

INTRODUÇÃO A QUÍMICA MEDICINAL

Ácidos Nucléicos como Alvos

Prof. Gustavo Pozza Silveira

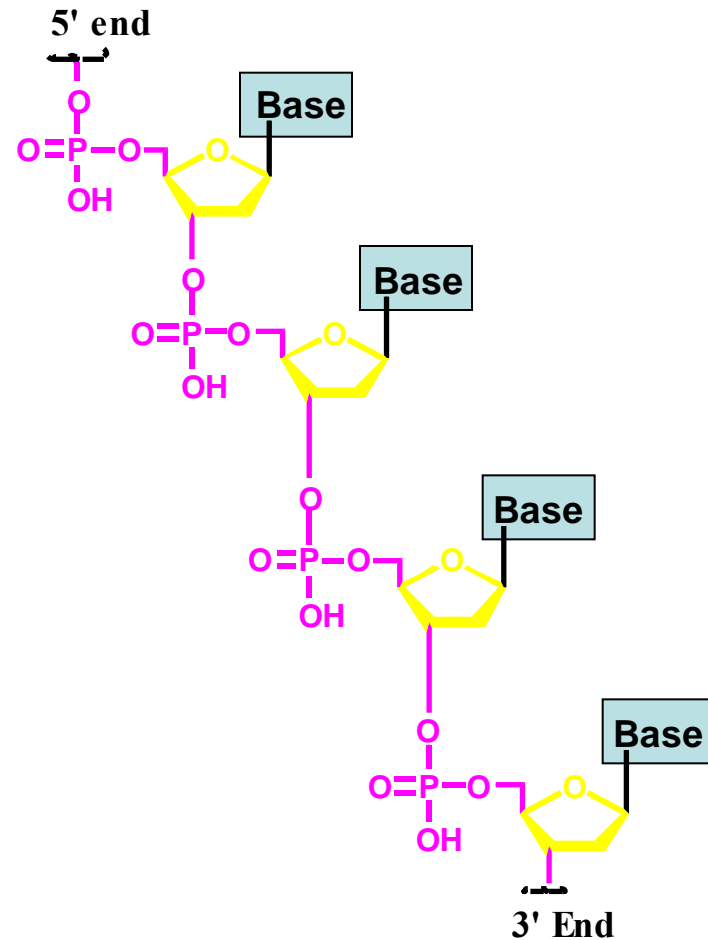
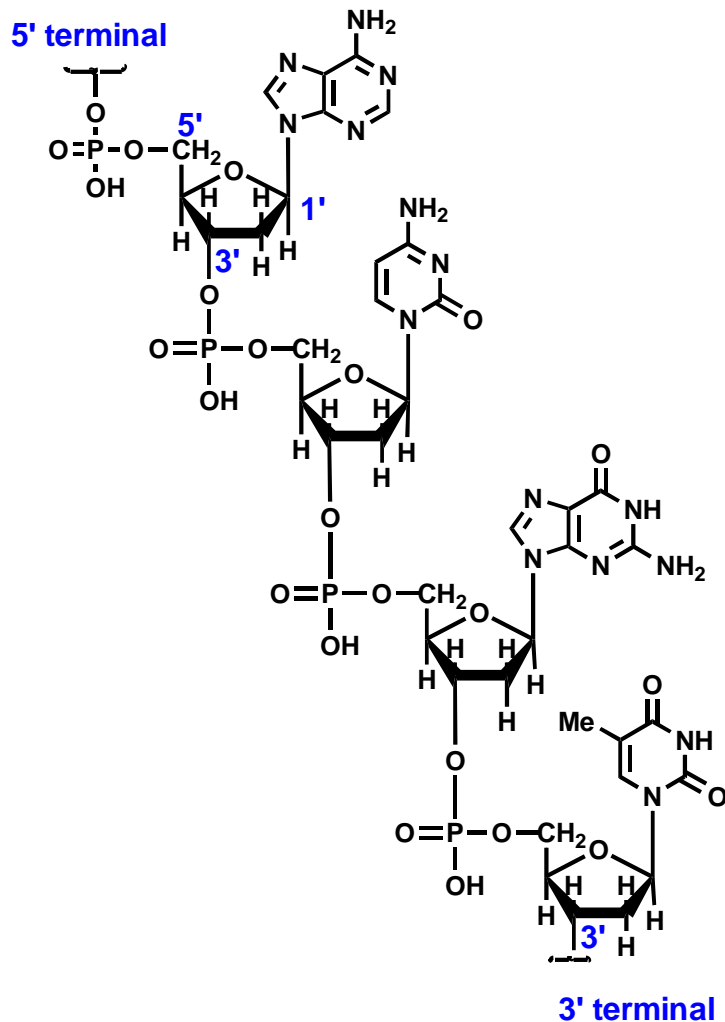
gustavo.silveira@iq.ufrgs.br

Sala K209



Ácido Deoxiribonucléico (DNA)

Estrutura Primária

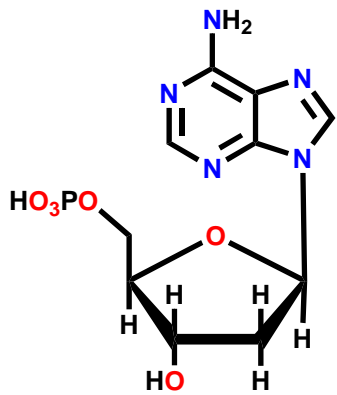


Esqueleto deoxiribose-fosfato

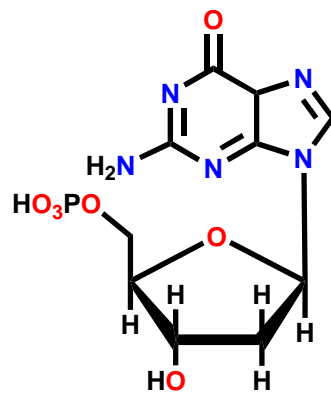
Ácido Deoxiribonucléico (DNA)

Estrutura Primária

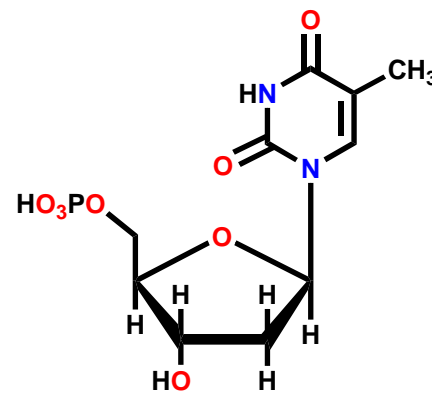
Blocos de construção - Nucleotídeos



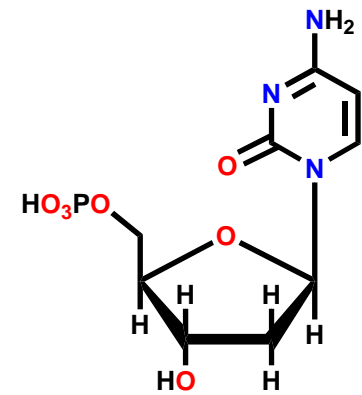
Deoxiadenosina
fosfato



Deoxiguanosina
fosfato



Deoxitimidina
fosfato



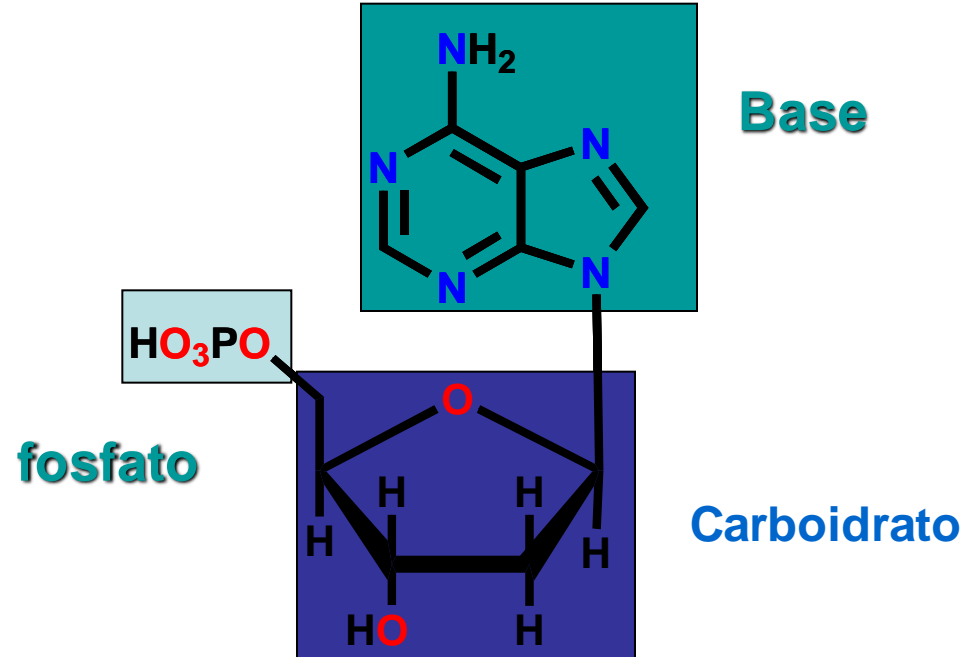
Deoxicitidina
fosfato

Ácido Deoxiribonucléico (DNA)

Estrutura Primária

Nucleotídeo = fosfato + carboidrato + base

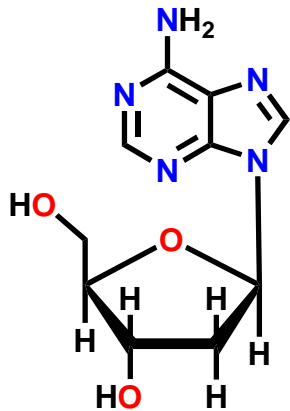
Deoxiadenosina
fosfato



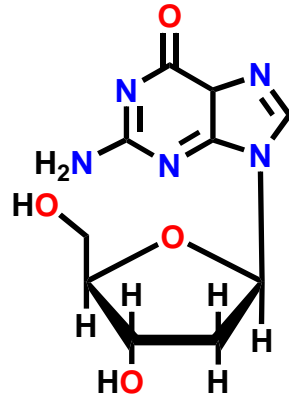
Ácido Deoxiribonucleico (DNA)

Estrutura Primária

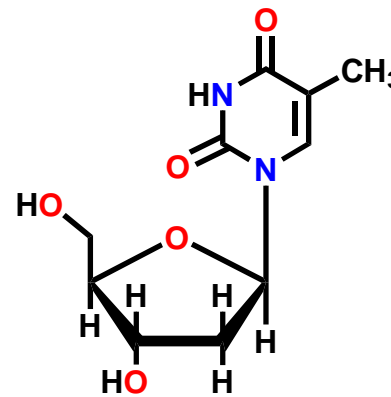
Nucleosídeos = carboidrato + Base



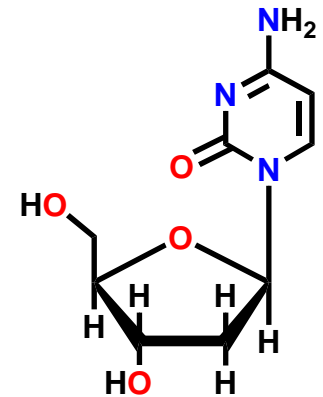
Deoxiadenosina



Deoxiguanosina



Deoxitimidina

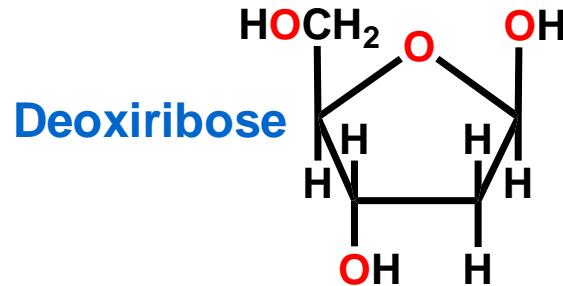


Deoxicitidina

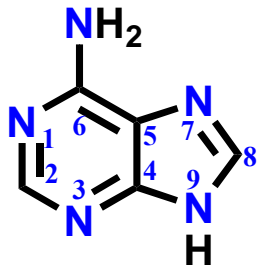
Ácido Deoxiribonucleico (DNA)

Estrutura Primária

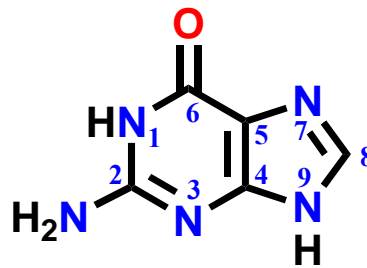
Carboidrato



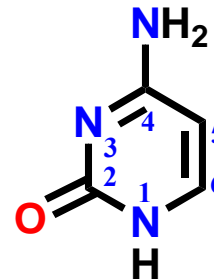
Bases nitrogenadas



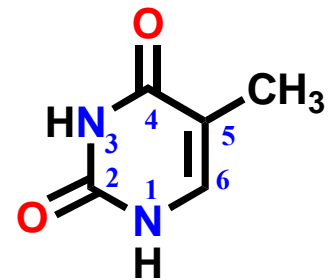
Adenina



Guanina



Citosina



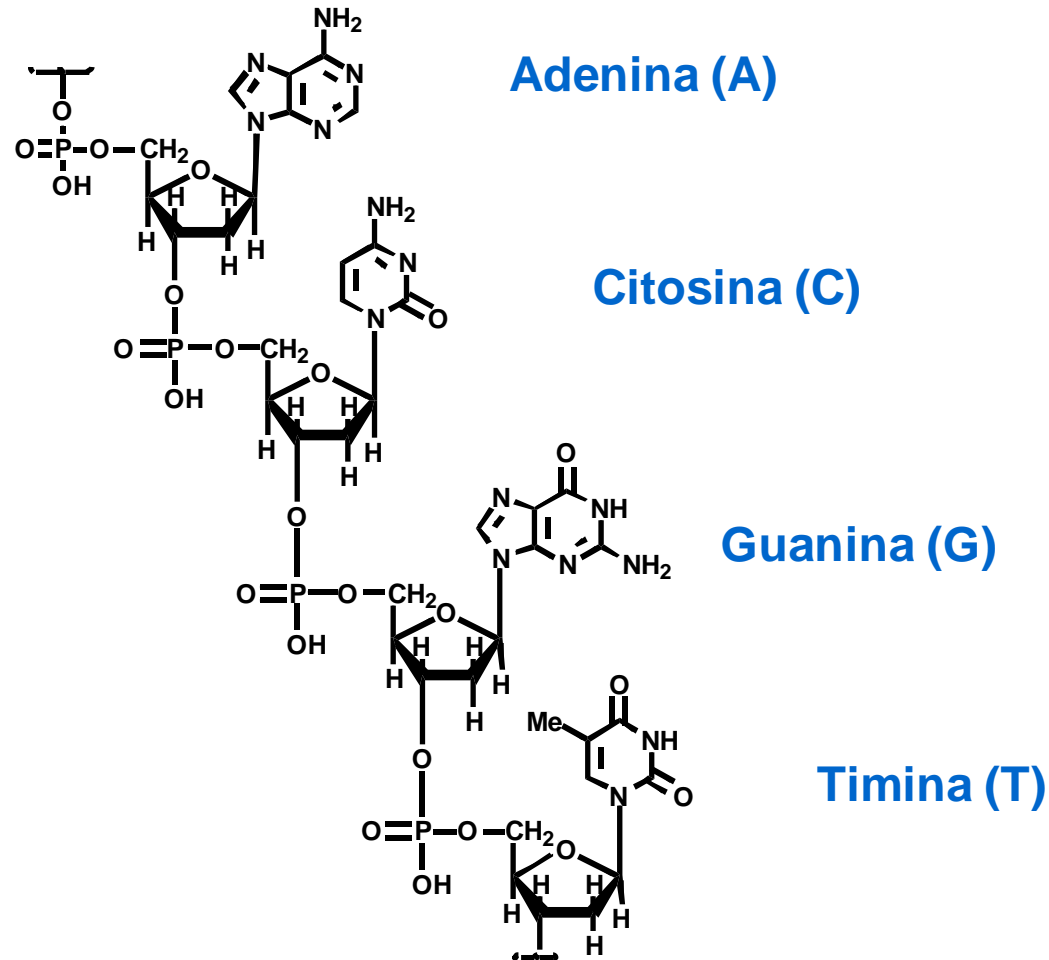
Timina

Purinas

Pirimidinas

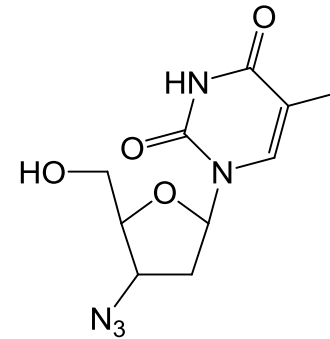
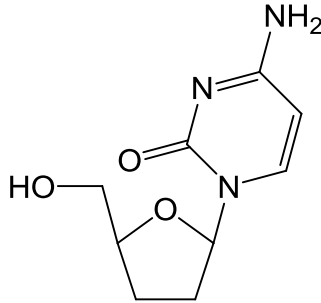
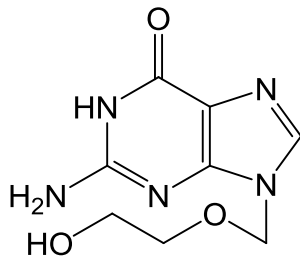
Ácido Deoxiribonucleico (DNA)

Estrutura Primária



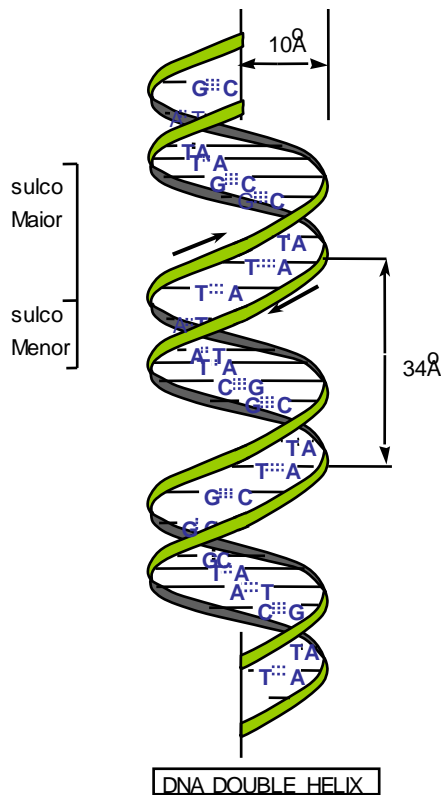
- O esqueleto do carboidrato+fosfato é constante
- Bases são ligadas numa forma aparentemente randômica, mas na verdade seguem uma lógica que veremos a seguir.

Exercício: Os seguintes compostos são fármacos antivirais que mimetizam nucleosídeos naturais. Quais nucleosídeos eles mimetizam?



