

ANTİVİRALLERE GENEL BAKIŞ VE YENİ ANTİVİRALLERİN ETKİ MEKANİZMALARI

Hakan ABACIOĞLU

GİRİŞ

Antiviral etkinliği ilk gösterilen bileşiklerden biri nükleozid analoglarıdır. Kullanıma sunulan ilk nükleozid analogu asiklovirdir. 1970'lerin sonunda geliştirilen bu ilaç herpetik infeksiyonların sağaltımında bugün de yaygın olarak kullanılmaktadır. Daha sonraki yıllarda yeni bazı nükleozid analogları yanısıra ribavirin ve amantadin gibi farklı etki mekanizmasına sahip az sayıda yeni ajan tanımlanmıştır. Son on yıl içinde moleküler viroloji, farmakoloji ve kimya alanlarındaki gelişmeler yeni ve güçlü antiviral ajanların geliştirilmesi yönünde önemli açılımlar sağlamıştır. Bunun en iyi göstergesi, HIV infeksiyonlarının sağaltımında non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri ve proteaz inhibitörleri gibi yeni antiretrovirallerin kullanılması ile elde edilen başarılarıdır. Benzer çalışmalar, henüz aşısı geliştirilememiş ve önemli mortalite ve morbiditeye neden olan HIV dışındaki diğer virüsler için de sürmektedir. Bu bağlamda, influenza virusları, *Picornavirus*'lar ve hepatit B virus (HBV) infeksiyonlarının tedavisinde kullanılmak üzere yeni ajanlar tanımlanmıştır. Bu yazıda, eski ve yeni antiviral ajanlar etki mekanizmalarına göre sınıflandırılarak birarada sunulmaktadır.

ANTİVİRAL AJANLARIN ETKİ MEKANİZMALARI

Kuramsal olarak viral replikasyon döngüsünün her basamağı antiviral ilaçların geliştirilmesi için bir hedef olabilir:

1. Hücresel reseptörlere tutunma: Bu basamakta etkin olan ve kullanıma sunulmuş herhangi bir ilaç bulunmamaktadır. Yapılan deneysel çalışmalarda, hücresel reseptörlere tutunmayı engellemeye yönelik başlıca iki yaklaşım kullanılmaktadır. Bunlardan ilki, viral ligandlara benzer ajanların kullanılmasıdır. Bunlar arasında, anti-reseptör ve anti-idiotipik antikolar ile viral reseptörlerin doğal (ör. epidermal growth factor/*Vaccinia virus*) ya da sentetik ligandları yer almaktadır. İkinci yaklaşım ise, reseptöre benzer ajanlar kullanılmasıdır. Bu amaçla, anti-viral ligand antikolar, anti-idiotipik antikolar (hücresel reseptör) ve reseptörün eriyik formları [ör. HIV için eriyik CD4 (sCD4)] denenmektedir.

HIV infeksiyonlarının sağaltımına yönelik olarak geliştirilen T-20 adlı ilacın yakında kullanıma sokulması beklenmektedir. Otuzaltı aminoasitlik sentetik bir peptid olan T-20, virusun hücreli membranlara füzyonunu inhibe ederek etki göstermektedir (8). Henüz deneysel aşamada olan ALX40-4C ve JM3100'ün in-vitro CXCR-4 ile gp120 arasındaki etkileşimi inhibe ederek, HIV-1'in hücre içine girişini engelleyebildiği gösterilmiştir (11). Füzyon inhibitörleri olarak adlandırılan bu ilaç grubunun antiviral sağaltımda önemli bir yeri olması beklenmektedir.

Influenza viruslarına karşı geliştirilen zanamivir (Relenza), oseltamivir fosfat (Tamiflu) ve deneysel aşamadaki RWJ-270201 virusun hücreli reseptörü olan sialik asite bağlanmasını sağlayan nörominidaz enziminin aktif bölgesine bağlanarak etkir (2,5,9). Bu yolla, virusun hücreli reseptörüne tutunması ve enzimatik aktivite inhibe edilmiş olur.

