

# Corso di Chimica Farmaceutica e Tossicologica I

*Corso di Laurea in Farmacia*

*Facoltà di Farmacia e Medicina*

*Anno Accademico 2018/2019*



**SAPIENZA**  
UNIVERSITÀ DI ROMA

## Farmaci Antivirali

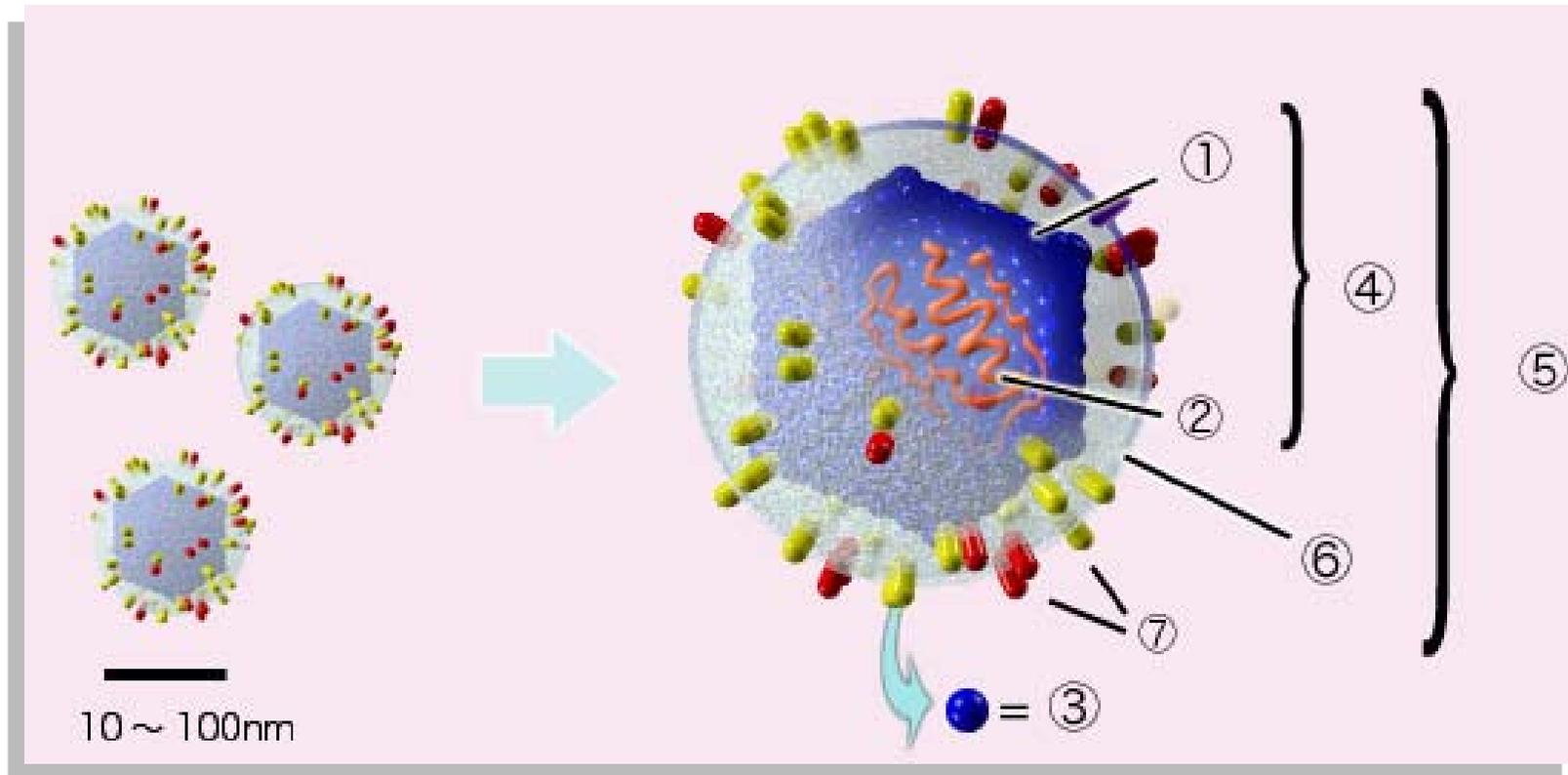
# Virus

## *Caratteristiche generali*

- I virus sono entità biologiche responsabili di malattie in organismi appartenenti a tutti i regni biologici (batteri, funghi, piante, animali).
- Il termine virus significa veleno: essi furono inizialmente chiamati *virus filtrabili* in quanto passavano attraverso filtri che trattenevano i batteri e, diversamente dalle tossine, potevano essere trattieneuti da ultrafiltri.
- I virus sono parassiti endocellulari obbligati.

# Virus

## *Caratteristiche generali*



- 1: Capside. 2: Acido Nucleico. 3: Capsomero. 4: Nucleocapside. 5: Virione.  
6: Rivestimento proteico. 7: Rivestimento glicoproteico.

# Farmaci Antivirali

## *Classificazione*

- Interferoni
- Induttori di interferone
- Derivati adamantanici
- Inibitori della neuraminidasi
- Derivati nucleosidici
- Farmaci anti-HIV-1/AIDS
- Nuovi farmaci anti-HCV

# Farmaci Antivirali

## *Interferoni*

- Isaac e Lindemann hanno identificato l'interferone nel 1957.
- Dopo aver infettato le cellule con i virus, essi hanno osservato un'interferenza dell'infezione virale con effetti cellulari.
- L'interferone successivamente isolato ha esibito un'elevata capacità antinfettiva.
- Quando l'interferone è stato somministrato ad altre cellule o animali ha mostrato proprietà biologiche di inibizione della crescita virale, della moltiplicazione cellulare e attività immunomodulatoria.

# Farmaci Antivirali

## *Interferoni*

- Tali risultati hanno portato ad ipotizzare che l'interferone potrebbe essere un fattore antivirale naturale formatosi prima della risposta anticorpale.
- E' stato, inoltre, suggerito che l'interferone potrebbe essere coinvolto nel normale meccanismo di resistenza alle infezioni virali.
- Alcuni studi hanno messo in relazione l'interferone con gli ormoni polipetidici, suggerendo che le funzioni di tale proteina nelle comunicazioni cellula-cellula possano avvenire attraverso la trasmissione di messaggi specifici.

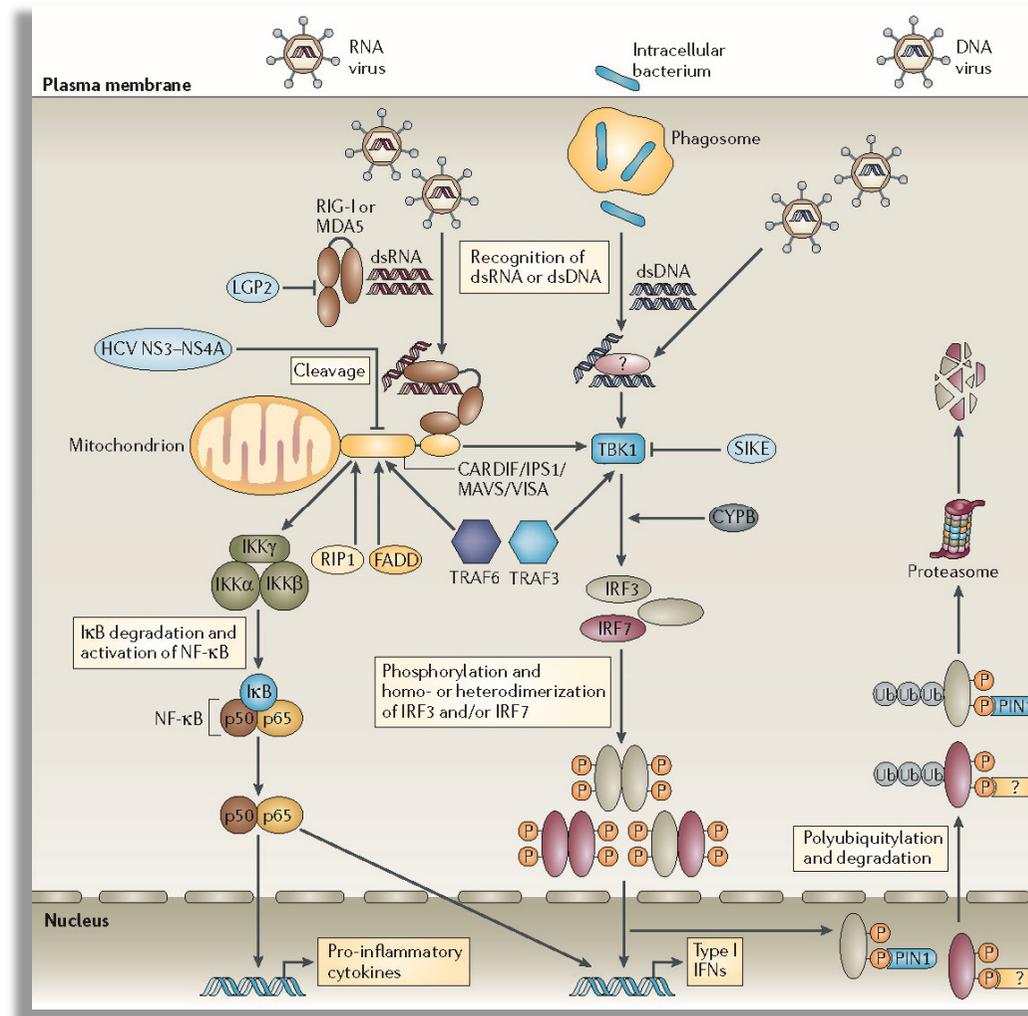
# Farmaci Antivirali

## *Interferoni*

- Recentemente, le proprietà dell'interferone hanno suscitato interesse a livello mondiale per un possibile utilizzo nella terapia di:
  - ✓ malattie virali;
  - ✓ cancro;
  - ✓ disordini da immunodeficienza.
- Le cellule ospiti sintetizzano interferoni in risposta a vari tipi di induttori.

# Farmaci Antivirali

## Interferoni



Honda, K. et al *Nat. Rev. Immun.* **2006**, 6, 644-658.

# Farmaci Antivirali

## *Interferoni*

- Gli interferoni sono una classe di proteine prodotte dalle cellule del sistema immunitario (globuli bianchi, fibroblasti) in risposta all'attacco di agenti esterni, quali virus, batteri e parassiti. La loro funzione specifica è quella di:
  - ✓ inibire la replicazione di virus all'interno delle cellule infette;
  - ✓ impedire la diffusione virale ad altre cellule;
  - ✓ rafforzare l'attività delle cellule preposte alle difese immunitarie, come i linfociti T e i macrofagi;
  - ✓ inibire la crescita di alcune cellule tumorali.

# Farmaci Antivirali

## *Interferoni*

### Classificazione degli interferoni umani

Classe	Sottotipi	Cellule produttrici	Induttori	Caratteristiche
$\alpha$	>24	Leucociti (principalmente linfociti B, macrofagi)	Tipo I	pH = 2 stabile, non glicosilato, PM = 16000 - 27000 Da
$\beta$	2	Fibroblasti, cellule epiteliali	Tipo I	pH = 2 stabile, glicosilato, PM = 20000 Da
$\gamma$	2	Linfociti T	Tipo II	pH = 2 stabile, glicosilato, PM = 20000 - 25000 Da

# Farmaci Antivirali

## *Interferoni*

- L'interferone è stato testato per il trattamento di infezioni croniche da virus dell'epatite B, herpes genitale, herpes zoster, varicella-zoster, epatite cronica, influenza e comuni raffreddori.
- Altri usi dell'interferone sono il trattamento di alcuni tumori, quali cancro della mammella, carcinoma polmonare e mieloma multiplo.
- L'interferone ha ottenuto un certo successo nella profilassi dell'infezione da citomegalovirus associata a trapianto del rene.

# Farmaci Antivirali

## *Interferoni*

- La scarsa disponibilità di interferone e la sua difficile purificazione ne hanno fortemente limitato i test clinici.
- La tecnica dell'RNA ricombinante ha messo a disposizione maggiori quantità di interferone attraverso la clonazione del suo gene, sebbene l'elevato costo ne abbia fortemente limitato l'applicazione clinica.
- La Food and Drug Administration (FDA) ha approvato gli interferoni ricombinanti  $\alpha_{2a}$ ,  $\alpha_{2b}$  e  $\gamma$  per il trattamento della leucemia delle cellule capellute, del sarcoma di Kaposi e delle verruche genitali.

# Farmaci Antivirali

## *Interferoni*

- L'iniezione sottocutanea di interferone ricombinante  $\alpha_{2b}$  è stata approvata per il trattamento dell'epatite C cronica.
- In alcune Nazioni, l'interferone è stato approvato per il trattamento del mieloma multiplo, del melanoma maligno e del sarcoma di Kaposi.
- L'interferone  $\beta$  e  $\gamma$ , in associazione all'interleuchina 2, potranno essere impiegati in futuro per il trattamento di tumori ed infezioni virali.

# Farmaci Antivirali

## *Interferoni*

- Sebbene gli interferoni siano mediatori della risposta immunitaria, sono stati proposti differenti meccanismi per la loro azione antivirale.
- L'interferone  $\alpha$  possiede un ampio spettro d'azione ed agisce legandosi a specifici recettori sulla superficie delle cellule infettate dal virus.
- L'interferone  $\alpha$  inibisce la trascrizione e la traduzione dell'mRNA in acido nucleico e proteine virali.

# Farmaci Antivirali

## *Interferoni*

- Studi in sistemi non cellulari hanno mostrato che l'aggiunta di adenosina trifosfato e RNA a doppio filamento ad estratti di cellule trattate con interferone attiva alcune proteine codificate dall'RNA cellulare e una endonucleasi cellulare.
- Tale attivazione porta alla formazione di proteine inibitorie della traduzione e blocca la produzione di enzimi virali, acidi nucleici e proteine strutturali.
- L'interferone può anche agire bloccando la sintesi di enzimi di scissione necessari al rilascio del virus.

# Farmaci Antivirali

## *Interferoni*

- L'interferone induce la sintesi di alcune proteine che inibiscono l'infettività e/o la replicazione virale.
- Gli enzimi coinvolti sono:
  - ✓ una oligoadenilato sintetasi che catalizza la sintesi di un oligonucleotide adenilico, a sua volta in grado di attivare una ribonucleasi che degrada l'RNA virale;
  - ✓ una chinasi che, fosforilando il fattore d'inizio della sintesi proteica IF-2, blocca l'iniziazione della sintesi proteica;
  - ✓ una fosfodiesterasi che, degradando il tRNA virale, blocca l'allungamento delle proteine virali.

# Farmaci Antivirali

## *Interferoni*

- La farmacocinetica dell'interferone non è molto nota.
- I livelli massimi di interferone nel sangue dopo iniezione intramuscolare si ottengono dopo 5-8 ore.
- L'interferone non permea agevolmente il fluido cerebrospinale.
- La somministrazione orale di interferone non produce concentrazioni sieriche rilevabili.
- Dopo iniezione intramuscolare o sottocutanea, la concentrazione plasmatica di interferone è correlata alla dose.

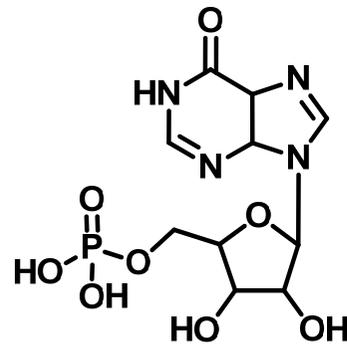
# Farmaci Antivirali

## *Interferoni*

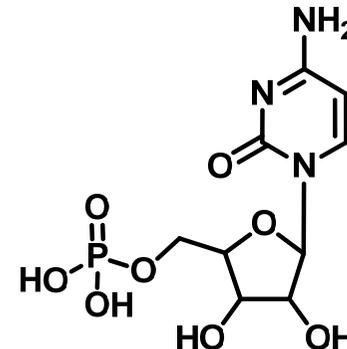
- Clinicamente l'interferone è utilizzato in applicazioni topiche (spray nasali) per la profilassi ed il trattamento da infezioni da rhinovirus.
- Reazioni avverse e tossicità includono: sindrome simil-influenzale, brividi, cefalea, mialgie, nausea, vomito, diarrea, depressione midollare, stati confusionali e disturbi comportamentali.
- La somministrazione di interferone per via intranasale produce fragilità, ulcerazione e secchezza della mucosa.

# Farmaci Antivirali

## *Induttori di interferone*



Acido riboinosinico

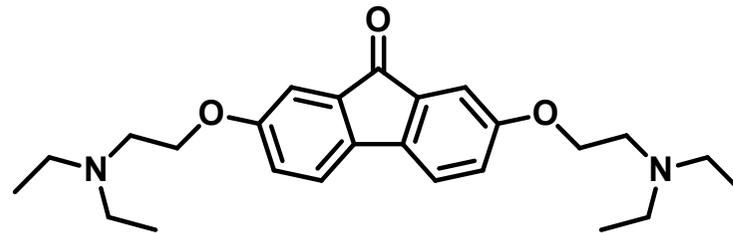


Acido ribocitidilico

- Poli[I:C]: una sorta di RNA sintetico a doppia elica ottenuto per co-polimerizzazione dell'acido poliriboinosinico (poli I) con l'acido poliribocitidilico (poli C).
- Esso è utilizzato nella profilassi dell'influenza e nelle encefaliti sostenute da *Herpes simplex*.

# Farmaci Antivirali

## *Induttori di interferone*

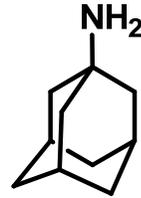


Tilorone

- Il tilorone è un efficace induttore di interferone nel topo, attraverso un meccanismo non del tutto conosciuto.
- Tale composto, tuttavia, ha mostrato una scarsa capacità di indurre la produzione di interferone nell'uomo.

# Farmaci Antivirali

## *Derivati adamantanici*



Amantadina

- L'amantadina è un'amina primaria simmetrica triciclica che impedisce la penetrazione di particelle di RNA virale nella cellula ospite.
- Essa inibisce il primo stadio della replicazione virale bloccando la perdita del rivestimento del genoma virale ed il trasferimento dell'acido nucleico nella cellula ospite.

# Farmaci Antivirali

## *Derivati adamantanici*

- L'amantadina è risultata efficace nel trattamento clinico di tutti i ceppi influenzali di tipo A e, in particolare, verso il ceppo A2 dell'influenza asiatica.
- Tale farmaco ha, inoltre, mostrato una buona attività verso il virus dell'influenza di tipo B, parainfluenza (paramoxivirus), virus sinciziale respiratorio (RSV) ed alcuni virus a RNA (murino, virus Rous e Esh sarcoma).
- Vari prototipi di virus dell'influenza A provenienti da differenti sottotipi umani (H1N1 - Fort Dix, H2N2 - tipo asiatico, H3N2 - Hong Kong) sono inibiti dall'amantadina *in vitro* ed *in vivo*.

# Farmaci Antivirali

## *Derivati adamantanici*

- Somministrata entro 48 h dall'esordio, l'amantadina è efficace verso le malattie del tratto respiratorio che derivano dall'influenza A, adenovirus e virus sinciziale respiratorio.
- L'amantadina cloridrato è ben assorbita per via orale, dove è abitualmente impiegata alla dose di 100 mg per 2 volte al giorno.
- Il farmaco attraversa la barriera emato-encefalica ed è presente nella saliva, nelle secrezioni nasali e nel latte materno.
- Circa il 90% del farmaco viene escreto inalterato attraverso l'emuntorio renale.
- La sua emivita è di circa 15-20 ore.

# Farmaci Antivirali

## *Derivati adamantanici*

- Alle dosi terapeutiche, il farmaco ha generalmente scarsa tossicità, ma può causare effetti avversi sul sistema nervoso centrale.
- Sono stati osservati nervosismo, confusione, cefalea, sonnolenza improvvisa, insonnia, depressione e allucinazioni.
- Gli effetti collaterali di tipo gastro-intestinale includono nausea, diarrea, costipazione e anoressia.
- Convulsioni e coma possono sopravvenire ad alte dosi ed in pazienti con aterosclerosi cerebrale e disordini convulsivi.

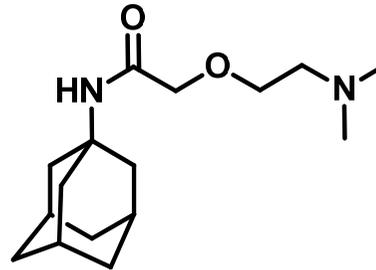
# Farmaci Antivirali

## *Derivati adamantanici*

- Oltre alla profilassi e alla terapia precoce dell'influenza da virus di tipo A, l'amantadina trova indicazione nel trattamento del morbo di Parkinson, di parkinsonismi e di bradipsichismi dell'età involutiva.
- Il meccanismo d'azione relativo a quest'ultime indicazioni include:
  - ✓ aumento rilascio di dopamina e diminuzione reuptake presinaptici;
  - ✓ upregulation recettori D2 postinaptici.
- Sono stati, inoltre, osservati proprietà antimuscariniche, antagonismo non competitivo dei recettori NMDA ed aumento della produzione di interleuchina 2.

# Farmaci Antivirali

## *Derivati adamantanici*



Tromantadina

- La tromantadina trova indicazioni nelle infezioni sostenute da *Herpes simplex virus* 1 e 2, mediante somministrazione topica.
- Il meccanismo d'azione è risultato essere analogo a quello dell'azione antivirale dell'amantadina.

# Farmaci Antivirali

## *Inibitori della neuraminidasi*

- La *endo-alfa-sialidasi*, più comunemente conosciuta come *neuraminidasi*, è un enzima appartenente alla classe delle idrolasi, che catalizza la endoidrolisi dei (2→8)- $\alpha$ -sialosilici in acidi oligo- o polisialici.
- L'enzima è una glicoproteina espressa tipicamente sulla superficie dei virus influenzali ed è necessaria per la penetrazione del patogeno nelle vie respiratorie.
- Esso, infatti, favorisce la diffusione del virus dopo la replicazione evitando l'autoaggregazione delle particelle e impedendo il loro sequestro nel muco o sulla superficie di cellule inappropriate.

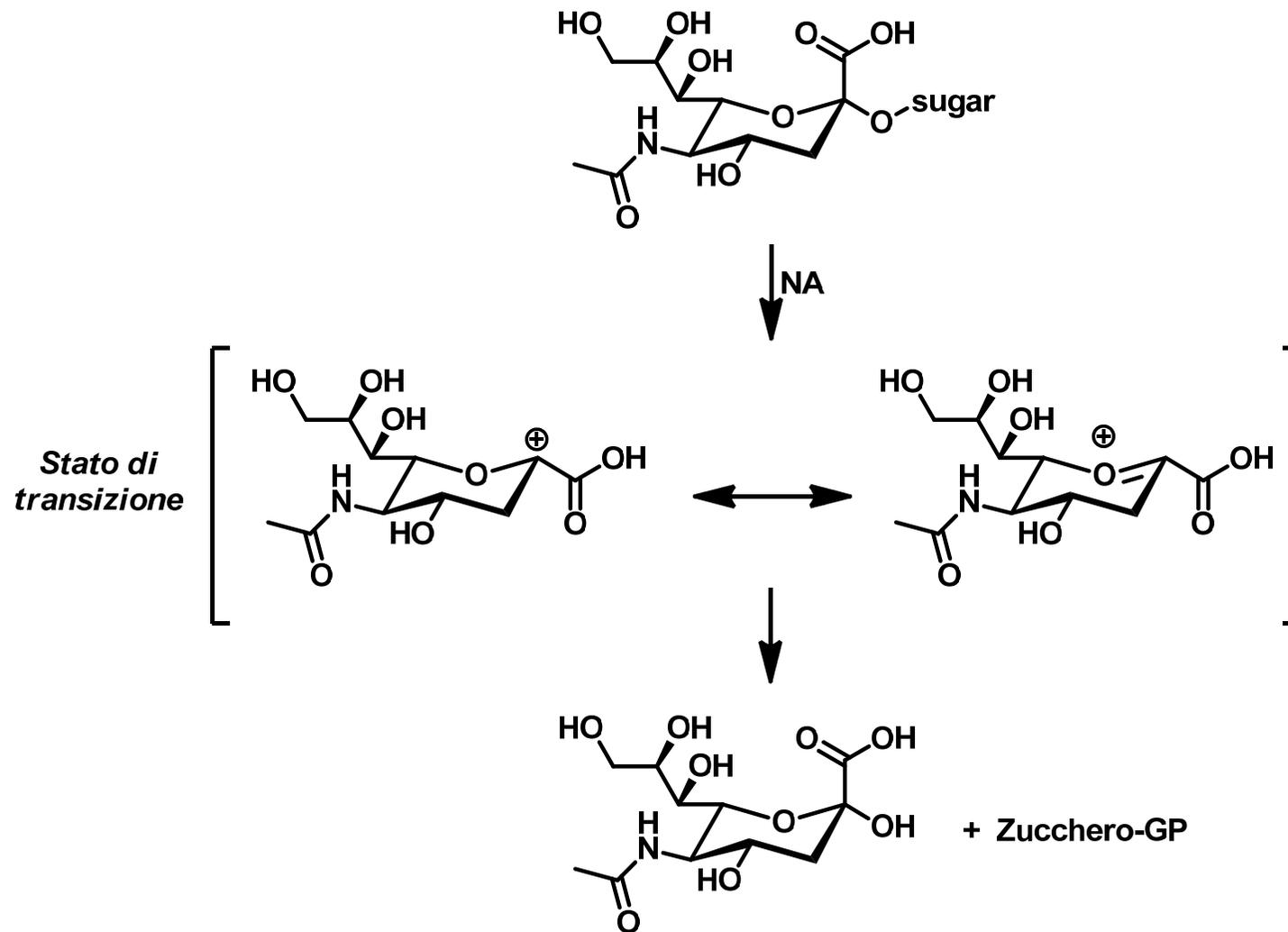
# Farmaci Antivirali

## *Inibitori della neuraminidasi*

- La proteina è formata da un sito attivo costituito da una sequenza di 11 residui aminoacidici ben conservati e più epitopi antigenicamente variabili, perché soggetti a cambiamenti dovuti alle mutazioni dell'RNA virale (principalmente drift o shift), responsabili della variabilità antigenica del virus influenzale.
- E' opinione comune, inoltre, che l'idrolisi dell'acido sialico proceda attraverso uno ione carbonio stabilizzato da un catione ossonio.

# Farmaci Antivirali

## *Inibitori della neuraminidasi*



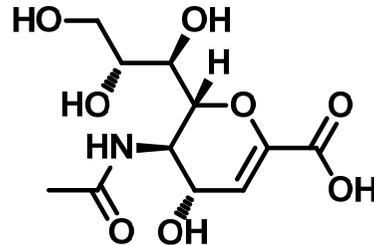
# Farmaci Antivirali

## *Inibitori della neuraminidasi*

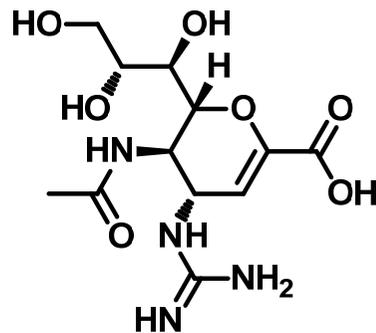
- Nuovi inibitori basati sullo stato di transizione sono stati ottenuti mimando lo stato di transizione con analoghi carbossilici dell'acido sialico.
- Il primo di questi composti, l'acido 2-desossi-2,3-deidro-*N*-acetilneuraminico (DANA) è attivo, pur non essendo un inibitore specifico delle neuraminidasi virali.
- Con l'ausilio di strutture cristallografiche ed accurate misure del sito di legame dell'acido sialico sono stati sviluppati i nuovi inibitori zanamivir e successivamente oseltamivir.

