

Antiviral Ajanlar

Yrd.Doç.Dr. Banu KAŞKATEPE

Antiviral ajan geliştirilmesinde zorluklar

- Viral replikasyon: -Konak hücre metabolik fonksiyonlarına bağlıdır.
- -Virüse spesifik bir basamağın inhibe edilmesi gerekir.
- Dar terapötik index
- Maliyeti yüksek

- 2015 yılı verilerine göre antiviral ilaç
- %54 HIV
- % 15 HCV
- % 13 CMV
- %8 HBV
- %4 HSV
- %4 Influenza
- %2 RSV

- Antiviral ilaçlar viral replikasyon basamaklarının herhangi birinde etkili olabilirler.

Antiviral İlaçlarda Hedefler

- Virion Harabiyeti
- Tutunma
- Giriş ve Soyulma
- RNA sentezi
- Genom Replikasyonu
- Protein Sentezi
- Virion olgunlaşması ve salınım
- Konağın immün yanıtının uyarıcıları

- **Virion harabiyeti:** Zarflı virüsler birçok lipid çözücü ve deterjan benzeri moleküllere karşı duyarlıdır. Bu maddeler zarf membranını parçalayarak virüsün hücreye tutunmasını engeller.

- **Tutunma:** Viral replikasyonda ilk basamak, viral tutunma proteinleri ile hücre yüzeyinde bulunan reseptörler arasındaki etkileşimdir. Bu etkileşim viral tutunma proteinlerine bağlanan nötralizan antikor veya reseptör antagonistleri ile önlenabilir.

- **Giriş ve soyulma:** Bu aşama viral genomun konak sitoplazmasına aktarılması için gerekli basamaktır. **Metil-izoksazol** bileşikleri pikornavirüslerin kapsidindeki reseptöre bağlanan kanyonları işgal ederek soyulmayı engeller.
- Hücreye endositik veziküllerle giren virüslerde soyulma işlemi, füzyonu sağlayan tutunma proteinlerindeki konformasyonel değişikliklerle veya vezikülün asidik ortamında membranın parçalanmasıyla başlamaktadır. **Amantadin, rimantadin** ve diğer hidrofobik aminler bu ortamdak pH'yı nötralize ederek virionun soyulmasını inhibe ederler.

- **RNA sentezi:** Virüslerin çoğalmasında mRNA sentezi zorunlu ancak viral mRNA sentezini, hücresel mRNA sentezine zarar vermeden inhibe etmek kolay olmadığı için antiviral ilaçlar için iyi bir hedef değildir.
- RNA virüslerinde RNA polimerazlar hücresel transkriptazlardan ayrılamaz seçici inhibisyon yok.
- RNA virüslerindeki yüksek mutasyon oranı nedeni ile çabuk direnç gelişir. **Guanidin** pikornavirüslerde RNA sentezi için gerekli olan 2C proteinine bağlanarak sentezi inhibe eder.

- **Genom replikasyonu:** Antiviral ilaçların çoğu baz, şeker veya her ikisinde değişiklikler yapılmış nükleozidler olan nükleozid analoglarıdır. Herpervirüslerin DNA polimerazları, HIV ve HBV nin ters transkriptazları çoğu ilaç için birincil hedeftir. Çünkü bunlar replikasyon için gerekli olup konak enzimlerinden farklıdırlar.

- **Protein sentezi:** viral protein sentezi antiviral ilaçlar için zayıf bir hedeftir Çünkü virüsler replikasyon için hücrenin ribozomlarını ve sentez mekanizmalarını kullandıklarından seçici bir inhibisyon mümkün değildir.
- Interferon alfa ve beta viral protein sentezini inhibe eder.

- **Virion olgunlaşması ve salınım:** HIV proteazı virion olgunlaşması ve enfeksiyöz virionların üretimi için temel enzimdir. Moleküler modelleme yöntemleri ile enzimin aktif bölgesine uyan **sakuinavir, ritonavir ve indinavir** gibi HIV proteazı inhibitörleri geliştirilmiştir.
- İnfluenza'nın nöraminidazı da bir hedeftir. Zanamivir ve Oseltamivir enzim inhibitörü olarak görev yapar. Amantadin ve rimantadin influenza A'nın salınımını da durdurur.