2. Penetrasyon/kapsid soyulması: Bu basamakları inhibe eden ve kullanımda olan

ajanlar "amantadin" ve "rimantadin"dir. Her iki ilaç da influenza A virusuna karşı etkindir. Bu ilaçların hedefi virusun M2 adlı matriks proteinidir. M2 bir iyon kanal proteinidir. Bu protein, endozomal veziküllerde pH'ın düşmesini sağlayarak viral hemaglutinin molekülünde konformasyonel değişikliğe yol açmakta ve bunun sonucunda viral ve hücrel membranların füzyonu gerçekleşmektedir. Amantadin ve rimantadinin M2 proteininin oluşturduğu iyon kanallarını bloke ederek etkili olduğu düşünülmektedir.

Bu basamakta etkin olan yeni bir antiviral ajan pleconaril'in halen faz III çalışmaları yürütülmektedir. Bu ajanın, rhino ve enterovirusların kapsidlerinde yer alan hidrofobik cebe integre olarak kapsid işlevlerini bozduğu gösterilmiştir (13).

3. Genom replikasyonu: Herpesviruslar gibi genomları büyük olan viruslar replikasyon için kendi polimerazlarını kullanırlar. Bu enzimler hücrel polimerazlara göre yapısal ve işlevsel açıdan bazı farklılıklar gösterdiğinden seçici olarak inhibe edilebilirler.

3.1 Nükleozid/nükleotid analogları: Genom replikasyonu üzerine inhibitör olan ilaçların çoğu polimeraz enziminin substrat (nükleozid/nükleotid) analoglarıdır. Bunlar, viral polimerazları inhibe ederek ve/veya DNA zincirinin uzamasına engel olarak etki ederler. İkinci etkiye sahip olan analoglar, riboz halkasının 3' pozisyonundaki karbon atomuna bağlı -OH grubu taşımadıklarından, sentezlenmekte olan DNA zincirine katıldıklarında polimerizasyonun durmasına, diğer bir deyişle zincirin uzamasına engel olurlar.

Nükleozid analoglarının etkin olabilmesi için hücre içine alındıktan sonra fosforillenmesi gerekir. Bu basamak söz konusu ilaçların seçici etkisinden sorumludur. Örneğin, asiklovir hücre içine alındıktan sonra *Herpes simplex virus* tarafından kodlanan bir enzim olan timidin kinaz aracılığıyla önce asiklovir monofosfata, ardından hücrel enzimlerle difosfat ve trifosfat formlarına çevrilir. Asiklovir trifosfat viral DNA polimerazın substratı olarak 2'-deoksi guanosin trifosfat ile yarışmaya girer. Replikasyon olan DNA zincirine 2'-deoksi guanosin trifosfat yerine asiklovir trifosfatın girmesi sentezin durmasına yol açar. Zincire katılan asiklovir viral polimeraz enziminin 3'-5' ekzonükleaz etkinliği ile de uzaklaştırılmaz. Bu olaylar DNA sentezinin durması yanında viral polimeraz enziminin de inaktivasyonuna neden olur. Asiklovirin seçici toksik etkisi hücrel alfa DNA polimerazın bu inhibisyonundan viral polimeraza göre 30-50 kat daha az etkilenmesi ile ilişkilidir.

Timidin kinaz enzimine sahip olan herpes viruslar (*Herpes simplex*, *Varicella-zoster*), bu enzime sahip olmayanlara göre (CMV, EBV) asiklovirin antiviral etkinliğine daha duyarlıdır. CMV infeksiyonlarının sağaltımında bugün için yeğlenen ilaç asiklovirin bir metilguanin türevidir olan gansiklovirdir. Gansiklovir -OH grubu taşıyan 3' karbon atomuna sahip olduğundan DNA zincirinin uzamasına engel olmaz. Temel etkisini, CMV'nin *UL97* geni tarafından kodlanan bir fosfotransferaz ile fosforillendikten sonra viral DNA polimerazı (*UL-54*) inhibe ederek gösterir (1). Yakın geçmişte, herpesvirus infeksiyonlarının sağaltımında kullanılmak üzere asiklovir ve gansiklovirden türev alan penciclovir, famciclovir, BVDU, Broavir, FIAC, FIAU, S-HPMPA ve S-HPMPC gibi bir dizi nükleozid analogu geliştirilmiştir.

