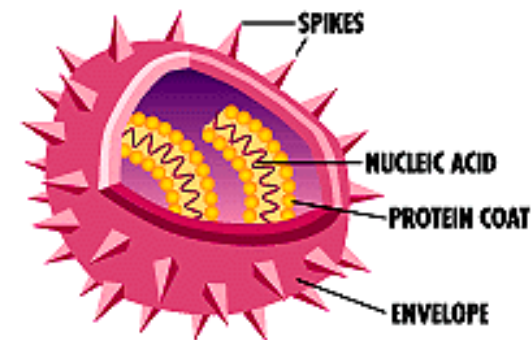


Química Farmacêutica II

ANTIVIRAIS



Bibliografia

P. M. Woster. *Antiviral agents and protease inhibitors*. In: *Foye's Principles of Medicinal Chemistry*, D. A. WILLIAMS, T. L. LEMKE (Eds). 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, 2008, p. 1193-1227 (Cap. 43).

G. L. Patrick. *Antiviral Agents*. In: *An Introduction to Medicinal Chemistry*. Oxford University Press, Oxford.

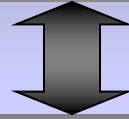
4th ed. 2009, p. 475-518 (Cap. 20).

5th ed. 2013, p. 468-513 (cap. 20)

Alvos bioquímicos

ADESÃO

Proteínas virais de superfície



Reconhecimento molecular com a célula alvo do hospedeiro

Agente quimioterápico:

**Não precisa entrar na célula (seletividade)
Deve ter alta afinidade pelo receptor viral**

Desvantagem: a infecção viral é assintomática até estar bem estabelecida no hospedeiro

Alvos bioquímicos

PENETRAÇÃO e “UNCOATING”

Agente químico deveria se ligar à capa proteica do vírus

Flavonóides e chalconas em investigação

Oxazolidinas – Rinovírus

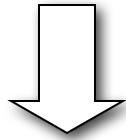
Aminas lipofílicas (amantadina e rimantadina) – Influenza A

Compostos macrocíclicos heterocíclicos – HIV

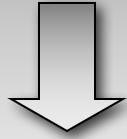
Alvos bioquímicos

REPLICAÇÃO DO MATERIAL GENÉTICO VIRAL

Processos do hospedeiro envolvidos



Tradução do genoma



Síntese de novas proteínas

1 RNAm

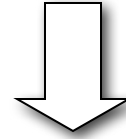


1 poliproteína

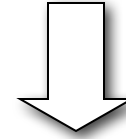


PROTEASE

proteínas funcionais



Transcrição do ác. nucleico



Síntese de novos ac. nucleicos

POLIMERASES
TRANSCRIPTASE REVERSA



alvos com fármacos
inibidores



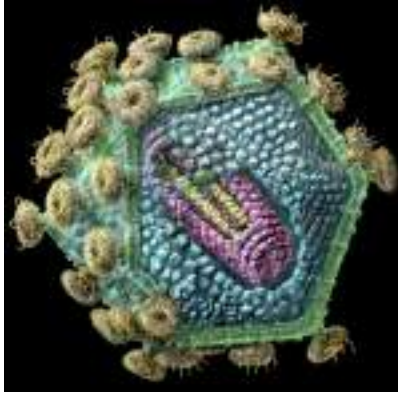
Alvos bioquímicos

Maturação, reunião e liberação das partículas virais

Poucos exemplos conhecidos

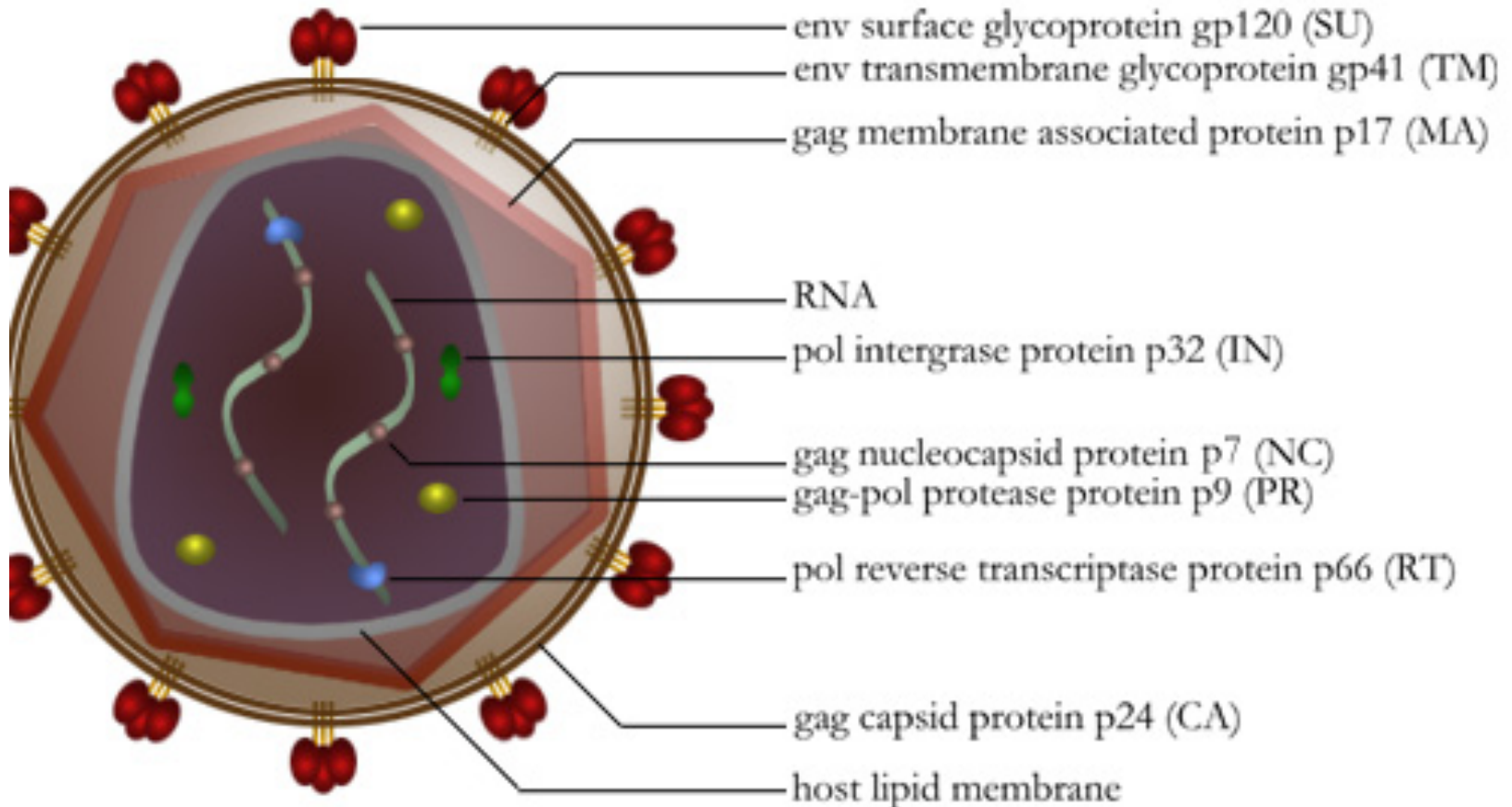
Influenza A – enzima **neuramidase**, que quebra os resíduos terminais dos gangliosídeos da superfície celular para liberação do vírus
(responsável pelo desligamento do vírus da célula)

Potentes inibidores em modelos animais descobertos recentemente



Estrutura do HIV

H I V s t r u c t u r e :



Ditiobisbenzamidas,
1,1'-azobisformamida
anál. ciclosporina A
Maraviroc (recep. CCR5)

**Raltegravir,
dolutegravir**

Deriv. benzodiazepínicos,
oligopeptídeos,
peptóides, análogos de
adenosina

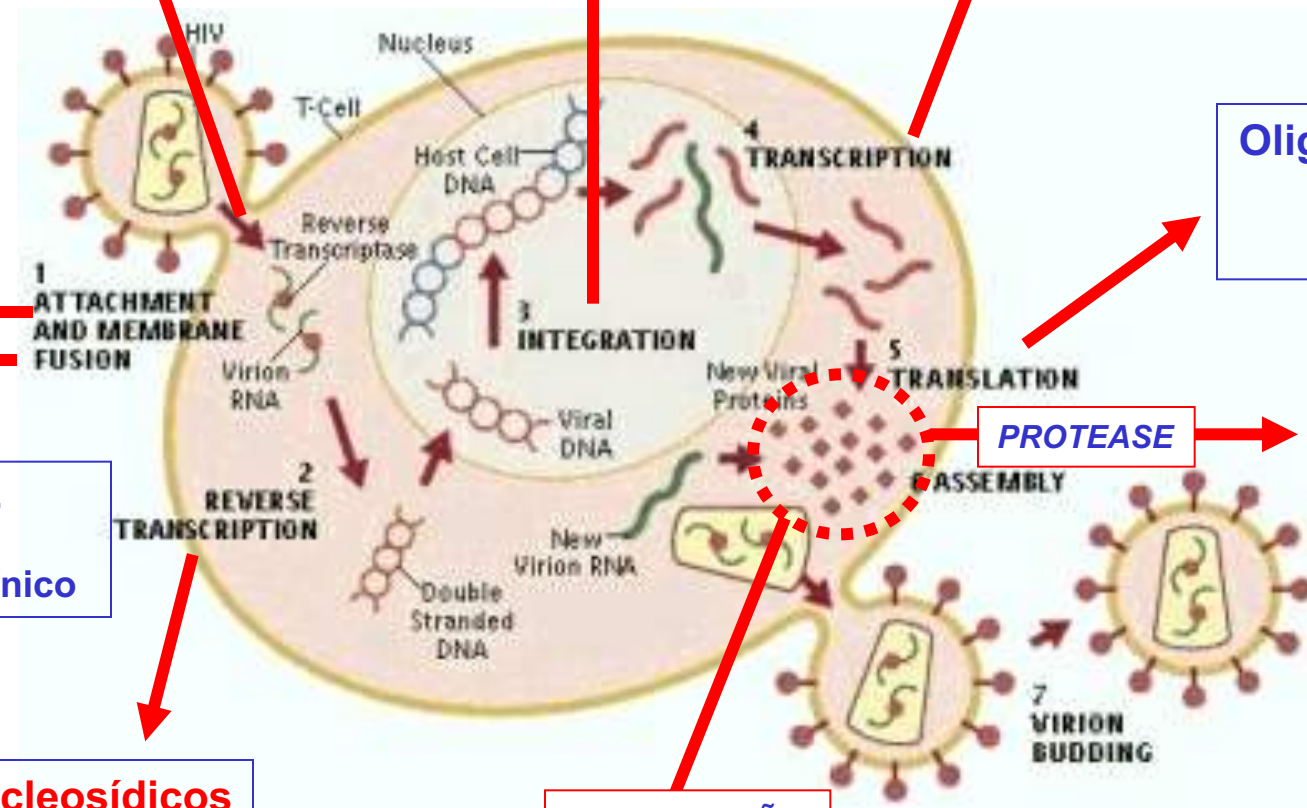
poliânions

efuvirtida

albuminas neg.
oligopeptídeos
deriv. ac. betulínico

**Inibidores nucleosídicos
e não nucleosídicos**

**Ciclo de vida simplificado
do vírus HIV**



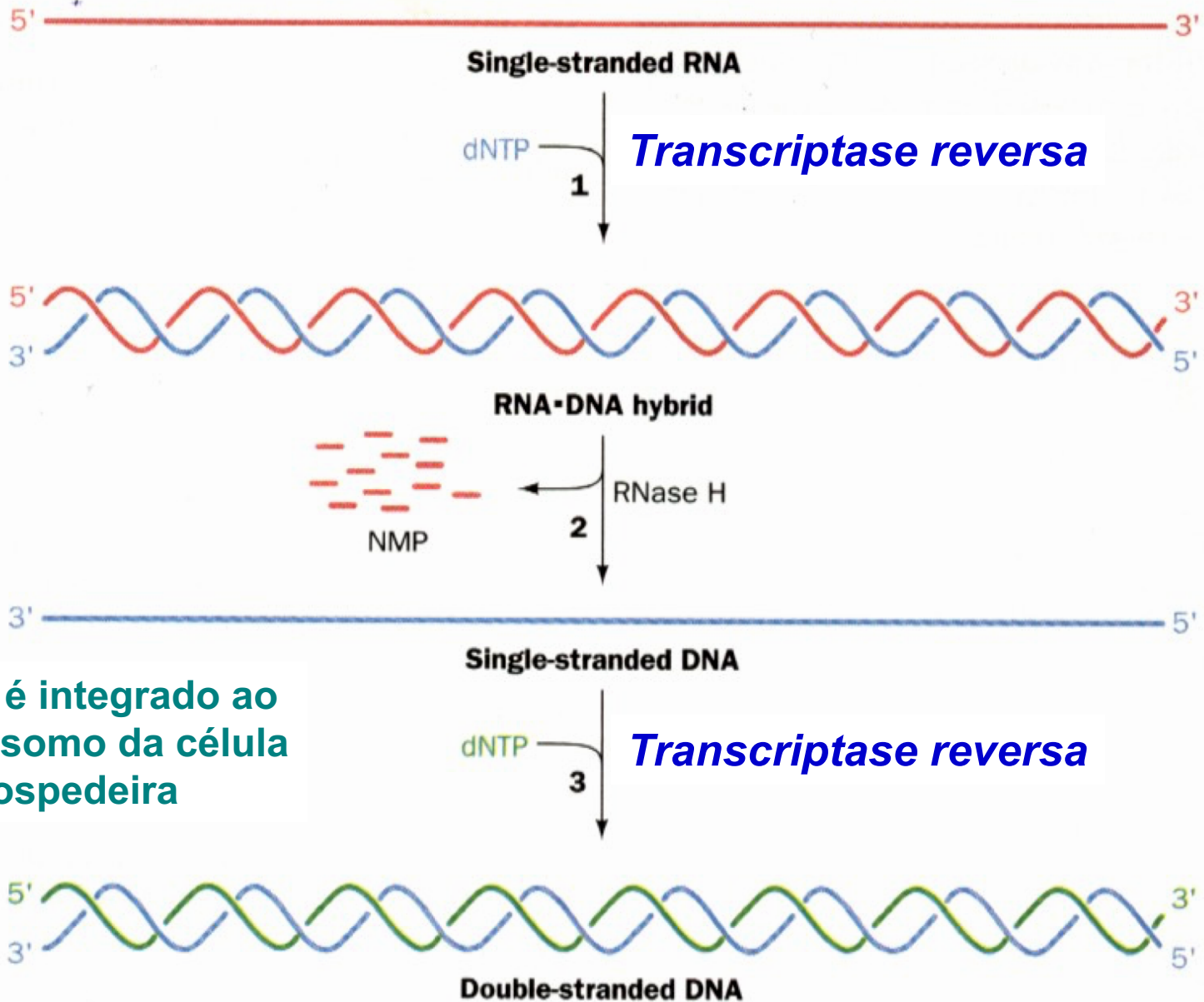
Oligonucleotídeos
antisense
ribozimas

**Inibidores
de protease**

MATURAÇÃO

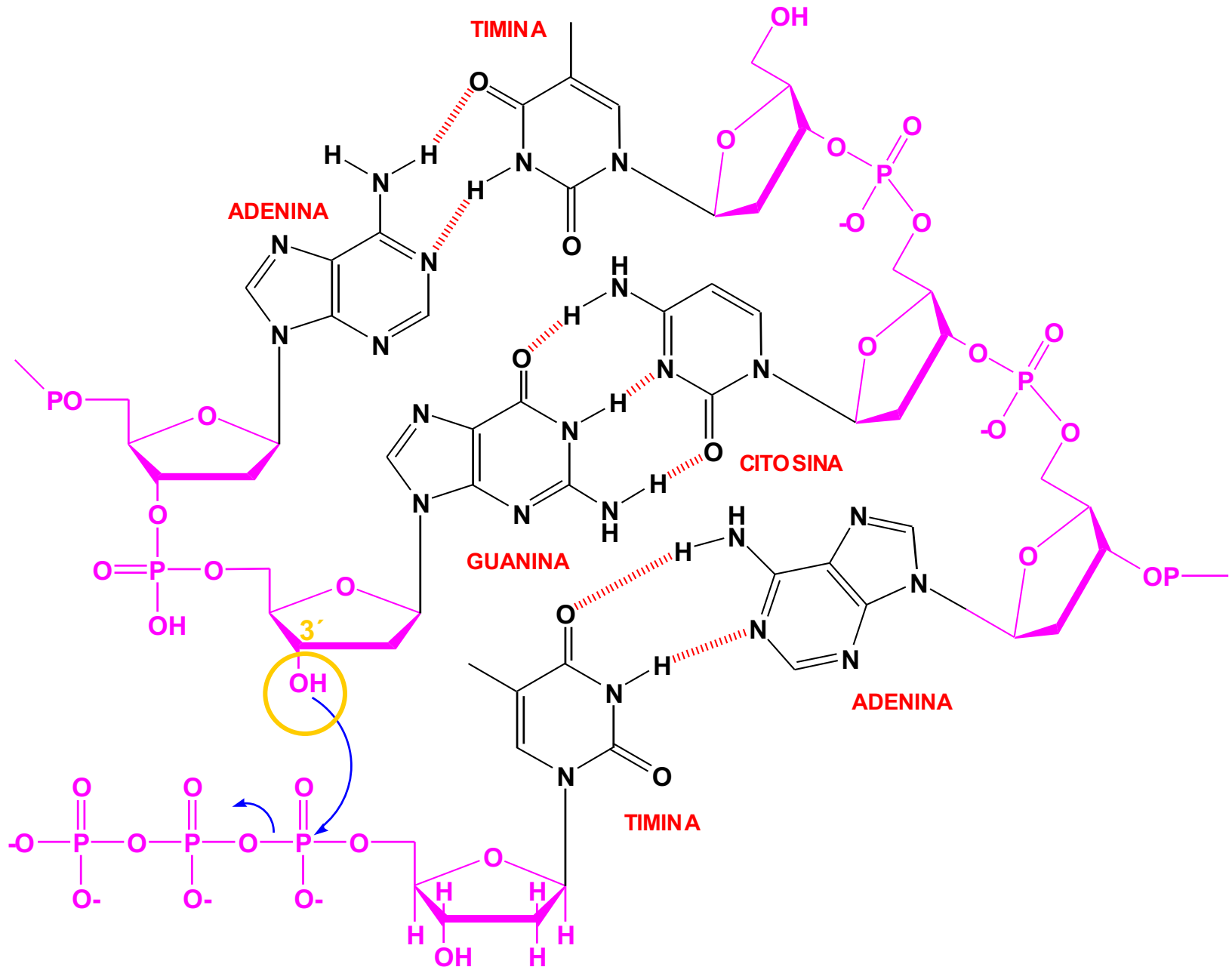
**Inibidores de glicosilação
Inibidores de miristoilação**

O RNA retroviral atua como molde para a síntese do seu DNA complementar

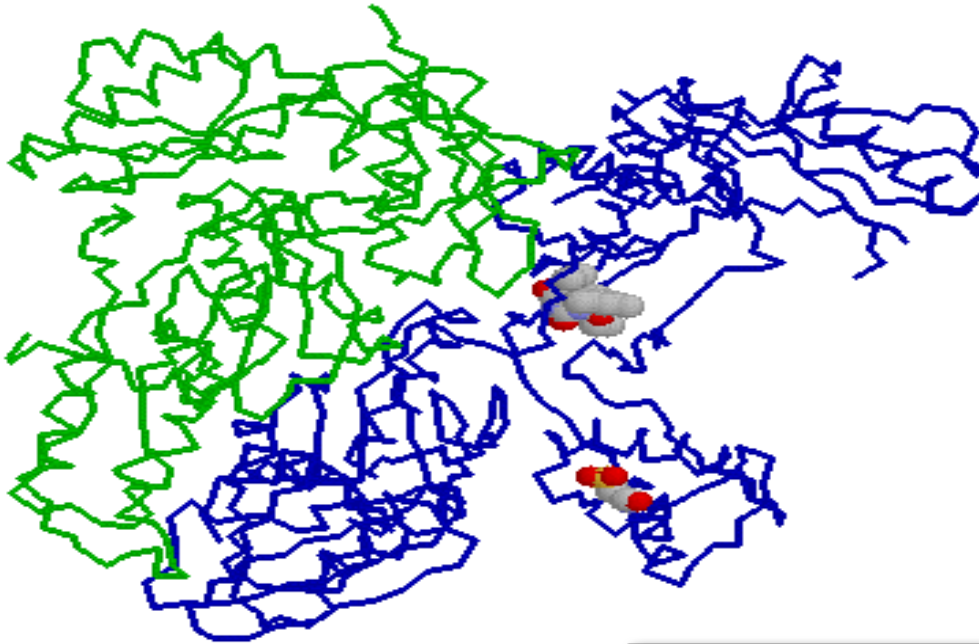


O DNA é integrado ao cromossomo da célula hospedeira

Polimerização do DNA



Inibidores da Transcriptase Reversa

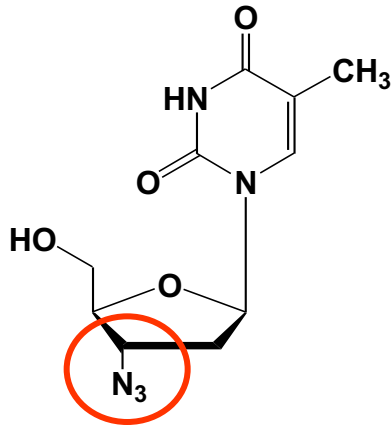


Catalisa 3 reações diferentes:

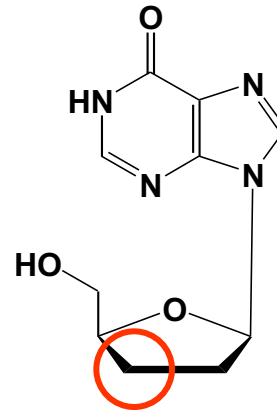
- síntese de DNA direcionada por RNA;
- degradação do RNA;
- síntese de DNA direcionada por DNA.

Análogos nucleosídicos inibidores da Transcriptase reversa

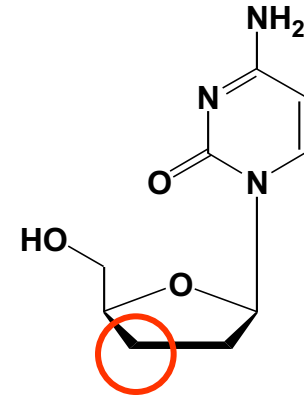
2',3'-dideoxynucleosídeos



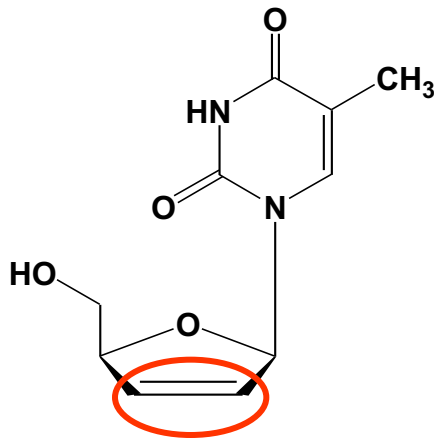
3'-azido-2'-desoxitimidina
Zidovudina (AZT)



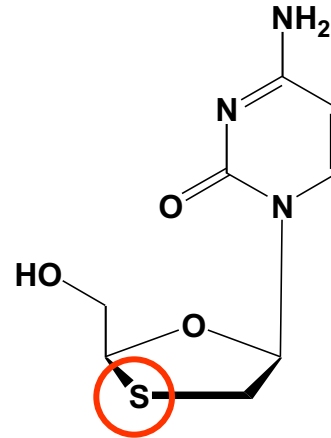
2',3'-didesoinosina
Didanosina (ddl)



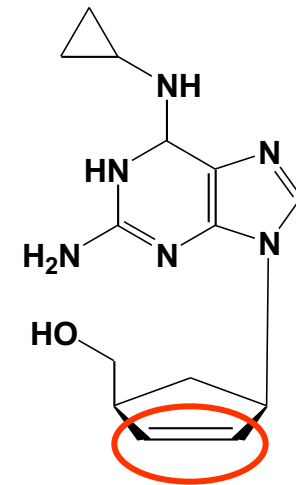
2',3'-didesoxicitidina
Zalcitabina (ddC)



2',3'-dideidro-3'-desoxitimidina
Estavudina (d4T)

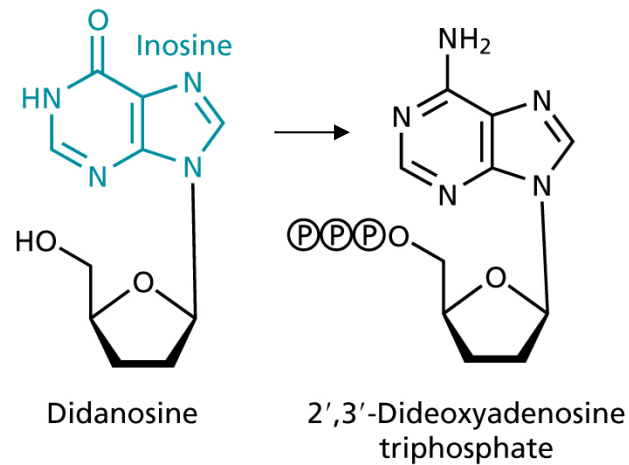
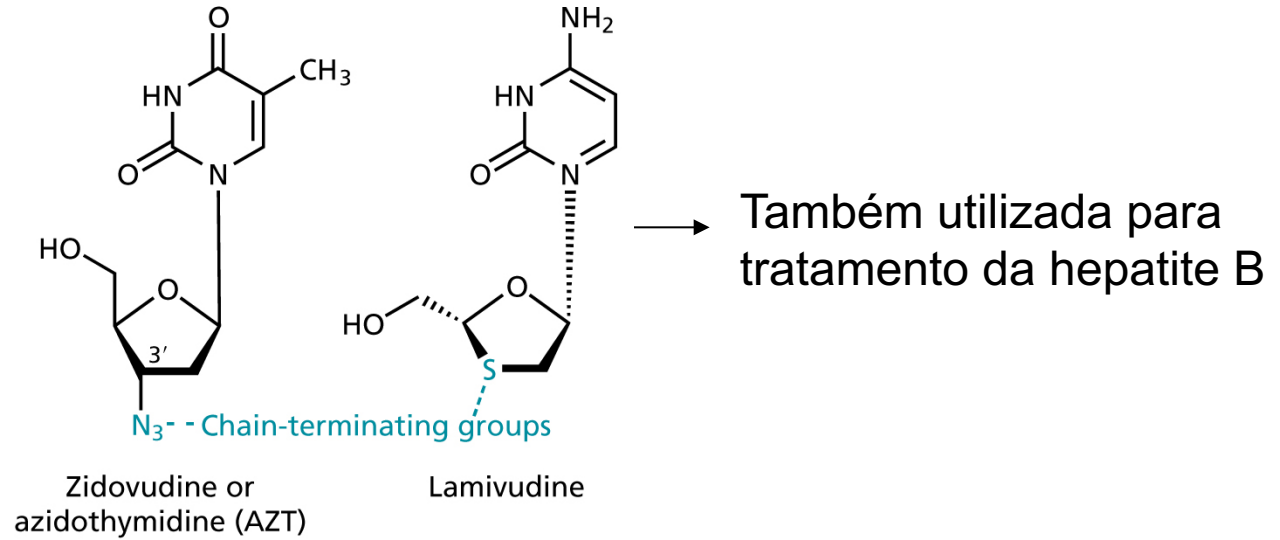


(-)-2'-desoxi-3'-tiacitidina
Lamivudina (3TC)

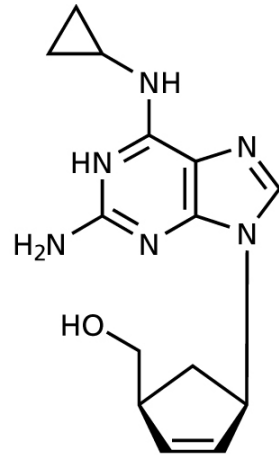


Abacavir (159U89)
(ABC)

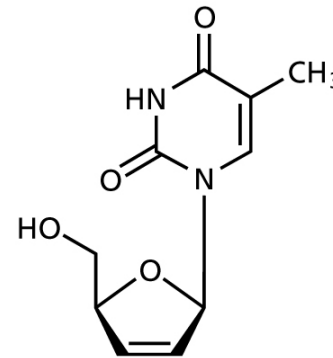
Inibidores de Transcriptase reversa nucleosídeos (NRTIs):



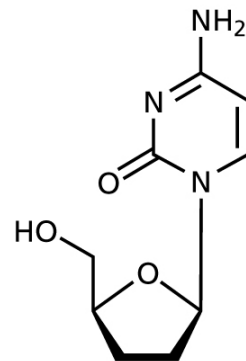
Inibidores de Transcriptase reversa nucleosídeos (NRTIs):



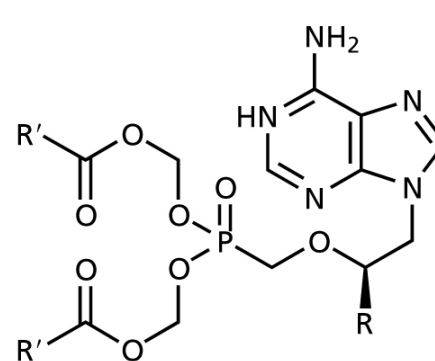
Abacavir



Stavudine



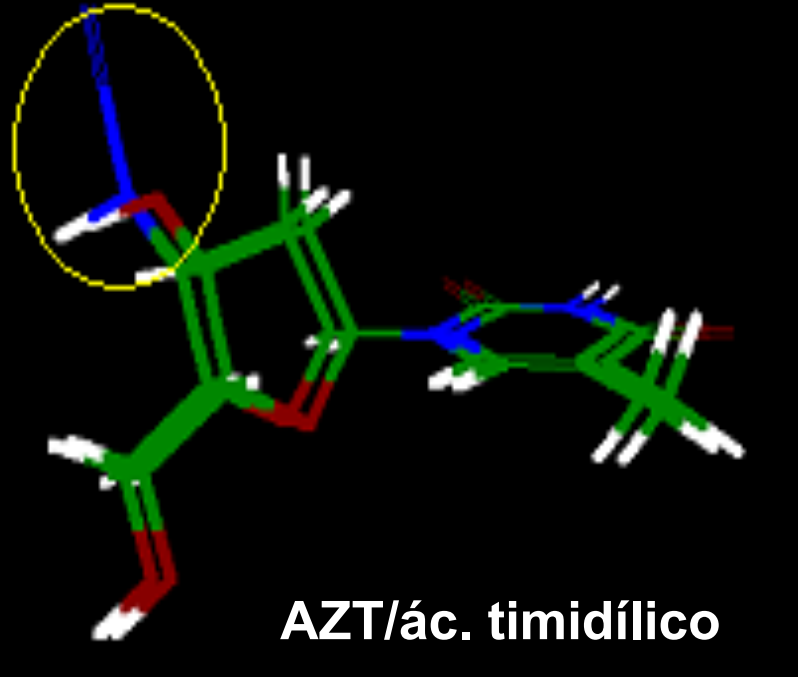
Zalcitabine



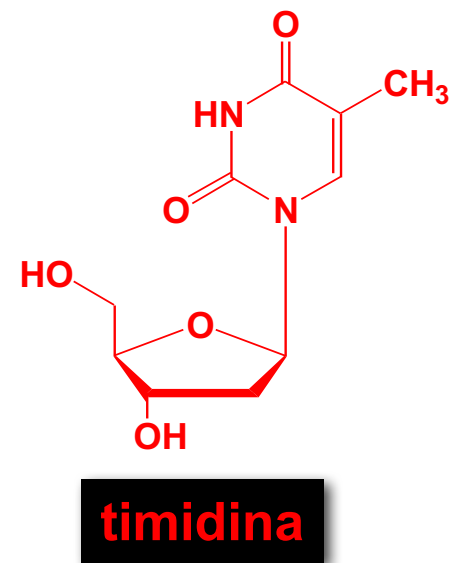
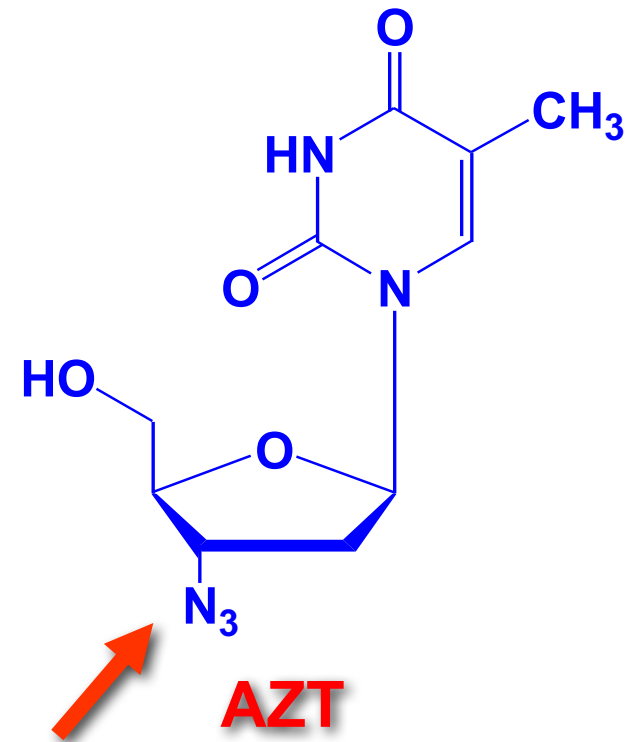
Adefovir dipivoxil (R=H, R'=CMe₃)
Tenofovir disoproxil (R=Me, R'=OCHMe₂)