# Farmaci Antivirali

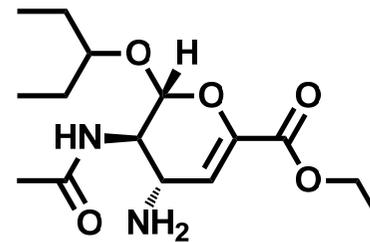
## *Inibitori della neuraminidasi*



Acido 2-desossi-2,3-deidro-*N*-acetilneuraminico (DANA)



Zanamivir



Oseltamivir

# Farmaci Antivirali

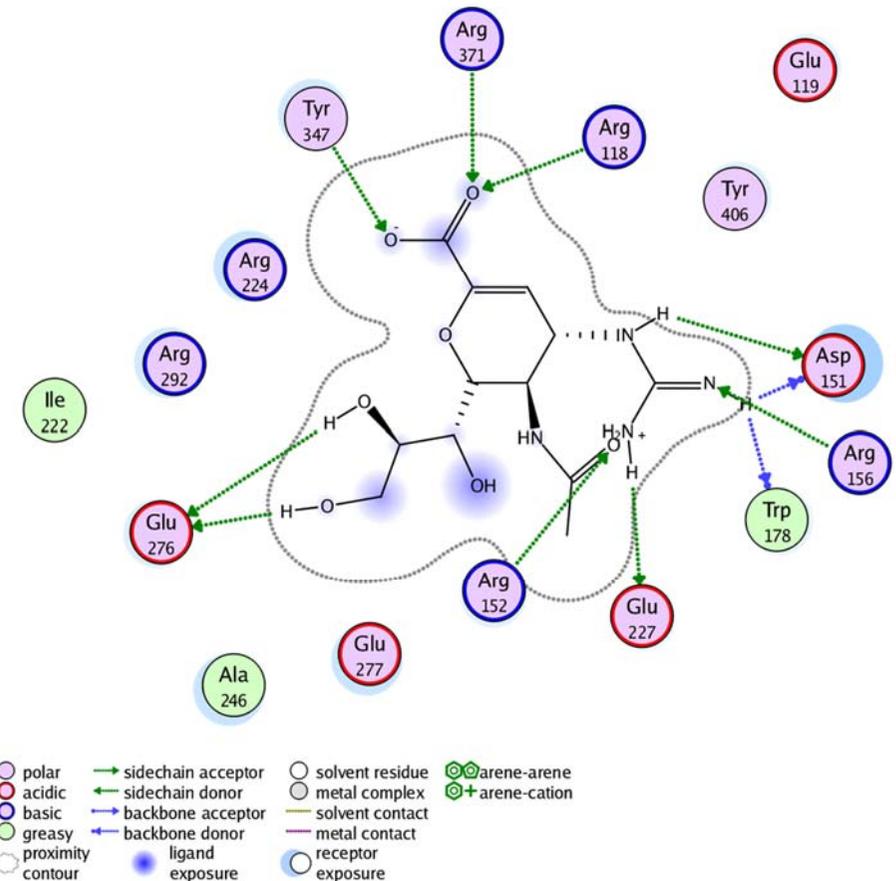
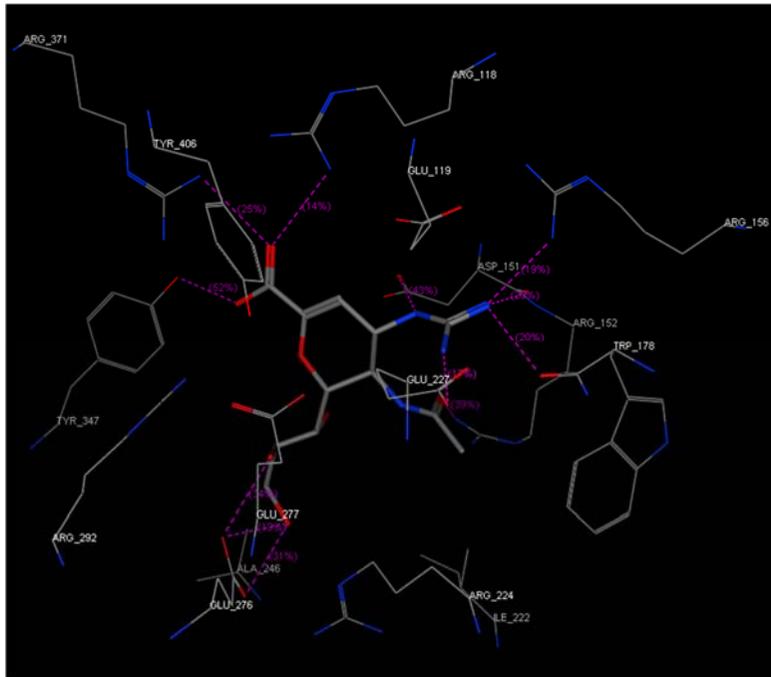
## *Inibitori della neuraminidasi*

- Studi cristallografici sul complesso DANA/neuraminidasi (PDB Code: 2HTR) hanno permesso di definire il sito recettoriale a cui si lega la porzione di acido sialico.
- Tali studi hanno suggerito che la sostituzione del gruppo ossidrilico in posizione 4 con un gruppo aminico o un più grosso gruppo guanidinico dovrebbe incrementare il binding dell'inibitore con la neuraminidasi.
- E' stato osservato che il gruppo 4-aminico si lega al residuo Glu119 del recettore attraverso un ponte salino, mentre la guanidina è in grado di legare i residui Glu119 e Glu227 (PDB code: 2HTQ).



# Farmaci Antivirali

## *Inibitori della neuraminidasi*



Complesso Neuramidasi N8/Zanamivir  
PDB Code: 2HTQ

<http://www.pdb.org/pdb/explore/viewerLaunch.do?viewerType=LX&structureId=2HTQ&hetId=ZMR>

# Farmaci Antivirali

## *Inibitori della neuraminidasi*

- Zanamivir è efficace quando è somministrato attraverso la via nasale, intraperitoneale ed endovenosa, ma è inefficace per via orale.
- Studi sull'uomo hanno dimostrato l'efficacia del farmaco quando somministrato prima e dopo l'esposizione ai virus dell'influenza A e B.
- Somministrato prima dell'inoculo, il farmaco è risultato in grado di ridurre la diffusione del virus, l'infezione e i sintomi.
- Somministrato dopo 26 o 32 ore, vi è stata riduzione di diffusione e di carica virale, e della febbre.

# Farmaci Antivirali

## *Inibitori della neuraminidasi*

- Attualmente, zanamivir è disponibile come polvere per inalazione in adulti ed adolescenti che abbiano accusato i sintomi influenzali da non più di 2 giorni.
- Zanamivir consente un decorso più rapido della sintomatologia influenzale ed accelera la guarigione.
- Ulteriori studi hanno indicato l'impiego profilattico di zanamivir per somministrazione a membri di una famiglia al cui interno un soggetto abbia mostrato sintomi di tipo influenzale.

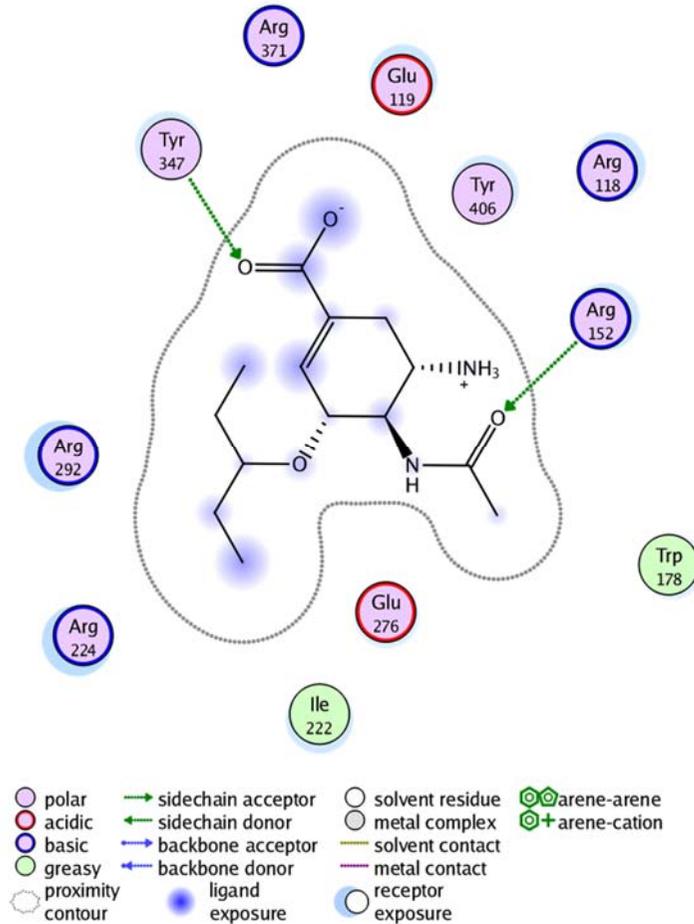
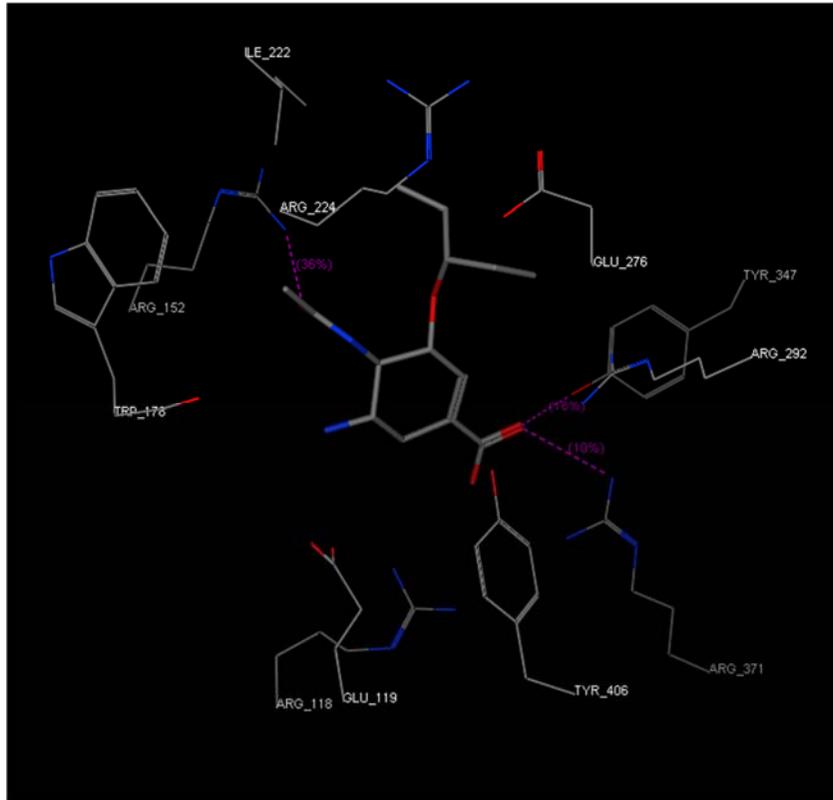
# Farmaci Antivirali

## *Inibitori della neuraminidasi*

- Studi cristallografici hanno permesso di ottimizzare l'interazione ligando/substrato, portando allo sviluppo di oseltamivir (PBD code: 2HT7).
- Oseltamivir è stato il primo inibitore della neuraminidasi somministrabile per via orale approvato per il trattamento di malattie acute non complicate sostenute dai virus influenzali A e B.
- Recentemente, oseltamivir è stato approvato per la profilassi dell'influenza A e B in adulti, adolescenti e bambini.
- Il farmaco è efficace se somministrato entro 2 giorni dalla comparsa dei sintomi.

# Farmaci Antivirali

## *Inibitori della neuraminidasi*



Complesso Neuramidasi N8/Oseltamivir

PDB Code: 2HT7

<http://www.pdb.org/pdb/explore/viewerLaunch.do?viewerType=LX&structureId=2HT7&hetId=G39>

Dott. Giuseppe La Regina, Corso di Chimica Farmaceutica e Tossicologica I

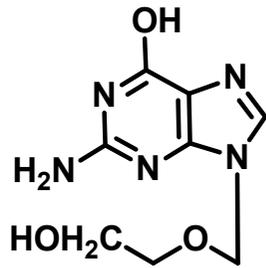
# Farmaci Antivirali

## *Inibitori della neuraminidasi*

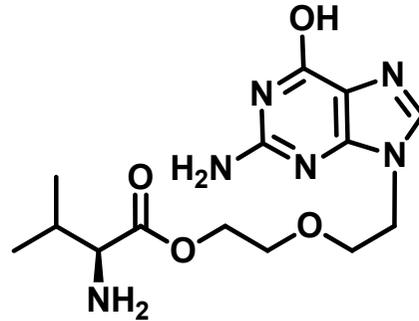
- Oseltamivir è prontamente assorbito dal tratto gastro-intestinale dopo somministrazione orale.
- Esso è un profarmaco ampiamente metabolizzato dal fegato con idrolisi della funzione esterea nell'acido carbossilico attivo.
- Gli effetti collaterali sono lievi ed includono principalmente nausea e vomito.

# Farmaci Antivirali

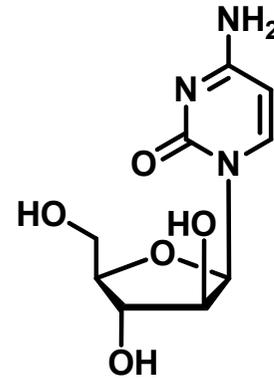
## Derivati nucleosidici



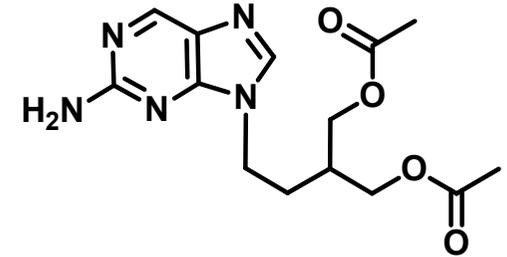
Aciclovir



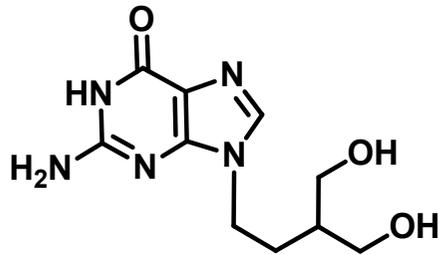
Valaciclovir



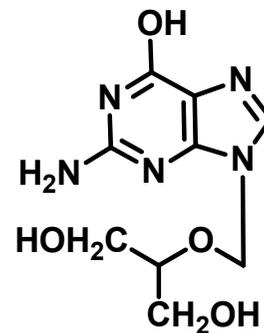
Citarabina



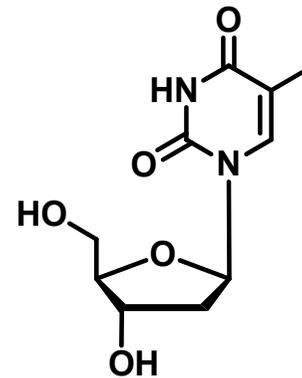
Famciclovir



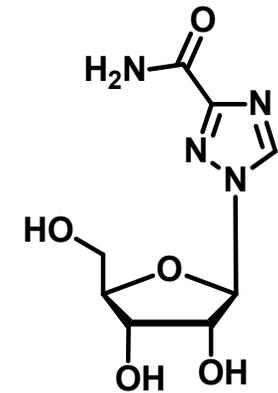
Penciclovir



Ganciclovir



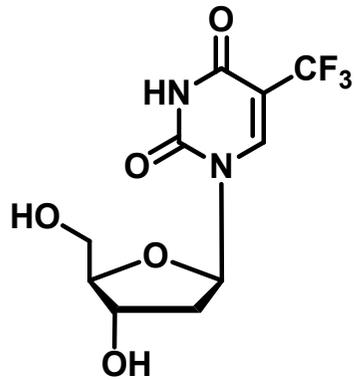
Idossiviridina



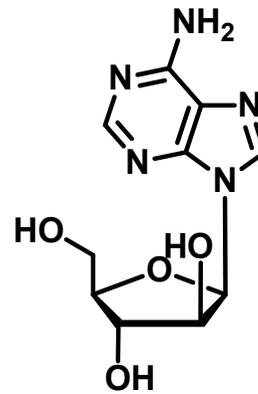
Ribavirina

# Farmaci Antivirali

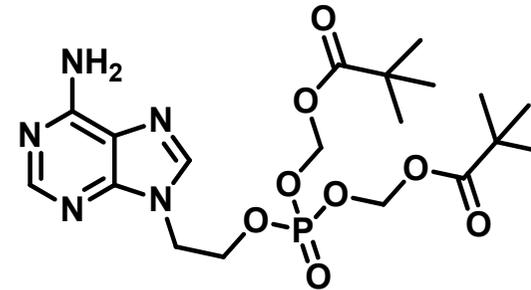
## *Derivati nucleosidici*



Trifluridina



Vidarabina



Adefovir dipivoxil

# Farmaci Antivirali

## Aciclovir



Aciclovir

- L'aciclovir è un analogo sintetico della deossiguanosina in cui è presente un gruppo similcarboidrato aciclico.
- Per questa differenza strutturale rispetto ad altri agenti antivirali (es., idossiuridina, vidarabina, trifluridina), l'aciclovir possiede un meccanismo d'azione unico.
- L'aciclovir agisce con un meccanismo caratterizzato da *tre azioni consecutive*.

# Farmaci Antivirali

## *Aciclovir*

- La *prima azione* comporta la conversione di aciclovir a derivato monofosfato all'interno della cellula ad opera della timidina chinasi.
- Tale reazione di fosforilazione avviene più velocemente nelle cellule infettate da *Herpes virus* che nelle cellule normali, in quanto l'aciclovir è un cattivo substrato per la normale timidina chinasi cellulare.
- L'aciclovir è ulteriormente convertito a derivato difosfato e trifosfato da un normale enzima cellulare noto come guanosina monofosfato chinasi.

# Farmaci Antivirali

## *Aciclovir*

- Nella *seconda azione*, la DNA polimerasi virale è inibita competitivamente dall'aciclovir trifosfato ad una concentrazione inibitoria più bassa di quella richiesta per l'inibizione della DNA polimerasi cellulare.
- L'aciclovir trifosfato è incorporato nel DNA virale durante la sintesi del DNA.
- Per l'assenza del gruppo ossidrilico in posizione 3', l'aciclovir blocca l'ulteriore elongazione della catena del DNA.

# Farmaci Antivirali

## *Aciclovir*

- La *terza azione* consiste nella captazione preferenziale dell'aciclovir da parte delle cellule infettate da *Herpes virus* rispetto alle cellule non infettate.
- Tale effetto si traduce nella produzione di concentrazioni di aciclovir trifosfato più elevate nelle cellule infette rispetto alle cellule sane.
- In cellule infettate da *Herpes virus*, l'aciclovir è in grado di inibire la timidina chinasi virus-specifica e una DNA polimerasi, riducendo significativamente la sintesi del DNA.

# Farmaci Antivirali

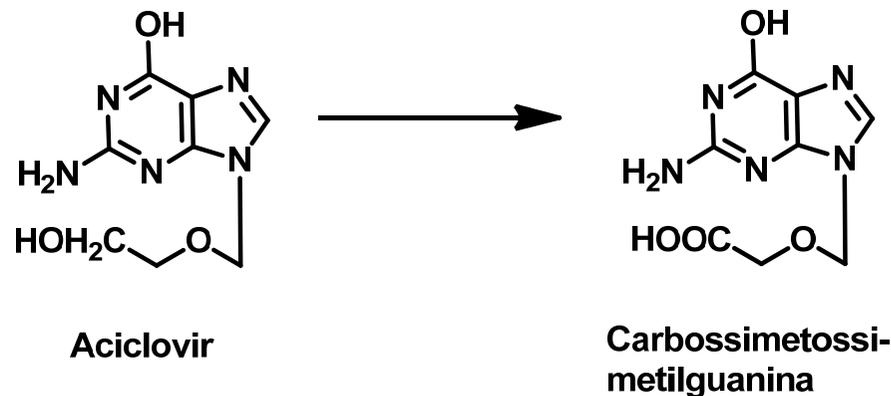
## *Aciclovir*

- L'aciclovir ha una potente azione antivirale verso vari virus a DNA, compreso *Herpes simplex virus 1*, la comune causa di herpes labiale e *Herpes simplex virus 2*, causa frequente di herpes genitale.
- Il virus della varicella zoster (VZV) ed alcuni isolati del virus di Epstein-Barr (EBV) sono inibiti in misura minore dall'aciclovir.
- Il citomegalovirus (CMV) è meno sensibile all'aciclovir, che non ha attività verso il virus del vaiolo, adenovirus e infezioni parainfluenzali.

# Farmaci Antivirali

## Aciclovir

- L'aciclovir viene somministrato per via orale, endovenosa e topica.
- La biodisponibilità dell'aciclovir, dopo somministrazione orale, è pari a circa il 15-30%.
- Esso viene principalmente metabolizzato a carbossimetossimetilguanina, che è priva di azione antivirale.



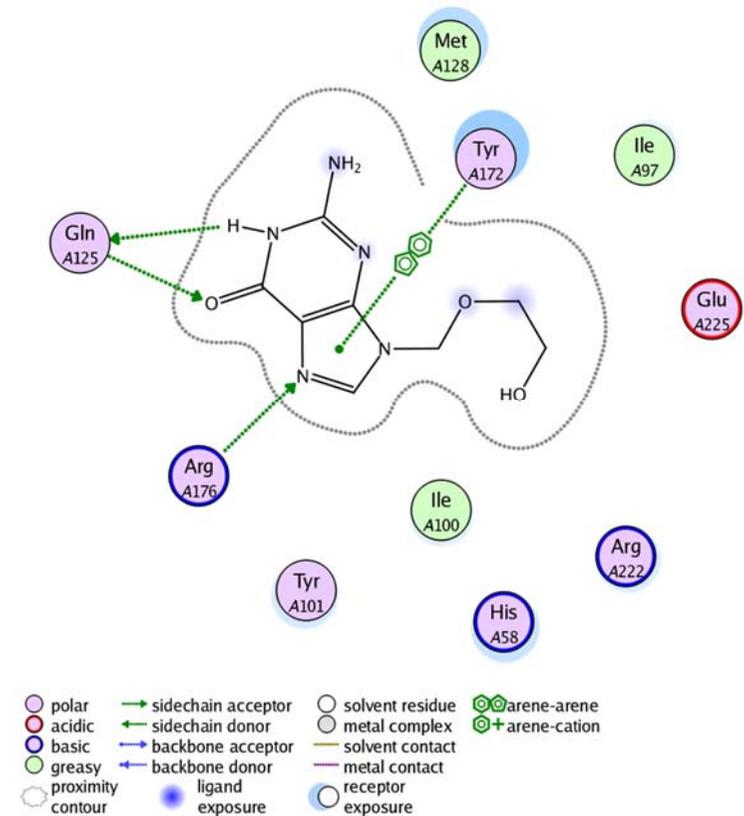
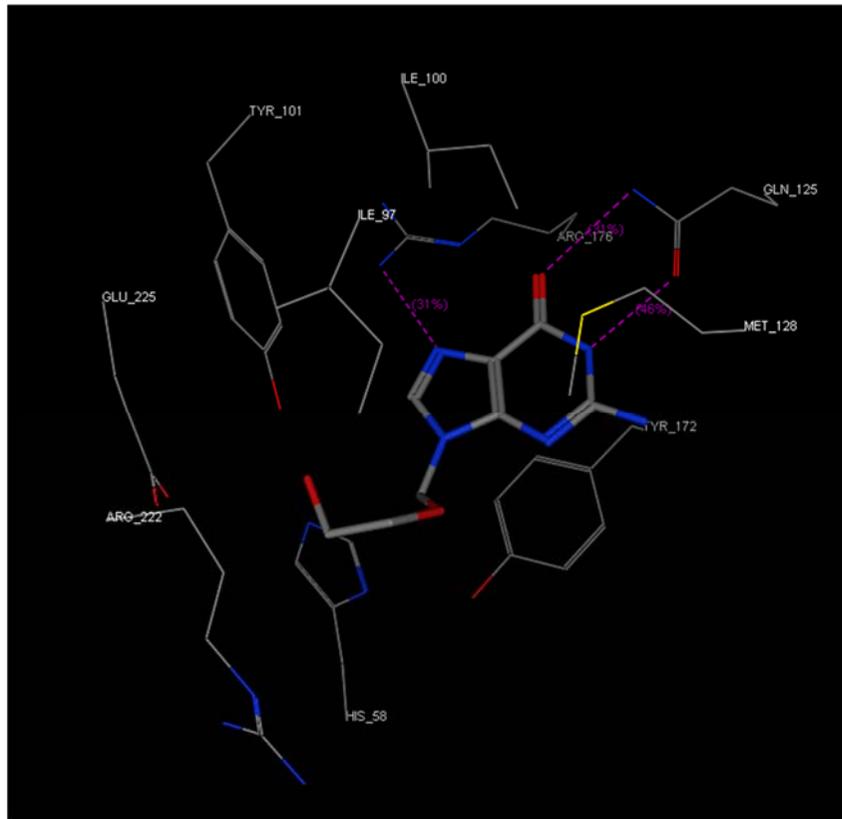
# Farmaci Antivirali

## *Aciclovir*

- Il legame con le proteine plasmatiche è mediamente pari al 15%.
- Circa il 70% dell'aciclovir è escreto inalterato con le urine per filtrazione glomerulare e secrezione tubulare.
- L'emivita del farmaco è di circa 3 ore in pazienti con funzione renale normale.
- I principali effetti collaterali includono rash cutaneo, nausea, vomito, diarrea e dolore addominale, sopore, convulsioni, alopecia, aumento degli enzimi epatici.