Bir nükleozid analogu olan azidothymidine (AZT, zidovudine) ilk geliştirilen antiretroviraldir ve 1987'den bu yana HIV infeksiyonlarının sağaltımında kullanılmaktadır. Hücrel enzimler tarafından fosforillenerek etkili hale gelen ilaç, timidinle yarışmaya girerek sentezlenmekte olan proviral DNA zincirine katılmakta ve zincir sentezinin durmasına neden olmaktadır. Daha sonra geliştirilen didanosine (ddI), zalcitabine (ddC), stavudine (d4T), lamivudine (3TC) ve abacavir benzer etki mekanizmasına sahip antiretroviral nükleozid analoglarıdır. AZT'nin de içinde bulunduğu bu ilaç grubuna nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri (NRTI) adı da verilmektedir (7).

Lamivudine ile kronik HBV infeksiyonlarının tedavisinde elde edilen başarı üzerine HBV-spesifik nükleozid analoglarının geliştirilmesine yönelik çalışmalar başlatılmıştır. Bu bağlamda geliştirilen ve umut veren ajanlardan biri b-L-2'-deoksinükleozid türevleridir (10). Bu bileşikler, 3' pozisyonda bulunan -OH grubu ve şeker kökündeki modifikasyonlara bağlı olarak HBV-spesifik bir etki göstermektedir.

Nükleotid analogları taşıdıkları fosfat grubu ile nükleozid analoglarından ayrılırlar. Bu grubun ilk üyesi olan cidofovir (HPMPC), CMV ve *Herpes simplex virus* infeksiyonlarının sağaltımında kullanılmaktadır. Cidofovir viral DNA polimerazı inhibe ederek ve zincir uzamasına engel olarak etkili olur. Cidofovir'in aktif forma dönüşmesinde viral fosfotransferazlar rol oynamadığından, direnç tümüyle viral DNA polimeraz mutasyonlarına bağlıdır (1).

3.2 Non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri (NNRTI): HIV infeksiyonlarının sağaltımı için geliştirilen bu ilaçlar doğrudan revers transkriptaz enziminin katalitik bölgesine bağlanarak nükleotidlerin DNA zincirine eklenmesine engel olmaktadır (15). NNRTI'lerden nevirapine, delavirdine ve efavirenz FDA onayı almıştır. Çok sayıda yeni NNRTI'nin denemeleri sürmektedir.

3.3 Pirofosfat analogları: Bu grubun tek üyesi olan foscarnet (phosphonoformic acid, PFA) bir inorganik pirofosfat analogudur. Foscarnet, viral DNA polimeraz ve revers transkriptaz enzimlerinin pirofosfat bağlanma bölgesine tutunarak bu enzimleri inhibe eder. Hücrel polimerazlar bu ilaçtan etkilenmezler.

3.4 Diğerleri: HIV'deki yüksek direnç nedeniyle, yeni antiretroviral ajanların geliştirilmesine ilişkin çalışmalar sürmektedir. HIV'in matriks proteininde yer alan nükleer lokalizasyon sinyali (NLS) ile etkileşime giren bir grup bis (metilketon) bileşiğinin, HIV-1 genomunun nükleusa translokasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (4). Diğer yandan, viral integrazın inhibisyonuna ilişkin çalışmalar da sürmektedir. Bu bağlamda denenen ajanlar arasında arctigenin ve dicaffeoylquinic acid ve türevleri ile etoposide gibi anti-neoplastik ajanlar yer almaktadır (6). Bu arada, *tat* inhibitörleri ve "zinc finger" inhibitörleri ile de çalışmalar sürmektedir (6).

