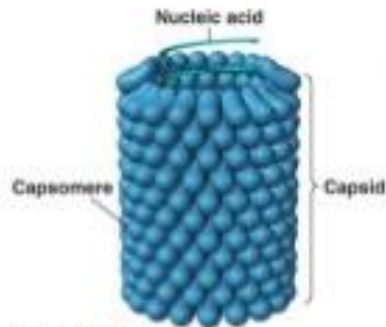


# Terapia przeciwwirusowa – istotne uwagi

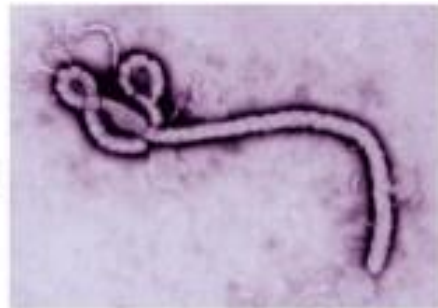
1. Replikacja wirusa zachodzi wyłącznie w komórkach – lek przeciwwirusowy musi działać selektywnie na wirusowy enzym/białko (tak, aby selektywnie hamować mechanizmy wirusa);
2. Leki przeciwwirusowe zwykle hamują replikację, a nie niszczą cząstek wirusa – ten sposób umożliwia układowi immunologicznemu eliminację patogenu.
3. Duży potencjał mutacyjny w trakcie procesu replikacji – szybki rozwój lekooporności wymaga aby zahamowanie replikacji było szybkie i radykalne.

# Examples of shape of viruses

## Helical



(a) A helical virus



(b) Ebola virus

ssRNA virus

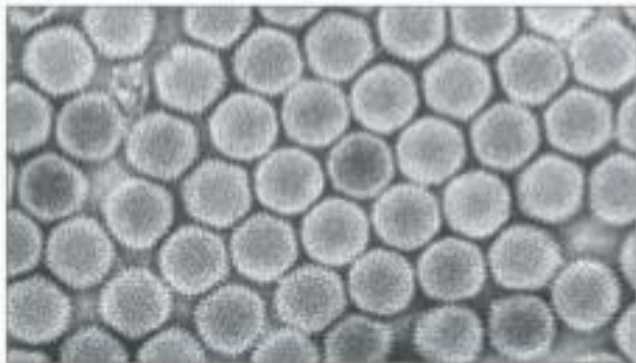
## Rabies virus - ssRNA



(d)

© 2012 Pearson Education, Inc.

## Polyhedral



(b)

© 2012 Pearson Education, Inc.

Common cold virus - ssRNA

## Complex



(c)

© 2012 Pearson Education, Inc.

Smallpox virus - dsDNA

## Wirusy patogenne dla człowieka

Struktura:

- Otoczka zawiera lipidy komórkowe;
- Antygeny powierzchniowe wiążą się z receptorami komórki.

Kwasy nukleinowe wirusa:

DNA lub RNA

Postać okrężna lub liniowa

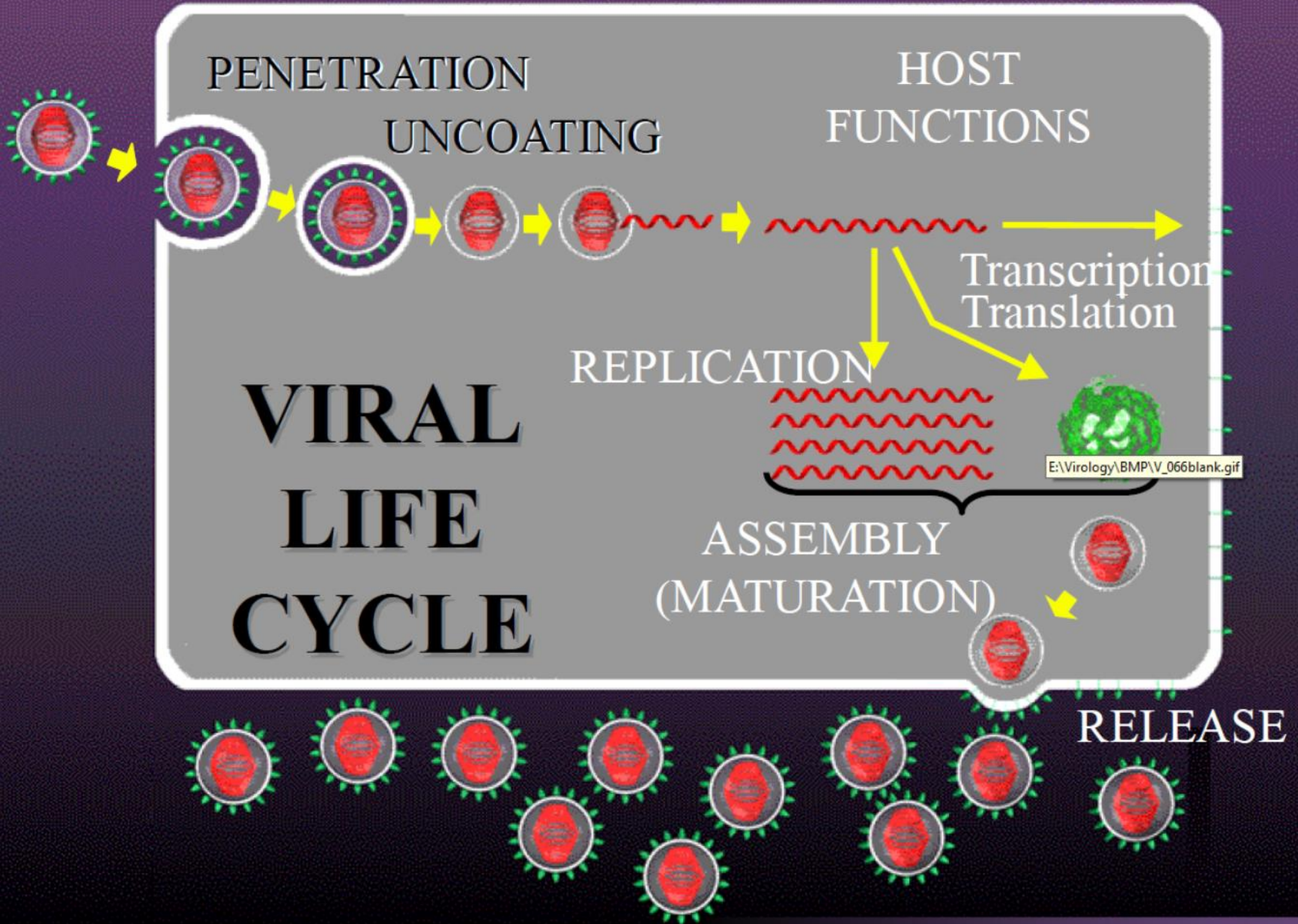
Jedna lub więcej cząsteczek

Jedno- lub dwuniciowa cząsteczka

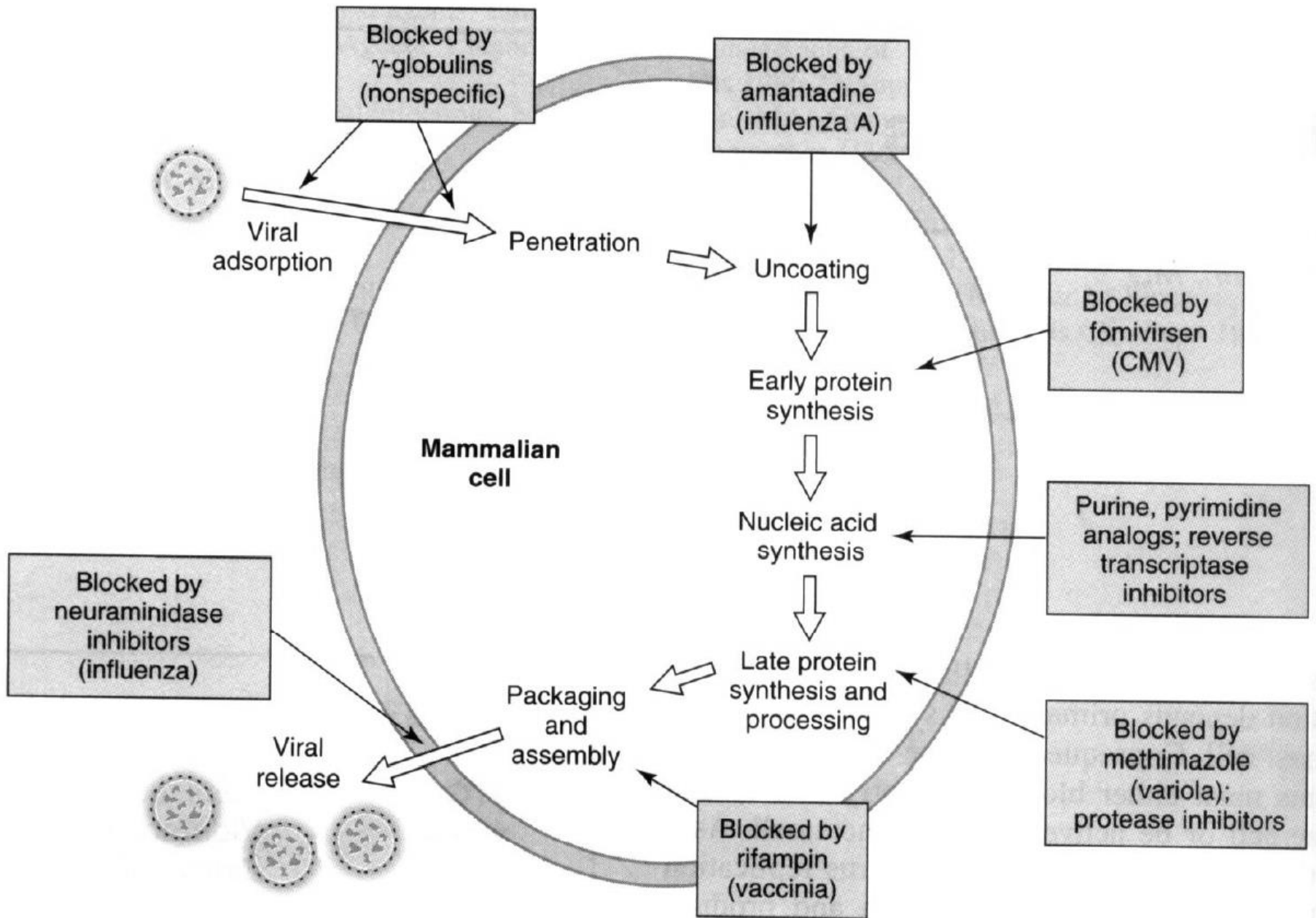
~5,000 - ~200,000 zasad

ATTACHMENT

Click after each step to view process







# Replikacja

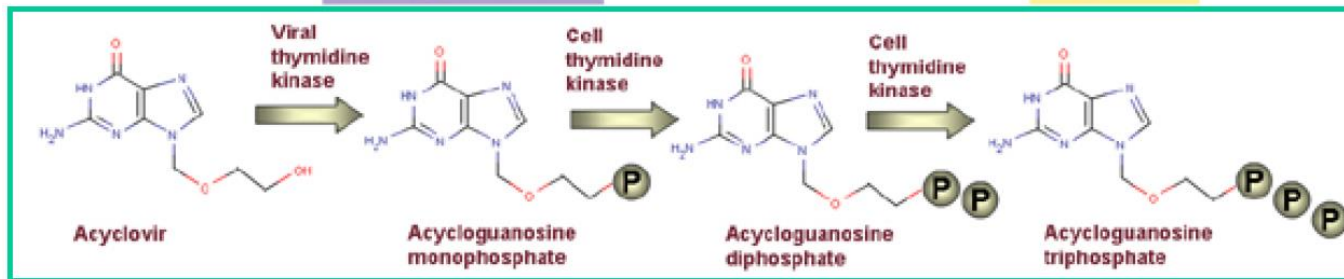
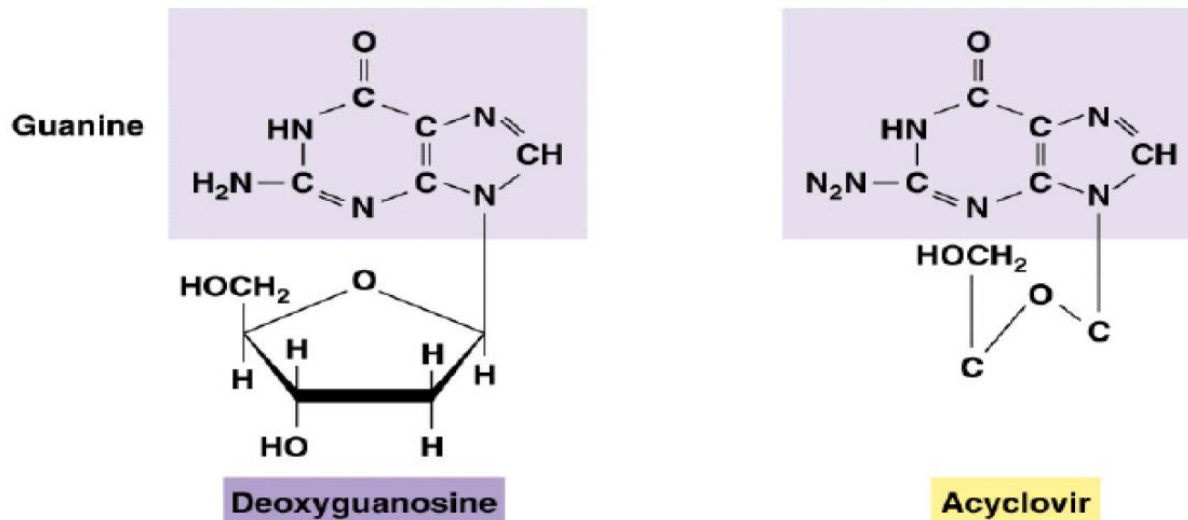
- Wirusy posiadają mechanizmy enzymatyczne syntezy RNA lub DNA kosztem syntezy komórkowych kwasów nukleinowych.
- Odmienność polimeraz wirusowych od komórkowych jest dostatecznie duża aby opracować specyficzne inhibitory polimerazy wirusa.
- Większość preparatów przeciwwirusowych działa jako analogi substratów (nukleozydy/nukleotydy) polimeraz.
- Toksyczność leków przeciwwirusowych waha się w szerokich granicach od dobrze tolerowanych np. acyclovir, do wysoce toksycznych np. AZT (azidothymidine).

# Oporność na leki

- Poważny problem zwłaszcza w przypadku wirusów RNA,
- Warianty odporne pojawiają się spontanicznie (nawet przy braku leczenia) i ulegają selekcji,
- Zastosowanie wysokiego stężenia leku – całkowite zablokowanie replikacji – redukuje pojawianie się wariantów lekoopornych,
- Zastosowanie terapii wielolekowej znacząco redukuje pojawianie się wariantów lekoopornych.