# Farmaci Antivirali

## Aciclovir



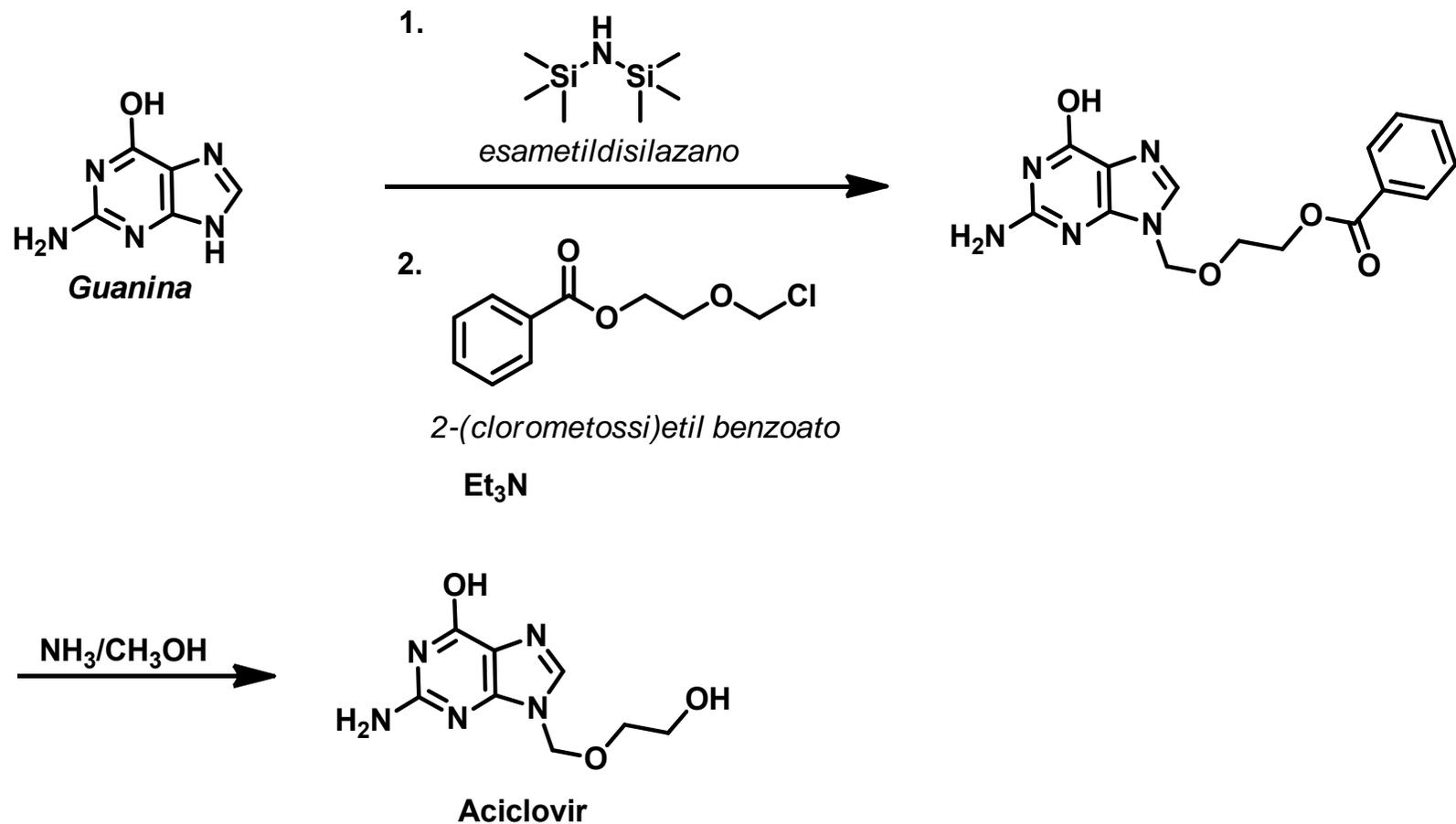
Complesso Timidina Chinasi HSV-1/Aciclovir  
PDB Code: 2KI5

<http://www.pdb.org/pdb/explore/viewerLaunch.do?viewerType=LX&structureId=2KI5&hetId=AC2>

Dott. Giuseppe La Regina, Corso di Chimica Farmaceutica e Tossicologica I

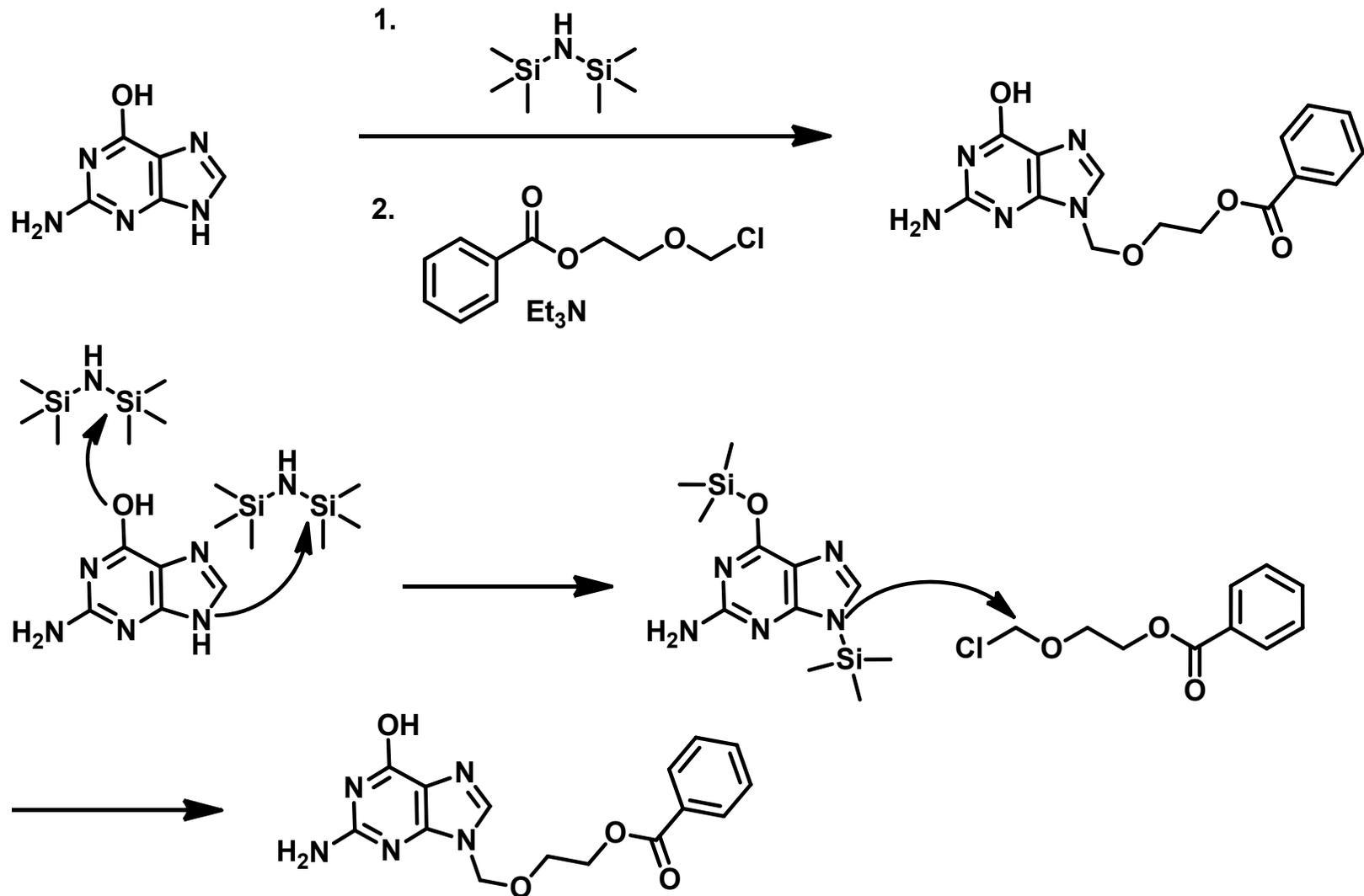
# Farmaci Antivirali

## Aciclovir



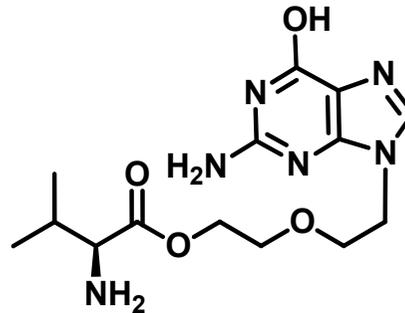
# Farmaci Antivirali

## Aciclovir



# Farmaci Antivirali

## *Valaciclovir*



Valaciclovir

- Il valaciclovir è un profarmaco dell'aciclovir sotto forma di estere di aminoacido attivo solo dopo trasformazione metabolica ad aciclovir nella parete intestinale o nel fegato.
- Strutturalmente differisce dall'aciclovir per la presenza di un residuo di valina legata al gruppo ossidrilico.

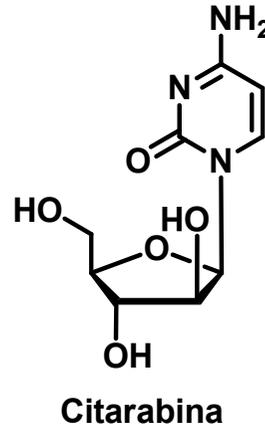
# Farmaci Antivirali

## *Valaciclovir*

- Il vantaggio del valaciclovir deriva dal suo migliore assorbimento gastro-intestinale, che porta ad una maggiore concentrazione plasmatica dell'aciclovir.
- Come l'aciclovir, esso è attivo verso HSV-1, VZV e CMV a causa della sua affinità per la timidina chinasi virale.
- Le reazioni avverse sono simili a quelle dell'aciclovir ed includono nausea, cefalea, vomito, costipazione ed anoressia.
- Il legame con le proteine plasmatiche è mediamente pari al 15% e l'emivita del farmaco si aggira intorno alle 3 ore.

# Farmaci Antivirali

## *Citarabina*



- La citarabina è un nucleoside pirimidinico correlato alla idossiuridina.
- Essa è usata principalmente come farmaco anticancro piuttosto che come agente antivirale.
- La citarabina impedisce l'utilizzo della desossicitidina, inibendo in tal modo la replicazione del DNA virale.

# Farmaci Antivirali

## *Citarabina*

- Il farmaco è convertito a derivato mono-, di- e trifosfato che interferisce con la sintesi del DNA inibendo la DNA polimerasi e la reduttasi che promuove la conversione della citidina difosfato nei suoi desossi derivati.
- Come antivirale, la citarabina è utilizzata nel trattamento dell'infezione da *Herpes zoster*.
- Essa trova, inoltre, uso nel trattamento della cheratite herpetica e delle infezioni virali resistenti alla idossiuridina.
- Il farmaco è applicato generalmente per via topica, ma viene anche somministrato per via intravenosa.

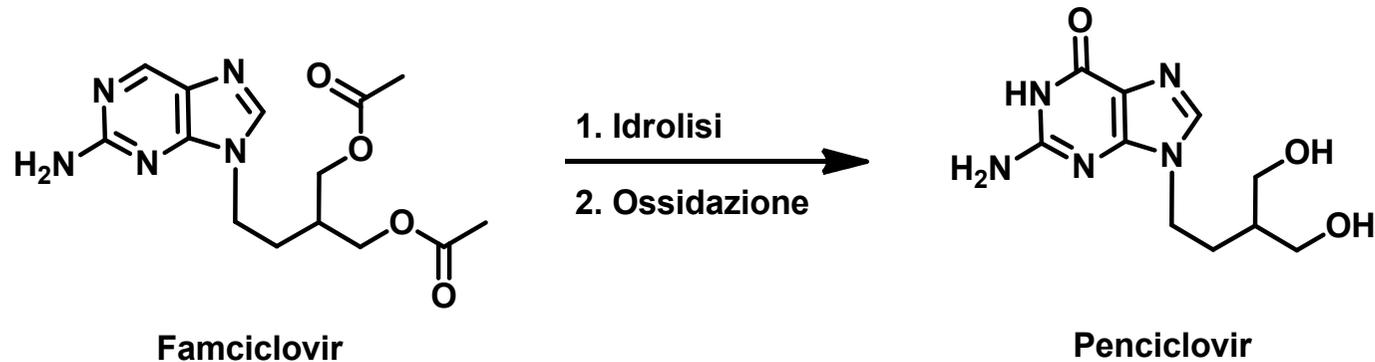
# Farmaci Antivirali

## *Citarabina*

- Nell'organismo, la citarabina è rapidamente deaminata ad arabinosiluracile, un derivato inattivo che è escreto con le urine.
- L'emivita del farmaco nel plasma è di circa 3-5 ore.
- Gli effetti tossici della citarabina sono principalmente a carico del midollo osseo, del tratto gastro-intestinale e del rene.
- Il farmaco non viene somministrato nei primi mesi di gravidanza perché ha dimostrato effetti teratogeni e cancerogeni negli animali.

# Farmaci Antivirali

## *Famciclovir e penciclovir*



- Il famciclovir è un nucleoside purinico di origine sintetica strutturalmente correlato alla guanina.
- E' il diacetil 6-desossi estere del penciclovir, il quale è strutturalmente correlato al ganciclovir.
- Le proprietà farmacologiche e microbiologiche del famciclovir sono simili a quelle dell'aciclovir.

# Farmaci Antivirali

## *Famciclovir e penciclovir*

- Il famciclovir è un profarmaco del penciclovir, formandosi *in vivo* per idrolisi dei gruppi acetilici ed ossidazione della posizione 6 ad opera di ossidasi miste.
- Il penciclovir ed il suo metabolita trifosfato possiedono attività antivirale dovute all'inibizione della DNA polimerasi virale.
- Il famciclovir è attivo verso forme ricorrenti di HSV genitale e labiale, ma è inattivo verso CMV.
- Il famciclovir è impiegato in forme localizzate di herpes zoster e herpes genitale in adulti immunocompromessi.

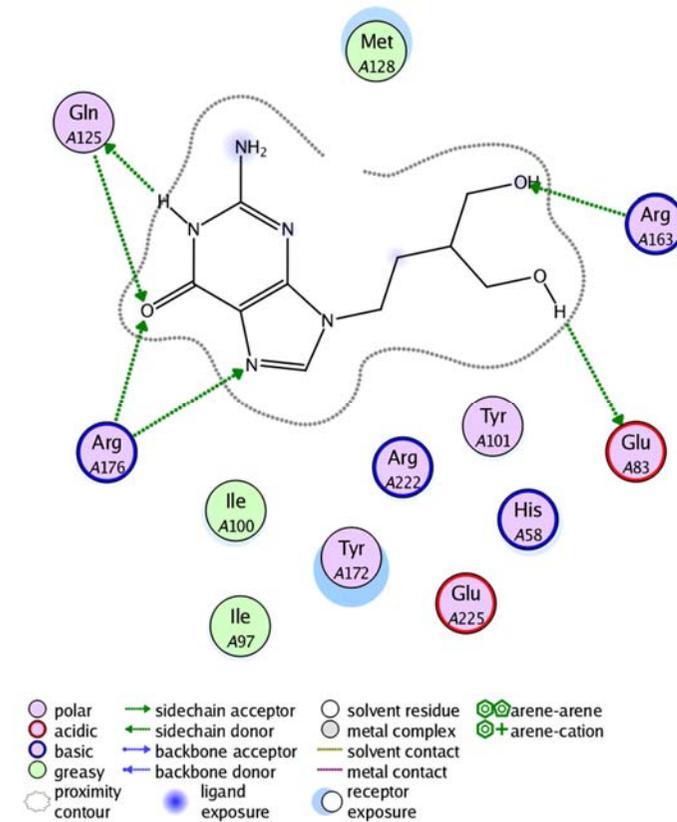
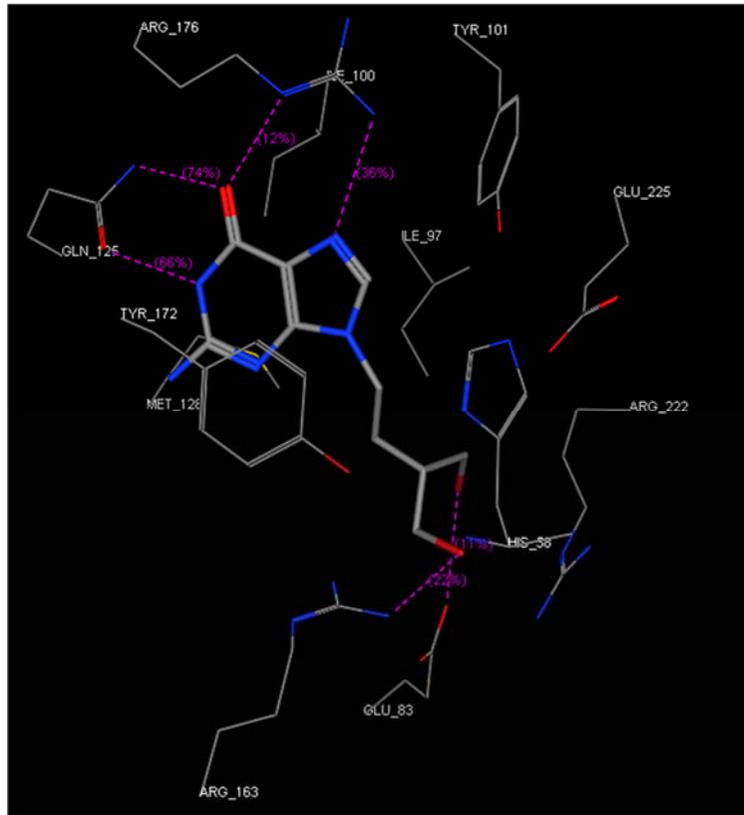
# Farmaci Antivirali

## *Famciclovir e penciclovir*

- Il famciclovir può essere assunto con o senza cibo.
- Le reazioni avverse più comuni includono cefalea e disturbi gastrointestinali.
- Il concomitante uso di famciclovir con probenecid produce un aumento della concentrazione plasmatica di penciclovir.
- La biodisponibilità, dopo somministrazione orale, è pari a circa il 75%.

# Farmaci Antivirali

## *Famciclovir e penciclovir*

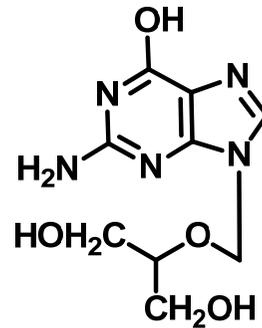


Complesso Timidina Chinasi HSV-1/Penciclovir  
PDB Code: 1KI3

<http://www.pdb.org/pdb/explore/viewerLaunch.do?viewerType=LX&structureId=1KI3&hetId=PE2>

# Farmaci Antivirali

## *Ganciclovir*



Ganciclovir

- Il ganciclovir è un analogo desossiguanosinico dell'aciclovir che agisce inibendo la DNA polimerasi.
- La forma attiva è il ganciclovir trifosfato che inibisce selettivamente la DNA polimerasi rispetto a quella cellulare.
- L'attivazione del ganciclovir non richiede una timidina chinasi virus-specifica per la sua attività verso CMV.

# Farmaci Antivirali

## *Ganciclovir*

- Il meccanismo d'azione è simile a quello dell'aciclovir, anche se quest'ultimo è più tossico verso le cellule umane.
- Il ganciclovir è più attivo contro l'infezione da CMV e EBV in pazienti immunocompromessi.
- E' anche attivo nell'infezione da HSV e verso alcuni mutanti resistenti all'aciclovir.
- Il ganciclovir, dopo assorbimento, viene fosforilato ad opera di chinasi di HSV o VZV infezione-indotte.
- A causa della sua scarsa biodisponibilità orale, il ganciclovir viene somministrato per infusione intravenosa.

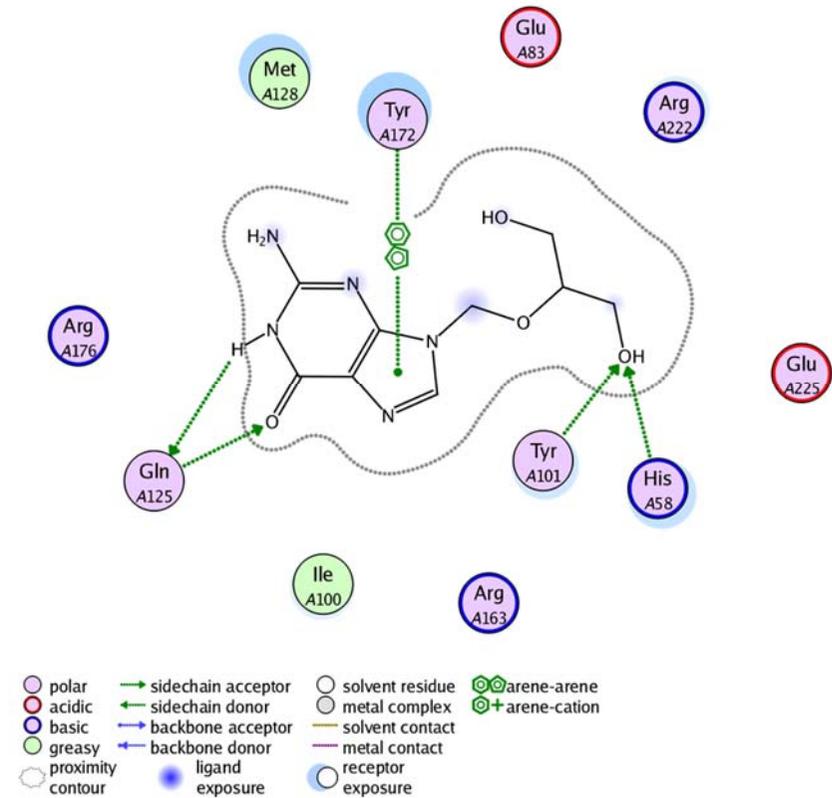
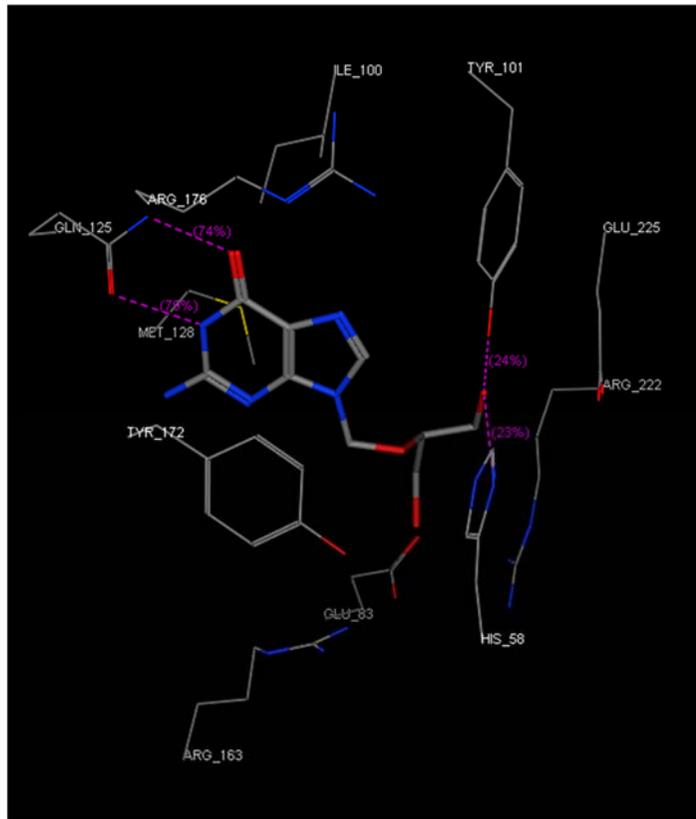
# Farmaci Antivirali

## *Ganciclovir*

- Una volta somministrato per via intravenosa, le concentrazioni di ganciclovir nel fluido cerebrospinale e nel cervello variano tra il 25 ed il 70% della concentrazione plasmatica.
- Dopo una minima trasformazione metabolica, il ganciclovir è escreto con le urine.
- Negli adulti con funzione renale normale, l'emivita serica del farmaco è di circa 3 ore.
- Negli Stati Uniti il ganciclovir è stato approvato per il trattamento di retiniti da CMV in pazienti immunocompromessi ed affetti da HIV-1/AIDS.

# Farmaci Antivirali

## Ganciclovir



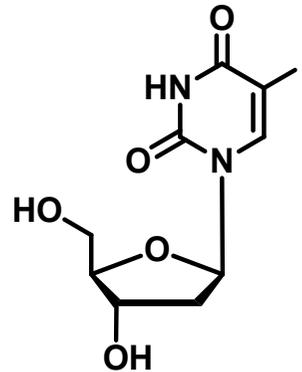
Complesso Timidina Chinasi HSV-1/Ganciclovir  
PDB Code: 1KI2

<http://www.pdb.org/pdb/explore/viewerLaunch.do?viewerType=LX&structureId=1KI2&hetId=GA2>

Dott. Giuseppe La Regina, Corso di Chimica Farmaceutica e Tossicologica I

# Farmaci Antivirali

## *Idossiuridina*



Idossiuridina

- L'idossiuridina è un nucleoside analogo della timidina contenente una pirimidina alogenata.
- Esso interferisce con la replicazione di virus a DNA per la forte somiglianza strutturale con la timidina.
- L'idossiuridina viene fosforilata a derivato trifosfato dalla timidina chinasi codificata dal virus nella cellula ospite.

# Farmaci Antivirali

## *Idossiuridina*

- Il farmaco fosforilato inibisce la DNA polimerasi di HSV che è necessaria per la sintesi del DNA virale.
- La forma trifosfato della idossiuridina è, quindi, incorporata durante la sintesi dell'acido nucleico al posto della timidina.
- Durante il processo di trascrizione, vengono codificate proteine anormale che producono particelle virali difettive.
- La idossiuridina viene somministrata per via topica (gocce oftalmiche, unguento) nel trattamento di infezioni sostenute da *Herpes simplex* e *Herpes zoster*.

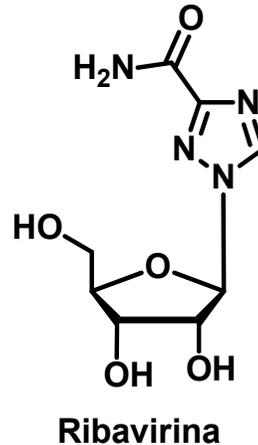
# Farmaci Antivirali

## *Idossiuridina*

- I principali effetti collaterali sono rappresentati da reazioni locali, dolore, prurito, edema, bruciore ed ipersensibilizzazione.
- La somministrazione di idossiuridina per via intravenosa, prevista solo in caso di emergenza, provoca tossicità del midollo osseo, come leucopenia, trombocitopenia ed anemia.
- Il farmaco può anche indurre stomatiti, nausea, vomito, alterazione della funzione epatica ed alopecia.
- L'idossiuridina ha un'emivita plasmatica di circa 30 min ed è rapidamente metabolizzata nel sangue a idrossiuracile ed uracile.

# Farmaci Antivirali

## *Ribavirina*



- La ribavirina è un analogo guanosinico ad ampio spettro di attività antivirale verso virus a DNA e RNA.
- Essa viene fosforilata dalla adenosina chinasi a derivato trifosfato che provoca inibizione specifica della RNA polimerasi virale, blocco dell'RNA messaggero e della sintesi degli acidi nucleici.

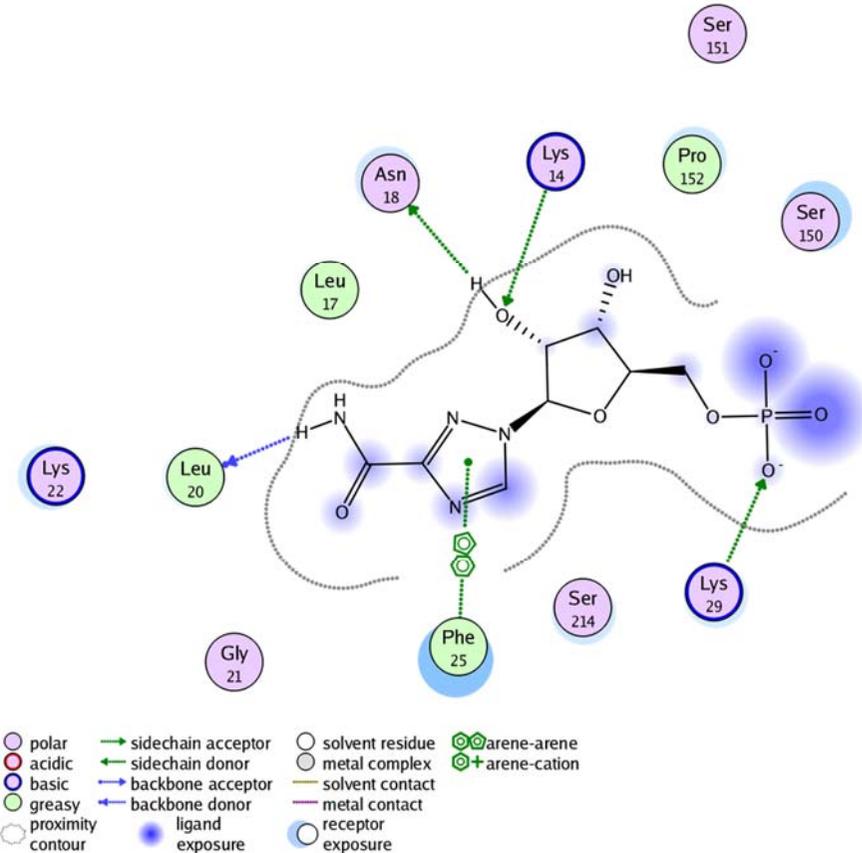
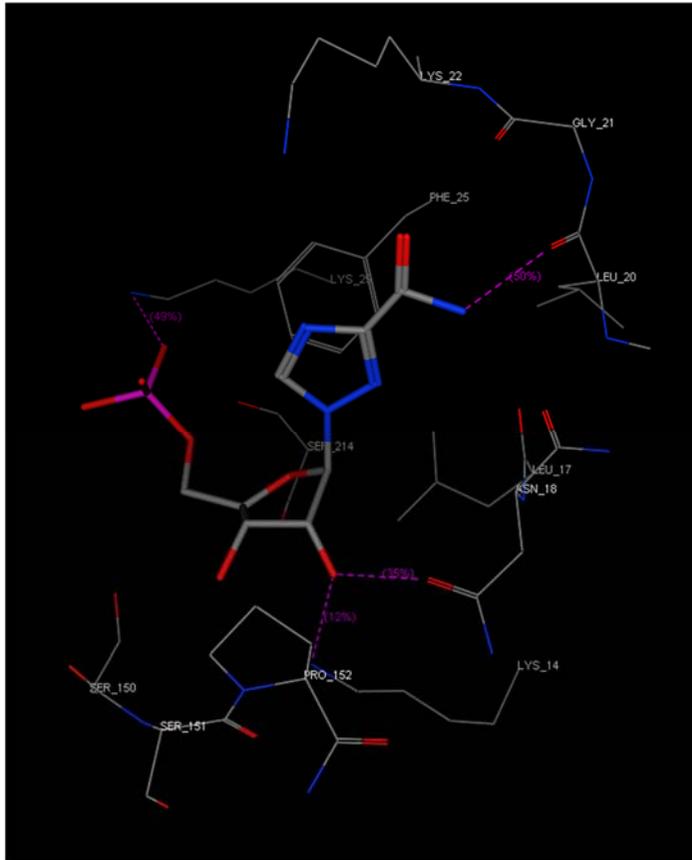
# Farmaci Antivirali

## *Ribavirina*

- La ribavirina è attiva verso i virus influenzali A e B, parainfluenzali, herpes genitale, herpes zoster, morbillo ed epatite acuta di tipo A e B.
- L'FDA ha approvato la somministrazione di ribavirina sottoforma di aerosol per il trattamento di infezioni del basso tratto respiratorio (bronchiti e polmoniti) ed infezioni sostenute da virus respiratorio sinciziale (RSV).
- Il farmaco, tuttavia, può provocare disordini cardiorespiratori ed immunologici nei bambini.
- La ribavirina inibisce *in vitro* la replicazione di HIV-1.