4. Gen ekspresyonu: Viruslar gen ekspresyonu açısından hücrel organel ve mekanizmaları kullandığından bu basamakta etkin seçici antiviral ajanların geliştirilmesi güçtür. Etki mekanizması tam olarak anlaşılammış olmakla birlikte ribavirinin viral mRNA'ların 5'-uçlarına keş takılmasını inhibe ederek viral genlerin ekspresyonunu inhibe ettiği düşünülmektedir. Yapısal olarak guanosine benzer bir nükleozid olan ribavirin çeşitli RNA ve DNA viruslarına karşı in-vitro etkilidir (Tablo 1).

HCV infeksiyonlarının tedavisinde potansiyel bir ajan olarak ribozimlerin kullanılmasına ilişkin deneysel çalışmalar sürmektedir. Virusun 5'-NCR ve *gag* gen bölgelerine spesifik ribozimlerin, in-vitro HCV RNA'sını degrade ettiği gösterilmiştir (14).

5. Biraraya gelme/olgunlaşma/salınım: Virusların çoğu için bu basamakların nasıl gerçekleştiği bilinmemektedir. HIV-1 infeksiyonlarının sağaltımında son yıllarda yaygın olarak kullanılan proteaz inhibitörleri (PI) bu basamağa etkili tek antiviral ajanlardır. HIV-1 tarafından kodlanan proteaz enzimi *gag* ve *gag-pol* polipeptidlerini parçalayarak işlevsel kor proteinleri (p17, p24, p7 ve p6) ile viral polimerazın oluşmasını sağlar. PI'leri enzimin aktif bölgesine bağlanarak polipeptidlerin kesilmesine engel olur ve böylece olgun virionların oluşması inhibe edilir (3). Ancak, PI'leri viral polimerazların da (RT ve integras) yapımını inhibe ettiğinden, bu ilaçların genom replikasyonu üzerine de inhibitör etkilerinin olduğunu söyleyebiliriz. Şu anda kullanımda olan PI'leri ritonavir, indinavir, saquinavir, nelfinavir ve amprenavir'dir.

Rhinovirus infeksiyonlarında kullanılmak üzere geliştirilen AG7088'in faz I çalışmaları tamamlanmış, faz II çalışmalarına başlanmıştır. Bu ajan, rinovirusların 3C proteaz enzimini tersinir olmayan biçimde inhibe ederek etkimektedir (12).

Tablo 1. Bazı antiviral ilaçların özellikleri.

Antiviral ilaç	Türü	Etki mekanizması	Etkili olduğu viruslar	
			Kesin	Olası
HÜCRESEL RESEPTÖRLERE TUTUNMA BASAMAĞI ÜZERİNE ETKİLİ OLANLAR				
T-20 (deneme aşamasında)	Füzyon inhibitörü	gp41'e bağlanarak virusun hücrel membranlara füzyonunu inhibe eder	HIV-1	
ALX40-4C (deneysel) JM 3100 (deneysel)	Füzyon inhibitörü	CXCR-4'e bağlanarak virusun hücrel membranlara füzyonunu inhibe eder	"	
Zanamavir Osetlamivir fosfat RWJ270201 (deneysel)	Nöromidinaz inhibitörü	Nöromidinazın aktif bölgesine bağlanarak enzimin doğal reseptörü olan sialik asite bağlanmasını engeller	Influenza A ve B virusları	
PENETRASYON-KAPSID SOYULMASI BASAMAĞI ÜZERİNE ETKİLİ OLANLAR				
Amantadine Rimantadine		M2 iyon kanal proteininin blokajı	Influenza A	
		"	"	
Pleconaril (faz III aşamasında)	Kapsid inhibitörü	Kapsiddeki hidrofobik cebe integre olarak inhibisyon	Picornavirus'lar	
GENOM REPLİKASYONU BASAMAĞI ÜZERİNE ETKİLİ OLANLAR (ANTI-HERPETİKLER)				
Acyclovir	Nükleozid analogu	Viral DNA polimeraz inhibisyonu ve DNA zincir uzamasının engellenmesi	Herpes simplex, VZV, CMV	EBV
Valacyclovir	"	"	"	"
Ganciclovir	"	Viral DNA polimeraz inhibisyonu	CMV	Herpes simplex, VZV, EBV, HHV-8
Penciclovir	"	"	Herpes simplex	
Famciclovir	"	"	Herpes simplex, VZV	Hepatit B virusu
Cidofovir	"	Viral DNA polimeraz inhibisyonu ve DNA zincir uzamasının engellenmesi	CMV, Herpes simplex	?
Foscarnet	Pirofosfat analogu	Pirofosfat bağlanma bölgesine tutunarak viral DNA polimeraz ve RT inhibisyonu	CMV, asiklovire dirençli Herpes simplex, asiklovire dirençli VZV	HHV-8, HIV-1
GENOM REPLİKASYONU BASAMAĞI ÜZERİNE ETKİLİ OLANLAR (ANTI-HIV)				
Zidovudine (AZT)	Nükleozid analogu	RT inhibisyonu ve DNA zincir uzamasının engellenmesi	HIV-1	
Didanosine (ddI)	"	"	"	
Zalcitabine (ddC)	"	"	"	
Stavudine (d4T)	"	"	"	
Abacavir	"	"	"	
Lamivudine (3TC)	"	"	HIV-1, Hepatit B virusu	
Nevirapine	Non-nükleozid RT inhibitörü (NNRTI)	Revers transkriptaz enziminin katalitik bölgesine bağlanarak nükleotidlerin DNA zincirine eklenmesinin inhibisyonu	HIV-1	