Também empregado
no tratamento de
hepatite B crônica,
CMV e herpes
TENOFIVIR (TDF)

Pró-fármacos



Ausência da 3'-OH
bloqueia o processo
de polimerização
do ác. nucleico



Inibidores nucleosídicos da Transcriptase Reversa

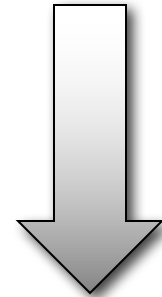
Zidovudina (AZT)
Didanosina (ddI)
Zalcitabina (ddC)
Stavudina (d4T)
Lamivudina (3TC)
Abacavir

*Ativação
metabólica*



*Nucleotidases
quinases
outras enzimas*

5'-trifosfatos

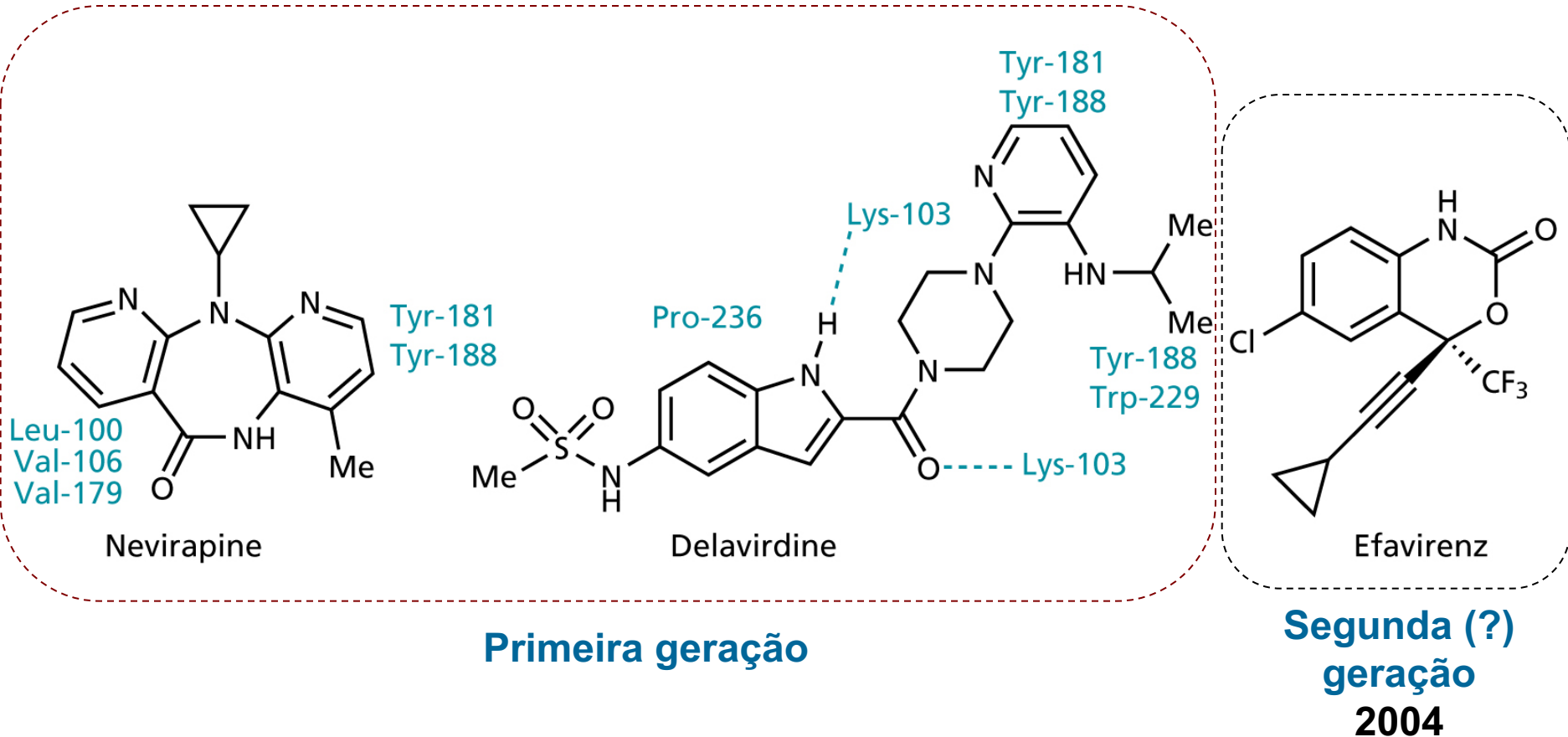


Inibidores competitivos que impedem a incorporação dos substratos naturais no DNA que está sendo formado

Podem atuar como falsos substratos, sendo incorporados erroneamente no DNA que está sendo formado

Inibidores da TR não nucleosídicos

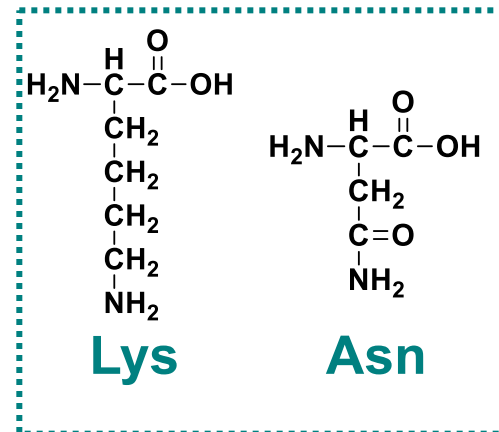
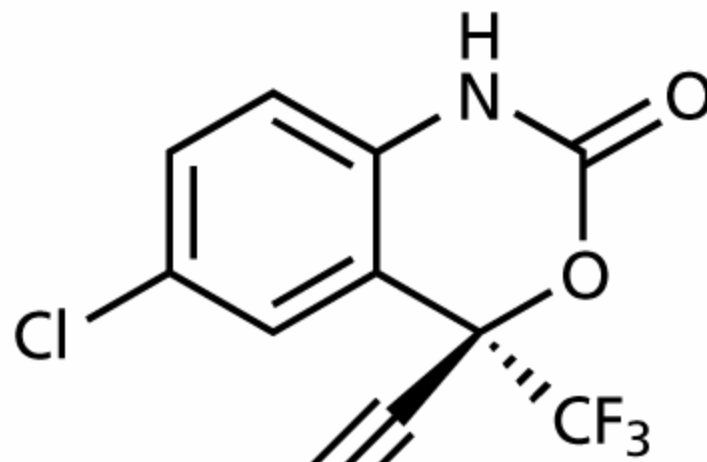
Em geral são substâncias hidrofóbicas que se ligam em sítio alostérico (adjacente ao sítio ativo) da TR – reversíveis e não competitivos



2ª e 3ª geração: desenvolvidos para atuar em linhagens resistentes

Maioria das mutações: um *aa* grande é substituído por um de menor tamanho
Mutação mais comum K103N (*ampla resistência*) – **Lys103** é substituída por **Asn**

EFAVIRENZ: Estrutura é menor que nevirapina, portanto pode alterar seu modo de ligação na TR quando ocorre mutação no sítio alostérico, permitindo o estabelecimento de novas lig. H



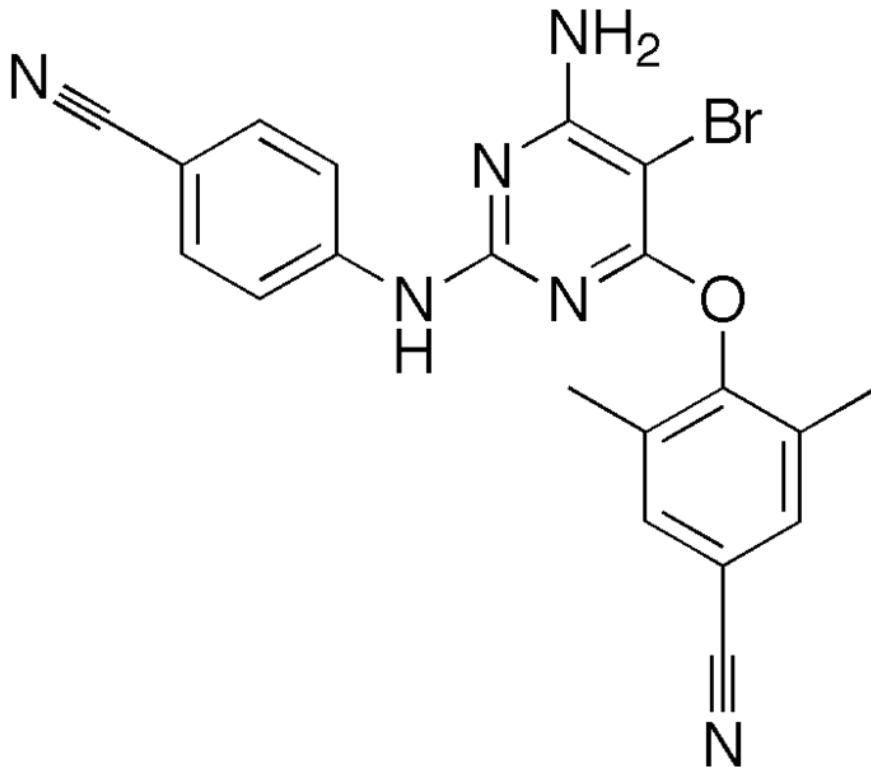
Grupo ciclopropílico apresenta menor número de interações de vdw com Tyr181 e Tyr188 que a nevirapina, portanto mutações nestes resíduos têm menor efeito sobre a atividade do EFAVIRENZ

Efavirenz
2004

2ª geração (?)

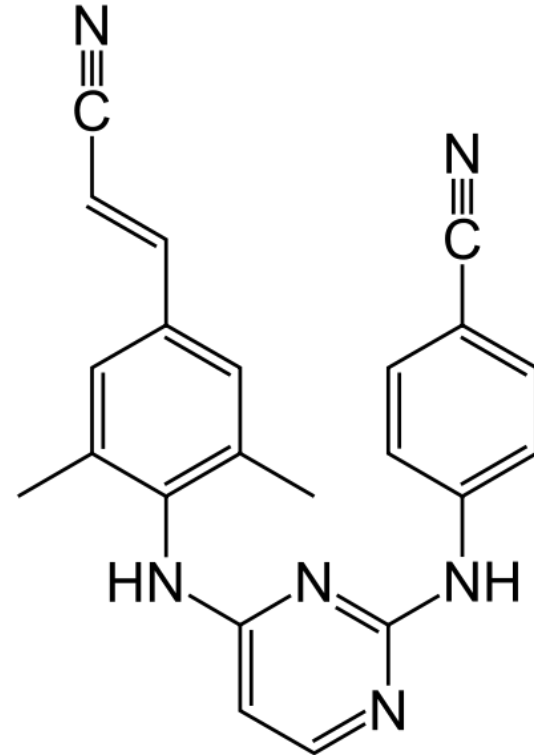
Atividade em linhagens de HIV mutadas

2ª geração



Etravirina

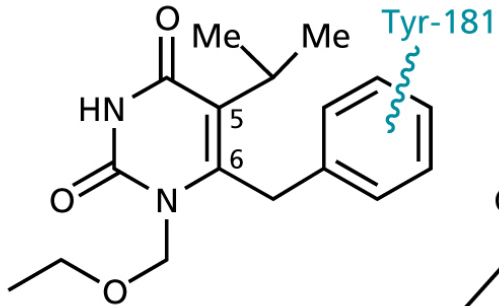
Aprovada pelo FDA em 2008
Outubro 2010 / Brasil



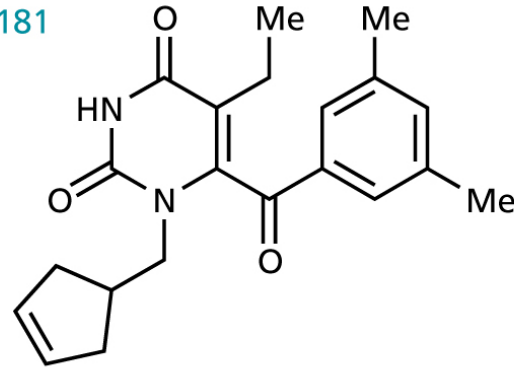
Rilpivirina

Aprovada pelo FDA em maio de 2011

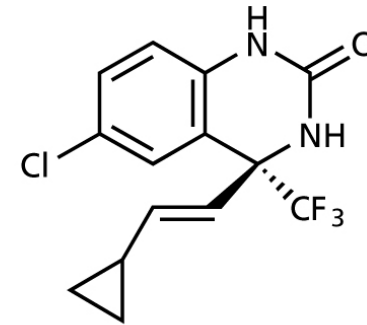
Inibidores da TR não nucleosídicos



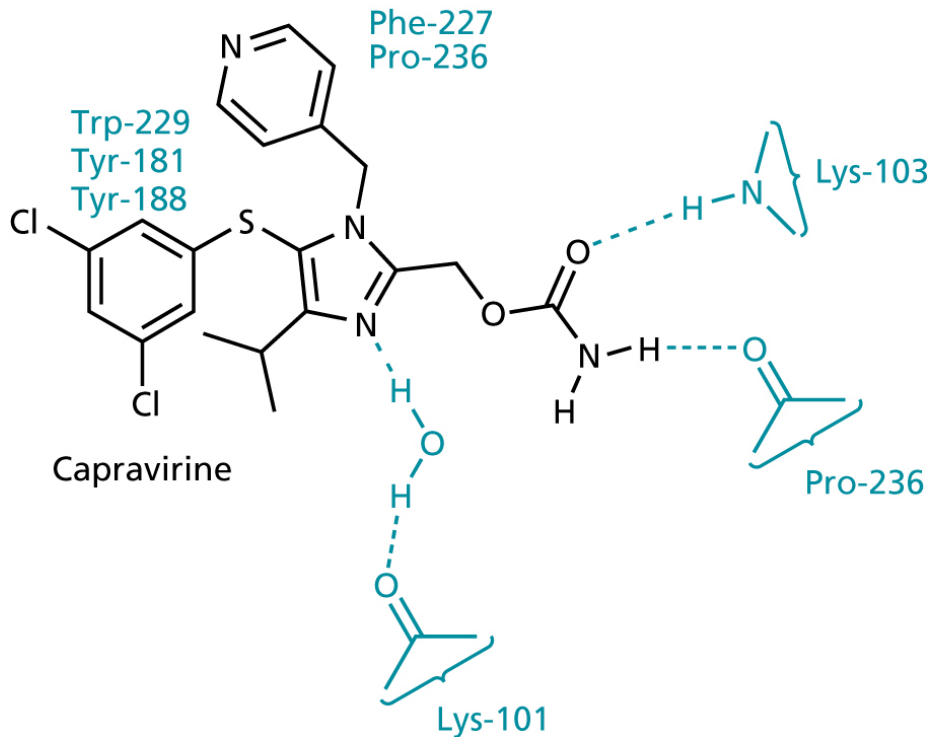
Emivirine



SJ3366



DPC083



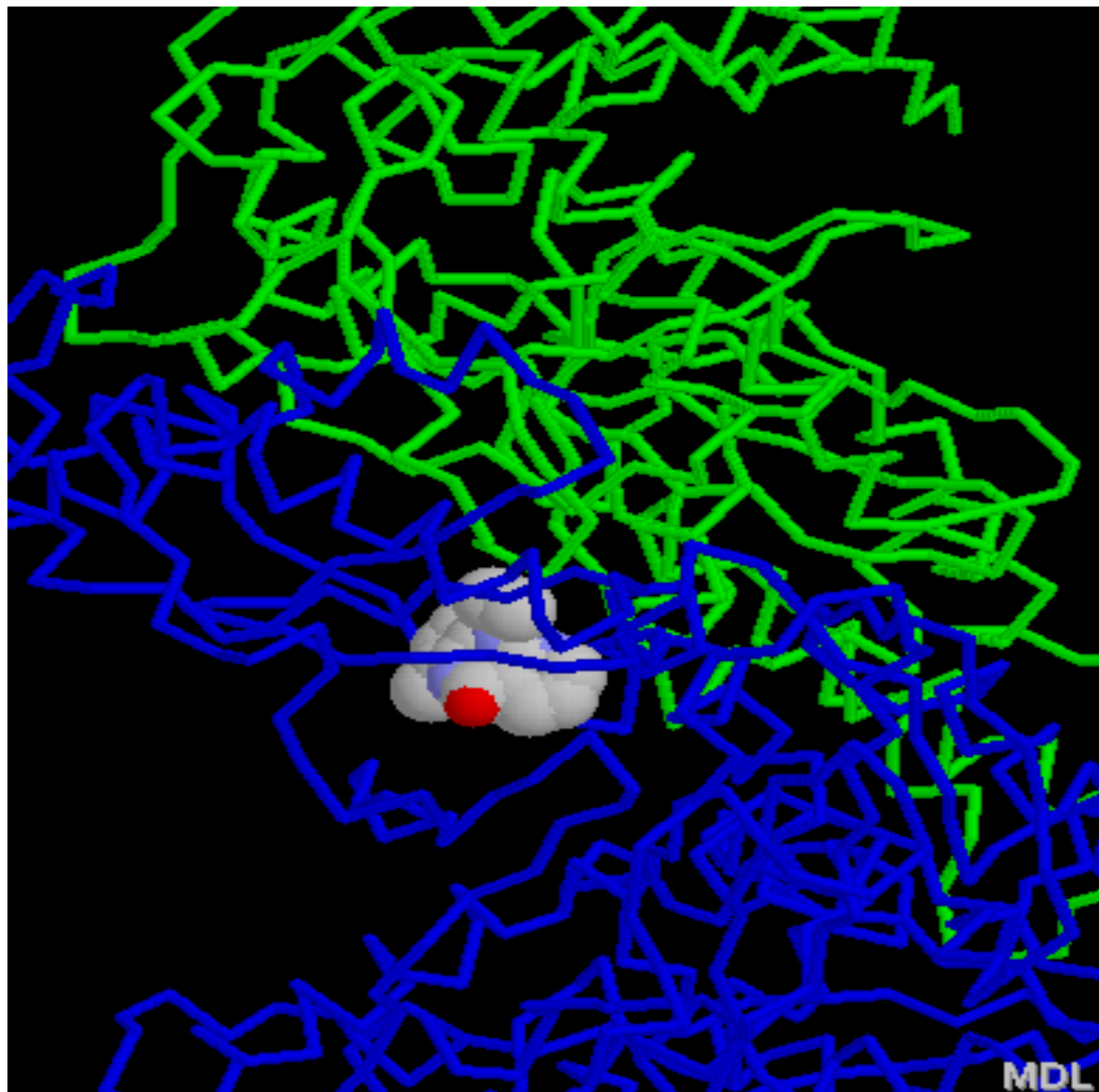
Capravirine

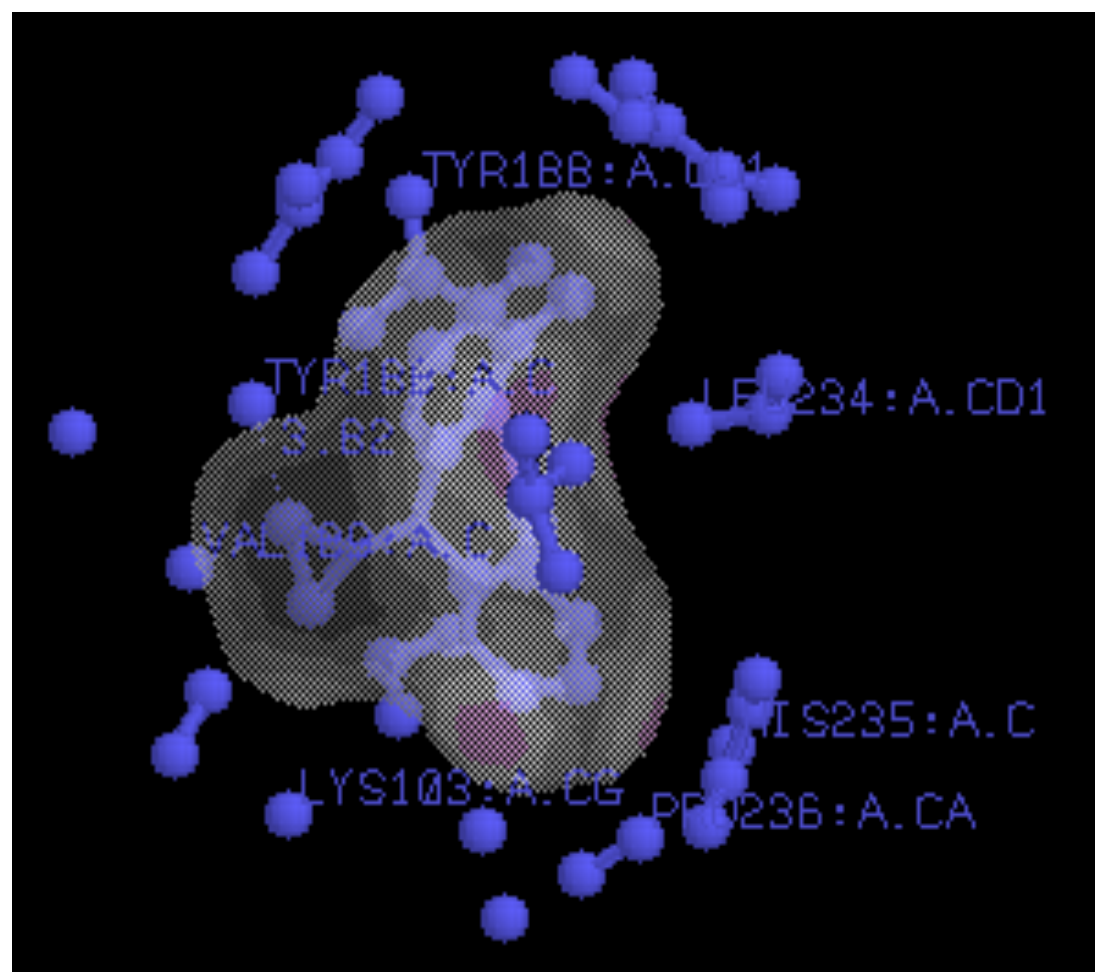
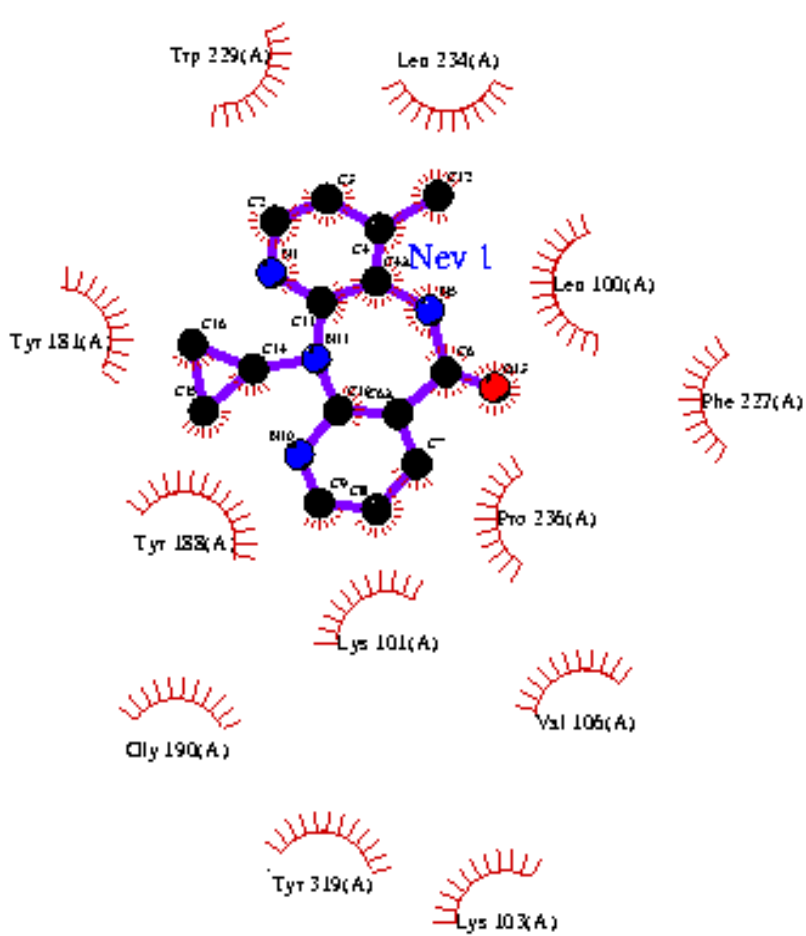
Terceira geração de NNRTIs em estudo

Desenvolvidos racionalmente (estrutura 3D da enzima) e especificamente para atacar linhagens de vírus HIV resistentes.

Ainda não estão no mercado

Complexo nevirapina / TR





Apresentam propriedades bioquímicas e farmacológicas semelhantes

Não requerem bioativação metabólica

Ligam-se em sítios alostéricos distintos do substrato da transcriptase reversa (inibição não competitiva)

Inibição seletiva da transcriptase reversa do HIV-1 (não se ligam às transcriptases de outros retrovírus)

Diferentemente dos nucleosídeos, apresentam altos índices terapêuticos

Não inibem DNA-polimerases humanas

Efeito sinérgico com nucleosídeos (uso combinado já aprovado)

Rápido aparecimento de resistência em cepas isoladas de HIV

HIV PROTEASE (aspartil protease)

Cliva ligações **aa aromático-prolina**, liberando proteínas virais gag-pol.

Os inibidores se parecem com uma pequena porção da estrutura proteica do substrato (tri ou tetrapeptídeo), mas contém uma substituição isostérica não hidrolisável para a ligação peptídica hidrolisável.

Os inibidores interferem no estágio da maturação viral, impedindo a propagação da infecção.



Difere de aspartil-proteases humanas (renina, pepsina, catepsina D).

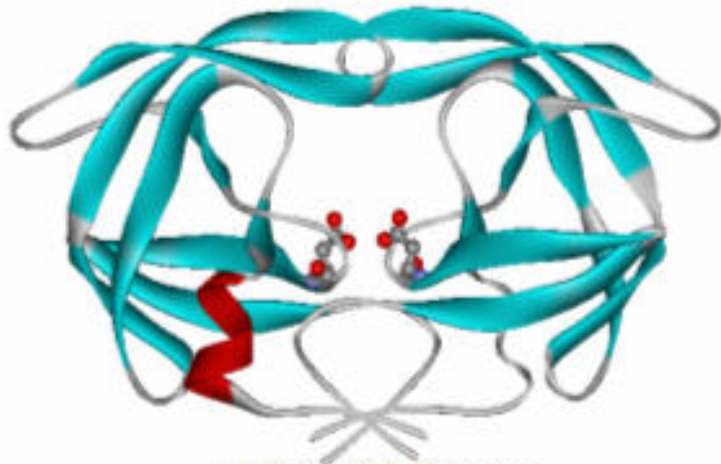
Desenho de inibidores específicos baseado no desenho de inibidores da renina.

Devem possuir boa disponibilidade oral e longa duração de ação.

Problemas relacionados a estrutura de peptídeos para serem usados como fármacos:

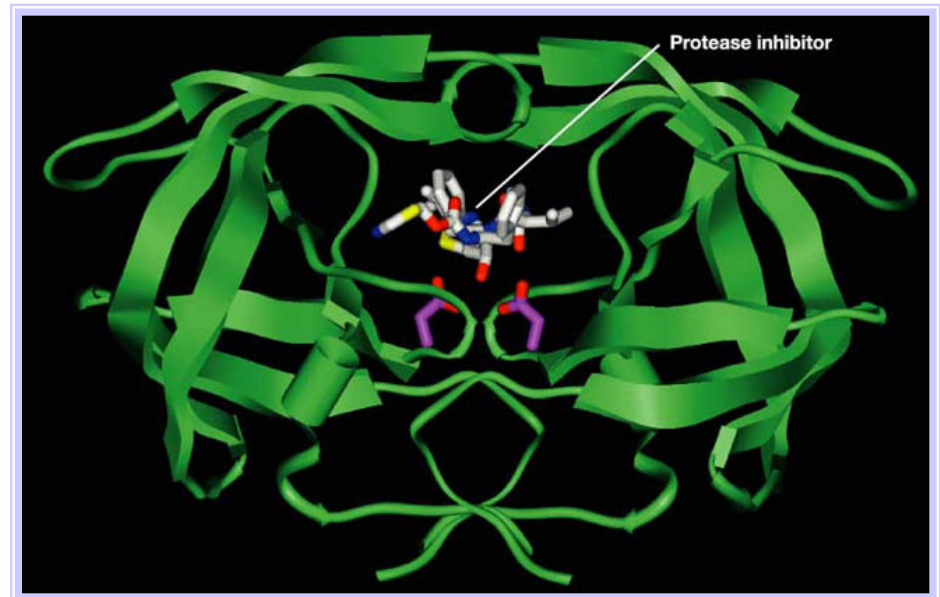
- **Baixa absorção;**
- **Suscetibilidade metabólica;**
- **Excreção rápida;**
- **Acesso limitado ao Sistema Nervoso Central;**
- **Altamente ligados em proteínas plasmáticas**
- **Suscetíveis às reações do primeiro passo do metabolismo (Citocromo P450)**
- **Interação com outros fármacos**

Estas são características são devido a: alto peso molecular, baixa solubilidade em água e suscetibilidade da ligação peptídica.

