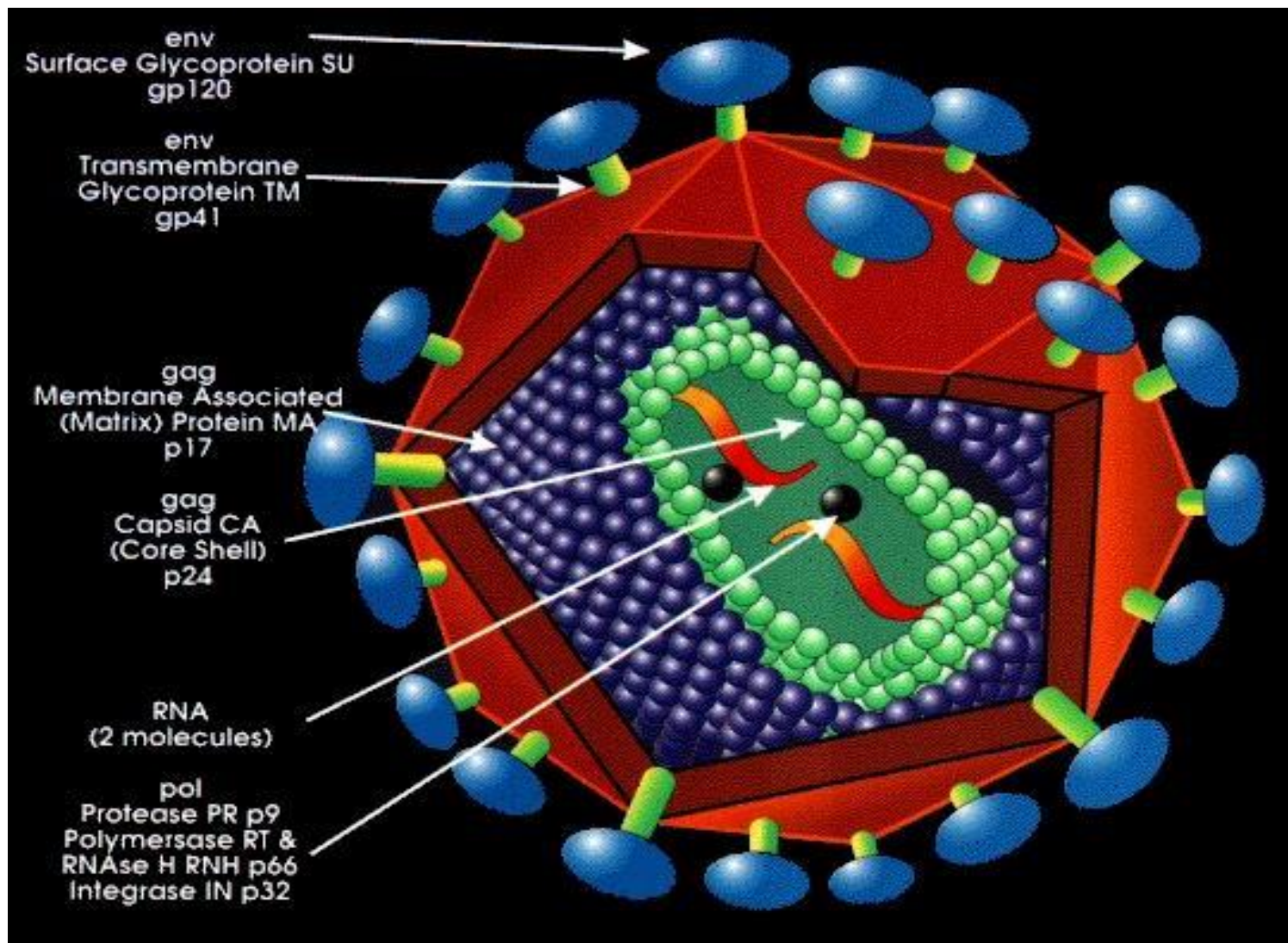


Ο ιός HIV προσβάλλει τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος και σταδιακά εξασθενίζει την άμυνα του οργανισμού. Ο πολλαπλασιασμός του είναι σύνθετη και πολυεπίπεδη διαδικασία την οποία επιχειρούν να αναστείλουν τα αντιικά φάρμακα.

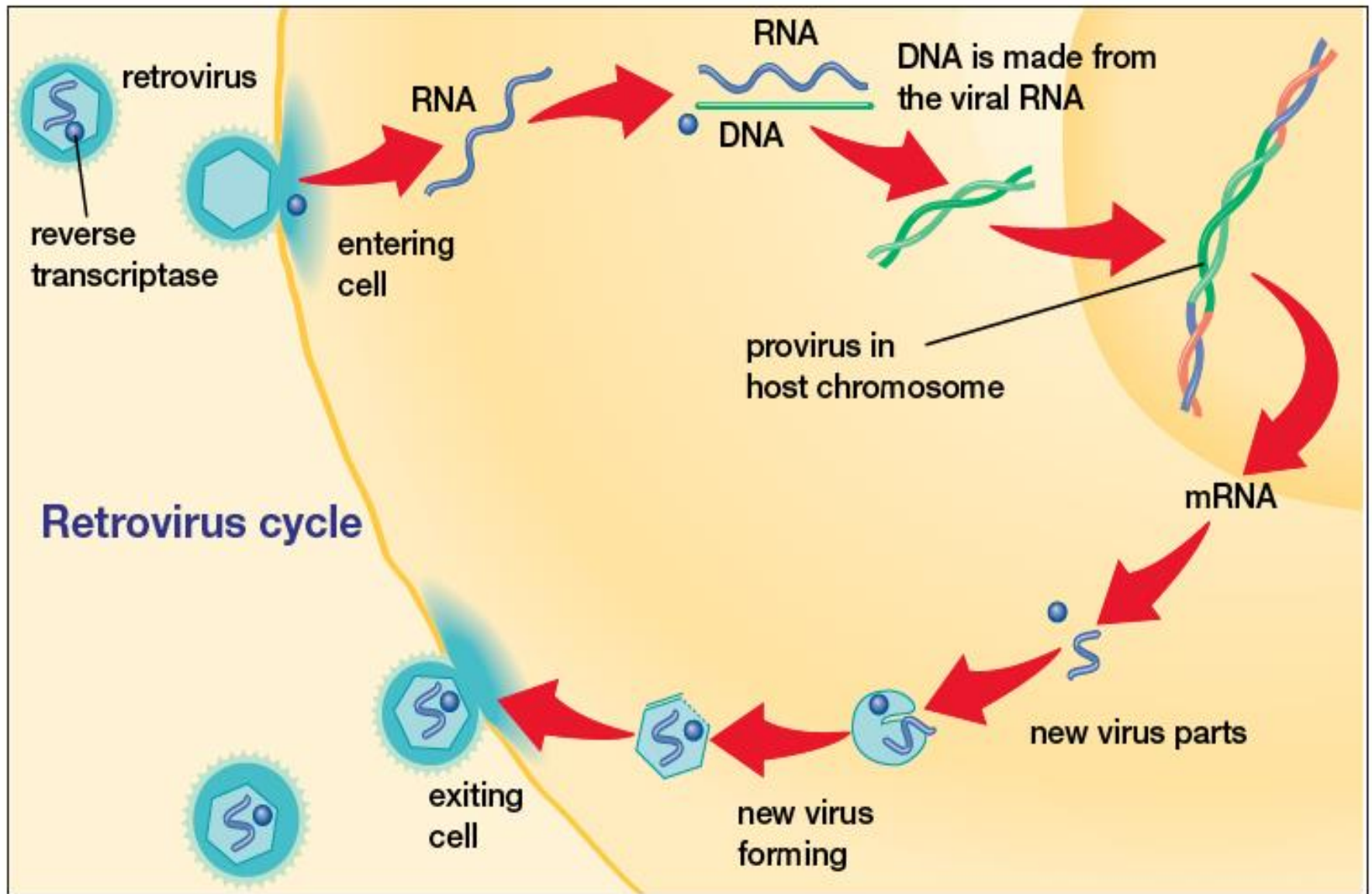
Σύμφωνα με το αρμόδιο τμήμα του ΟΗΕ (UNAIDS) περισσότεροι από **37.000.000** ασθενείς ζουν μολυσμένοι τον ιό HIV, συμπεριλαμβανομένων 2.100.000 παιδιών ηλικίας κάτω των 15 ετών. Εξ αυτών 18.000.000 έχουν πρόσβαση στα φάρμακα.

Αν και οι θάνατοι μειώνονται (680.000/έτος) ως αποτέλεσμα της φαρμακευτικής αγωγής, τα περιστατικά νέας μόλυνσης παραμένουν σταθερά (1.500.000/έτος).

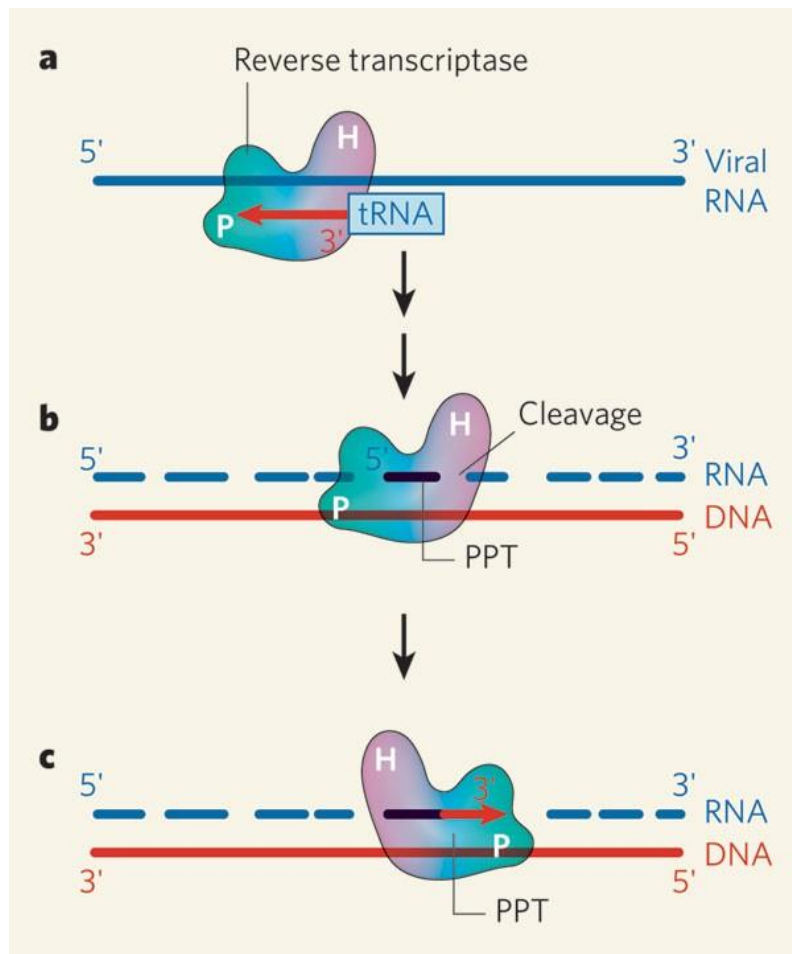




Μελέτη του ιικού σωματίου. Η παρουσία αντισωμάτων για τις επιφανειακές πρωτεΐνες αποτελεί σημαντικό δείκτη της ασθένειας AIDS και στόχο της ανάπτυξης εμβολίων.



Ο HIV δημιουργεί πολλά αντίγραφα κυκλικού proviral DNA που κωδικοποιεί πλήθος δομικών πρωτεϊνών ($gag \rightarrow GP120, GP41$ envelope) και λειτουργικών ενζύμων ($pol \rightarrow RT, protease, integrase$), ($tat \rightarrow$ σύνδεση σε ρυθμιστικές περιοχές, ενεργοποίηση ν m-RNA)

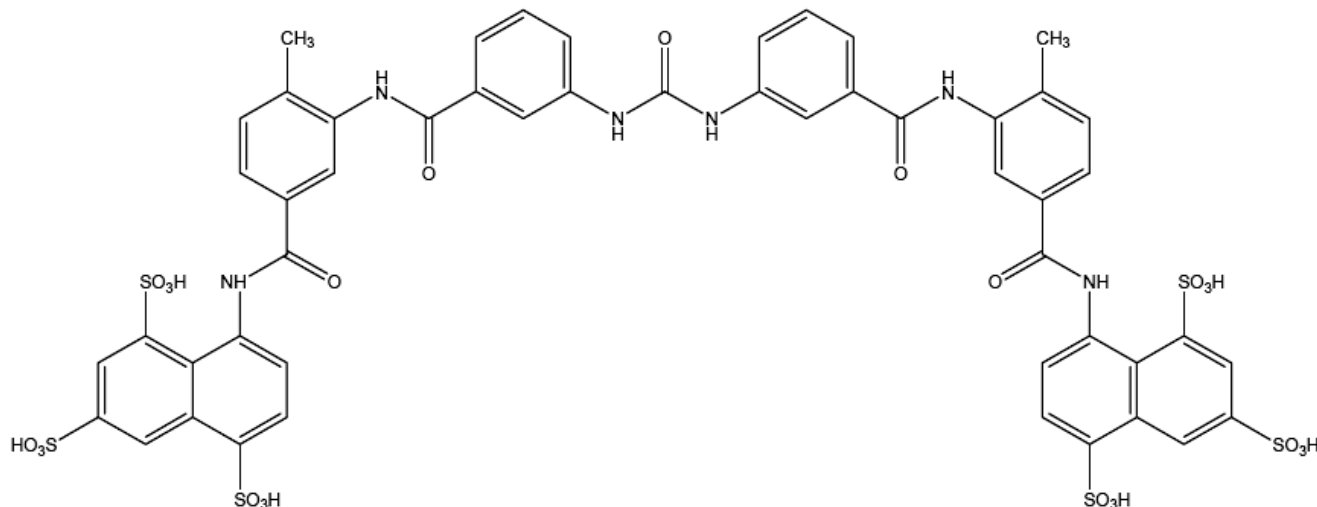


Εντός του ξενιστή κυττάρου η αντίστροφη μεταγραφάση λειτουργεί ως **ικκή DNA πολυμεράση**: χρησιμοποιεί ως μήτρα συγκεκριμένο τμήμα του ιικού RNA (tRNA_{lys3}), για τη σύνθεση του πρώτου ιικού (-)DNA, που στη συνέχεια θα υβριδιστεί σε RNA:DNA.

