

Acyklické nukleosidfosfonáty jsou samostatnou skupinou antivirotik, která účinně potlačují replikaci DNA virů a retrovirů. V klinické praxi se používají tenofovir (Viread®) k léčbě infekce virem HIV-1, adefovir (Hepsera®) k terapii hepatitidy B a cidofovir (Vistide®) k léčbě cytomegalovirové retinitidy u pacientů s AIDS [43]. V minulosti bylo zjištěno, že některé ANP jako např. tenofovir mají rovněž imunomodulační vlastnosti, které by mohly znamenat dodatečný protivirotický účinek. Tenofovir zvyšuje expresi NO, cytokinů TNF- α , IL-10 a chemokinů RANTES, MIP-1 [18, 42, 48].

V dalších experimentech jsme věnovali pozornost imunobiologickým účinkům nových derivátů ANP za podmínek *in vitro* u myších makrofágů a splenocytů, případně u lidských leukocytů. Nejdříve jsme věnovali pozornost sloučeninám odvozeným od adeninu nebo 2,6-diaminopurinu, které se liší přítomností fosfonometoxyetylové nebo fosfonometoxypropylové skupiny v poloze *N9* a typem substituce aminoskupiny v poloze *N6* heterocyklické báze. Zjistili jsme, že řada těchto sloučenin má schopnost zvýšit produkci NO, cytokinů TNF- α , IL-10 a chemokinů RANTES, MIP-1 [41].

Nově jsme ukázali, že ANP indukují expresi chemokinů MCP-1 a MCP-3, nikoliv však MCP-2 a MCP-5 [39]. K molekulám jejichž exprese nebyla působením vybraných ANP ovlivněna patřily IFN- γ , IFN- β , SDF-1 a chemokinové receptory CCR5 a CXCR4. Zvýšení produkce cytokinů TNF- α , IL-10 a chemokinů RANTES po aplikaci ANP bylo možné inhibovat antagonisty adenosinových receptorů [60]. Je možné se domnívat, že ANP jsou nespecifickými ligandy adenosinových receptorů [60]. Zkoumali jsme také vliv hydroxylovaných ANP odvozených od adeninu a 2,6-diaminopurinu a jejich *N6*-derivátů na sekreci cytokinů/chemokinů. Také tyto sloučeniny mají schopnost zvyšovat produkci NO, cytokinů TNF- α , IL-10 a chemokinů RANTES, MIP-1 (v menší míře než nehydroxylované ANP) [47]. Zvýšení exprese NO a cytokinů/chemokinů po aplikaci ANP bylo způsobeno aktivací transkripčního faktoru NF- κ B [39, 47]. Efekt ANP na produkci NO a cytokinů/chemokinů je závislý na dávce [39, 41, 47].

Nejúčinnější nehydroxylované *N6*-deriváty ANP zvyšují sekreci cytokinů/chemokinů několikanásobně více než tenofovir [41].

Nově testované ANP by mohly být nadějnými sloučeninami z hlediska dalšího vývoje virostatik. Experimentální nálezy dokumentují, že ANP mohou být považovány za antivirotika nové generace, která mají kromě přímých protivirotických účinků rovněž efekty imunomodulační.