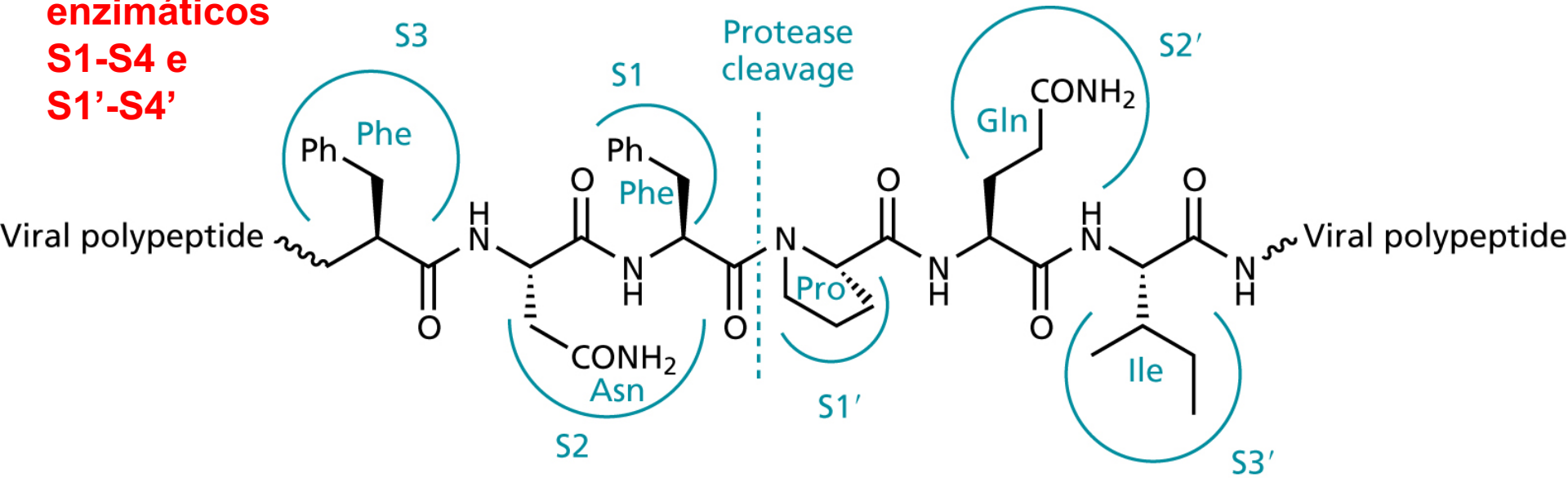


HIV-1 Protease

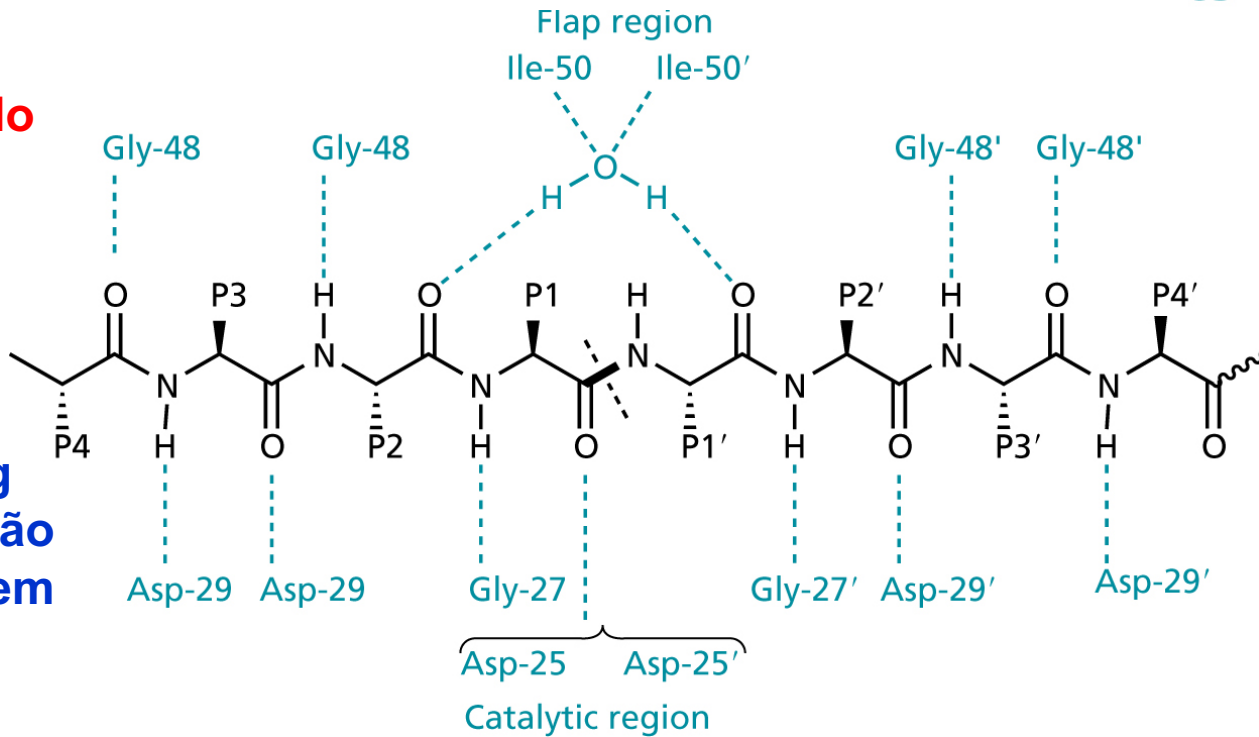
HIV protease é um dímero simétrico, de 99 subunidades de aminoácidos



Sub-sítios enzimáticos S1-S4 e S1'-S4'

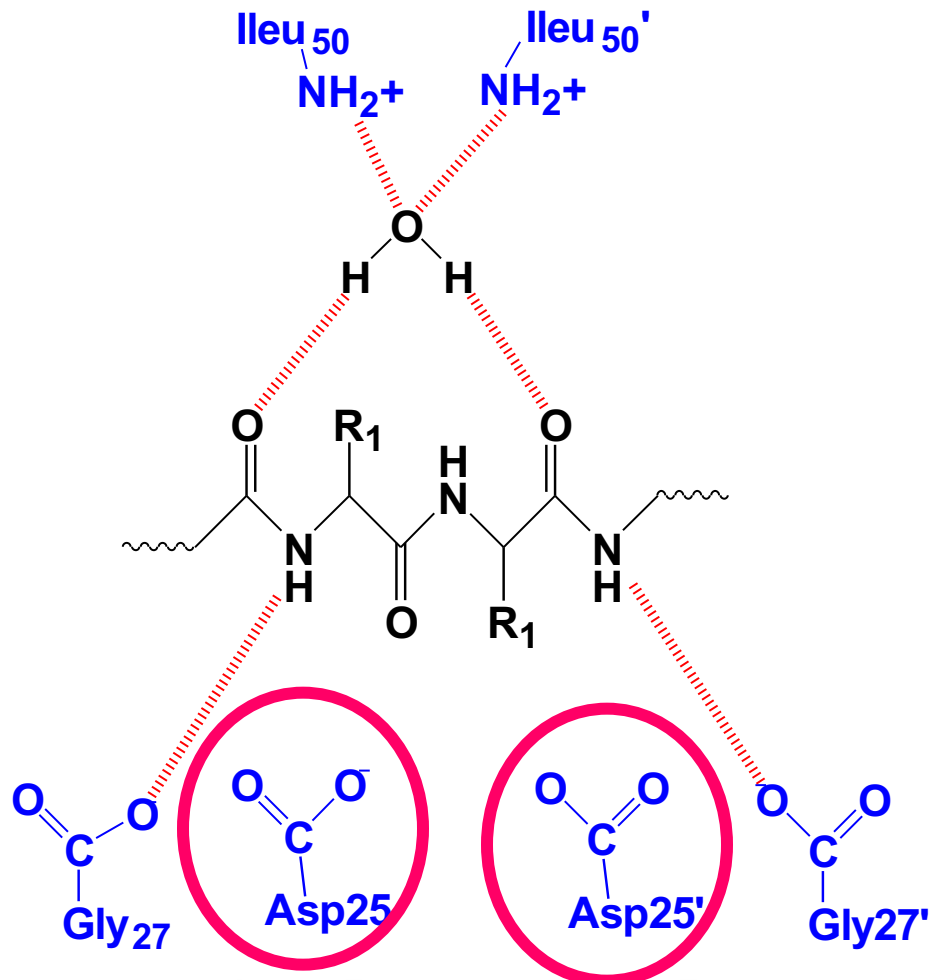
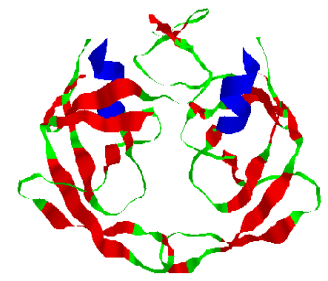


Resíduos relevantes do substrato P1-P4 e P1'-P4'



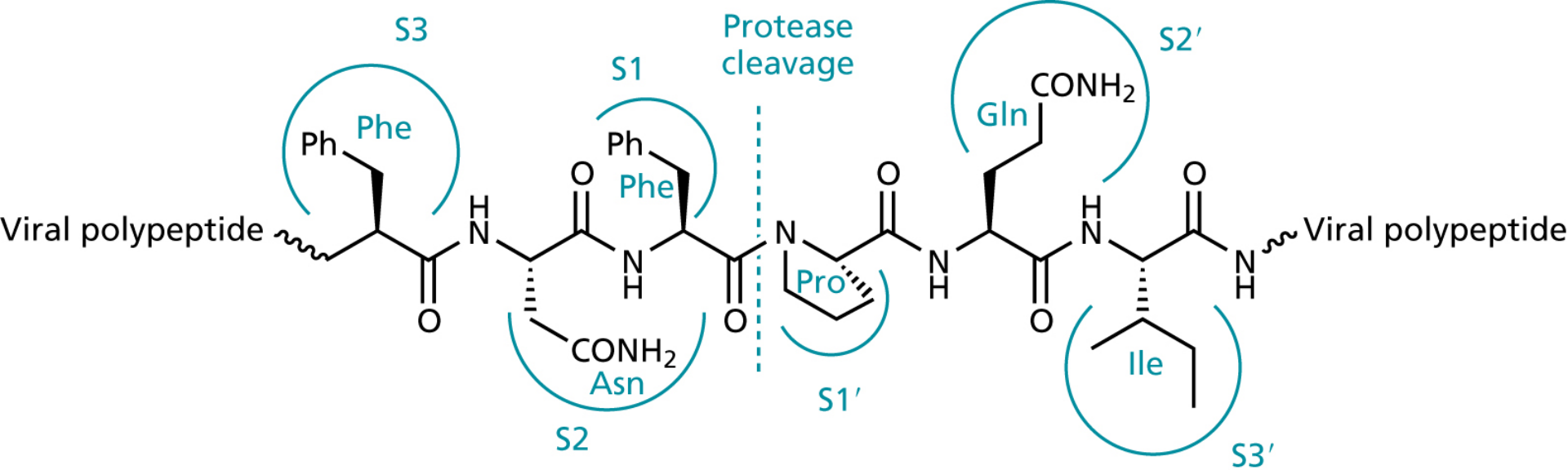
N e O das lig pepticas estão envolvidos em lig. H

Inibidores da HIV protease

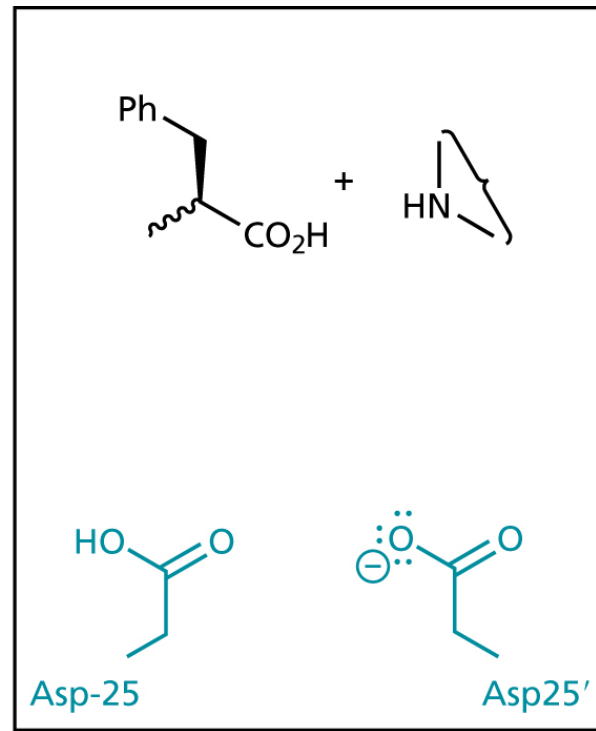
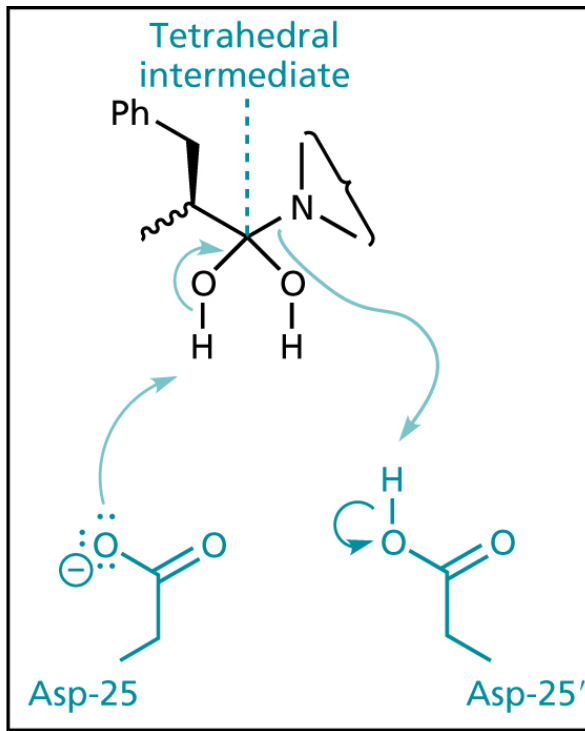
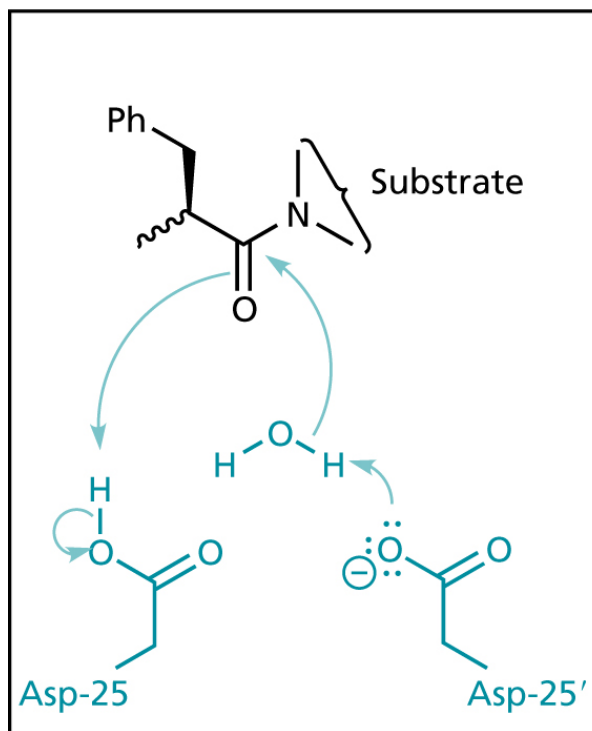


Resíduos catalíticos

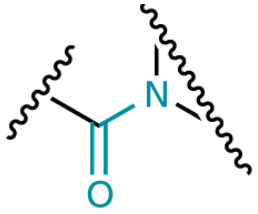
•H₂O é fundamental para interação enzima-substrato



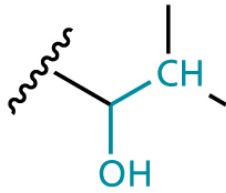
Mecanismo de hidrólise do substrato pela enzima



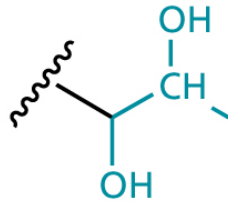
Isósteros do estado de transição



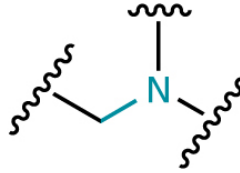
Amide



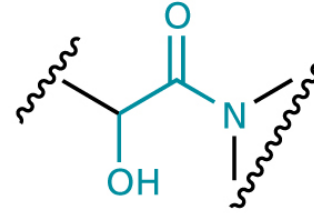
Hydroxyethylene



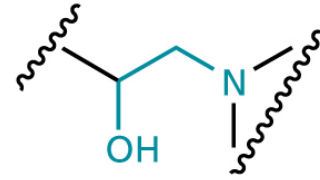
Dihydroxyethylene



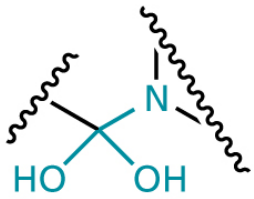
Reduced amide



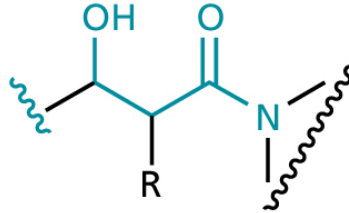
Norstatine



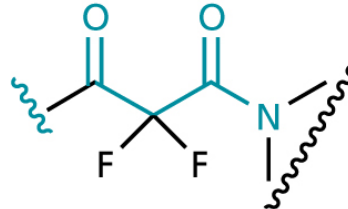
Hydroxyethylamine



Tetrahedral intermediate

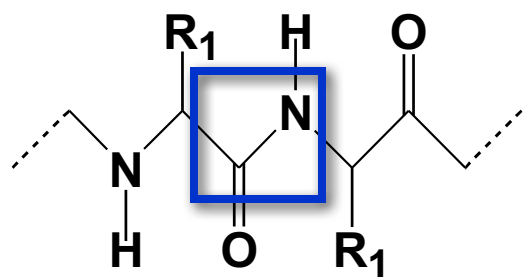


Statines

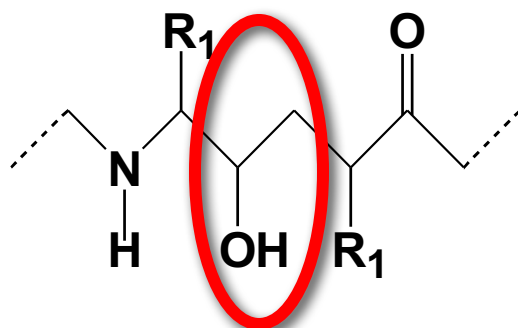


Statones

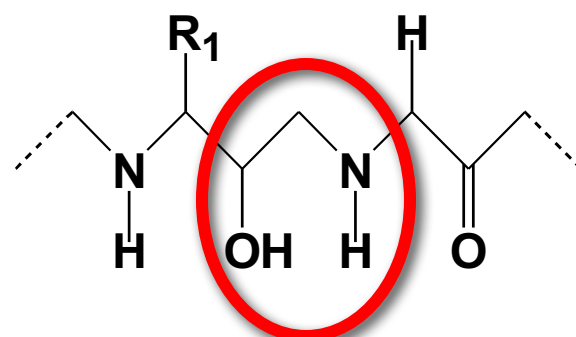
Estratégia: Uso de moléculas semelhantes ao substrato (isósteros), mas substituídas por ligações não hidrolisáveis



Peptídeo
(substrato simplificado)

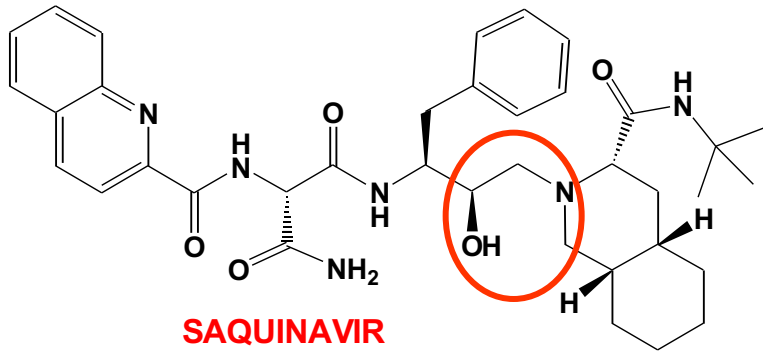


Grupo hidroxietileno

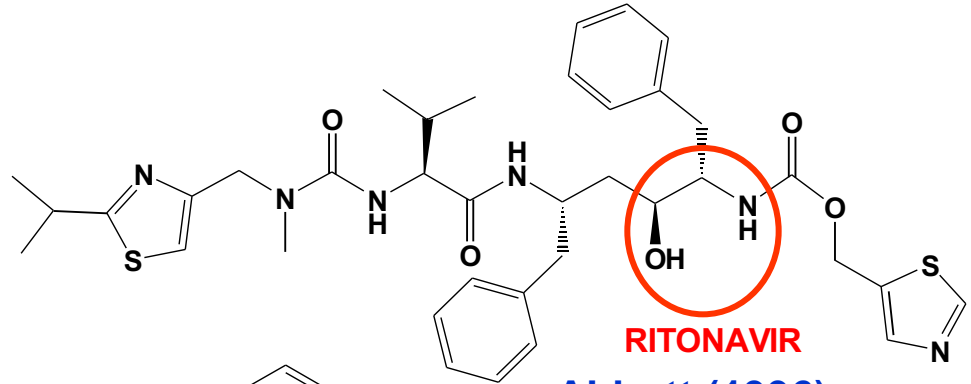


Grupo hidroxietilamino

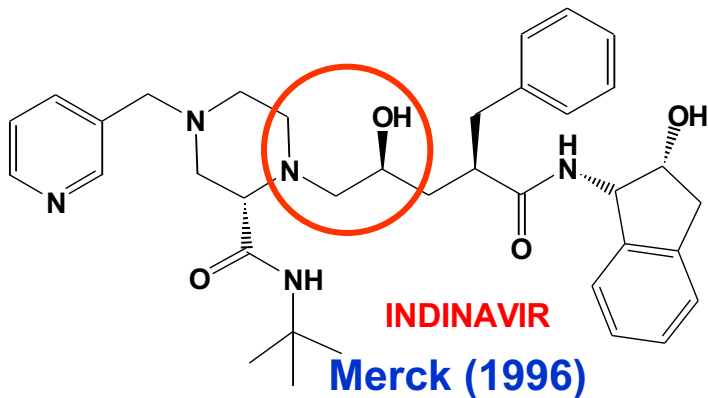
Estruturas dos primeiros inibidores de protease aprovados pelo FDA



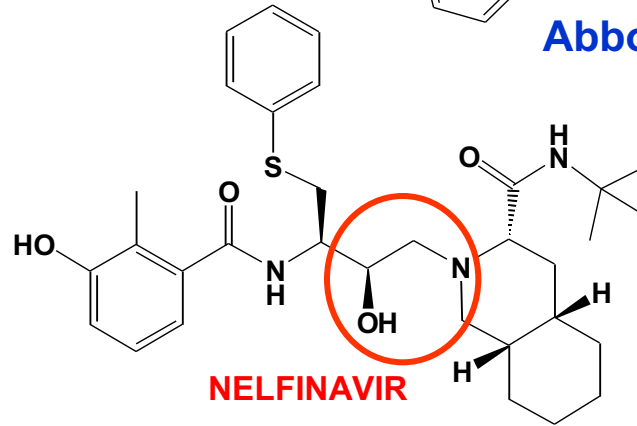
SAQUINAVIR
1° – Roche (1995)



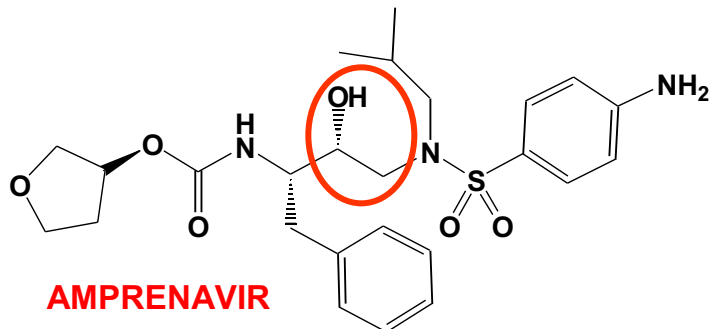
RITONAVIR
Abbott (1996)



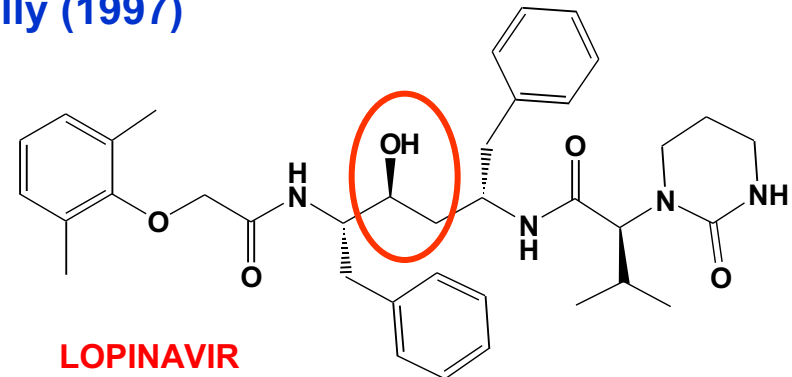
INDINAVIR
Merck (1996)



NELFINAVIR
Lilly (1997)

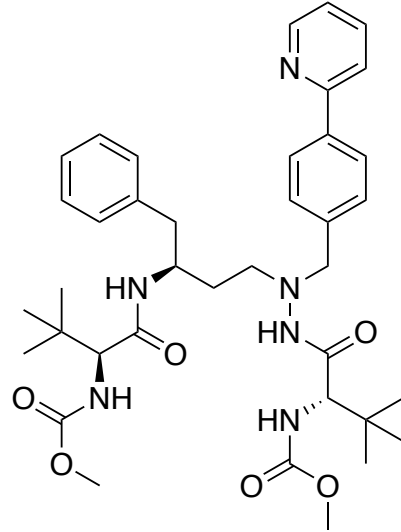


AMPRENAVIR
Glaxo Wellcome (1999)



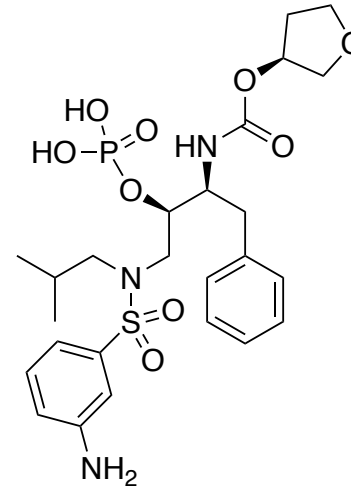
LOPINAVIR
Abbott (1996)

Outros inibidores de protease aprovados pelo FDA



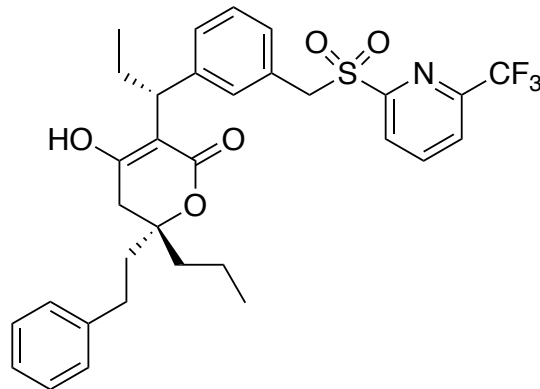
ATAZANAVIR

FDA 2003



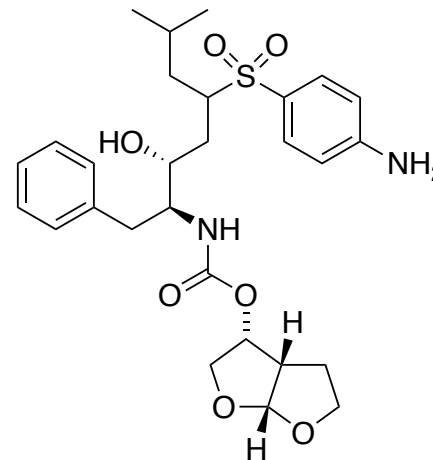
FOSAMPRENAVIR

FDA 2003



TIPRANAVIR

FDA 2005

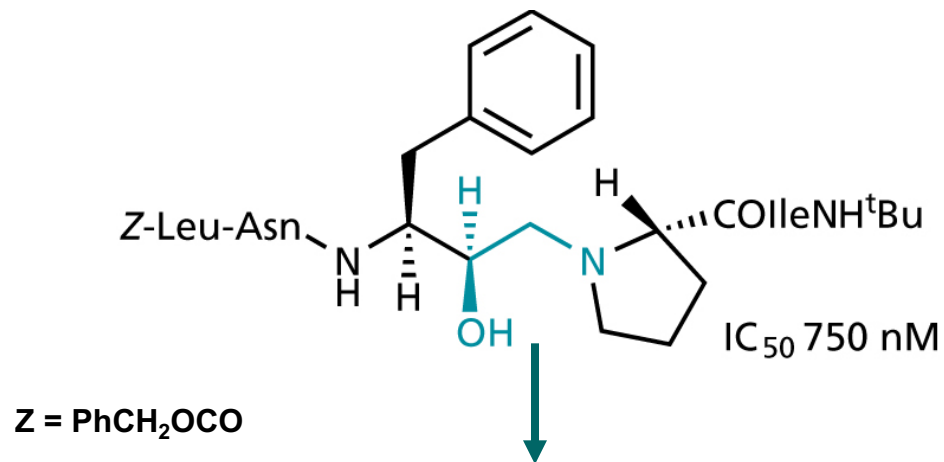


DARUNAVIR

FDA 2006

Desenvolvimento do saquinavir (Roche)

Leu-Asn-Phe-Pro-Ile: região pentapeptídica do substrato usada como modelo para desenho de inibidores