Ακολούθως το ένζυμο λειτουργεί ως ριβονουκλεάση (**RNάση H**) και απομακρύνει τον κλώνο RNA.

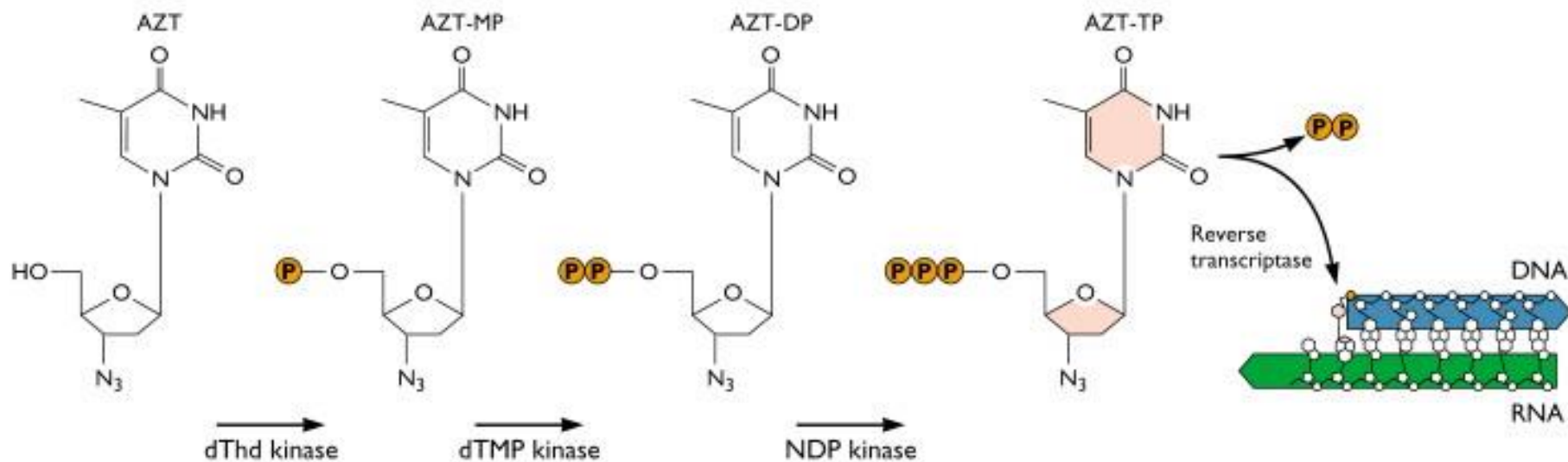
Τέλος δρα ως **DNA πολυμεράση** συνθέτοντας τον συμπληρωματικό κλώνο (+)DNA και συνεχίζοντας για τη σύνθεση των άλλων αντιγράφων (dsDNA). Η ενσωματάση θα παρεμβάλει αυτό το ιικό DNA στο DNA του ξενιστή.

Η ενεργοποίηση του κυττάρου από τον ιό έχει ως συνέπεια τη μεταγραφή του pro-viral DNA σε ιικό mRNA που θα μεταφραστεί στο κυτταρόπλασμα προς πολυπρωτεΐνες, που θα διασπασθούν με τη δράση της ιικής πρωτεάσης.



Το **suramin** (αντιτρυπανοσωμιακό) είναι το πρώτο φάρμακο που χρησιμοποιήθηκε έναντι του HIV. Αναστέλλει την διείσδυση του ιού στα κύτταρα. Ορισμένα πολυσουλφουρωνένα παράγωγα και σουλφονικοί εστέρες χρησιμοποιούνται και σήμερα για τοπική εφαρμογή.

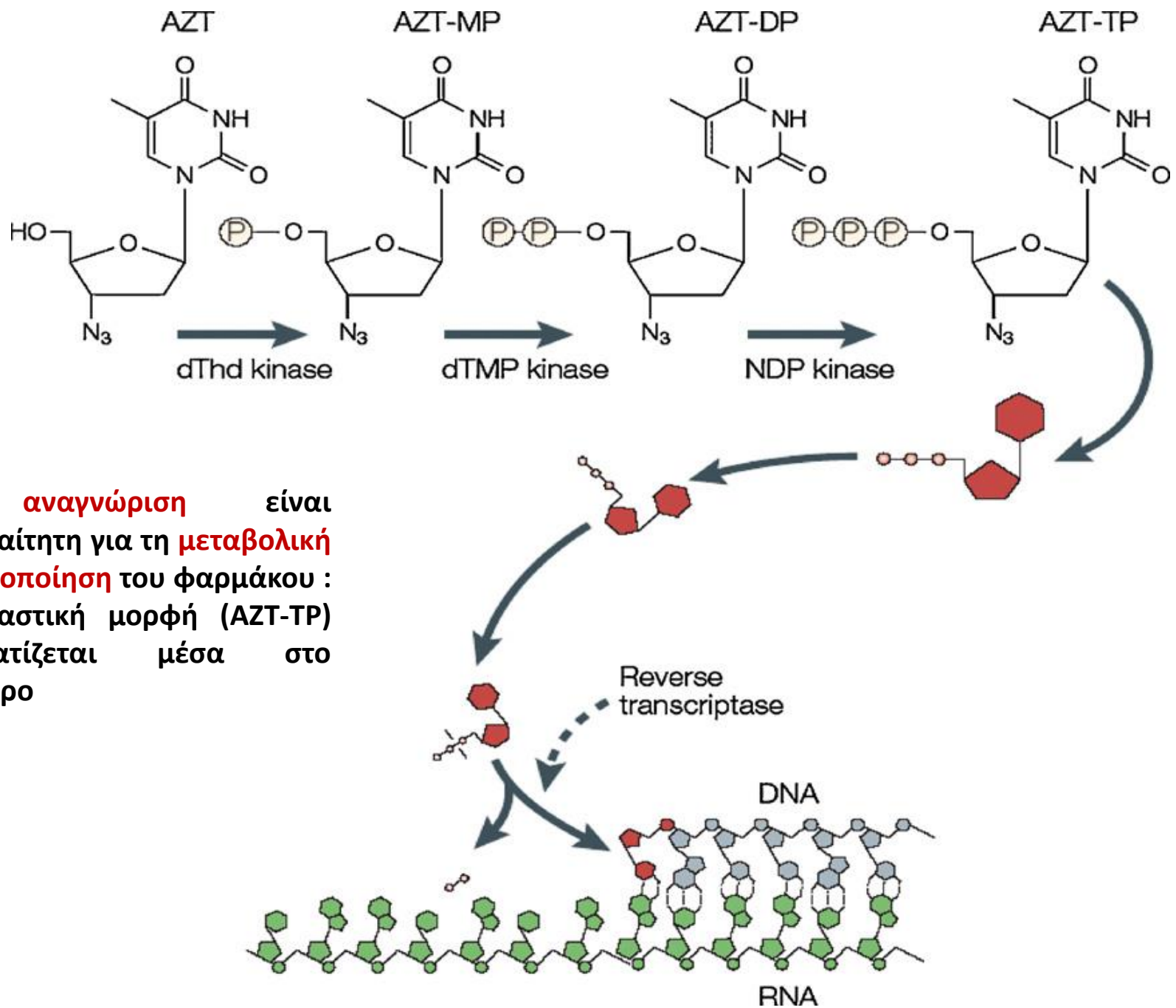
Το 1985 ανακαλύπτεται η **αντι-ρετροϊκή δράση του AZT**. Κυκλοφορεί με επείγουσες διαδικασίες (1987) στα «δυτικά» κράτη. Αποσαφηνίζεται ο μηχανισμός δράσης των **νουκλεοζιτικών αναστολέων της αντίστροφης μεταγραφάσης (NRTIS)** και μετά την σύνθεση πληθώρας παραγώγων, διερευνώνται εκτεταμένα οι σχέσεις δομής-δράσης.



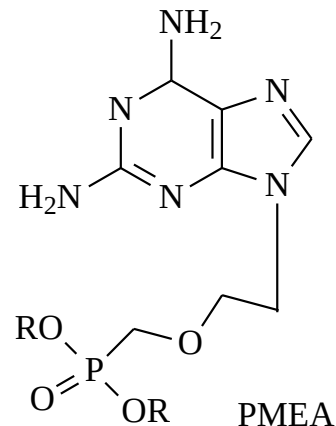
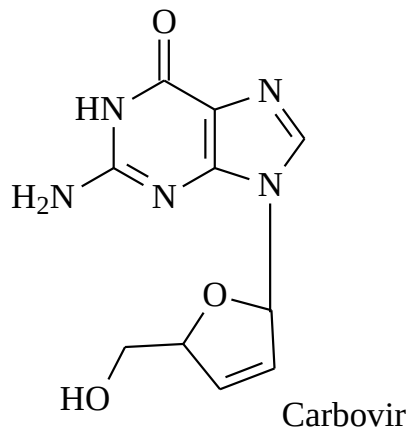
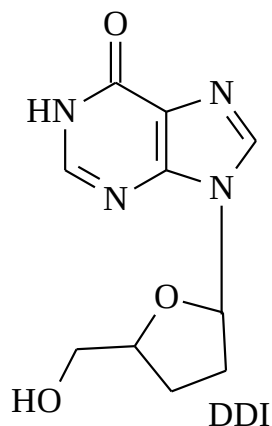
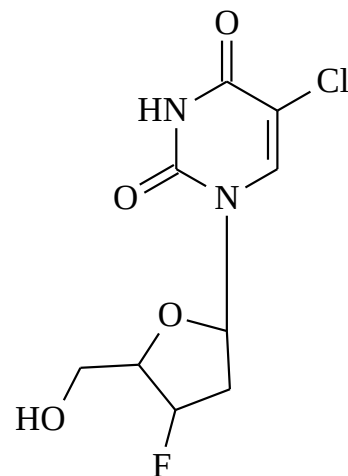
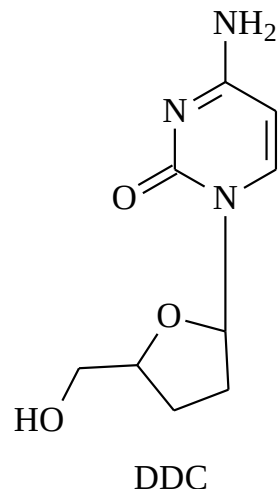
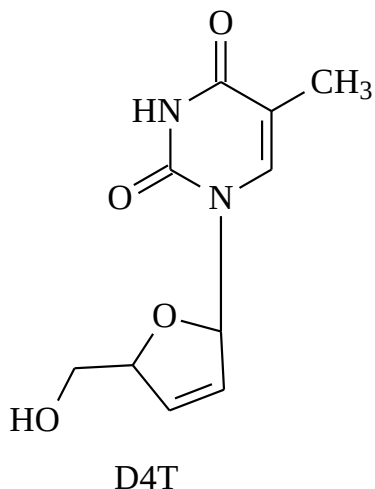
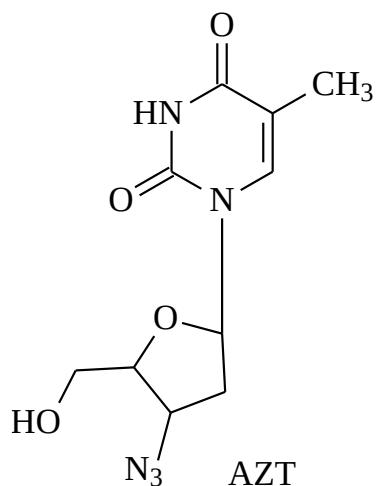
Τα **NRTIS** αναστέλλουν την αντίστροφη μεταγραφάση (κυρίως τη λειτουργία της ως RNA-άσης Η), αφού **ενεργοποιηθούν μεταβολικά** από κυτταρικά ένζυμα.

Το AZT-TP αναγνωρίζεται ως υπόστρωμα από την αντίστροφη μεταγραφάση και ενσωματώνεται στο νουκλεϊνικό οξύ. Δρα ως **chain terminator**, γιατί η παρουσία του 3'-αζιδίου απαγορεύει την δημιουργία του 5',3'-φωσφοδιεστερικού δεσμού.

Το AZT-TP αναστέλλει ασθενώς την ανθρώπινη γ-DNA πολυμεράση → τοξικότητα στο μυελό των οστών, περιφερική νευροπάθεια κ.α. παρενέργειες.



Η **αναγνώριση** είναι απαραίτητη για τη **μεταβολική ενεργοποίηση** του φαρμάκου : η δραστική μορφή (AZT-TP) σχηματίζεται μέσα στο κύτταρο



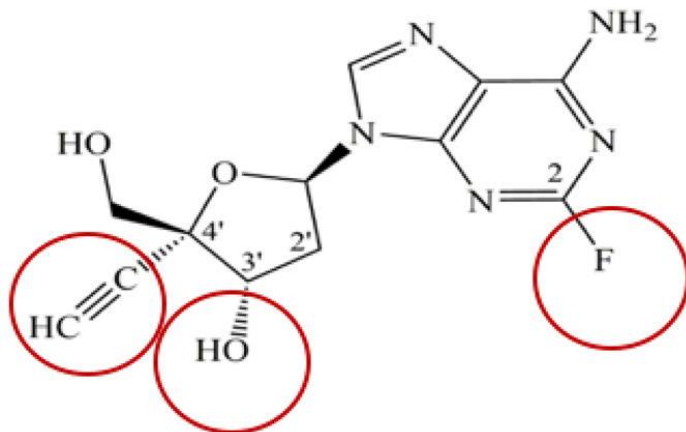
Τα νουκλεοζιτικά παράγωγα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του AIDS είναι συνήθως 2'3'-διδεοξυ-νουκλεοζίτες (**DDNs**). Πρέπει να αναγνωρίζονται από τα κυτταρικά ένζυμα για να ενεργοποιηθούν μεταβολικά. Ως νουκλεοτίδια πρέπει να μην αναγνωρίζονται από τα ανθρώπινα ένζυμα, για να μην είναι τοξικά στον ξενιστή. Χρησιμοποιούνται και ανάλογα μονοφωσφορικών νουκλεοτιδίων (PMEA).