Tablo 1 (devam)

Antiviral ilaç	Türü	Etki mekanizması	Etkili olduğu viruslar	
			Kesin	Olası
Delavirdine	NNRTI	"	"	
Efavirenz	"	"	"	
Michellamine B (deneysel)	NNRTI ve füzyon inhibitörü	NNRTI'lere benzer etki ve füzyon inhibisyonu	"	HIV-2
Arctigenin (deneysel) Dicafeoylquinic acid ve türevleri (deneysel) Etoposide	İntegraz inhibitörleri	HIV-1 integraz enziminin inhibisyonu	"	
CI-1012 (deneysel)	Zinc finger inhibitörleri	HIV-1 p7 proteiniindeki çinko atomunu uzaklaştırarak	"	
K12-florokinolon türevi (deneysel)	Tat inhibitörleri	tat-güdümlü transkripsiyonun inhibisyonu	"	HIV-2, CMV, HSV-1, HSV-2, VZV
GENOM REPLİKASYONU BASAMAĞI ÜZERİNE ETKİLİ OLANLAR (ANTI-HBV)				
b-L-2' deoksintükleozid	Nükleozid analogu	DNA zincir uzamasının engellenmesi	Hepatit B virus	
GEN EKSPRESYONU BASAMAĞI ÜZERİNE ETKİLİ OLANLAR				
Ribavirin		viral mRNA'ya keşiltilmesinin inhibisyonu	Lassa humması, hantavirus, RSV, parainfluenza (hemorajik ateş renal sendrom), hepatit C (kronik olgularda interferon ile kombine)	influenza A ve B, kızamık, hantavirus (pulmoner sendrom)
Hammerhead anti-gag RNA Ribozyme-B (deneysel)	Ribozimler	Viral RNA inhibisyonu	HIV-1	
BCX-34 (deneysel)		Hücresel pürin nükleozid fosforilazı inhibe ederek T hücre aktivasyonunu blokajı	"	
OLGUNLAŞMA BASAMAĞI ÜZERİNE ETKİLİ OLANLAR				
Ritonavir	Proteaz inhibitörü	Viral proteaz enziminin aktif bölgesine bağlanarak gag ve gag-pol poliproteinlerinin kesilmesinin inhibisyonu	HIV	
İdinavir	"	"	"	
Saquinavir	"	"	"	
Nelfinavir	"	"	"	
Amprenavir	"	"	"	
AG 7088 (Faz II aşamasında)	"	Rhinovirus 3C proteaz enziminin aktif bölgesine bağlanarak inhibisyon	Rhinovirus	

KAYNAKLAR

- Balzarini J, Naesens L, De Clerq E: New antivirals-mechanism of action and resistance development, *Curr Opin Microbiol* 1:535 (1998).
- Barnett JM, Cadman A, Gor D, Dempsey M, Walters M, Candlin A, Tisdale M, Morley PJ, Owens IJ, Fenton RJ, Lewis AP, Claas EC, Rimmelzwaan GF, De Groot R, Osterhaus AD: Zanamivir susceptibility monitoring and characterization of influenza virus clinical isolates obtained during phase II clinical efficacy studies, *Antimicrob Agents Chemother* 44:78 (2000).

