

PROTIVIRUSNA ZDRAVILA

Mojca Kržan



Inštitut za farmakologijo in eksperimentalno toksikologijo,
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Zgodovina

- Antiseptiki, cepiva, antibiotiki
- 1960 prvi virostatiki (trial-and error)
- 1980 moderno obdobje

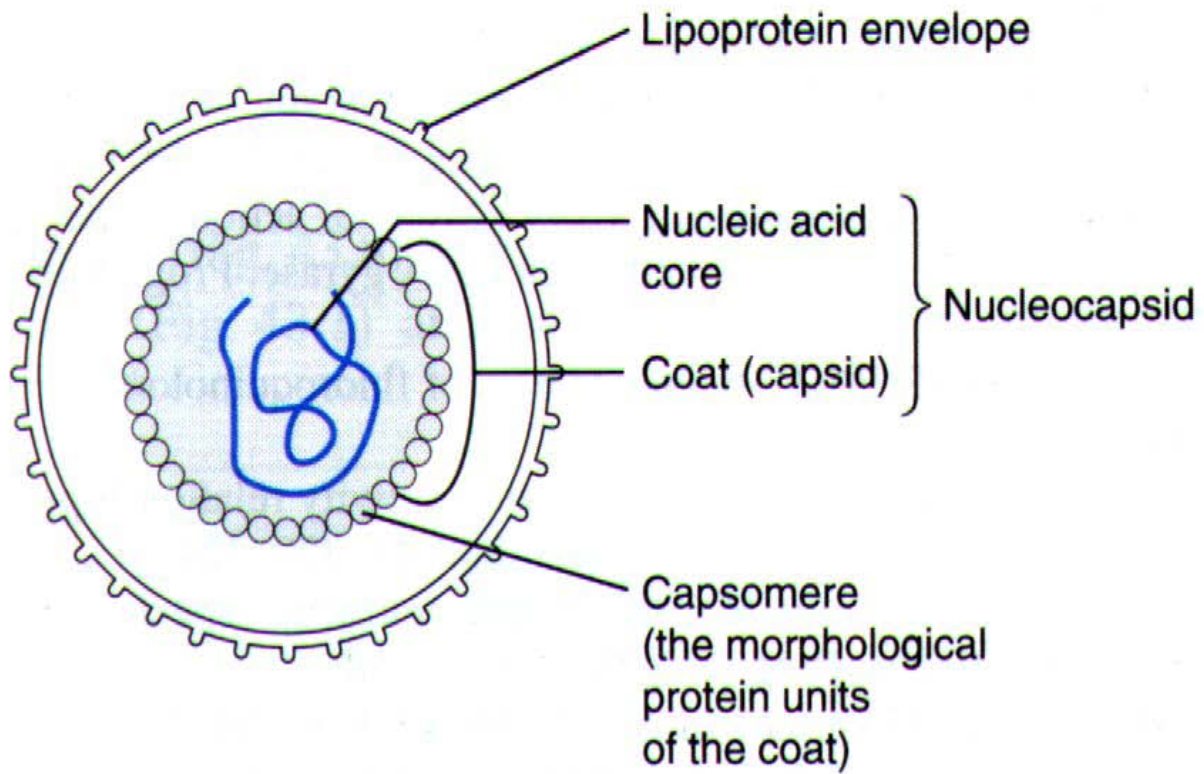
Virusne bolezni

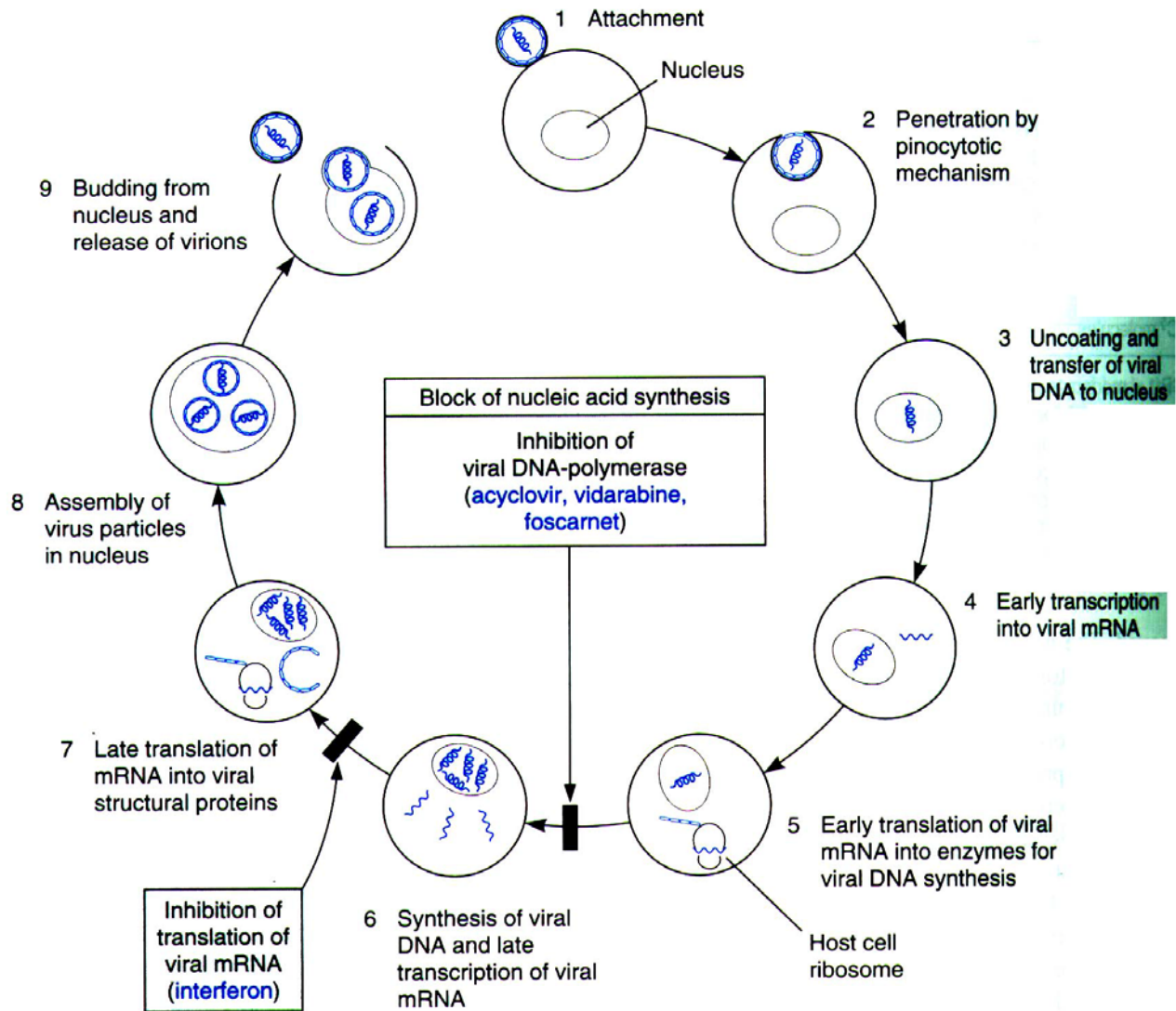
- Epidemije
- (5,7 milijona mrtvih na leto – ošpice)
- Cepiva