# Farmaci Antivirali

## Ribavirina



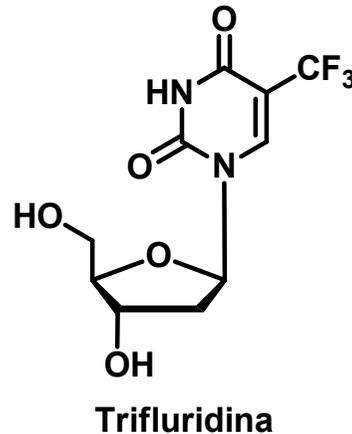
Complesso 2' O-Metil Transferasi Dengue Virus/Ribavirina Fosfato  
PDB Code: 1R6A

<http://www.rcsb.org/pdb/explore/viewerLaunch.do?viewerType=LX&structureId=1R6A&hetId=RVP>

Dott. Giuseppe La Regina, Corso di Chimica Farmaceutica e Tossicologica I

# Farmaci Antivirali

## *Trifluridina*



- La trifluridina è un nucleoside pirimidinico fluorurato strutturalmente correlato all'idossiurudina.
- Essa è stata approvata quale potente inibitore *in vitro* di HSV-1.
- Analogamente all'idossiuridina, la trifluridina viene dapprima fosforilata ad opera della timidina chinasi a derivati mono-, di- e trifosfato e quindi incorporata nel DNA virale.

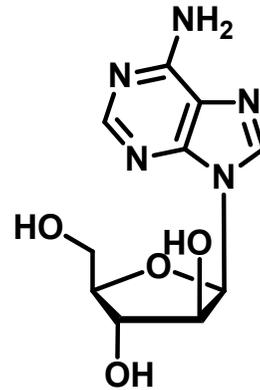
# Farmaci Antivirali

## *Trifluridina*

- La trifluridina risulta particolarmente attiva verso HSV-1 e HSV-2, essendo, altresì, utilizzata nel trattamento di infezioni da CMV e VZV.
- Rispetto all'idossiuridina, essa ha il vantaggio di un'elevata efficacia topica nella cura di cheratocongiuntiviti e cheratiti epiteliali ricorrenti.
- Gli effetti collaterali più frequenti sono bruciore, edema localizzato e tossicità del midollo osseo.
- La trifluridina è meno tossica ma più costosa della idossiuridina.
- Somministrata per via intravenosa, essa ha un'emivita di 18 min ed è escreta come 5-carbossiuracil derivato inattivo o immodificata.

# Farmaci Antivirali

## *Vidarabina*



Vidarabina

- La vidarabina è un nucleoside adenosinico ottenuto da colture di *Streptomyces antibioticus*.
- Gli enzimi cellulari convertono la vidarabina in mono-, di- e trifosfati che interferiscono con il processo di replicazione degli acidi nucleici, ed in particolare con i primi stadi della sintesi del DNA.
- La vidarabina è stata inizialmente utilizzata come antineoplastico.

# Farmaci Antivirali

## *Vidarabina*

- Come antivirale, la vidarabina è impiegata nel trattamento dell'encefalite umana da HSV-1 e HSV-2, risultando in grado di ridurre il tasso di mortalità dal 70 al 30%.
- La terapia precoce con vidarabina è utile nel controllo di complicazioni localizzate o diffuse da *Herpes zoster* in pazienti immunocompromessi.
- La vidarabina è attiva anche nella cura delle infezioni da herpes labiale neonatale o genitale, virus del vaiolo, adenovirus, virus a RNA, papovirus e CMV.

# Farmaci Antivirali

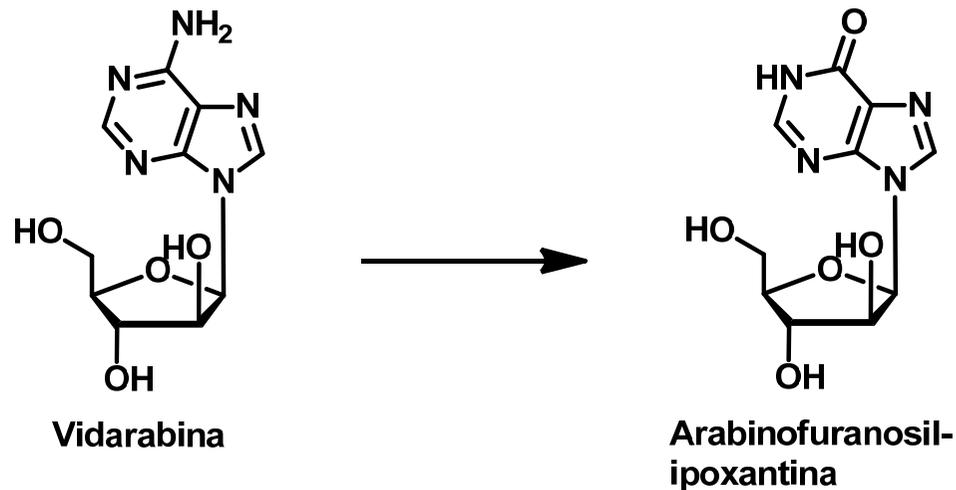
## *Vidarabina*

- La vidarabina è, altresì, utile nel trattamento di cheratocongiuntiviti e cheratiti epiteliali sostenute da *Herpes simplex*, ma risulta poco efficace verso le forme labiali e genitali.
- Gli esteri monofosfato della vidarabina sono più idrosolubili e possono essere somministrati in soluzione più concentrata e anche per via intramuscolare.
- Attualmente, tali esteri sono in fase di studio clinico per il trattamento dell'epatite B, e di infezioni sostenute da *Herpes simplex* sistemico e cutaneo, e da *Herpes zoster* in pazienti immunocompromessi.

# Farmaci Antivirali

## *Vidarabina*

- La vidarabina è rapidamente deaminata ad opera dell'adenosina deaminasi presente nel siero e nei globuli rossi.
- L'enzima converte la vidarabina nel suo metabolita principale, l'arabinofuranosilipoxantina, dotato di debole azione antivirale.



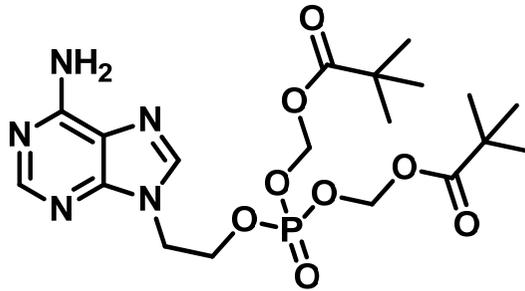
# Farmaci Antivirali

## *Vidarabina*

- L'emivita della vidarabina è di circa 1 ora, mentre quella del suo metabolita supera le 3 ore.
- Le reazioni avverse più comuni sono rappresentate da disturbi gastrointestinali (anoressia, vomito, nausea, diarrea) e a carico del sistema nervoso centrale (tremori, vertigini, sindromi dolorifiche, convulsioni).
- La vidarabina è risultata mutagena, cancerogena e teratogena.

# Farmaci Antivirali

## Adefovir



Adefovir dipivoxil

- L'adefovir dipivoxil è un profarmaco per uso orale indicato nel trattamento dell'epatite B cronica.
- Esso viene idrolizzato ad adefovir da un enzima extracellulare e quindi fosforilato ad adefovir difosfato dalla adenilato chinasi.
- L'adefovir inibisce la DNA polimerasi di HBV agendo da terminatore di catena dopo incorporazione nel DNA virale.

# Farmaci Antivirali

## *Adefovir*

- L'adefovir è scarsamente assorbito per via orale, ma sottoforma di dipivoxil derivato la sua biodisponibilità raggiunge circa il 60%.
- Esso viene escreto in forma inalterata attraverso le urine.
- Tale farmaco trova impiego in associazione con interferon e lamivudina nel trattamento dell'epatite B cronica.

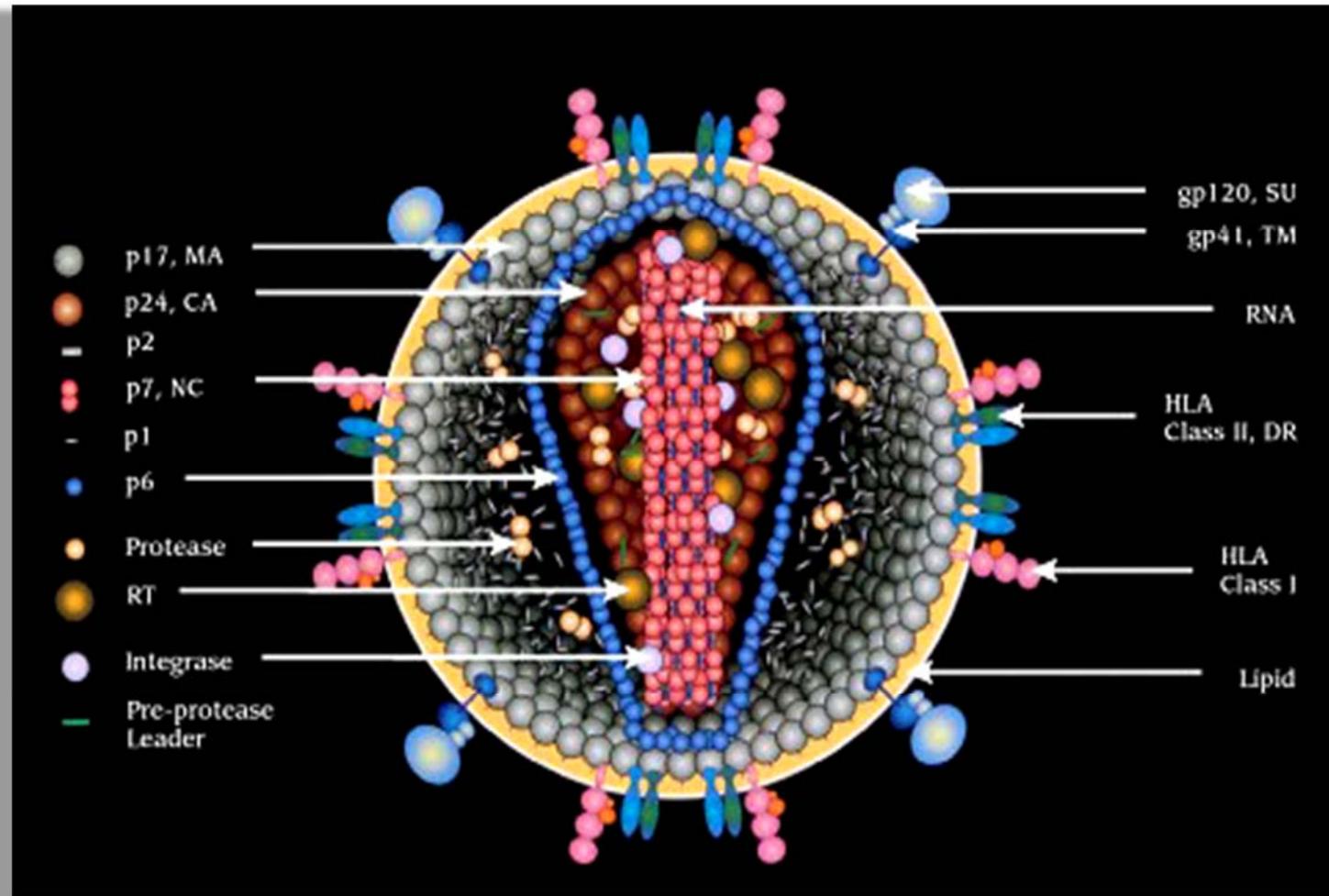
# Farmaci Antivirali

## *Sindrome da immunodeficienza acquisita*

- La sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS) è una patologia ad eziologia virale causata da un retrovirus, denominato HIV (*Human Immunodeficiency Virus*), appartenente alla famiglia Retroviridae.
- Il virus colpisce i linfociti T alterando così il sistema immunitario e predisponendo i soggetti ad infezioni opportunistiche e neoplasie.
- La trasmissione della malattia richiede il contatto con un fluido corporeo contenente cellule o plasma infetti.

# Farmaci Antivirali

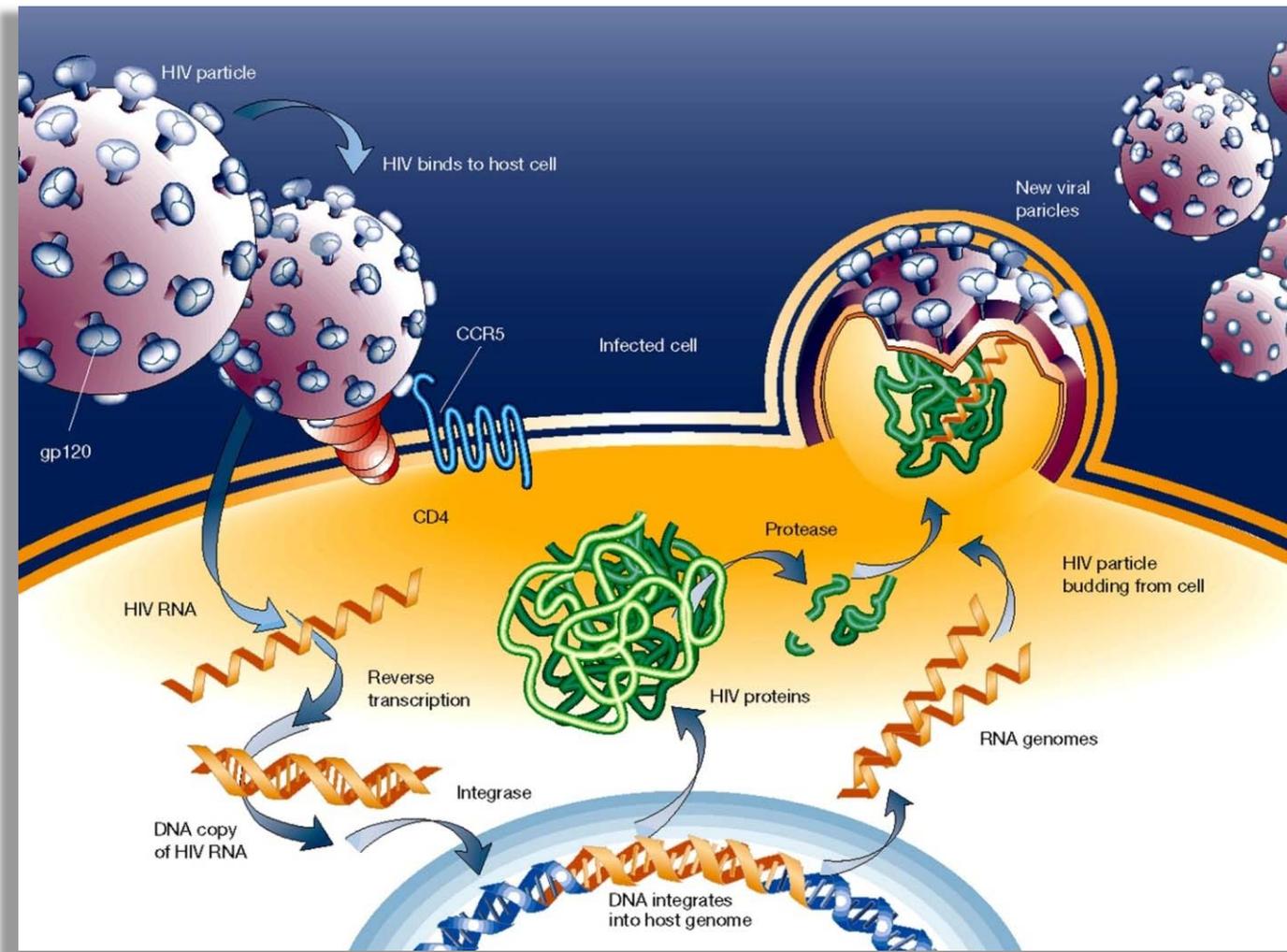
## Struttura di HIV-1



*Per gentile concessione di L. E. Henderson e L. Arthur, NIH, Bethesda.*

# Farmaci Antivirali

## Ciclo replicativo di HIV-1



Weiss, R. A. *Nature* **2001**, *410*, 963-967.

# Farmaci Antivirali

## *Farmaci anti-HIV/AIDS*

- Inibitori della trascrittasi inversa
  - ✓ Nucleosidici (NRTI )
  - ✓ Nucleotidici (NtRTI)
  - ✓ Non nucleosidici (NNRTI)
- Inibitori della proteasi (PI)
- Inibitori della fusione (FI)
- Antagonisti del co-recettore CCR5
- Inibitori dell'integrasi

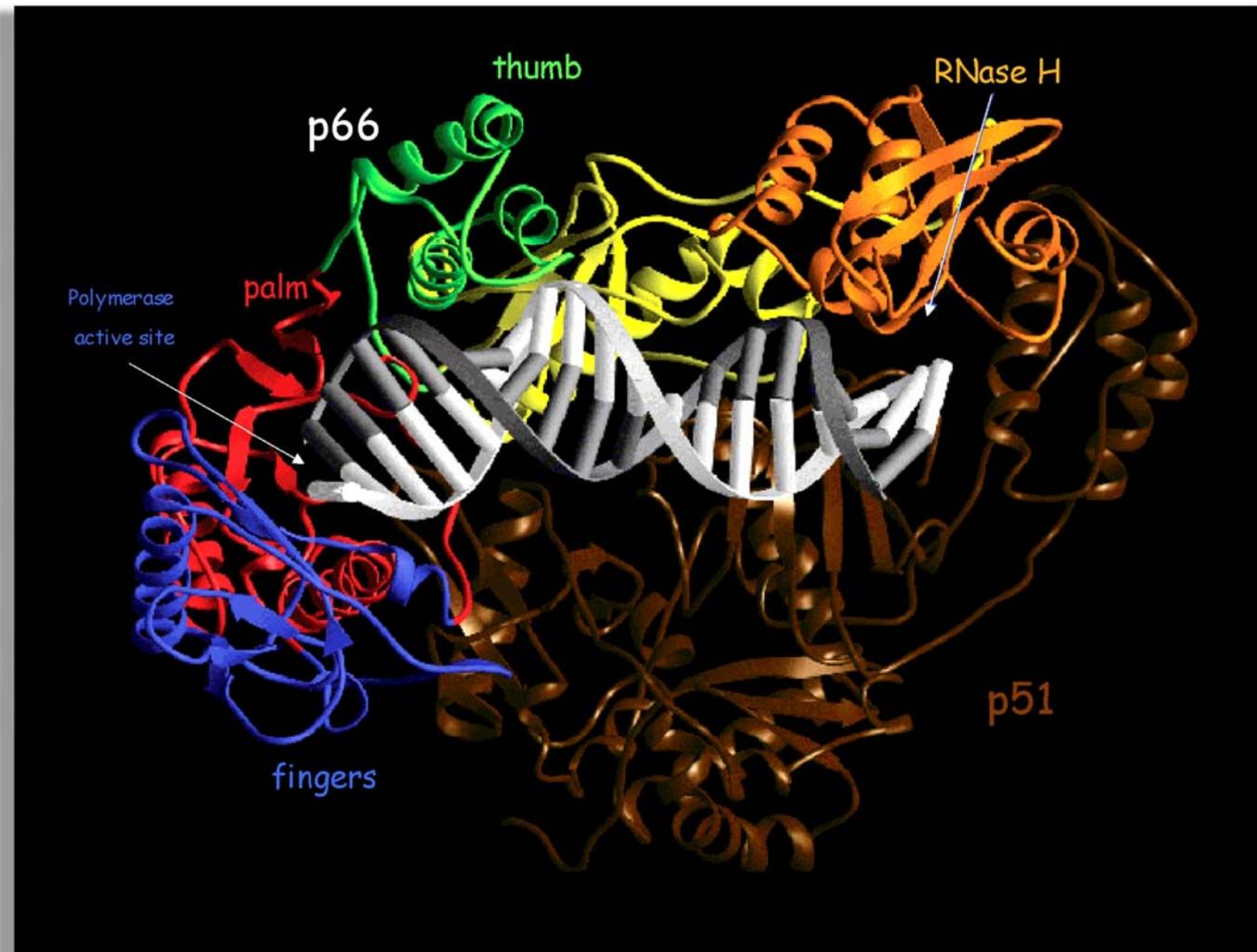
# Farmaci Antivirali

## *Farmaci anti-HIV/AIDS*

- La terapia combinata (*Highly Active Antiretroviral Therapy*, HAART) porta ad una decisiva diminuzione della carica virale, accompagnata ad un netto miglioramento del quadro clinico.
- Dati clinici hanno chiaramente dimostrato che, nel trattamento dei pazienti affetti da HIV/AIDS, i migliori risultati terapeutici si ottengono con l'associazione di più farmaci contemporaneamente.
- La terapia di scelta prevede le seguenti possibili associazioni:
  - ✓ 1NNRT + 2NRTI;
  - ✓ 2PI + 2NRTI.

# Farmaci Antivirali

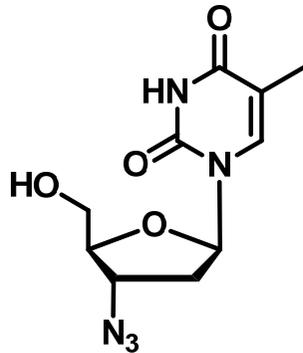
## Trascrittasi inversa (RT)



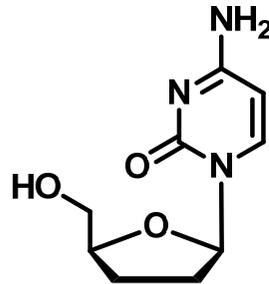
*Per gentile concessione di S. Hughes, NCI, Frederick, USA*

# Farmaci Antivirali

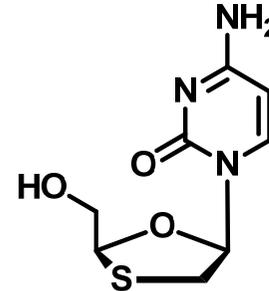
## *Inibitori nucleosidici e nucleotidici di RT*



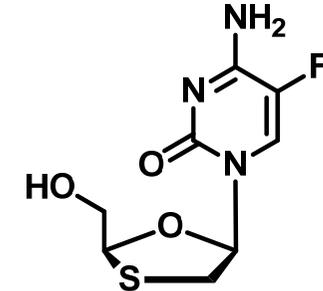
Zidovudina



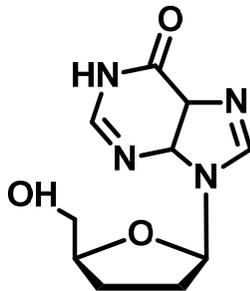
Zalcitabina



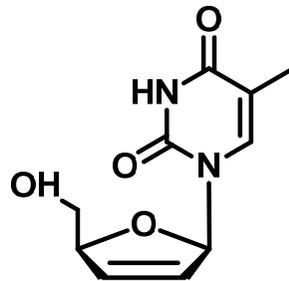
Lamivudina



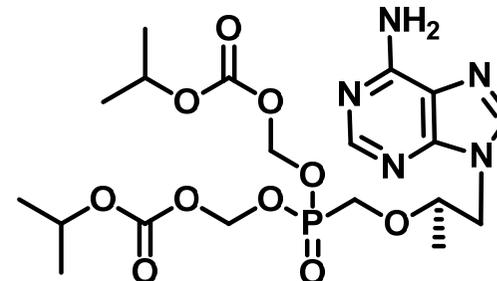
Emtricitabina



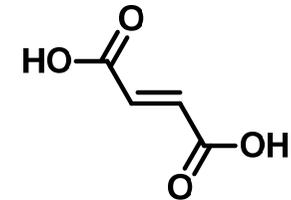
Didanosina



Stavudina

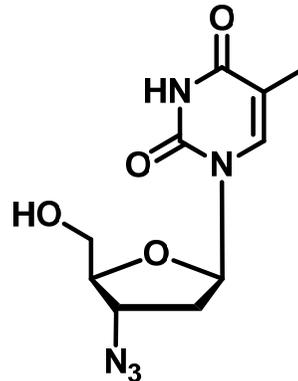


Tenofovir disoproxil fumarato



# Farmaci Antivirali

## Zidovudina



Zidovudina  
(AZT, ZVD)

- La zidovudina (AZT, ZVD) è un analogo timidinico avente un gruppo azidico legato al carbonio 3' del dideossiribosio.
- Essa è attiva nei confronti dei virus tumorali a RNA responsabili di AIDS e leucemia delle cellule T.
- La zidovudina viene convertita nei derivati 5'-mono-, di- e trifosfato, i quali sono incorporati nel DNA provirale.