# Leki przeciwwirusowe

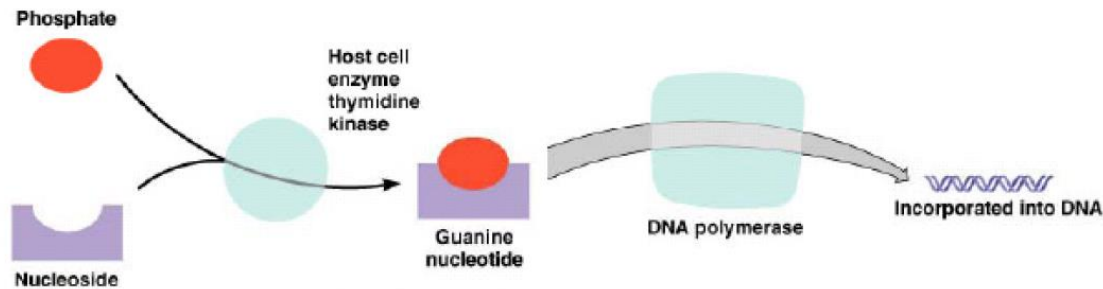
## Analogi nukleozydów i nukleotydów



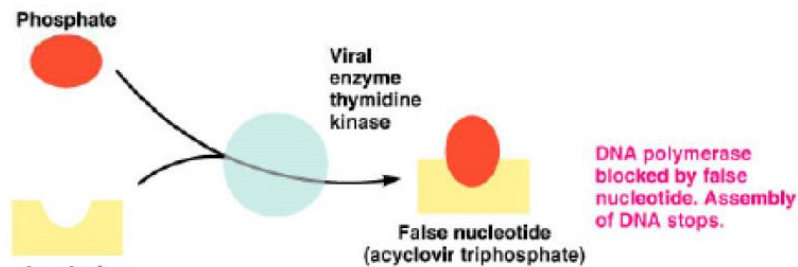


# Leki przeciwwirusowe

## Analogi nukleozydów i nukleotydów



**(b) Synthesis of normal viral DNA guanine nucleotide**



**(c) Synthesis of false viral DNA nucleotide with acyclovir**

# Analogi nukleozydów:

## ◆ deoxyadenosine analogues

- Didanosine (ddI)(HIV)
- Vidarabine (chemotherapy)

## ◆ deoxycytidine analogues

- Cytarabine (chemotherapy)
- Emtricitabine (FTC)(HIV)
- Lamivudine (3TC)(HIV, hepatitis B)
- Zalcitabine (ddC)(HIV)

## ◆ deoxyguanosine analogues

- Abacavir (HIV)
- Entecavir (hepatitis B)

## ◆ (deoxy-)thymidine analogues

- Stavudine (d4T)
- Telbivudine (hepatitis B)
- Zidovudine (azidothymidine, or AZT)(HIV)