Pandemije

- [165-180](#): Antonijeva kuga, koze
- [541](#): Justinijanova kuga število žrtev: četrtnina prebivalstva
- [1300s](#): črna smrt – kuga število žrtev: tretjina prebivalstva
- [1732-1733](#): [influenca](#)
- [1775-1776](#): [influenca](#)
- [1847-1848](#): [influenca](#)
- [1857-1859](#): [influenca](#)
- [1889-1892](#): [influenca](#)

- [1918](#): ptičja gripa: Španska gripa: število žrtev 50 milijonov
- [1957-1958](#): ptičja gripa, Azijska gripa: število žrtev 1 milijon
- [1959](#)-sedaj: [AIDS](#)
- [1968-1969](#): ptičja gripa, Hong-Kongška gripa
- [2002-2003](#): [SARS](#): 10.000





Zdravila, ki delujejo proti virusom

- Virocidi
- Virostatiki
- Imunomodulatorji



Faze replikacije virusa – možne tarče za delovanje zdravil

- Vstop v celico: pritrditev, penetracija
- Slačenje virusa: sproščanje virusnega genoma
- Transkripcija virusnega genoma: mRNA, replikacija



Faze replikacije virusa – možne tarče za delovanje zdravil 2

- Translacija virusnih proteinov
 - Translacija regulatornih proteinov
 - Translacija strukturnih proteinov
- Posttranslacijske modifikacije
 - Cepitev proteinov, glikozilacija, miristoilacija
- “Montaža” komponent viriona
- Sproščanje virusa iz gostiteljeve celice



Razdelitev virostatikov

- Zdravila proti virusu herpesa
(HS-1, HS-2, VZV, EBV, CMV)
- Zdravila proti virusu influence
- Zdravila proti virusu hepatitisa
- Zdravila proti retrovirusom



Gripa

- Epidemije pogoji (hladno vreme, nova antigenska varianta virusa)
- Povzročitelj: virusi influenze A, B, C, RSV
- influenza A Hongkong 68H3N2
- Smrtnost:1%