Ácido Deoxiribonucléico (DNA)

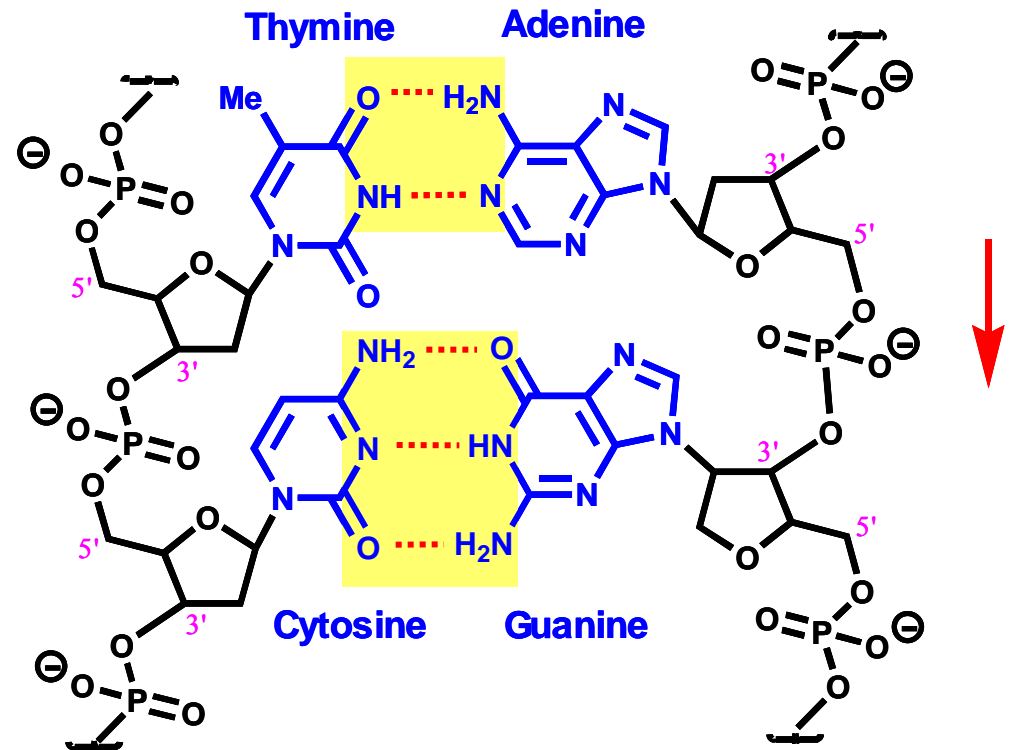
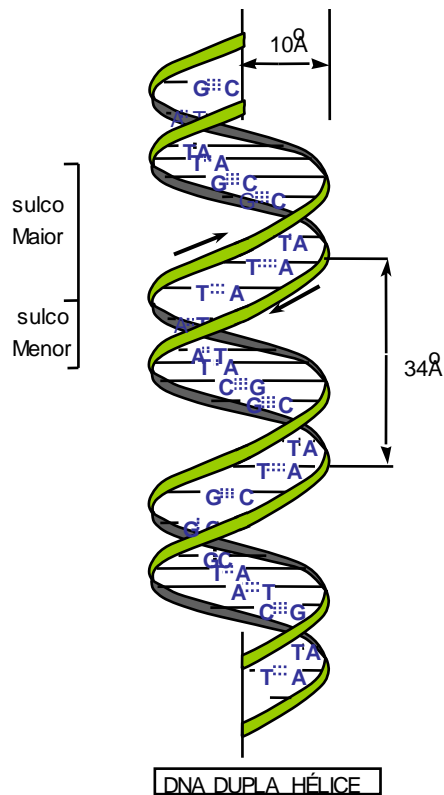
Estrutura Secundária – A dupla hélice



- O esqueleto fosfato+carboidrato ioniza-se orientando-se para fora da dupla hélice (interações favoráveis com a água)
- Bases nitrogenadas orientam-se para dentro da hélice formando pares A-T ou G-C
- Purina emparelha-se com pirimidina – diâmetro constante da hélice
- Ligações entre as bases ficam empilhadas (interações de vdw entre os pares)
- Cadeias são complementares

Ácido Deoxiribonucleico (DNA)

Estrutura Secundária – A dupla hélice



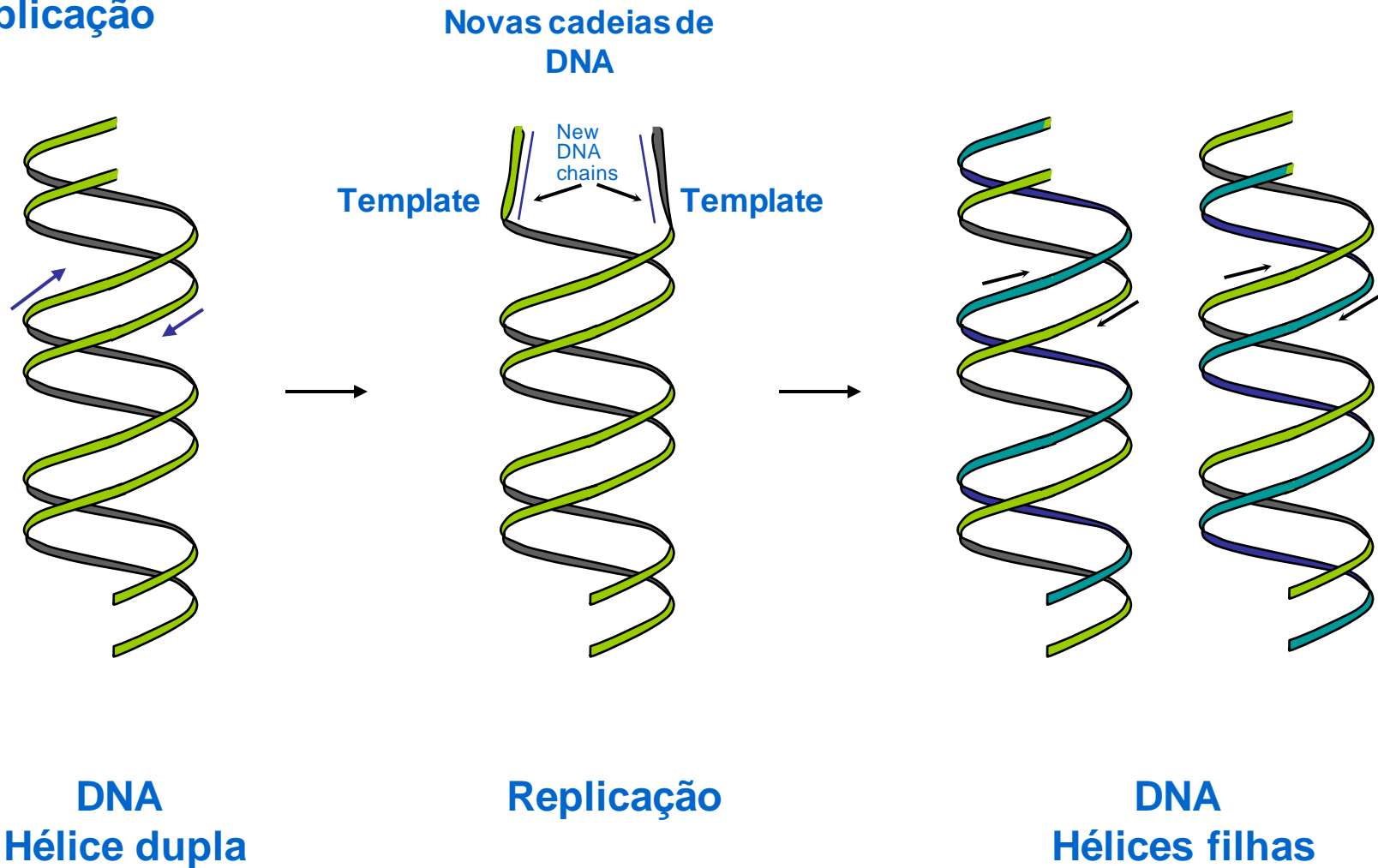
Emparelhamento de bases

- G-C emparelhamento 3 ligações-H (mais forte)
- A-T emparelhamento 2 ligações-H (mais fraco)

Ácido Deoxiribonucleico (DNA)

Estrutura Secundária – A dupla hélice

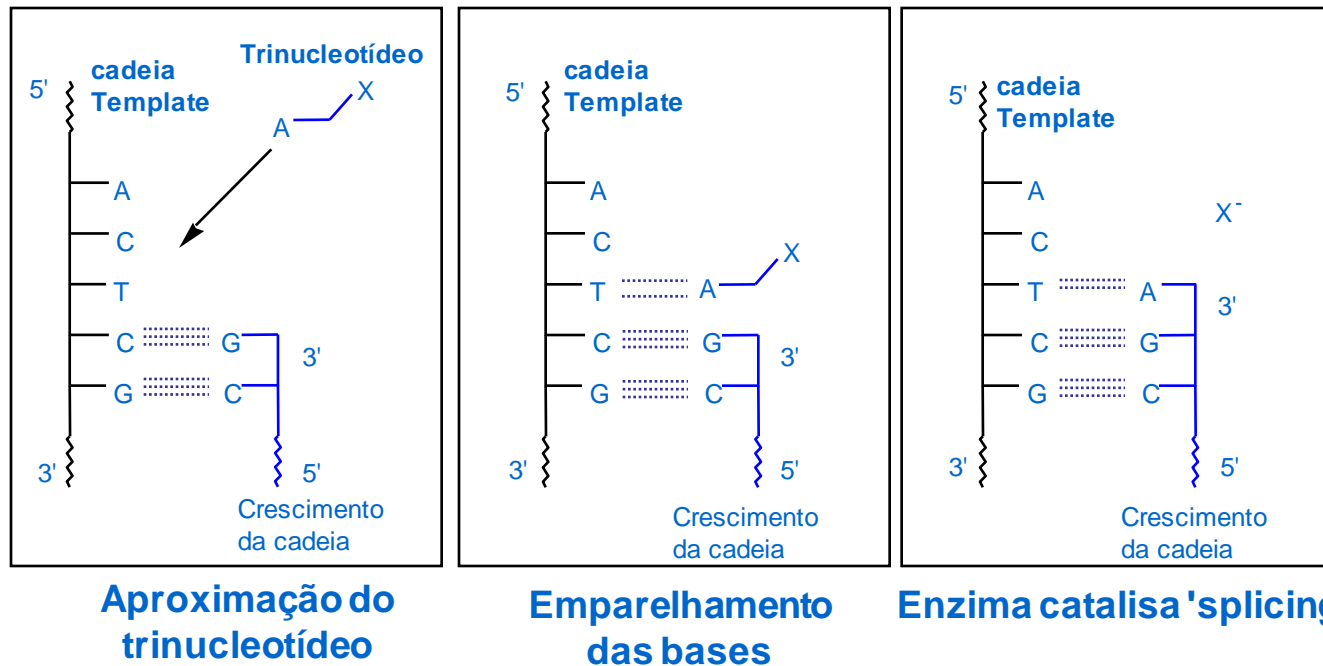
Replicação



Ácido Deoxiribonucleico (DNA)

Estrutura Secundária – A dupla hélice

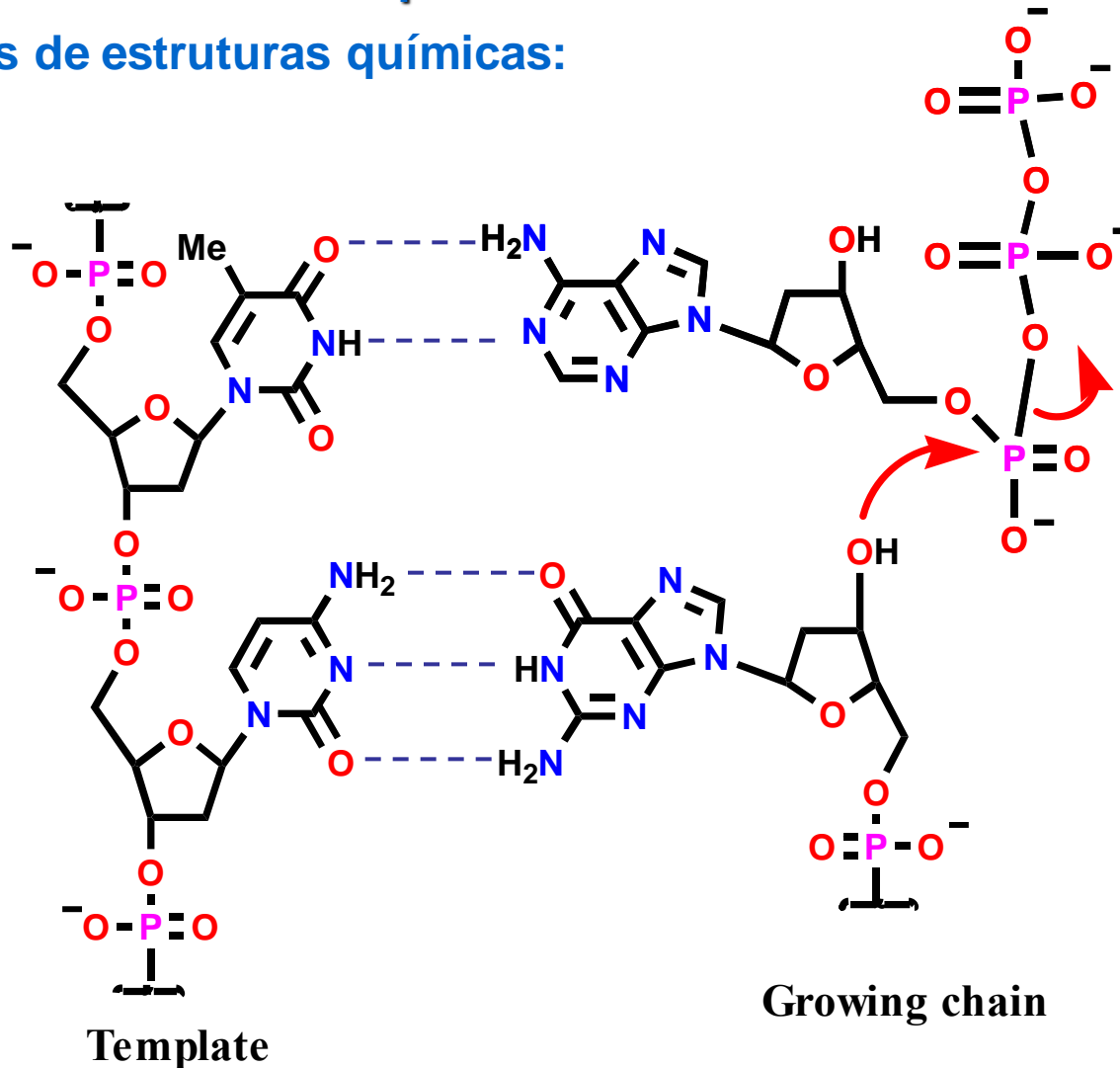
Replicação



Ácido Deoxiribonucleico (DNA)

Estrutura Secundária – A dupla hélice

Em termos de estruturas químicas:

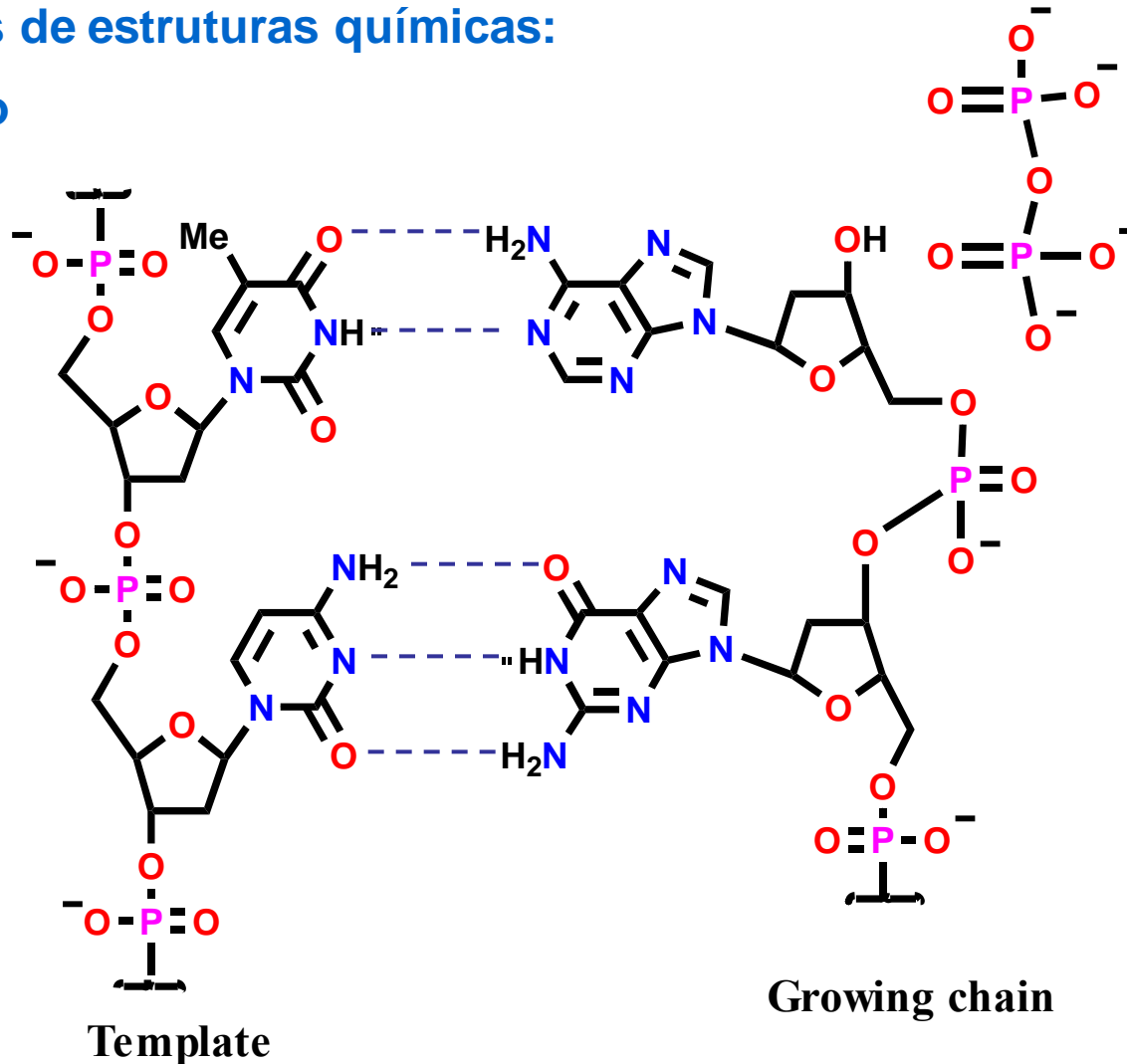


Ácido Deoxiribonucleico (DNA)

Estrutura Secundária – A dupla hélice

Em termos de estruturas químicas:

Replicação



Ácido Deoxiribonucléico (DNA)

Estrutura Terciária

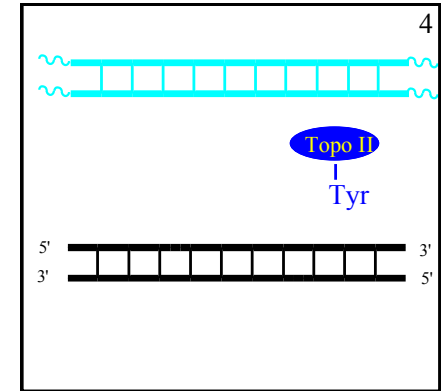
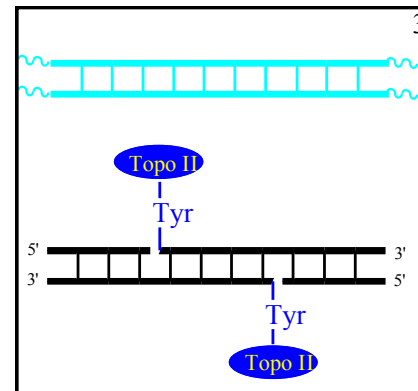
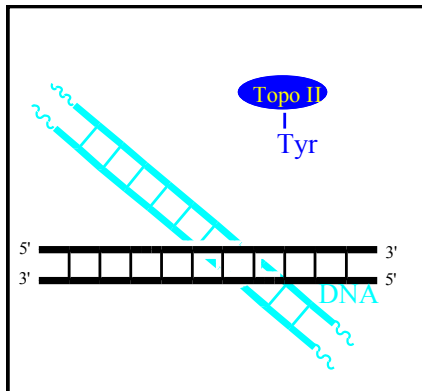
- Dupla hélice enrola-se em um formato 3D - superenrolamento
- Dupla hélice precisa se desdobrar durante a replicação
- Desdobramento resulta em tensionamento
- Tensionamento é aliviado pela enzima responsável por catalizar o corte da fita e reparos na cadeia do DNA
- Agentes antibacterianos **quinolona** e **fluoroquinolona** inibem essa enzima

Uma molécula de DNA humano possui aproximadamente 2 m de comprimento encapsulada em um núcleo celular de 6 μm . Isto é equivalente a acomodar uma linha de 40 km de comprimento em uma bola de tênis.

Ácido Deoxiribonucleico (DNA)

Ação da topoisomerase II

- Alivia a tensão na hélice de DNA através da clivagem temporária da cadeia de DNA, além de permitir a passagem de uma fita intacta através da parte clivada.



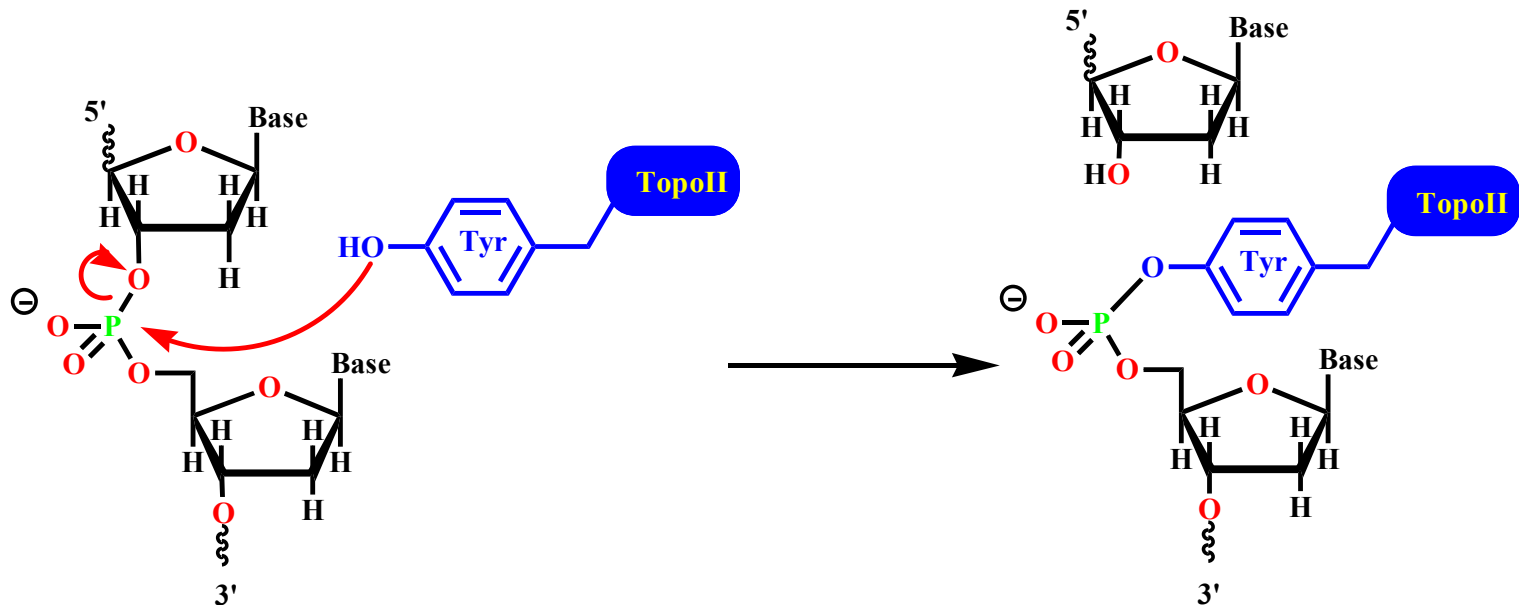
- Resíduos de tirosina na enzima estão envolvidos no processo de quebra
- Os resíduos formam ligações covalentes com os resíduos do DNA
- A enzima empurra a cadeia para criar uma região vazia
- A fita intacta do DNA passa através do espaço vazio criado
- A parte que foi clivada é reconectada com saída da enzima

Ácido Deoxiribonucleico (DNA)

Ação da topoisomerase II

Em termos de estruturas químicas:

Mecanismo de corte de cadeia



Obs 1.: Topoisomerase I é similar a II. Responsável por aliviar tensão torcional do DNA. A diferença é que a I cliva apenas uma das tiras.