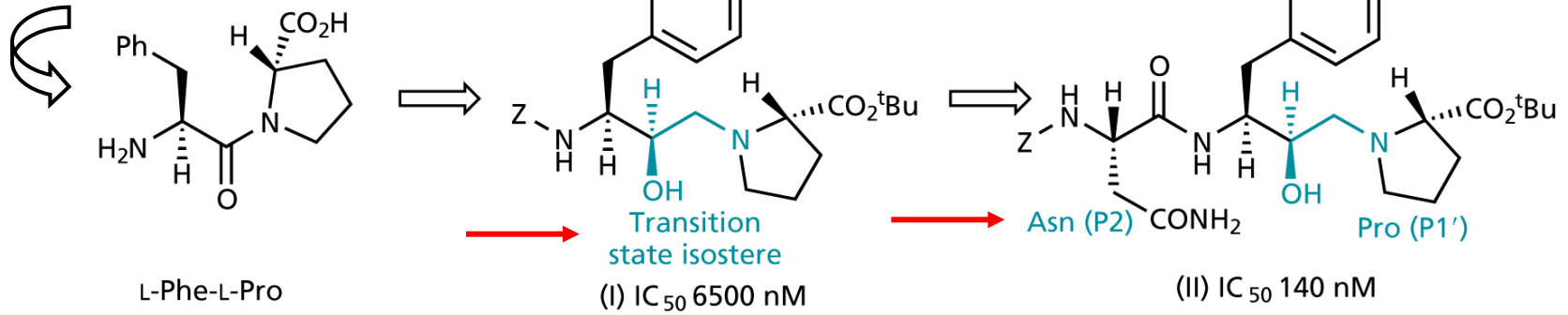


Substituição bioisostérica levou a inibição enzimática

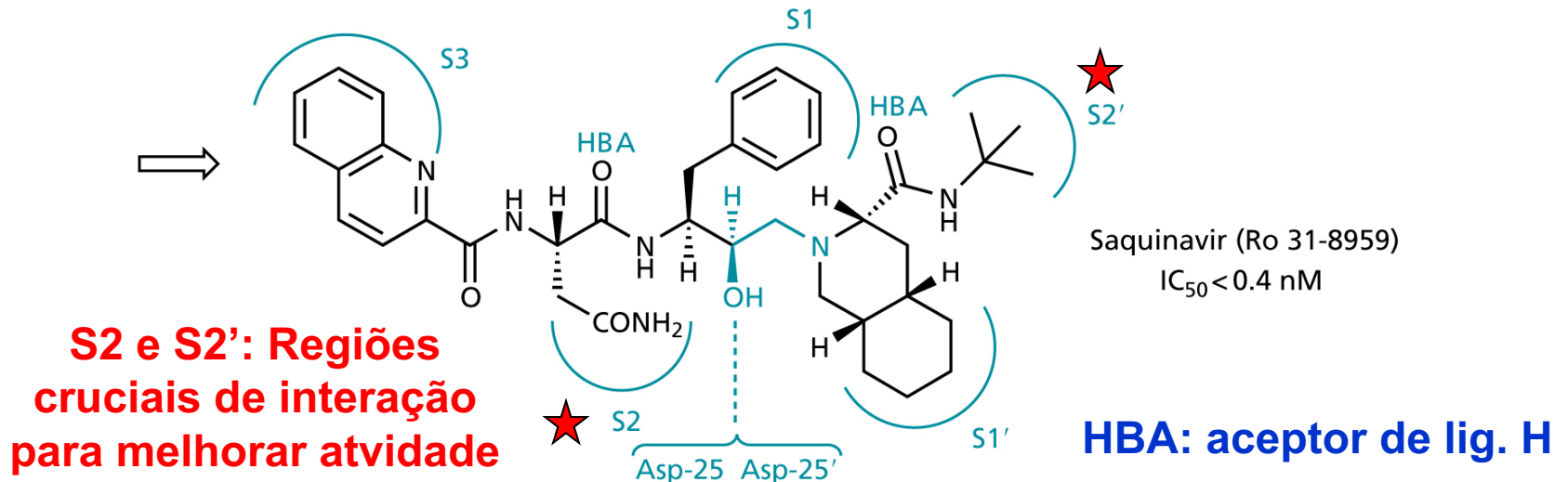
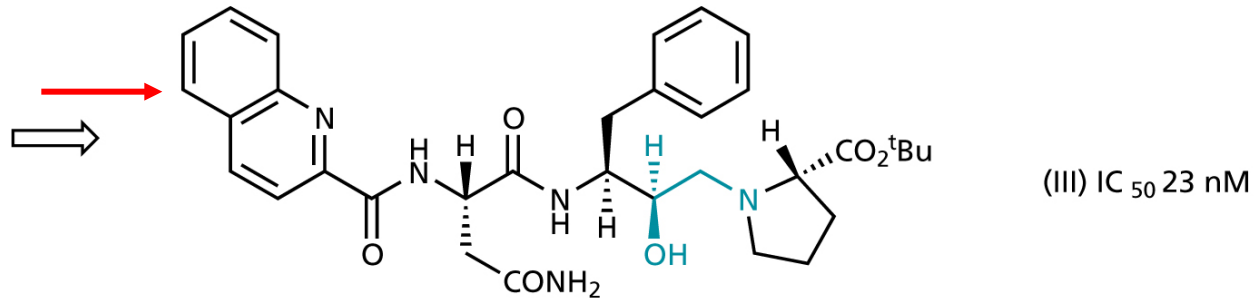
- Liga-se a cinco sub-unidades do receptor (S3-S2');
- **Inibição relativamente fraca;**
- **Alto peso molecular;**
- **Características de peptídeo;**
- **Baixa biodisponibilidade oral**

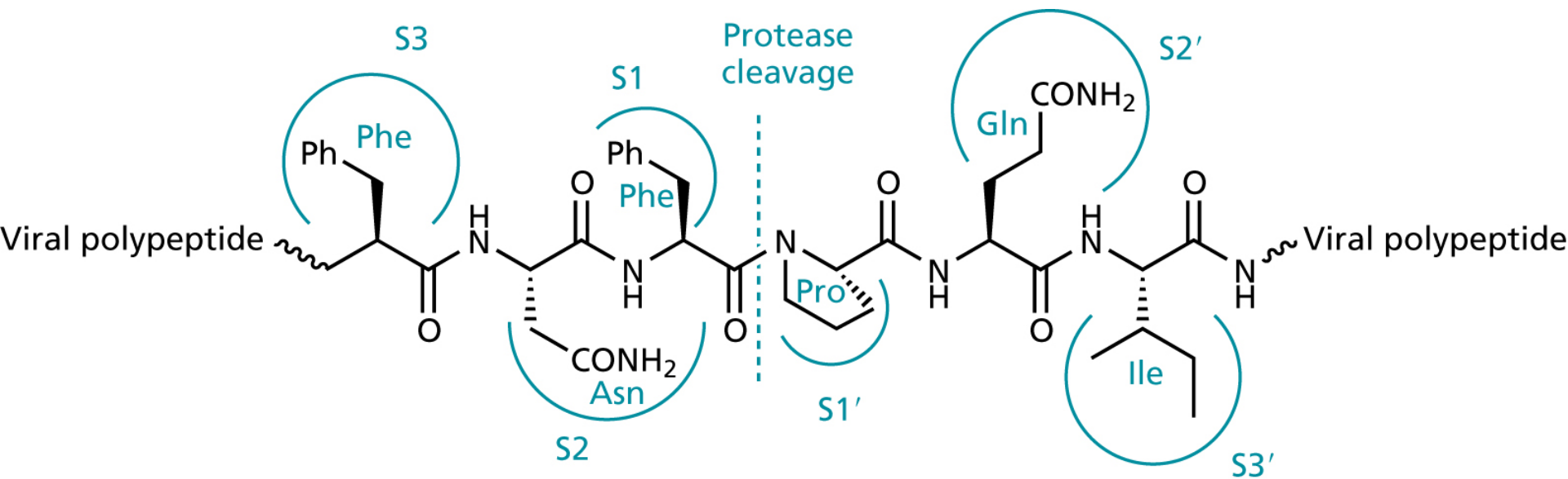
Desenvolvimento do saquinavir (Roche)

Leu-Asn-Phe-Pro-Ile

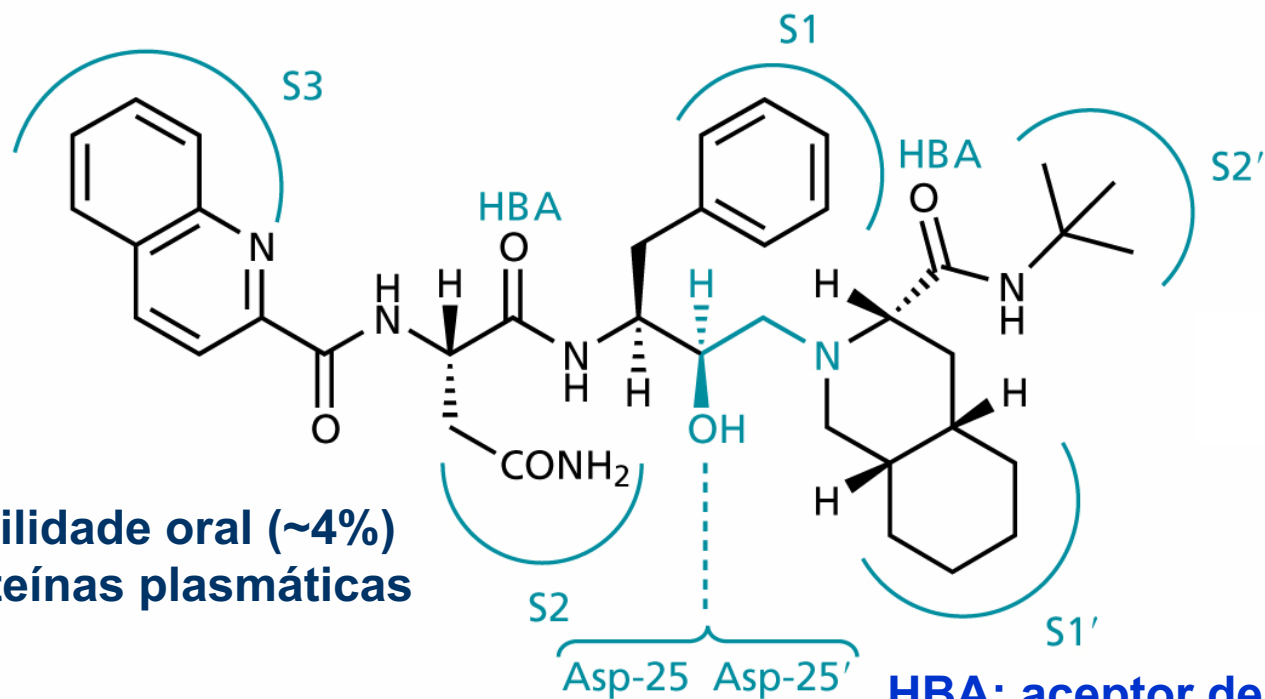


Z = $PhCH_2OCO$





saquinavir



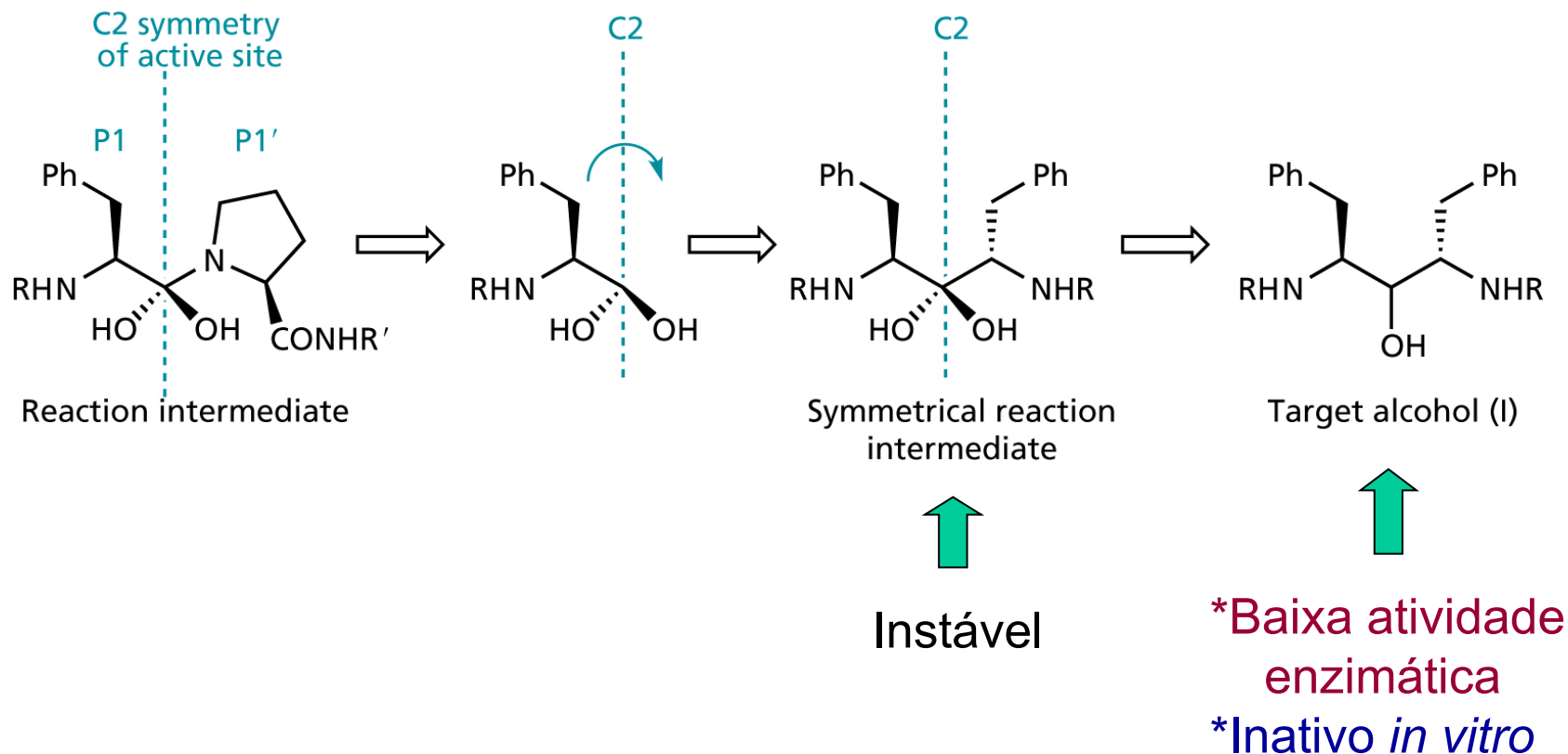
Baixa biodisponibilidade oral (~4%)
Alta ligação a proteínas plasmáticas

HBA: aceptor de lig. H

Desenvolvimento do Ritonavir (Abbott)

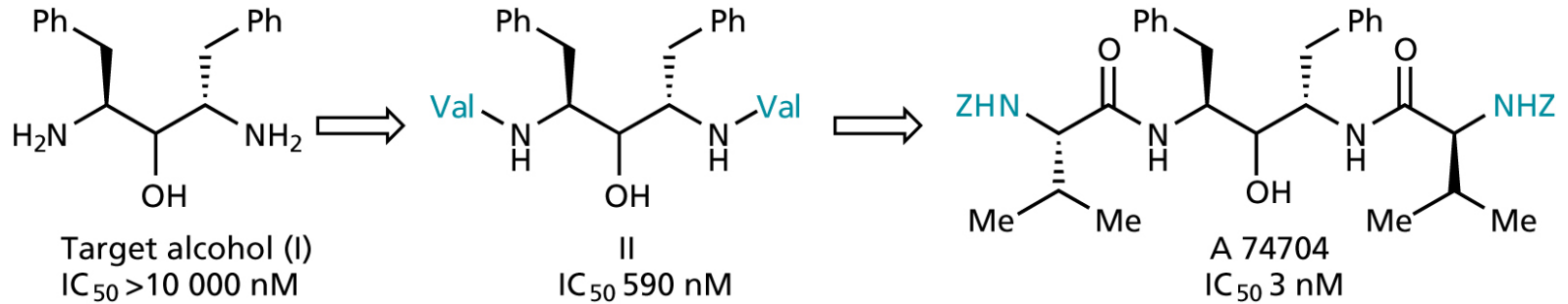
Planejamento de inibidores de protease **simétricos** (devido a *simetria da enzima*) contendo grupo hidroxietilamina:

explorando região do sub-sítio S1



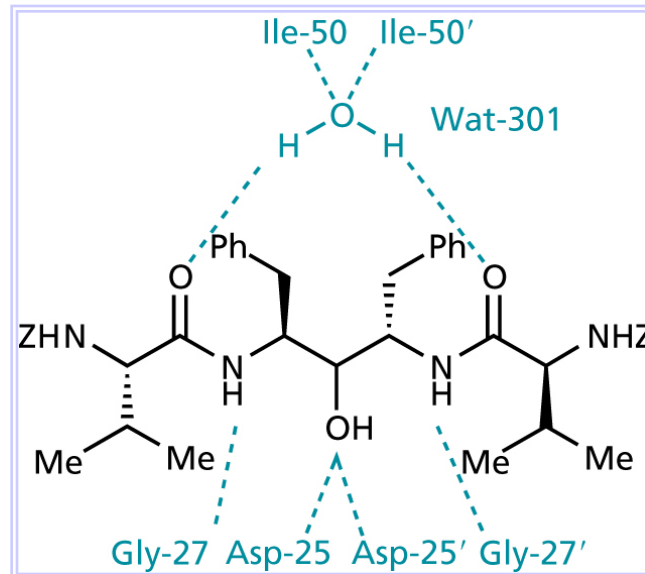
Inibidores simétricos: Ritonavir

(explorando região do sub-sítio S2)



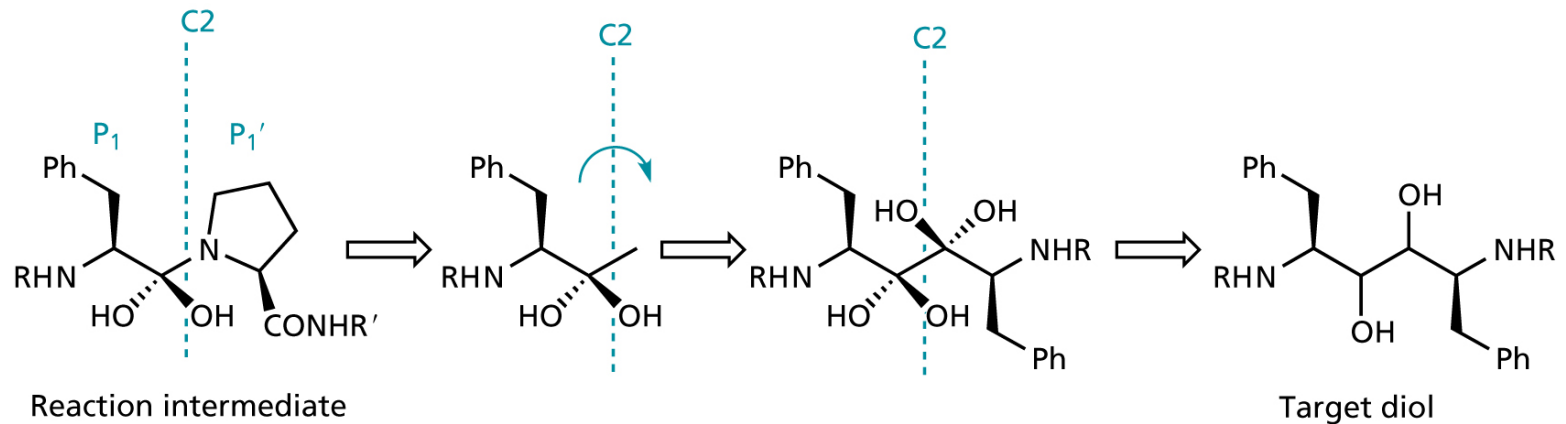
Atividade *in vitro* e
*Resistente a enzimas
proteolíticas*

Grupos NHs ligam-se
a Gly 27 e 27', mas
muito próximas para
permitir ótima interação



→ Separação dos grupos NHs
Por uma ligação adicional

Planejamento de inibidores de protease simétricos contendo grupo diol



Configuração do grupo diol → Pequeno efeito na atividade



Melhor atividade que o correspondente derivado Mono-hidroxilado

Desenvolvimento de Ritonavir e lopinavir

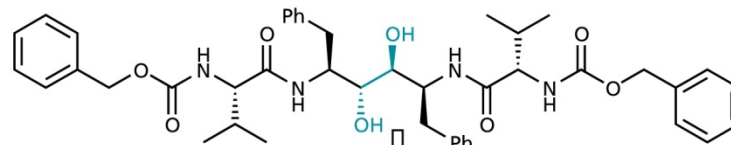
Investigações envolvendo o **volume molecular**, a **solubilidade aquosa** e o **número de ligações de hidrogênio** com os **subsítios do receptor**

Ritonavir (33mg) + Lopinavir (133 mg) = Kaletra

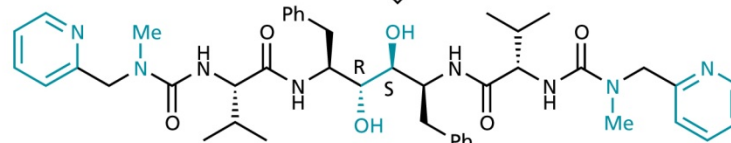
Comercialização conjunta.

Ritonavir inibe CYP3A4 aumentando os níveis plasmáticos de lopinavir

Diol equivalent of A 74704
 IC_{50} 0.22 nM

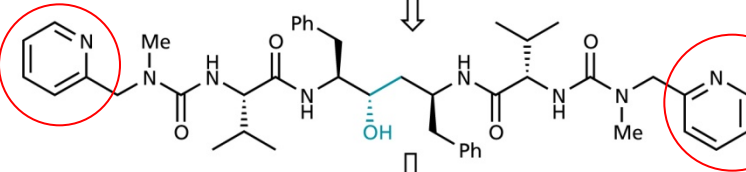


A 77003
 EC_{50} 0.2 μ M
 K_i 140 pM



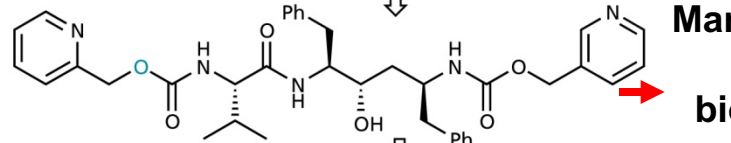
➔ Mais polar

A 78791
 K_i 17 pM



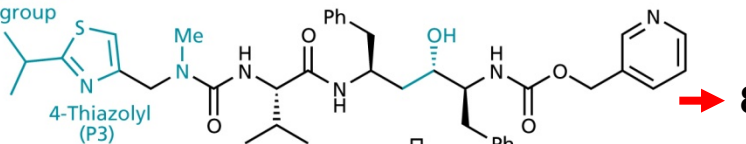
➔ metabolismo

A 80987
 EC_{50} 0.13 μ M



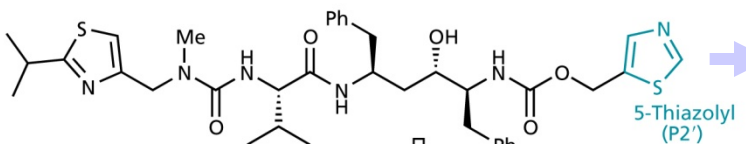
Manteve atividade e melhorou biodisponibilidade oral. **Baixa T 1/2**

A 83962
Hydrophobic alkyl group
4-Thiazolyl (P3)



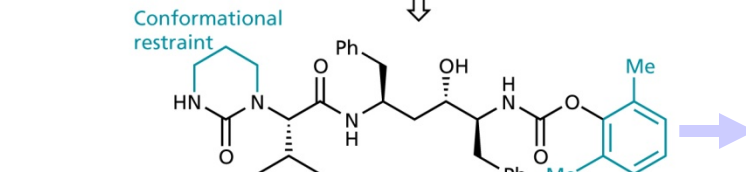
➔ 8X mais potente

Ritonavir
 EC_{50} 30 nM
1996



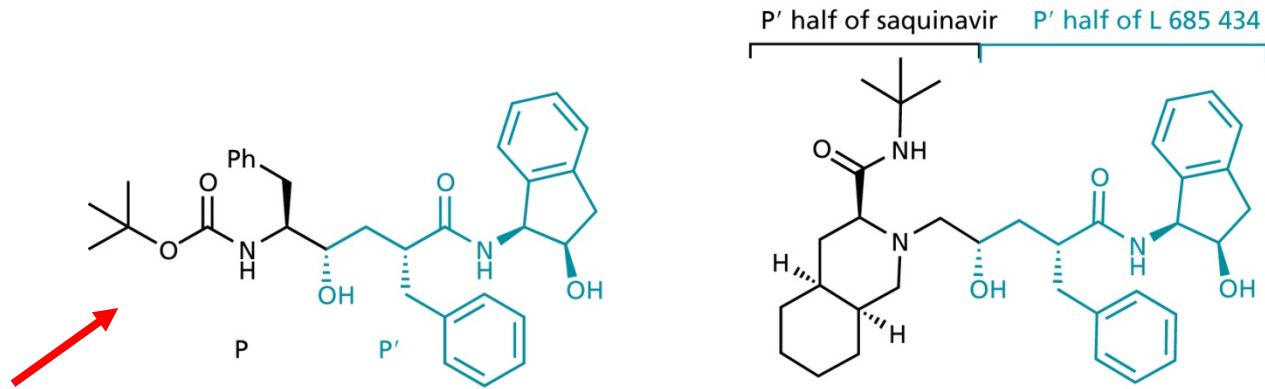
➔ Potente inibidor De CYP3A4

Lopinavir
 EC_{50} 17 nM



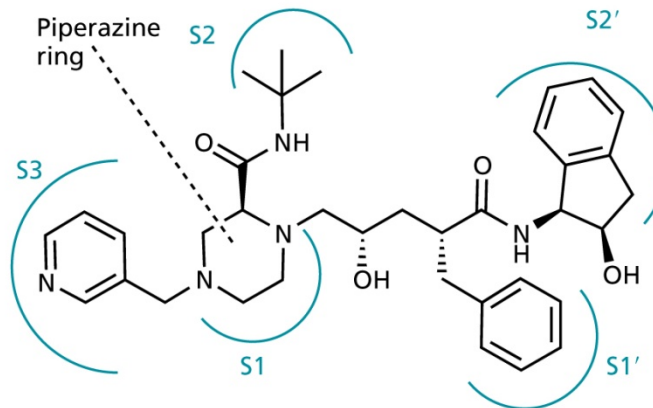
➔ Ativo contra vírus Resistentes (Val82)

Desenvolvimento de indinavir (Merck) 1996 (estratégia da hibridização)



L 685 434 IC_{50} 0.3 nM

L 704 486; IC_{50} 7.6 nM

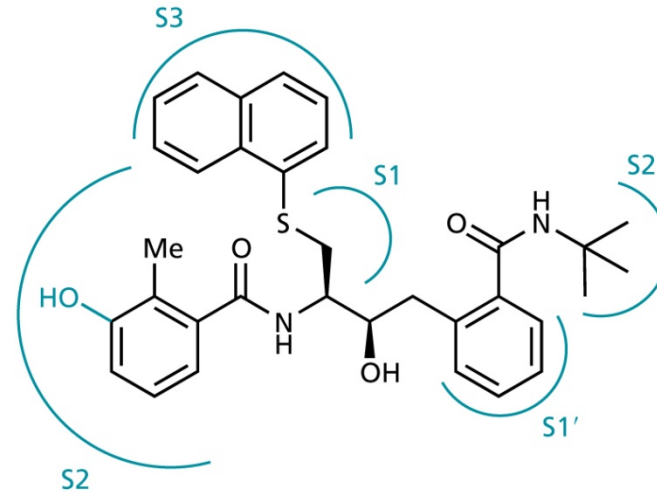


Indinavir IC_{50} 0.56 nM

**Baixa
biodisponibilidade e
toxicidade hepática**

Indinavir: melhor biodisponibilidade oral e menor taxa de ligação a proteínas plasmáticas que saquinavir

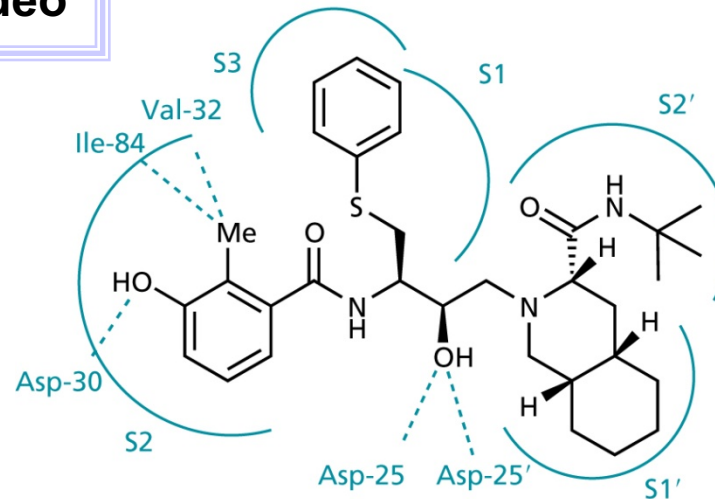
Desenvolvimento de nelfinavir (Lilly) 1997



AG 1254

K_i 3 nM

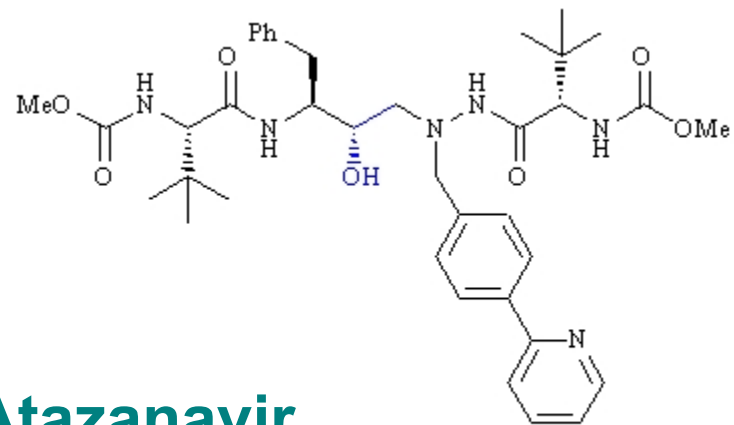
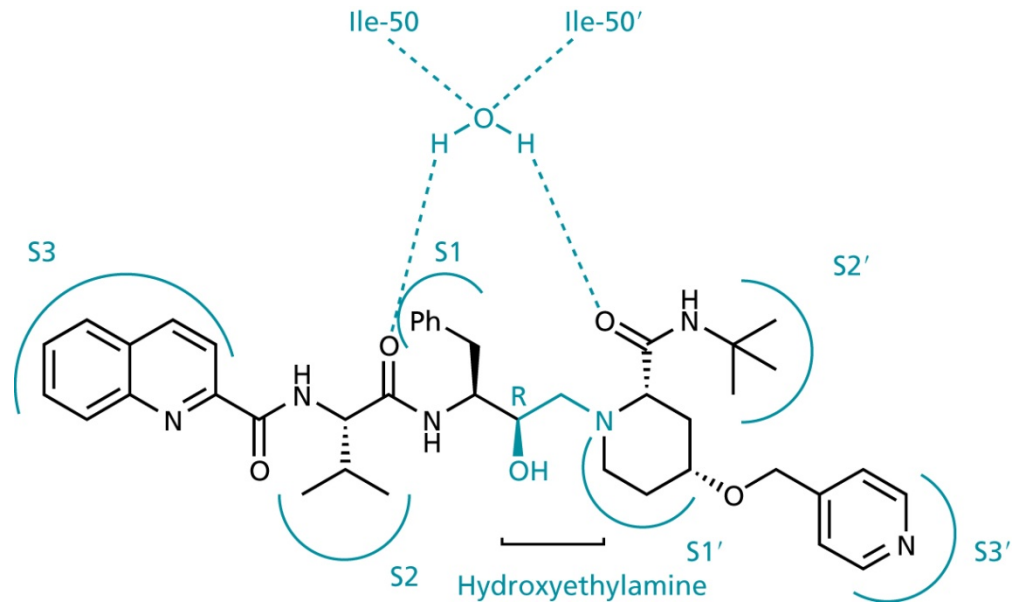
**Redução do peso molecular
e diminuição do caráter de peptídeo**