Gripa-2

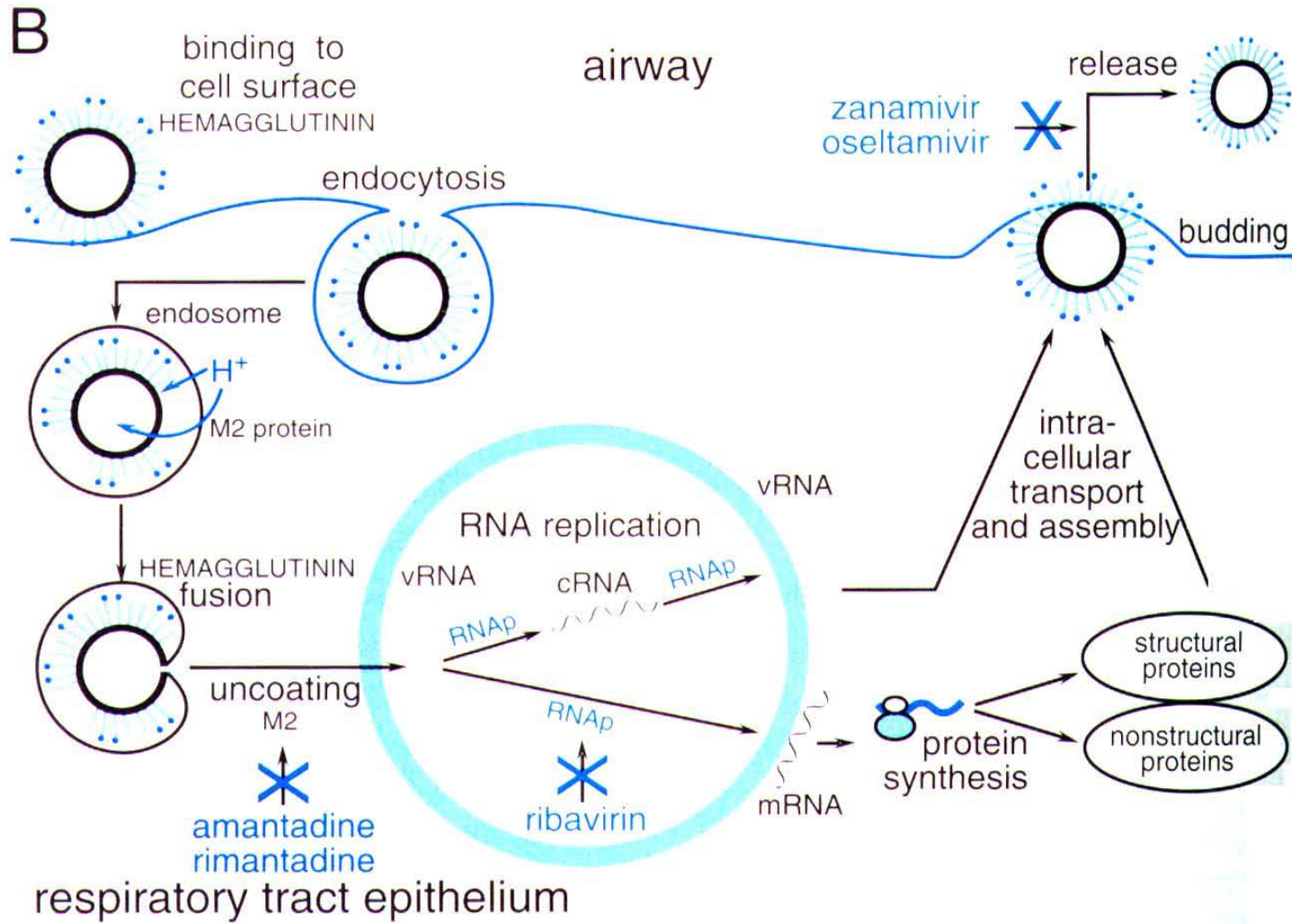
- Prenos: kapljičen
- Inkubacija: 1-3 dni
- Patogeneza: replikacija virusa v migetalčnih epitelijskih celicah dihal (cikel traja 4-6h)
- Sistemski znaki se pojavijo, ko virus vstopi v kri (mrazenje, mrzlica, glavobol, bolečie v mišicah in sklepih, očeh, hripavost, kašelj)
- Trajanje bolezni: do 1 tedna, lahko dvofazen potek
- Zdravljenje: simptomatsko



Zdravila proti virusu influence

- Virus influenze A, B
- RNA virus (ortomikso)
- Zdravila: amantadin, rimantadin, zanamivir, oseltamivir





Amantadin (Symetrel), rimantadin

- Virus influenze A
- inhibicija M2 proteina
- Inhibirata replikacijo virusa influenze A (slačenje virusa) in vplivata na “viral assembly”
- Zdravljenje in preventiva (70-90%), če se zdravljenje začne pred ali takoj po stiku z virusom
- Skrajša čas in zmanjša simptome
- Lahko se ga da hkrati s cepivom! (2 tedna)

Neželeni učinki: Blage GIT in CNS motnje.



Amantadin (Symetrel), rimantadin-2

- FK: amantatidin gre, rimantadin pa ne skozi BBB. Amantadin se ne, rimantadin se metabolizira. Amantadin se akumulira pri odpovedi ledvic.
 - Neželeni učinki amantadin: Blage GIT in CNS motnje (zaspanost, omotičnost, ataksija, halucinacije, krči). Rimantadin: blažji neželeni učinki.
 - Embriopatije pri podganah.
- Rezistenca in navzkrižna rezistenca.



Zanamivir (Relenza), oseltamivir (Tamiflu)

- Analoga sialične kisline
- Inhibirata nevraminidazo
- Virus influence A in B
- Cepljenje ni kontraindikacija za uporabo
- FK: oseltamivir je prozdravilo, zanamivir se aplicira intranazalno. Izločata se z urinom.
- KI: zanamivir (lahko povzroči bronhospazem)
- Neželeni učinki: Blage GIT motnje (oseltamivir) .



Razdelitev virostatikov

- Zdravila proti virusu herpesa
(HS-1, HS-2, VZV, EBV, CMV)
- Zdravila proti virusu influence
- Zdravila proti virusu hepatitisa
- Zdravila proti retrovirusom



Infekcije z virusom herpesa

- Herpes virus tip 1 in tip 2
- DNA virus
- Malo mutira, doživljenjsko bivanje v gostitelju
- Morfološko spreminja celice (ca.)
- Prenos: slina (HSV-1), izločki spolnih organov (HSV-2)
- Inkubacija: 2 – 20 dni
- Napada tkiva ektodermalnega izvora
- Bolezen: 90% klinično nema, herpes labialis, gingivostomatitis, herpes genitalis, očesne spremembe, herpetični encefalitis