DDNs παράγωγα διδεοξυριβόζης

- Εισαγωγή αλογόνου στη 2'-θέση: αύξηση μεταβολικής σταθερότητας
- Αζίδιο, αλογόνο, νιτρίλιο, ή άλλη ηλεκτρονιοελκτική ομάδα στην 3' – θέση
- 2',3' διπλός δεσμός
- Εισαγωγή ετεροατόμου στην 3'-θέση
- Καρβοκυκλικά ανάλογα σακχαρικού τμήματος
- Αλλαγή του σακχάρου: L-ριβόζη αντί της D- ριβόζης, ή (-) αντί για (+)
εναντιομερές => αύξηση θεραπευτικού εύρους

Προβλήματα: μεταβολική αστάθεια, ανεπιθύμητες ενέργειες, φ/κ συμπεριφορά

Ένα νεώτερο νουκλεοζιτικό παράγωγο: 4'-ethynyl-2-fluoro-2' – deoxyadenosine islatravir

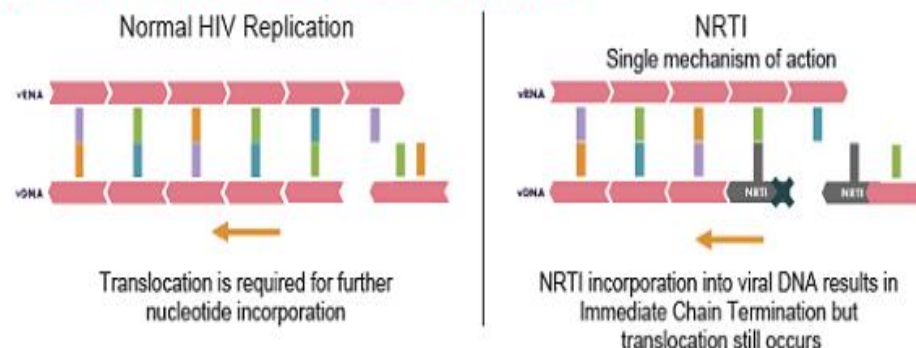


Η παρουσία του 2-F μειώνει την κυτταροτοξικότητα και αυξάνει την μεταβολική σταθερότητα, γιατί **αναστέλλει την απαμινάση της αδενοσίνης**. Το ένζυμο αυτό, που καταλύει την «υδρόλυση» της 6-NH₂ αλληλεπιδρά με τα N1 και N3, με την πρωτονίωση του N1 να αποτελεί το πρώτο και σημαντικό βήμα για την προσθήκη –OH στην 6-θέση. Η παρουσία του ηλεκτραρνητικού F δεν ευνοεί τη πρωτονίωση του N1 και έτσι καθυστερεί η μεταβολική απενεργοποίηση του φαρμάκου.

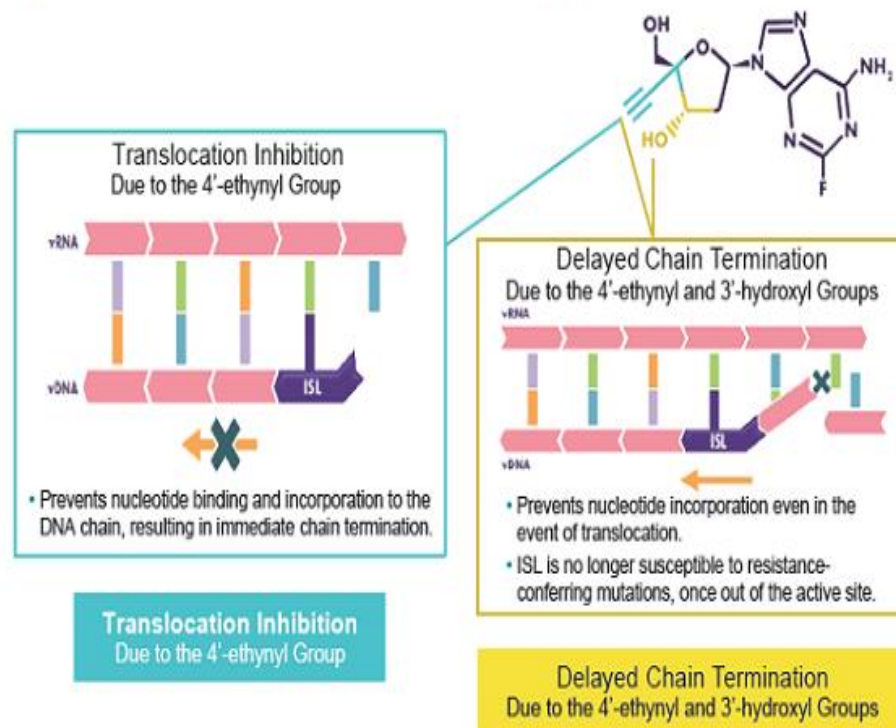
Η 4'-αιθυνυλομάδα αλληλεπιδρά με ειδικό τρόπο με την αντίστροφη μεταγραφάση και αναστέλλει τη γλυκόλυση του νουκλεοζίτη, αυξάνοντας σημαντικά τον $t_{1/2}$ in vivo.

Το **islatravir** δρα ως **αναστολέας μετάθεσης** της αντίστροφης μεταγραφάσης (inhibitor of reverse transcriptase translocation). Ενώ το 3'-OH επιτρέπει την ενσωμάτωση στον νέο κλώνο, η 4'-αιθυνυλομάδα αλληλεπιδρά ισχυρά με αμινοξέα του ενεργού κέντρου του ενζύμου και εμποδίζει τη μετακίνηση του για την περαιτέρω επιμήκυνση του νέου κλώνου.

Normal HIV Replication and NRTI MOA

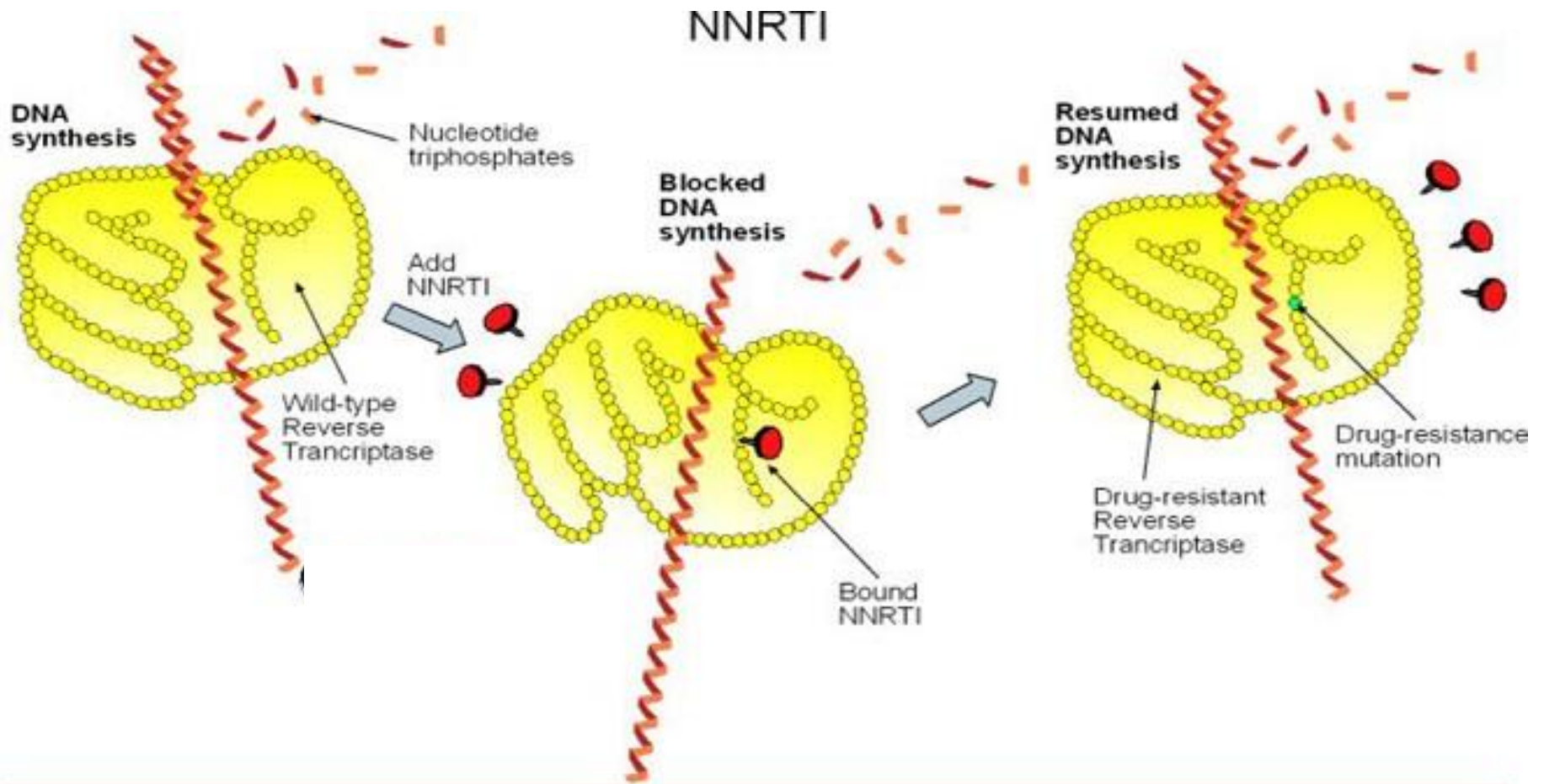


ISL, a First-in-Class NRTTI With Multiple MOAs



Το φάρμακο έχει δείξει εντυπωσιακά αποτελέσματα στις κλινικές δοκιμές:

- Εξαιρετική αποτελεσματικότητα και εκλεκτικότητα (απουσία κυτταροτοξικότητας).
- Παρατεταμένη δράση (υπό ανάπτυξη και ως long-acting implant).
- Απουσία μεταλλάξεων.



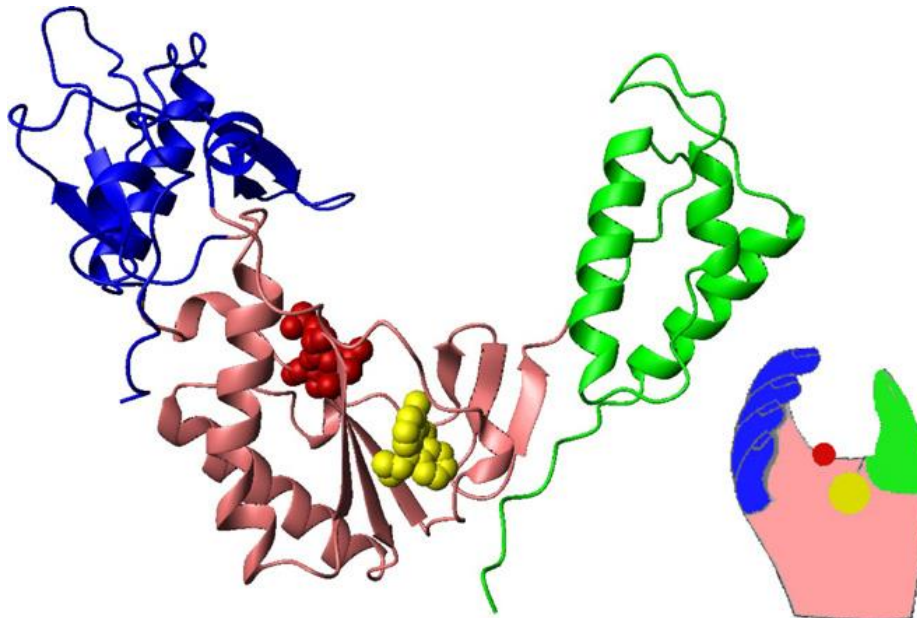
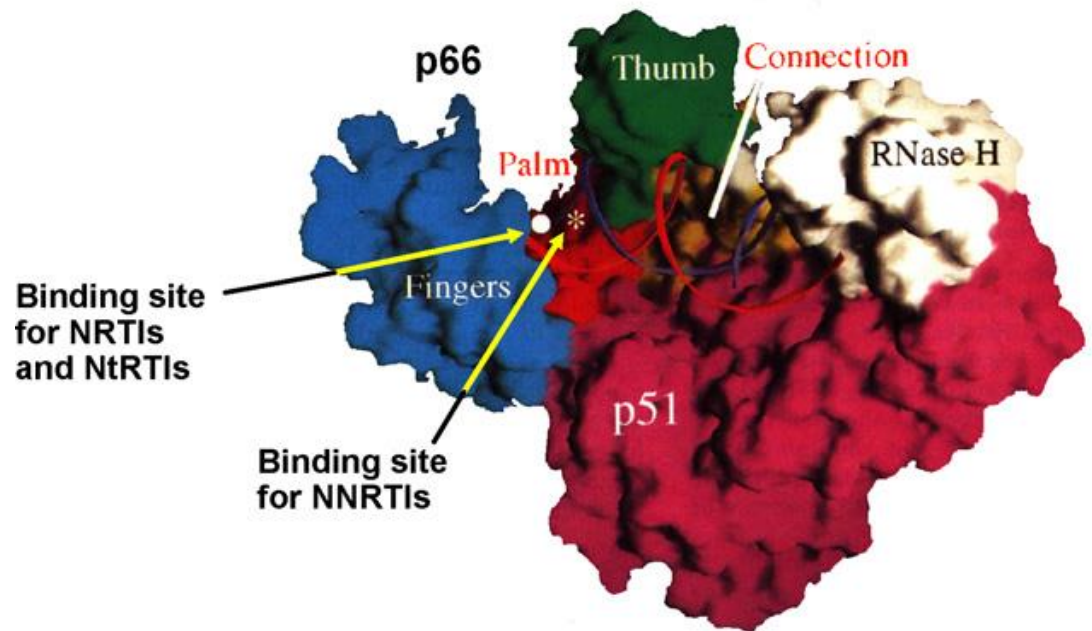
Οι **μη νουκλεοζιτικοί αναστολείς της αντίστροφης μεταγραφάσης (NNRTIs)** είναι **αλλοστερικοί**. Ανήκουν σε περισσότερες από 30 διαφορετικές χημικές κατηγορίες, και αποτελούν ευρήματα εκτεταμένων screening tests. Χαρακτηρίζονται από:

- υψηλή εξειδίκευση
- ισχυρή δράση
- μεγάλο θεραπευτικό εύρος

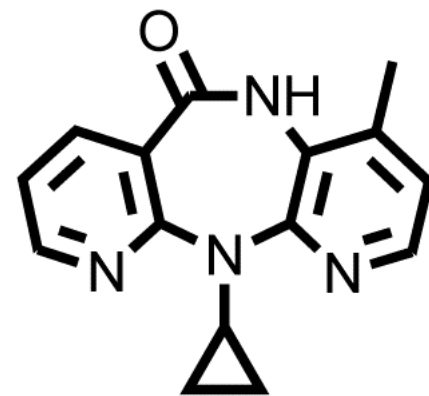
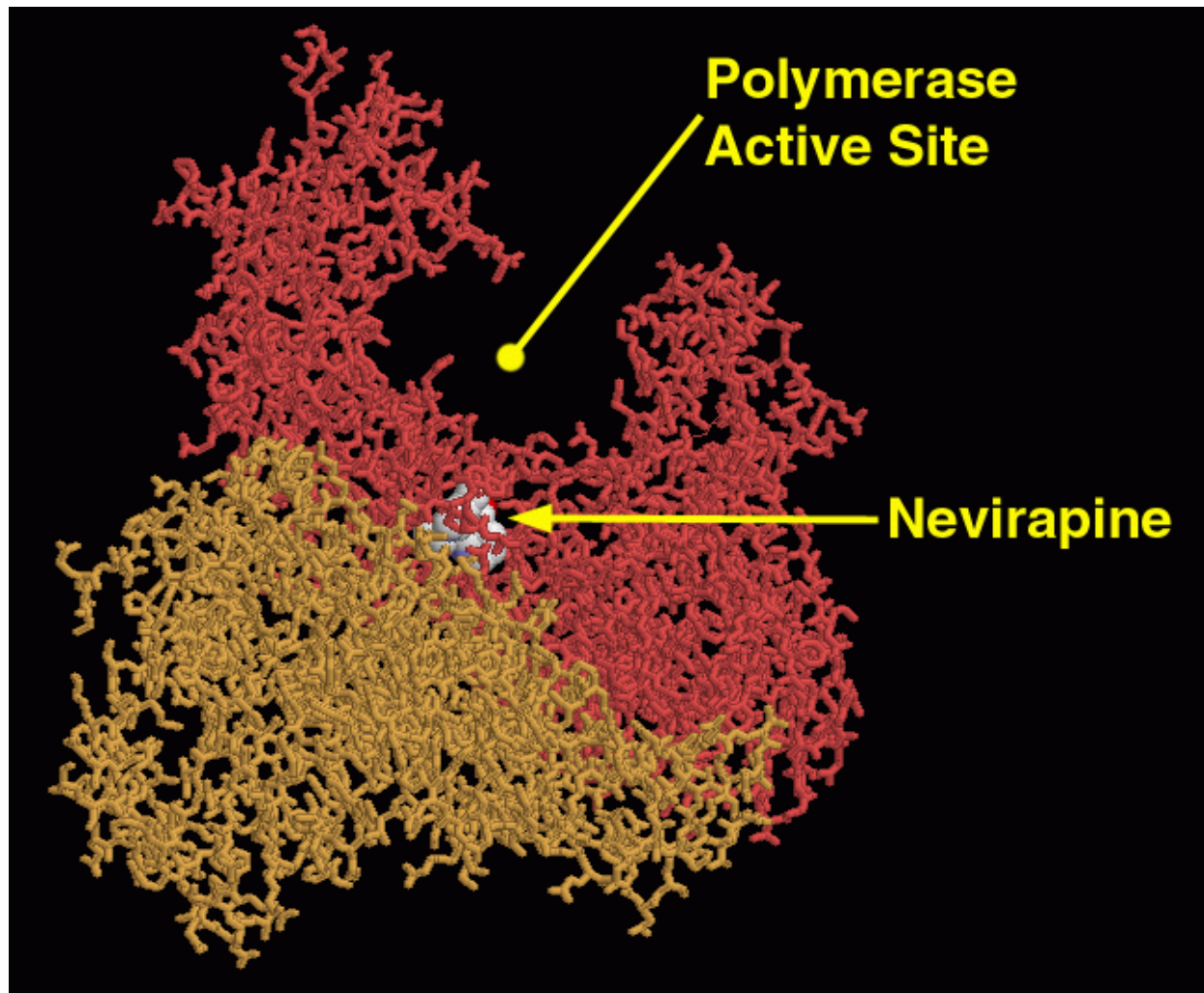
Το ένζυμο είναι ετεροδιμερές, αποτελούμενο από δύο υπομονάδες.

Η p66 λειτουργεί ως πολυμεράση, ενώ το άκρο της p51 ως RNAάση Η.

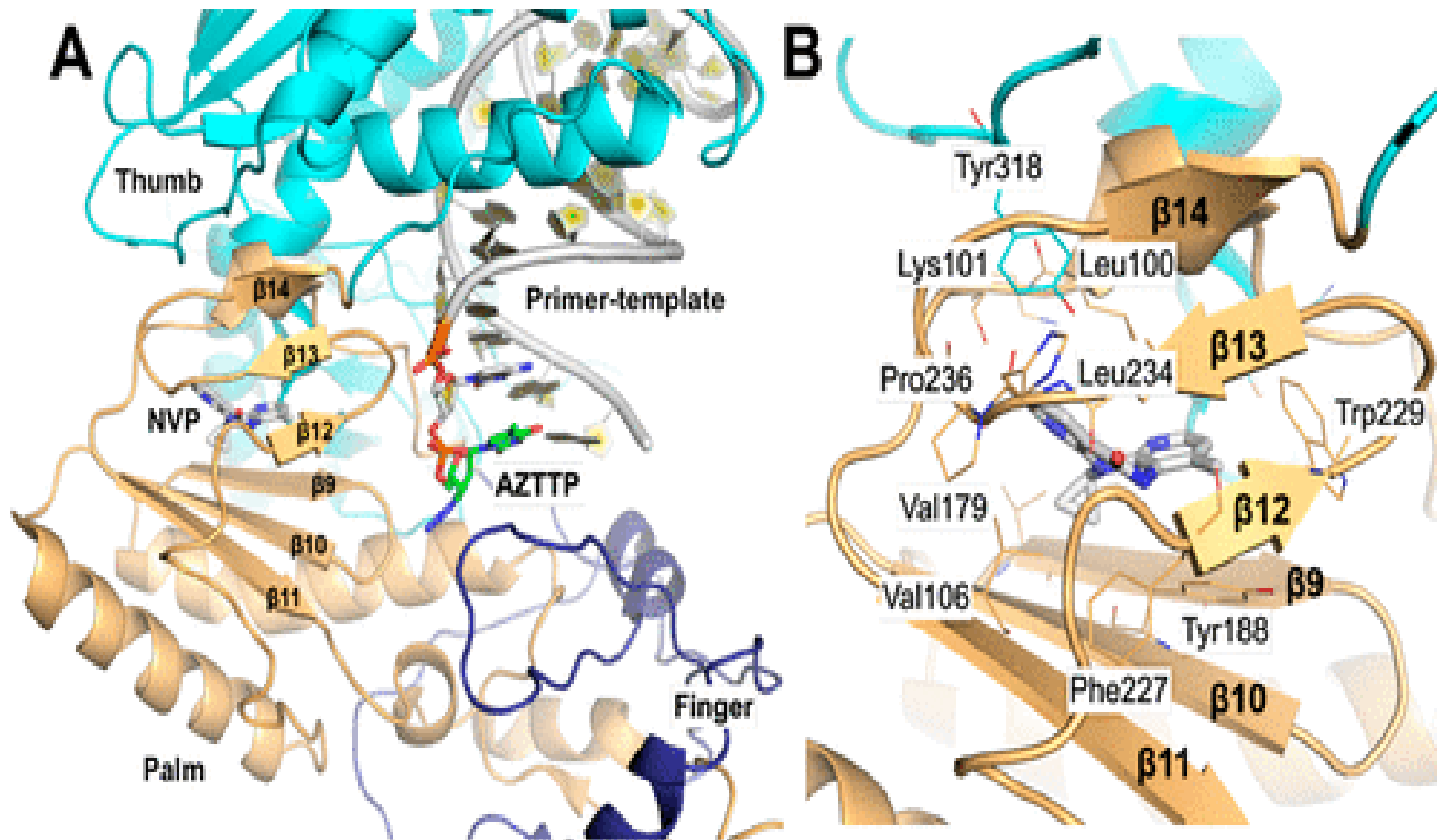
Δεν λειτουργεί με ακρίβεια, γεγονός που **ευνοεί τις ιικές μεταλλάξεις**.



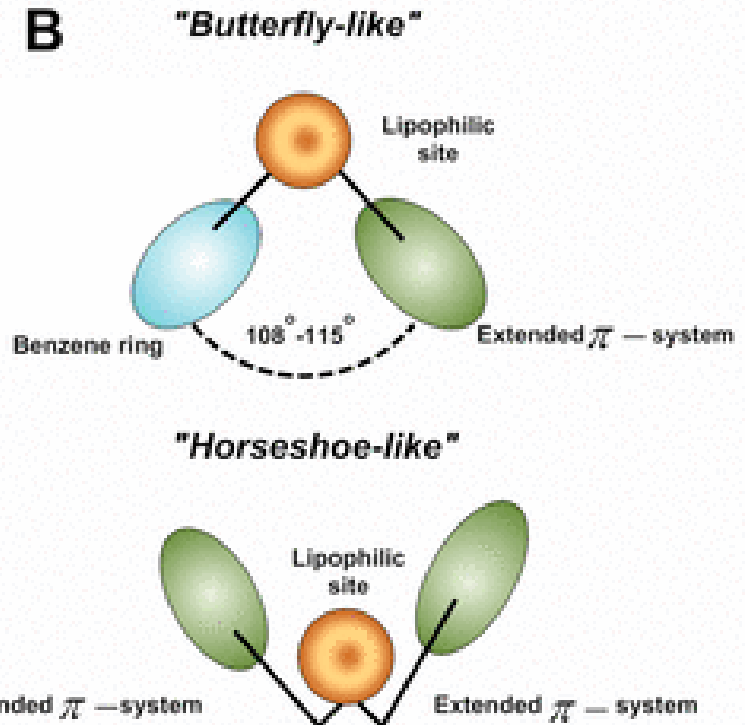
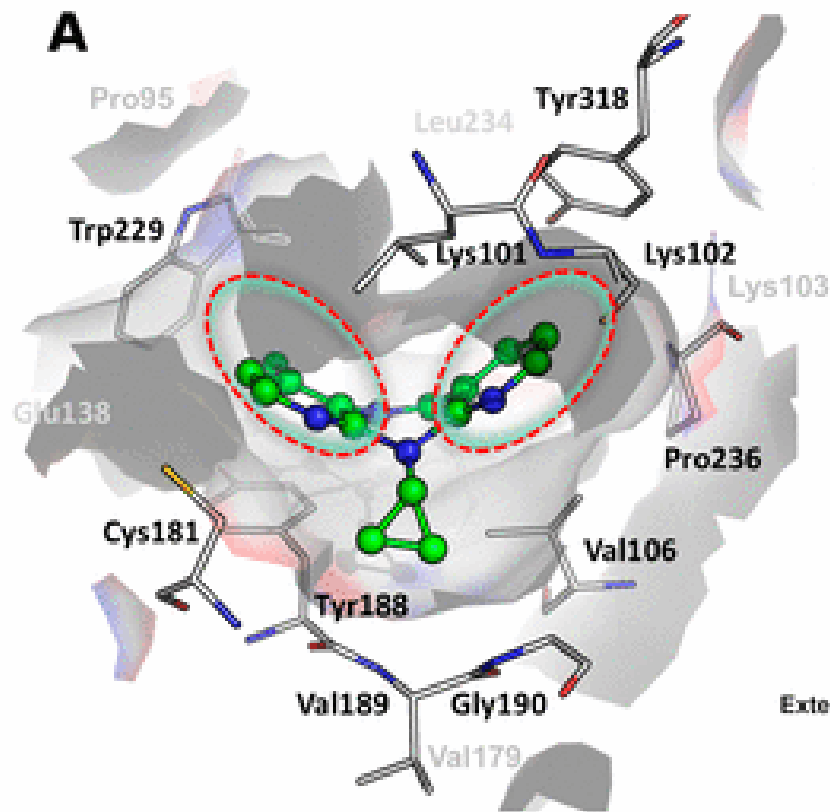
Τα NNRTIs δεσμεύονται σε μια ευπροσάρμοστη υδρόφοβη κοιλότητα (non-nucleoside inhibitor-binding pocket, NNIBP), που εντοπίζεται κοντά (σε απόσταση $\sim 10\text{\AA}$), αλλά βρίσκεται σαφώς εκτός του ενεργού κέντρου της αντίστροφης μεταγραφάσης.



Παράδειγμα: Η δέσμευση του το nevirapine στην υδρόφοβη κοιλότητα NNIBP, εκτός του ενεργού κέντρου του ενζύμου, **μεταβάλλει τη γεωμετρία του ενεργού κέντρου** και αναστέλλει τη σύνθεση του ιικού DNA.



- (A) Τα **nevirapine** (NVP με γκρίζο χρώμα) and **AZT triphosphate** (AZTTP με πράσινο χρώμα) δεσμεύονται σε διαφορετικές θέσεις της HIV-1 RT.
- (B) Μεγέθυνση της θέσης δέσμευσης των NNRTIS στην NNIBP, όπου διακρίνονται οι αλληλεπιδράσεις του φαρμάκου με υπόλοιπα αμινοξέων



Butterfly και horseshoe model of binding: η εύκαμπτη κοιλότητα NNIBP μπορεί να υποδεχθεί μεγάλη ποικιλία προσδεμάτων. Η σχετική ακαμψία του nevirapine συμβάλλει στη σχετικά εύκολη ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών.

