Obsah

1. Úvod **8**
1.1. Vymezení základních pojmů, souvislostí 9
1.2. Přehled nejdůležitějších virových a nádorových onemocnění 10
1.2.1. Virová onemocnění 10
1.2.2. Nádorová onemocnění – vymezení pojmů 11
1.2.3. Antimetabolity a jejich použití v léčbě 12
1.3. Buněčný cyklus 14
1.3.1. Regulace buněčného cyklu 15
1.3.2. Mikrotubuly 16
1.4. Chemoterapie nádorových onemocnění – pojmy 19
1.5. Centrální dogma a genová regulace 20
1.5.1. Replikace 20
1.5.2. Transkripce 22
1.5.3. Translace 23
1.5.4. Stručný náhled do regulace genové exprese 23
1.6. Principy stavby virů, jejich taxonomie 28
1.6.1. Klasifikace virů 28
1.7. Životní cyklus virů 29
1.7.1. Rozmnožování jednotlivých typů virů 30
1.7.2 Jednotlivé fáze životního cyklu virů 32
1.7.3. Cesty infekce organizmu viry 32
1.7.4. Některé pojmy související s viry 32
1.8. Viry a nádorová onemocnění 32
1.9. Vakcíny 33
1.9.1. Typy vakcín 33
1.10. Viry způsobující závažná onemocnění a epidemie u lidí 35
1.11. Terapie onemocnění člověka způsobených viry 36
1.12. Virové infekce, které v minulosti způsobily závažné epidemie 36
2. Struktura a funkce nukleových kyselin **44**
2. 1. RNA 46
2. 2. DNA 47
2.3. Interakce malých molekul s nukleovými kyselinami 47

2.3.1. Reakce s nukleofily 48
2.3.2. Reakce s elektrofily 49
2.3.3. Malé molekuly s reversibilní vazbou na dvoušroubovici DNA 51
3. Biosyntéza a metabolizmus nukleových kyselin 54
3.1. Biosyntéza nukleosidů *de novo* 54
3.1.1. *De novo* biosyntéza pyrimidinových nukleosidů 54
3.1.2. Enzymy biosyntézy pyrimidinových nukleotidů a možnost terapeutických cílů .55
3.1.3. Biosyntéza purinových nukleosidů 56
3.2. Katabolismus nukleových kyselin a nukleosidů 60
3.2.1. Odbourávání purinů 60
3.2.2. Odbourávání pyrimidinových nukleosidů 60
3.2.3. Šetřící dráha (salvage pathway) 62
3.3. Poruchy metabolizmu purinů 62
3.4. Přehled základních enzymů biosyntézy a katabolizmu nukleových kyselin a jejich složek, které mohou být cíleny terapeutiky 63
3.4.1. Enzymy biosyntézy složek NK 64
3.4.2. Enzymy katabolizmu složek nukleových kyselin 69
4. Chemie nukleosidů, nukleotidů a oligonukleotidů 71
4.1. Syntéza nukleosidů 71
4.1.1. Tvorba glykosidické vazby 72
4.1.2. Syntéza a transformace nukleobází 76
4.1.3. Modifikace cukerné složky 80
4.2. Syntéza nukleotidů 81
4.3. Syntéza oligonukleotidů 83
4.3.1. Fosfodiesterová metoda 83
4.3.2. Fosfotriesterová metoda 84
4.3.3. H-fosfonátová metoda 84
4.3.4. Fosforamiditová metoda 85
4.3.5. Chránicí skupiny 88
4.3.6. Aktivátory 89
4.3.7. Komerčně dostupné fosforamidity 89
4.3.8. Syntéza oligoribonukleotidů 90
5. Inhibitory jednotlivých stupňů rozmnožování virů 93
5.1. Látky ovlivňující adsorpci virionu na povrch buňky 93

5.2. Látky interagující s povrchovou strukturou virionu 94
5.3. Inhibitory syntézy virových nukleových kyselin 95
5.3.1. Analoga substrátu 96
5.3.2. Analoga produktu 97
5.3.3. Inhibitory herpesvirové helikasy-primasy 97
5.3.4. Inhibitory RNA-dependentní-RNA polymerasy 99
5.3.5. Inhibitory DNA-dependentní RNA-polymerasy 100
5.4. Inhibitory viru HIV 101
5.4.1. Inhibitory průniku do buňky 102
5.4.2. Nukleosidové inhibitory reversní transkriptasy (NRTIs) 103
5.4.3. Nukleotidové inhibitory reversní transkriptasy (NtRTIs) 106
5.4.4. Nenukleosidové inhibitory reversní transkriptasy (NNRTIs) 106
5.4.5. Inhibitory HIV integrasy a inhibitory transkripce virové RNA 108
5.4.6. Inhibitory HIV proteasy 109
5.4.7. Současná antiretrovirová terapie pacientů s HIV infekcí 112
5.5. Inhibitory HBV 112
5.6. Inhibitory HCV 114
5.7. Inhibitory serinové HCMV proteasy 118
5.8. Inhibitory cysteinové rhinovirové proteasy 118
6. Acyklické nukleosidy a nukleosidfosfonáty 119
6.1. Acyklické nukleosidy 120
6.2. Acyklické nukleosidfosfonáty 124
6.3. Nové cyklické fosfonáty 129
7. Protinádorová a antileukemická chemoterapie 131
7.1. Alkylační léčiva 131
7.1.1. Mechanizmus účinku DNA alkylačních cytostatik 131
7.1.2. Skupiny alkylačních léčiv 133
7.2. Komplexy platiny 141
7.3. Cytostatika se selektivním účinkem v hypoxických buňkách 143
7.4. Inhibitory topoizomeras 146
7.4.1. Specifické inhibitory topoizomerasy I 148
7.4.2. Inhibitory topoizomerasy II 149
7.5. Inhibitory angiogeneze 150
7.6. Inhibitory thymidinfosforylasy 152

7.7. Látky s radiomimetickým účinkem 153
7.8. Telomerasa a její inhibitory 157
7.8.1 Inhibitory telomerasy jako potenciální protinádorová léčiva 159
7.9. Antimitotické látky interagující s tubulinem 162
7.10. Inhibitory proteinkinas 163
7.11. Inhibitory prenylace proteinů 165
7.12. Mnohočetná léková rezistence (MDR) 166
7.13. Steroidní hormony v protinádorové terapii 166
7.13.1. Hormonální léčba karcinomu prsu 167
7.13.2. Hormonální léčba zhoubných i nezhoubných nádorů prostaty 170
8. Literatura 173