- 3- Boden D, Markowitz M: Resistance to human immunodeficiency virus type I protease inhibitors, *Antimicrob Agents Chemother* 42:2775 (1998).
- 4- Haffar OK, Smithgall MD, Popov S, Ulrich P, Bruce AG, Nadler SG, Cerami A, Bukrinsky MI: CNI-H0294, a nuclear importation inhibitor of the human immunodeficiency virus type I genome, abrogates virus replication in infected activated peripheral blood mononuclear cells, *Antimicrob Agents Chemother* 42:1133 (1998).
- 5- [Http://www.biocryst.com/Pr/p80915.htm](http://www.biocryst.com/Pr/p80915.htm)
- 6- [Http://www.niaid.nih.gov/daids/dtpdb/nuacana.htm](http://www.niaid.nih.gov/daids/dtpdb/nuacana.htm)
- 7- Huang H, Chopra R, Verdine GL, Harrison SC: Structure of a covalently trapped catalytic complex of HIV-1 reverse transcriptase: implications for drug resistance, *Science* 282:1669 (1998).
- 8- Kilby JM, Hopkins S, Venetta TM, DiMassimo B, Cloud GA, Lee JY, Alldredge L, Hunter E, Lambert D, Bolognesi D, Matthews T, Johnson MR, Nowak MA, Shaw GM, Saag MS: Potent suppression of HIV-1 replication in humans by T-20, a peptide inhibitor of gp41-mediated virus entry, *Nat Med* 4:1302 (1998).
- 9- Li W, Escarpe PA, Eisenberg EJ, Cundy KC, Sweet C, Jakeman KJ, Merson J, Lew W, Williams M, Zhang L, Kim CU, Bischofberger N, Chen MS, Mendel DB: Identification of GS 4104 as an orally bioavailable prodrug of the influenza virus neuraminidase inhibitor GS 4071, *Antimicrob Agents Chemother* 42:647 (1998).
- 10- Liu SH, Grove KL, Cheng YC: Unique metabolism of a novel antiviral L-nucleoside analog, 2'-fluoro-5-methyl-beta-L-arabinofuranosyluracil: a substrate for both thymidine kinase and deoxycytidine kinase, *Antimicrob Agents Chemother* 42:833 (1998).
- 11- O'Brien WA, Summer-Smith M, Mao S-H, Sadeghi S, ZhaoJ-Q, Chen IS: Anti-human immunodeficiency virus type I activity of an oligocationic compound mediated via gp120 V3 interactions, *J Virol* 70:2825 (1996).
- 12- Patick AK, Binford SL, Brothers MA, Jackson RL, Ford CE, Diem MD, Maldonado F, Dragovich PS, Zhou R, Prins TJ, Fuhrman SA, Meador JW, Zalman LS, Matthews DA, Worland ST: In vitro antiviral activity of AG7088, a potent inhibitor of human rhinovirus 3C protease, *Antimicrob Agents Chemother* 43:2444 (1999).
- 13- Pevear DC, Tull TM, Seipel ME, Groarke JM: Activity of pleconaril against enteroviruses, *Antimicrob Agents Chemother* 43:2109 (1999).
- 14- Sarver N, Cantin EM, Chang PS, Zaia JA, Ladne PA, Stephens DA, Rossi JJ: Ribozymes as potential anti-HIV-1 therapeutic agents, *Science* 247:1222 (1990).
- 15- Spence RA, Kati WM, Anderson KS, Johnson KA: Mechanism of inhibition of HIV-1 reverse transcriptase by nonnucleoside inhibitors, *Science* 267:988 (1995).