Η μελέτη της κρυσταλλογραφικής δομής πολλών NNRTIs συνδεόμενων στην NNIBP επιβεβαιώνει τη λήψη διαμόρφωσης "πεταλούδας" (υοειδές σχήμα) και επιτρέπει την αναλυτική μελέτη των επιμέρους αλληλεπιδράσεων.

Τα επιθυμητά χαρακτηριστικά ενός νέου αναστολέα του HIVκατηγορίας NNRTI μπορούν να συνοψισθούν ως εξής:

(1) **Ισχυρή αντική δράση** έναντι wild-type και μεταλλαγμένων ιικών στελεχών

(2) **Υψηλή βιοδιαθεσιμότητα** για χορήγηση από το στόμα (χορήγηση 1/ημέρα). Είναι λιπόφιλα και χωρίς ομάδες που ιονίζονται ισχυρά στο φυσιολογικό pH.

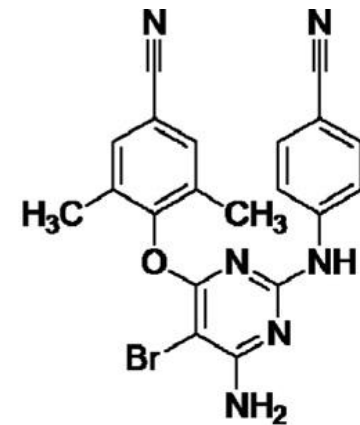
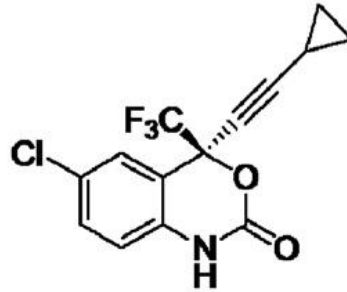
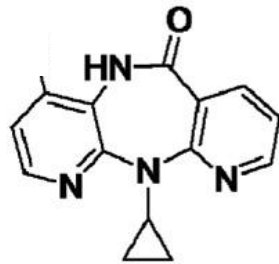
(3) **Ελαχιστοποίηση ανεπιθύμητων ενεργειών** (ποσοστό/ σοβαρότητα). Μελέτη μεταβολισμού απαραίτητη.

(4) **Ευκολία σύνθεσης και μορφοποίησης** του σκευάσματος (μείωση του αναγκαίου κόστους).

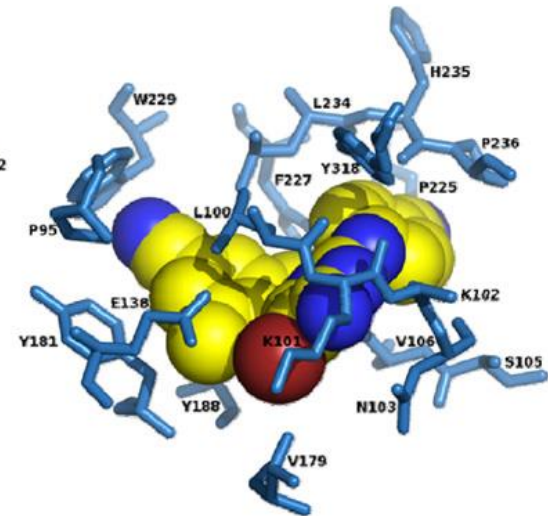
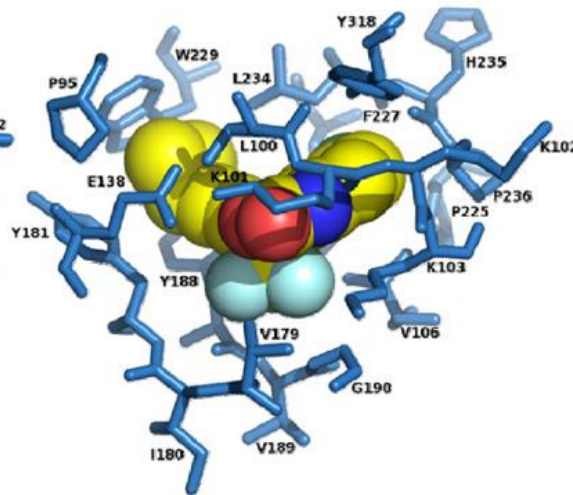
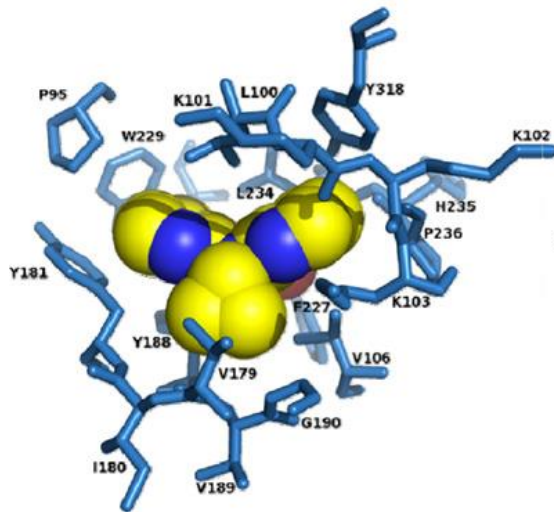
ΠΡΟΒΛΗΜΑ: ανάπτυξη αντοχής => **τα NNRTIs χρησιμοποιούνται μόνο σε συνδυαστικά χημειοθεραπευτικά σχήματα.**

Ο πολλαπλασιασμός του HIV δημιουργεί τη βάση για την εμφάνιση μεταλλάξεων και παρουσιάζει αναλογίες με ένα παιχνίδι σκακιού. Η στρατηγική σχεδιασμού οφείλει να λάβει υπόψη όλες τις πιθανές κινήσεις και τις εκάστοτε συνέπειες. Το φαρμακευτικό ιστορικό είναι σημαντικό, γιατί χρειάζονται συνολικά ~5 διαδοχικές μεταλλάξεις για να καταστεί ο ιός ανθεκτικός σε μια ορισμένη κατηγορία φαρμάκων.

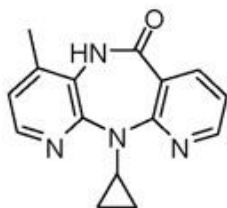
A



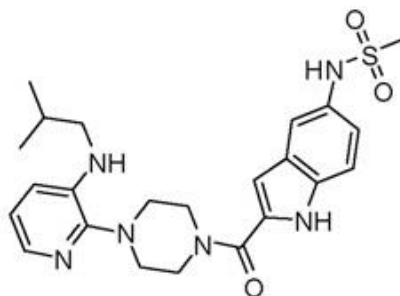
B



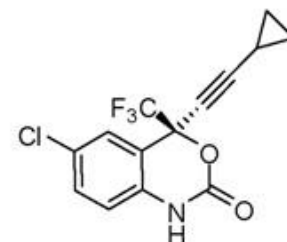
Σχεδιασμός αναστολέων επόμενης γενιάς: μεταβολικά σταθερότεροι, πρέπει να διατηρούν δραστηριότητα έναντι των συνηθέστερων μεταλλαγμένων στελεχών → χαρακτηριστική **αύξηση της ευκινησίας** για ισχυρότερο binding και αντιμετώπιση των μεταλλάξεων.



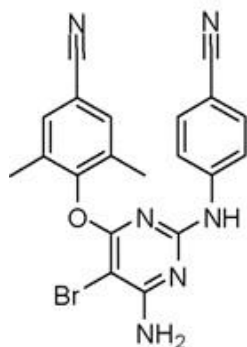
Nevirapine (BI-RG-587;
Viramune®)



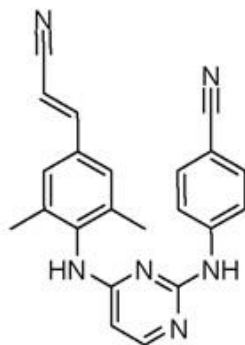
Delavirdine (U-90152; Rescriptor®)



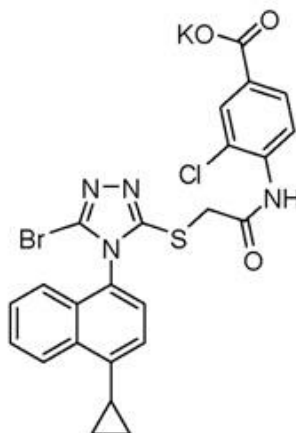
Efavirenz (DMP266;
Stocrin™; Sustiva™)



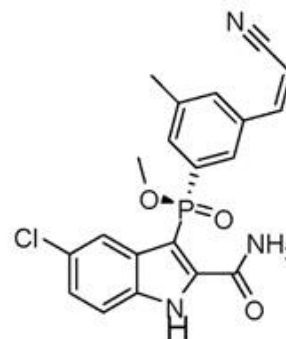
Etravirine (TMC125;
Intelence™)



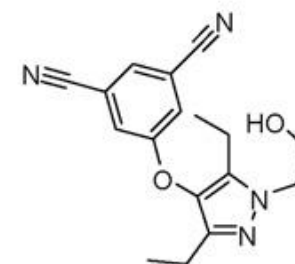
Rilpivirine (TMC278)



RDEA806

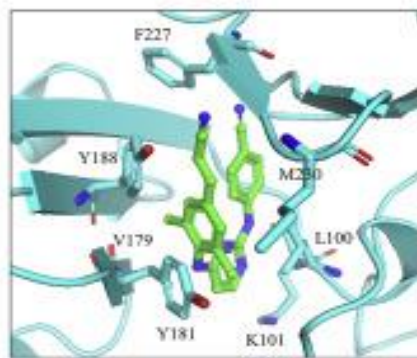
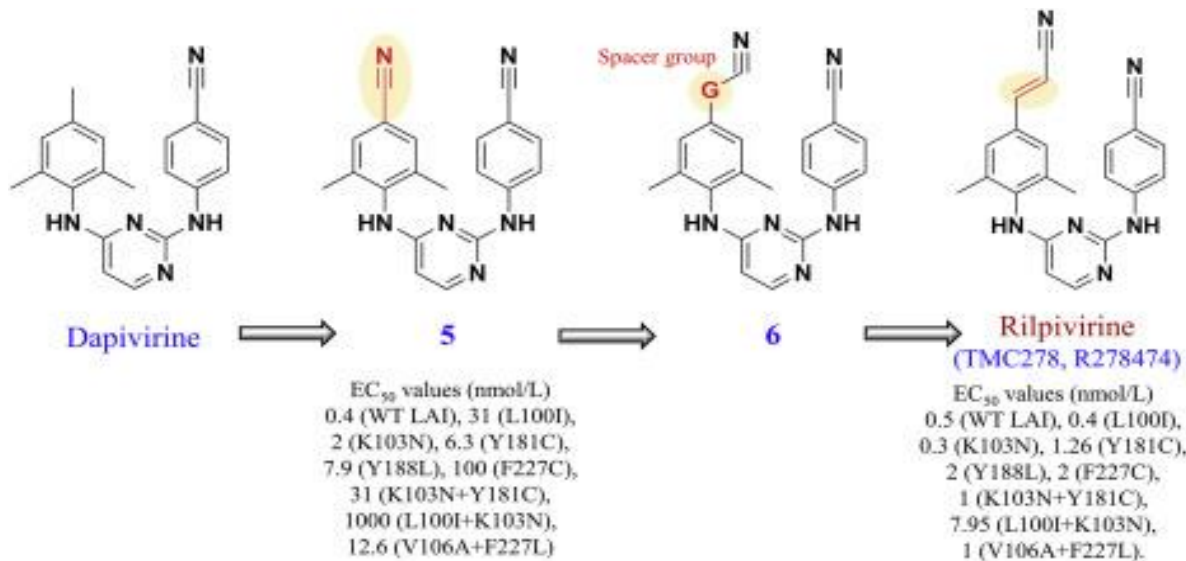


IDX899

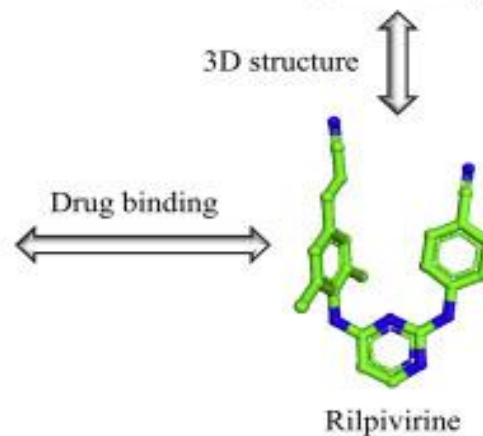


Lersivirine (UK-453061)

Πρώτη και δεύτερη γενιά των NNRTIs



HIV-1 reverse transcriptase

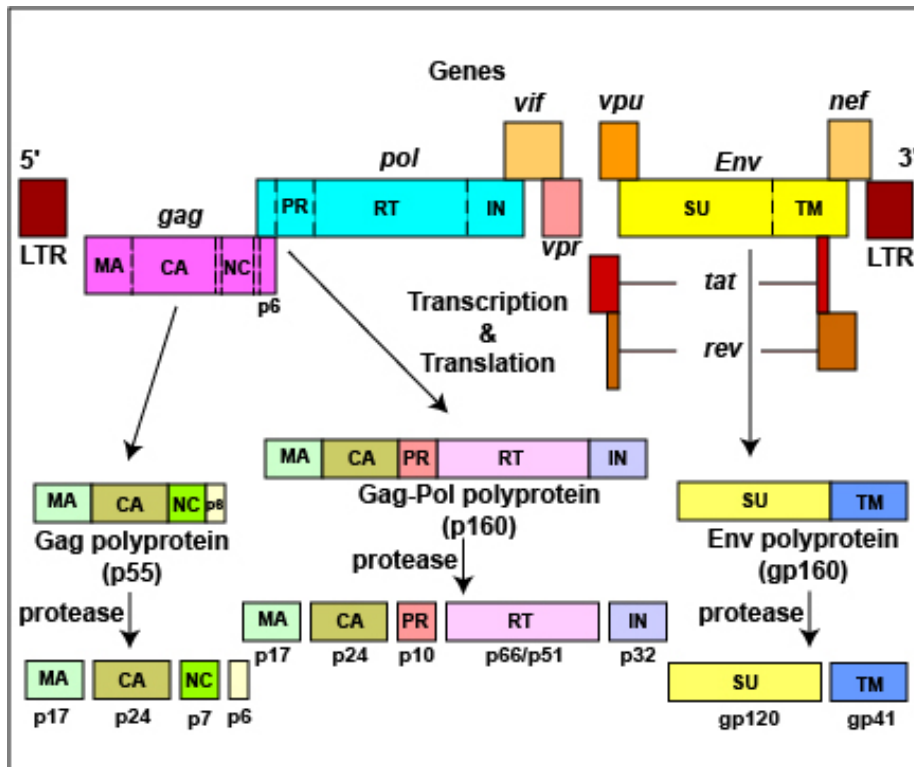


Με εισαγωγή του επιμήκους Ε-κυανοβινυλικού υποκαταστάτη στο **Dapivirine** προέκυψε το **Rilpivirine** που είναι μεταβολικά σταθερό και εξαιρετικά δραστικό (IC₅₀ 1nM σε wt και μεταλλαγμένα στελέχη).