- **Konağın doğal immün yanıtının uyarıcıları:** Dendritik hücreler, makrofajlar ve diğer hücrelerin doğal yanıtları, **imikimod, rezikimod** ile stimüle edilir.
- Doğal yollarla oluşmuş veya pasif immünizasyonla alınmış olan antikorlar da virüsün bulaşını ve yayılımını önler.

Sınıflandırma 1 :

- 1) Herpesvirus'lara etkililer**
- 2) İnfluenza virüsüne etkililer**
- 3) İmmun yetmezlik virüsüne etkililer (HIV)**
- 4) İmmun faktörler (immunglobulinler ve insan interferonları)**
- 5) Diğer antiviraller**

HERPES GRUBU VİRÜSLERE ETKİLİ ANTİVİRALLER

- Herpes simplex (HSV) tip 1 ve tip 2
- Varisella Zoster (VZV)
- Sitomegalovirüs (CMV)
- Epstein Barr virüsü (EBV): İnfeksiyöz mononükleoz etkenidir. Burkitt lenfoması gibi tümoral hastalıklara eşlik eden onkojen bir virüstür.
- Asiklovir, Gansiklovir, vidarabin, trifluridin, foskarnet (CMV), idoksuridin
- Herpes antiviral ajanları konakçı hücre içinde viral DNA replikasyonunu inhibe ederek etki gösterirler.

- **Asiklovir**, belirgin antiviral etkinliği yanında, konakçı hücreleri üzerinde minimum toksik etki gösteren ve halen varolanlar içinde hepes virüslere etkili en selektif ilaçtır. Hem lokal ve hem de sistemik (oral ve i.v.) uygulanabilir.
- immün yetmezliği olan veya immünosupresyon yapılmış hastalarda meydana gelen mükokütanöz herpes simpleks infeksiyonlarının (herpes labialis ve herpes genitalis gibi) ve varisella-zoster infeksiyonlarının yayılmasını önlemek için ve mortalitesi yüksek, yayılmış infeksiyonların (herpes ensefaliti gibi) tedavisi için yaşamsal bir öneme ve yarara sahiptir.

HIV için kullanılan antiviraller

- HIV’de kullanılan ilaçlara ait öneriler sürekli değişiklik gösterir. Tedaviye ne zaman ve nasıl başlanacağı ne zaman değiştirileceği, özellikle direnç gelişimini ve çapraz direnci engellemek için devamlı değerlendirilmektedir. Monoterapi; rezistan gelişimi, viral yükün artmasına bağlı olarak tedavi yetersizliği ve mutasyonlara eğilimi artırdığı için önerilmemektedir.

Viral yük tedavi rejimlerinin etkinliğini belirlemede önemlidir, amaç viral yükü tespit edilebilir seviyelerin altına düşürmektir. Zira yüksek viral yük CD4 kaybına neden olur, bu da immun supresyona neden olur.

Ters (Revers) transkriptaz inhibitörleri:

- Zidovudin
 - Didanozin
 - Zalsitabin
 - Stavudin
 - Lamivudin
 - Nevirapin
-
- HIV replikasyonunun inhibisyonu

Nükleozid Analogu Revers Transkriptaz İnhibitörleri

- HIV'in revers transkriptaz enzimini yarışarak inhibe ederler, ve DNA sentezini sonlandıran zincir olarak rol oynarlar.
- Zidovudine, Didanosine, Zalcitabine, Stavudine, Lamivudine, Abacavir

Non Nükleozid Revers Transkriptaz İnhibitörleri

- Bu ilaçlar, revers transkriptaz enziminin nükleozid bağlayan bölgesinden farklı bölgelerine direkt olarak bağlanır. Genel olarak bu ilaçlara karşı hızla direnç gelişir. Bu nedenle özel durumlar dışında monoterapide kullanılmamalıdır.
- Nevirapine, Delavirdine, Efavirenz

Proteaz inhibitörleri:

- Sakinavir
- İndinavir
- Ritonavir
- Nelfinavir
- Virüsün yaşam siklusunu, ilerlemiş olgunlaşma döneminde durdukları için hem akut ve hem de kronik olarak infekte edilmiş konakçı hücrelerinde etkilidirler.