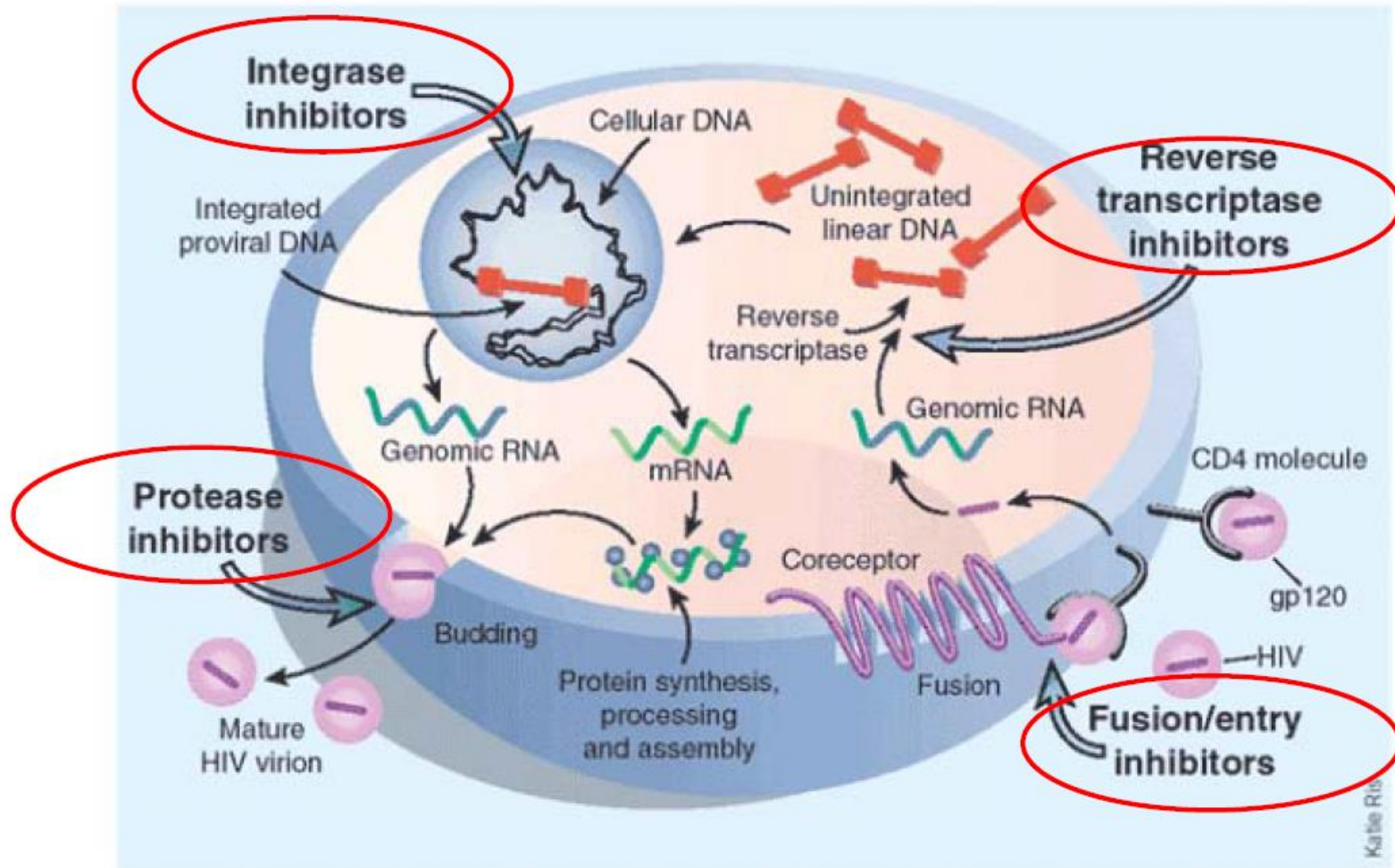
## ◆ deoxyuridine analogues

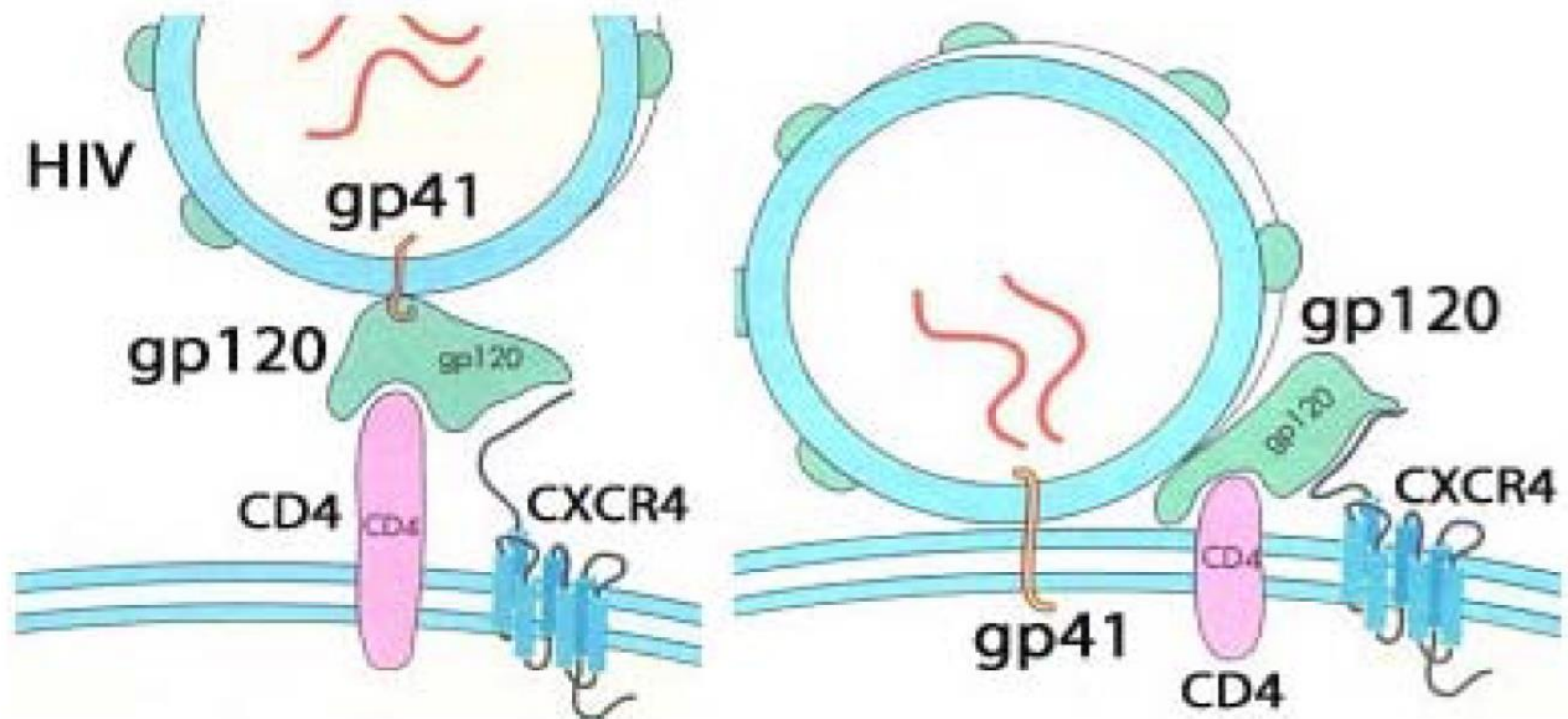
- Idoxuridine
- Trifluridine

# Zasady terapii antyretrowirusowej

- zakażenie HIV zawsze wywołuje chorobę
- utrzymująca się replikacja HIV prowadzi do zaburzeń odporności i rozwoju AIDS
- zakażenie w pełni bezobjawowe jest rzadkością
- podstawowym ograniczeniem skuteczności leków jest lekooporność HIV
- zapobieganie rozwojowi lekooporności polega na zahamowaniu replikacji HIV do poziomu poniżej progu detekcji wirusa
- celem terapii jest zatem maksymalne ograniczenie replikacji HIV
- terapia wielolekowa wg. rekomendacji