Η ευκινησία του μορίου είναι σημαντική για τη διατήρηση των αλληλεπιδράσεων σε στελέχη που αντικαθιστούν αμινοξέα.

Ευκολία σύνθεσης και λήψης του δραστικού Ε-ισομερούς

Αναστολείς της HIV πρωτεάσης

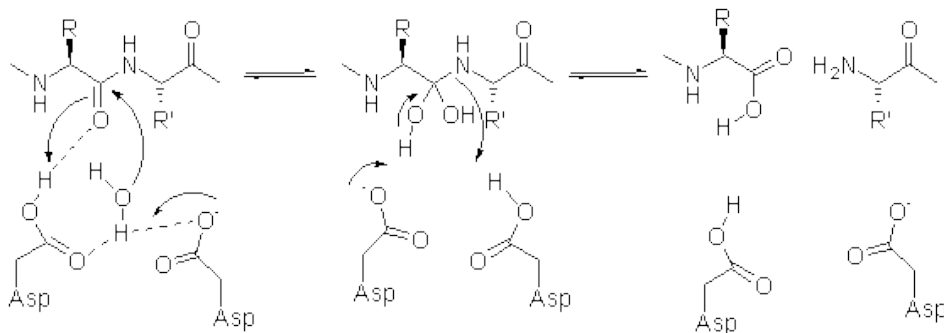


Το γενετικό υλικό του HIV περιέχει γονίδια όπως τα gag και gag-pol, που μεταφράζονται σε πρόδρομες πολυπρωτεΐνες στα ανώριμα ιικά σωματίδια.

Οι πολυπρωτεΐνες διασπώνται σε συγκεκριμένες θέσεις από μια ική ασπαρτική πρωτεάση προς μικρότερες, λειτουργικές και δομικές πρωτεΐνες του ώριμου ιικού σωματίου.

Με τον τρόπο αυτό παράγονται οι **δομικές πρωτεΐνες** p7, p9, p17 και p24, και **λειτουργικά ένζυμα**, όπως η αντίστροφη μεταγραφάση.

Αναστολείς της HIV πρωτεάσης

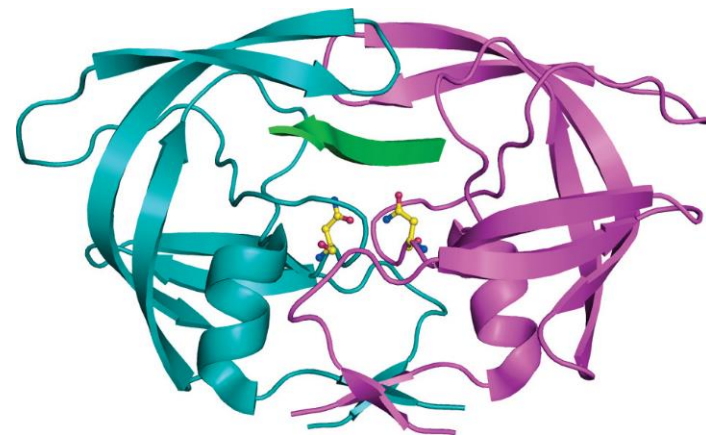
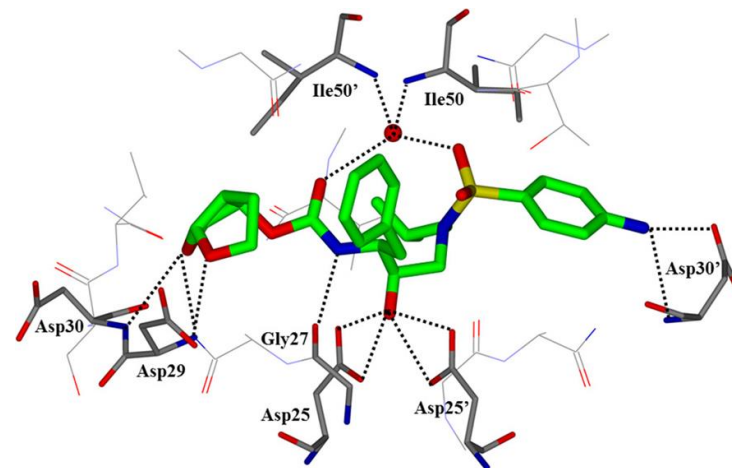


Η HIV πρωτεάση είναι ομοδιμερής ασπαρτική πρωτεάση, με **2 συντηρημένα Asp** στο ενεργό κέντρο. Ενώ το ένα Asp δεσμεύεται με το πεπτιδικό καρβονύλιο που θα υδρολυθεί, το άλλο καθιστά το H_2O ισχυρότερο πυρηνόφιλο, διευκολύνοντας την υδρόλυση.

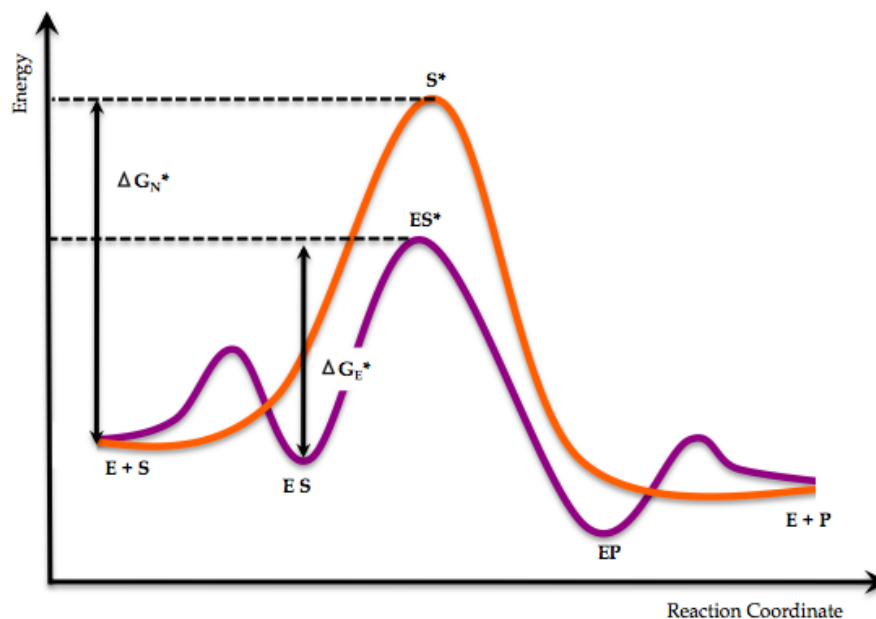
Υδρολύει σε 9 θέσεις, **τελικά ως προς προλίνη, ή φαινυλαλανίνη**. Το ενεργό κέντρο εντοπίζεται μεταξύ των υπομονάδων.

Οι ανθρώπινες ασπαρτικές πρωτεάσες είναι διαφορετικές και διαθέτουν μόνο ένα **Asp** στο ενεργό κέντρο.

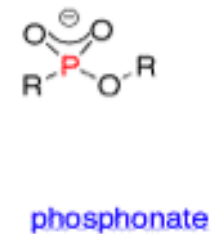
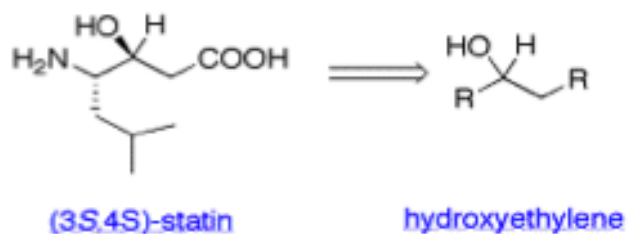
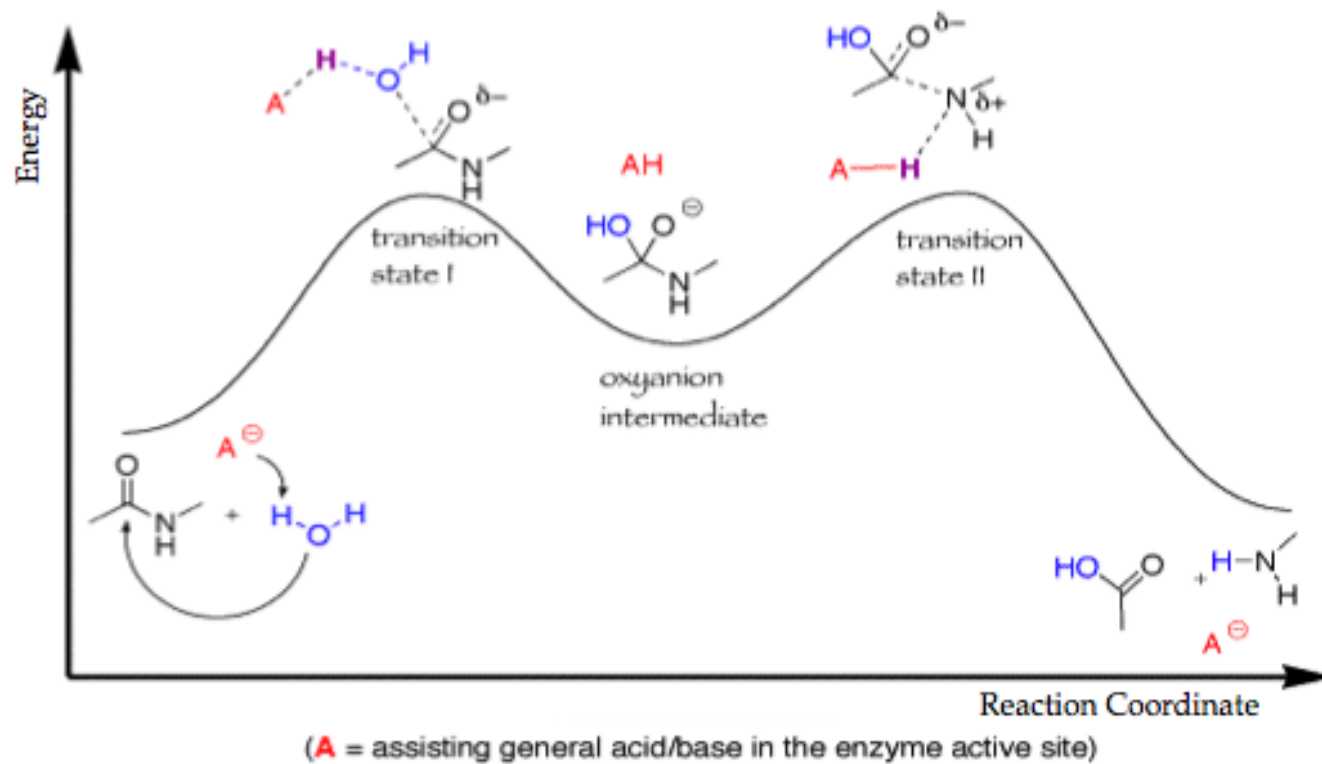
Αναπτύχθηκαν Πεπτιδικοί, πεπτιδομιμητικοί και μη πεπτιδομιμητικοί αναστολείς.



Οι αναστολείς της HIV πρωτεάσης σχεδιάστηκαν ως μη υδρολυόμενα ισοστερή του transition-state.



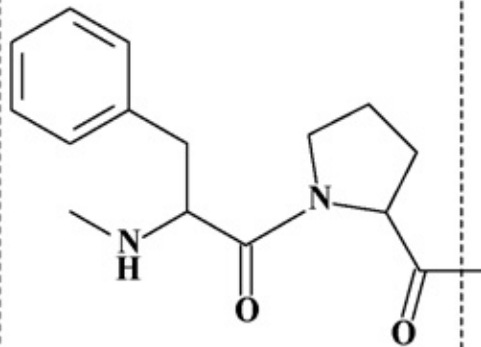
Transition state mimics – περισσότερο εφικτά με την πρόοδο υπολογιστικής χημείας, συνθετικής χημείας, ενζυμολογίας, κρυσταλλογραφίας και απεικονιστικών τεχνικών.



Μελέτη της κινητικής του ενζύμου



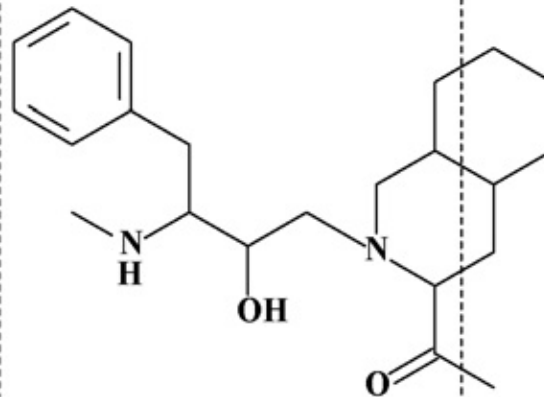
Substrate



peptidic bond

Αν ο πεπτιδικός δεσμός —NH—CO— αντικατασταθεί από υδροξυαιθυλεν-ομάδα $(\text{—CH}_2\text{—CH(OH)—})$, η HIV πρωτεάση δεν θα μπορέσει να υδρολύσει.