Nelfinavir

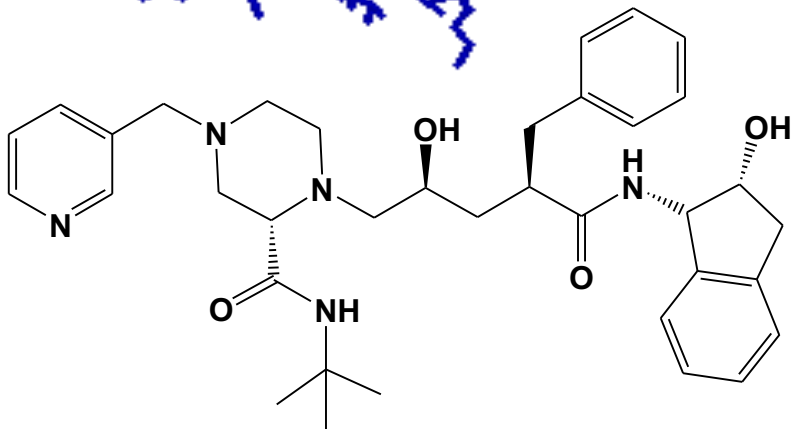
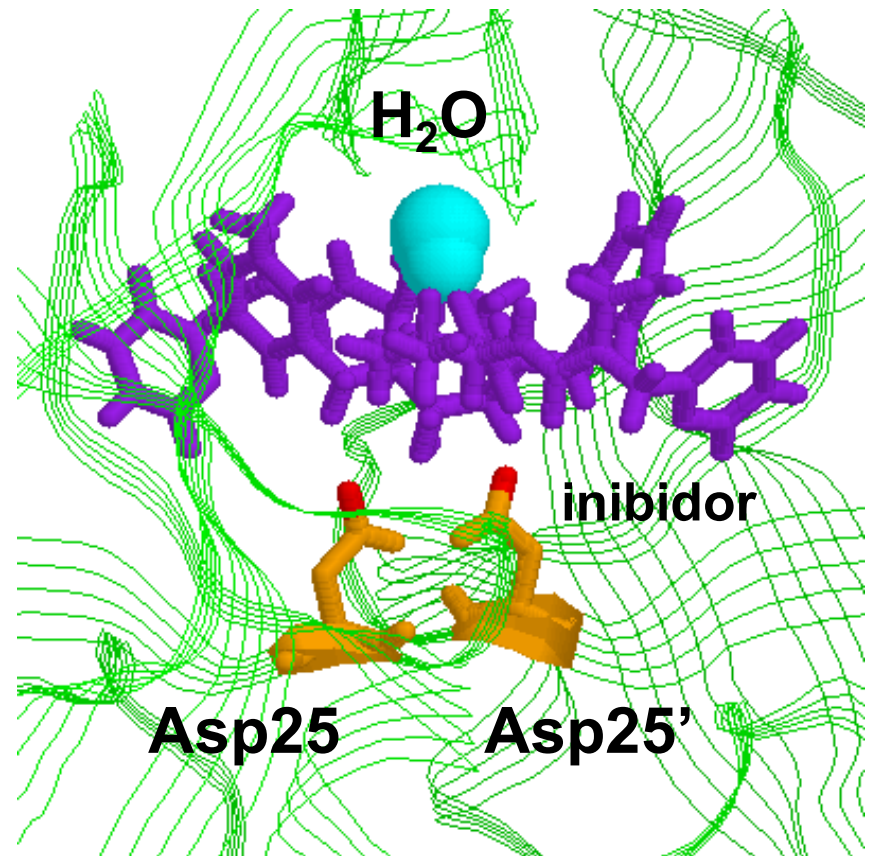
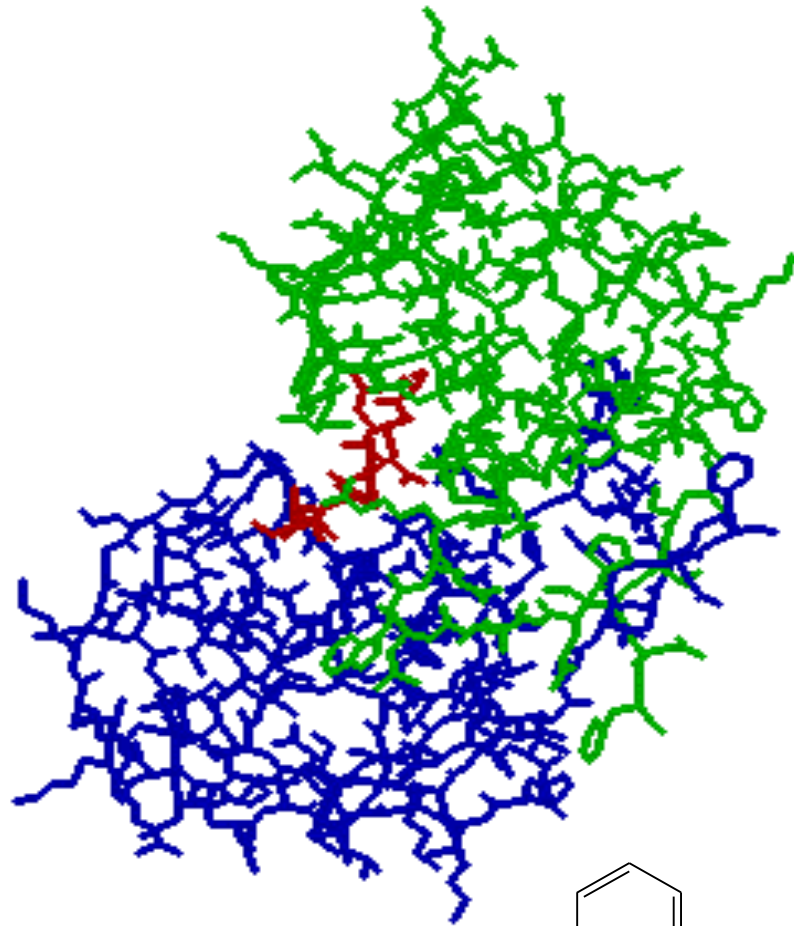
K_i 2.0 nM EC_{50} 0.008–0.02 μ M

Palinavir

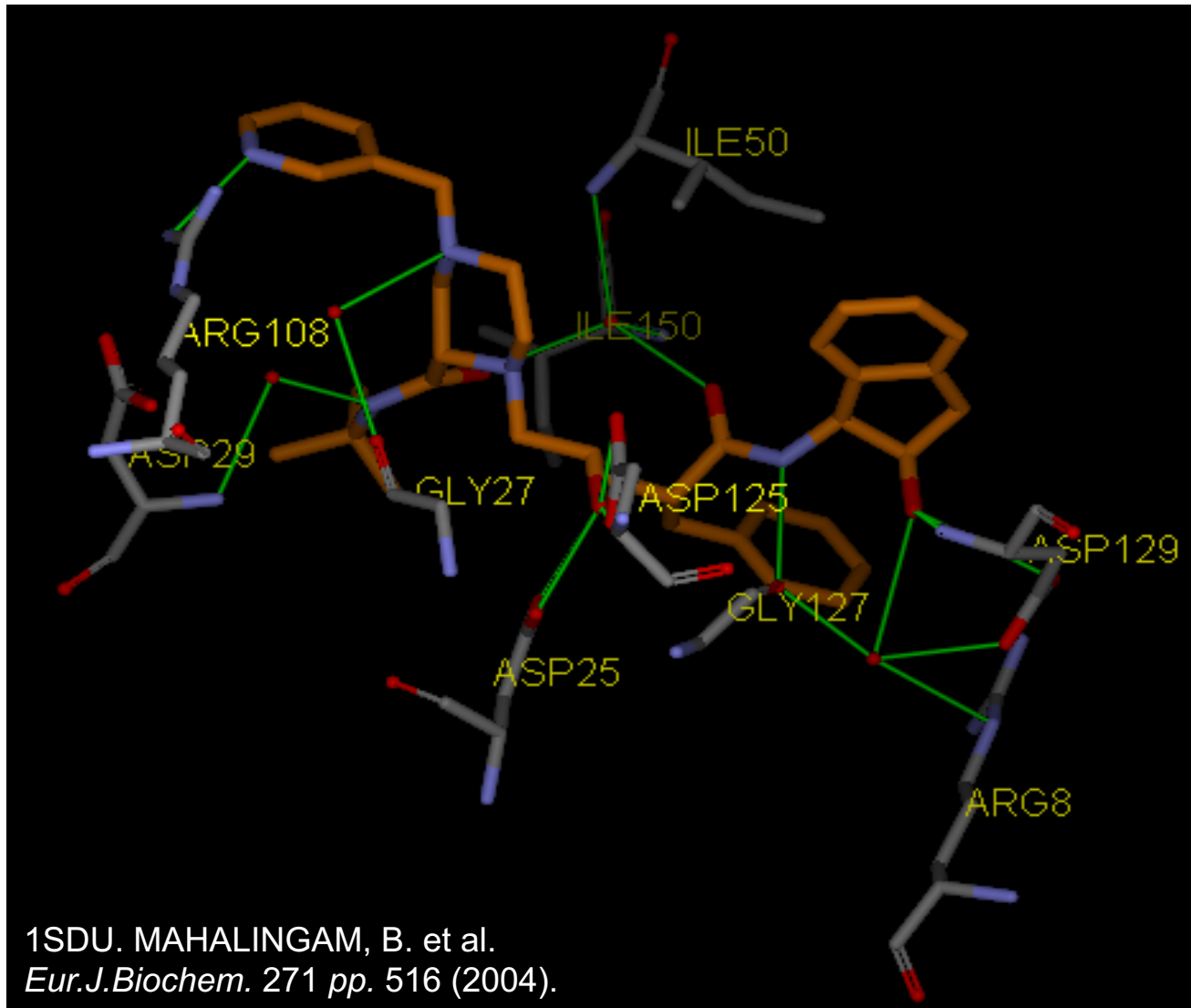


Atazanavir 2003

Complexo indinavir-HIVprotease

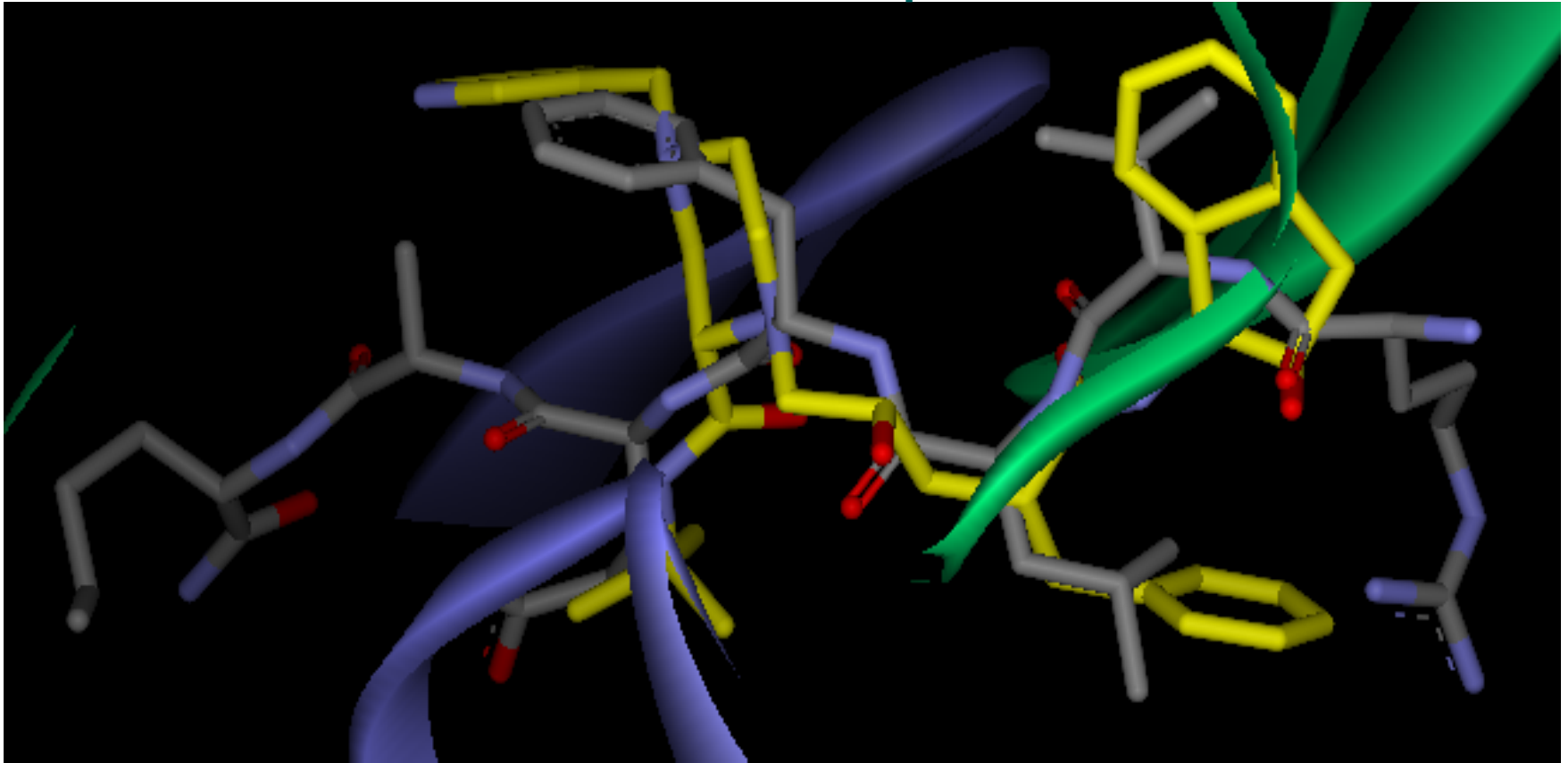


Indinavir



Interação do fármaco com os resíduos de aminoácidos do sítio ativo da HIV-protease.

Sobreposição do análogo do substrato e do fármaco indinavir no sítio ativo da HIV protease



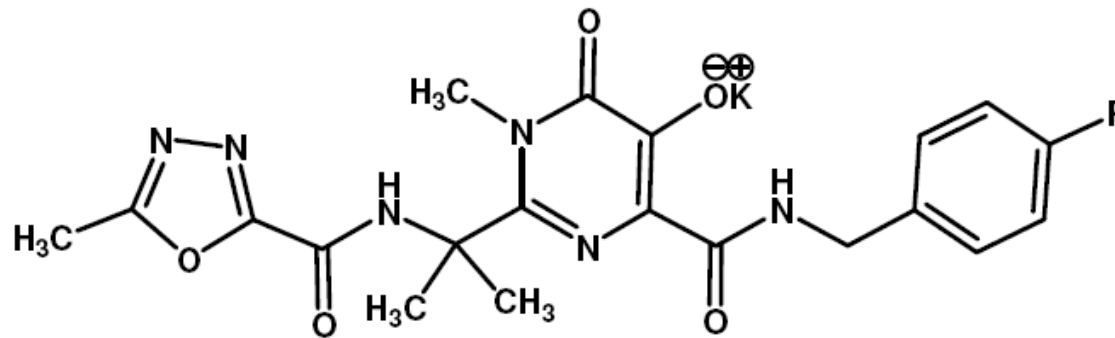
MAHALINGAM, B. et al. Crystal Structures of HIV Protease V82A and L90M Mutants Reveal Changes in the Indinavir-Binding Site. *Eur. J. Biochem.* 271, p. 1516, **2004**.

WEBER, I. T. et al. Crystallographic analysis of human immunodeficiency virus 1 protease with an analog of the conserved CA-p2 substrate -- interactions with frequently occurring glutamic acid residue at P2' position of substrates. *Eur. J. Biochem.* 249, p. 523, **1997**.

Inibidores da HIV integrase

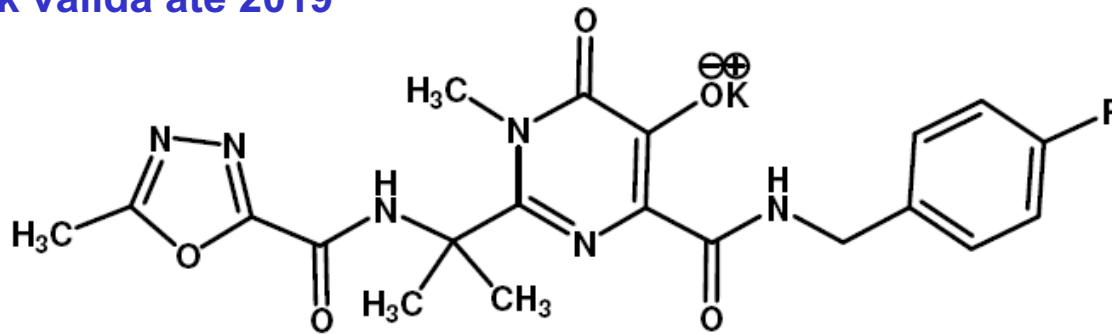
Integrase catalisa a integração do DNA retroviral no DNA do hospedeiro

Não existe homóloga humana



RALTEGRAVIR (Merck) – primeiro inibidor de HIV integrase, aprovado pelo FDA em outubro/2007 para tratamento de HIV-1 em combinação com outros agentes anti-retrovirais.

Patente Merck válida até 2019



O Raltegravir foi incluído na lista de antirretrovirais fornecidos pelo SUS para o tratamento da Aids. Desde o início de 2009, o Raltegravir está disponível aos pacientes. (Min. Saúde)



SBI

Sociedade Brasileira de Infectologia

Federadas

Especialidade

Biblioteca

Publicações

Notícias

Agenda

Legislação

Links

Home > Notícias > **Anti-retroviral Raltegravir já...**

ANTI-RETROVIRAL RALTEGRAVIR JÁ ESTÁ DISPONÍVEL NO BRASIL

21/07/2008 12h00

Os pacientes brasileiros com HIV/Aids já contam com uma nova esperança para o tratamento da doença. Licenciado em janeiro deste ano pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em status de revisão prioritária, o anti-retroviral Raltegravir, do laboratório Merck Sharp & Dohme, já está disponível para uso no Brasil.

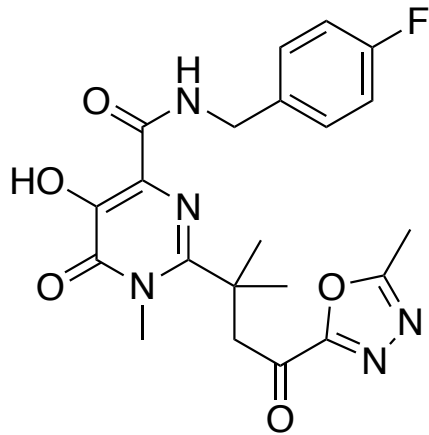
O medicamento inaugura uma nova classe de agentes anti-retrovirais denominada inibidores de integrase, que impedem a inserção do DNA viral do HIV no DNA humano. Trata-se de um novo mecanismo de ação, que inibe a capacidade do vírus HIV de se replicar e infectar novas células. Existem medicamentos em uso que inibem outras duas enzimas – protease e transcriptase reversa – mas Raltegravir é o primeiro medicamento aprovado que inibe a integrase.

:: VEJA TAMBÉM

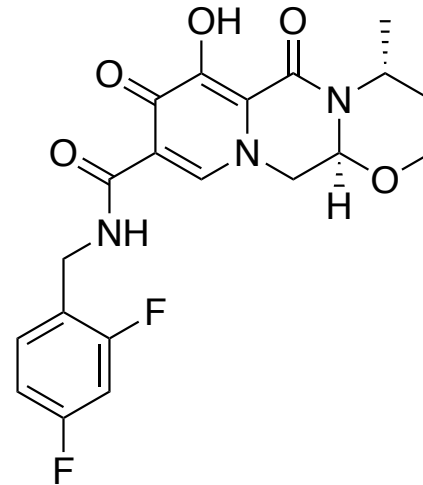
- ▶ SBI e Federadas
- ▶ Entidades e movimento médico
- ▶ Estudos e relatórios
- ▶ Formação e atualização
- ▶ Pesquisas e avanços
- ▶ Políticas de Saúde
- ▶ Resoluções e notas técnicas
- ▶ Aids
- ▶ Dengue
- ▶ Febre Amarela
- ▶ Influenza / gripe

<http://www.infectologia.org.br>

INIBIDORES DE HIV-INTEGRASE



RALTEGRAVIR



DOLUTEGRAVIR

Inibidor competitivo (sítio ativo)

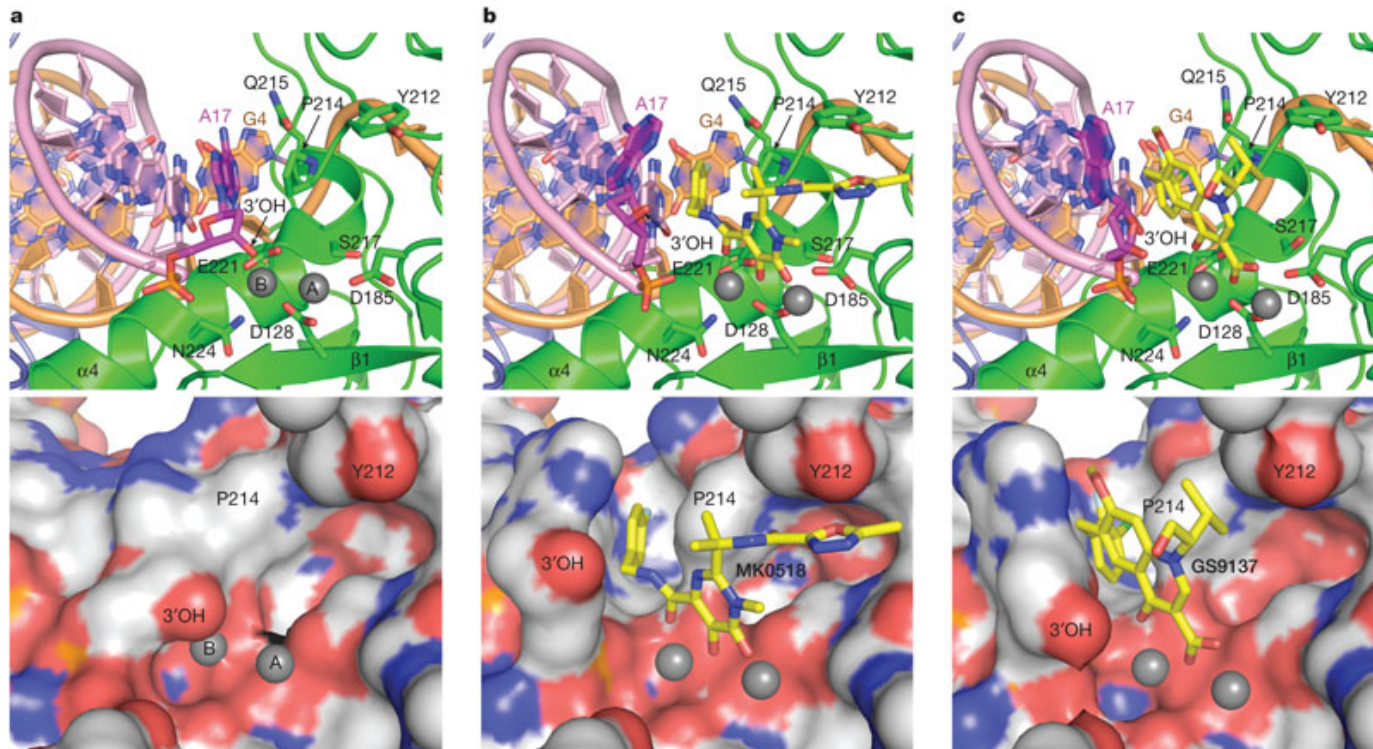
Aprovado EUA/FDA: 2013

Aprovado Brasil/Anvisa: 2017

Passou a fazer parte do tratamento inicial preferencial (Ministério da Saúde)

PDB: Crystal structure of the Prototype Foamy Virus (PFV) intasome in complex with manganese and MK0518 (Raltegravir)..

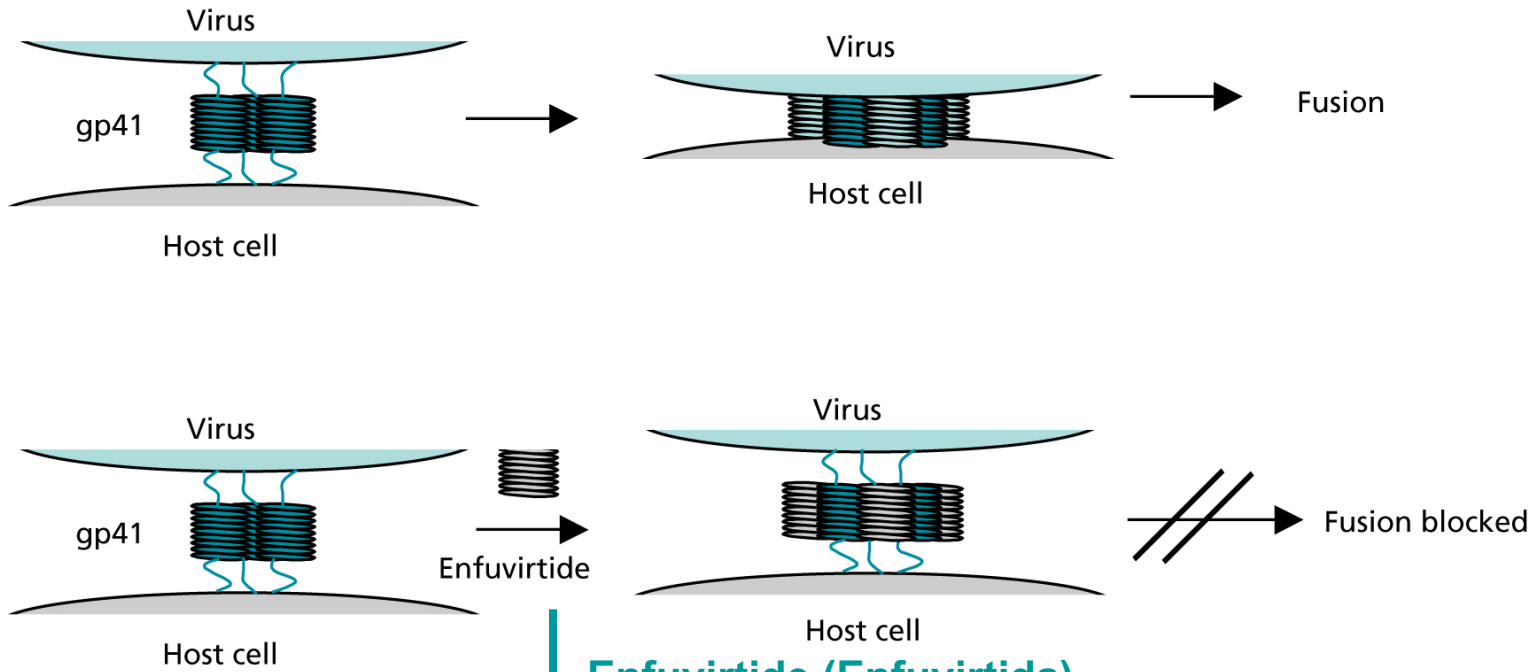
PFV IN active site in committed and drug-bound states.



S Hare *et al. Nature* **2010**, 464: 232-236 doi:10.1038/nature08784

nature

Inibidores da fusão do HIV



Enfuvirtide (Enfuvirtida)

Peptídeo de 36 aa

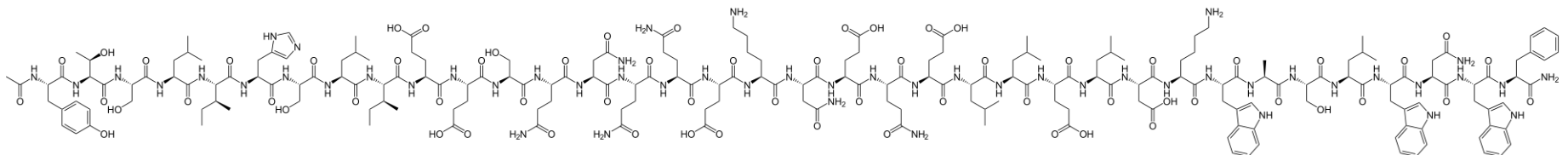
Aprovado em março de 2003

Impede a entrada do vírus na célula

Produção: 106 etapas

Muito caro: limitação de uso (US\$ 1.313,13/paciente ao mês Brasil)

Deve ser administrada por via subcutânea em duas aplicações diárias.