# Cele terapii antyretrowirusowej

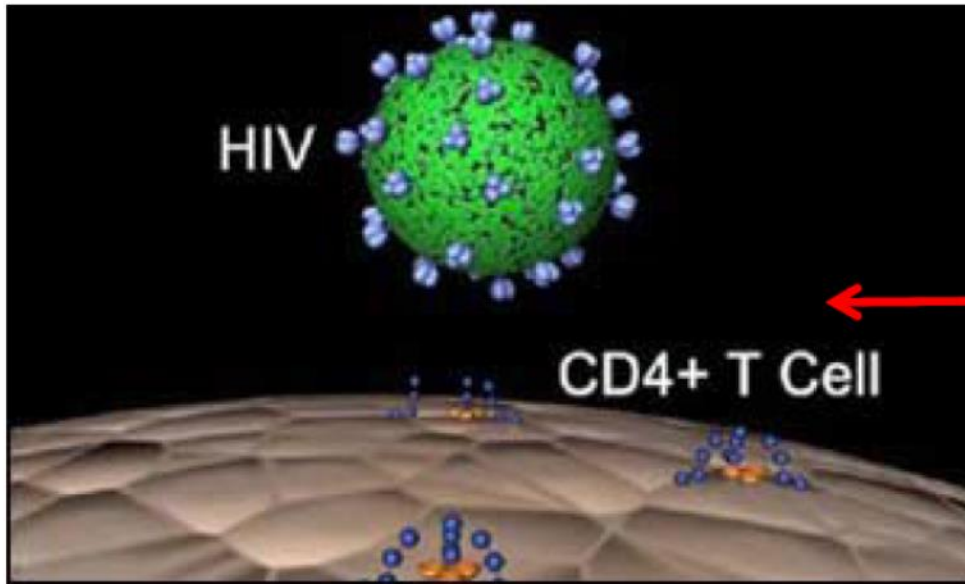




1. gp120 binds to CD4 molecule
2. gp120 changes shape, peels back and binds to chemokine receptor
3. gp41 darts out and pierces cell membrane and anchors virus
4. Fusion of membranes begins

# Attachment

Example: Fuzeon – anti-retroviral drug  
(Inhibition of gp41 mediated infusion)



**Fuzeon**  
**(enfuvirtide)**





## Wirus grypy, Influenzavirus (orthomyxovirus)

Genom: pojedyncza nić RNA (vRNA) polarność negatywna

Antygeny powierzchniowe Hemagglutynina (HA) i Neuraminidaza (NA)

M2 – kanał jonowy (transmembrane)

### Cykl życiowy

Wiązanie z kwasem sialowym na powierzchni komórki

Endocytoza i fuzja z komórką

Transport vRNA i transkryptazy z cytoplazmy do jądra komórki

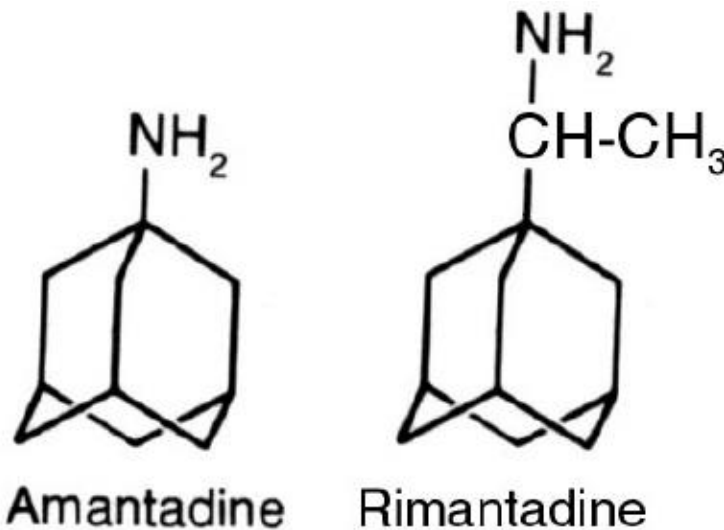
Replikacja RNA vRNA → mRNA → białka wirusa (transkryptaza)

vRNA → matryca RNA → vRNA

Składanie cząstki wirusa i pączkowanie z błony komórkowej

Uwalnianie wirionu wymaga trawienia kwasu sialowego przez NA

## Amantadyna {Symmetrel}



Odkrycia leku dokonano „przesiewając” w hodowlach komórkowych olbrzymią liczbę potencjalnych inhibitorów replikacji wirusa.

## Amantadyna – mechanizm działania

Blokowanie kanałów jonowych – hamowanie fuzji wirusa z błoną komórki i „odpłaszczania” cząstki wirusa.

### Oporność

Wirus przeniesiony od pacjenta leczonego amantadyną jest z dużym prawdopodobieństwem lekooporny.

Szczepy odporne na amantadynę są też odporne na rimantadynę.

### Stosowanie

- 200 mg/d.
- Skuteczność vs. wirusa A, nie B
- Profilaktyka przed ekspozycją - 50-90% spadek zakażenia
- Podanie w ciągu 48 h. od początku objawów skraca czas choroby o 1-2 dni.

### Toksyczność

Neurotoksyczność: pobudzenie, drgawki, ew. śpiączka

### Szczepienia

# Zanamivir i Oseltamivir

Inhibitory neuraminidazy (niezbędna do uwalniania wirusa)

Skuteczność vs. wirusa A i B (duże podobieństwo neuraminidazy)