Inhibitor



hydroxyethylene bond

Saquinavir

Ritonavir

Indinavir

Nelfinavir

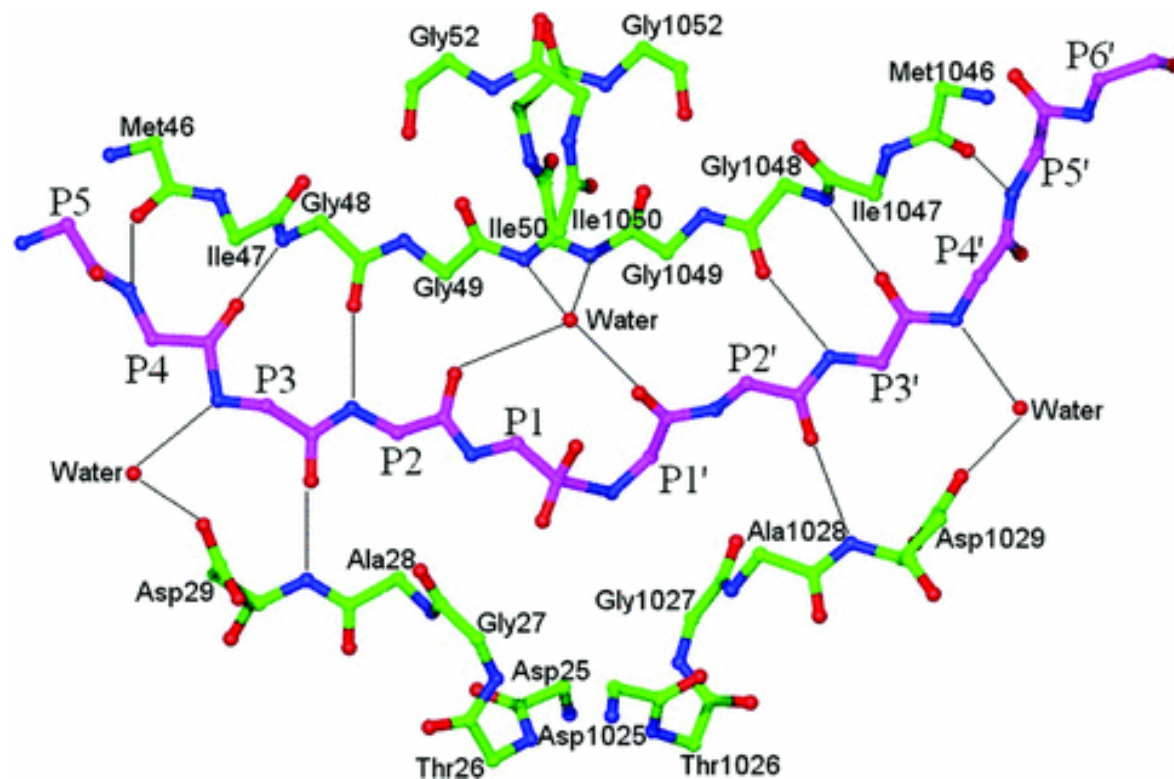
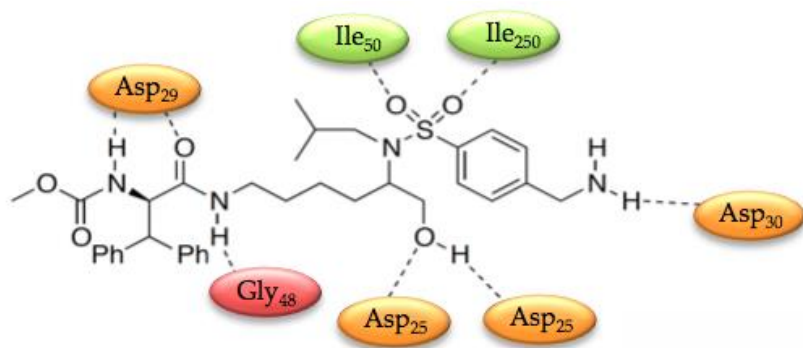
Amprenavir

Lopinavir

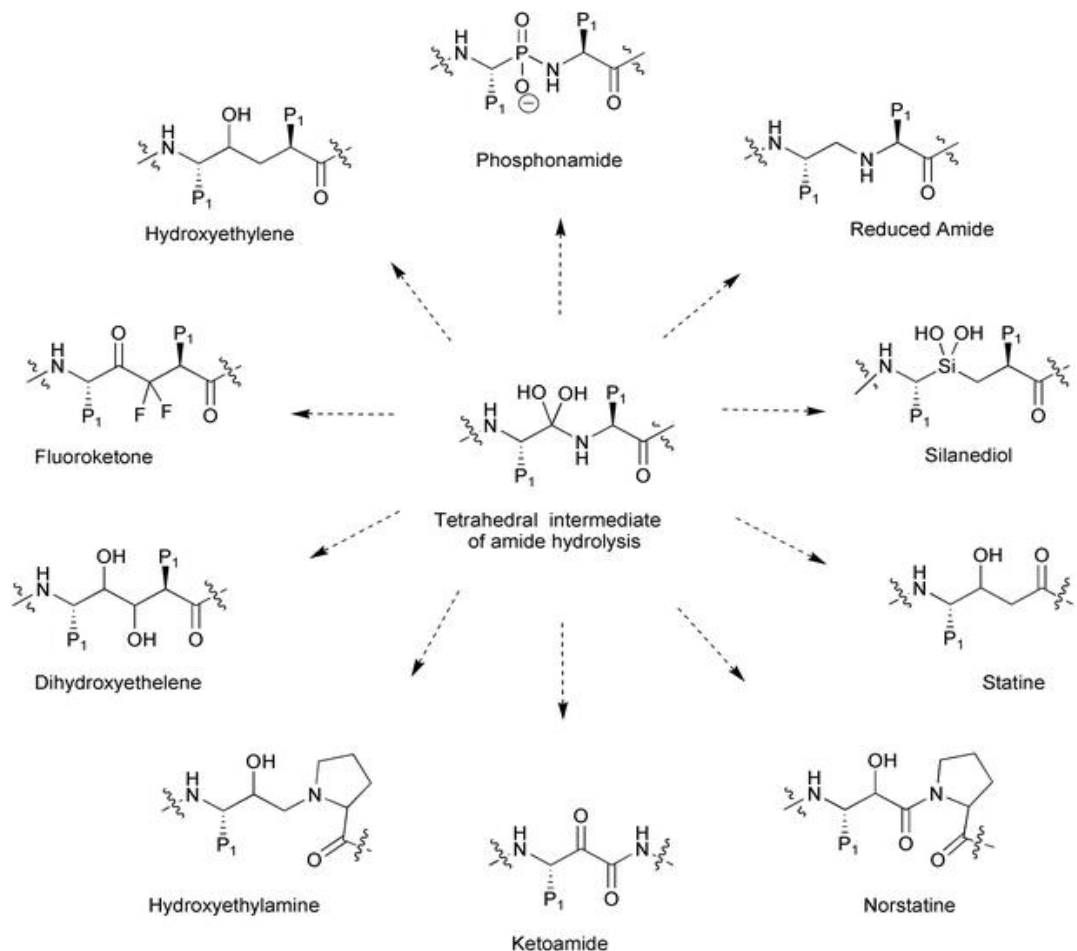
Atazanavir

Fosamprenavir

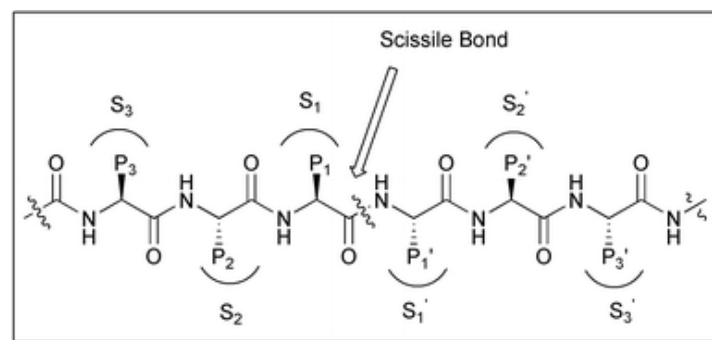
Darunavir



Μελέτη της γεωμετρίας του ενεργού κέντρου – **min περιοχή αναγνώρισης: 7 αμινοξέα εκατέρωθεν του P1-P'1**. Διακρίνεται το **tetracoordinated structural water** που δεσμεύεται με τις δύο **Ileu** και το stretching του πεπτιδικού δεσμού εκτός επιπέδου.



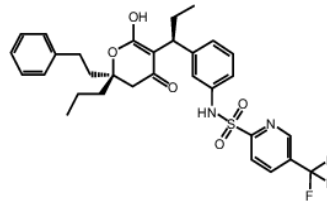
Λιπόφιλοι υποκαταστάτες του αναστολέα δεσμεύονται σε παρακείμενες κοιλότητες του ενζύμου, ενώ το backbone αναπτύσσει εκτεταμένο δίκτυο δ.Η με αμινοξέα του ενεργού κέντρου, για να περιορίσει τη δυνατότητα μεταλλάξεων και την εμφάνιση επαγόμενης αντοχής, αφού **η γεωμετρία της καταλυτικής περιοχής πρέπει να διατηρηθεί για να διατηρηθεί η λειτουργικότητα του ενζύμου.**



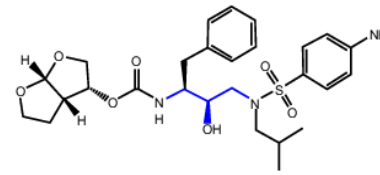
Τα μόρια των πεπτιδομιμητικών αναστολέων διαθέτουν ένα **κεντρικό μη υδρολύμενο ισοστερές του transition-state** (2-υδροξυαιθυλαμίνη στο Saquinavir).

Στο ίδιο μόριο, η επιλογή της τετραϋδροϊσοκινολίνης συνεισφέρει στην υδατοδιαλυτότητα και τη μείωση των βαθμών ελευθερίας (επιθυμητή η σχετική ακαμψία).

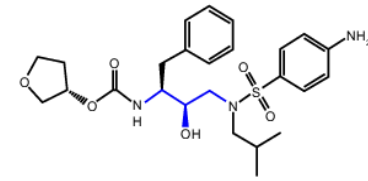
Οι αναστολείς της HIV πρωτεάσης αποτελούν το 40% των διαθέσιμων αντι-HIV φαρμάκων.



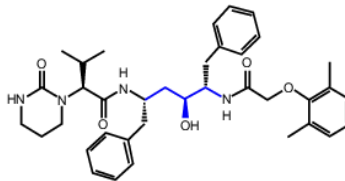
Tipranavir



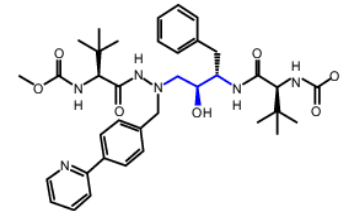
Darunavir



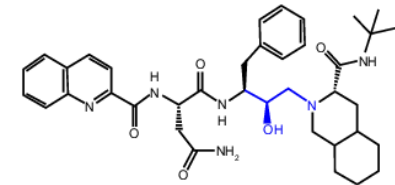
Amprenavir



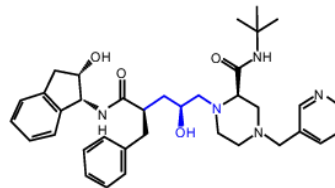
Lopinavir



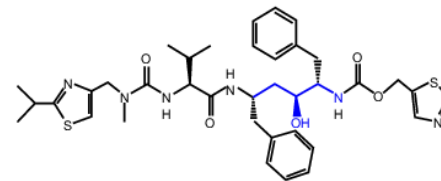
Atazanavir



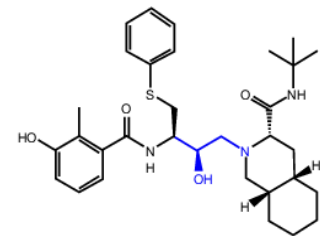
Saquinavir



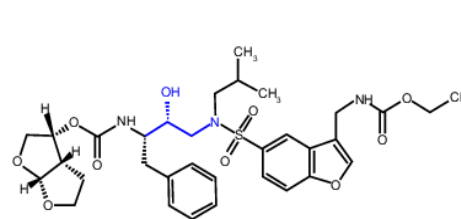
Indinavir



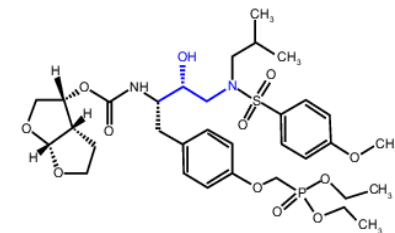
Ritonavir



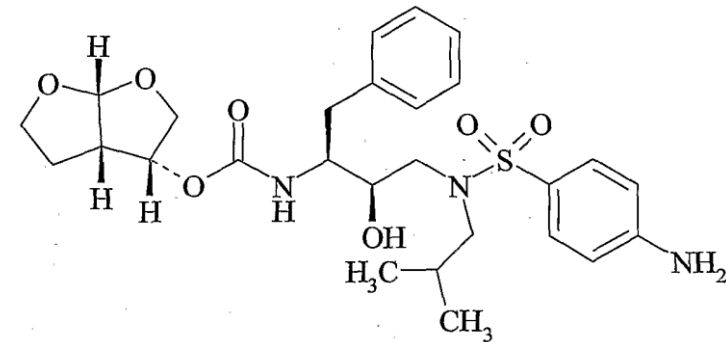
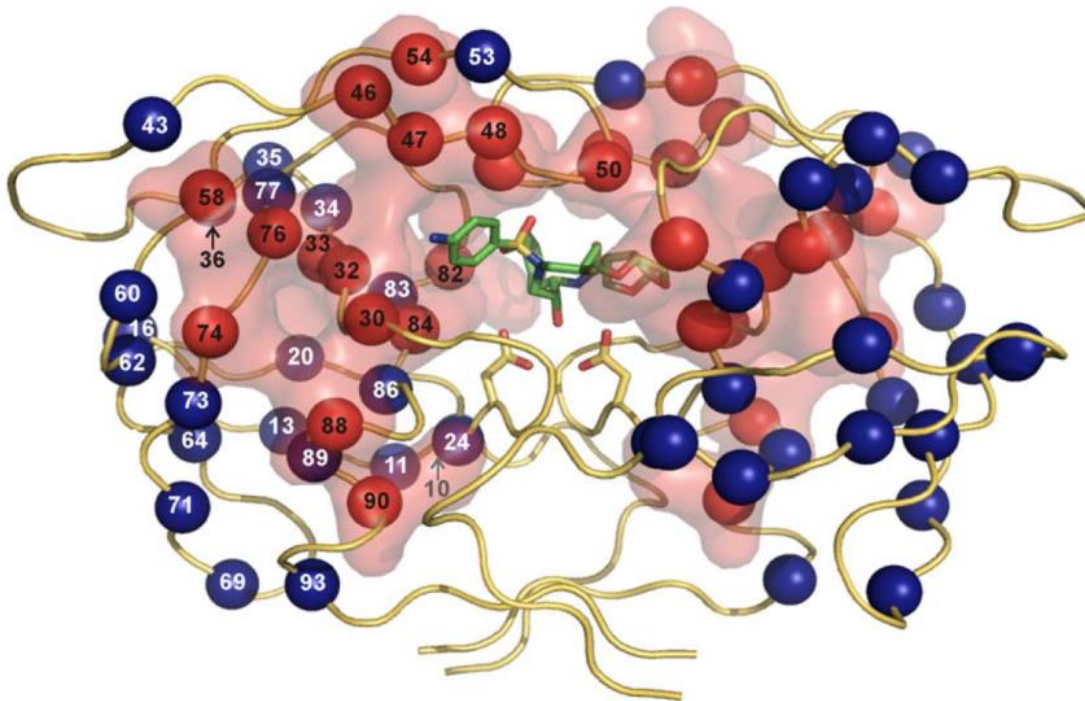
Nelfinavir