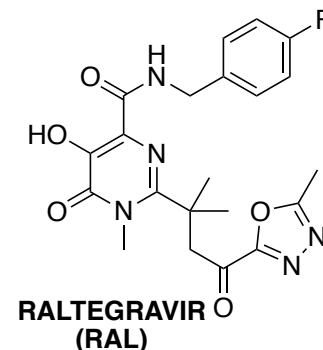
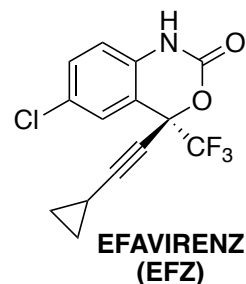
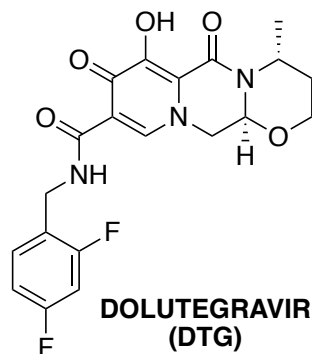
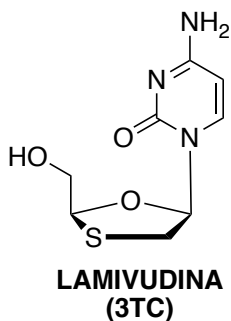
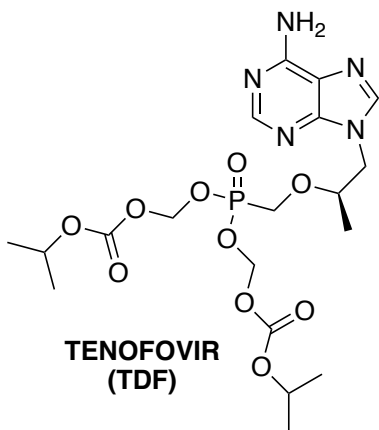


Antirretrovirais – primeira e segunda linhas de tratamento

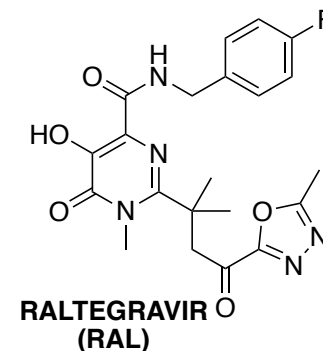
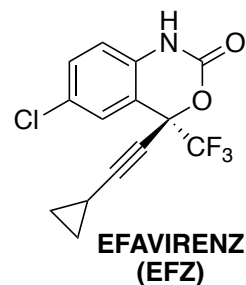
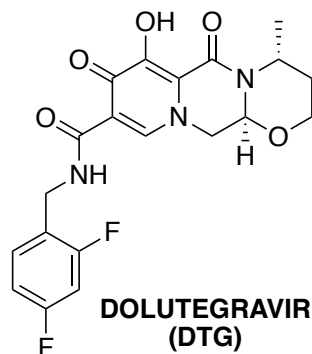
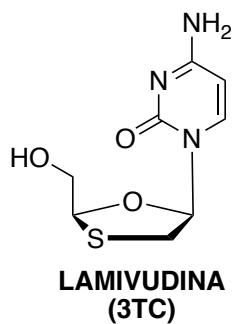
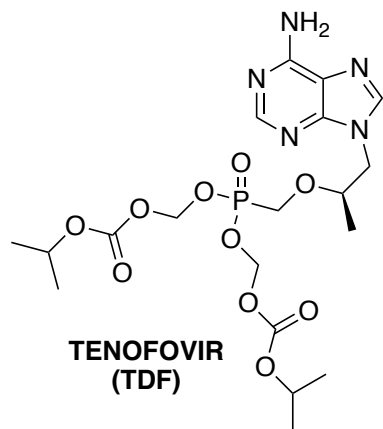
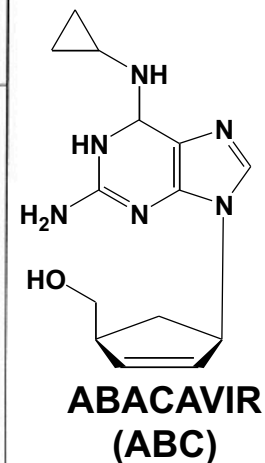
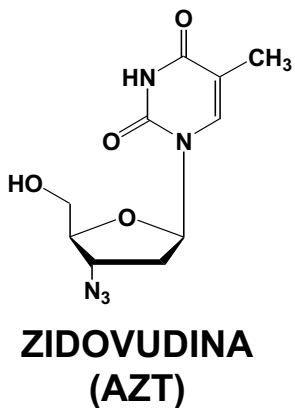
(Ministério da Saúde)

Quadro 13 – Esquema de TARV inicial preferencial para adultos

SITUAÇÃO	TERAPIA ANTIRRETROVIRAL	DOSE DIÁRIA	OBSERVAÇÃO
Adultos em início de tratamento ^(a)	TDF ^(b) /3TC + DTG ^(c)	(300mg/300mg) "2 x 1"+ 50mg 1x/dia	
Coinfecção TB-HIV ^(d) sem critérios de gravidade (conforme critérios elencados abaixo)	TDF ^(b) /3TC/EFV	(300mg/300mg/600mg) – DFC 1x/dia	Concluído o tratamento completo para TB, poderá ser feita a mudança (switch) do EFV para DTG.
Coinfecção TB-HIV com um ou mais dos critérios de gravidade abaixo ^(d) : LT-CD4+ <100 céls/mm ³ Presença de outra infecção oportunista Necessidade de internação hospitalar/doença grave Tuberculose disseminada	TDF ^(b) /3TC + RAL	(300mg/300mg) "2 x 1" 1x/dia + 400mg 12/12h	Concluído o tratamento completo de TB, deverá ser feita a mudança (switch) do RAL para DTG em até 3 meses



Alternativo	
TDF ^a / 3TC / EFZ	Esquema alternativo para início de tratamento em caso de intolerância ou contraindicação ao DTG ^d
TDF ^a / 3TC / RAL	Esquema alternativo de tratamento em caso de intolerância ao EFZ, nas seguintes situações: - Coinfecção TB-HIV - Gestantes
ABC ^e / 3TC / DTG	Esquema para início de tratamento em caso de contraindicação ao TDF em PVHA com teste negativo para HLA-B 5701
<p>Observações:</p> <p>^a O AZT permanece como alternativa em casos de intolerância ao TDF e ABC.</p> <p>^b Realizar exame de genotipagem pré-tratamento e iniciar TARV (não postergar início da TARV pela indisponibilidade imediata do resultado do exame).</p> <p>^c Concluída a situação (tratamento completo de TB ou parto), deverá ser feita a mudança para TDF/3TC/DTG.</p> <p>^d Contraindicações ao uso do DTG: PVHA em uso de fenitoína, fenobarbital, oxycarbamazepina.</p> <p>^e O ABC é alternativa de tratamento em caso de contraindicação ao TDF em PVHA com teste negativo para HLA-B*5701 e CV < 100.000 cópias/mL, quando associado ao EFZ.</p>	



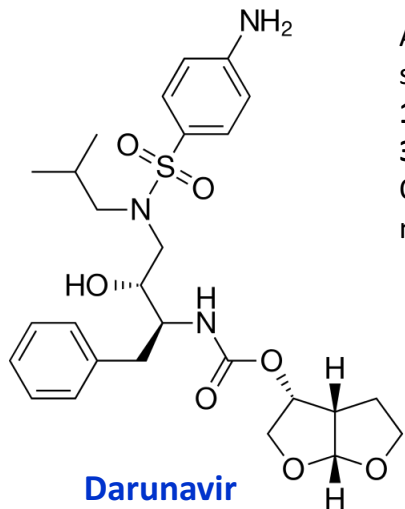
Antirretrovirais de terceira linha

(Ministério da Saúde)

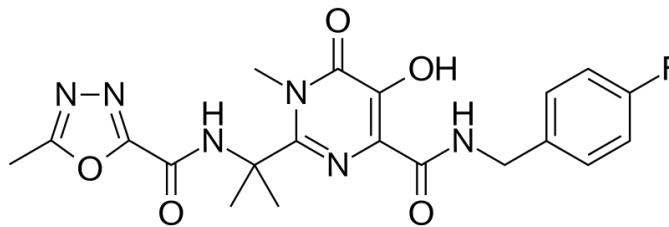
A utilização de medicamentos de terceira linha está recomendada para pacientes que preencham TODOS os seguintes critérios:

1. Falha virológica confirmada;
2. Teste de genotipagem realizado no máximo há 12 meses
3. Resistência a pelo menos um antirretroviral de cada uma das três classes (ITRN, ITRNN e IP)

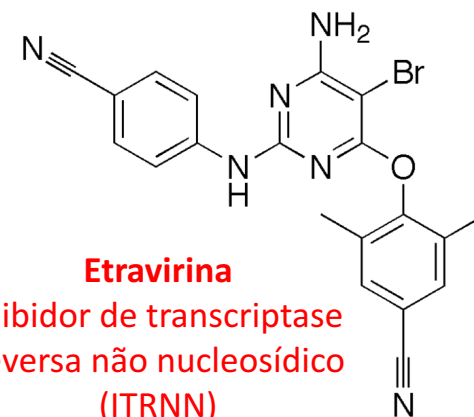
Os medicamentos de terceira linha também estão indicados na **coinfeção HIV-HCV** quando houver interação medicamentosa durante o tratamento de escolha para hepatite C.



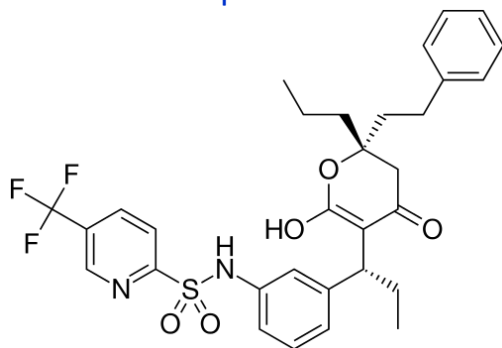
Darunavir
Inibidor de protease



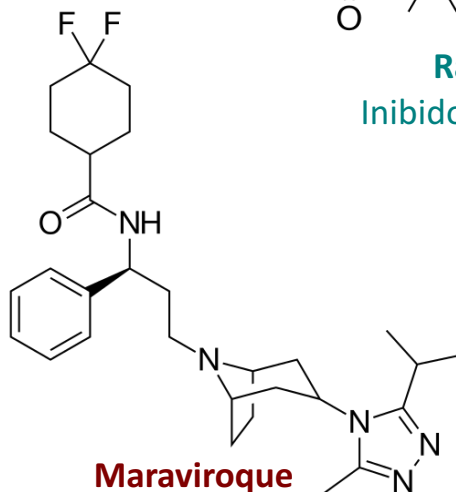
Raltegravir
Inibidor de integrase



Etravirina
Inibidor de transcriptase reversa não nucleosídico (ITRNN)

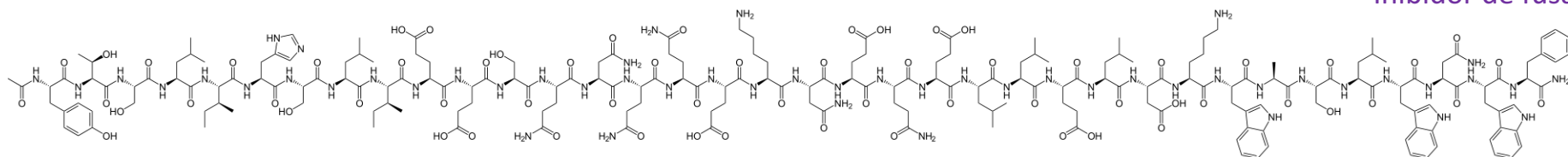


Tipranavir
Inibidor de protease



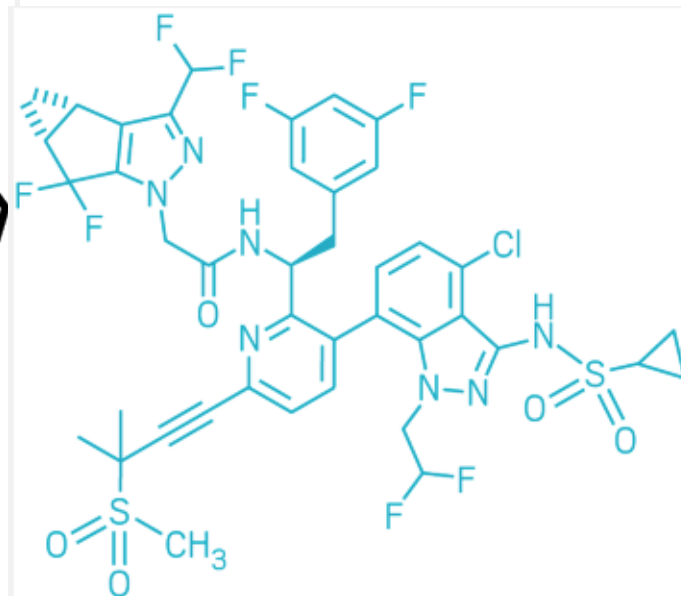
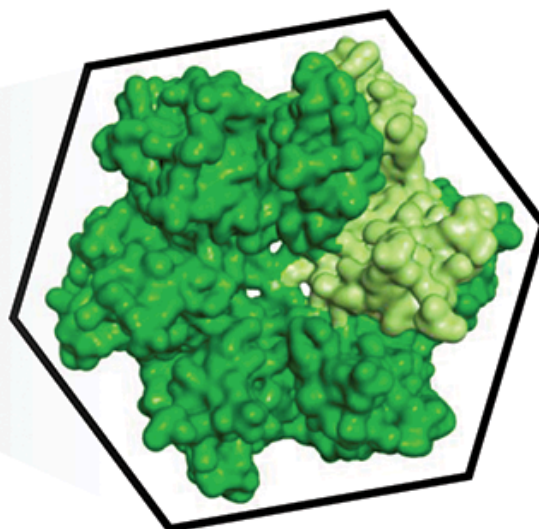
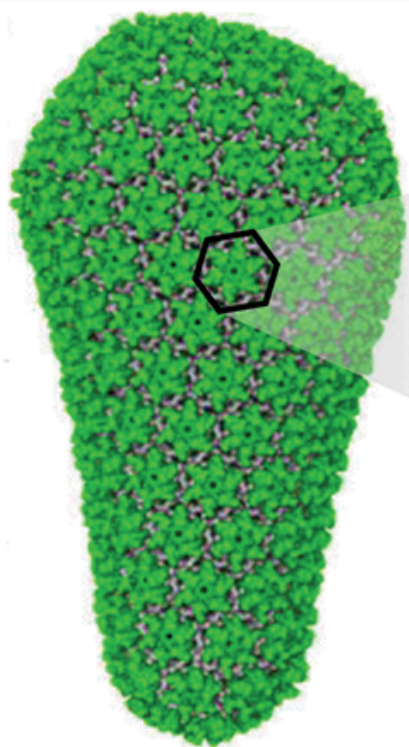
Maraviroque
Inibidor de entrada (antagonista receptor CCR5)

Enfuvirtida
Inibidor de fusão



Conquering HIV's capsid

After a dozen years, researchers have struck upon a molecule that can disrupt an elusive HIV target



Gilead's GS-CA1

The HIV capsid (left) protects the viral genome so it can be delivered into host cells. Gilead's tool compound, GS-CA1 (light green, right), binds between two capsid proteins in the pinwheel-like hexamer.

Credit: Gilead Sciences

Outros agentes antivirais

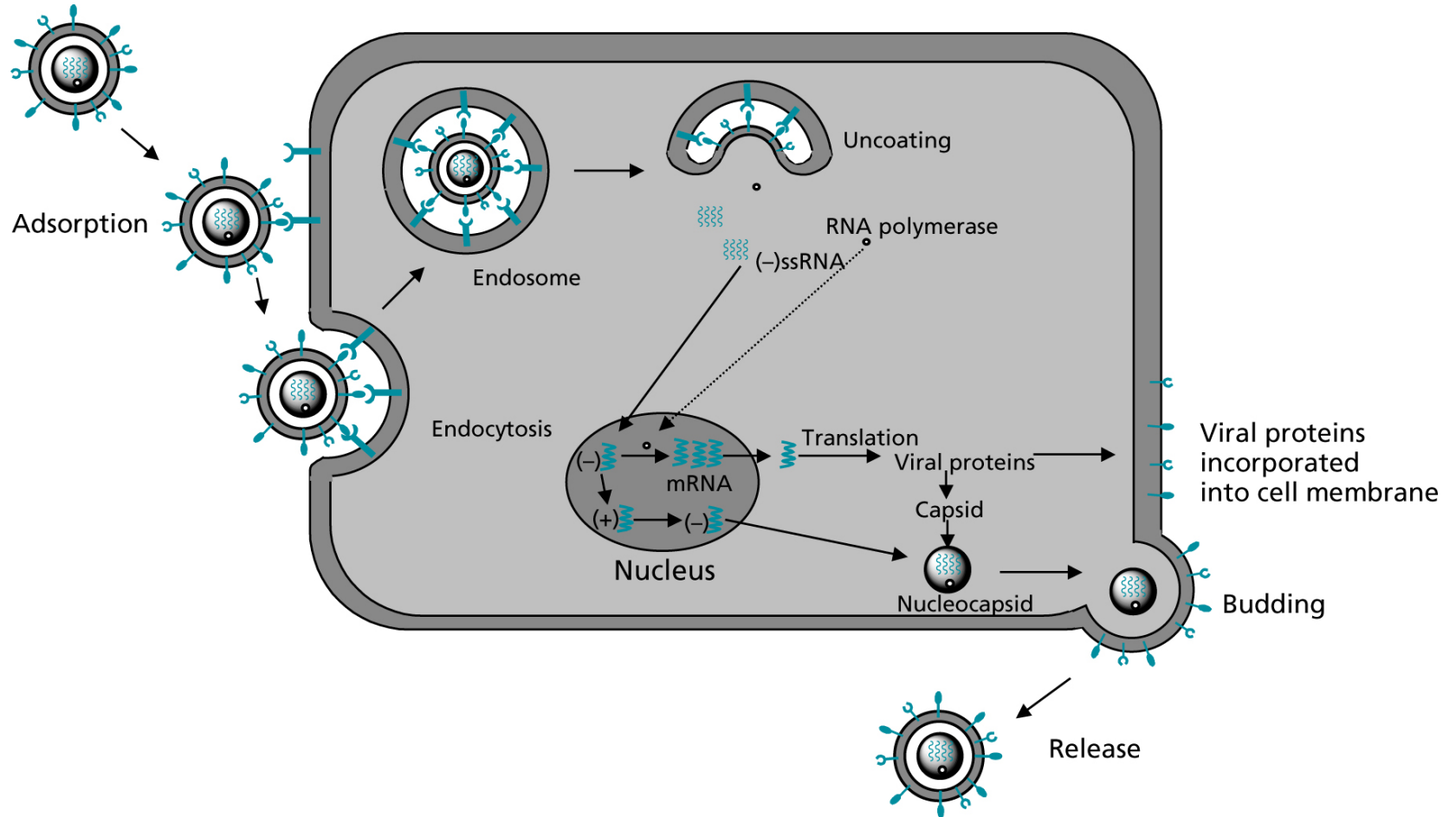
Virus RNA

Influenza A

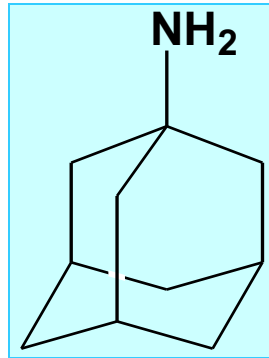
Pandemias e Epidemias envolvendo Influenza

- **Pandemia 1918-1920 na Europa; envolvendo em torno de 20 milhões de pessoas (gripe Espanhola);**
- **Epidemia em 1957-1958 (gripe asiática);**
- **Epidemia em 1968-1969 (gripe Hong Kong);**
- **Epidemia em 1977 (gripe Rússia);**
- **Epidemia em 2009-2010 (Gripe suína - H1N1)**

Ciclo de vida do vírus Influenza



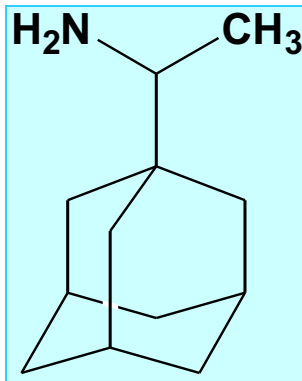
INFLUENZA A



AMANTADINA – inibe a penetração do vírus (RNA) na célula hospedeira. Também inibe os estágios iniciais da replicação viral, bloqueando o “uncoating” e transferência do ácido nucleico para dentro da célula.

Bloqueiam canal iônico viral

Rápido desenvolvimento de resistência

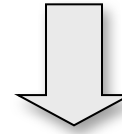


Rimantadina

Vírus Influenza – capa proteica e envelope lipídico

- O vírus precisa atravessar a camada de muco que protege as cél. epiteliais do trato resp. sup.

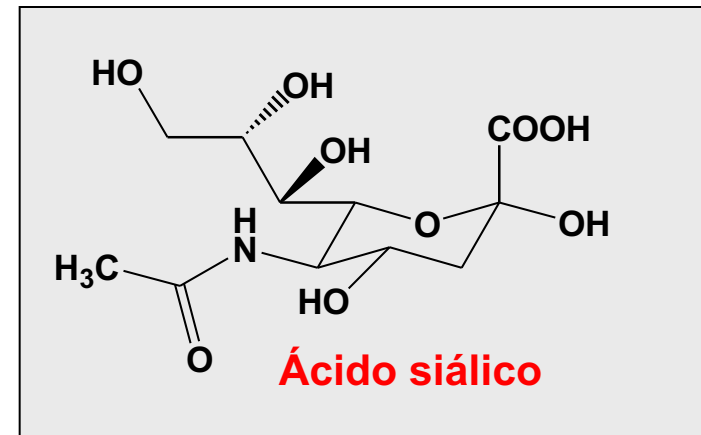
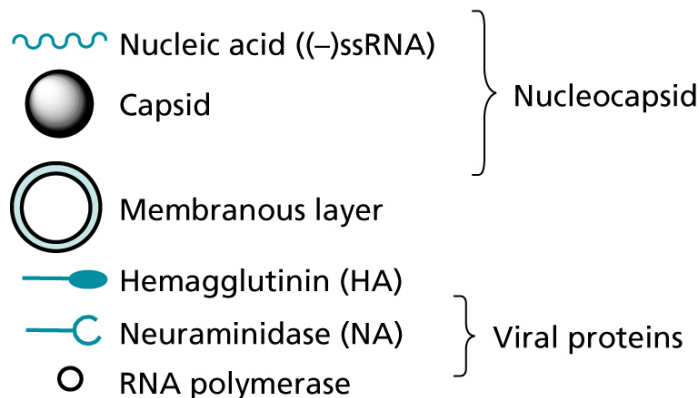
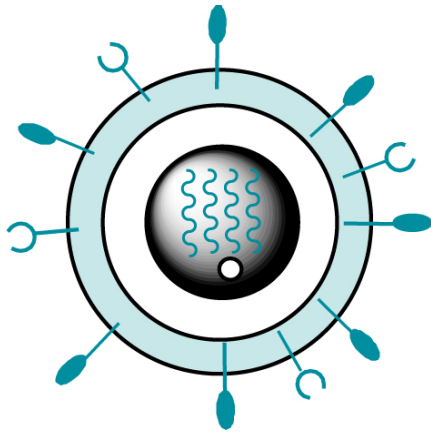
- Muco: rico em glicoproteínas e glicolípídeos com **ác. siálico** como açúcar terminal



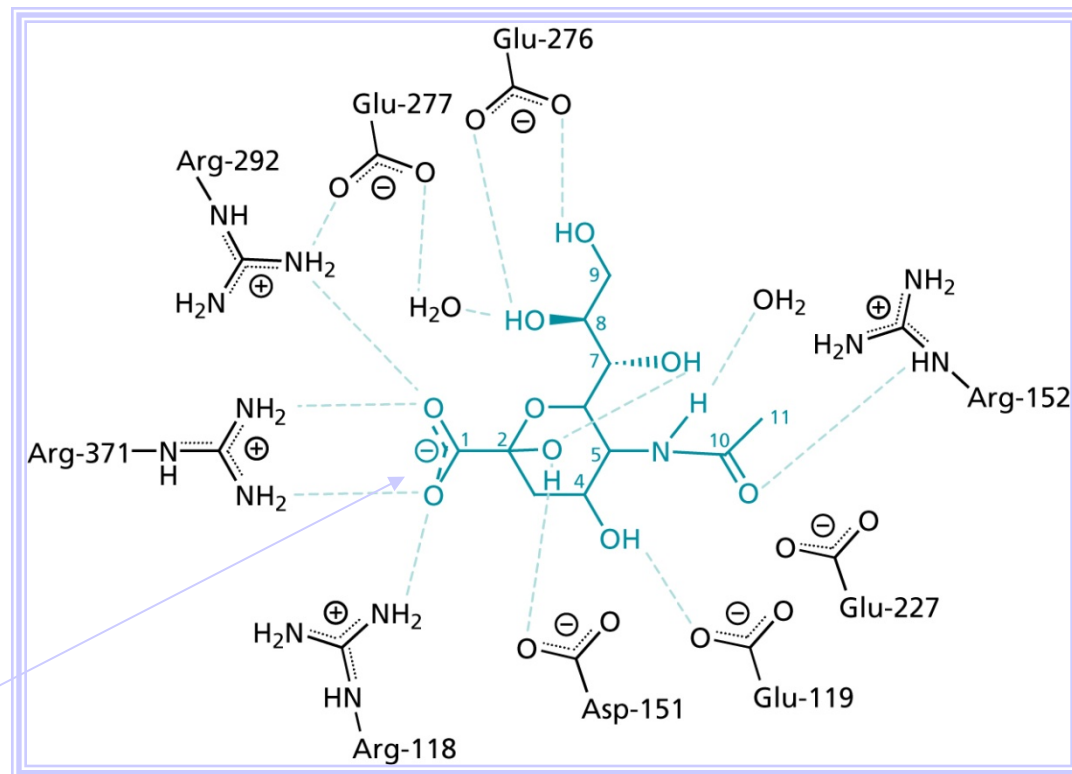
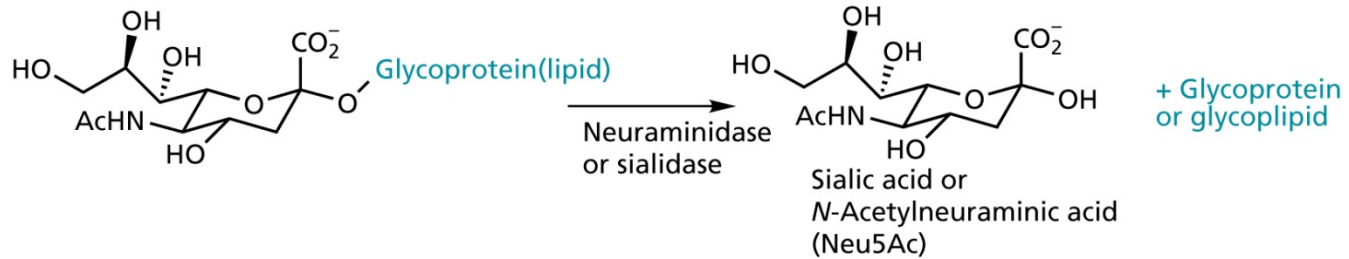
2 glicoproteínas de superfície

HEMAGLUTININA (HA): ligação do vírus aos receptores da célula alvo via um resíduo terminal de ácido siálico

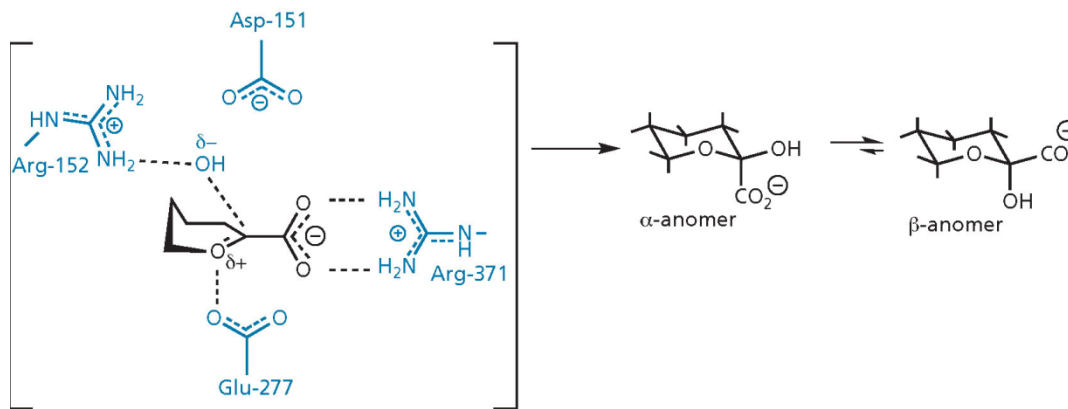
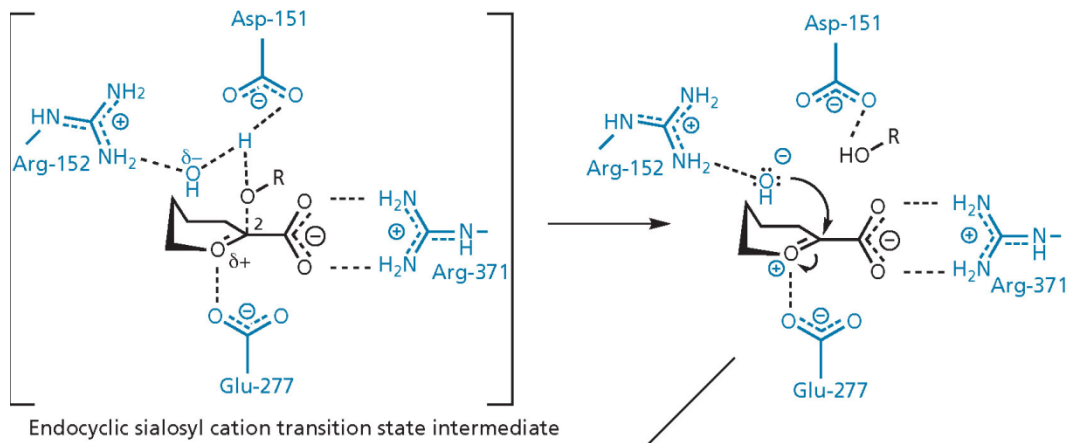
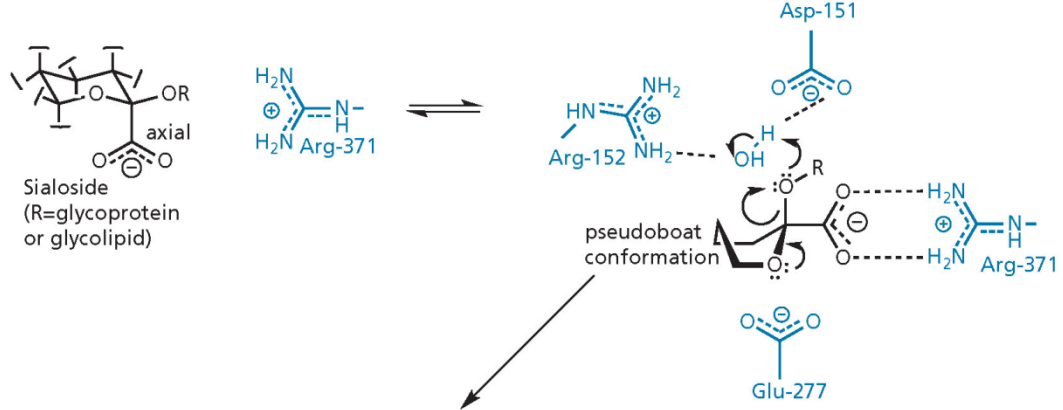
NEURAMINIDASE (NA): quebra ligações glicosídicas entre um resíduo de ácido siálico e outro açúcar, degradando o muco, o que facilita a dispersão do vírus e aumenta a infectividade e patogenicidade

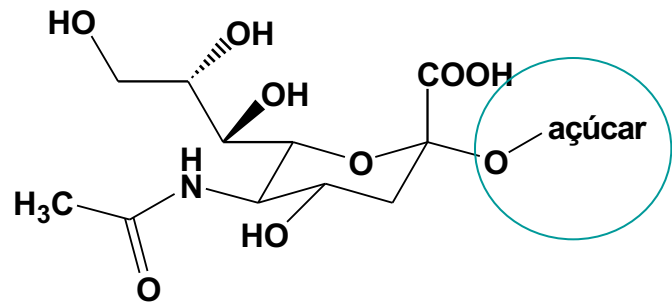


Inibidores de neuraminidase

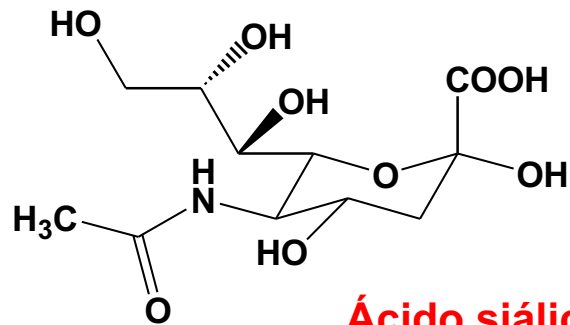
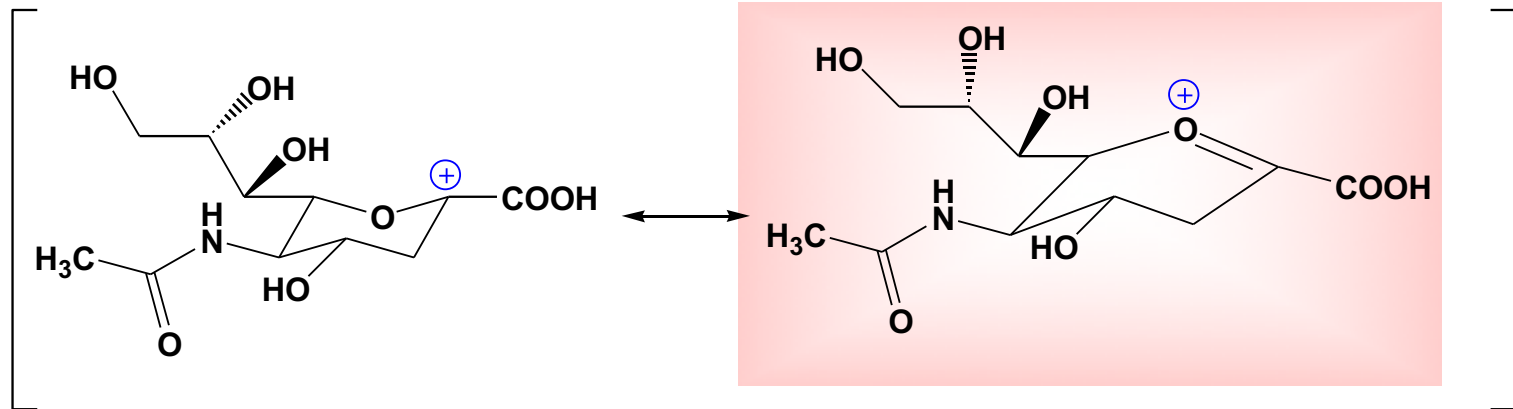