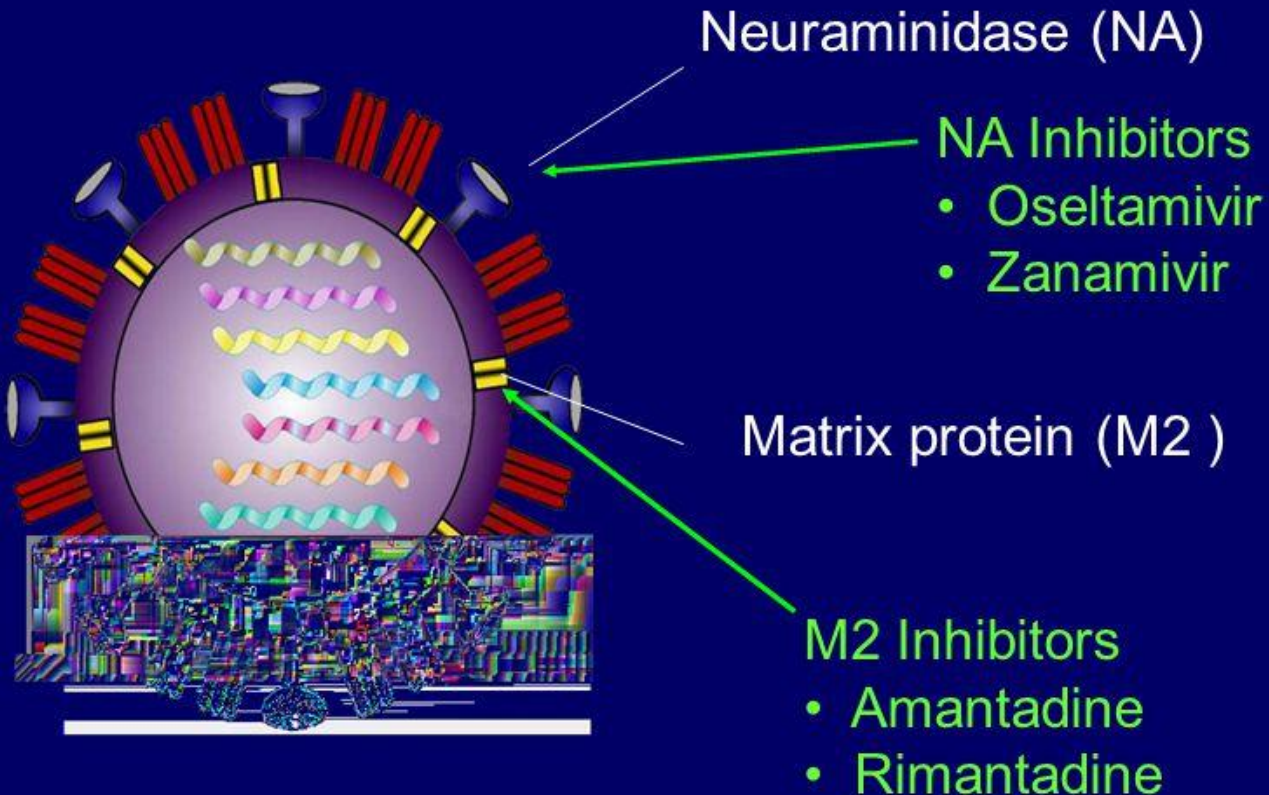
Stosowanie

Zanamivir {Relenza} - 10 mg donosowo

Oseltamivir {Tamiflu} - 5 mg doustnie

Skuteczne po zastosowaniu w ciągu 30h. od zakażenia

# Antiviral Therapies for Influenza



# Interferon (rekombinowany)

Typy: alfa, beta, gamma

Peg.

Mechanizm działania:

- Kinaza białkowa R → hamowanie inicjacji translacji
- Wirusowy dsRNA → aktywacja rybonukleazy L  
→ degradacja mRNA
- Fosfodiesteraza → degradacja tRNA

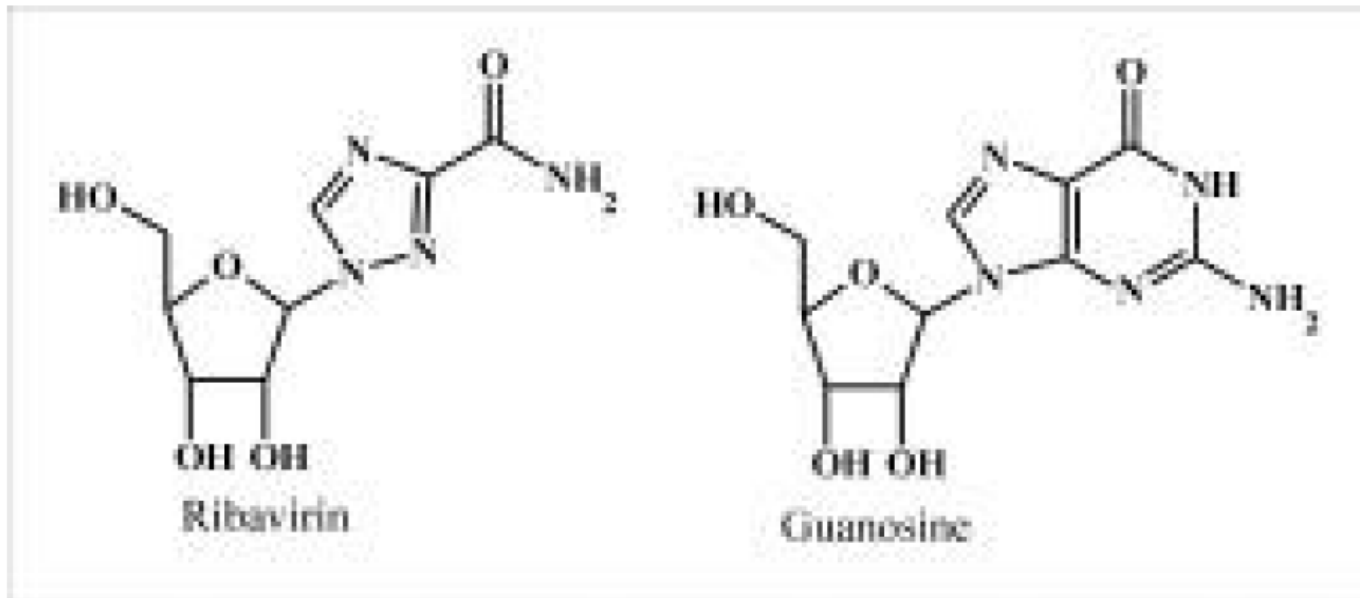
Zastosowanie kliniczne: pzw. C, białaczka włochatokomórkowa, mięsak Kaposiego.