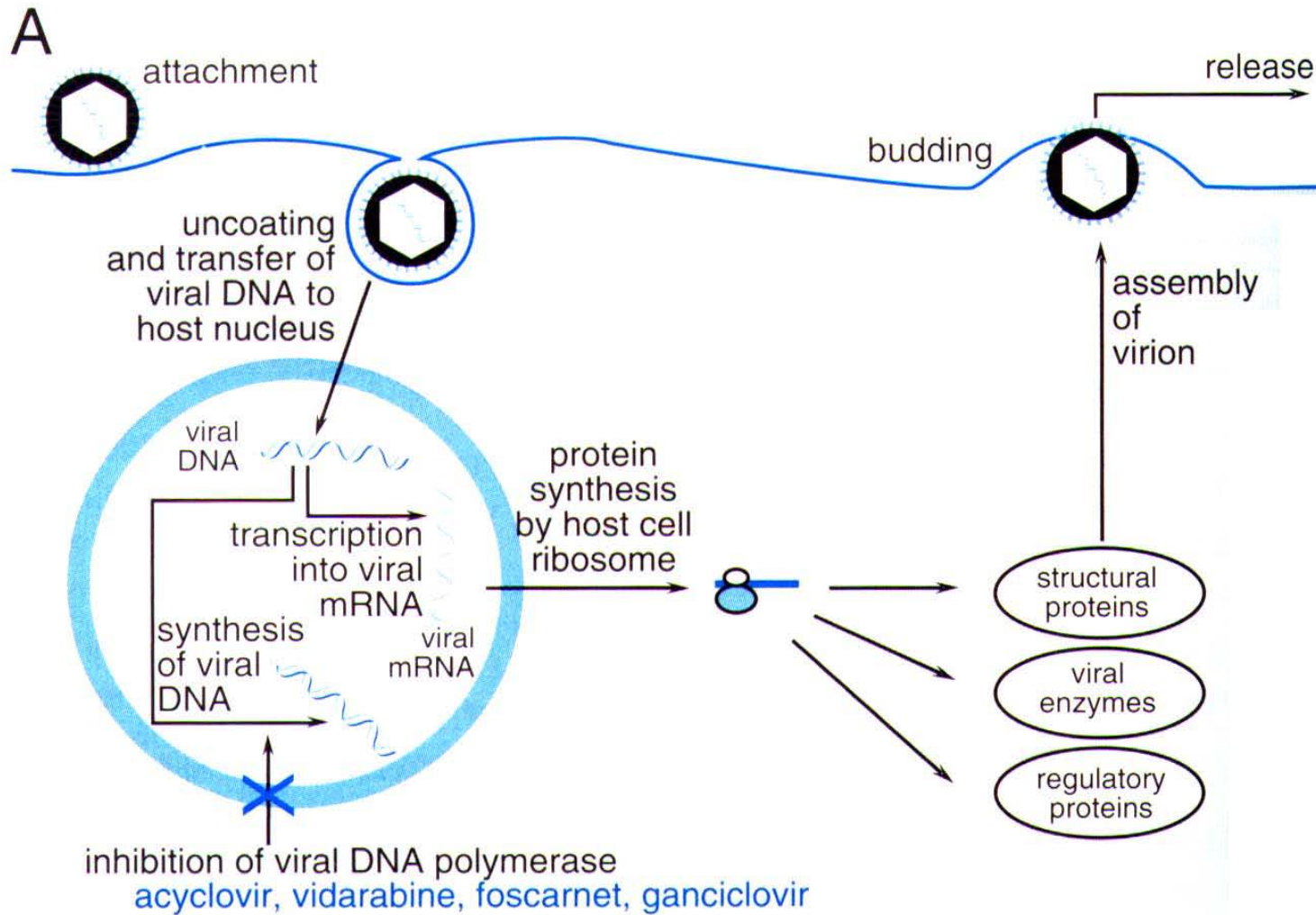


Zdravila proti virusu herpesa

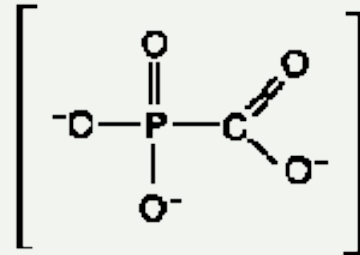
Nukleozidi, pirofosfati (foskarnet), alkohol (dokonazol), protismiselni oligonukleotidi (fomivirsen)

- Zdravila: aciklovir, cidofovir, dokosanol, famciklovir, foskarnet, fomivirsen, ganciklovir, iodoksiuridin, penciklovir, trifluridin, valaciklovir, vidarabin

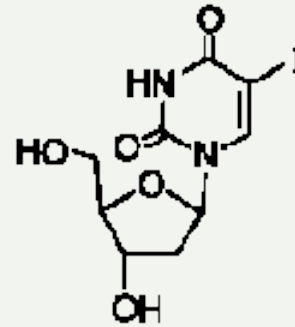




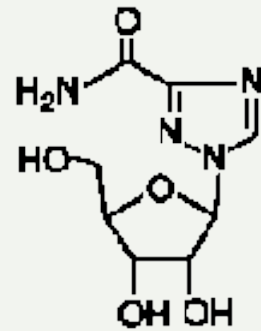
Foscarnet:



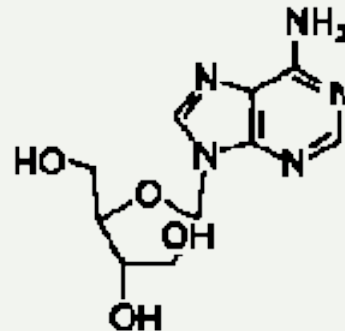
IdU:

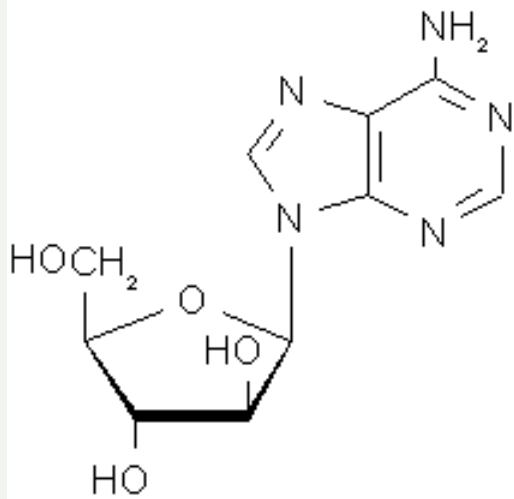


Ribavirin:

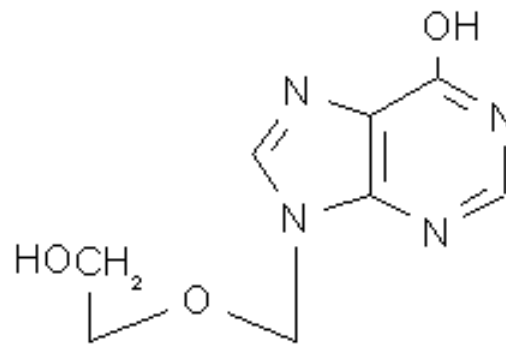


Vidarabine:

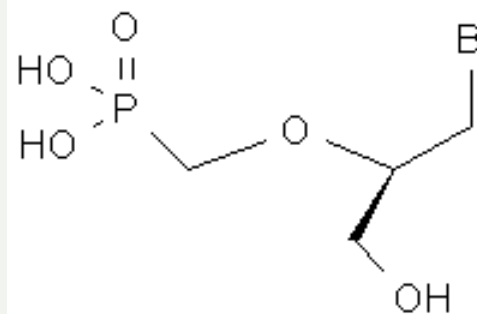
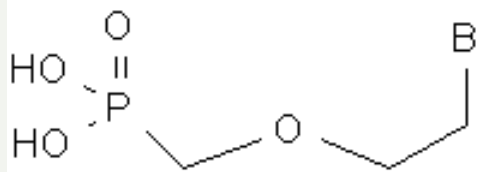




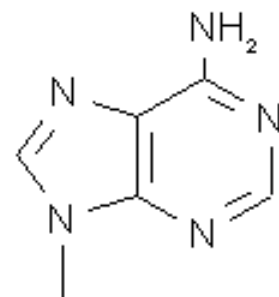
ara-A



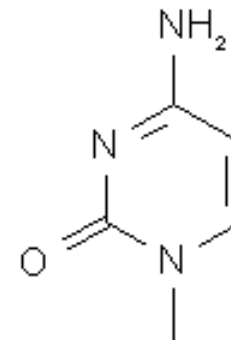
acyclovir



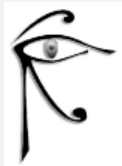
B =



PMEA HPMPA



PMEC HPMPC



Aciklovir (Virolex), valaciclovir (Valterx), penciklovir, femciklovir

- Gvaninski nukleozid
- Privzem v celico, fosforilacija (V. timidin kinaza, gostiteljske kinaze), inhibicija DNA polimeraze
- i.v., p.o., lokalno
- Rezistenca
- Neželeni učinki: lokalno vnetje, glavobol, bruhanje, encefalopatije, GIT znaki, ledvična odpoved pri dehidriranih bolnikih



Brivudin (Premovir)

- Timidinski analog
- VZV > HSV-1
- Razgradi se v bromoviniluracil
- Interakcije s 5-fluorouracilom



Iodoksiuridin

- Nukleozidni timidinski analog
- Mehanizem: fosforilacija → vgradnja v virusno DNA ⇒ manj obstojna DNA
- Inhibicija timidinske kinaze in DNA polimeraze
- Vgradnja v celično DNA!!



Cidofovir

- Nukleozidni citozinski analog
- Se difosforilira v celici s pomočjo virusnih encimov
- Mehanizem: inhibira sintezo DNA s tem, da upočasni ali ustavi elongacijo verige
- Spekter: CMV, HSV



Cidofovir 2

- i.v., intravitrealno, lokalno
- Neželeni učinki: nefrotoksičnost, uveitis, cikloplegija – mutagenost, gonadotoksičnost, embriotoksičnost, tetratogenost, kancerogenost (podgane, ne pa opice)
- Indikacije: CMV retinitis



Dokonasol

- Dolgoverižni nasičeni alkohol
- Inhibira replikacijo virusa v razmerah in vitro, prepreči fuzijo med celično in virusno membrano in vstop HSV v celico
- 10% mazilo za zdravljenje orolabialnega herpetičnega izpuščaja



Fomivirsen

- 21-mer fosforotioat oligonukleotid
- Protismiselni nukleotid
- mRNA zgodnjih transkriptov
- CMV retinitis



Foskarnet

- Anorganski pirofosfatni analog
- Inhibira sintezo nukleinskih kislin
(blokira vezavo pirofosfata na DNA polimerazo in HIV reverzno transkriptazo)
- HSV, VZV, CMV, HIV
- Nefrotoksičnost in elektrolitske motnje (Ca, Mg, K, fosfat); glavobol, tremor, razdraženost, krči, halucinacije. Splošno: izpuščaj, vročina, navzeja, anemija, levkopenija, spremembe jetrnih testov, EKG spremembe, genitalne ulceracije, tromboflebitis. Mutagen potencial.



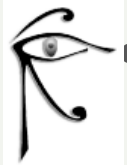
Trifluridin

- Fluoriniran pirimidinski nukleozid
- Inhibira sintezo DNA (TF-MP inhibicija timidilat sintetate; TF-TP inhibira vgradnjo TTP v DNA)
- HSV keratokonjunktivitis, CMV, adenovirusi
- Edem vek



Vidarabin

- Adenozinski analog
- HV, poxvirus, rhabdovirus, RNA tumorski virus
- Še nepojasnen mehanizem delovanja (inhibira DNA sintezo)
- Le mazilo za oči
- Neželeni učinki: GIT simptomi, nevrotoksičnost, izpuščaji, okvare jeter, pancitopenija. Teratogen in kancerogen.
- Indikacije: Ogrožuječe HSV infekcije, konjunktivitis.