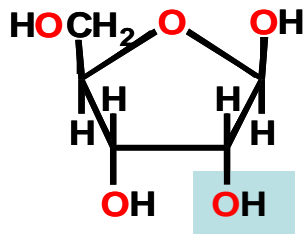
Obs 2.: Topoisomerase IV é a versão bacteriana da topo II mamária. Importante alvo de drogas como fluoroquinolonas.

Ácido Ribonucléico (RNA)

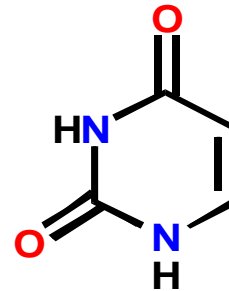
Estrutura Primária

Similar ao DNA, porém com as seguintes exceções:

- Ribose é utilizada ao invés de deoxiribose
- Uracil é empregado ao invés de timina



Ribose



Uracil

- É formado por uma fita simples
- Algumas regiões da estrutura secundária helicoidal existem devido ao emparelhamento com a mesma fita (ver t-RNA)
- Adenina emparelha-se com uracil; guanina emparelha-se com citosina

Ácido Ribonucléico (RNA)

Estrutura Terciária

- três tipos de RNA estão envolvidos na síntese de proteínas:

- **RNA mensageiro (mRNA)**

Está relacionado com a etapa de transcrição (síntese de RNA). Fita é formada a partir da interação com a fita simples de DNA (genes). Trincas de mRNA formam códons que definem um aminoácido a ser sintetizado na proteína.

- **RNA transportador (tRNA)**

Responsável pelo anticódon. São sintetizados por segmentos de DNA. É responsável pelo transporte de moléculas de aminoácidos até o RNA ribossômico onde os aminoácidos se unem para formar proteínas (translação).

- **RNA Ribossômico (rRNA)**

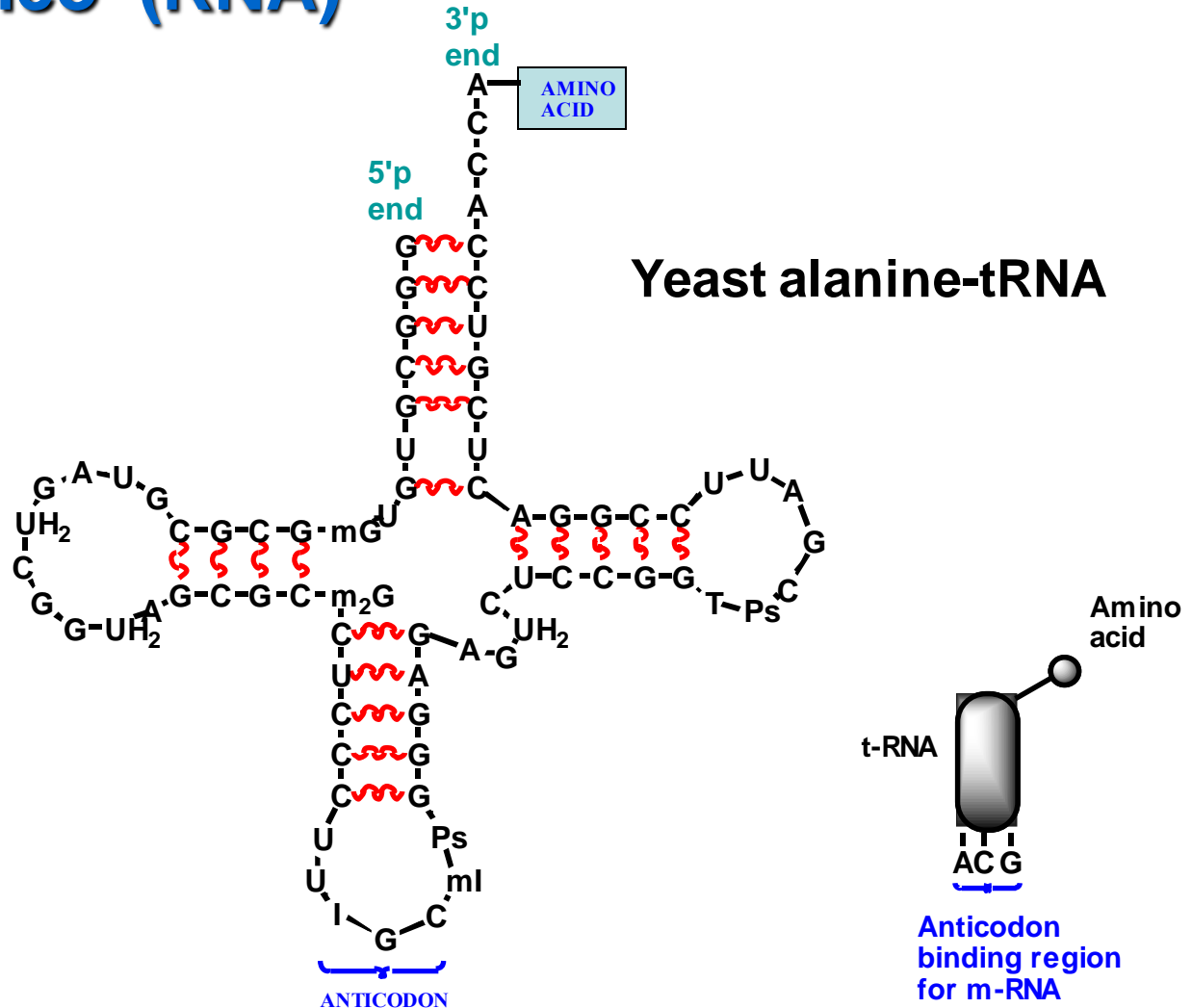
Presente nos ribossomos (sítio de produção de proteínas). Importante estruturalmente e cataliticamente no processo de produção de proteínas.

Ácido Ribonucléico (RNA)

Estrutura Terciária

 Base Pairing

ml	Methylinosine
I	Inosine
UH2	Dihydrouridine
T	Ribothymidine
Ps	Pseudouridine
mG	Methylguanosine
m2G	Dimethylguanosine

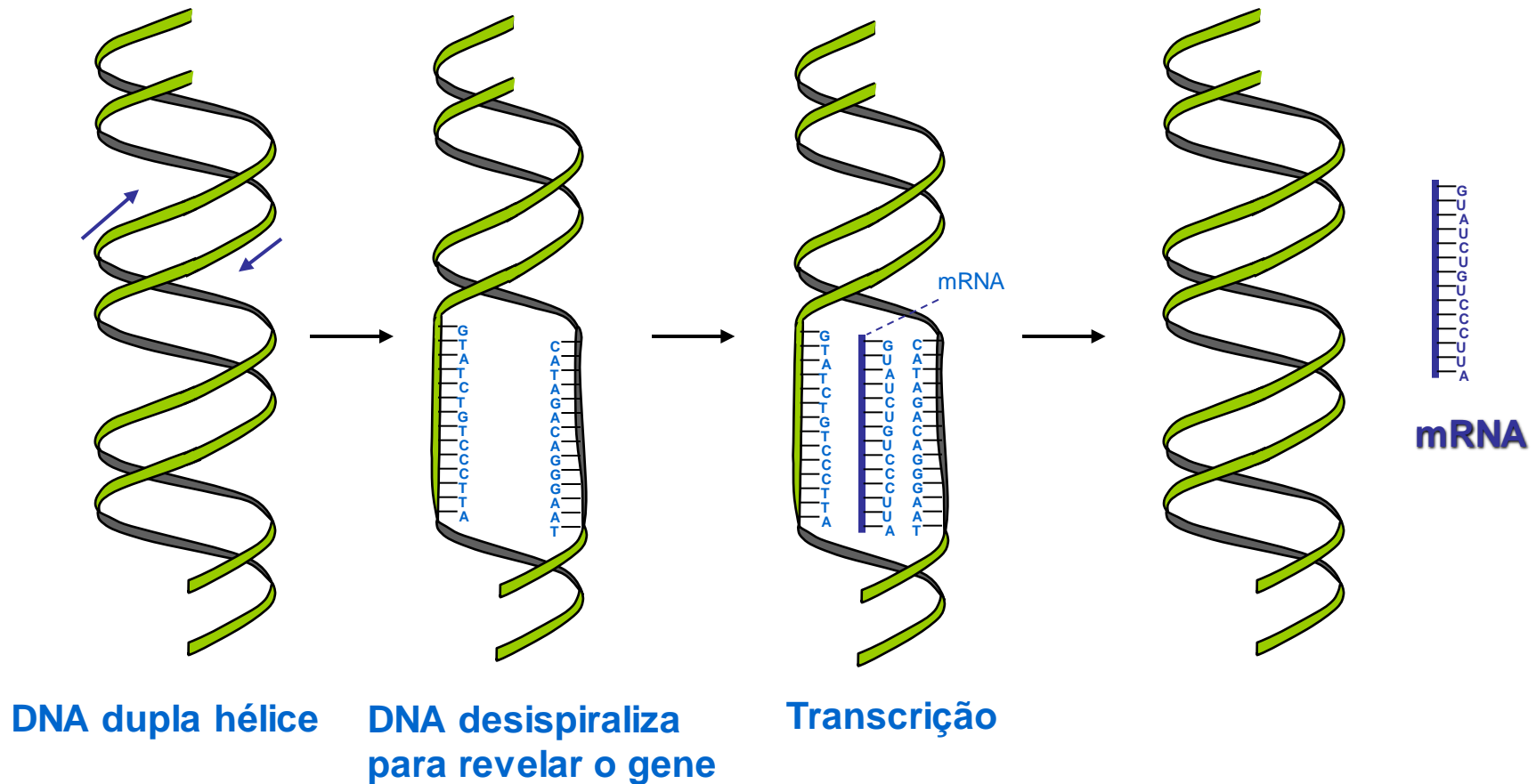


Anticódon contém 3 bases que são específicas para um aminoácido. Bases se emparelham conforme a complementaridade com o triplete presente no mRNA (**códon**)

Ácido Ribonucléico (RNA)

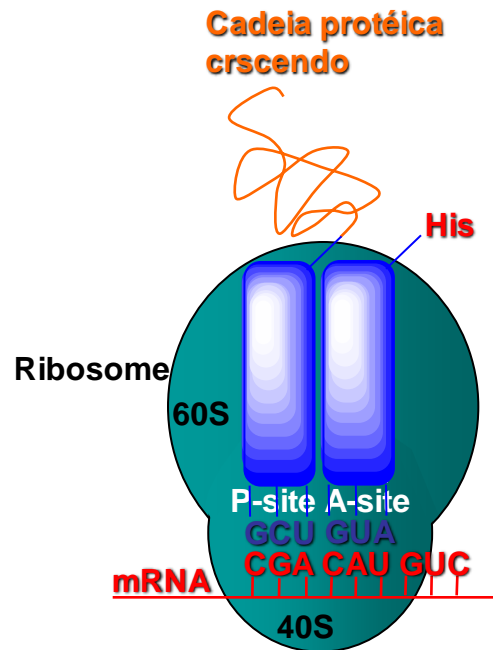
Transcrição

A cópia do segmento de DNA que codifica uma proteína específica



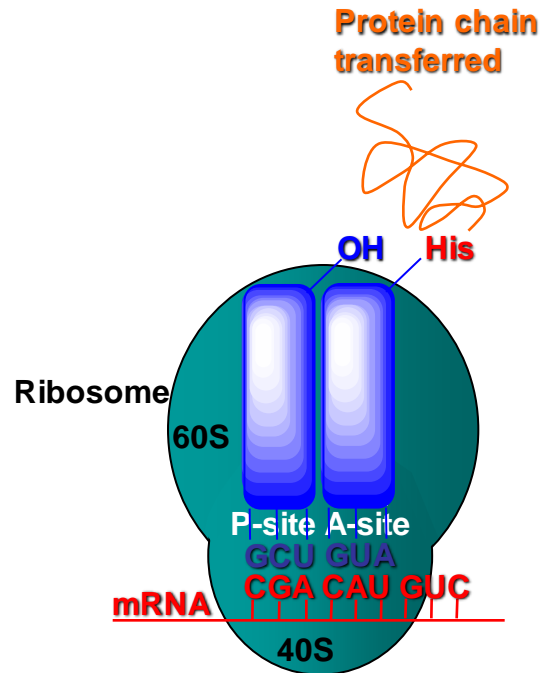
Ácido Ribonucléico (RNA)

Tradução – síntese protéica



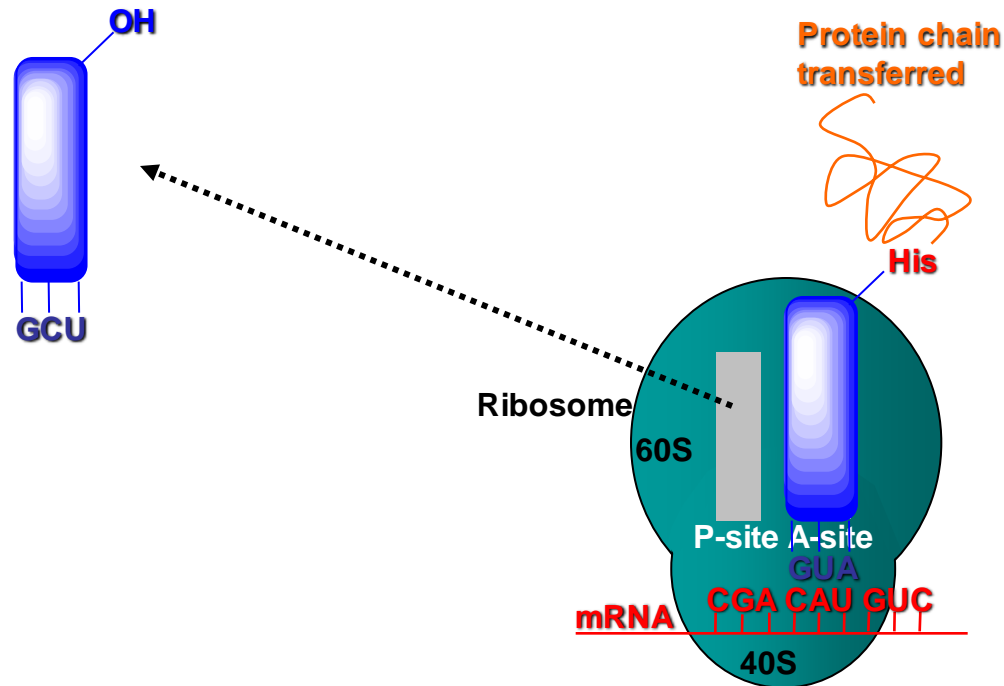
Ácido Ribonucléico (RNA)

Tradução – síntese protéica



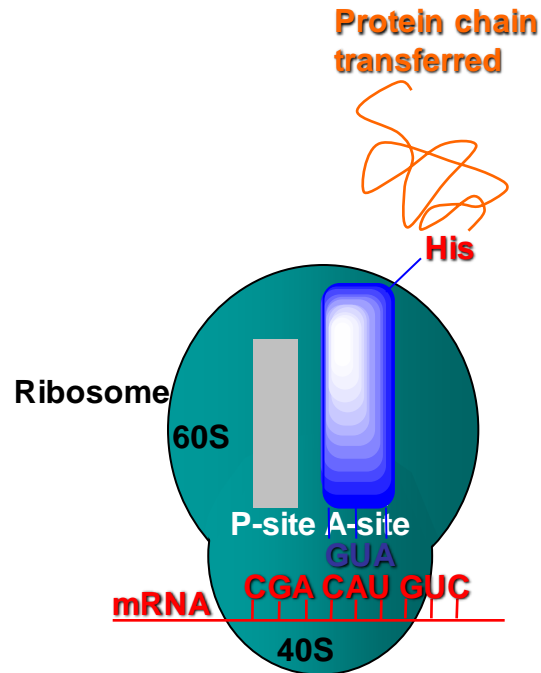
Ácido Ribonucléico (RNA)

Tradução – síntese protéica



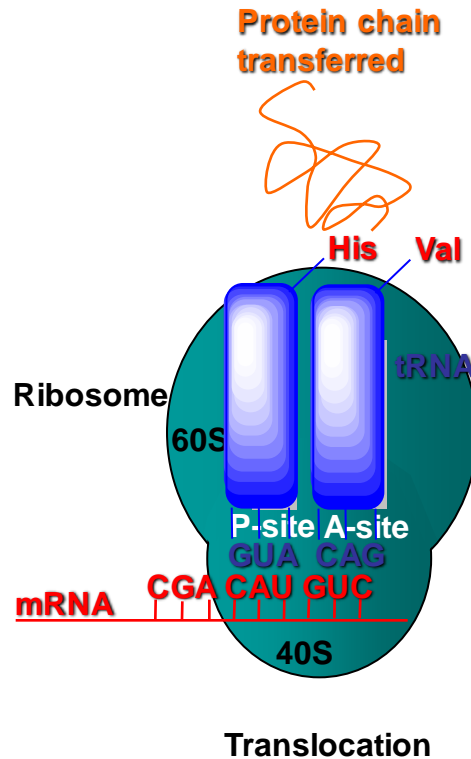
Ácido Ribonucléico (RNA)

Tradução – síntese protéica



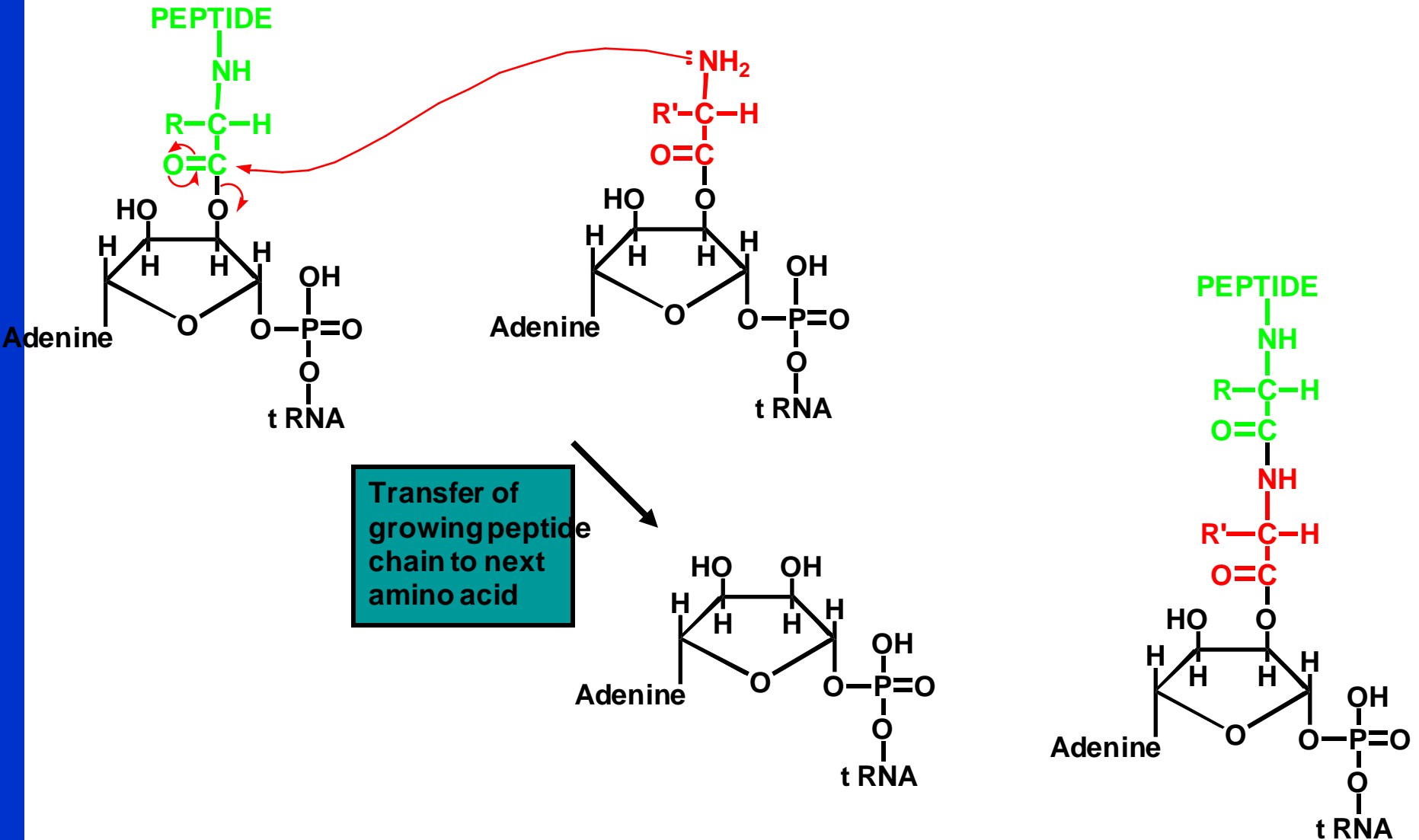
Ácido Ribonucléico (RNA)