# Farmaci Antivirali

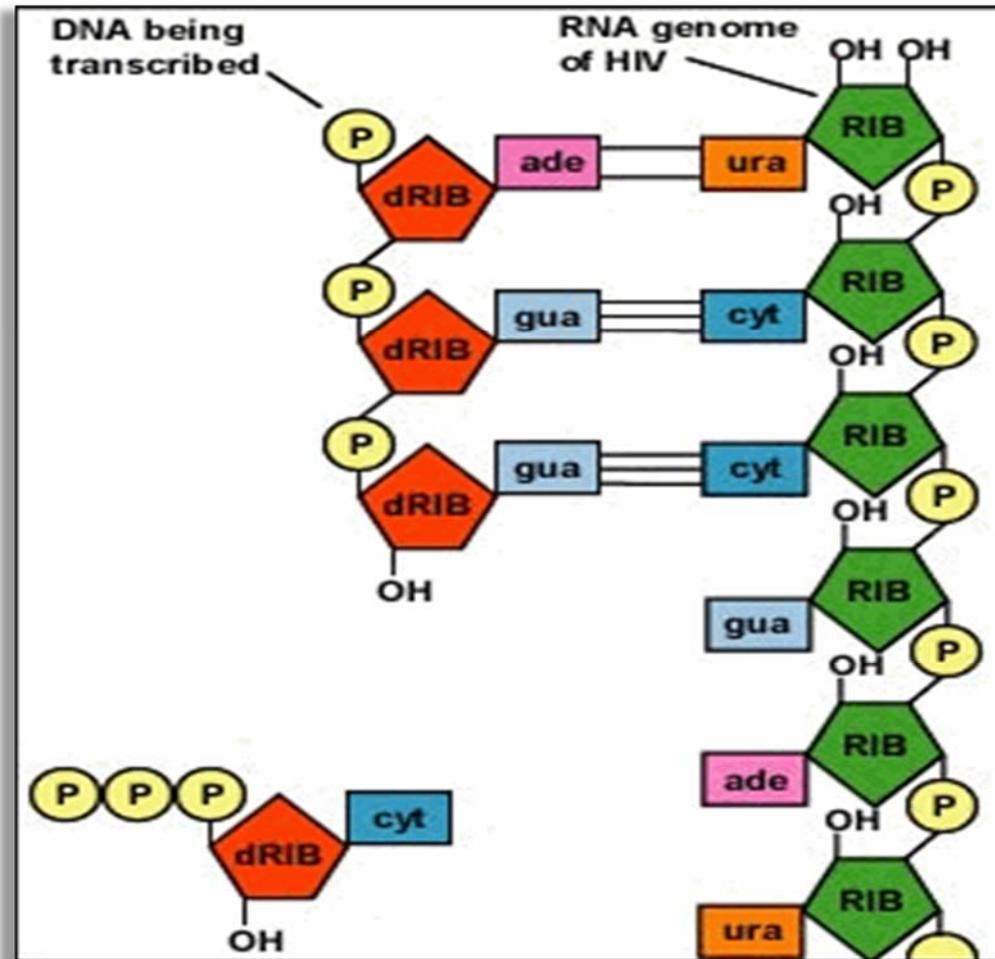
## *Zidovudina*

- La presenza del gruppo azidico in posizione 3' previene la formazione dei normali legami 3'-5'-fosfodiesterici, terminando così l'elongazione della catena del DNA.
- A concentrazioni opportune, la forma fosforilata della zidovudina blocca la DNA polimerasi virale e l'inibizione selettiva della trascrittasi inversa impedisce la replicazione di HIV.
- La zidovudina è un potente inibitore di HIV-1, ma è meno efficace nei confronti di HIV-2 e EBV.



# Farmaci Antivirali

## Zidovudina



# Farmaci Antivirali

## *Zidovudina*

- La zidovudina è risultata in grado di prolungare la vita di pazienti affetti da *Pneumocystis carinii* e di migliorare la condizione di pazienti con infezione avanzata da HIV.
- Sostanziali benefici sono ottenuti quando la conta virale è  $< 500/\text{mm}^3$ .
- Pertanto, tale farmaco è utilizzato nel trattamento sintomatico iniziale e avanzato da AIDS o di infezione da HIV.
- L'associazione con altri inibitori della trascrittasi inversa o della proteasi migliora il responso terapeutico in caso di farmacoresistenza.

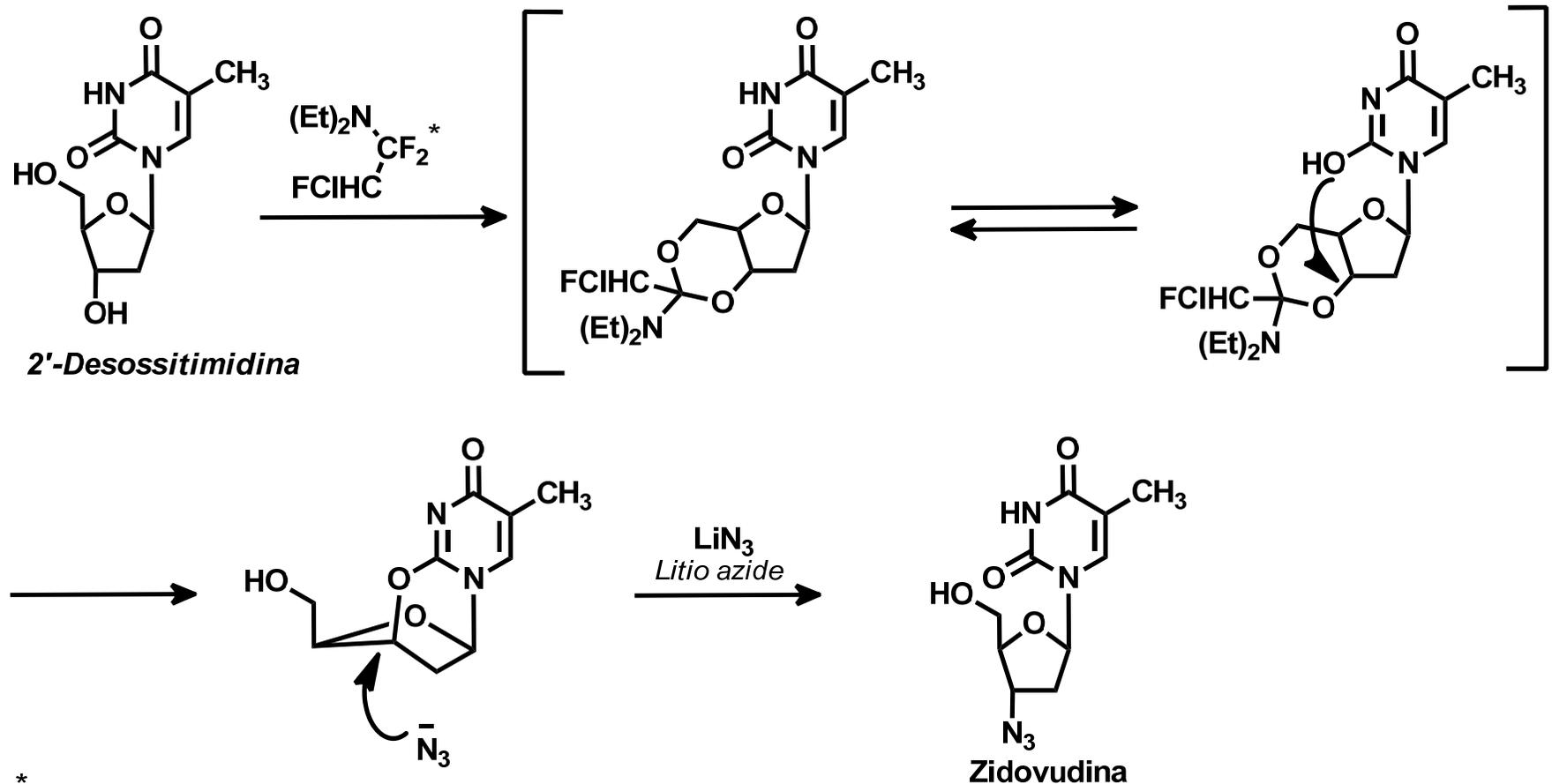
# Farmaci Antivirali

## *Zidovudina*

- La zidovudina è ben assorbita attraverso il tratto gastrointestinale, concentrandosi nei tessuti e nei fluidi corporei.
- La sua biodisponibilità è di circa il 65% e la sua emivita approssimativamente pari ad 1 ora.
- Il legame con le proteine plasmatiche è di circa il 30%.
- La maggior parte del farmaco è convertito in glicuronide inattivo ed eliminato con le urine.
- La zidovudina è in grado di oltrepassare la barriera emato-encefalica.

# Farmaci Antivirali

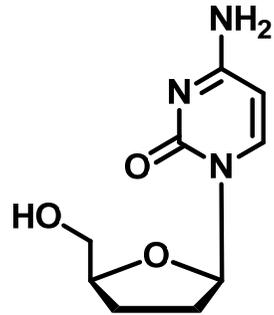
## Zidovudina



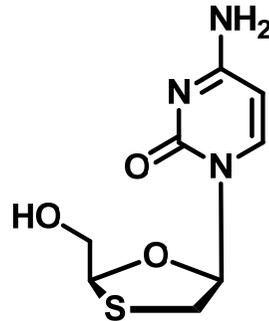
\*  
2-cloro-N,N-dietil-1,1,2-trifluoroetanamina

# Farmaci Antivirali

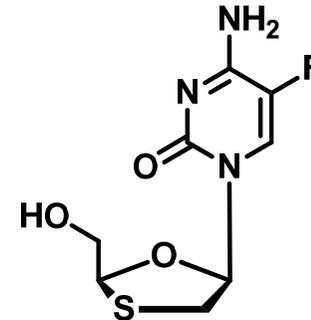
## *Zalcitabina, lamivudina ed emtricitabina*



Zalcitabina



Lamivudina

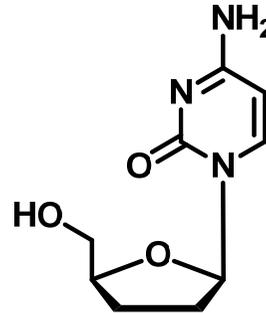


Emtricitabina

- Tali pirimidine sintetiche sono molto simili nella struttura e nel meccanismo d'azione.
- I 3 composti differiscono dalla 2'-deossicitidina in quanto il gruppo 3'-idrossimetilenico è sostituito da un gruppo metilenico o da un atomo di zolfo.
- Essi sono profarmaci, che necessitano di essere convertiti in derivati trifosfato, agendo questi ultimi da terminatori di catena.

# Farmaci Antivirali

## Zalcitabina



Zalcitabina  
(ddC)

- La zalcitabina è un'utile alternativa alla zidovudina in caso di farmacoresistenza.
- La monoterapia con zalcitabina è più efficace di quella con zidovudina.
- La sua biodisponibilità orale è pari all'87%, mentre l'emivita plasmatica è di circa 1 ora.

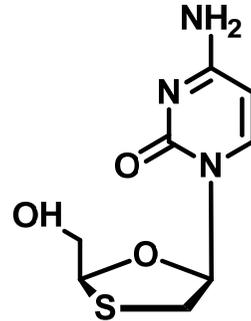
# Farmaci Antivirali

## *Zalcitabina*

- La zalcitabina mostra alcuni effetti collaterali, quali stomatite, eruzioni cutanee, febbre, malessere ed artralgia.
- A basse dosi, la zalcitabina produce una sostenuta riduzione dei livelli di antigene p24 ed aumenta la conta delle cellule CD4.
- Il rapporto fluido cerebrospinale/plasma è 0,2.
- La biodisponibilità della zalcitabina è inferiore all'80% dopo somministrazione orale ed è influenzata negativamente dal cibo.
- La dideossiuridina è il principale metabolita presente in urine e feci.

# Farmaci Antivirali

## *Lamivudina*



Lamivudina  
(3TC)

- La lamivudina è usualmente somministrata insieme ad altri agenti antiretrovirali, quali zidovudina e stavudina.
- Alla dose di 600 mg al giorno è in grado di ridurre del 75% il numero delle cellule infettate, e in combinazione con la zidovudina, riduce la carica virale del 94%.

# Farmaci Antivirali

## *Lamivudina*

- La lamivudina è rapidamente assorbita attraverso il tratto gastrointestinale.
- La sua biodisponibilità è di circa l'86% dopo somministrazione orale e si accompagna ad un legame con le proteine plasmatiche di circa il 36%.
- *In vivo*, la lamivudina è convertita nel metabolita *trans*-solfossido, ma la maggior parte del farmaco è eliminato inalterato con le urine.
- L'FDA ha approvato l'impiego della lamivudina in combinazione con la zidovudina per il trattamento della progressione dell'infezione di HIV.

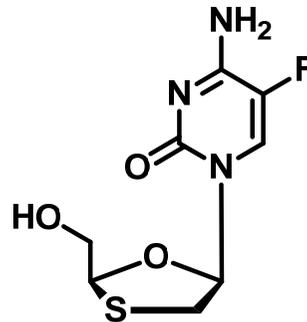
# Farmaci Antivirali

## *Lamivudina*

- Associazioni di lamivudina con didanosina, zalcitabina o stavudina sono utilizzate anche nell'infezione avanzata da HIV.
- Tali associazioni ritardano l'emergenza di farmacoresistenza alla zidovudina, ristabilendo l'efficacia di quest'ultima in pazienti affetti da HIV-1/AIDS.
- Recentemente, una terapia orale con bassi dosaggi di lamivudina è stata approvata da FDA per il trattamento dell'epatite B cronica.
- Neuropatia periferica e disturbi del tratto gastrointestinale sono i principali effetti collaterali, seguiti da nausea, vomito e diarrea.

# Farmaci Antivirali

## *Emtricitabina*



Emtricitabina

- L'emtricitabina è un inibitore nucleosidico della trascrittasi inversa che viene somministrato 1 volta al dì per via orale.
- L'enantiomero (-) è la forma più attiva, sebbene la forma (+) sia pure attiva.
- Il farmaco non si lega alle proteine plasmatiche e circa l'80% è escreto inalterato con le urine.

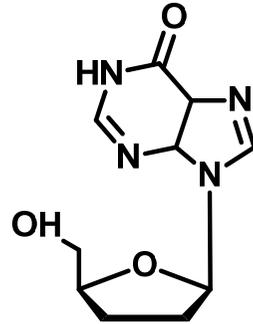
# Farmaci Antivirali

## *Emtricitabina*

- Gli unici metaboliti identificati sono il 3'-solfossido e il 2'-O-glicuronide.
- L'emtricitabina è più attiva della lamivudina e mostra un basso livello di resistenza in associazione con efavirenz e didanosina.

# Farmaci Antivirali

## *Didanosina*



Didanosina  
(ddl)

- La didanosina è un dideossinucleoside purinico analogo dell'inosina.
- Chimicamente, è una 2',3'-dideoossiinosina e differisce dall'inosina per avere un atomo di idrogeno al posto dei gruppi ossidrili in posizione 2' e 3' del ribosio.
- La didanosina è un profarmaco che viene metabolicamente attivato a derivato trifosfato.

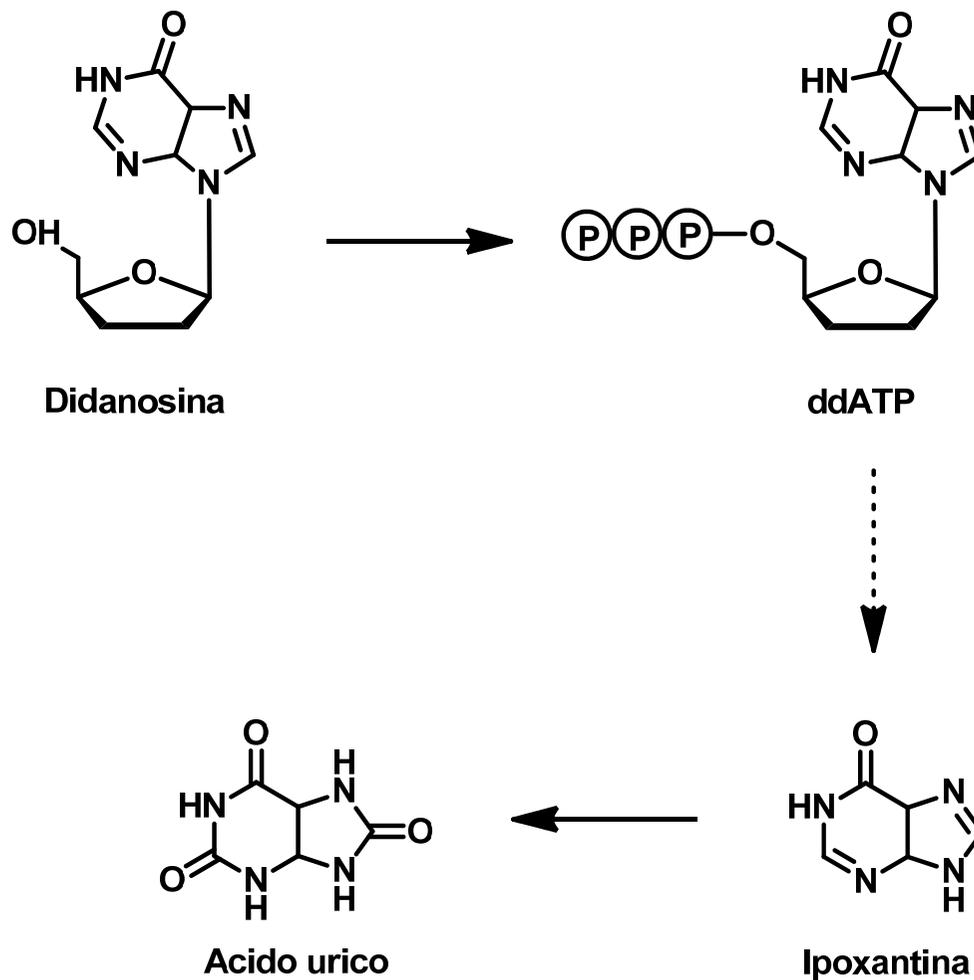
# Farmaci Antivirali

## *Didanosina*

- La sua biodisponibilità orale è di circa il 25% e presenta un'emivita pari a 1,5 ore.
- La didanosina diminuisce i livelli di antigene p24 ed aumenta la conta delle cellule CD4.
- La resistenza virale a didanosina si manifesta dopo circa 1 anno di trattamento.
- Il rapporto fluido cerebrospinale/plasma è pari a 0,2.
- La didanosina è metabolizzata ad ipoxantina ed acido urico attraverso la normale via metabolica delle purine.

# Farmaci Antivirali

## *Didanosina*



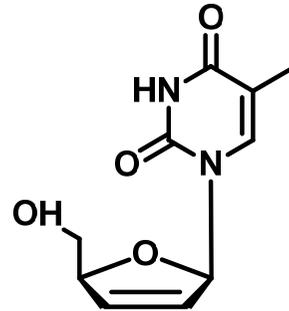
# Farmaci Antivirali

## *Didanosina*

- La didanosina è utilizzata in caso di infezione da HIV-1 avanzata, intolleranza a zidovudina, o in caso di quadro clinico/immunologico significativamente compromesso.
- I principali effetti collaterali sono rappresentati da neuropatia periferica e pancreatite, accompagnati da dolore addominale, nausea e vomito.
- La combinazione didanosina/zidovudina è positiva in quanto i 2 farmaci hanno differenti effetti collaterali.

# Farmaci Antivirali

## *Stavudina*



Stavudina  
(d4T)

- La stavudina è un analogo nucleosidico pirimidinico che mostra significativa attività anti-HIV-1 dopo conversione intracellulare nel corrispondente derivato trifosfato.
- La stavudina differisce dalla timidina per la mancanza del gruppo ossidrilico in posizione 2' e per la presenza di un doppio legame nelle posizioni 2',3' del deossiribosio.

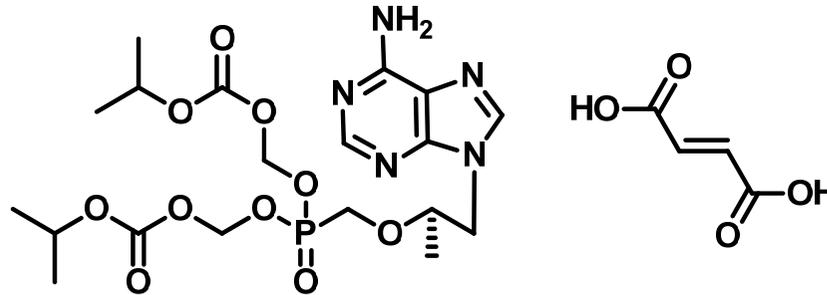
# Farmaci Antivirali

## *Stavudina*

- La stavudina provoca diminuzione dell'antigene p24 ed aumenta la conta delle cellule CD4.
- Il farmaco ha azione benefica in pazienti dove la conta delle cellule CD4 non scende sotto le 300 cellule/mm<sup>3</sup> con zidovudina e didanosina.
- La stavudina è clinicamente più efficace di zidovudina e zalcitabina in quanto è in grado di rallentare il progresso dell'infezione da HIV.
- Il suo impiego è raccomandato in pazienti con infezione da HIV in stato avanzato.

# Farmaci Antivirali

## *Tenofovir disoproxil*



Tenofovir disoproxil fumarato

- Il tenofovir disoproxil è un profarmaco simile all'adefovir dipivoxil.
- In entrambi i casi, gli esteri fosforici vengono rimossi ad opera delle esterasi plasmatiche.
- In questo caso viene prodotto tenofovir che differisce dall'adefovir per la presenza del gruppo metilico sulla catena laterale.

# Farmaci Antivirali

## *Tenofovir disoproxil*

- Il tenofovir disoproxil ha una biodisponibilità del 25% che sale al 35% in presenza di cibo.
- Il farmaco è approvato per il trattamento di infezioni da HIV in pazienti adulti.
- Il tenofovir disoproxil è un inibitore della trascrittasi inversa di HIV.
- La forma attiva del farmaco è il difosfato, che compete con la dATP per l'incorporazione nel DNA virale producendo la prematura interruzione della nascente catena del DNA e l'inibizione della DNA polimerasi.

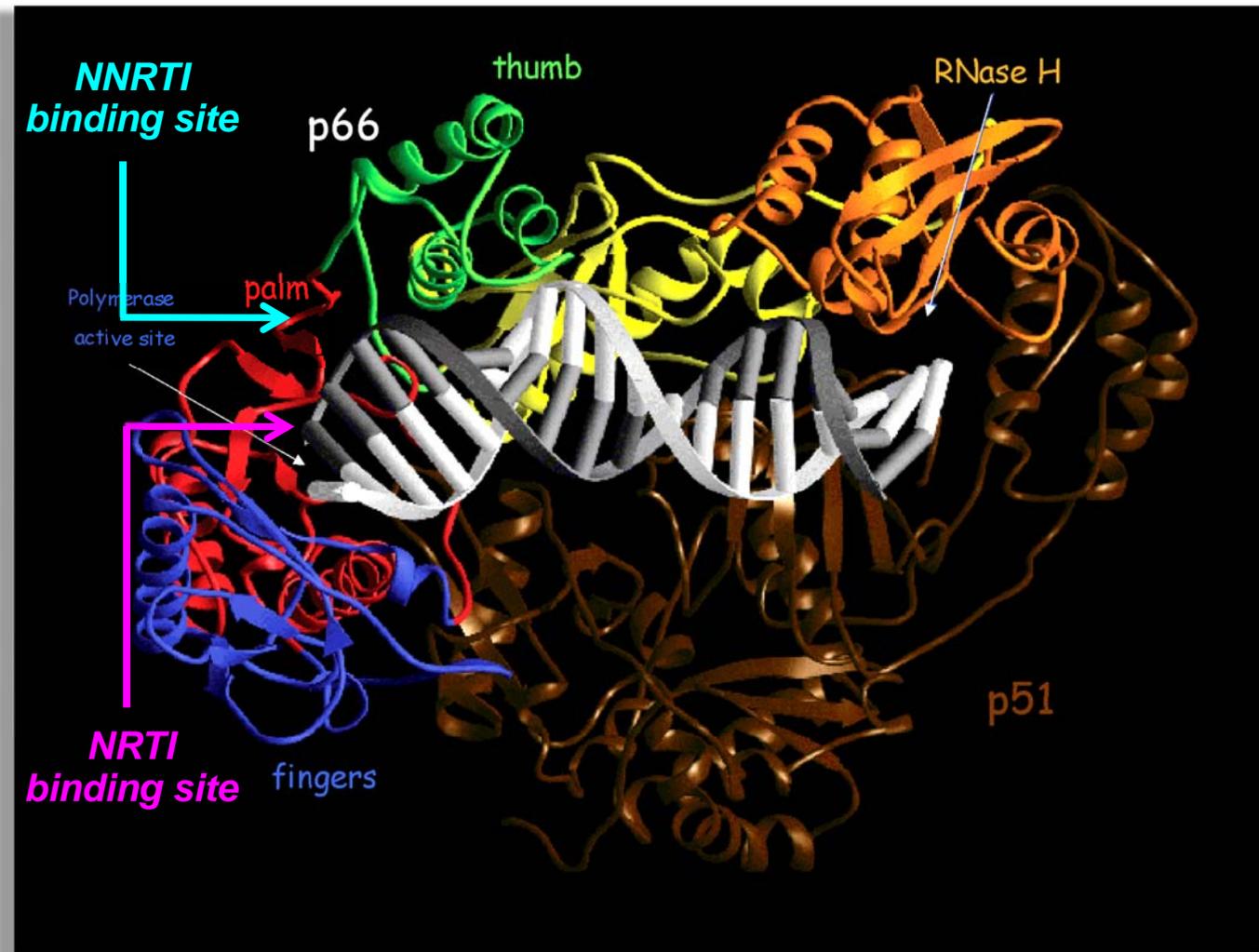
## **Farmaci Antivirali**

### ***Tenofovir disoproxil***

- Il tenofovir disoproxil è stato approvato per pazienti già sottoposti a terapia anti-HIV, ma esso è anche efficace nei casi di esordio.
- E' raccomandato in associazione con altri inibitori della trascrittasi inversa o della proteasi, con i quali ha azione sinergica.

# Farmaci Antivirali

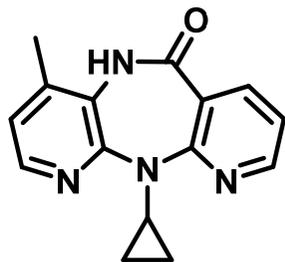
## *Inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa*



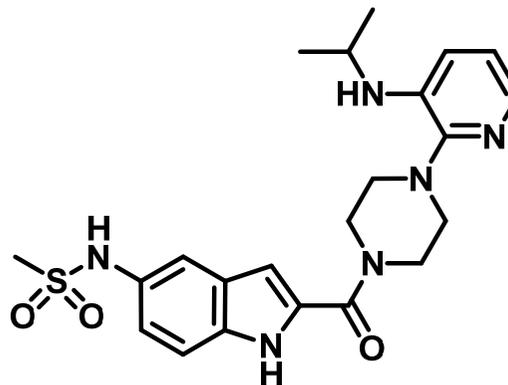
*Per gentile concessione di S. Hughes, NCI, Frederick, USA*

# Farmaci Antivirali

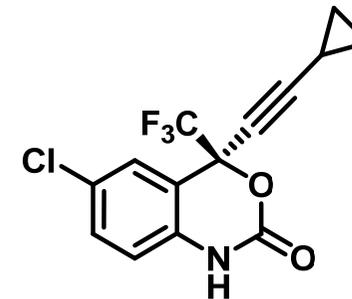
## *Inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa*



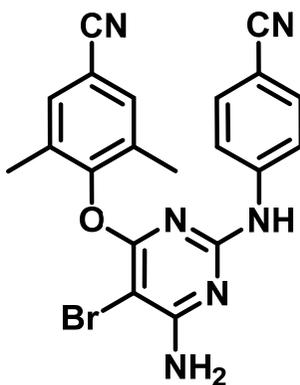
Nevirapina



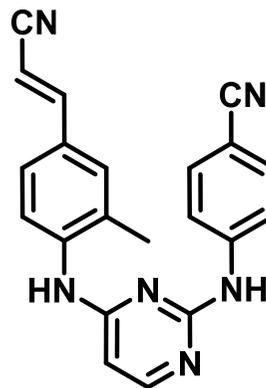
Delavirdina



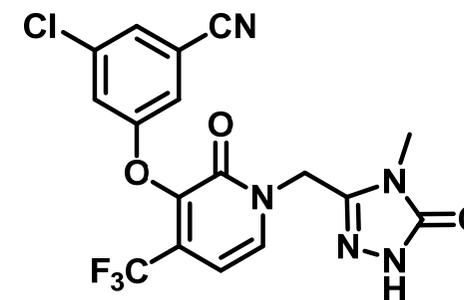
Efavirenz



Etravirina



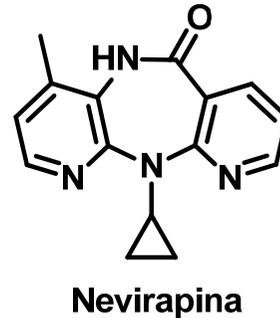
Rilpivirina



Doravirina

# Farmaci Antivirali

## *Nevirapina*



- La nevirapina mostra attività inibitoria nei confronti di ceppi resistenti alla zidovudina.
- Tale farmaco in combinazione con zidovudina e didanosina produce un aumento della conta delle cellule CD4 e diminuzione della carica virale superiore del 18% rispetto ai pazienti che assumono solo zidovudina e didanosina.