Razdelitev virostatikov

- Zdravila proti virusu herpesa (HS-1, HS-2, VZV, EBV, CMV)
- Zdravila proti virusu influence
- Zdravila proti virusu hepatitisa



Zdravila proti retrovirusom

Zdravila proti virusu hepatitisa B

- DNA virus
- Interferon- α -2b in lamivudin in adefovir



Zdravila proti virusu hepatitisa C

- RNA virus
- Interferon- α -2b in ribavirin



Ribavirin (Copegus, Rebetol)

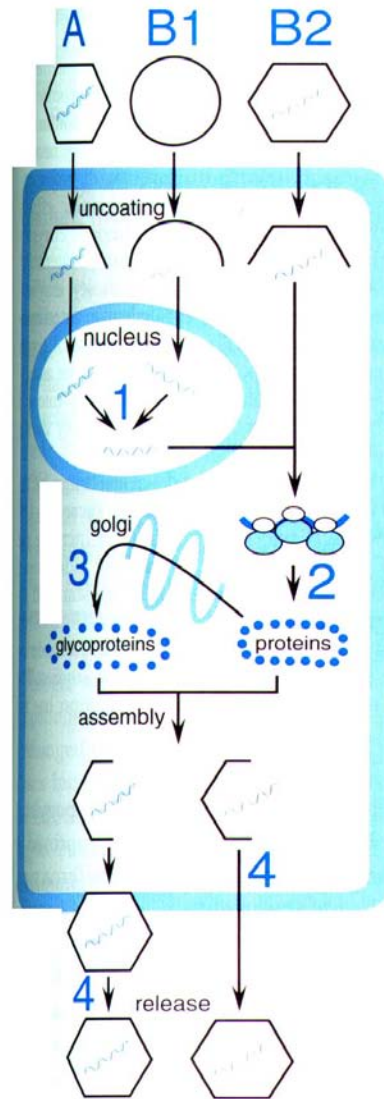
- Gvanozinski analog
- Inhibira replikacijo DNA in RNA virusov – inhibicija mRNA sinteze
- Neželeni učinki: draženje sluznic, kihanje, reverzibilno poslabšanje dihanja. Sistemsko: anemija. Teratogen, mutagen, gonado- in embriotoksičen.



Interferon α -2a in Interferon α -2b

- Citokin s protivirusnim, imunomodulatornim in antiproliferativnim učinkom.
- Različna učinkovitost v in vitro ter in vivo razmerah
- i.v., s.c., i.l.
- Celični receptorji \Rightarrow aktivacija JAK – STAT signalnega sistema





Viruses

A. DNA

B. RNA

1. orthomyxoviruses and retroviruses
2. picornaviruses and most RNA viruses

IFN Effects

1. transcription inhibition

activates Mx protein
blocks mRNA synthesis

2. translation inhibition

activates methylase →
blocks mRNA cap methylation

activates 2'5' oligoadenylate synthetase
→ 2'5'A → inhibits mRNA splicing
and activates RNase L → cleaves
viral RNA

activates protein kinase P1 → blocks
eIF-2 α function → inhibits initiation
of mRNA translation

activates phosphodiesterase → blocks
tRNA function

3. protein processing inhibition

glycosyltransferase → blocks protein
glycosylation

4. virus maturation inhibition

glycosyltransferase → blocks
glycoprotein maturation

causes membrane changes → blocks
budding



Interferon- α -2b

- Gripi podobni simptomi
- Supresija kostnega mozga
- Somnolenca, motnje vedenja, utrujenost, izguba teže, avtoimuna obolenja (tiroiditis)
- Alergije (redko), jetrna odpoved (redko), srčno popuščanje (redko)



Zdravila proti virusu HIV

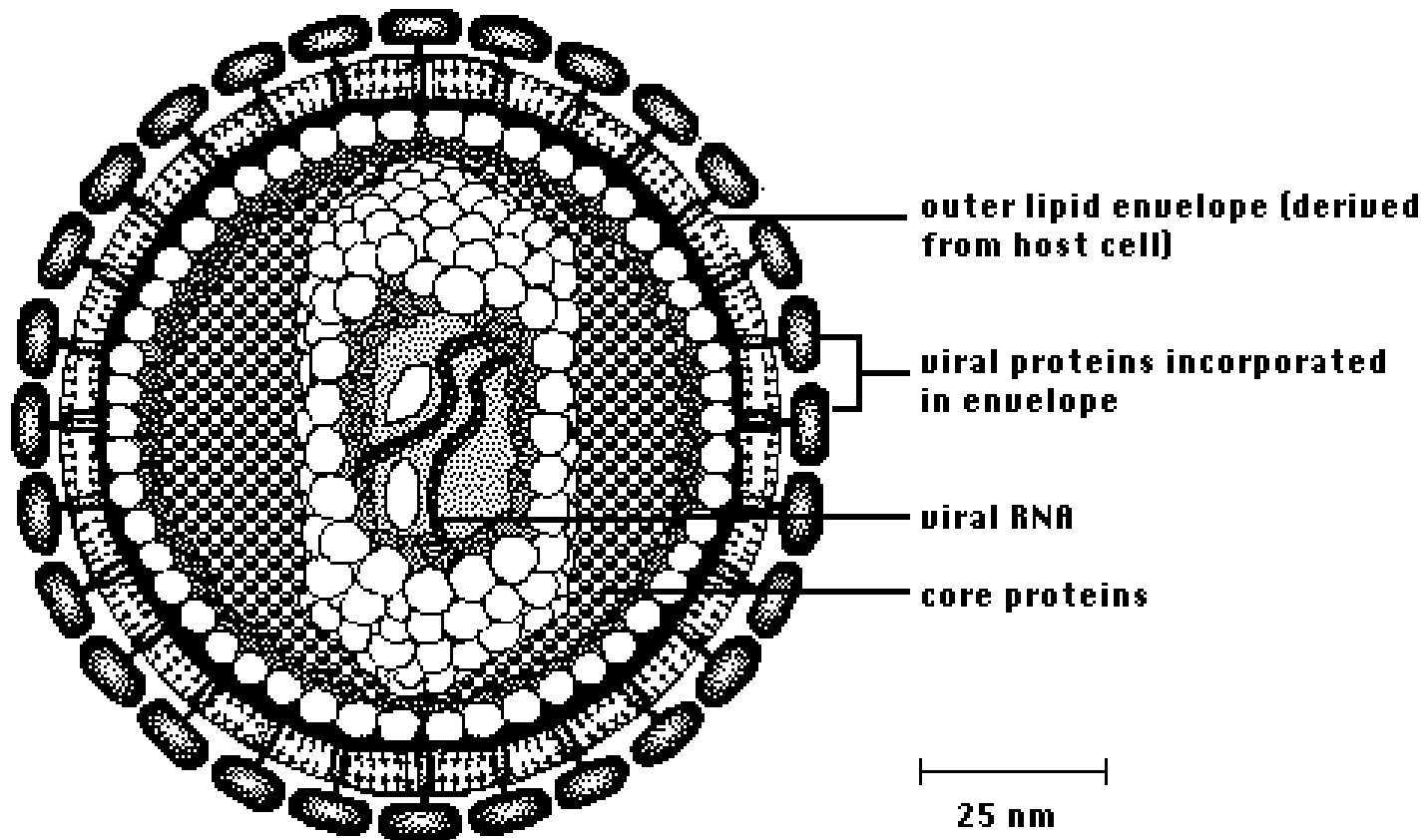
- RNA virus
- Inhibitorji reverzne transkriptaze
(nukleozidni in nenukleozidni)
- Inhibitorji proteaz
- Inhibitorji fuzije