Tradução – síntese protéica



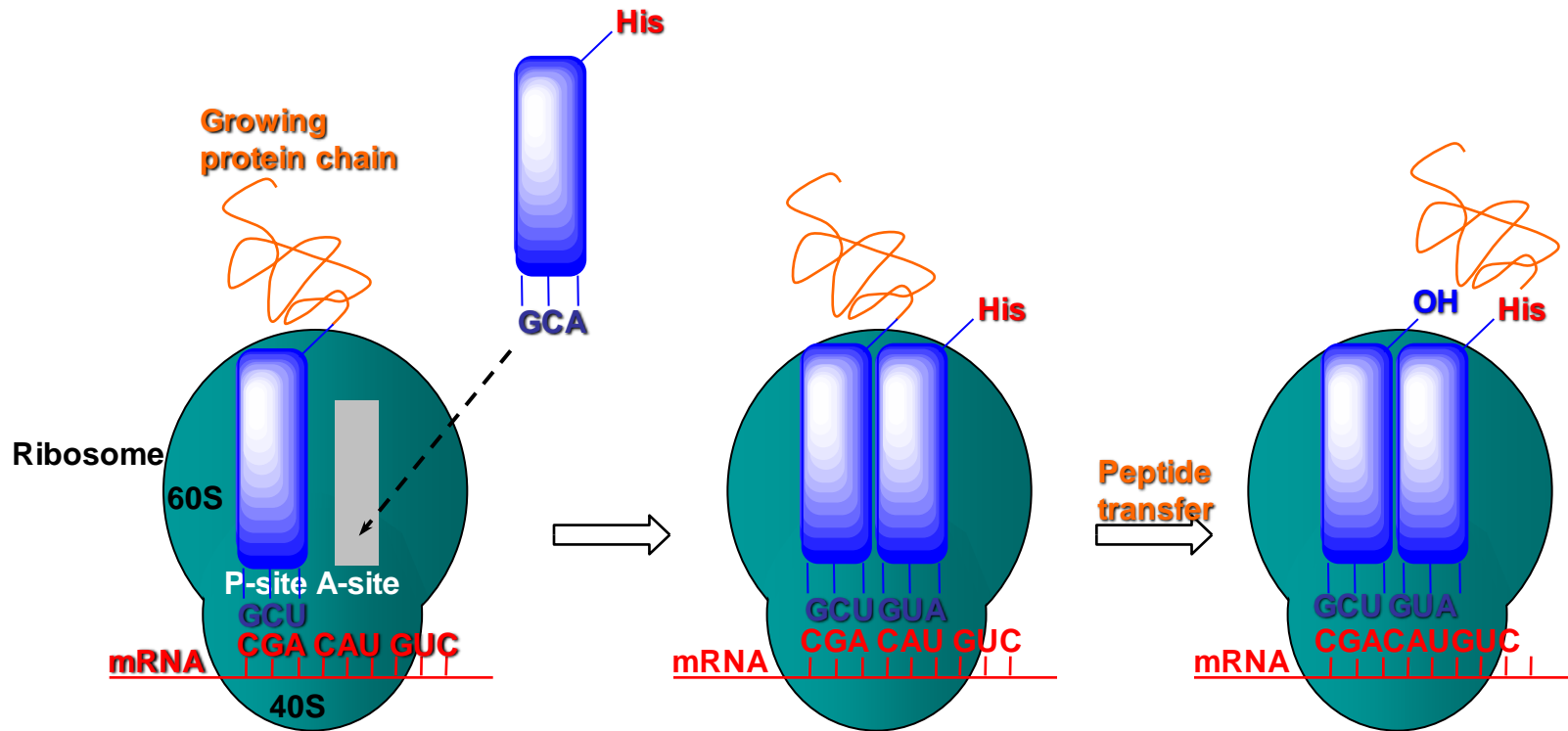
Ácido Ribonucléico (RNA)

Translação – síntese protéica



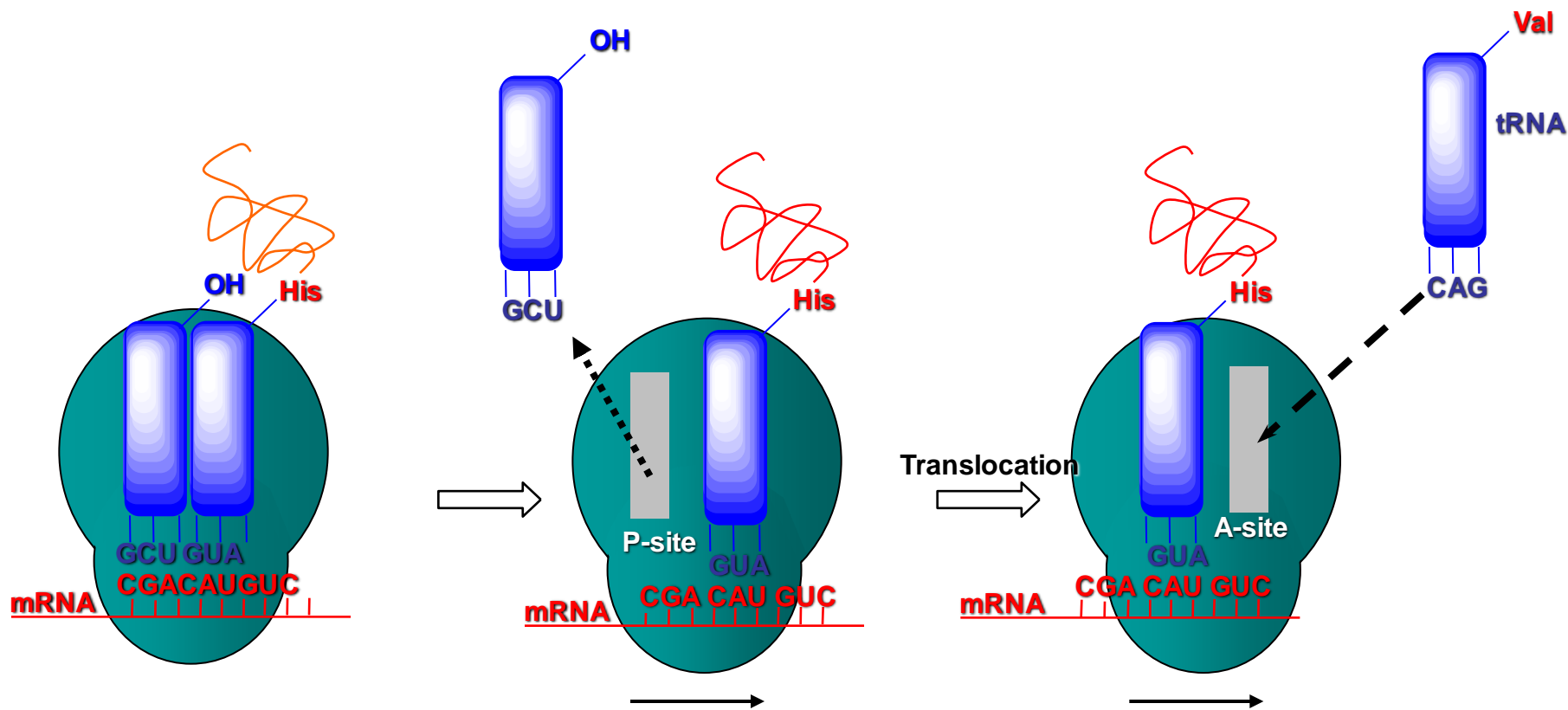
Ácido Ribonucléico (RNA)

Tradução – síntese protéica



Ácido Ribonucléico (RNA)

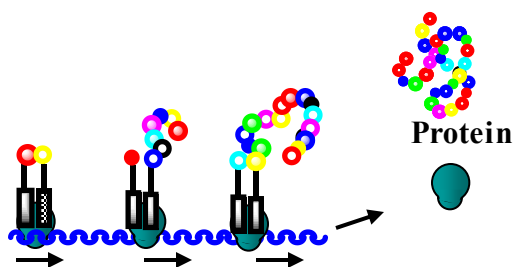
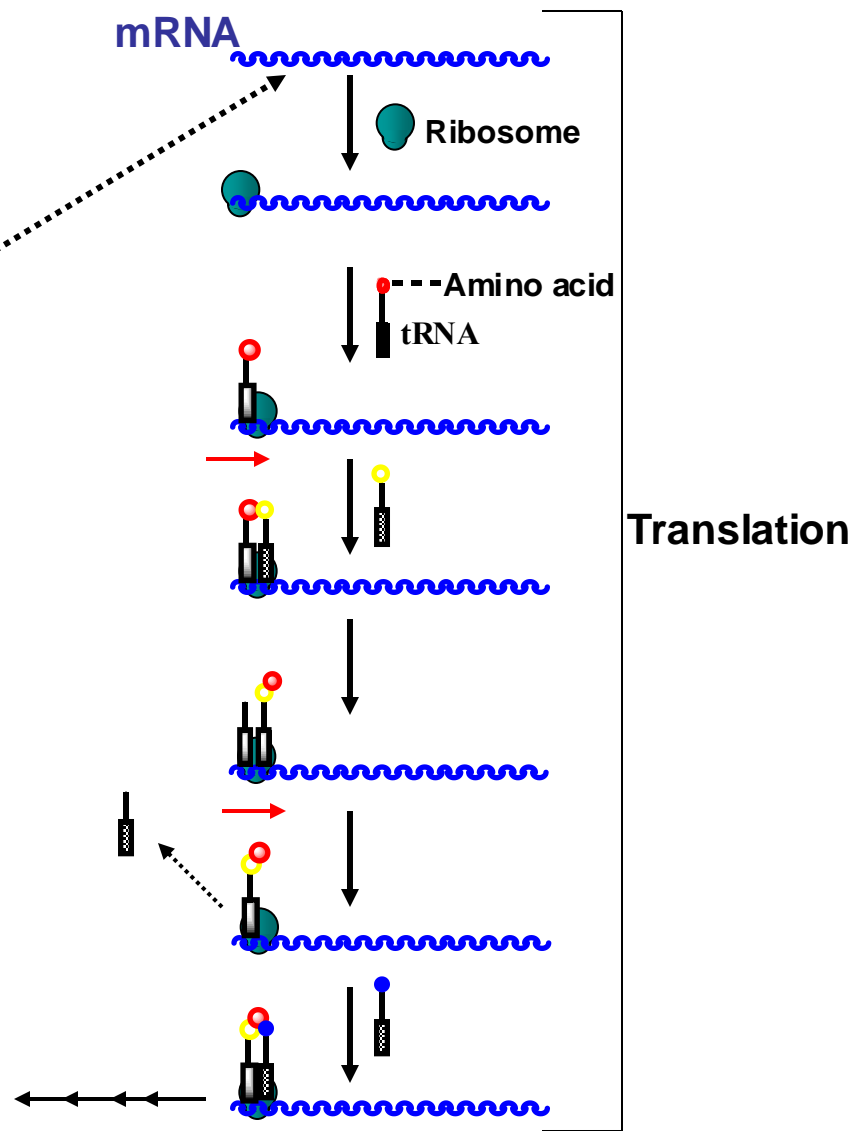
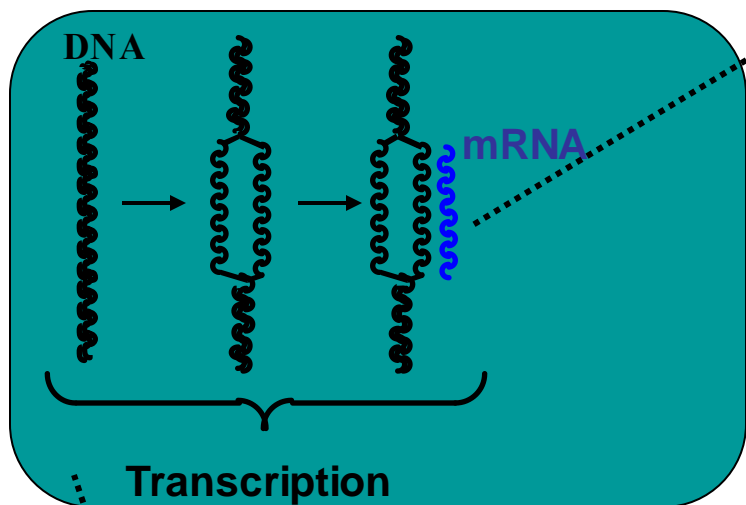
Tradução – síntese protéica



Ácido Ribonucléico (RNA)

Tradução – síntese protéica

Overview



Exercício: o código genético envolve três bases nitrogenadas que codificam um único aminoácido (o código triplete). Portanto, uma mutação de um triplete em particular deveria resultar em diferentes aminoácidos. Porém, nem sempre isto é o que ocorre. Para qualquer triplete representado por XYZ, que mutação é a menos provável em resultar numa mudança de aminoácido X, Y ou Z?

The standard genetic code

UUU	Phe	UCU	Ser	UAU	Tyr	UGU	Cys
UUC	Phe	UCC	Ser	UAC	Tyr	UGC	Cys
UUA	Leu	UCA	Ser	UAA	Stop	UGA	Stop
UUG	Leu	UCG	Ser	UAG	Stop	UGG	Trp
CUU	Leu	CCU	Pro	CAU	His	CGU	Arg
CUC	Leu	CCC	Pro	CAC	His	CGC	Arg
CUA	Leu	CCA	Pro	CAA	Gln	CGA	Arg
CUG	Leu	CCG	Pro	CAG	Gln	CGG	Arg
AUU	Ile	ACU	Thr	AAU	Asn	AGU	Ser
AUC	Ile	ACC	Thr	AAC	Asn	AGC	Ser
AUA	Ile	ACA	Thr	AAA	Lys	AGA	Arg
AUG	Met	ACG	Thr	AAG	Lys	AGG	Arg
GUU	Val	GCU	Ala	GAU	Asp	GGU	Gly
GUC	Val	GCC	Ala	GAC	Asp	GGC	Gly
GUA	Val	GCA	Ala	GAA	Glu	GGA	Gly
GUG	Val	GCG	Ala	GAG	Glu	GGG	Gly

Doenças Genéticas

Anomalias genéticas podem ser causadas pela não expressão de uma proteína particular ou expressão de proteínas defeituosas. Por exemplo:

Albinismo: (deficiência na tirosina quinase – enzima responsável pela síntese do pigmento melanina) é a condição onde cabelo, pele e olhos perdem a pigmentação.

Fenilcetonúrea: (ausência ou deficiência fenilalanina hidroxilase – enzima que converte fenilalanina em tirosina): níveis de fenilalanina e fenil piruvato (metabólito) levam a retardo mental severo.

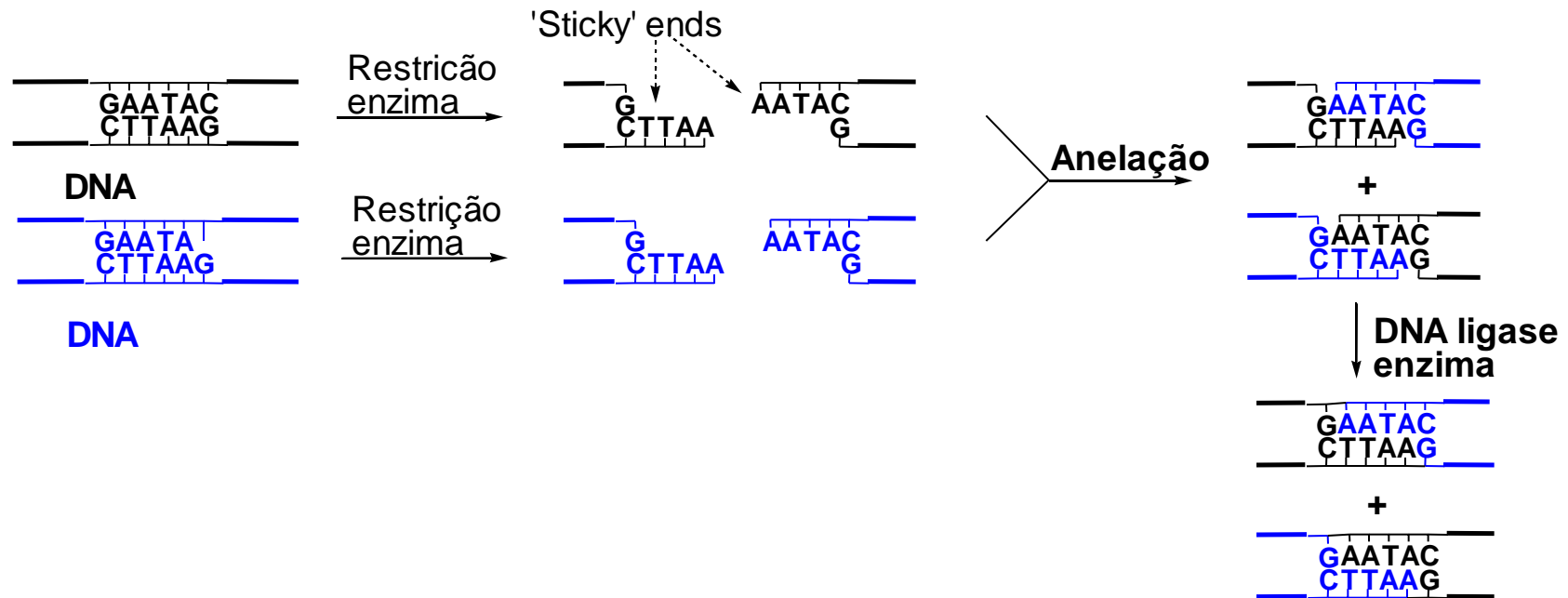
Hemofilia: (genética hereditária – cromossomo X) dificuldade de coagulação sanguínea. Hemorragias.

Distrofia muscular: (ausência na proteína distrofina) deteriorização muscular causada pela ausência desta proteína estrutural nas células.

Câncer: várias formas estão associadas em problemas de sinalização nas células.

Engenharia Genética

Tecnologia recombinante de DNA

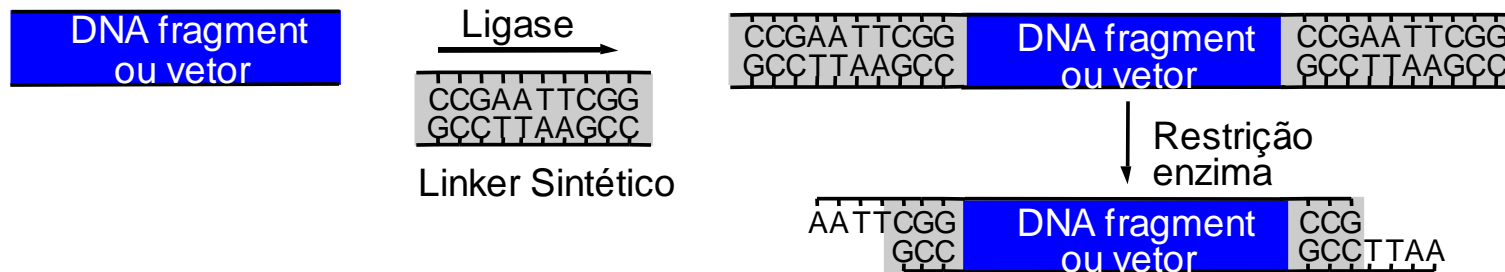


- ◆ Enzimas de restrição clivam as fitas de DNA em regiões específicas das bases nitrogenadas.
- ◆ As fitas de DNA são clivadas de forma a permitirem o re-anelamento do DNA. Assim, o DNA de diferentes espécies podem ser combinados.
- ◆ Enzimas ligases são responsáveis por reparar as cadeias clivadas nas bases específicas.