# Farmaci Antivirali

## *Nevirapina*

- La nevirapina è raccomandata in combinazione con i nucleosidici per il trattamento di pazienti affetti da HIV-1 che mostrano peggioramento del quadro clinico o immunologico.
- Le principali reazioni avverse sono rappresentate da rash cutaneo ed epatite sintomatica.
- Il farmaco si lega direttamente alla trascrittasi inversa e blocca l'attività della polimerasi RNA e DNA dipendente interferendo col sito catalitico enzimatico con un meccanismo di inibizione allosterico.

# Farmaci Antivirali

## *Nevirapina*

- L'attività della nevirapina non compete con il template o con il nucleoside trifosfato.
- La trascrittasi inversa di HIV-2 e le DNA polimerasi umane non sono inibite dalla nevirapina.
- La concentrazione inibitoria al 50% (IC<sub>50</sub>) verso HIV-1 varia tra 10 e 100 nM.
- La nevirapina seleziona mutanti resistenti, quali L100I, K103N, V106A, Y188C e Y181C; quest'ultimo rappresenta di gran lunga il più comune.

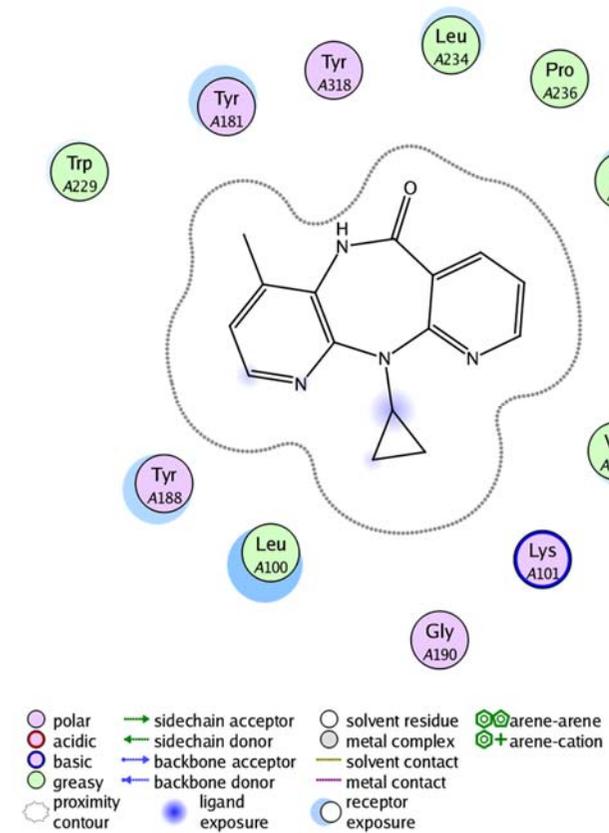
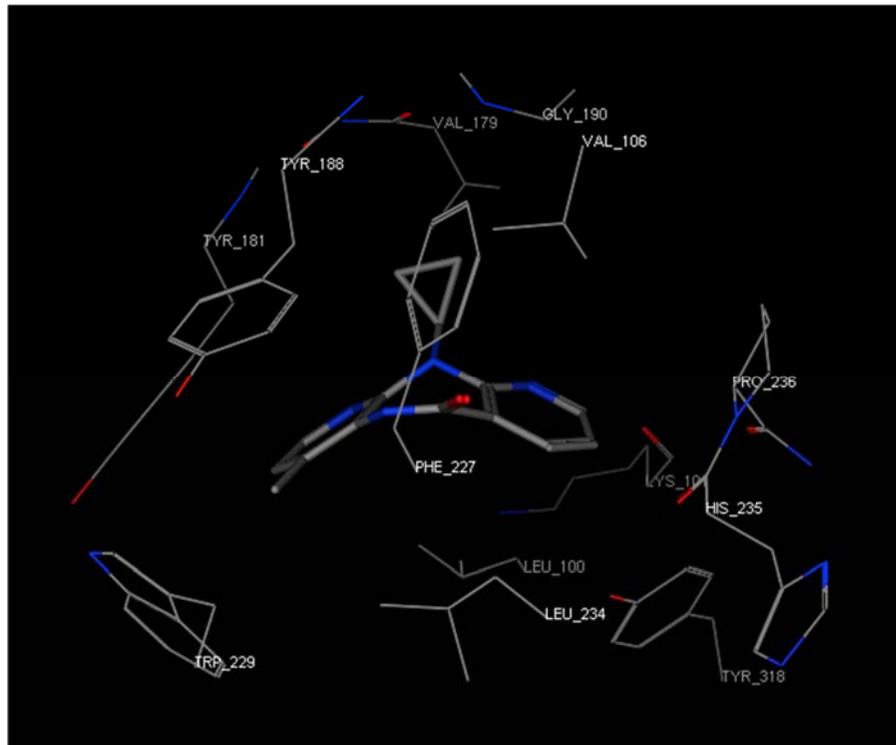
# Farmaci Antivirali

## *Nevirapina*

- La nevirapina è rapidamente assorbita dopo somministrazione orale e la sua biodisponibilità è di circa il 95%.
- Il suo legame alle proteine plasmatiche è pari al 30%.
- Essa attraversa facilmente la placenta e si ritrova nel latte materno.
- Il farmaco viene principalmente ossidrilato dal citocromo P450, e, una volta coniugato con acido glicuronico, viene escreto con le urine.

# Farmaci Antivirali

## Nevirapina



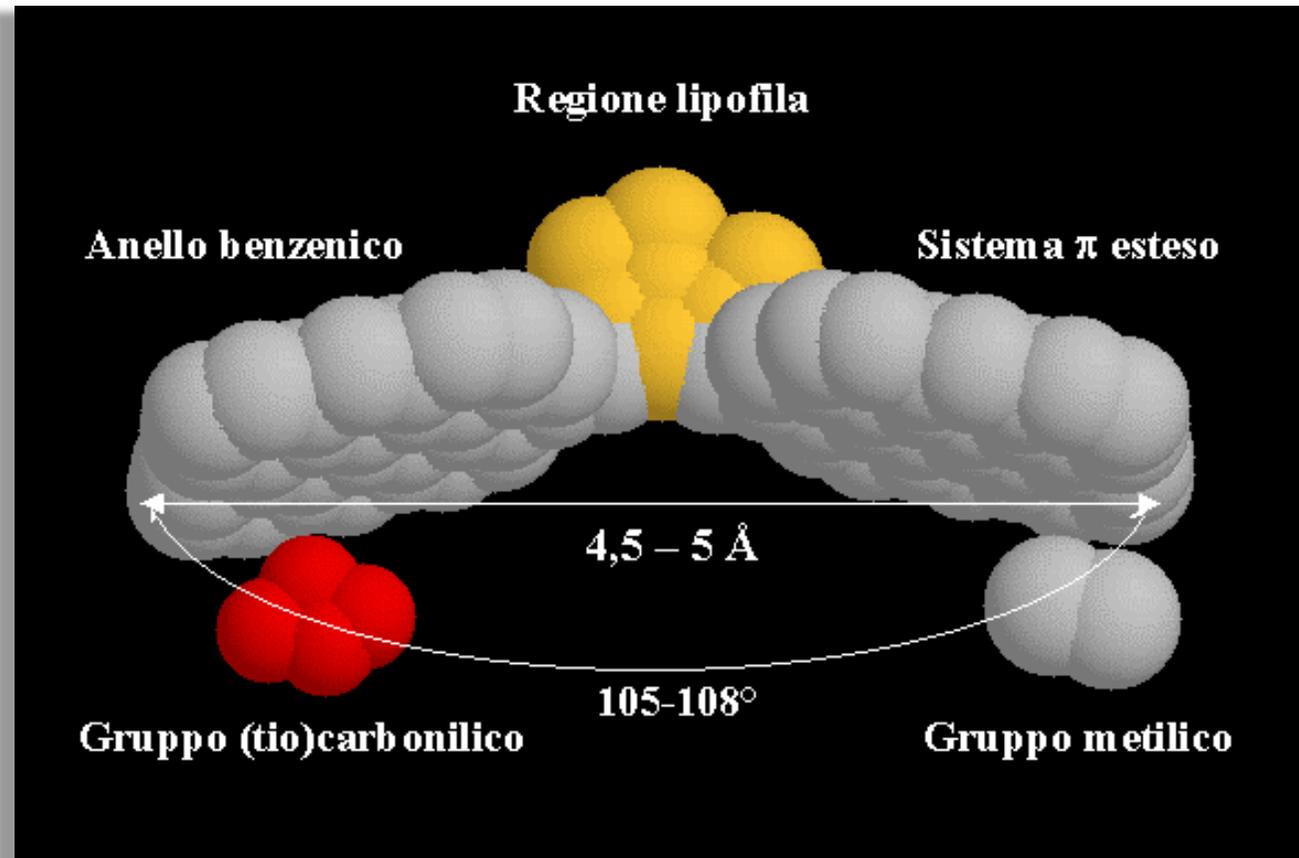
Complesso RT HIV-1 WT/Nevirapina  
PDB Code: 1VRT

<http://www.pdb.org/pdb/explore/viewerLaunch.do?viewerType=LX&structureId=1VRT&hetId=NVP>

Dott. Giuseppe La Regina, Corso di Chimica Farmaceutica e Tossicologica I

# Farmaci Antivirali

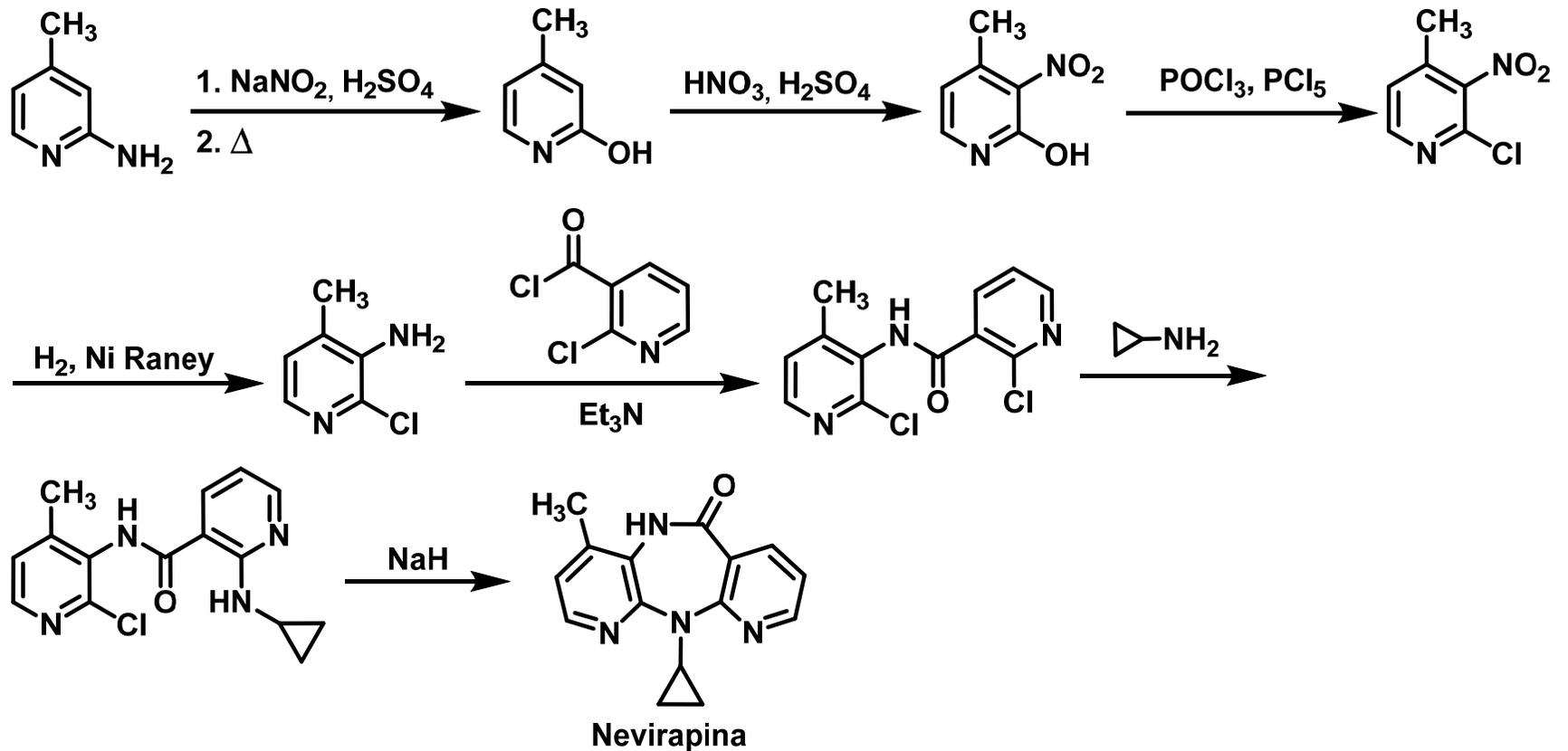
## *Nevirapina*



Modello tridimensionale di Schäfer o *butterfly-like*

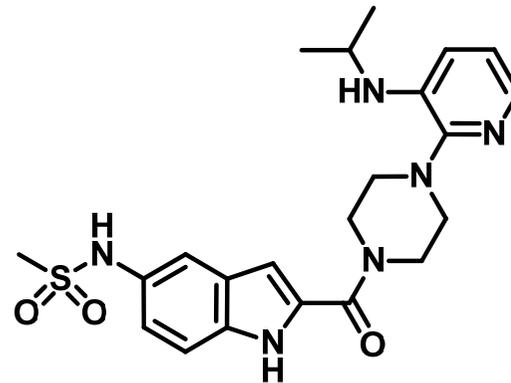
# Farmaci Antivirali

## *Nevirapina*



# Farmaci Antivirali

## *Delavirdina*



Delavirdina

- La delavirdina è un derivato biseteroarilpiperazinico caratterizzato da una potente attività inibitoria nei confronti della RT di HIV-1.
- L'FDA ha approvato il suo impiego in combinazione con altri agenti anti-HIV-1.
- In studi di fase clinica I e II, la delavirdina ha prodotto un aumento della conta delle cellule CD4 e una diminuzione dei livelli di p24.

# Farmaci Antivirali

## *Delavirdina*

- Promettenti risultati sono stati mostrati da combinazioni binarie o ternarie di delavirdina con i derivati nucleosidici.
- La combinazione di delavirdina con didanosina, zalcitabina o zidovudina ha mostrato effetto sinergico; l'associazione con zidovudina ha prodotto una maggiore efficacia nella fase iniziale dell'infezione.
- Combinazioni di delavirdina e nevirapina hanno effetto antagonista sull'inibizione della trascrittasi inversa di HIV-1.

# Farmaci Antivirali

## *Delavirdina*

- La delavirdina inibisce direttamente le attività retrotrascrittasi e DNA polimerasica DNA dipendente di HIV-1.
- Essa è un inibitore selettivo della trascrittasi inversa di HIV-1 ( $IC_{50} = 0,26 \mu\text{M}$ ), dotato di una bassa citotossicità ( $CC_{50} > 100 \mu\text{M}$ ).
- Tale farmaco presenta, tuttavia, una drastica riduzione della sua attività nei confronti dei ceppi Y181C, K103N, V108I e P236L; quest'ultimo viene specificatamente selezionato dalla delavirdina.

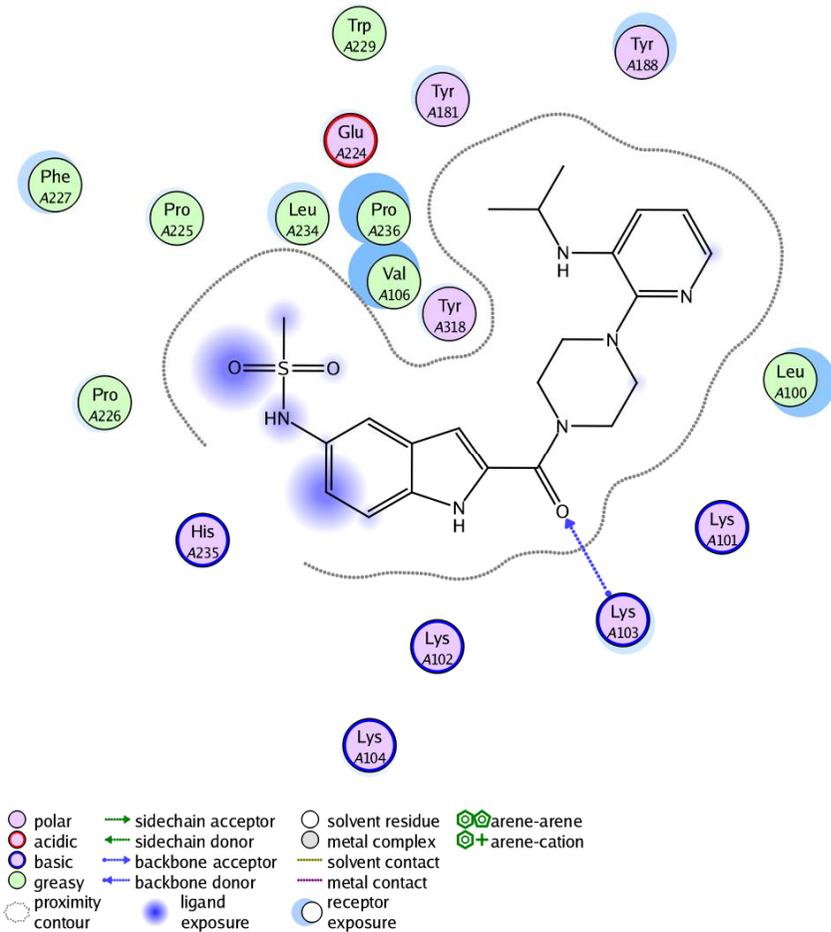
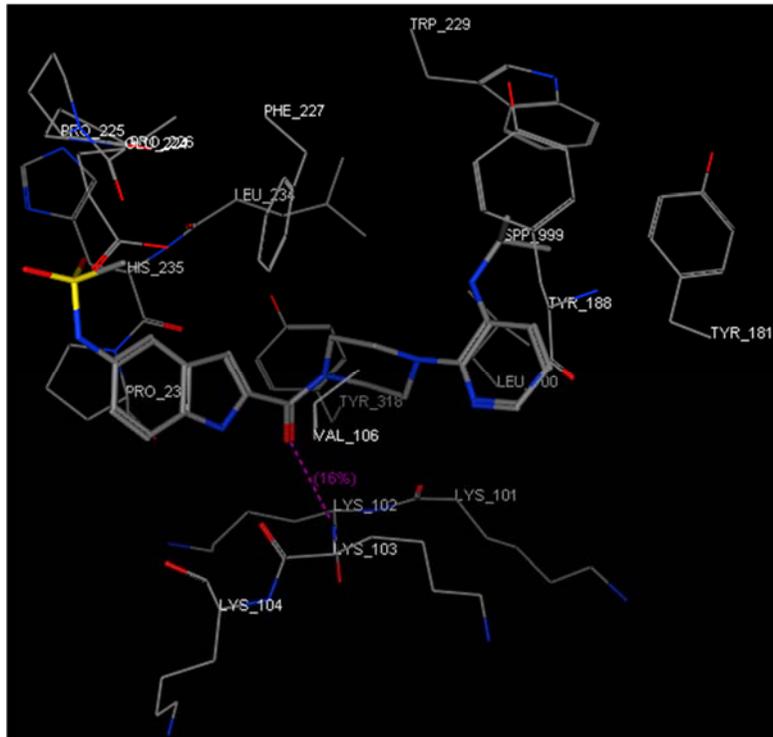
# Farmaci Antivirali

## *Delavirdina*

- La delavirdina viene rapidamente assorbita dopo somministrazione orale e mostra il picco di concentrazione plasmatica all'incirca dopo 1 ora con una biodisponibilità pari all'85%.
- Il farmaco presenta un forte legame con le proteine plasmatiche.
- Essa viene ampiamente dealchilata e ossidrilata dal citocromo P450 epatico ed escreta attraverso la via urinaria e fecale.
- I suoi principali effetti collaterali sono rappresentati da cefalea e rash cutaneo.

# Farmaci Antivirali

## Delavirdina



Complesso RT HIV-1 K103N/Delavirdina

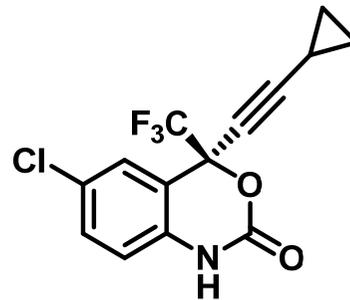
PDB Code: 1KLM

<http://www.pdb.org/pdb/explore/viewerLaunch.do?viewerType=LX&structureId=1KLM&hetId=SPP>

Dott. Giuseppe La Regina, Corso di Chimica Farmaceutica e Tossicologica I

# Farmaci Antivirali

## *Efavirenz*



Efavirenz

- L'efavirenz è un potente inibitore della trascrittasi inversa che agisce sul ceppo wild type e su alcuni mutanti di interesse clinico.
- In combinazione con indinavir riduce drasticamente i livelli di antigene p24 ed aumenta in modo significativo la conta delle cellule CD4.

# Farmaci Antivirali

## *Efavirenz*

- L'efavirenz è somministrato in singola dose giornaliera e può essere impiegato nella terapia combinata HAART con farmaci standard come zidovudina e lamivudina.
- Consentendo una somministrazione giornaliera unica, il farmaco contribuisce a ridurre il caratteristico disagio della terapia anti-HIV/AIDS caratterizzata da numerose somministrazioni giornaliere.
- Nell'attuale scelta terapeutica anti-HIV/AIDS, l'efavirenz costituisce una valida opzione in quanto consente la riduzione di molti effetti collaterali.

# Farmaci Antivirali

## *Efavirenz*

- L'efavirenz è un potente inibitore della trascrittasi inversa di HIV-1 e del ceppo wild type a concentrazioni nanomolari.
- Esso possiede, inoltre, una bassa citotossicità e un elevato indice di selettività.
- L'efavirenz possiede un'elevata attività verso i singoli mutanti L100I, K101E, V106A, V179D e Y181C, la quale viene drasticamente ridotta verso K103N, ed alcuni doppi (K103N/Y181C, L100I/K103N) e tripli (K103R/V179D/P225H) mutanti.

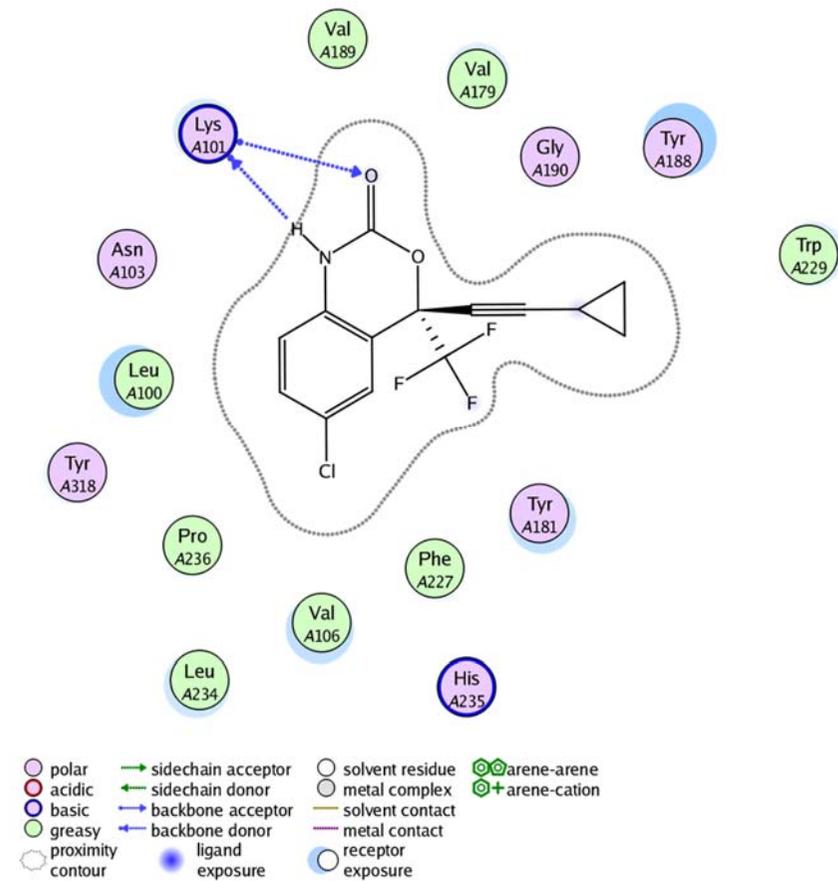
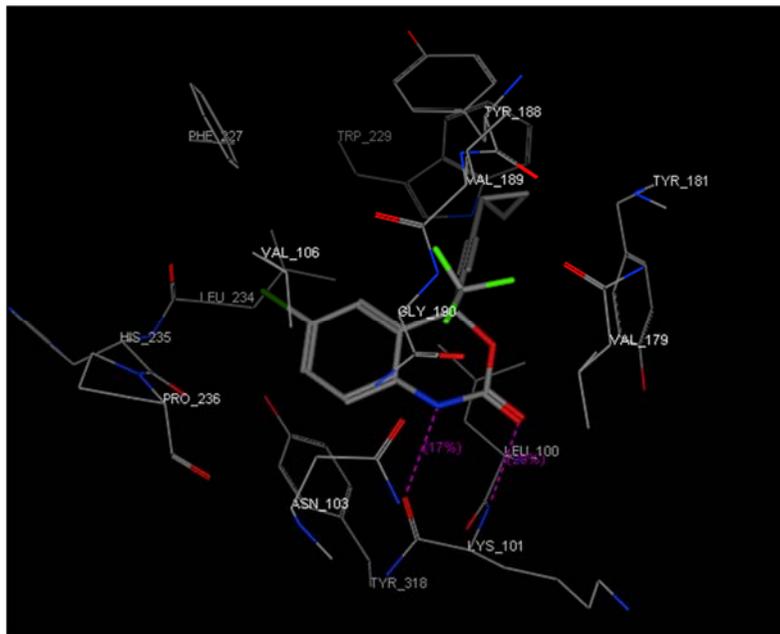
# Farmaci Antivirali

## *Efavirenz*

- Somministrato per via orale, l'efavirenz mostra una buona biodisponibilità (50-70%).
- Il farmaco presenta un forte legame con le proteine plasmatiche e viene metabolizzato dal fegato a derivati ossidrilati, che vengono escreti attraverso le vie urinaria e fecale.
- I principali effetti collaterali sono rappresentati da quelli a carico del sistema nervoso centrale, rash cutaneo e tossicità epatica.