Geometria trigonal





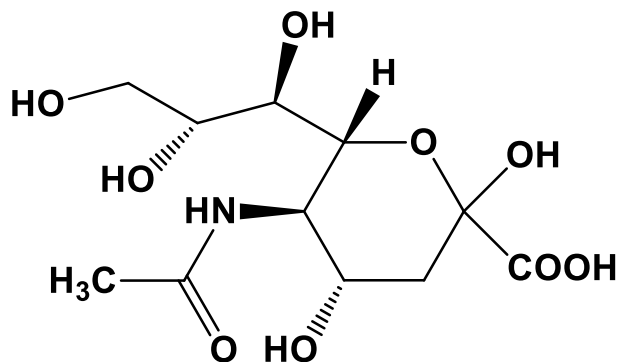
neuramidase



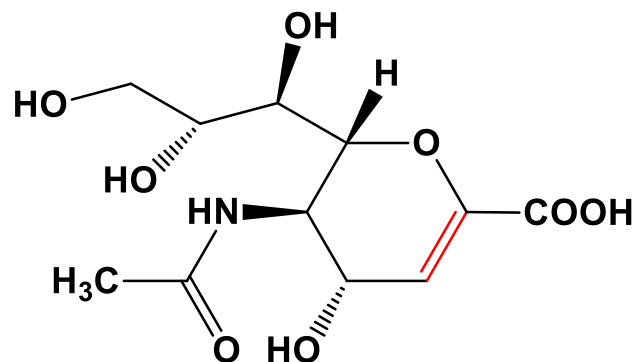
Ácido siálico

+ açúcar-proteína

Inibidores de neuraminidase derivados estruturalmente do ác. siálico

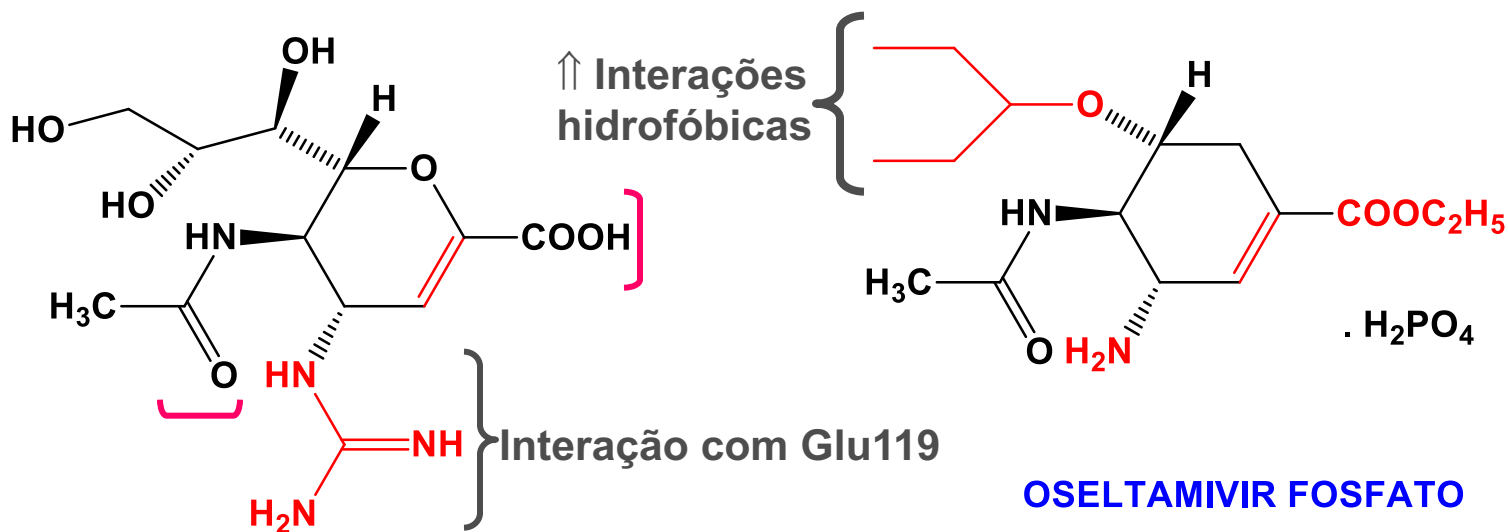


ÁCIDO SIÁLICO



DANA

Não seletivo para neuraminidase viral

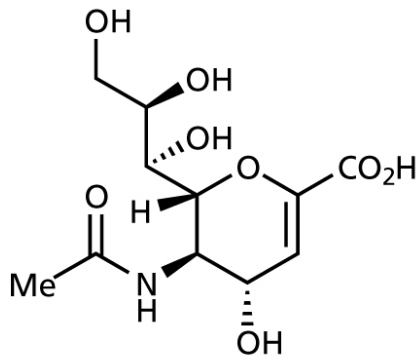


ZANAMIVIR
Relenza®

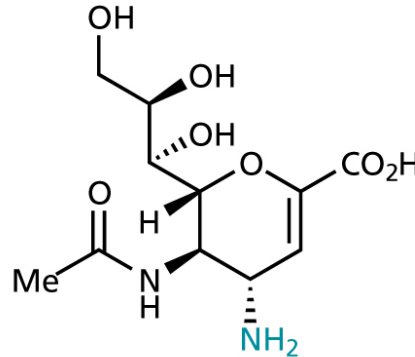
OSELTAMIVIR FOSFATO

Tamiflu®

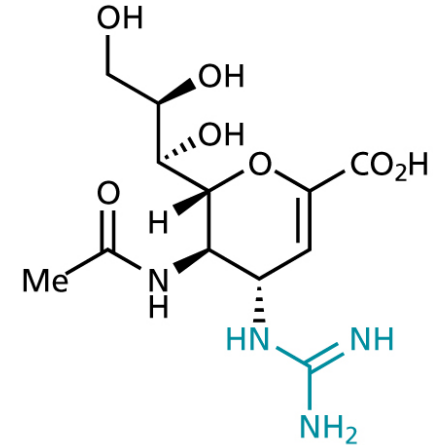
Desenvolvimento de zanamivir



Neu5Ac2en
 K_i (M) 4×10^{-6} ; IC_{50} 5–10 μ M



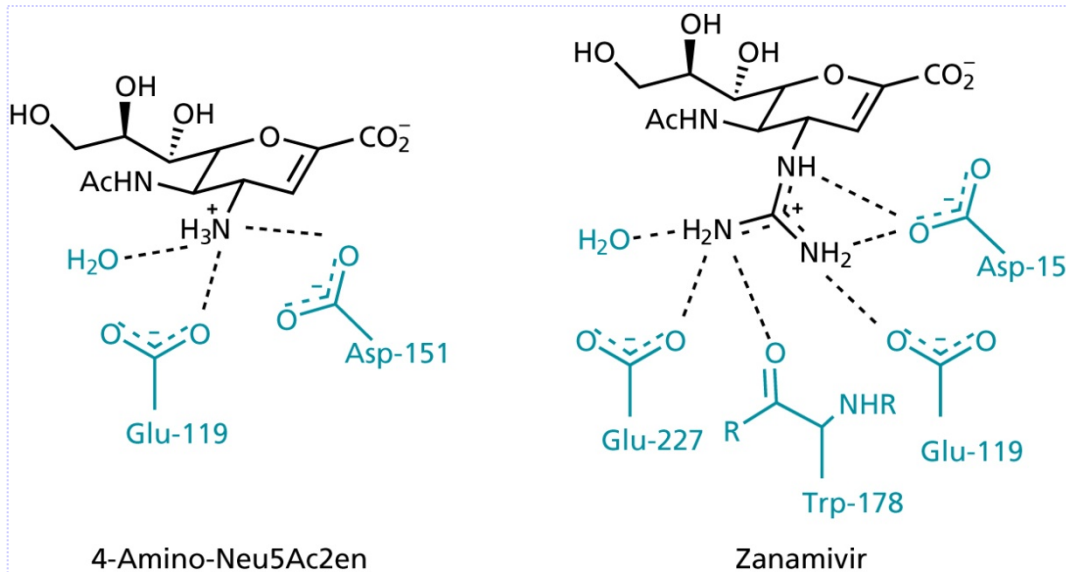
4-Amino-Neu5Ac2en
 K_i (M) 4×10^{-8}



Zanamivir (Relenza)
 K_i (M) 3×10^{-11}

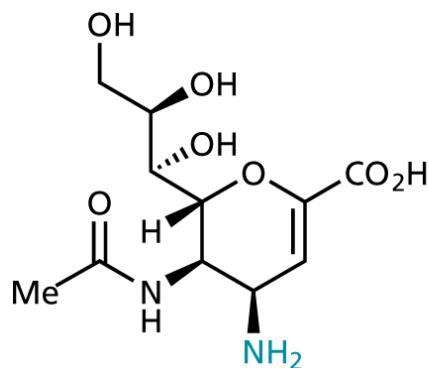
(estudos de modelagem molecular)

Não seletivo e
Inativo *in vivo*

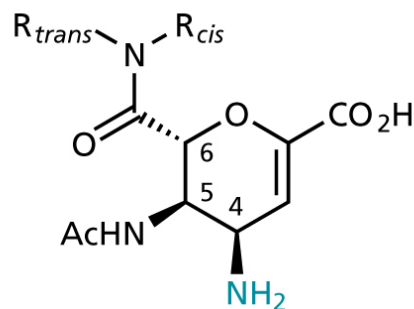


Baixa disponibilidade
oral

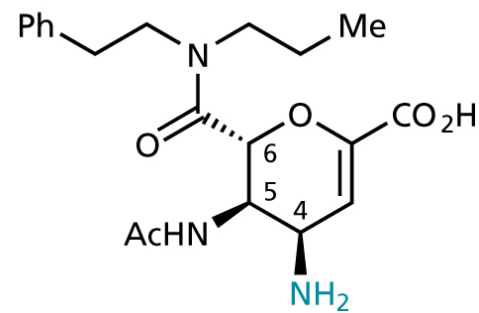
Inibidores do estado de transição: 6-carboxamidas (natureza menos polar que zanamivir)



4-Epi-amino-Neu5Ac2en
 K_i (M) 3×10^{-7}

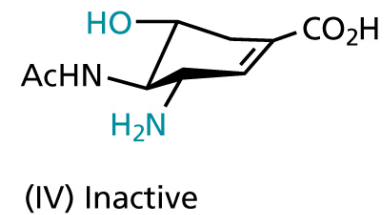
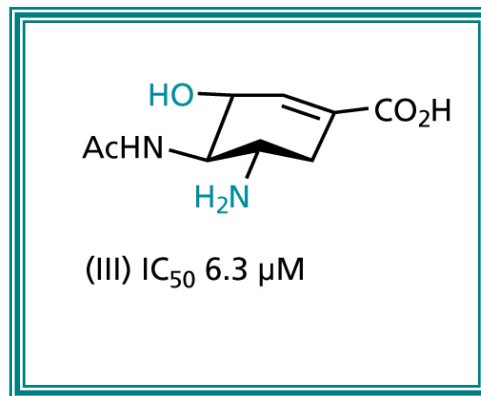
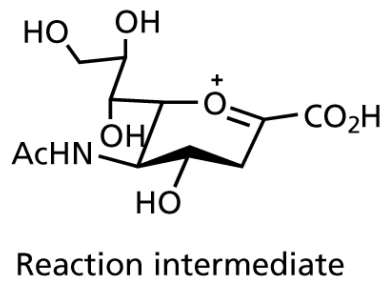
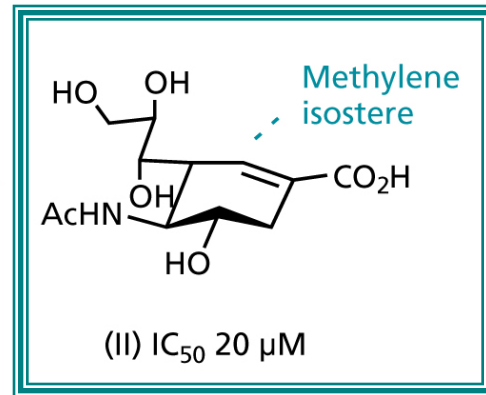
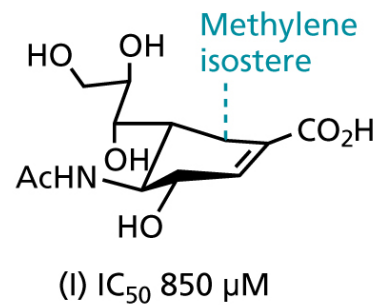
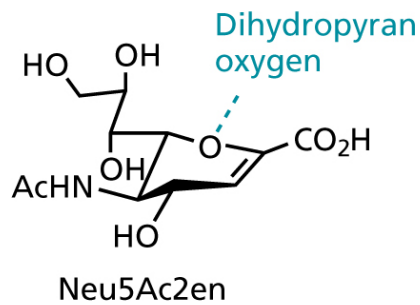


6-Carboxamides

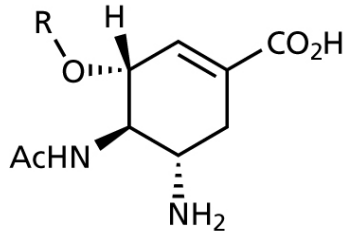


I

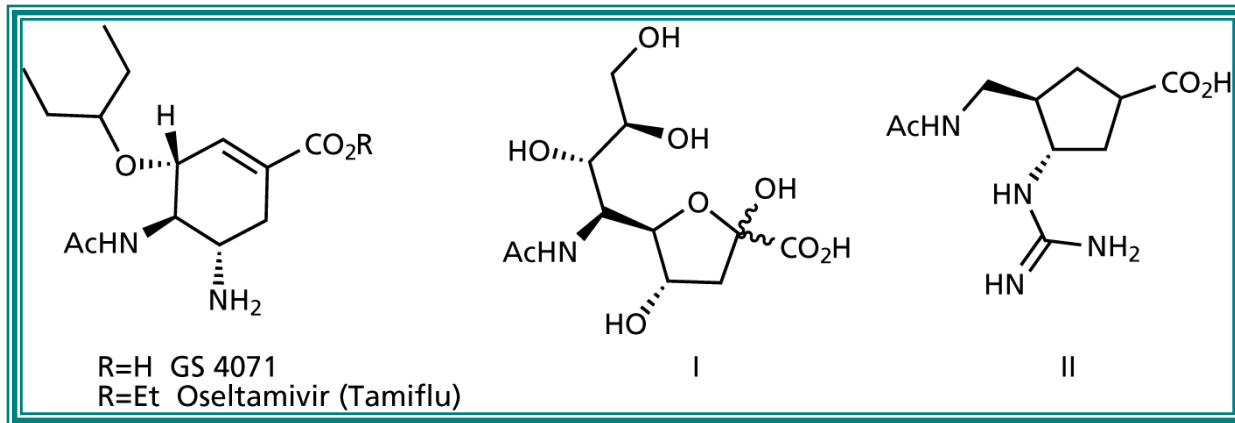
Bioisótero metilênico de zanamivir



Desenvolvimento de oseltamivir (Tamiflu)

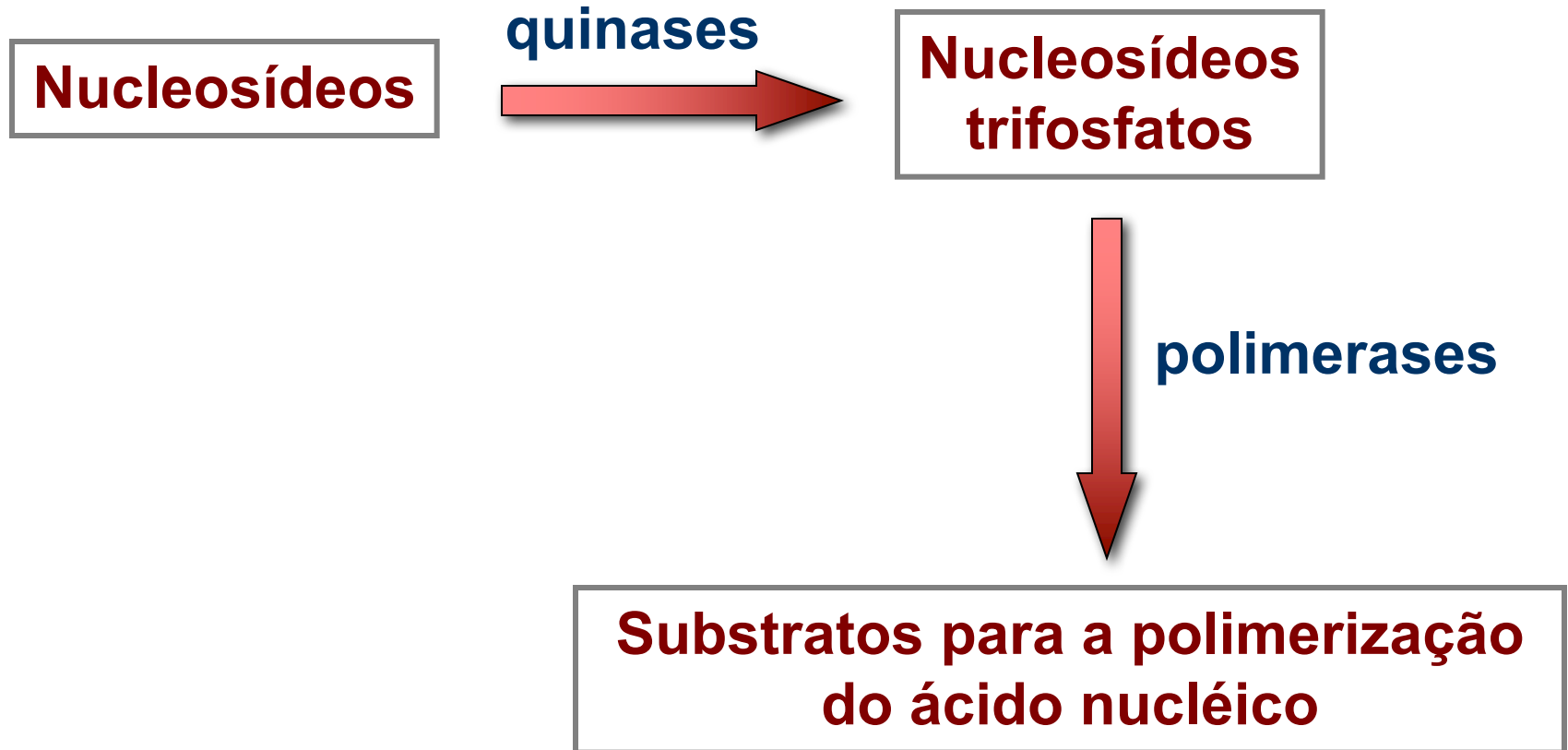


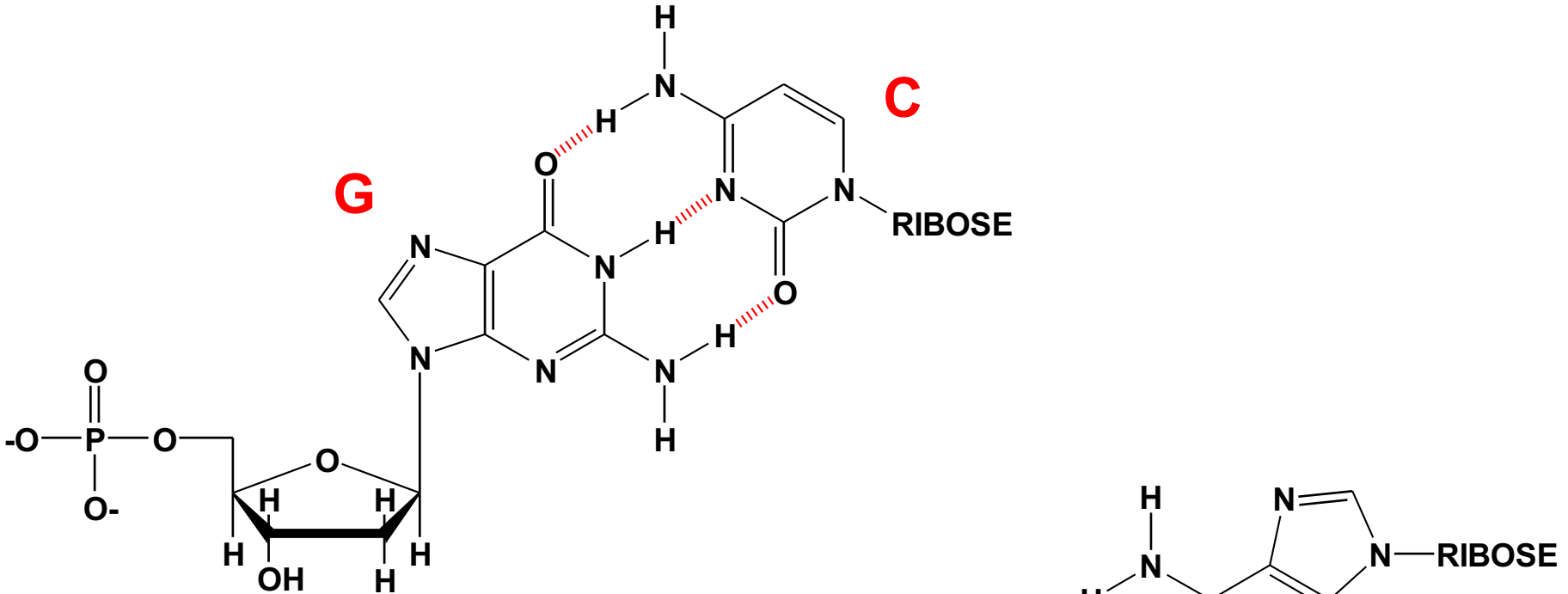
R	IC ₅₀ (μM)	R	IC ₅₀ (μM)	R	IC ₅₀ (μM)
Me	3.7	CH ₂ CHMe ₂	0.2	CH ₂ OMe	2
Et	2.0	CH(Me)CH ₂ CH ₃	0.01	CH ₂ CH ₂ CF ₃	0.2
<i>n</i> -Pr	0.18	CH(Et) ₂	0.001	CH ₂ CH=CH ₂	2.2
<i>n</i> -Bu	0.3			cyclopentyl	0.02
				cyclohexyl	0.06
				phenyl	0.53



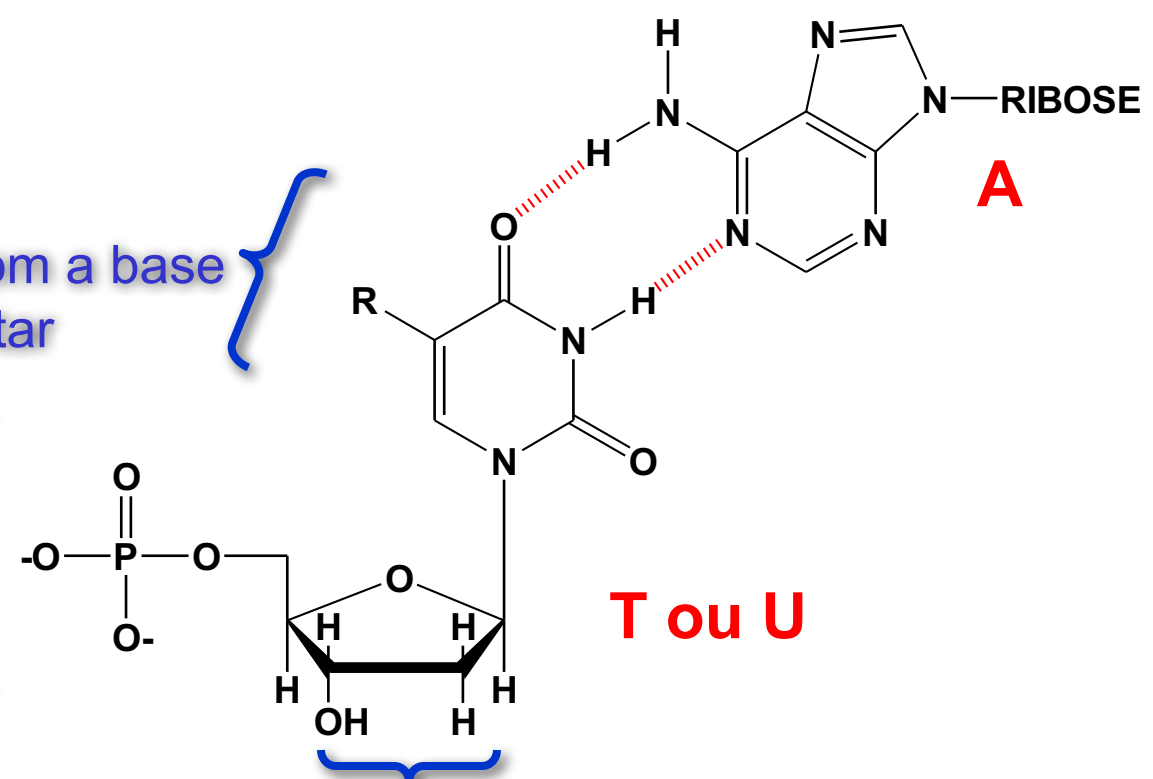
Outros agentes antivirais
Virus DNA

Síntese de ácidos nucleicos





interação com a base complementar

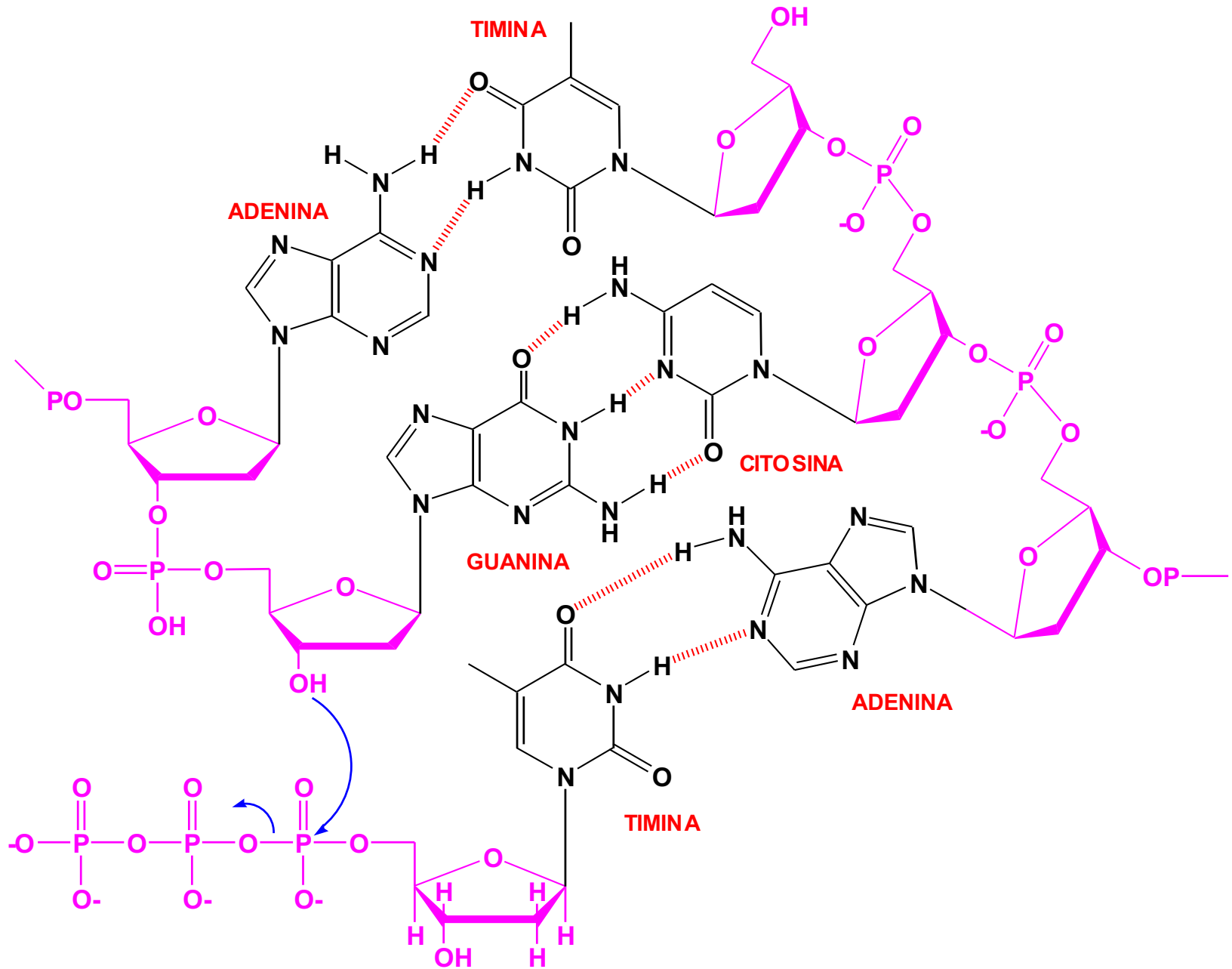


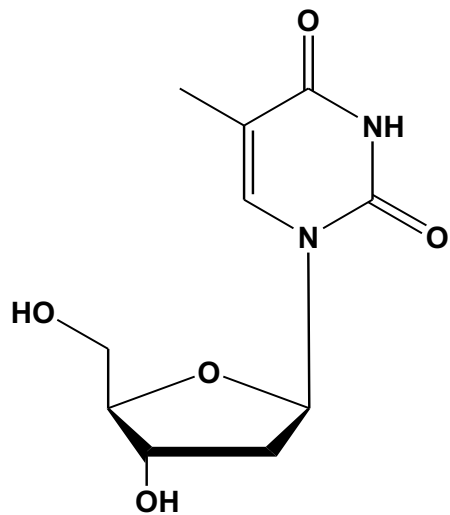
T ou U

TRIFOSFATO – interage eletrostaticamente com a enzima via metal

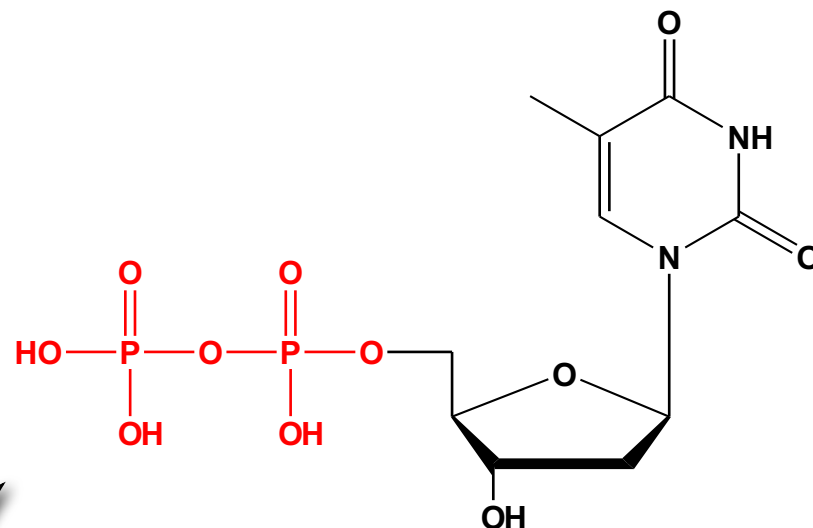
Espaçante especificamente orientado

Polimerização do DNA





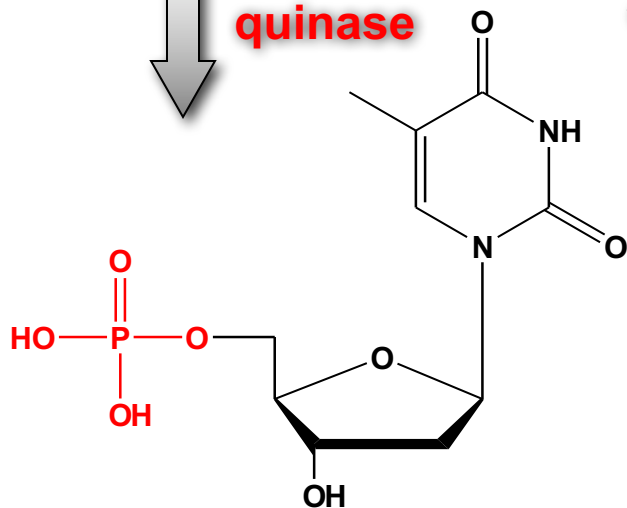
timidina



Timidina difosfato (TDP)