Engenharia Genética

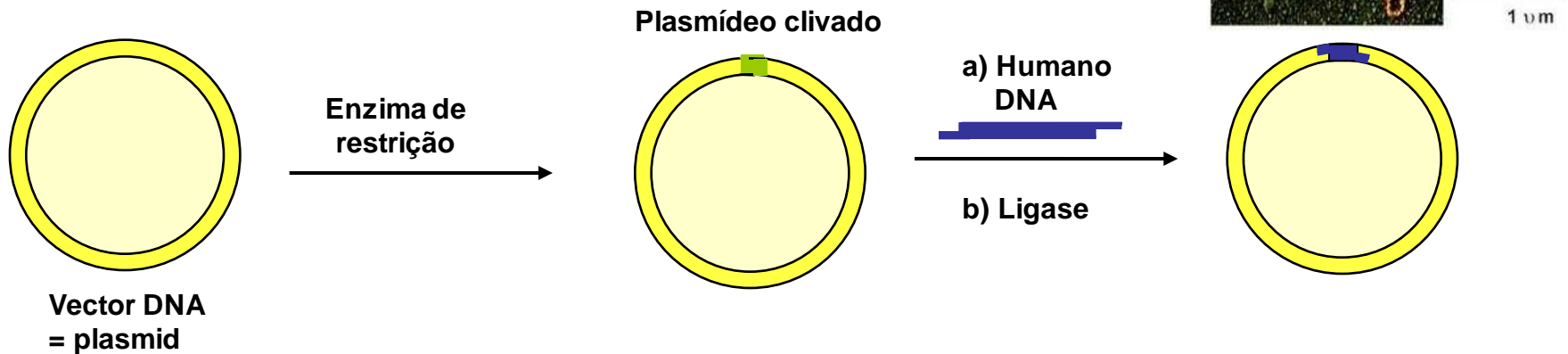
Tecnologia recombinante de DNA

Caso uma sequência de DNA que deseja ser adicionada não possua a combinação necessária para clivagem pela enzima de restrição, o fragmento de DNA pode ser adicionado a um linker sintético que contenha as bases corretas para futura clivagem. A enzima ligase então é utilizada para unir o fragmento de DNA à parte sintética contendo as bases a serem reconhecidas pela enzima de restrição.



ENGENHARIA GENÉTICA

Amplificação de um gene



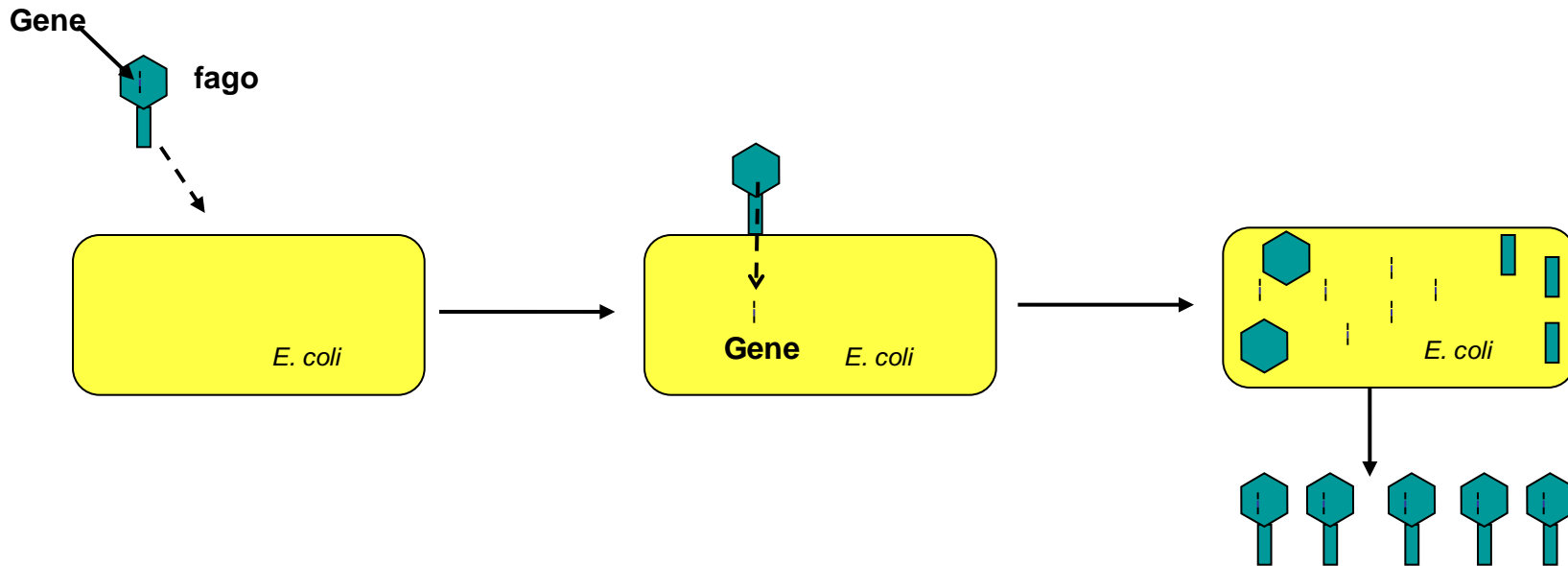
Plasmídeos são segmentos circulares de DNA capazes de se reproduzir independentemente do DNA cromossômico que são transferidos entre células bacterianas.

Um gene pode ser inserido num plasmídeo.

Plasmídeos são então introduzidos em células bacterianas. Assim, inúmeras cópias podem ser criadas a partir da rápida divisão celular de bactérias. Por exemplo, pode-se inserir uma determinada informação genética para produção de uma proteína humana (ex. Insulina, hormônio do crescimento).

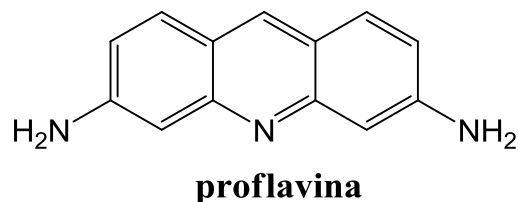
ENGENHARIA GENÉTICA

Amplificação de um gene



- Gene pode ser inserido dentro de um bacteriófago
 - Bacteriófagos são virus que infectam células bacterianas
 - Múltiplas copias de bacteriófagos são produzidos juntamente com o gene.
- Assim, proteínas humanas ou modificadas podem ser criadas numa velocidade gigantesca.

Proflavina é um antibacteriano tóxico que foi largamente utilizado na segunda guerra para tratamento de soldados feridos. Qual o papel que seria esperado para o sistema tricíclico e dos grupos aminos na molécula? Essa droga não pode ser utilizada por longos períodos. Sugira um motivo.



FÁRMACOS QUE AGEM NO DNA

Agentes Intercalantes

Envenenadores de Topoisomerase

Agentes Alquilantes

Agentes Metalantes

Cortadores de Cadeia

Terminadores de Cadeia

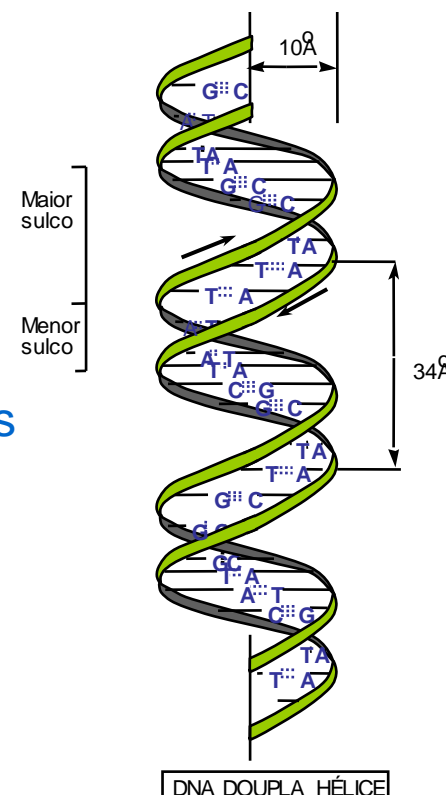
Controle de Trascrição do Gene

FÁRMACOS QUE AGEM NO DNA

Agentes Intercalantes

Mecanismo de ação

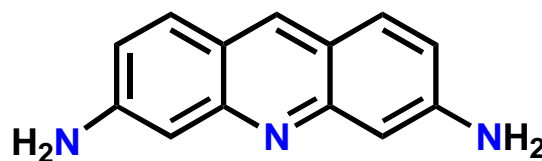
- Possuem sistemas anelares aromáticos ou heteroaromáticos planares
- Sistema planar “desliza” entre as camadas dos pares de ácidos nucleicos danificando o formato da hélice.
- Preferência geralmente pelo sulcos maior e sulco menor.
- Intercalação impede replicação e transcrição.
- Intercalação pode inibir topoisomerases.



FÁRMACOS QUE AGEM NO DNA

Agentes Intercalantes

Exemplo - Proflavina



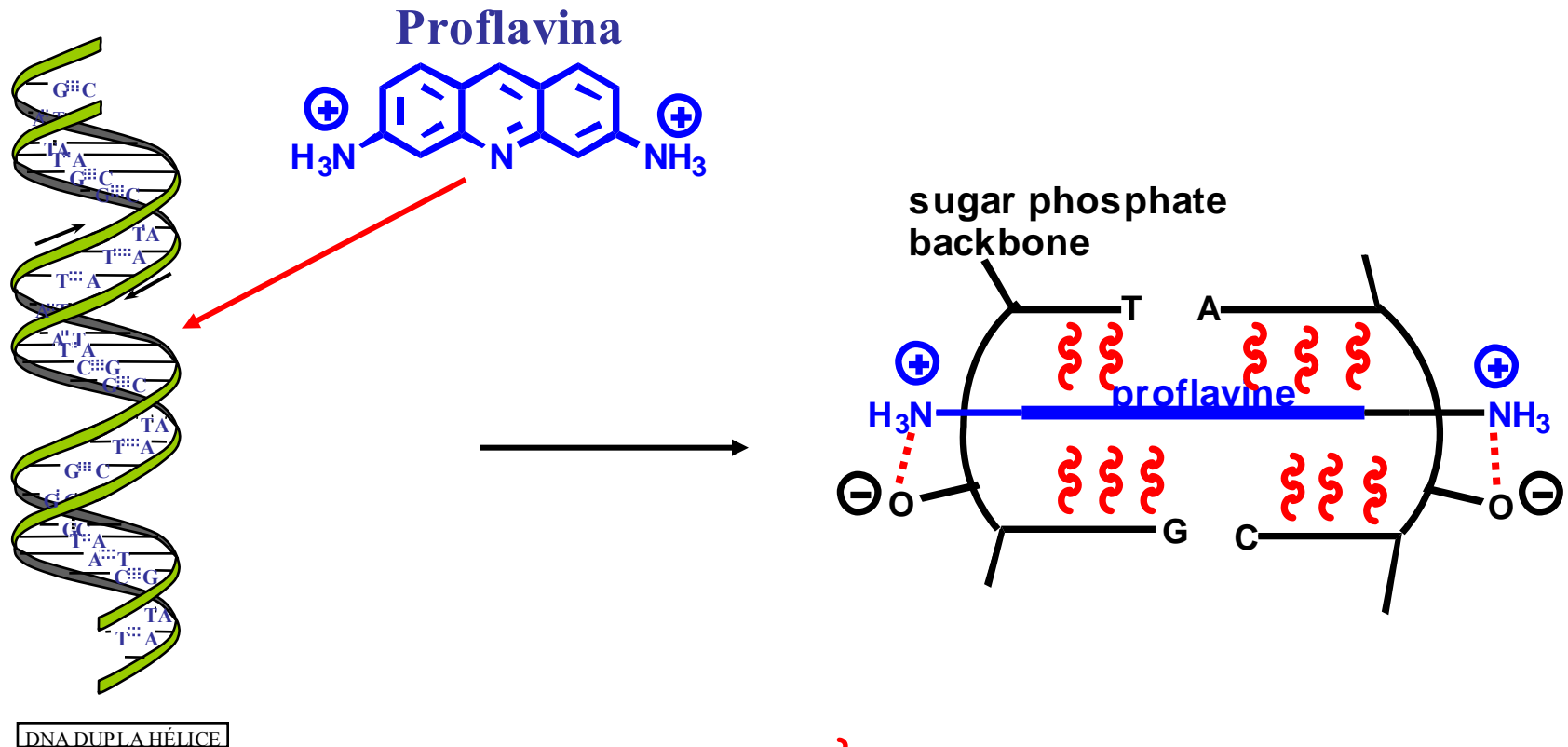
Proflavina

- Sistema tricíclico planar
- Grupos aminos são protonados e carregados
- Usado como agente antibacteriano tópico na segunda guerra
- Seu alvo é o DNA bacteriano
- Muito tóxico para uso contínuo

FÁRMACOS QUE AGEM NO DNA

Agentes Intercalantes

Exemplo - Proflavina



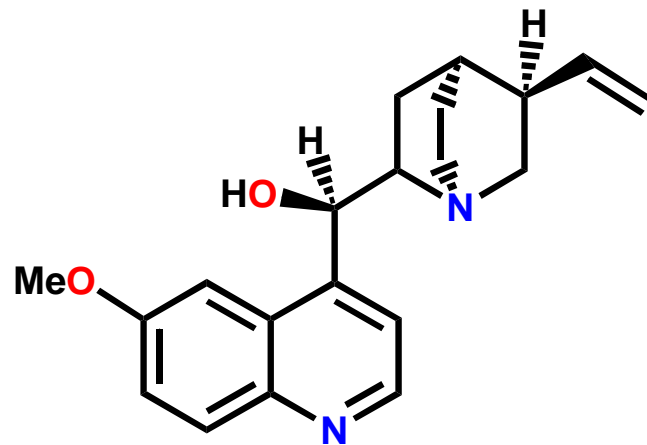
§ Interações de van der Waals

⋮ Interações iônicas

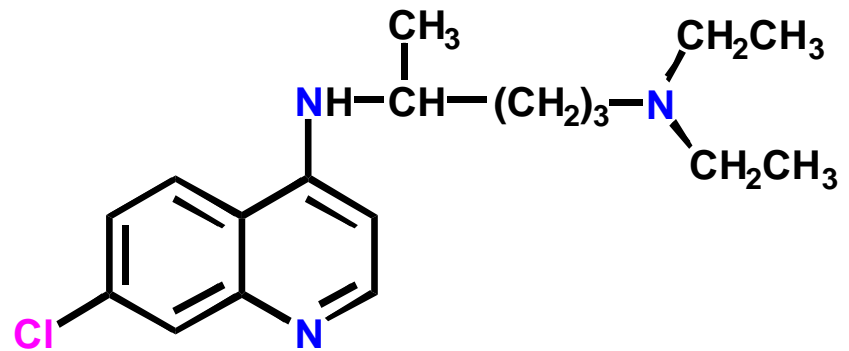
FÁRMACOS QUE AGEM NO DNA

Agentes Intercalantes

Exemplos – agentes antimalária



Quinina

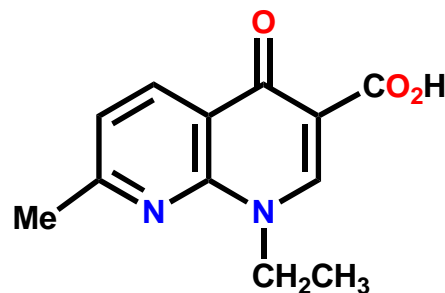


Cloroquina

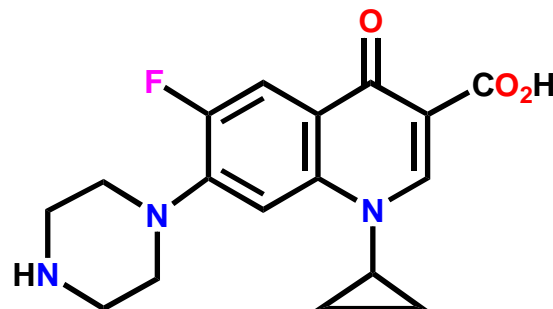
FÁRMACOS QUE AGEM NO DNA

Envenenadores de Topoisomerase – não intercalantes

Exemplos - Quinolonas e fluoroquinolonas



Nalidixic acid



Ciprofloxacin

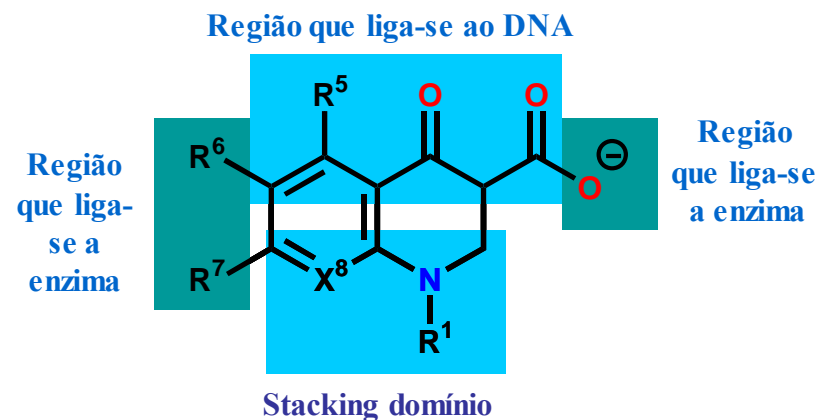
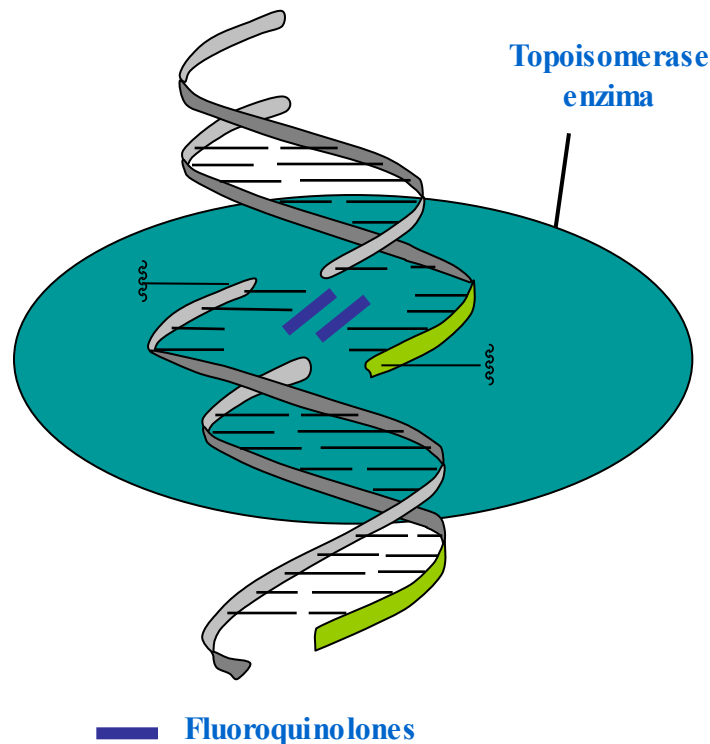
- Produtos sintéticos utilizados como agentes antibacterianos.
- Estabilizam o complexo formado entre o DNA bacteriano e topoisomerasas.
- Sítios ligantes são revelados quando as fitas de DNA são pinçadas pela topoisomerase.

Envenenadores distinguem-se de inibidores, pois a enzima continua funcionando. Porém, de forma alterada.

FÁRMACOS QUE AGEM NO DNA

Envenenadores de Topoisomerase – não intercalantes

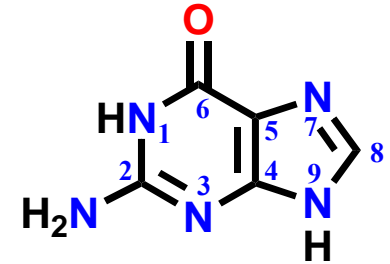
Exemplos - Quinolonas e fluoroquinolonas



- Quatro moléculas do fármaco ligam-se por interação do tipo stack no complexo ligante
- Ligação ao DNA e a enzima ocorre por ligações de hidrogênio e iônica.