# Farmaci Antivirali

## Efavirenz



Complesso RT HIV-1 K103N/Efavirenz

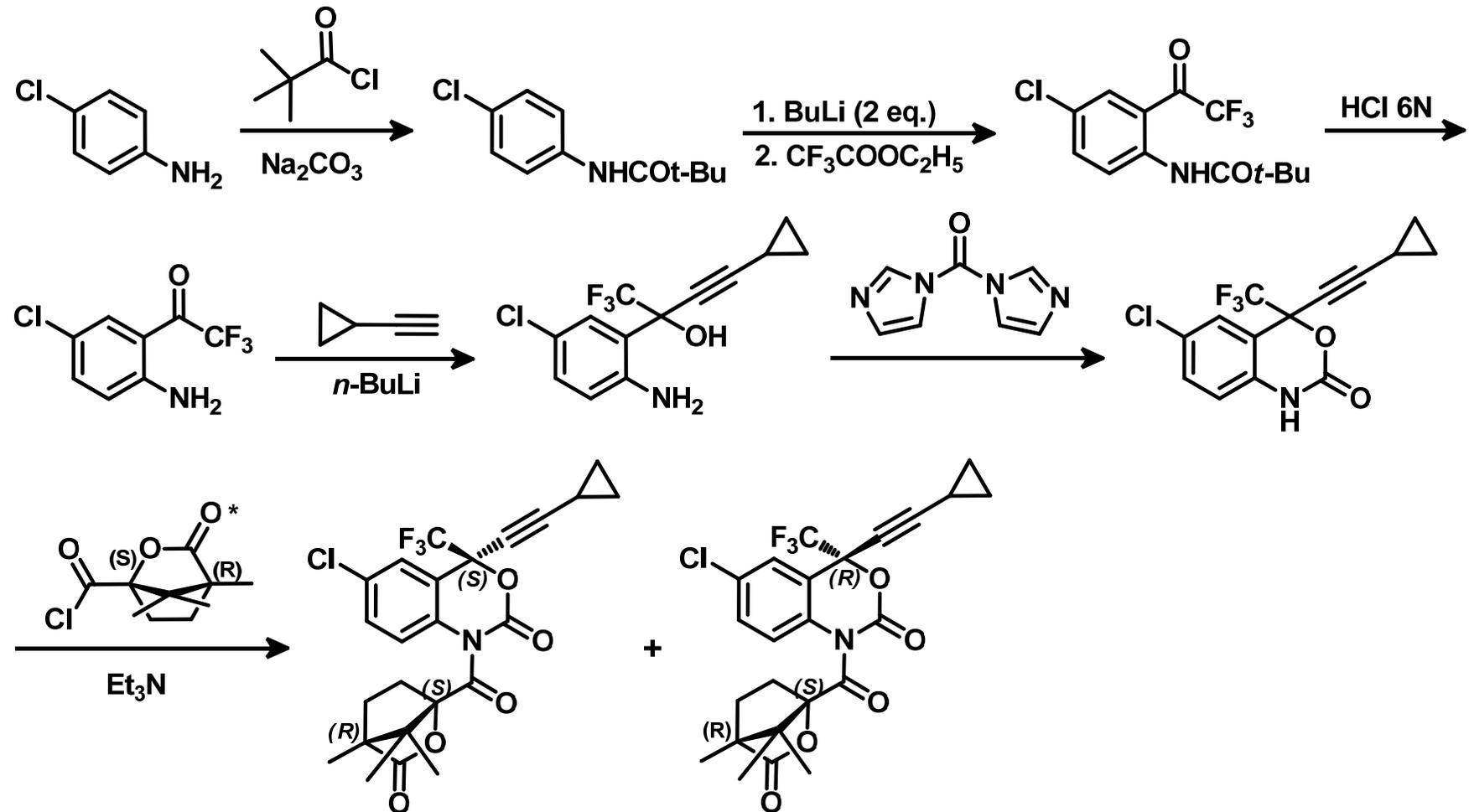
PDB Code: 1FKO

<http://www.pdb.org/pdb/explore/viewerLaunch.do?viewerType=LX&structureId=1FKO&hetId=EFZ>

Dott. Giuseppe La Regina, Corso di Chimica Farmaceutica e Tossicologica I

# Farmaci Antivirali

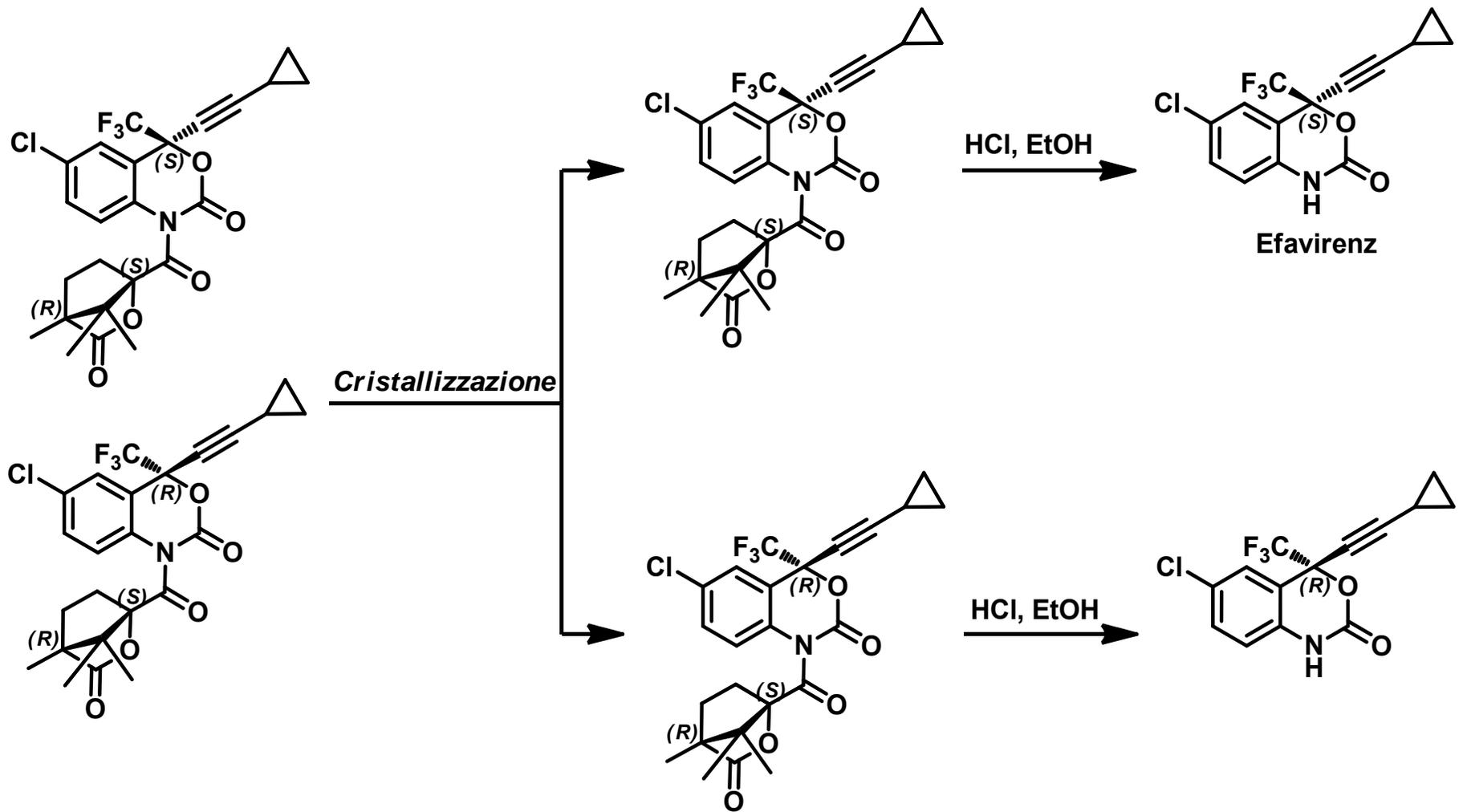
## Efavirenz



\* (1S,4R)-(-)-camfanoil cloruro

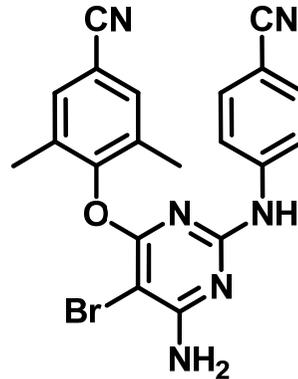
# Farmaci Antivirali

## Efavirenz



# Farmaci Antivirali

## *Etravirina*



Etravirina

- L'etravirina è un potente derivato diarilpirimidinico in grado di inibire la replicazione del ceppo wild type e di numerosi mutanti di interesse clinico.
- Esso è impiegato con altri agenti anti-HIV per il trattamento di pazienti con evidenza di replicazione virale di ceppi resistenti ad almeno 1 NNRTI e agli altri agenti antiretrovirali.

# Farmaci Antivirali

## *Etravirina*

- Somministrato per via orale, l'etravirina si lega fortemente alle proteine plasmatiche.
- Tale farmaco viene metabolizzato a livello epatico dal citocromo P450 a derivati metilossidrilati, che, come glicuronidi, vengono escreti attraverso le feci.
- Circa l'80% del farmaco è escreto attraverso le feci in maniera immodificata.
- I principali effetti collaterali sono rappresentati da rash cutaneo, nausea, vomito, cefalea e ipertensione arteriosa.

# Farmaci Antivirali

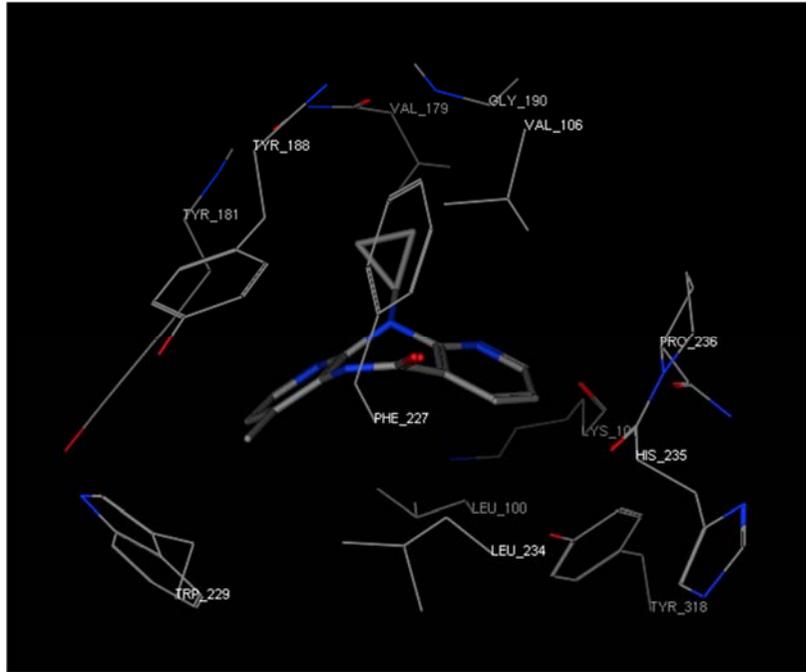
## *Etravirina*

- L'etravirina è un potente inibitore della replicazione cellulare di HIV-1, dotato di una scarsa citotossicità e di un'elevata azione antiretrovirale.
- Esso ha esibito un'elevata attività biologica ( $IC_{50} < 7$  nM) sia verso il ceppo wild type che verso i mutanti L100I, K103N, Y181C, Y188L, L100I/K103N e K103N/Y181C.
- Elevati livelli di resistenza sono stati osservati soltanto verso ceppi recanti doppie (V179C/Y181C, V179C/Y181I) o triple sostituzioni (V179F/Y181C/F227C).

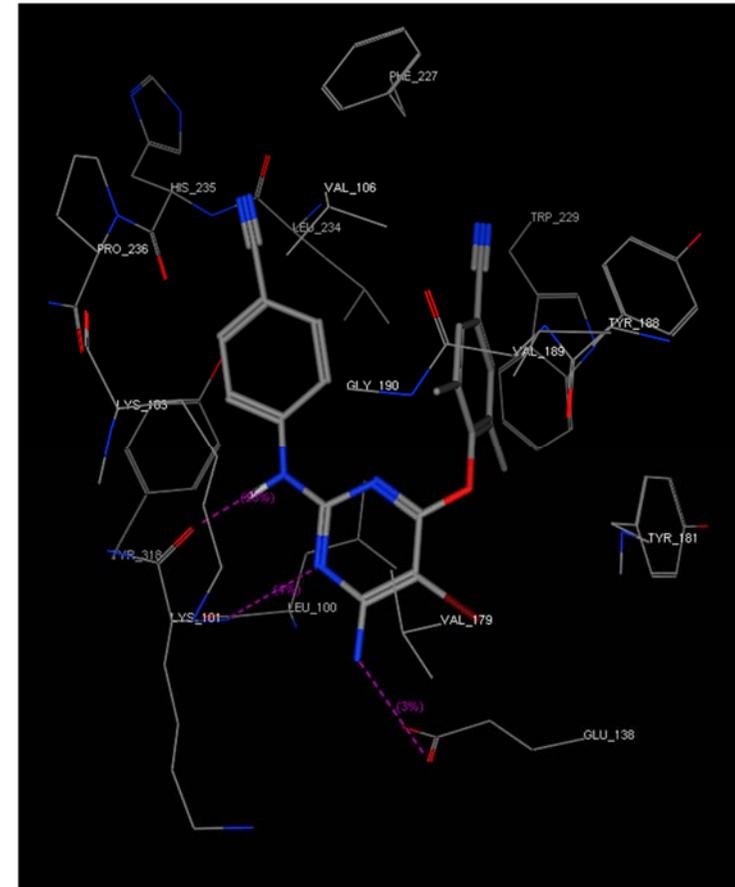


# Farmaci Antivirali

## Etravirina



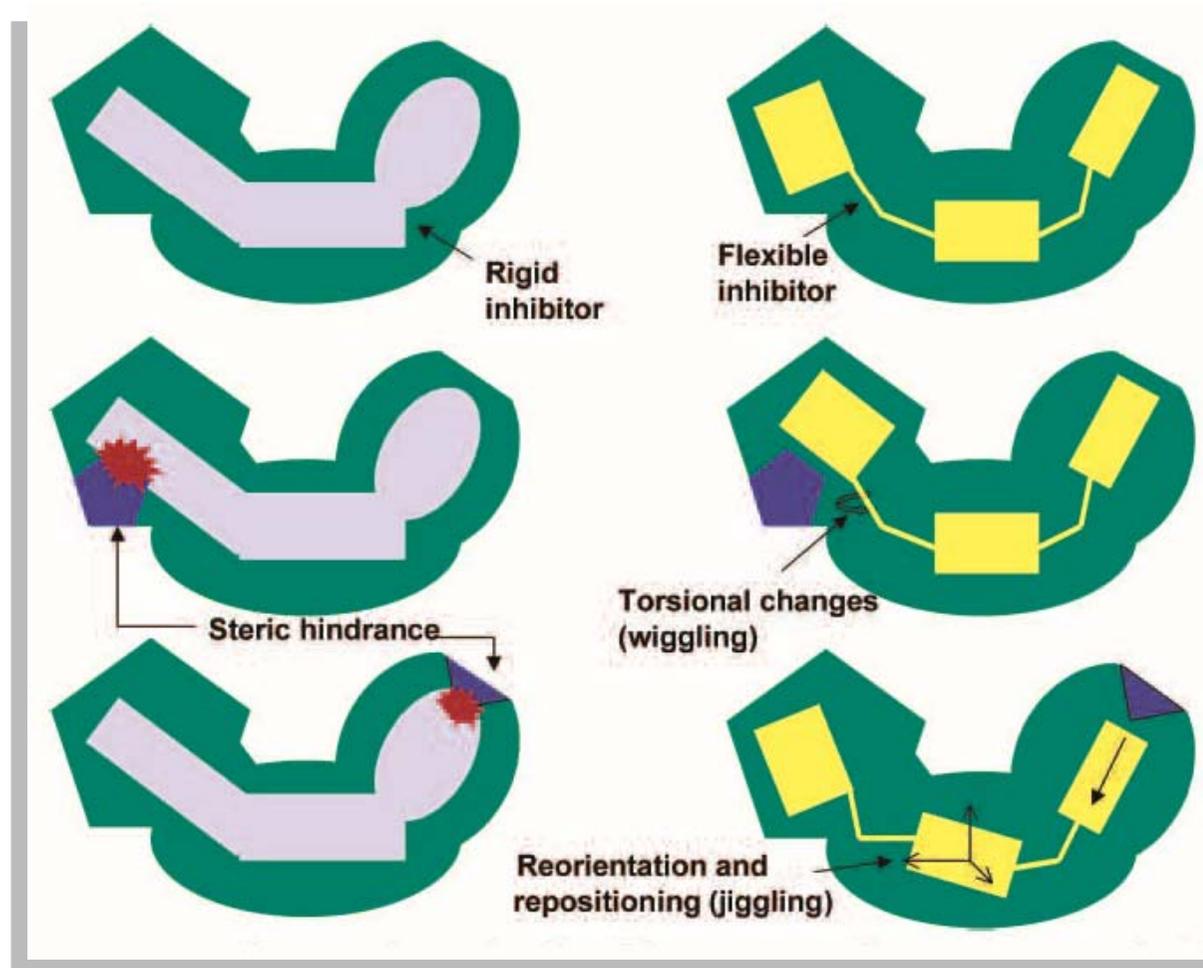
Nevirapina  
Modello *butterfly-like*



Etravirina  
Modello *horseshoe*

# Farmaci Antivirali

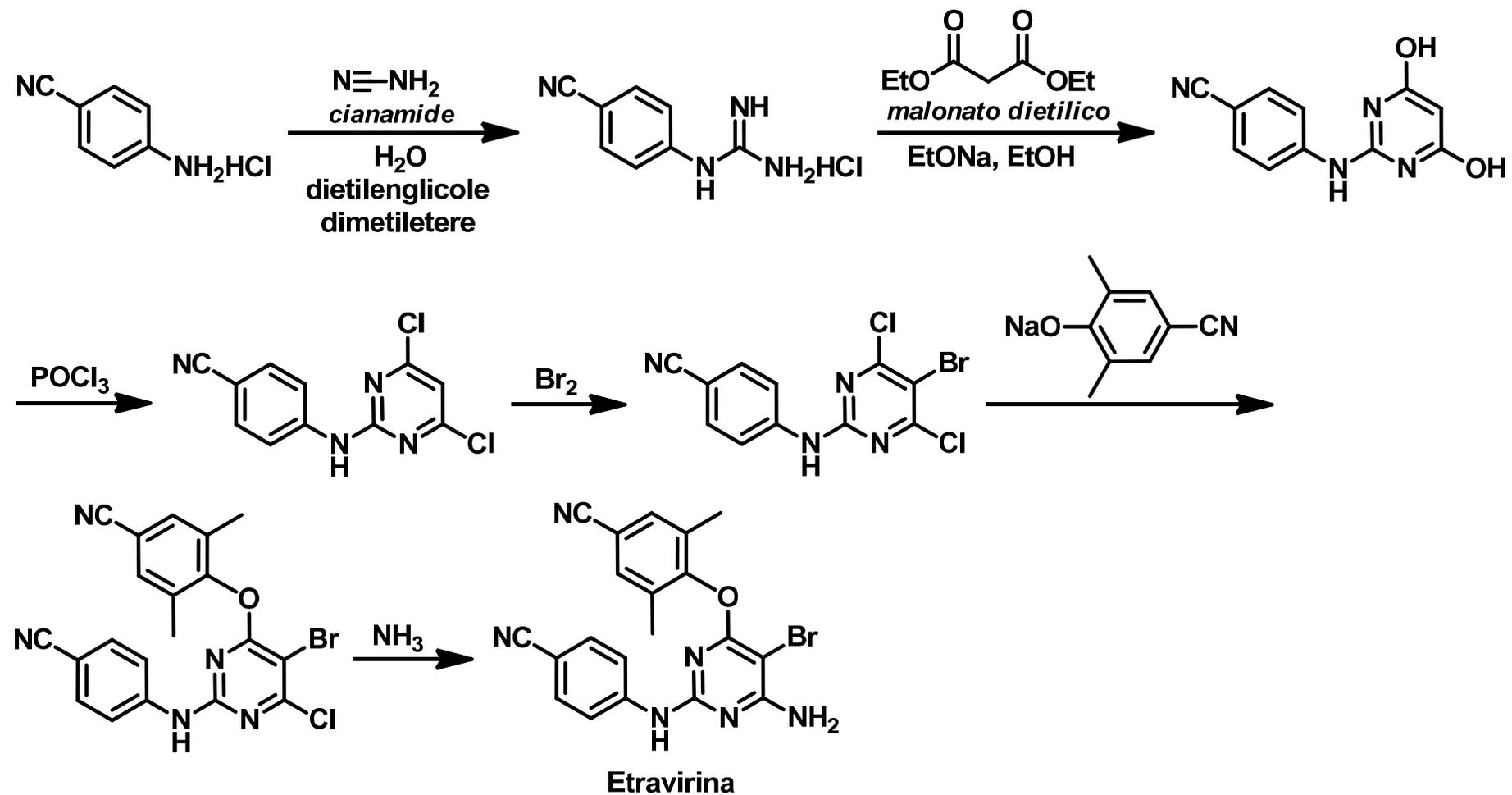
## *Etravirina*



Kalyan Das, A. D. C. Jr. et al *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 2550-2560.

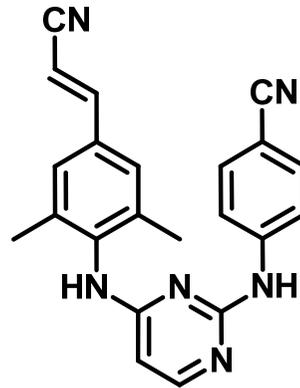
# Farmaci Antivirali

## Etravirina



# Farmaci Antivirali

## *Rilpivirina*



Rilpivirina

- La rilpivirina è un derivato diarilpirimidinico in grado di inibire la replicazione del ceppo wild type e di numerosi mutanti di interesse clinico.
- In associazione, esso è indicato nel trattamento dell'infezione da HIV-1 in pazienti adulti mai sottoposti a trattamento con antiretrovirali.

# Farmaci Antivirali

## *Rilpivirina*

- Dopo la somministrazione orale, la concentrazione plasmatica massima di rilpivirina viene raggiunta generalmente entro 4-5 ore e i valori sono ottimali solo se il farmaco viene somministrato durante un pasto.
- La biodisponibilità assoluta del farmaco non è nota.
- La rilpivirina ha un'affinità di circa il 99,7% per le proteine plasmatiche *in vitro*, principalmente per l'albumina.
- Gli esperimenti *in vitro* indicano che rilpivirina è sottoposta principalmente al metabolismo ossidativo mediato dal sistema del citocromo P450 (CYP) 3A.

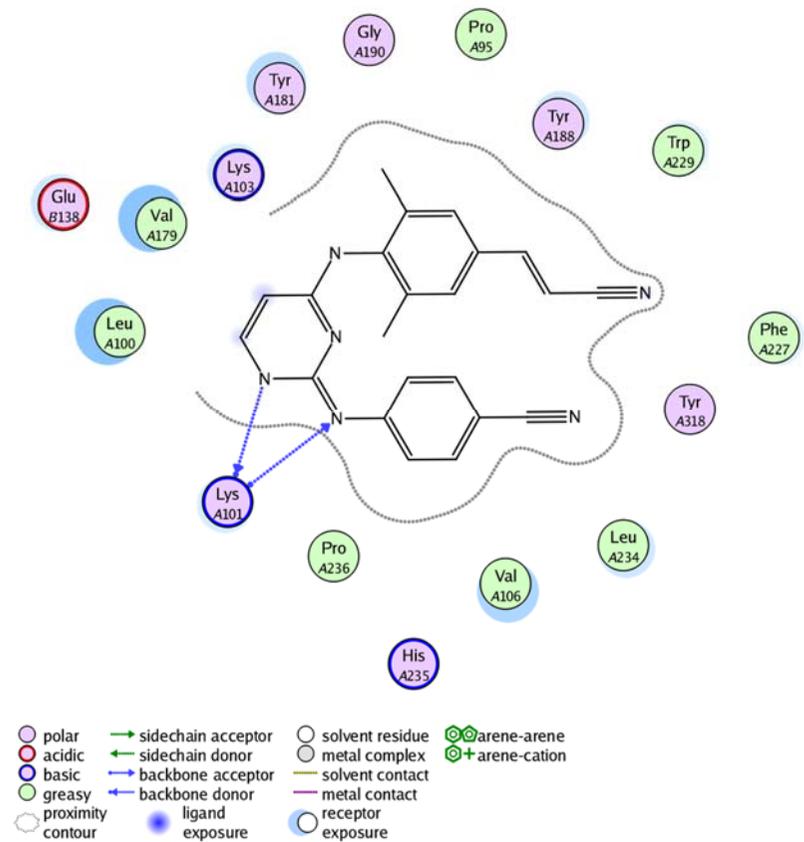
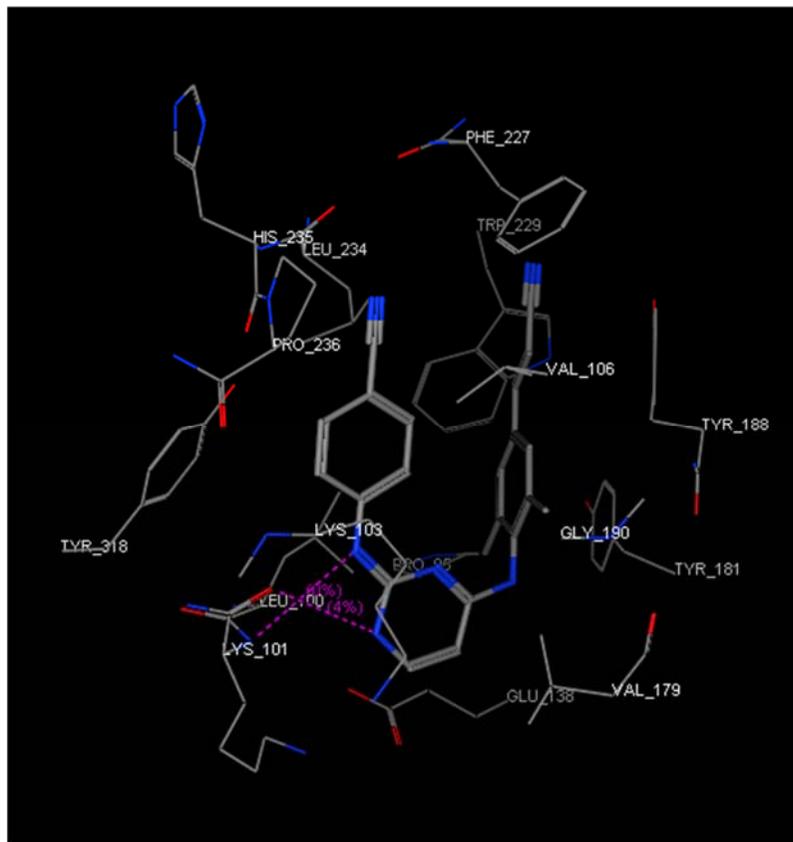
# Farmaci Antivirali

## *Rilpivirina*

- L'emivita di eliminazione finale di rilpivirina è di circa 45 ore.
- I più comuni effetti collaterali sono rappresentati da: aumento del colesterolo totale, aumento del colesterolo LDL, cefalea, nausea, aumento delle transaminasi.
- La rilpivirina è risultata in grado di inibire il ceppo WT di HIV-1 nel basso range nanomolare ( $EC_{50}$  HIV-1/III B = 0,73 nM).
- Le mutazioni associate a resistenza più comunemente osservate hanno riguardato L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C e M230I.

# Farmaci Antivirali

## Rilpivirina

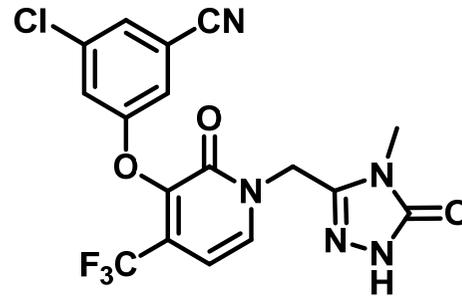


Complesso RT HIV-1 WT/Rilpivirina  
PDB Code:3MEE

<http://www.rcsb.org/pdb/explore/viewerLaunch.do?viewerType=LX&structureId=3MEE&hetId=T27>

# Farmaci Antivirali

## *Doravirina*



Doravirina

- La doravirina è un nuovo NNRTI introdotto nell'agosto 2018, che ha dimostrato un'efficacia paragonabile a quella dell'efavirenz nel sopprimere la replicazione dell'HIV e ridotti effetti collaterali di tipo neuropsichiatrico.