Toksyczność (!): obj. grypopodobne, depresja, leukopenia.



# Ribavirin

Struktura – nukleozyd, analog guanozyny



Interferuje z replikacją wirusowego RNA

## Ribavirin – Mechanizm działania

Wiązanie z C i U w trakcie replikacji G:C Rv:C Rv:U A:U – częściowe zablokowanie replikacji

## Zastosowanie

### **Respiratory Syncytial Virus**

zwł. u noworodków i dzieci

aerosol 20 mg/ml, 12-18 h., 3 -7 dni

### **Hepatitis C Virus**

1000-1200 mg/d. doustnie {Rebetol}

Obniżenie śmiertelności w wirusowych gorączkach krwotocznych.

## Toksyczność

Aerosol: podrażnienie spojówek i dróg oddechowych (ochrona personelu).

Doustnie: anemia hemolityczna

# Palivizumab {Synagis}

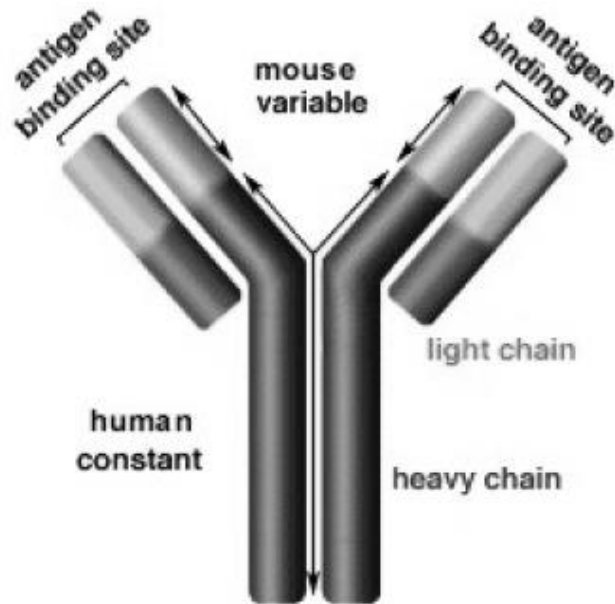
Mysie humanizowane przeciwciało monoklonalne skierowane względem RSV

Początkowo używano immunoglobuliny od ozdowieńców (RSVIG).

Etapy syntezy:

1. Immunizacja myszy L-glikoproteiną RSV,
2. Izolacja klonu komórek B,
3. Zastąpienie sekwencji mysich części stałych przeciwciała sekwencjami ludzkimi (gene-splicing)
4. Wprowadzenie do mysich komórek B w celu syntezy zmodyfikowanych przeciwciał (eliminacja antygenowości mysiej mAb)

# Palivizumab - Structure



**Humanized Monoclonal Antibody**

# Palivizumab - zastosowanie

Profilaktyka zakażenia RSV dzieci z grup ryzyka (0-2 lata)-**tak**

Leczenie zapaleń płuc o ciężkim przebiegu wywołanych RSV ( wcześniaki, noworodki, pacjenci z niedoborami odporności)-**nie**.

Rybawiryna.

Stosowanie i.m. lub i.v.

Toksyczność: uszkodzenie wątroby

# Acyclovir – Antiviral spectrum

- Effective against the following:
  - **Herpes simplex virus type I (HSV-1)**
  - **Herpes simplex virus type II (HSV-2)**
  - **Varicella zoster virus (VZV)**
  - **Epstein-Barr virus (EBV)**
  - **Cytomegalovirus (CMV) -- least activity**



# Wnioski

- Spektakularny postęp leczenia przeciwwirusowego w ciągu 30 lat;
- Największe osiągnięcia w przypadku:
  - HIV
  - Herpesvirus
  - Respiratory virus
  - Hepatitis virus C & B
- Szczepienia profilaktyczne są jedynym globalnym rozwiązaniem problemu zakażeń wirusowych.

# Nowe leki przeciwwirusowe

Hamujące wnikanie do komórki

- Oddziaływania na poziomie receptora są bardzo swoiste, ale mogą istnieć drogi alternatywne zakażenia,
- Hamujące fuzję

Inhibitory proteaz wirusowych – bardzo swoiste

- herpes, HCV

Synteza kwasów nukleinowych

- RNA-zależne polimerazy RNA,
- Wirusowe helikazy,
- Wbudowanie w cząstkę wirusa (herpes)

siRNA (small interfering RNA), antisense RNA

Białka regulacyjne

Uwalnianie i rozprzestrzenianie wirusa