FÁRMACOS QUE AGEM NO DNA

Agentes alquilantes



Guanina

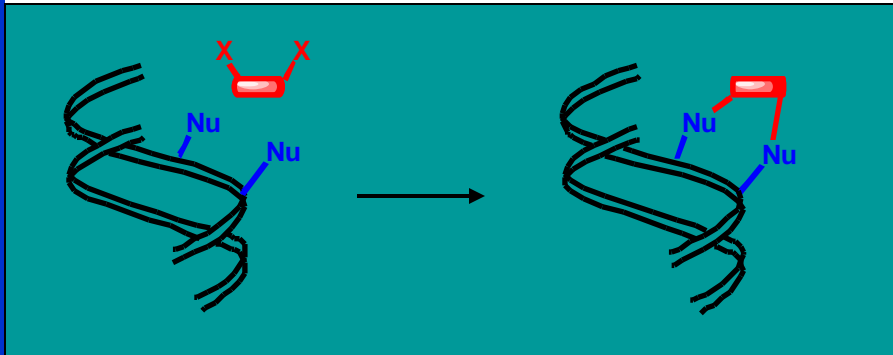
Apresentam grupos altamente eletrofílicos

- Formam ligações covalentes com grupos nucleofílicos no DNA (ex.: 7-N da guanina)
- Impedem replicação e transcrição
- Utilizados como agentes antineoplásicos
- Efeitos colaterais tóxicos (ex. : alquilação de proteínas)
- Quando dois grupos eletrofílicos estão presentes na molécula, estes podem formar ligações cruzadas do tipo inter-fitas e intra-fita
- Alquilação de bases nitrogenadas podem resultar em alteração na condificação de proteínas a serem formadas

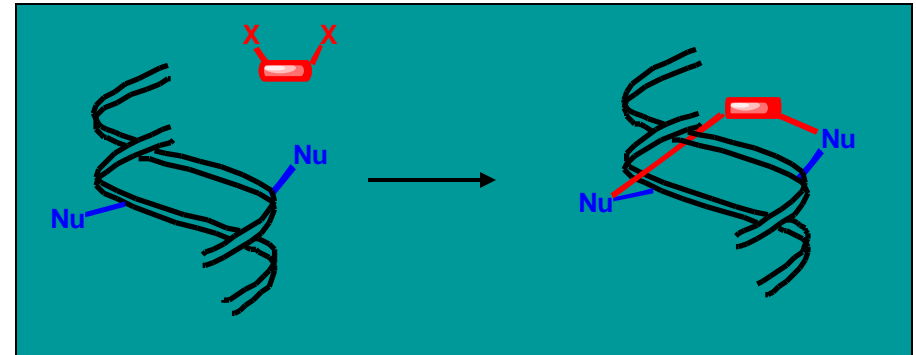
FÁRMACOS QUE AGEM NO DNA

Agentes alquilantes

Ligação cruzada



Ligação cruzada Intra-fita

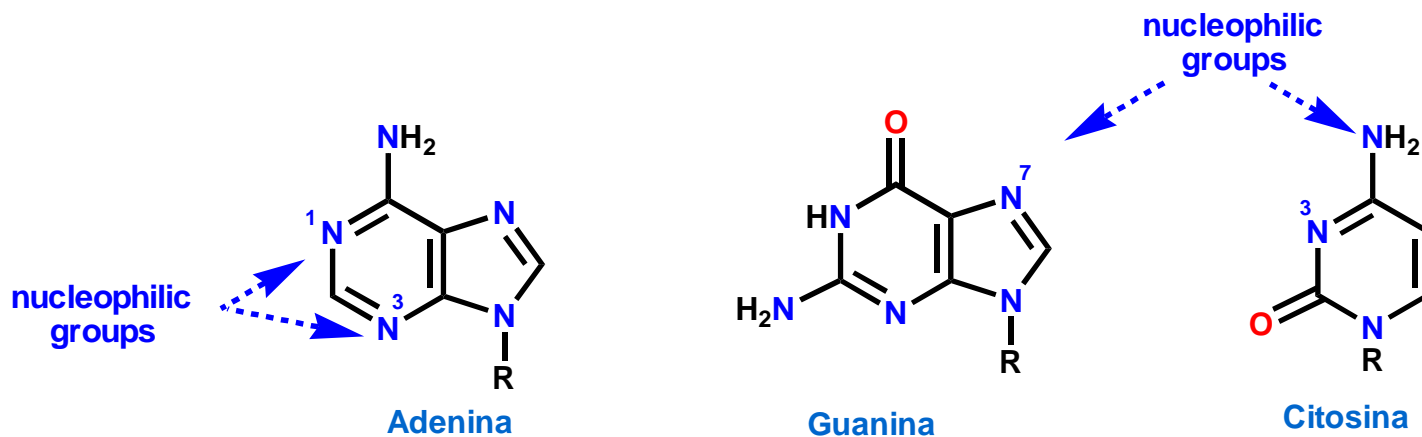


Ligação cruzada inter-fitas

FÁRMACOS QUE AGEM NO DNA

Agentes Alquilantes

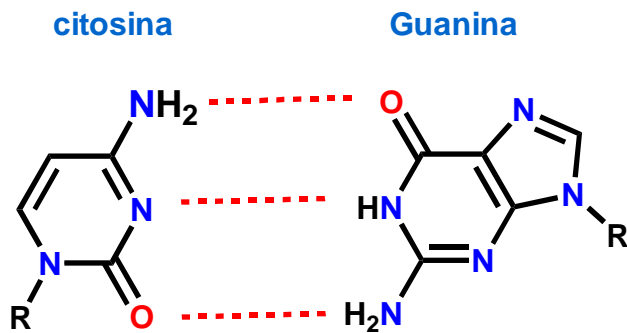
Grupos nucleofílicos presentes em bases nitrogenadas



FÁRMACOS QUE AGEM NO DNA

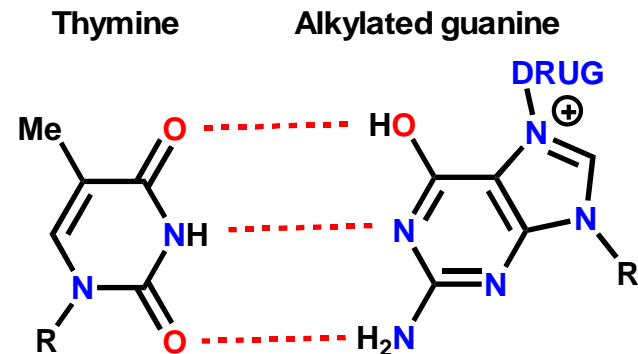
Agentes Alquilantes

Pareamento Normal



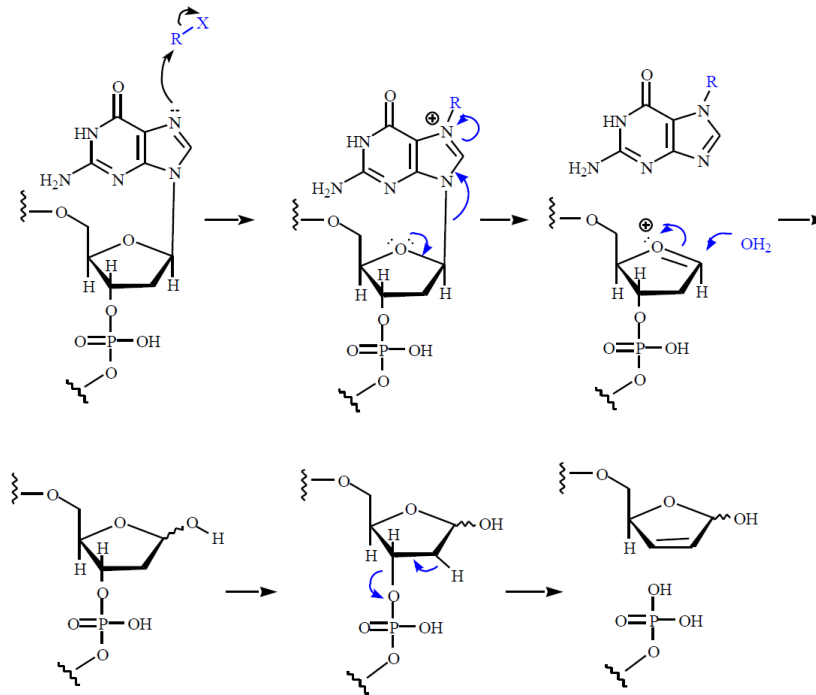
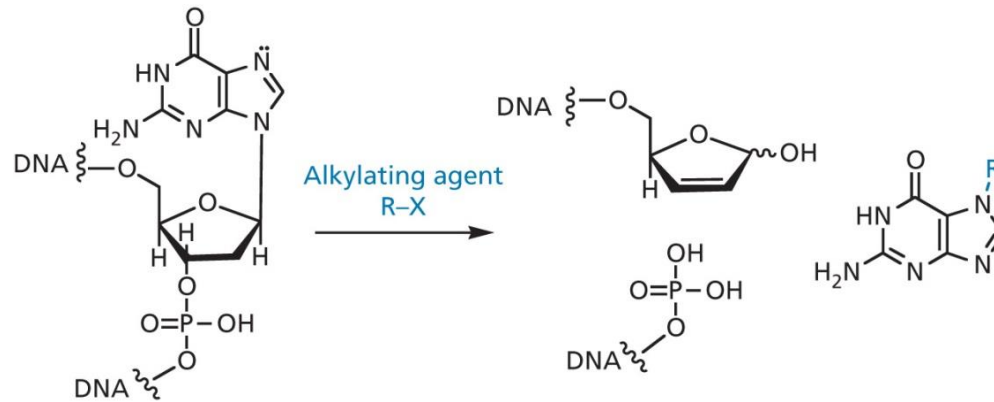
Guanina prefere a forma tautomérica ceto

Pareamento anormal resultante da alquilação das bases nitrogenadas



Pareamento anormal das bases. Guanina alquilada prefere sua forma tautomérica enol

Exercício: A estrutura abaixo corresponde a um importante agente antiviral. Sugira o modo de ação dessa droga e o mecanismo.

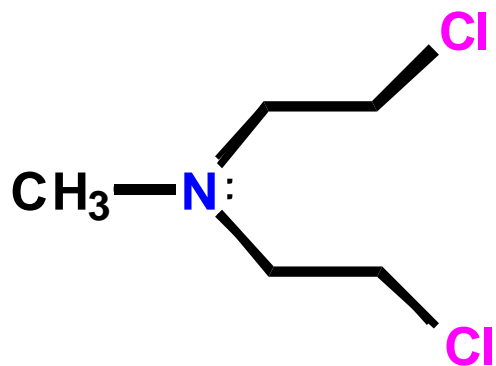


FÁRMACOS QUE AGEM NO DNA

Agentes Alquilantes

Exemplo

Clormetina (mostarda de nitrogênio). Obs.: seu análogo contendo enxofre foi utilizado como gás invenenador na I guerra mundial.

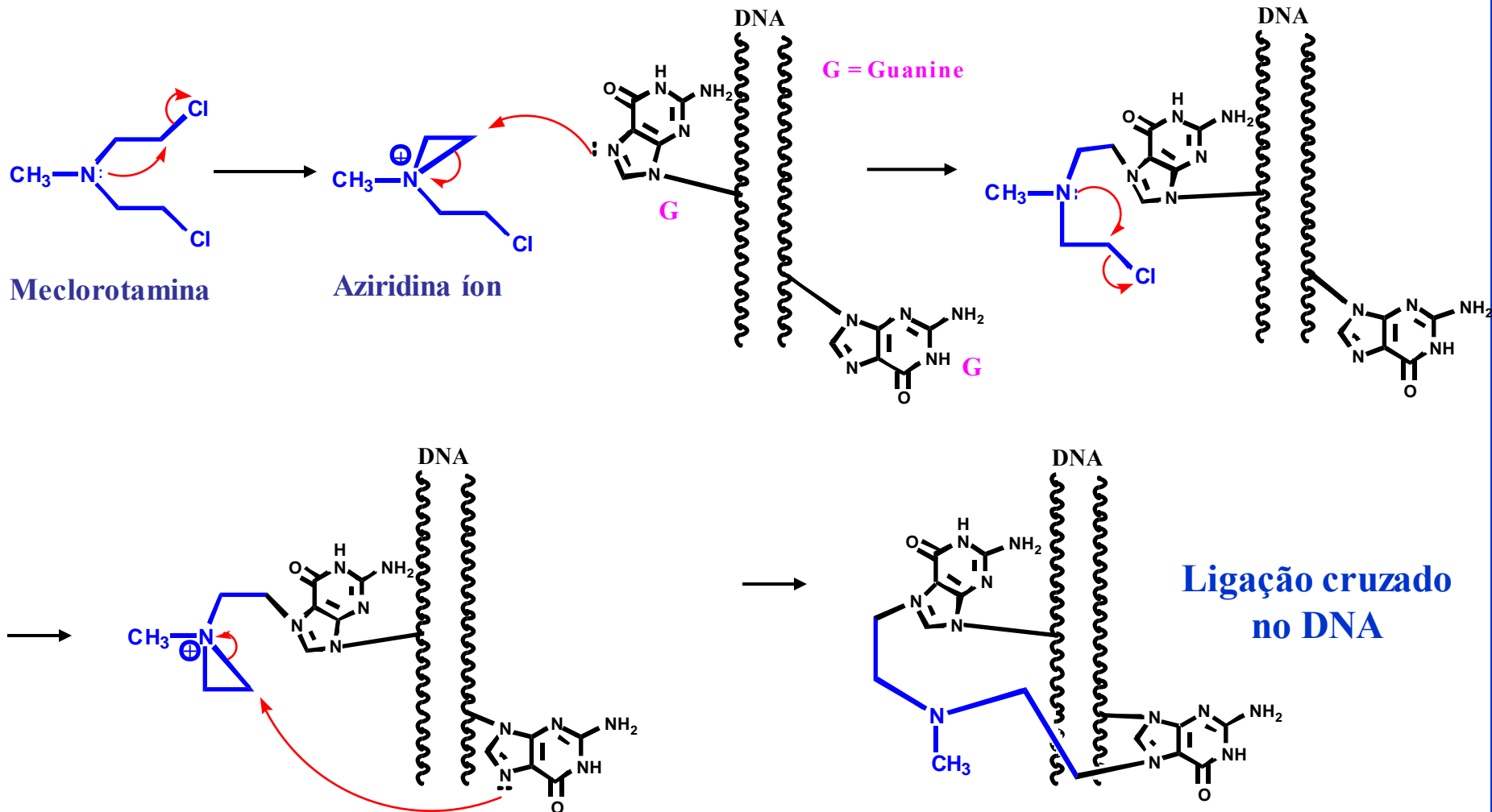


- Começou a ser utilizado clinicamente a partir de 1942
- Causa ligações cruzadas intra-fita e inter-fitas
- Previne replicação
- Mono-alkilação da guanina também é possível
- Análogos apresentando melhores propriedades farmacocinéticas ainda vem sendo preparados

FÁRMACOS QUE AGEM NO DNA

Agentes Alquilantes

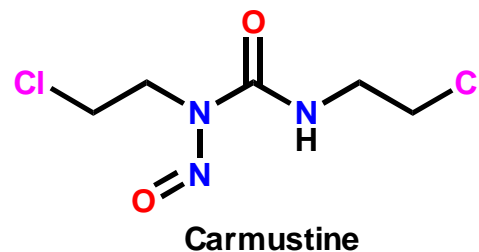
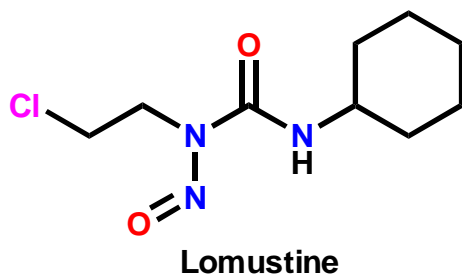
Mecanismo



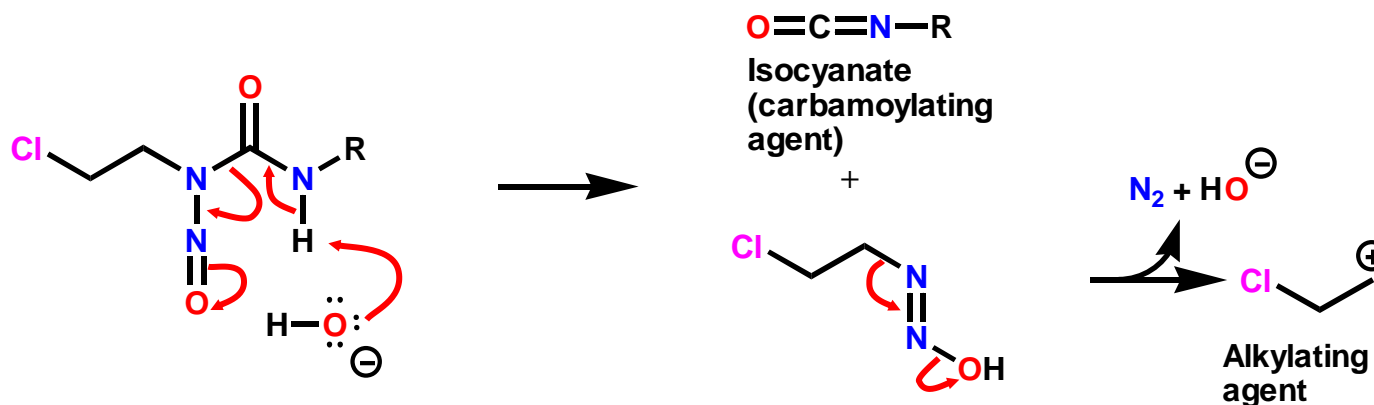
FÁRMACOS QUE AGEM NO DNA

Agentes alquilantes

Exemplo - Nitrosoureas



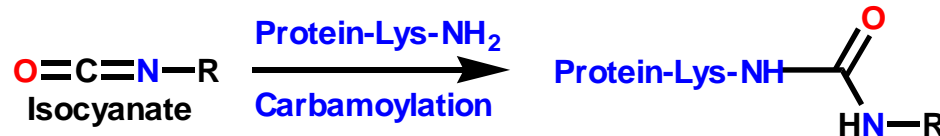
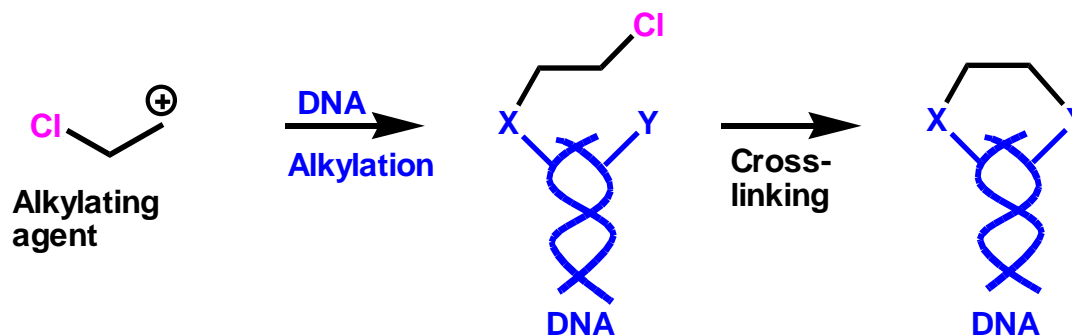
Decompõem no corpo para formar o agente alquilante e um agente carbamoylante.



FÁRMACOS QUE AGEM NO DNA

Agentes alquilantes

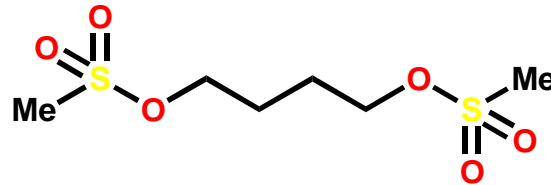
Exemplo - Nitrosoureas



- Agentes alquilantes causam ligação cruzada inter-fitas
- Ligação cruzada ocorre entre G-G or G-C
- Agente carbamoilante reagem com resíduos de lisina nas proteínas
- Podem interagir com enzimas de reparação inativando o DNA que possuem lisina