SPI-256

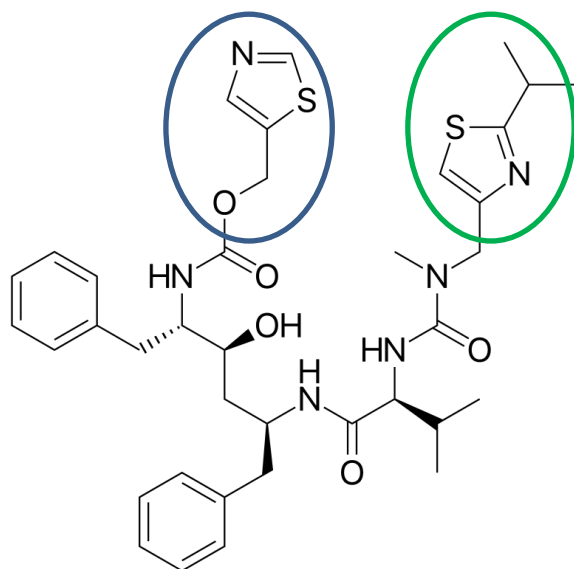


GS 8374

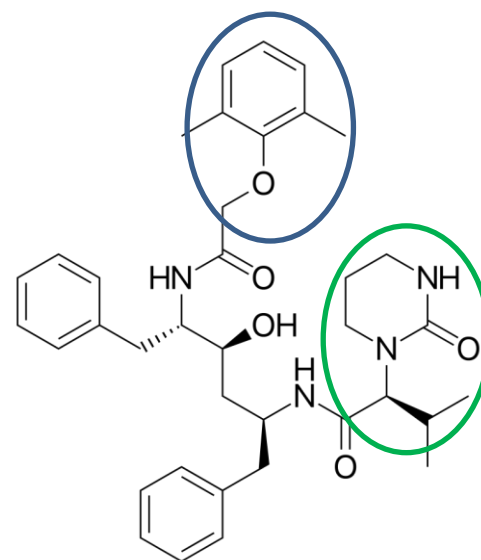


Μελέτη του τρόπου σύνδεσης του ισχυρότερου αναστολέα (Darunavir) στο ενεργό κέντρο της πρωτεάσης.

Σχεδιασμός αναστολέων επόμενων γενεών: Με μπλε σφαίρες φαίνονται οι μεταλλάξεις που σχετίζονται με την χορήγηση των κλινικά διαθέσιμων αναστολέων.



ritonavir



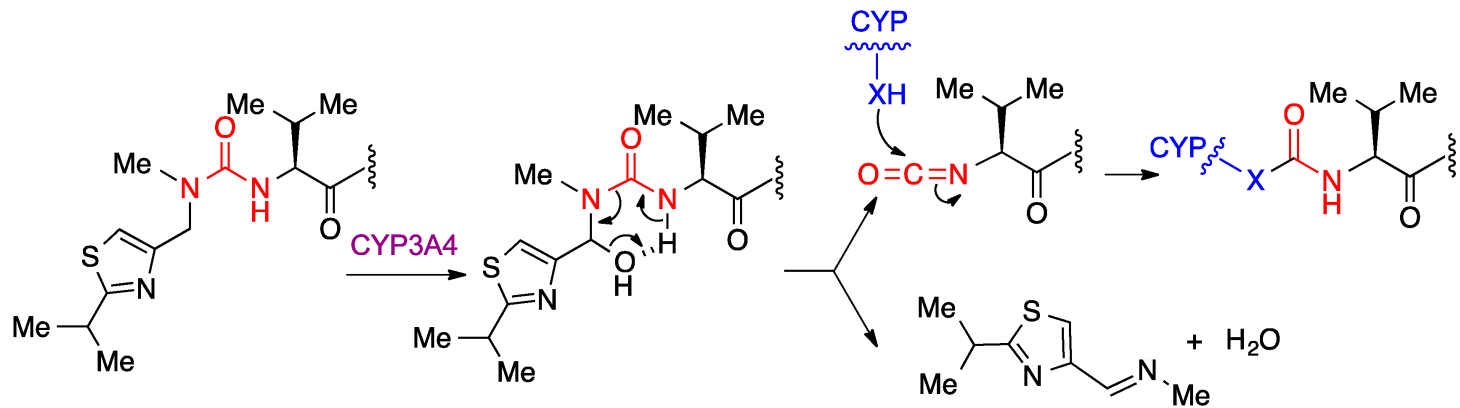
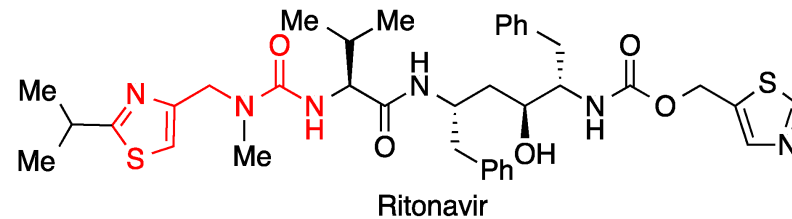
lopinavir

Ανάπτυξη αντοχής – μεταβολική σταθεροποίηση

Ο συνδυασμός Lopinavir + Ritonavir

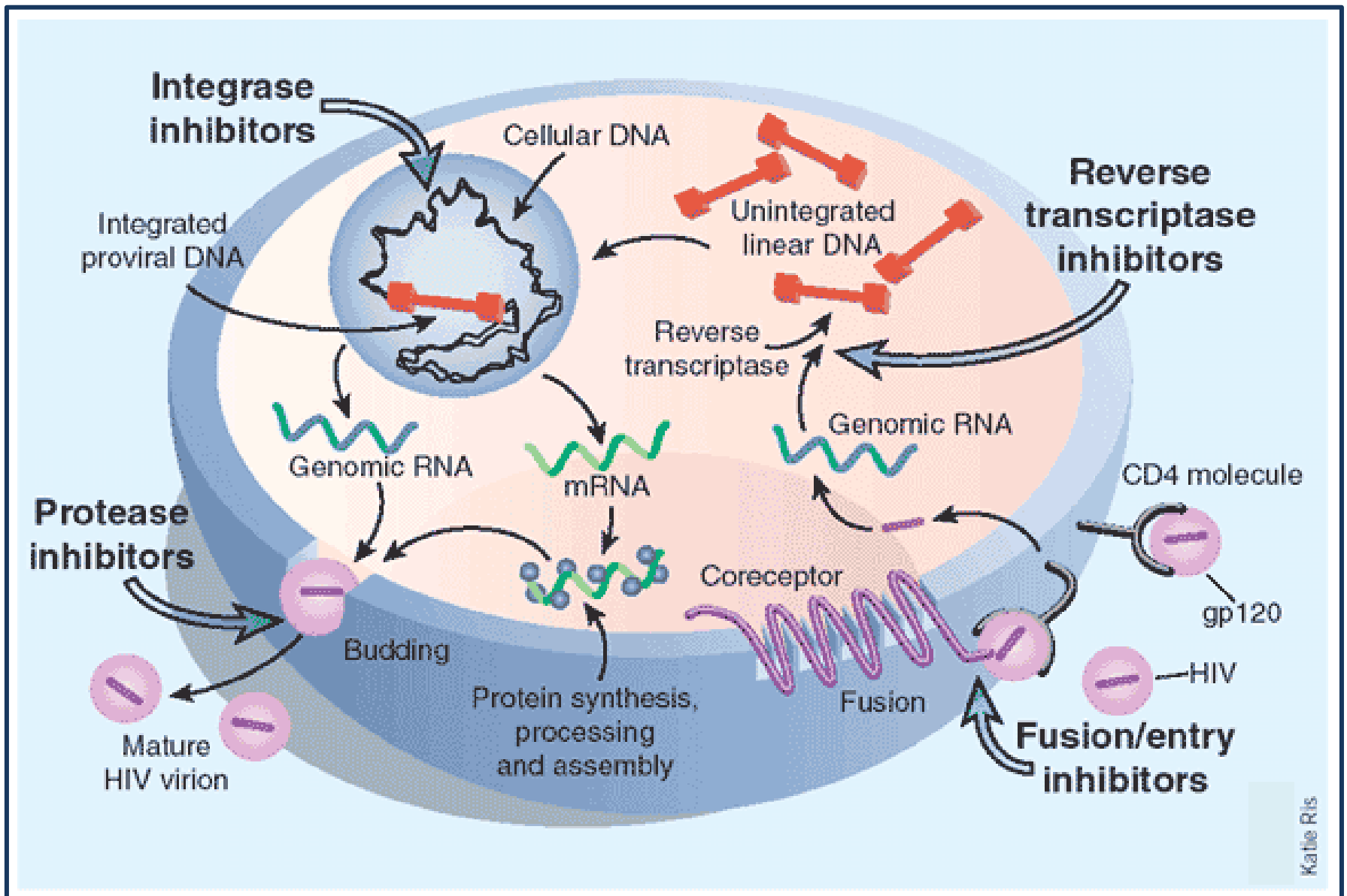
To ritonavir παρουσιάζει μικρή βιοδιαθεσιμότητα και έχει απωλέσει μέρος της δραστηρότητας του στα μεταλλαγμένα στελέχη, όμως είναι ισχυρός αναστολέας του CYP3A4.

To lopinavir δομικό ανάλογο του ritonavir διατηρεί τη δραστηρότητα του έναντι ανθεκτικών στελεχών, απενεργοποιείται όμως τάχιστα μεταβολικά, απουσία του Ritonavir.

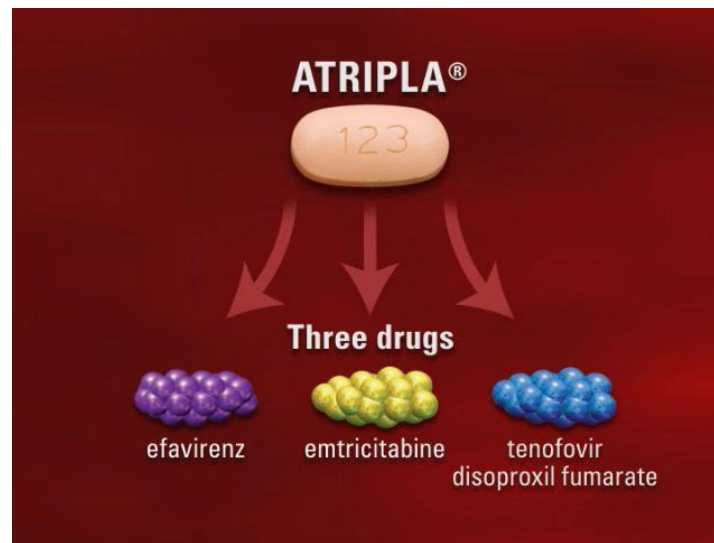


Το Ritonavir αναστέλλει μη αντιστρεπτά το CYP3A4.

Αρχικά οξειδώνεται και διασπάται σε ισοκυανικό ενδιάμεσο που προσβάλλεται εύκολα από ομάδα του κυτοχρώματος προς σχηματισμό καρβαμιδικού εστέρα.



Η διαδοχική χημειοθεραπευτική επέμβαση αντιμετωπίζει ικανοποιητικά την υψηλή ικανότητα μετάλλαξης του HIV



Η επιτυχής εφαρμογή της αντιρετροϊκής θεραπείας (antiretroviral therapy, ART) που **στοχεύει** στην **αναστολή** του ιικού πολλαπλασιασμού, **ανέδειξε τη χρησιμότητα της συνδυαστικής χημειοθεραπείας.**

Κυκλοφορούν πολλά διαφορετικά σκευάσματα: Ένα τυπικό σχήμα περιλαμβάνει **3 φάρμακα, που ανήκουν σε τουλάχιστον 2 διαφορετικές κατηγορίες. Συνήθως είναι 2 NRTIs και 1 NNRTI, PI, ή II.**

Όμως, καθώς η ART δεν επιδρά στις εγκατεστημένες αποθήκες του ιού εντός των κυττάρων, είναι **αποτελεσματική μόνο όταν λαμβάνεται δια βίου.** Δεν θεραπεύει οριστικά, αλλά αναστέλλει την μετάδοση του ιού και προσφέρει στον ασθενή μεγαλύτερο προσδόκιμο ζωής.

Στις ανεπτυγμένες χώρες η ασθένεια αντιμετωπίζεται ως χρόνια μόλυνση και η χορήγηση των συνδυαστικών φαρμάκων **μείωσε κατά 60% - 80% την εισαγωγή στα νοσοκομεία** και τους θανάτους.