Influenza virüslerine etkili ilaçlar

- Amantadin
- Rimantadin
- Ribavirin
- Oseltamivir

Amantadin sadece influenza A virüsünün çeşitli suşlarına (Asya nezlesi virüsü gibi) karşı etkili olan sentetik bir ilaçtır. Bu virusa yakından benzeyen influenza B virusuna karşı etkili değildir. Antiviral etkisini, virüsün konakçı hücre membranına sokulmasını ve içeri girdikten sonra soyunmasını inhibe etmek suretiyle yapar.

Rimantidin: benzer etkinlik- Influenza A

Ribavirin

- Hem RNA viruslarına ve hem de DNA viruslarına etkili geniş spektrumlu bir antiviral ilaçtır. Ancak klinikte, özellikle bebekler ve çocuklarda tehlikeli pnömoni ve bronkiolit yapan solunumsal (respiratuvar) sinsityal virüs infeksiyonlarının ve Afrika' da endemik olarak bulunan Lassa ateşinin tedavisi için yararlıdır. Ribavirin kronik hepatit C hastalarında tek başına klinik belirtileri baskılar.

- **Nöraminidaz inhibitörleri**

Bu grupta halen sialik asid analogu olan iki ilaç, oseltamivir ve zanamivir bulunur. İnfluenza virüsünün nöraminidaz enziminin güçlü ve selektif inhibitörleridir. Virüsün hem A ve hem de B tipine karşı etkilidirler. Oseltamivir İnfluenza A ve B infeksiyonlarının hem önlenmesi ve hem de tedavisinde yararlı bulunmuştur.

- **İMMÜNGLOBULİN PREPARATLARI VE İNTERFERON-ALFA 1**
İnsan normal İmmünglobülinlerin antiviral profilaksi ve tedavi için kliniklerde şimdiye kadar kullanıldığı durumlar;-Hepatit A,B,C profilaksisi- Kızamıkçık ve suçiçeği profilaksisi- Kronik lenfositik lösemi- Rotavirüse bağlı diyarede profilaksi amaçlı- Otoimmün hastalıklar (Guillain-Barre sendromu, M.gravis, ITP)

INTERFERON ALFA

- Virüs spesifik değildir.
- Antiviral spektrumları geniştir, hem DNA ve hem de RNA virusların öldürülebilirler. İnterferonların üç tipi vardır. Bunlar interferon-a (IFN-alfa), interferon-beta (IFN-beta) ve interferon-gama (IFN-gama)'dır. Rekombinant interferon-alfa preparatları antiviral ilaç olarak halen kronik hepatit B ve C'ye karşı kullanılır. Akut olgularda kullanılmaz.

- İnterferon-beta ve interferon-gama antiviral ya da antineoplastik olarak kullanılmaz; bunlardan ilki multipl skleroz tedavisinde ve ikincisi kronik granülomatöz hastalıkta ciddi infeksiyon sıklığını azaltmak için kullanılır.

- İnterferonlar intravenöz uygulandıklarında dolaşımdan çabuk kaybolurlar; yarılanma ömürleri kısadır. Antiviral etki mekanizmaları: İnterferon-alfa molekülleri reseptör-aracılı endositozla hedef hücrelerin içine girdikten sonra genomik etkileriyle çok sayıda özgül proteinlerin sentezini indüklerler.

Viral dirençte 3 mekanizma rol oynar;

1- Viral timidin kinazın asiklovire affinitesinin azalması

İnfekte hücrelerde asiklovir fosforile edilemeyeceğinden aktif şekle dönüşemez.

2- Viral DNA polimerazın asiklovir trifosfata affinitesinin azalması.

Bunun sonucu asiklovirin replikasyon halindeki DNA'ya eklenmesi ve virus replikasyonunu inhibe etmesi engellenir.

3- Timidin kinaz yapımının azalması

KAYNAKLAR

- Günaydın, M. (2001). Antiviral İlaçlar. <http://muratomu.tripod.com/antiviraller.pdf>
- Aktaş F., (1997). Antiviral İlaçlar. Flora 1997;4:227-235
- Tıbbi Mikrobiyoloji (Çeviri: Murray's Medical Microbiology)