FÁRMACOS QUE AGEM NO DNA

Agentes alquilantes

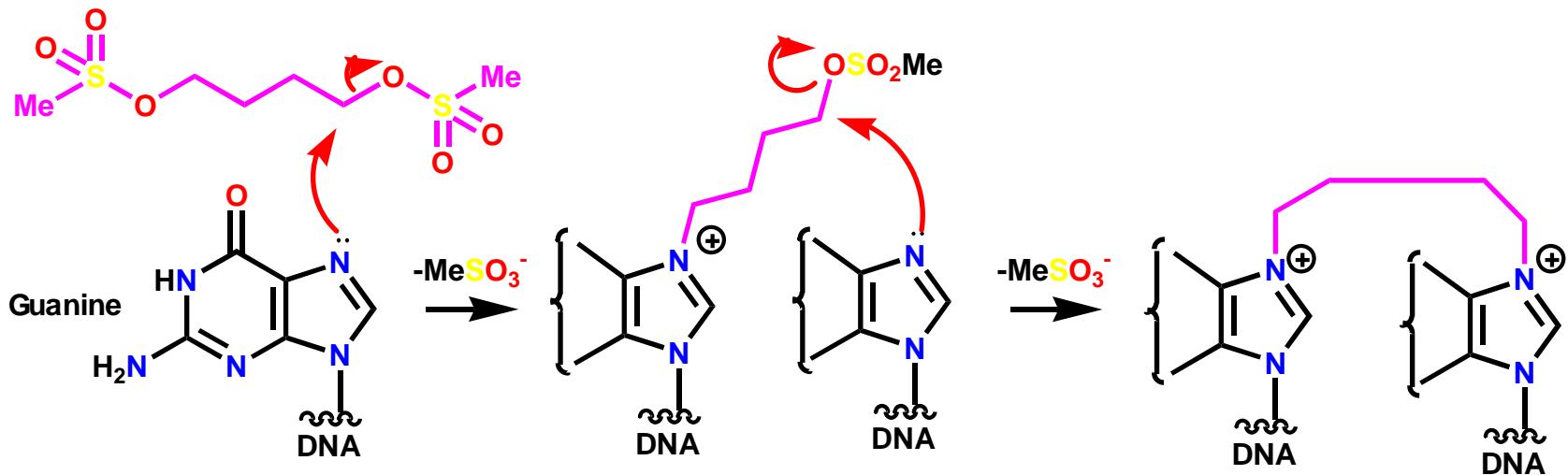


Busulfan

Molécula sintética utilizada como agente anti-cancer

Causa ligação cruzada entre-fitas

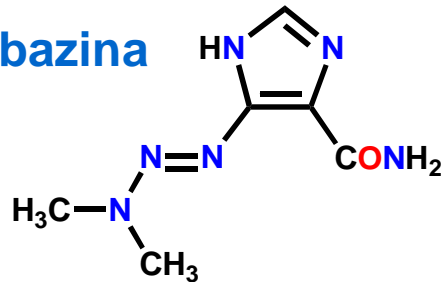
Mecanismo



FÁRMACOS QUE AGEM NO DNA

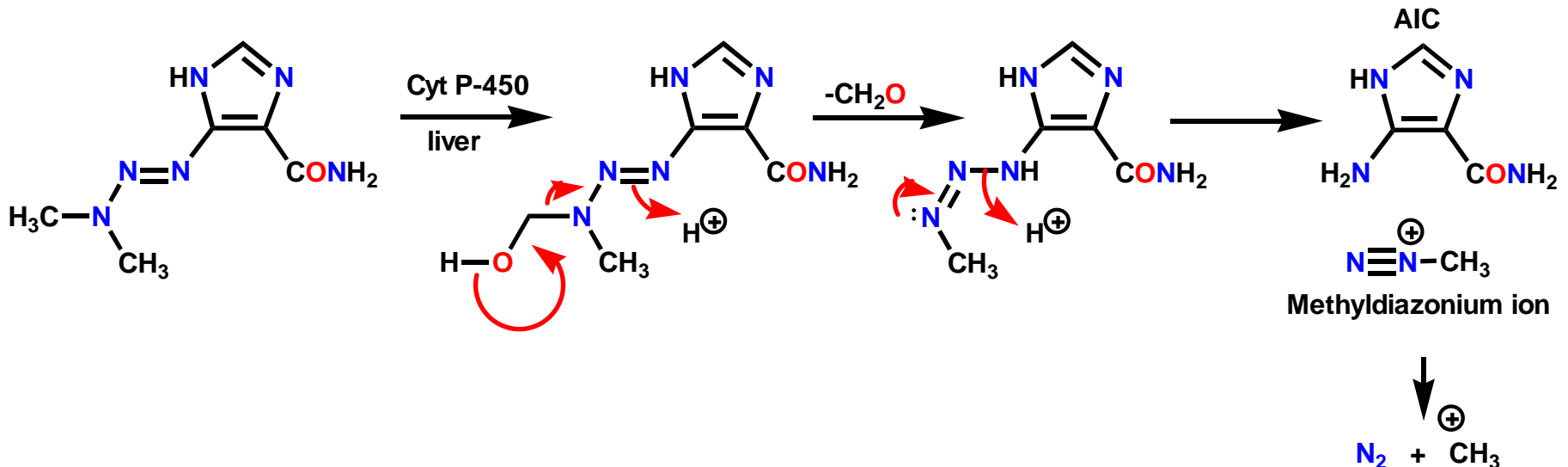
Agentes alquilantes

Dacarbazina



- Pró-fármaco ativado por demetilação no fígado (citocromo P450)
- Decompõem-se para formar um íon metildiazônio com perda de formaldeído
- Alquila grupos guanina

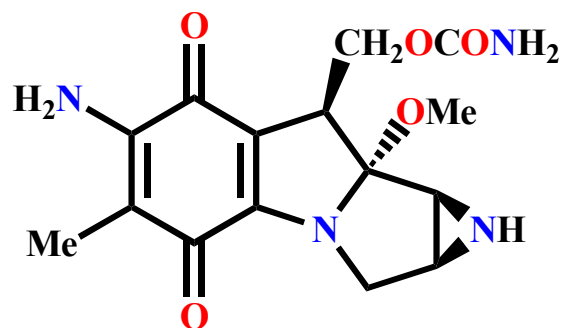
Mecanismo



FÁRMACOS QUE AGEM NO DNA

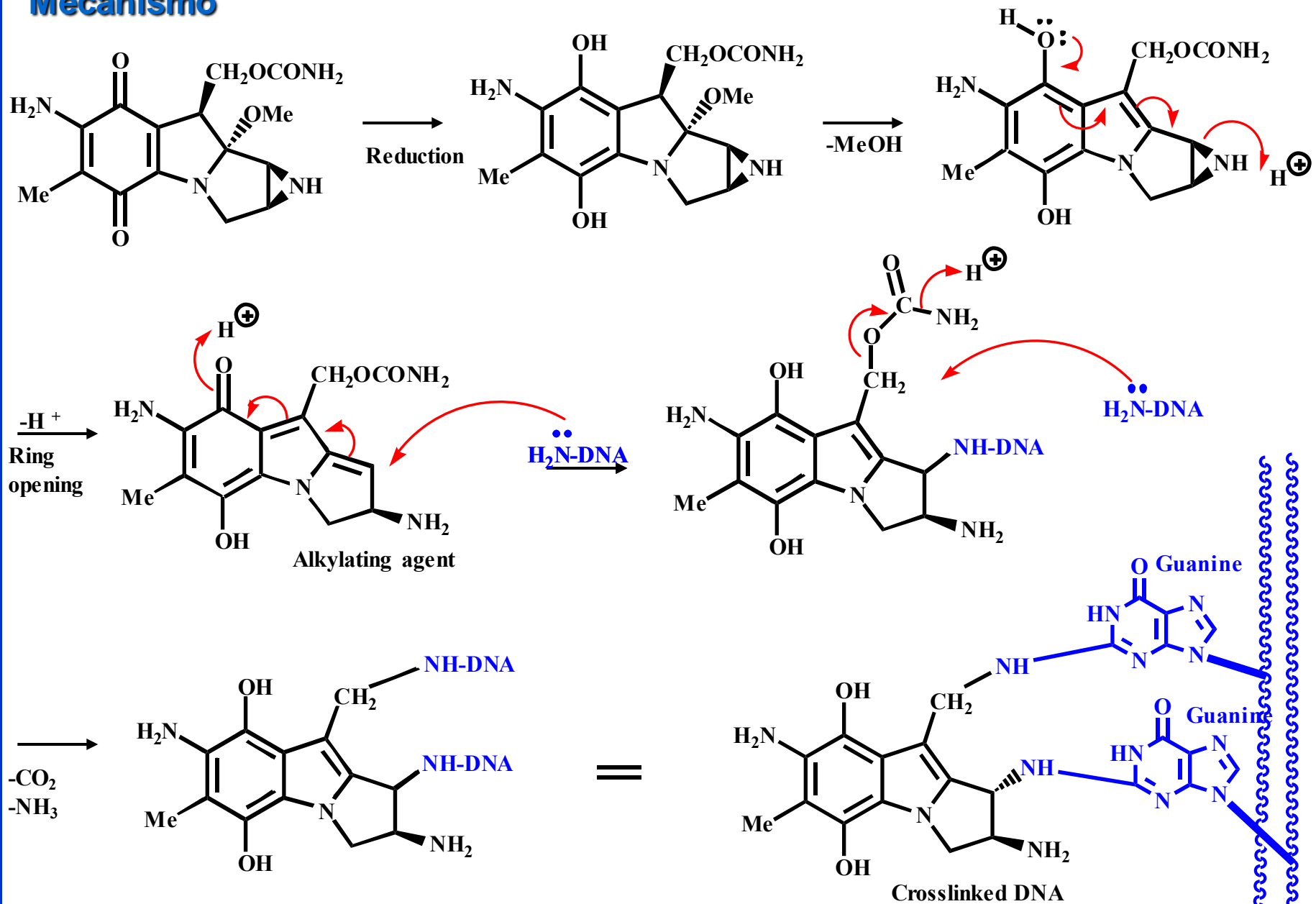
Agentes alquilantes

Exemplo - Mitomicina C



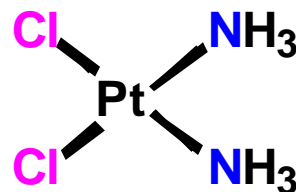
- ◆ Pró-fármaco é ativado no corpo formando um agente alquilante.
- ◆ Um dos fármacos anti-câncer mais tóxicos ainda em uso clínico.
- ◆ Primeira etapa do mecanismo de ação envolve uma redução. Assim, foi postulado que esse fármaco seria mais efetivo frente a tumores em ambientes deficientes em oxigênio como o centro de massas tumorais sólidas.

Mecanismo



FÁRMACOS QUE AGEM NO DNA

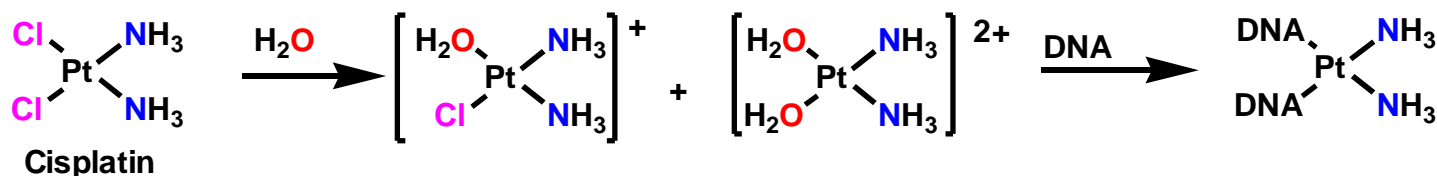
Agentes metalantes



Cisplatina

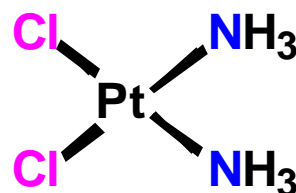
Molécula neutra inativa age como pró-fármaco

- Platina liga-se covalentemente aos cloro substituintes (complexação)
- Moléculas de amônia agem como ligantes
- É ativada em células com baixa concentração de íon cloro
- Substituintes cloro são trocados por moléculas neutras de água
- Produção de espécies carregadas positivamente



FÁRMACOS QUE AGEM NO DNA

Agentes metalantes

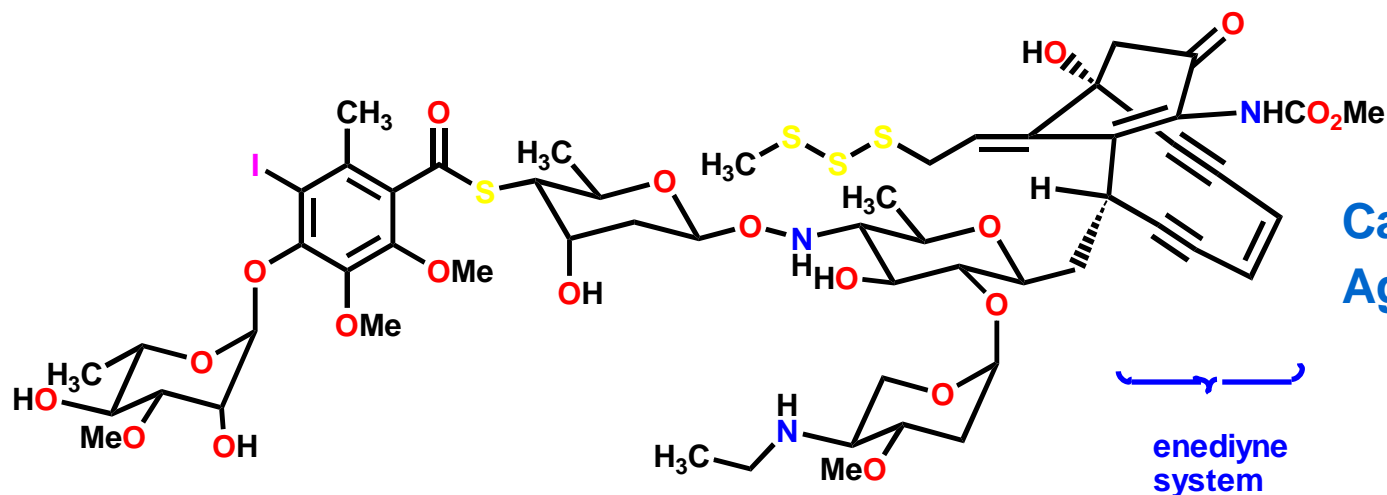


Cisplatina

- Ligam-se ao DNA em regiões ricas em unidades guanina
- Ligações do tipo intra-fita são formadas preferencialmente as ligações do tipo inter-fitas
- Desenrolando a dupla hélice do DNA
- Inibe a etapa de transcrição

FÁRMACOS QUE AGEM NO DNA

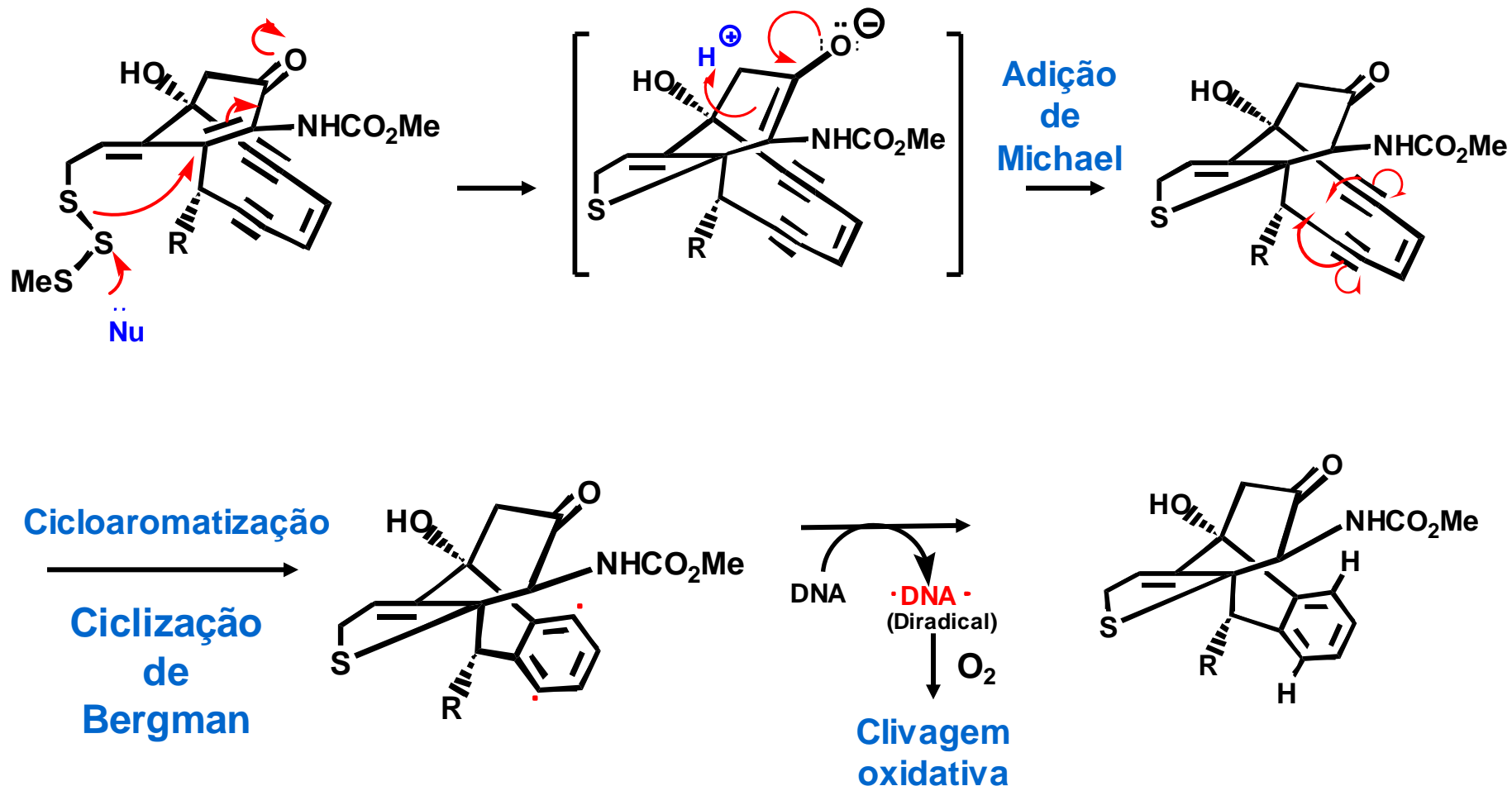
Clivadores de Cadeia



- Gera DNA diradicalar
- DNA diradicalar reage com oxigênio
- Resulta no corte de cadeia

FÁRMACOS QUE AGEM NO DNA

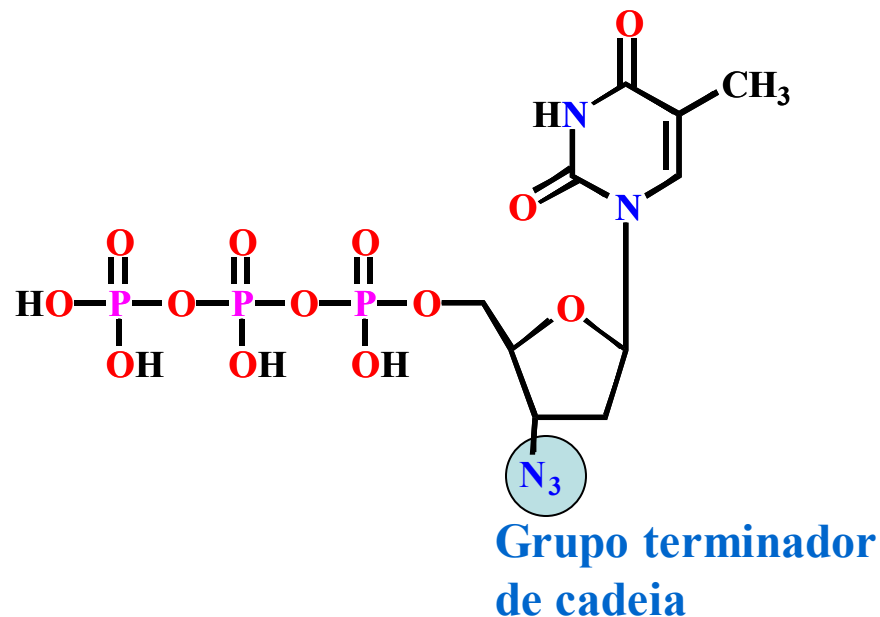
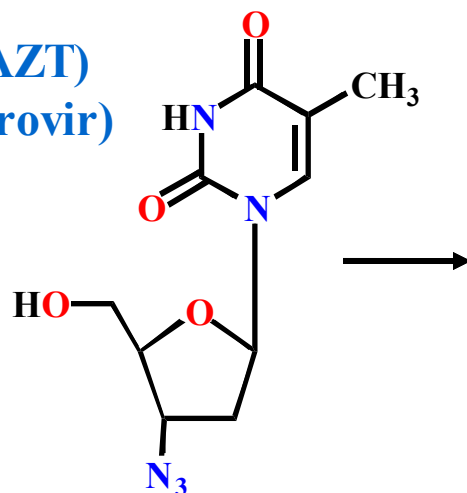
Clivadores de Cadeia Mecanismo



FÁRMACOS QUE AGEM NO DNA

Finalizadores de Cadeia

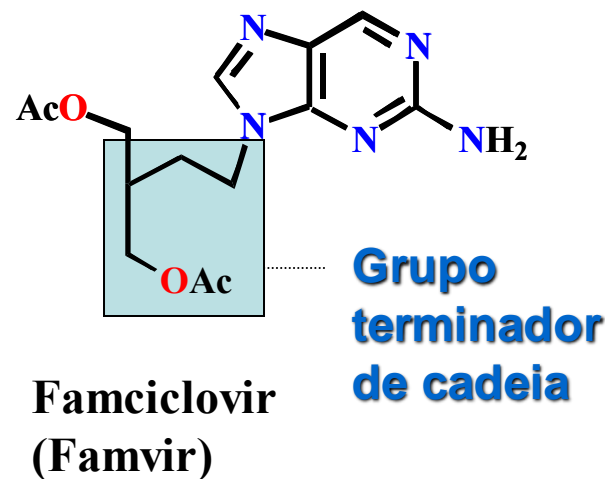
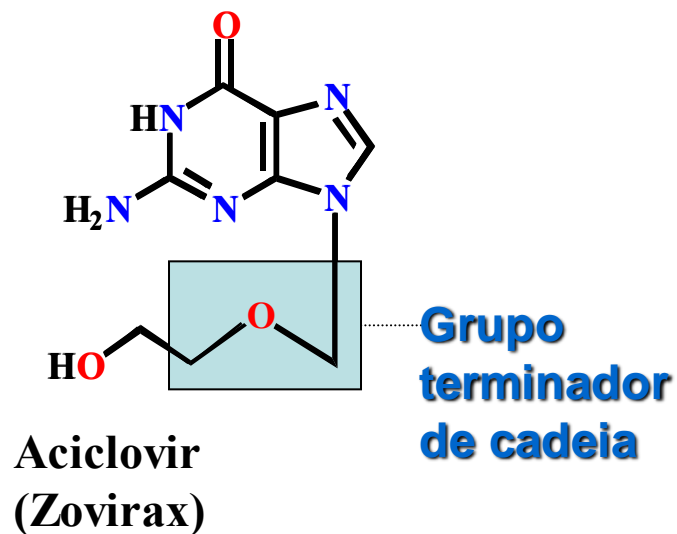
Azidotimidina (AZT)
(Zidovudina; Retrovir)