Druga zdravila

- Inhibitor fuzije:
Fuzeon enfuvirtide
- Inhibitorji vstopa – antagonist CCR5 ko-
receptoja
Selzentry maraviroc (FDA da, EMEA še ne)
- Inhibitor HIV integraze
Isentress raltegravir

HIV VIRUS WITH ITS LIPID ENVELOPE



HIV binds to receptors and co-receptors and enters the host cell

HIV is "uncoated" and its component parts are released

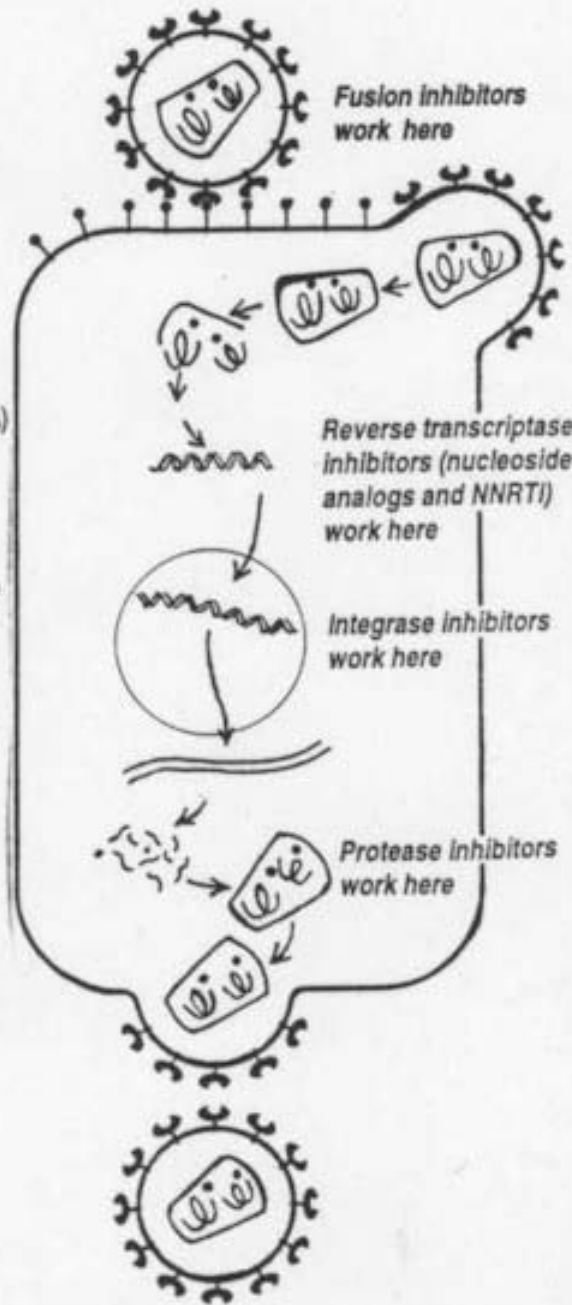
HIV genetic material (RNA) is "reverse transcribed" into DNA by the reverse transcriptase enzyme