**Timidina
quinase**

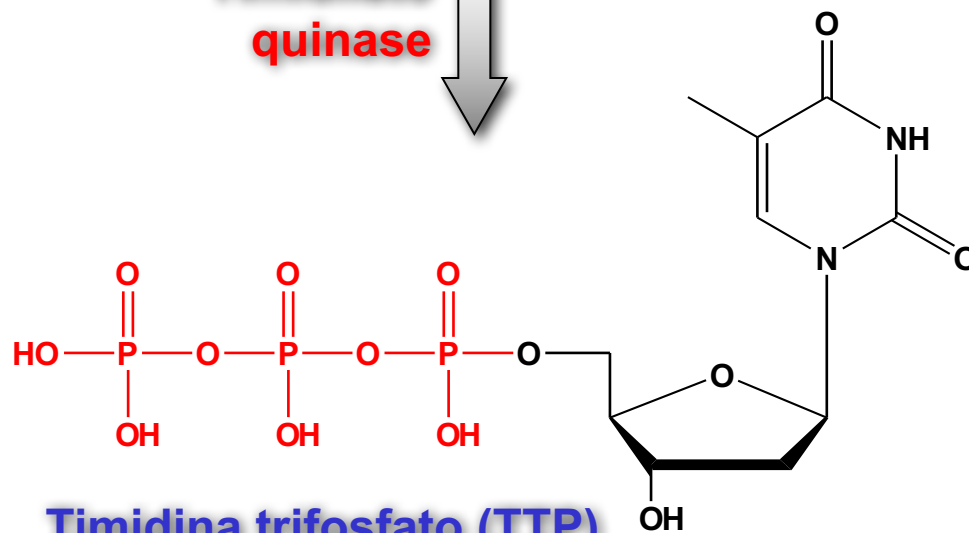


Timidilato (TMP)

**Timidilato
quinase**



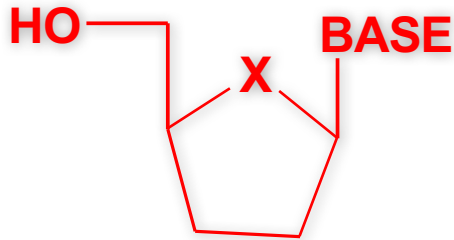
**Timidilato
quinase**



Timidina trifosfato (TTP)

Células infectadas ou sadias

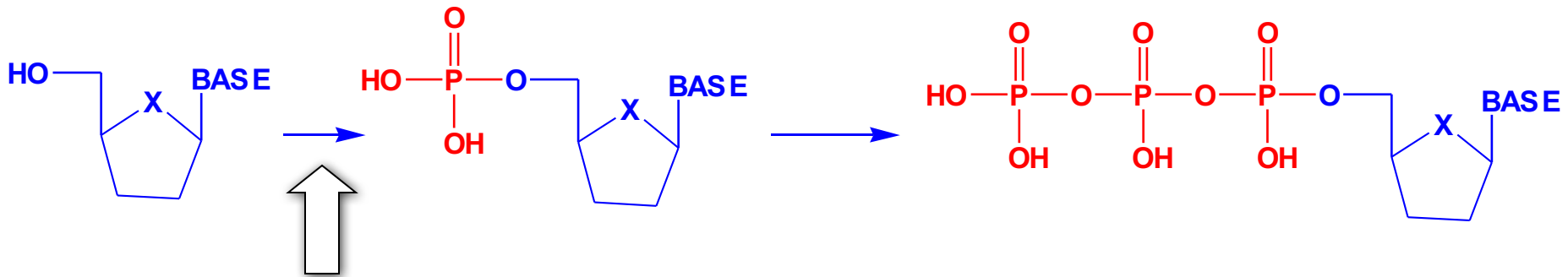
Composto não é substrato para as quinases celulares



*Não ocorre
fosforilação*

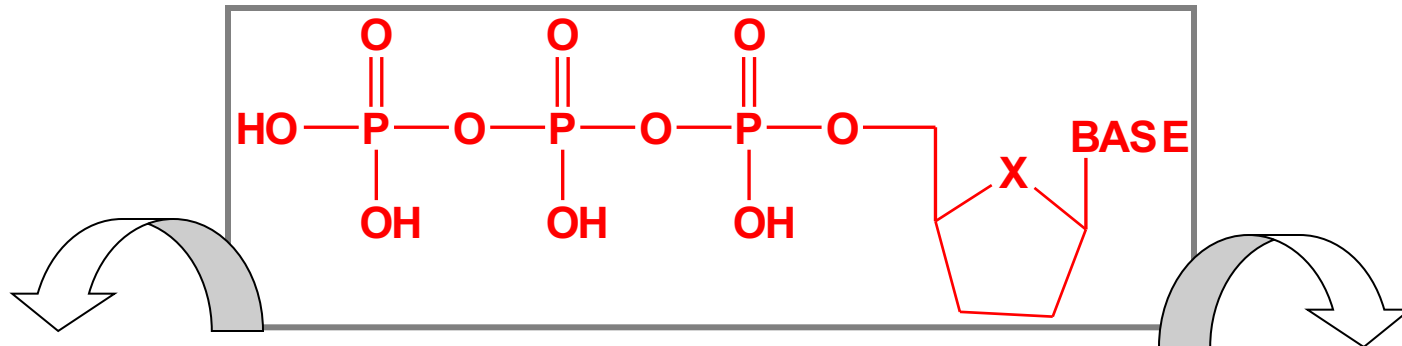
Composto inativo
e não tóxico

Composto é substrato para as quinases celulares



Etapa seletiva

Efeitos do nucleosídeo trifosfato



Nucleotídeo inibe polimerases do hospedeiro

Nucleotídeo inibe apenas polimerases do vírus

TOXICIDADE

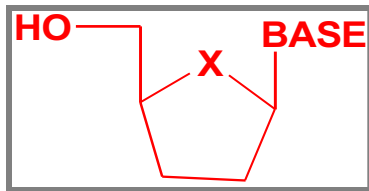
FÁRMACO IDEAL

Maioria dos fármacos está entre os dois extremos

HERPES VÍRUS (Vírus DNA)

Codificam quinases específicas para a fosforilação dos nucleosídeos

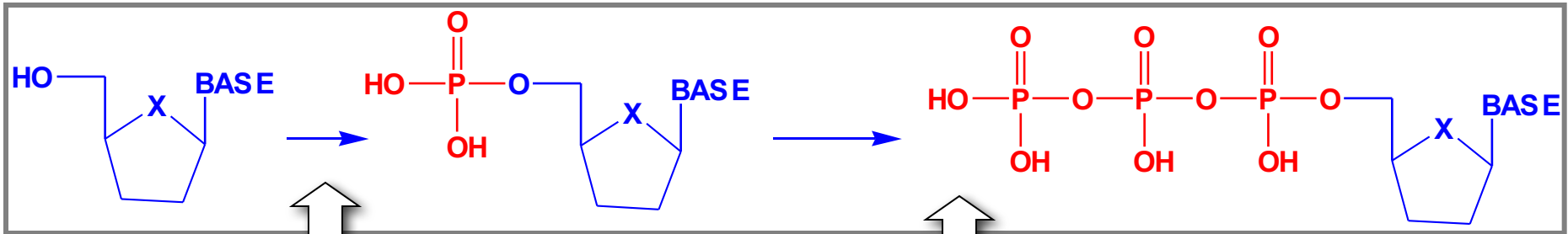
Células não infectadas



Não ocorre
fosforilação

Composto não é tóxico

Células infectadas

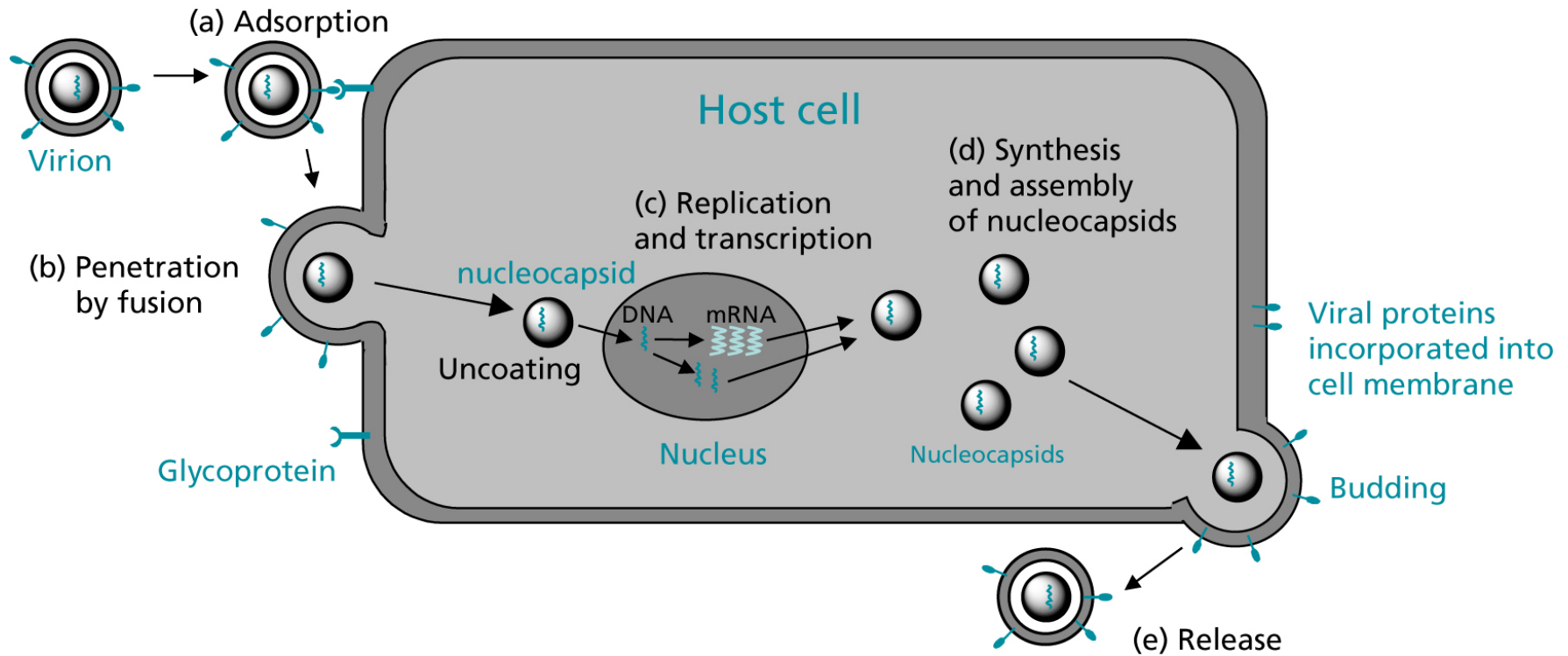


Quinase viral

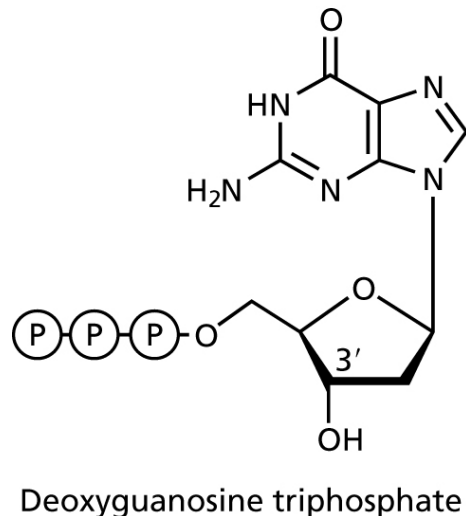
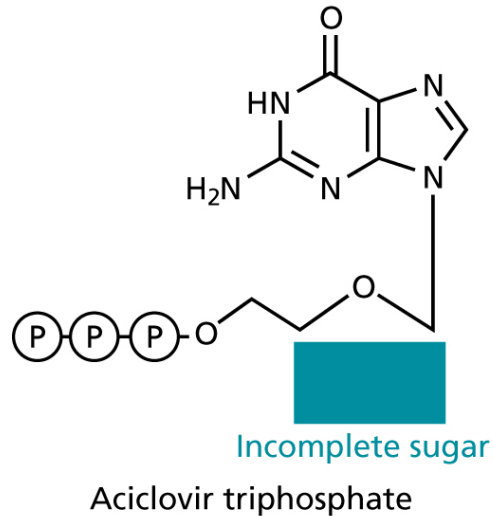
Candidato a fármaco

Trifosfato ativo presente apenas nas células infectadas (toxicidade não é problema)

Ciclo de vida do vírus da herpes



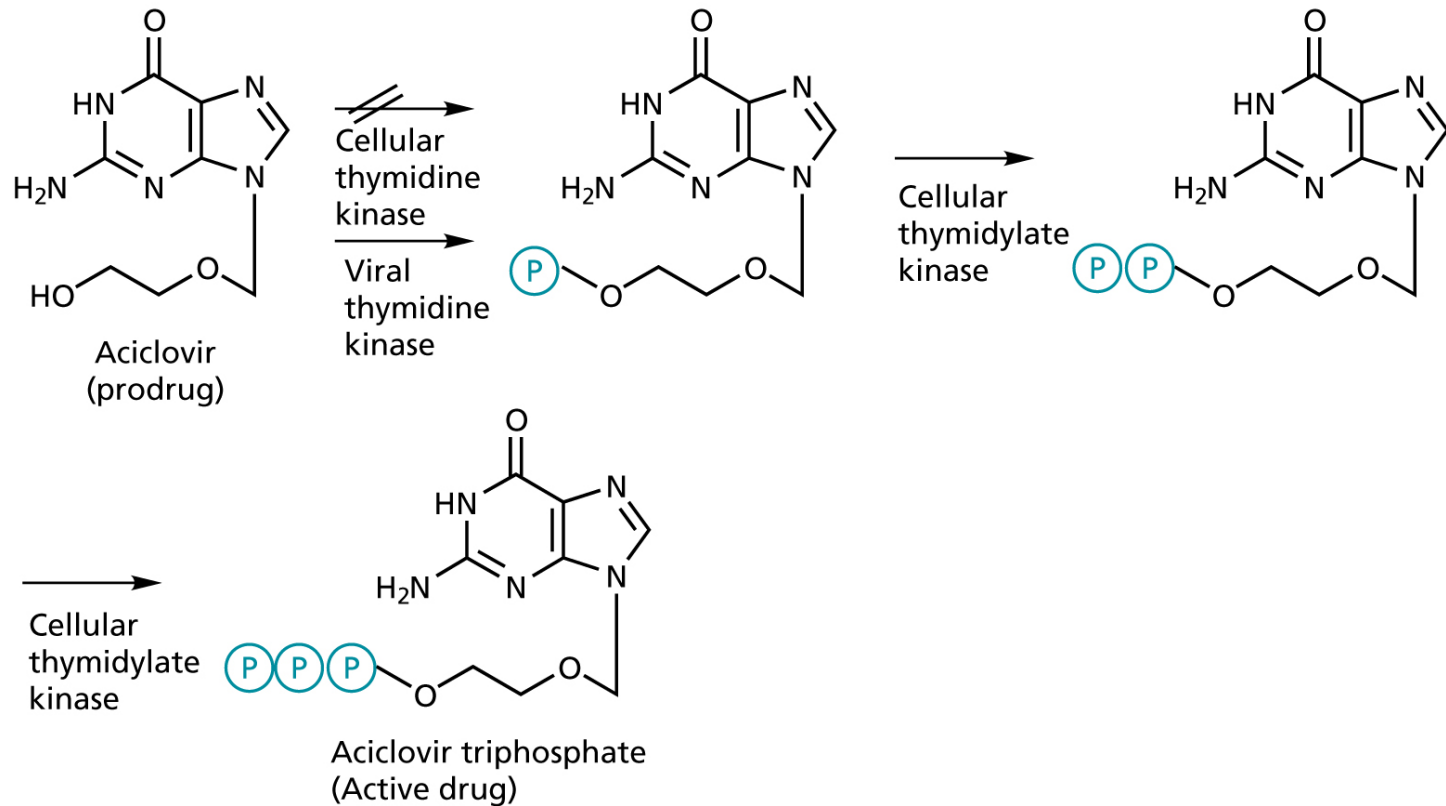
Comparação entre o nucleotídeo natural e o fármaco aciclovir



Principais vírus suscetíveis ao tratamento com aciclovir:

Herpes simplex (VHs), tipos 1 e 2, Vírus Varicella zoster (VVZ), vírus Epstein-Barr (VEB) e Citomegalovírus (CMV)

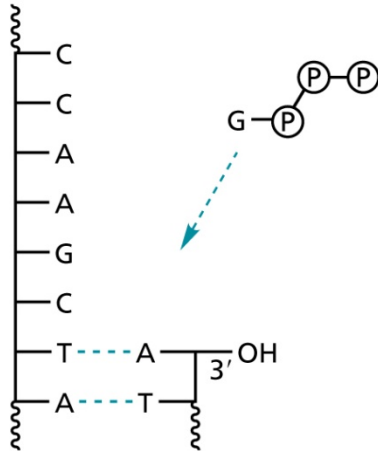
Antivirais usados para tratamento do vírus da Herpes



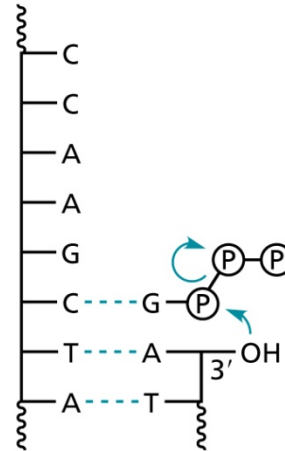
Trifosfato ativo presente apenas nas células infectadas (não-tóxico)

Aciclovir age interrompendo o alongamento da cadeia de DNA

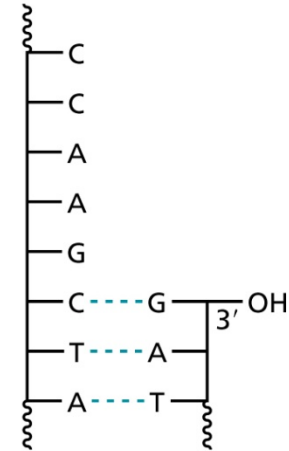
Normal replication



DNA template

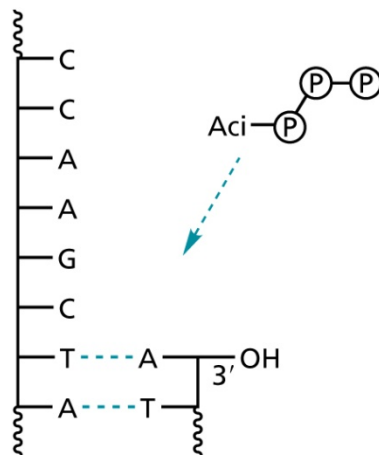


DNA template

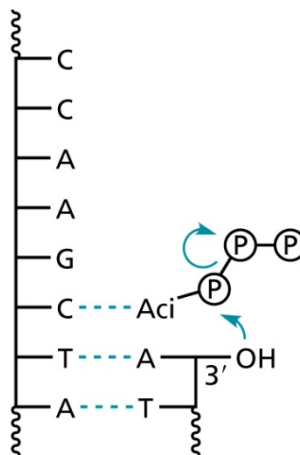


DNA template

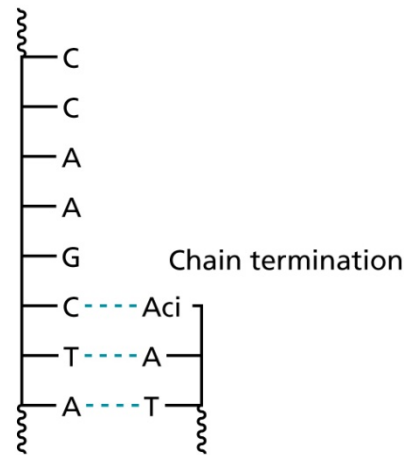
Aciclovir inhibition and chain termination



DNA template



DNA template

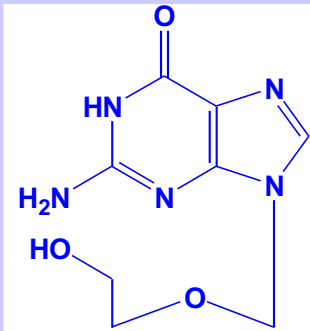


DNA template

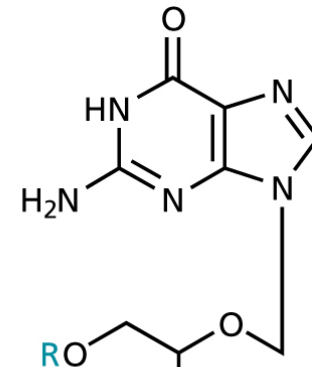
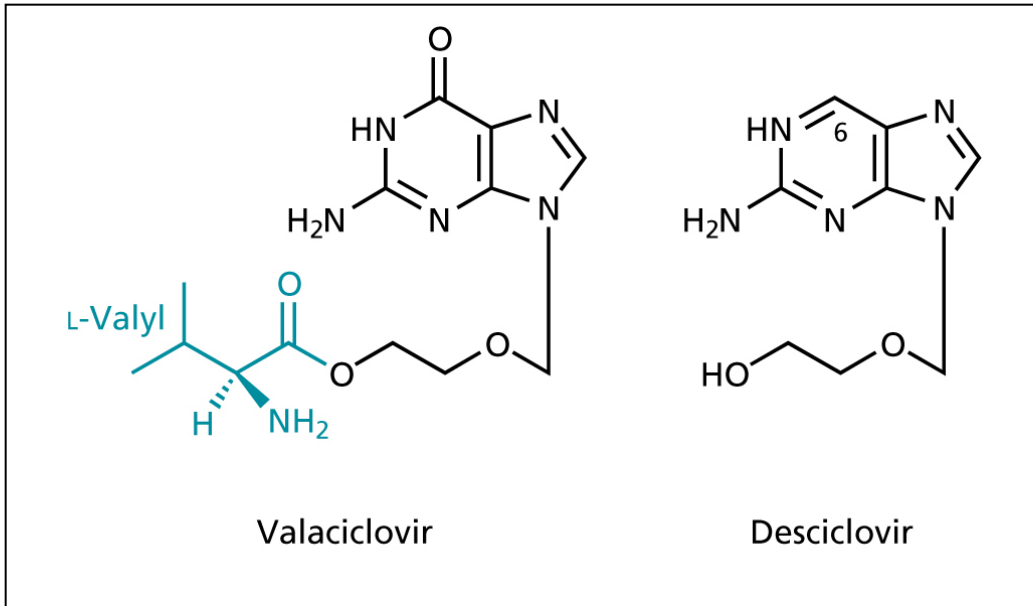
Pró-fármacos de aciclovir



Mais solúveis em água



Desenvolvimento de resistência



Hydroxymethylene group

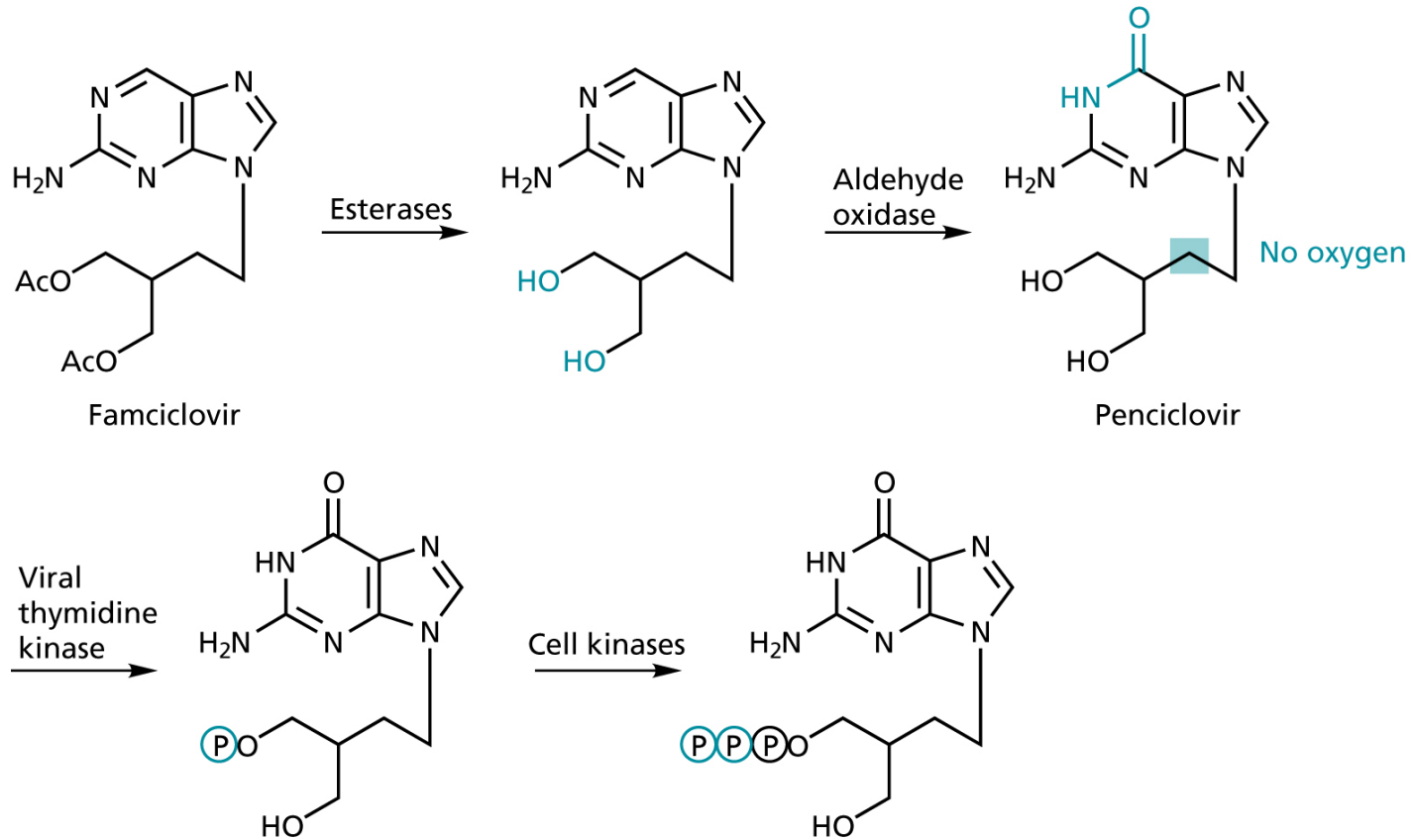
Ganciclovir R = H
Valganciclovir R = Val



Usado em infecções oculares causadas por CMV

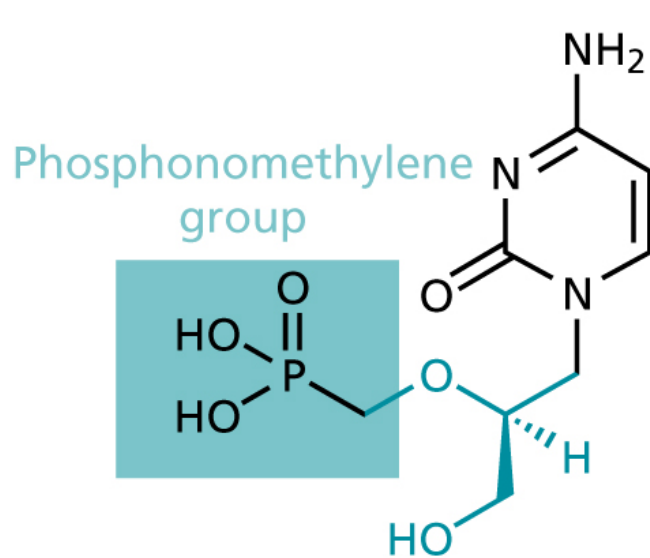
Diferenças entre as sub-famílias alfa e beta de timidina quinase

Bioisótero de Ganciclovir

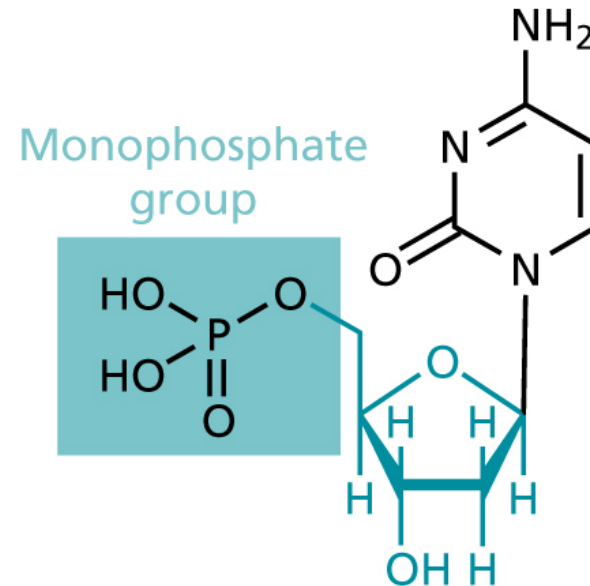


Penciclovir: espectro de atividade semelhante a aciclovir, mas melhor potência e rápido início e tempo de duração de ação

Fármacos empregados em infecções por vírus que não possuem a enzima timidina quinase



Cidofovir



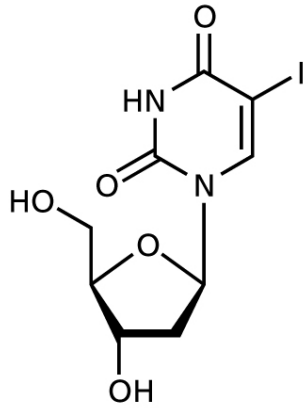
Deoxycytidine monophosphate



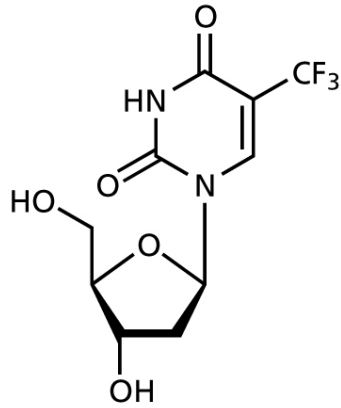
Fosforilações posteriores por quinases celulares

Efeitos indesejáveis renais
Citomegalovírus (CMV)

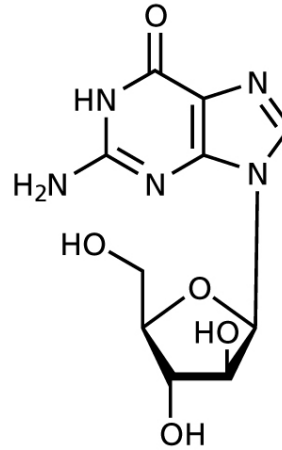
Antivirais que são igualmente fosforilados pelas enzimas timidina quinase viral e celular



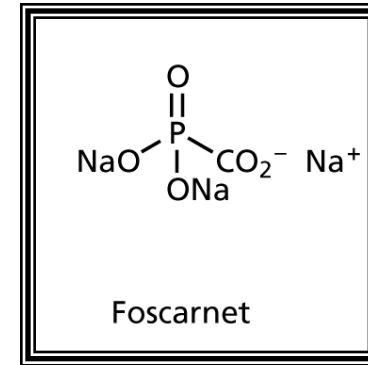
Idoxuridine



Trifluridine



Vidarabine



Inibidor da síntese de DNA viral: liga-se nos sítios de ligação do pirofosfato da DNA-polimerase viral e da transcriptase reversa, impedindo a incorporação dos nucleosídeos trifosfatos no DNA

Menos seletivos