- Azidotimidina (AZT) é um pró-fármaco utilizada no tratamento de HIV
- AZT é fosforilado para o respectivo trifosfato no corpo
- Trifosfato possui dois mecanismos de ação:
 - inibição de uma enzima viral (transcriptase reversa)
 - adiciona-se ao DNA que está sendo formado interrompendo o processo

FÁRMACOS QUE AGEM NO DNA

Finalizadores de Cadeia

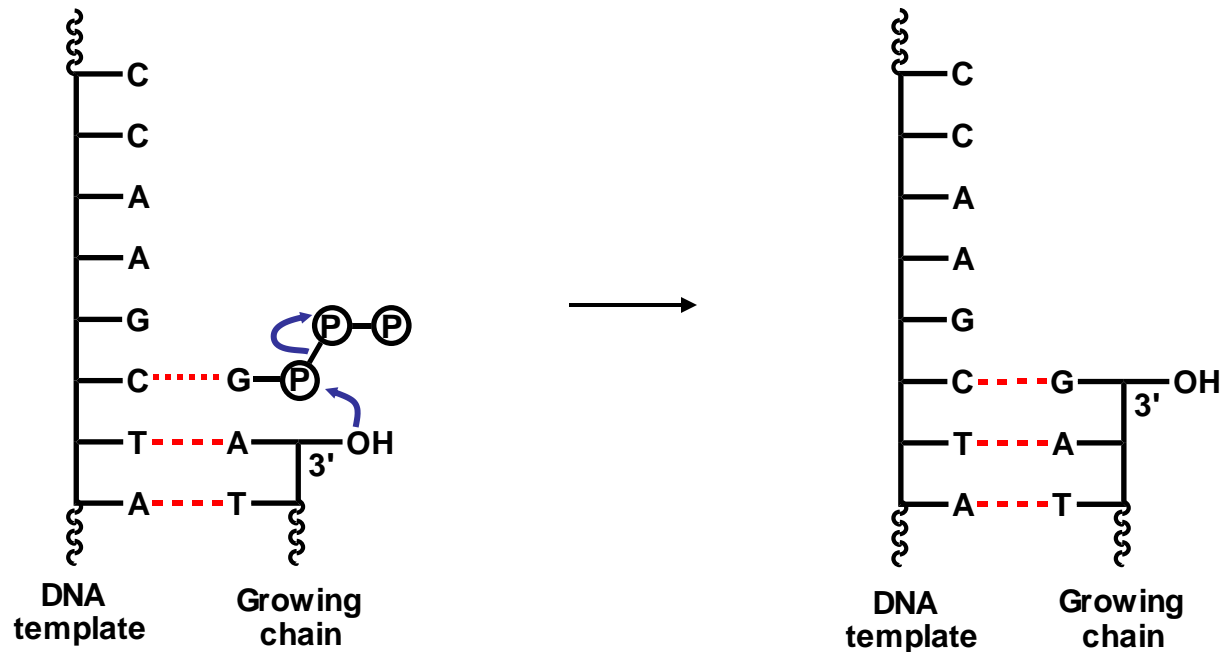


- Pró-fármaco utilizado como agente antiviral
- Apresenta o mesmo mecanismo de ação do AZT
- Utilizado também para herpes humano (simplex e shingles)

FÁRMACOS QUE AGEM NO DNA

Finalizadores de Cadeia

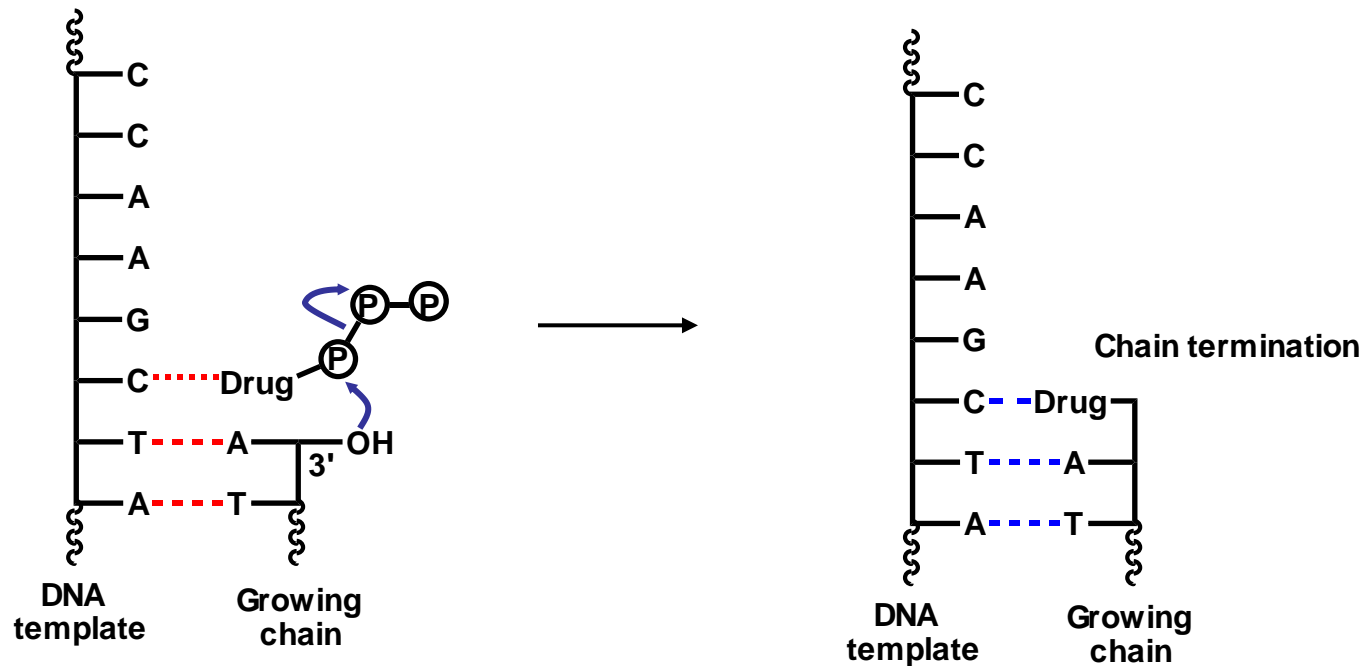
a) Replicação Normal



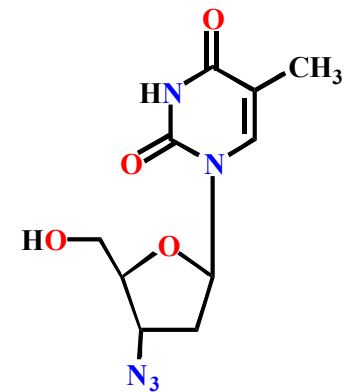
FÁRMACOS QUE AGEM NO DNA

Finalizadores de Cadeia

b) Terminador de cadeia



Qual o mecanismo de ação do AZT?



FÁRMACOS QUE AGEM NO DNA

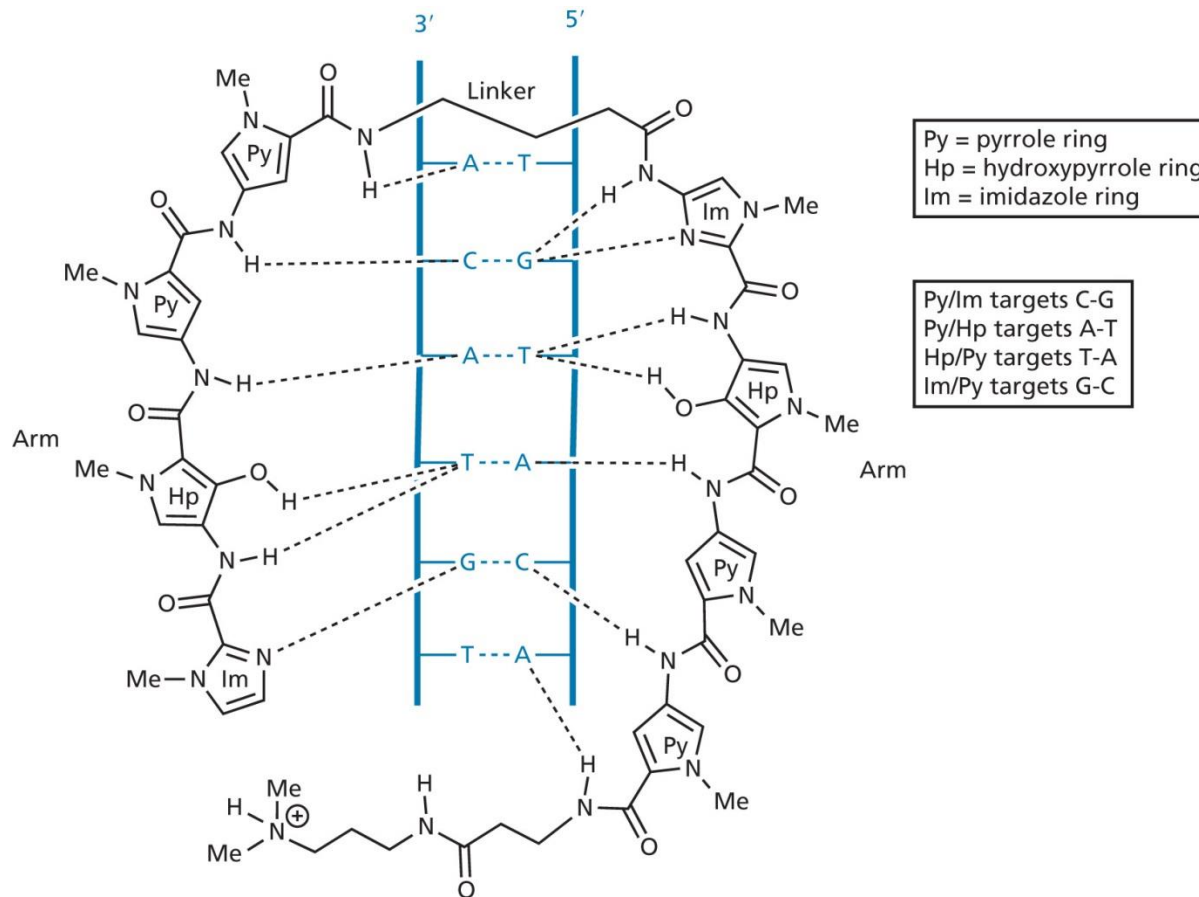
Controle de Transcrição do gene

- Planejamento sintético de moléculas capazes de controlar a transcrição genética
- Moléculas capazes de reconhecerem e ligarem-se a pares de bases específicas
- Poliamidas de Hairpin apresentam heterocíclonitrogenados que são capazes de se ligar ao sulco menor do DNA
- Ligações ocorrem entre ligações amida e heterocíclonitrogenados
- O padrão utilizado nos heterocíclonitrogenados permite o reconhecimento de pareamentos específicos de bases nitrogenadas
- Impede a etapa de transcrição genética (cópias das fitas de DNA)
- Planejado para ligar-se a algum elemento regulatório de um gene

FÁRMACOS QUE AGEM NO DNA

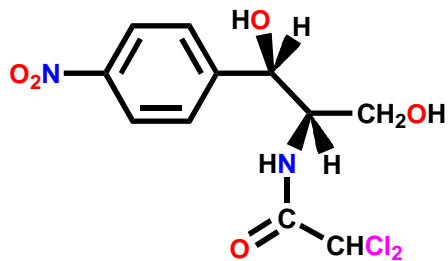
Controle de Transcrição do gene

Poliamida sintética capaz de reconhecer e ligar-se a sequências específicas de pares de ácidos nucléicos.

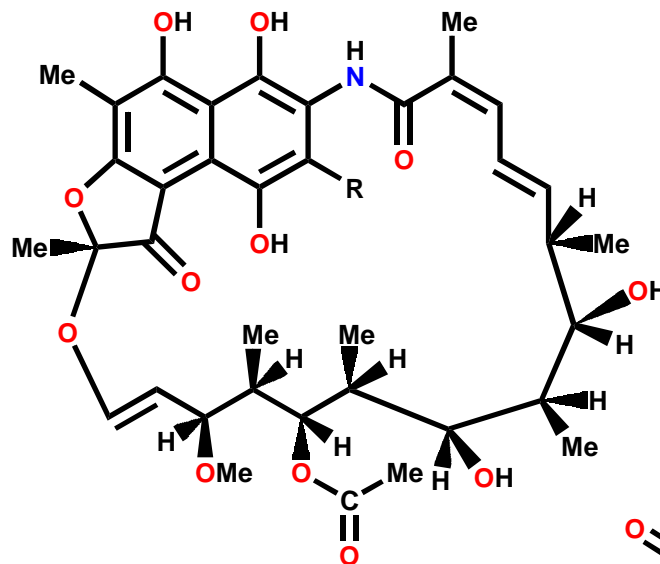


DROGAS QUE AGEM NO rRNA

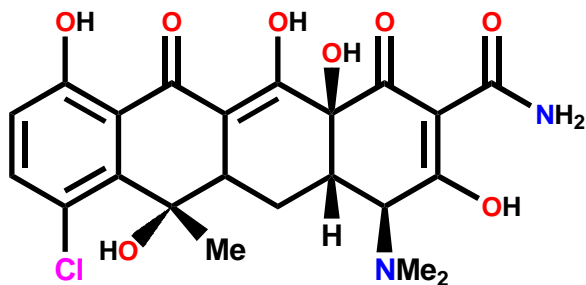
Antibióticos: impedem a formação da parede celular impedindo a etapa de translação.



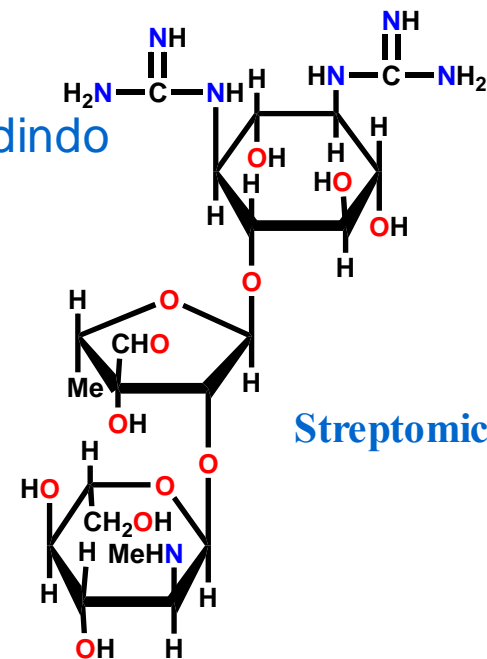
Cloramfenicol
(vs typhoid)



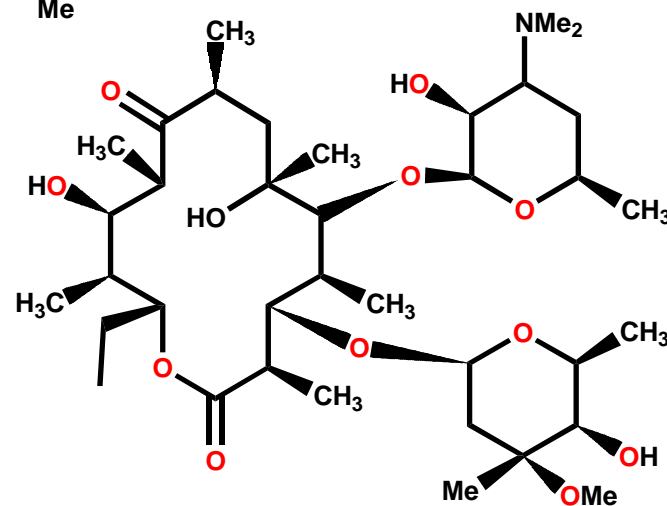
Rifamicinas



Clortetraciclina
(Aureomycin)



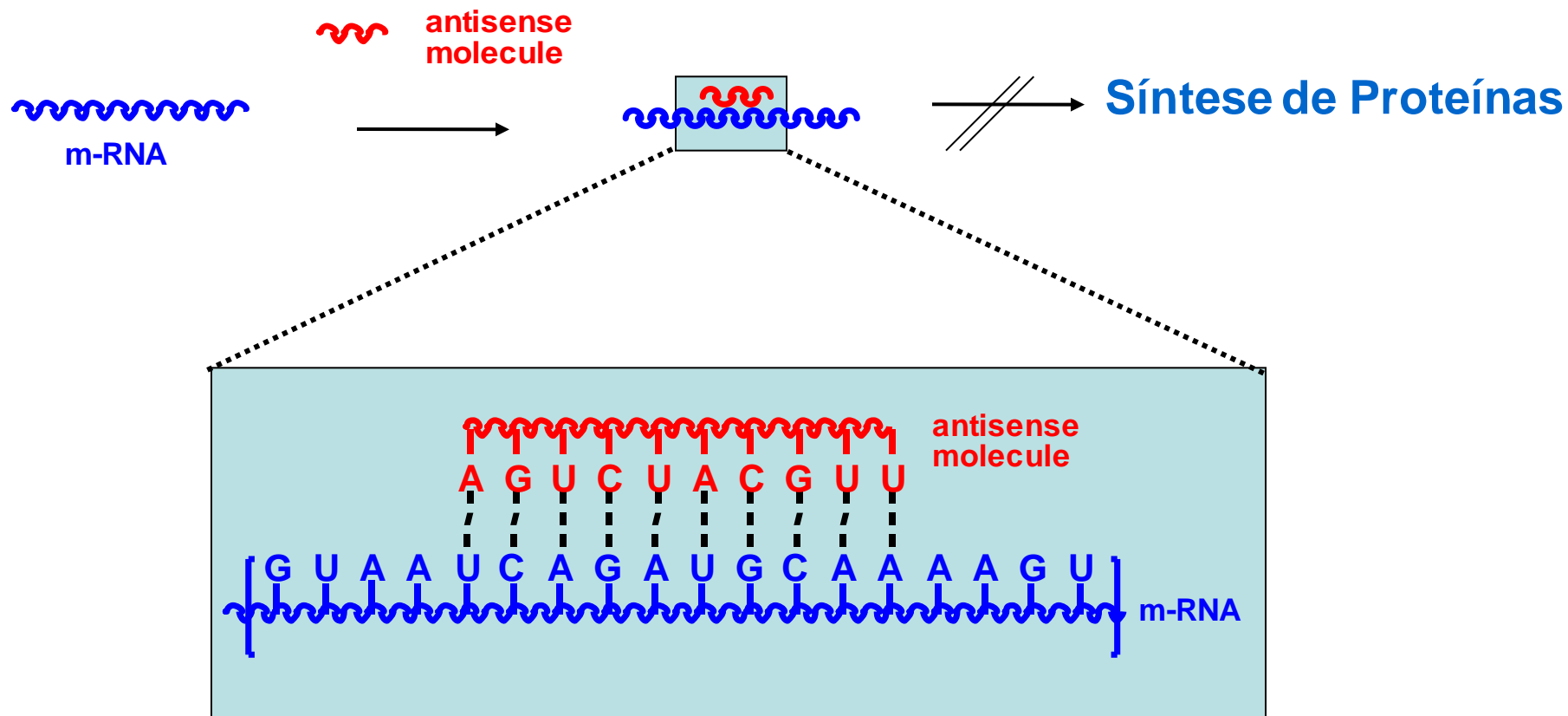
Streptomicina



Eritromicina

DROGAS QUE AGEM NO mRNA

Terapia Antisense



Oligonucleotídeos são sintetizados para ligarem-se a uma região específica do mRNA. A seção que o oligonucleotídeo se liga no mRNA age como uma barreira impedindo a etapa de translação para geração de proteínas.

DROGAS QUE AGEM NO mRNA

Terapia Antisenso

Vantagens

- Possui o mesmo efeito que um inibidor enzimático e um antagonista de um receptor.
- Altamente específico. Estatisticamente impossível encontrar duas seções de mRNA iguais contendo ao menos 17 nucleotídeos
- Necessita de baixas doses comparado a inibidores ou antagonistas visto que uma molécula de mRNA sintetiza várias cópias da mesma proteína
- Potencialmente menos efeitos colaterais

Desvantagens

- Seções do mRNA a serem utilizadas como alvo precisam ser cuidadosamente identificadas
- Instabilidade e polaridade de oligonucleotídeos (farmacocinética AMDE)
- Tempo de meia vida curto para oligonucleotídeos e baixa absorção devido a dificuldade de atravessar membranas celulares

DROGAS QUE AGEM NO mRNA

Terapia Antisense

Alguns fármacos que funcionam a partir de terapia antisense já encontram-se aprovadas no mercado.

Por exemplo: fomivirsen (Vitravene - 1998). **5'-GCG TTT GCT CTT CTT CTT GCG-3'**. Tratamento de *Citomegalovirus retinitis* em pacientes imuno suprimidos (AIDS). Injeção ocular.

Também são considerados para o tratamento de distrofia muscular e β -thalassaemia (formação anormal de hemoglobina)

Exercício: Puromicina é um antibiótico que inibe a criação de proteínas. Quando a inibição ocorre, proteínas parcialmente construídas presentes no citoplasma são covalentemente ligadas a droga. Sugira um mecanismo para a inibição (ver Slide 27).