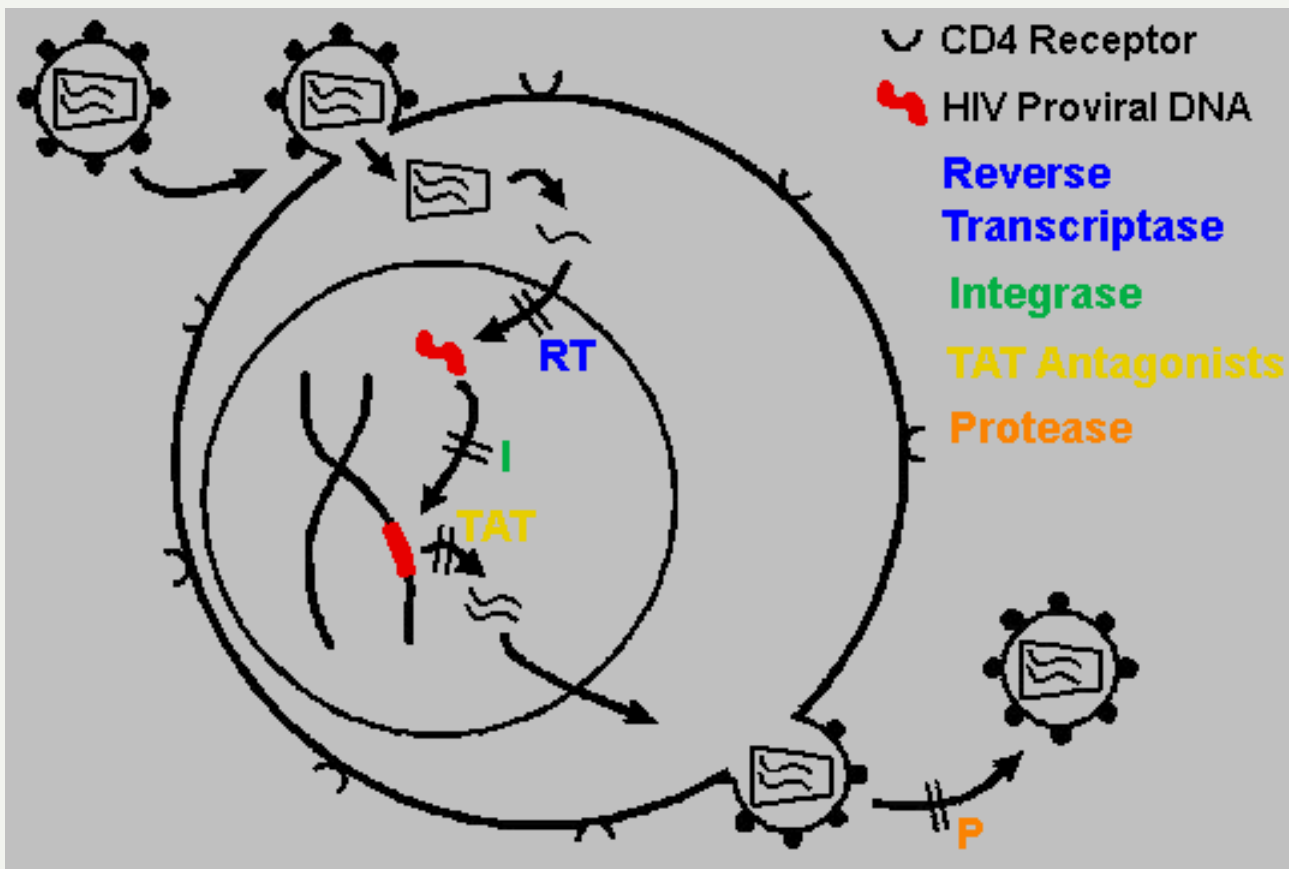
HIV DNA is integrated into the genetic material in the host cell's nucleus

HIV's genetic instructions direct the production of new virus "polyproteins"

Polyproteins are cut up into usable pieces by the protease enzyme

New virus particles are assembled and released from the host cell





Inhibitor fuzije

Enfuvirtid (cpFuzeon) (polipeptid)

gp41

S.C.



Inhibitorji reverzne transkriptaze - nukleozidni

- Zidovudin, didanozin (Videx), stavudin (CP Zerit), zalcitabin, lamivudin (Epivir), abakavir (CP Ziagen)
- Timidinski analog



Nenukleoziidni inhibitorji RT

- Vežejo se na aktivno mesto RT
- Delujejo le proti HIV-1
- Primeri: amprenavir (CP Agenerase) nevirapin, delavirdin, efavirenz (CP Stocrin).



Opozorilo: efavirenz je teratogen.

Inhibitorji proteaz

Primeri: atazanavir (CP Reyataz) sakvinavir, indinavir (CP Crixivan), ritonavir (CP Norvir), nelfinavir (CP Viracept), amprenavir, lopinavir

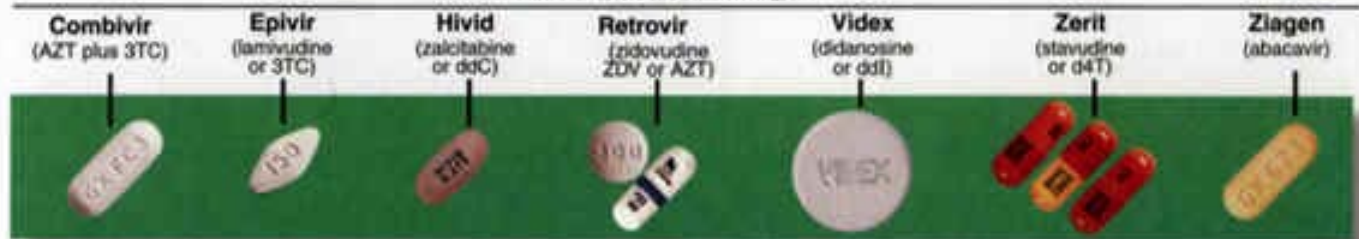
Mesto delovanja: proteaza

Neželeni učinki: GIT motnje, vpliv na metabolizem maščob, glukozna netoleranca, CNS znaki

Farmakokinetika: dobra absorpcija, jemanje s hrano, vezava na prtoeine od 60- 98%, razgradnja prek CYP3A4, izločajo z urinom in blatom



Nucleoside Analogs



Non-Nucleosides



Adjunctive Anti-Retrovirals



Nucleotide



Protease Inhibitors



Produced in part with support from the Massachusetts Dept. of Public Health HIV/AIDS Bureau and Dupont Pharmaceuticals. Pills shown actual size. © 8/99



Izhodišča za naprej

- Identifikacija možnih novih tarč za zdravila (vezava, fuzija, integracija, sestavljanje virusa)
- Inhibicija virusnih genov (možnost zdravljenja infekcij z latentnimi virusi)
- Imunoterapija (boljši odgovor gostitelja)