# Farmaci Antivirali

## *Doravirina*

- La doravirina è attiva sulla mutazione K103N, che è quella che emerge con maggiore frequenza nella terapia con NNRTI.
- La doravirina in combinazione con gli NRTI tenofovir ed emtricitabina oppure abacavir e lamivudina ha dimostrato un'efficacia comparabile di quella del darunavir boosted con il ritonavir (vedi inibitori della proteasi).
- La doravirina può causare la Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS), che consiste in un'attivazione del sistema immunitario che porta ad una marcata infiammazione a seguito di una pre-acquisita infezione opportunistica.

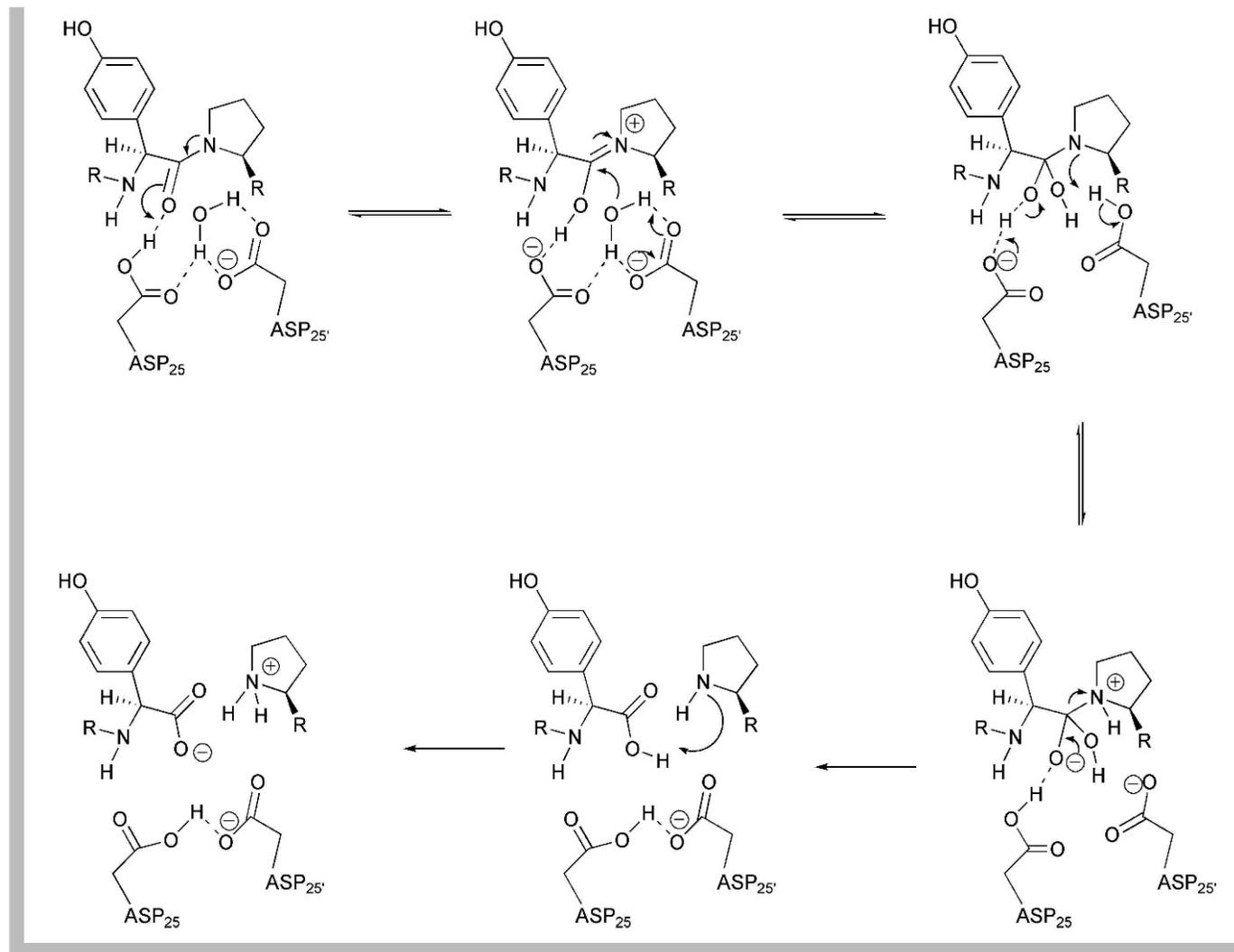
# Farmaci Antivirali

## *Inibitori della proteasi di HIV*

- Le proteine strutturali (p7, p9, p17 e p24) e gli enzimi di HIV sono inizialmente tradotti sotto forma di lunghe catene polipeptidiche che subiscono un processo di splicing ad opera della proteasi di HIV.
- La proteasi di HIV è una proteina relativamente piccola che contiene 99 residui aminoacidici. Essa appartiene alla famiglia delle proteasi aspartiche nelle quali la triade catalitica è costituita da Asp-Thr-Gly ed agisce come omodimero.
- Ciascun monomero contribuisce con un residuo di acido aspartico (Asp25 e Asp25') al sito attivo che è localizzato alla base di una fenditura creata dal processo di dimerizzazione.

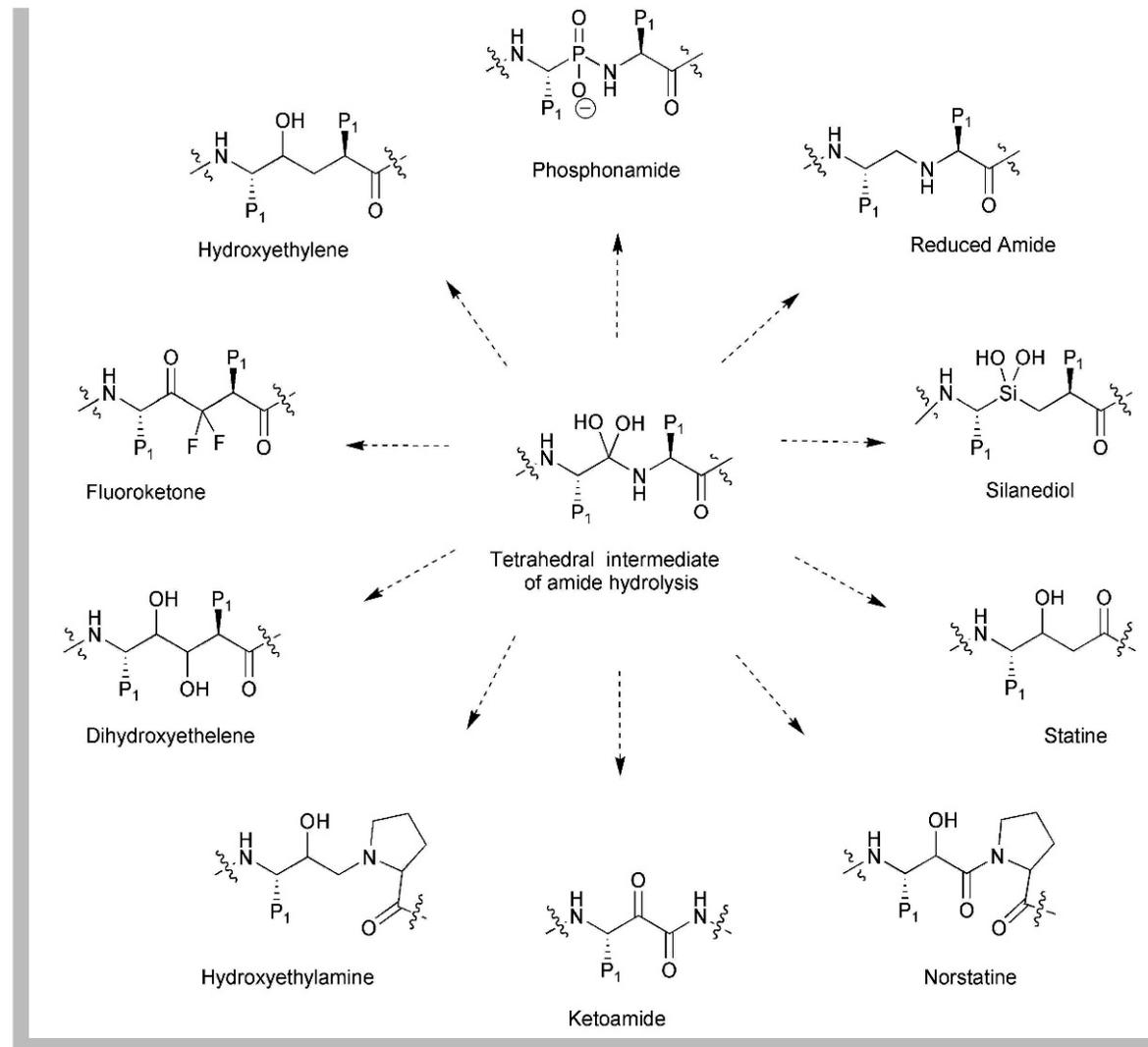
# Farmaci Antivirali

## *Inibitori della proteasi di HIV*



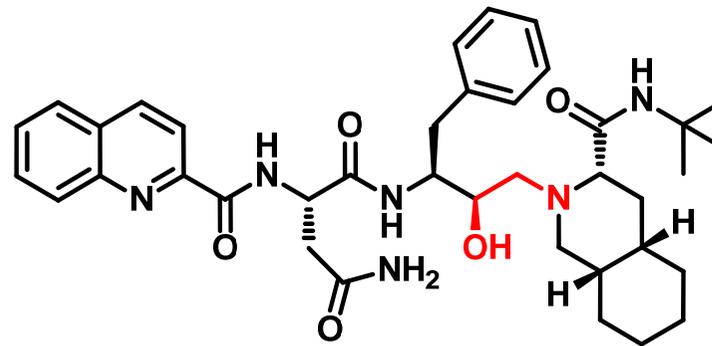
# Farmaci Antivirali

## *Inibitori della proteasi di HIV*



# Farmaci Antivirali

## *Inibitori della proteasi di HIV*



Saquinavir

- Uno dei gruppi più estesamente studiati è stata la funzione idrossietilamminica, presente nel saquinavir (1995).
- I gruppi che fiancheggiano la porzione idrossietilamminica mimano la fenilalanina e l'asparagina da un lato e la prolina dall'altro lato.
- Una delle sequenze di scissione che si ripete più volte è Asn-Phe (oTyr)/Pro.

# Farmaci Antivirali

## *Inibitori della proteasi di HIV*

- Il saquinavir è utilizzato nel trattamento dell'infezione avanzata da HIV in pazienti selezionati.
- Il saquinavir è utilizzato contemporaneamente a zidovudina in pazienti non trattati oppure a zalcitabina in pazienti sottoposti precedentemente a terapia prolungata con zidovudina.
- Sebbene la terapia combinata non rallenti la progressione della malattia, la conta delle cellule CD4 aumenta in pazienti con HIV.
- La terapia tripla saquinavir/zidovudina/zalcitabina è più efficace di una terapia doppia con saquinavir/zidovudina(zalcitabina).

# Farmaci Antivirali

## *Inibitori della proteasi di HIV*

- La concentrazione di saquinavir in cellule acutamente e cronicamente infettate è 1-30 nM.
- In combinazione con zidovudina, zalcitabina o didanosina, l'attività del saquinavir aumenta senza concomitante incremento di citotossicità.
- La resistenza al saquinavir da parte di isolati di HIV si osserva come risultato di mutazioni nelle posizioni 48 (Gly→Val) e 90 (Leu→Met).

# Farmaci Antivirali

## *Inibitori della proteasi di HIV*

- La biodisponibilità del saquinavir è pari a circa il 4% per somministrazione di una dose singola dopo un pasto ad alto contenuto di grassi.
- Il 30% è trasformato nel fegato dal metabolismo di primo passaggio.
- La ridotta biodisponibilità è associata, altresì, al metabolismo della flora intestinale e all'azione della glicoproteina P dell'epitelio intestinale.
- Circa l'80 ed il 20% di una singola dose si ritrova nelle feci e nelle urine, rispettivamente.

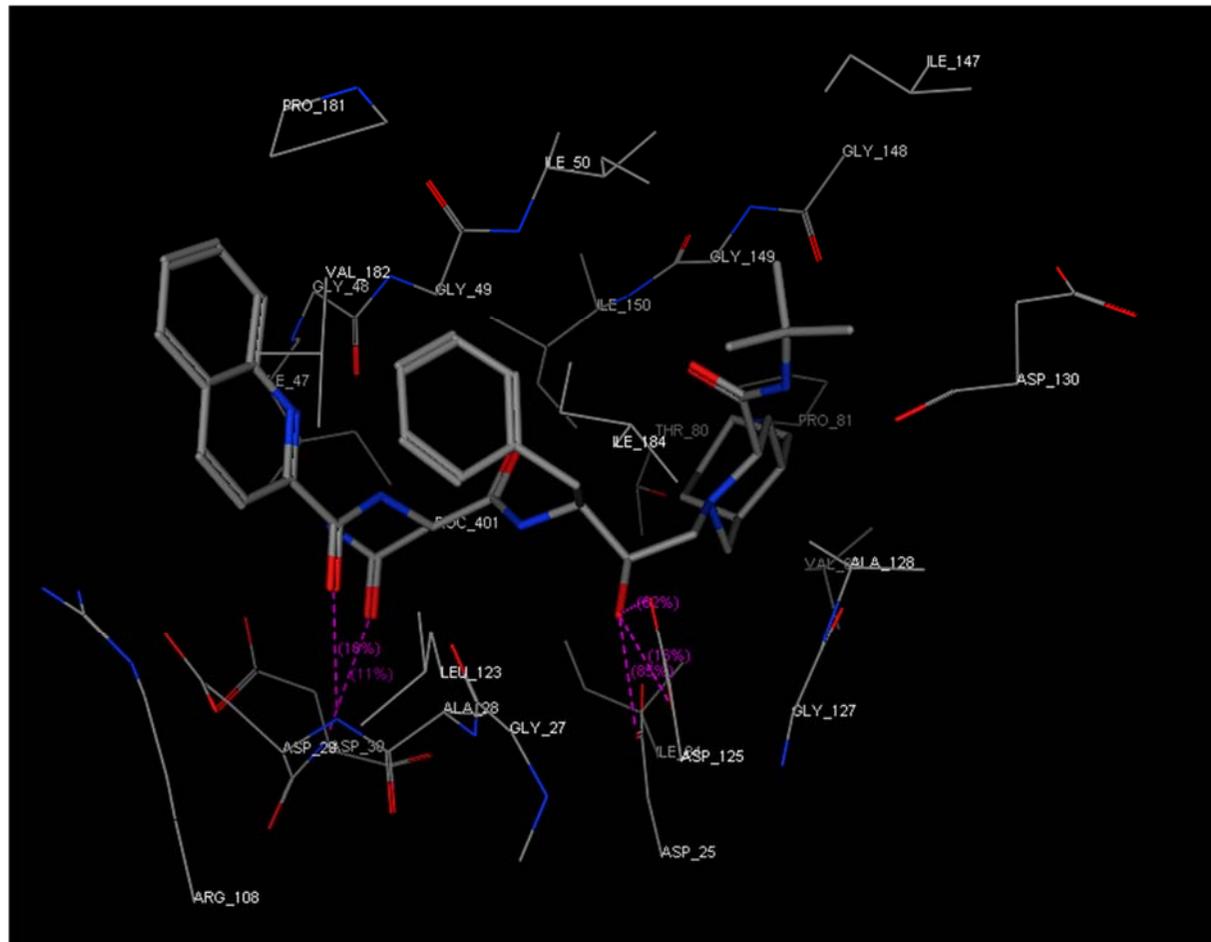
# Farmaci Antivirali

## *Inibitori della proteasi di HIV*

- Il saquinavir si lega in modo molto marcato alle proteine plasmatiche (98%).
- I principali effetti collaterali sono rappresentati da cefalea, rinite, nausea e diarrea.

# Farmaci Antivirali

## *Inibitori della proteasi di HIV*

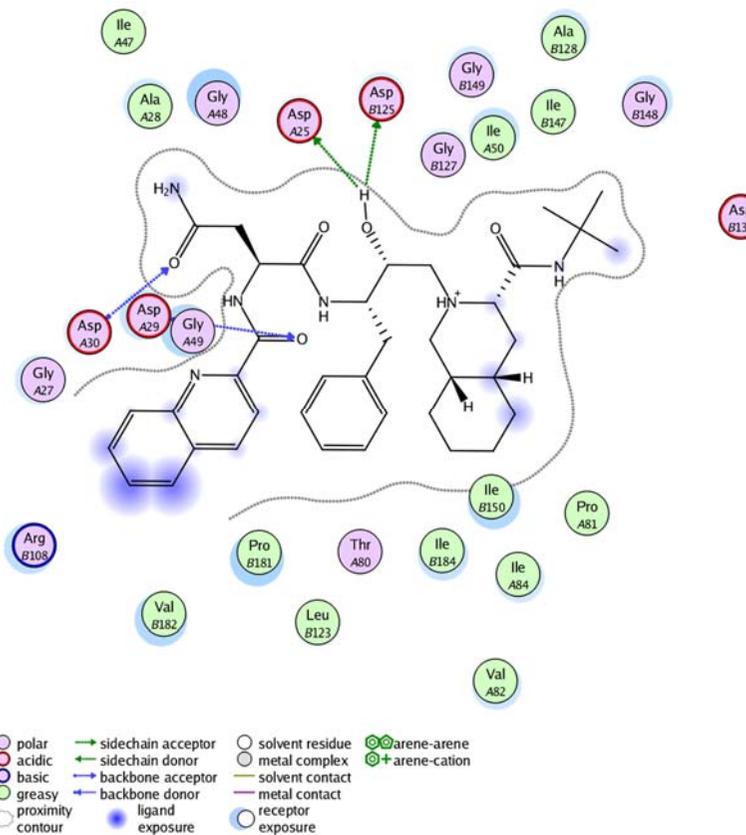


Complesso Proteasi HIV-1 L76V/Saquinavir  
PDB Code: 3PWR

<http://www.pdb.org/pdb/explore/viewerLaunch.do?viewerType=LX&structureId=3PWR&hetId=ROC>

# Farmaci Antivirali

## *Inibitori della proteasi di HIV*



Complesso Proteasi HIV-1 L76V/Saquinavir

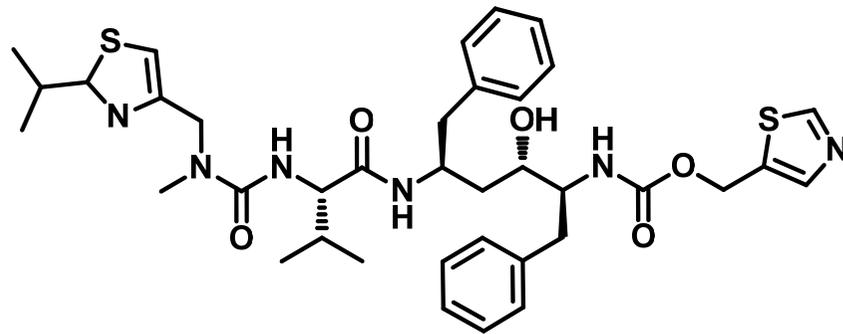
PDB Code: 3PWR

<http://www.pdb.org/pdb/explore/viewerLaunch.do?viewerType=LX&structureId=3PWR&hetId=ROC>

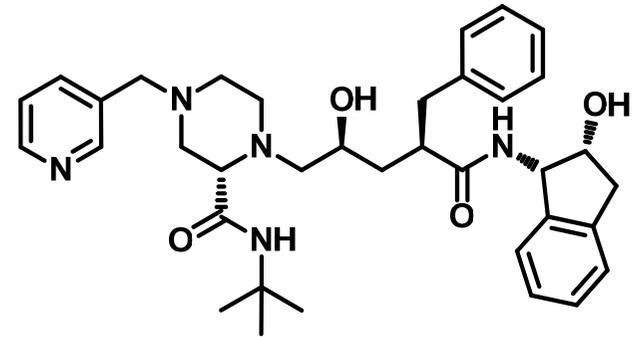
Dott. Giuseppe La Regina, Corso di Chimica Farmaceutica e Tossicologica I

# Farmaci Antivirali

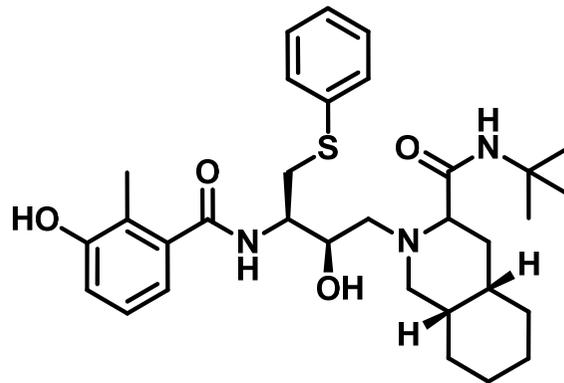
## *Inibitori della proteasi di HIV*



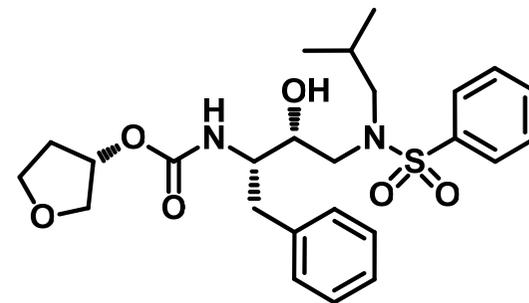
Ritonavir



Indinavir



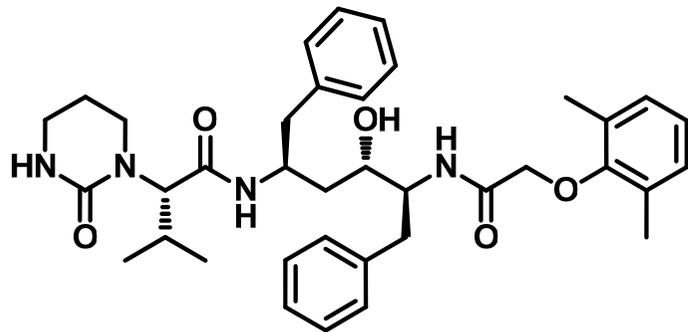
Nelfinavir



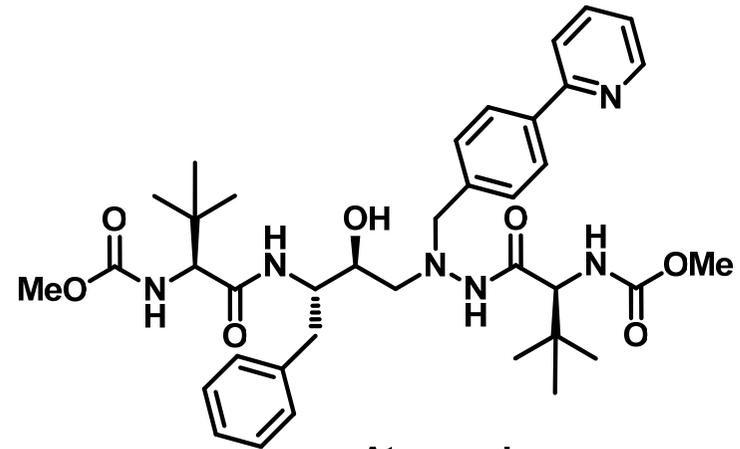
Amprenavir

# Farmaci Antivirali

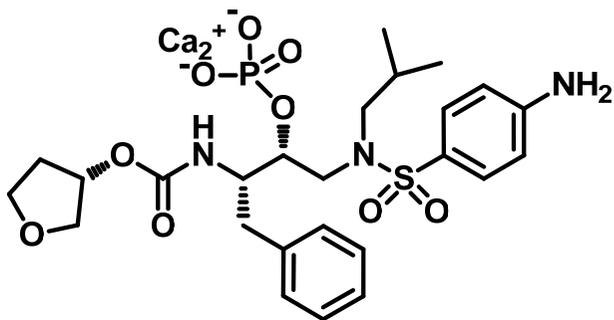
## *Inibitori della proteasi di HIV*



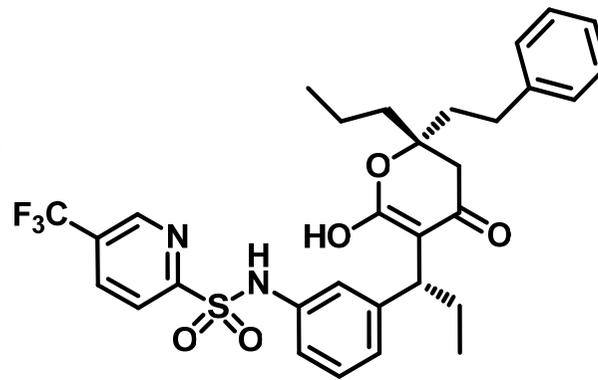
Lopinavir



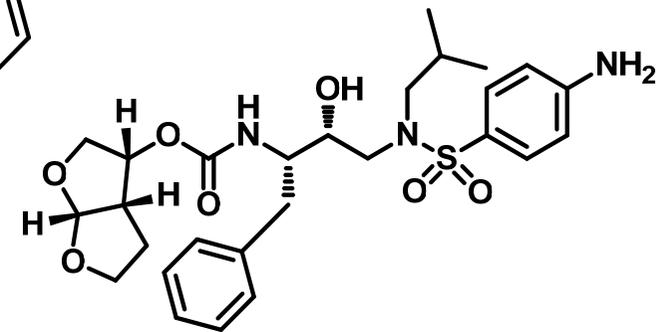
Atazanavir



Fosamprenovir



Tipranavir



Darunavir

# Farmaci Antivirali

## *Inibitori della proteasi di HIV*

Inibitori della proteasi di HIV approvati da FDA

Anno	Nome	Specialità	Produttore	Tossicità
1995	Saquinavir mesilato	Invirase	Hoffmann-La Roche	Tossicità gastrointestinale; aumento livelli transaminasi; iperglicemia; alterazioni metabolismo e distribuzione grassi.
1996	Ritonavir	Norvir	Abbott Laboratories	Tossicità gastrointestinale; parestesia; epatite; pancreatite; aumento livelli trigliceridi, transaminasi, acido urico, glucosio; alterazioni metabolismo e distribuzione grassi.
1996	Indinavir	Crixivan	Merck	Nefrolitiasi; tossicità gastrointestinale; iperbilirubinemia indiretta; alterazioni quadro ematico; iperglicemia.
1997	Nelfinavir mesilato	Viracept	Agouron Pharmaceuticals	Alterazioni metabolismo e distribuzione grassi; aumento livelli transaminasi; iperglicemia.
1997	Saquinavir	Fortvase	Hoffmann-La Roche	
1999	Amprenavir	Agenerase	GlaxoSmithKline	Tossicità gastrointestinale; rash; parestesia orale; aumento livelli transaminasi; iperglicemia; alterazioni metabolismo e distribuzione grassi.
2000	Lopinavir/Ritonavir	Kaletra	Abbott Laboratories	Tossicità gastrointestinale; aumento livelli transaminasi; alterazioni metabolismo e distribuzione grassi.
2003	Atazanavir sulfato	Reyataz	Bristol-Myers Squibb	Iperbilirubinemia indiretta; tossicità cardiaca; iperglicemia; alterazioni distribuzione grassi.
2003	Fosamprenavir	Lexiva	GlaxoSmithKline	Rash cutaneo; diarrea; nausea; vomito; aumento livelli transaminasi; alterazioni distribuzione grassi.
2005	Tipranavir	Aptivus	Boehringer Ingelheim	Sete; fame; stanchezza; sintomi influenzali; infiammazione; dolore diffuso; urine scure.
2006	Darunavir	Prezista	Tibotec, Inc.	Diarrea; ipertrigliceridemia; eruzione cutanea; nausea; ipercolesterolemia; cefalea; aumento livelli transaminasi.

# Farmaci Antivirali

## *Inibitori della fusione*

- Le proteine gp120 e gp41 formano una struttura trimerica, costituita da 3 molecole di gp120 sulla superficie del virus e da 3 molecole di gp41 inserite nella membrana lipidica virale.
- La proteina gp120 si lega a CD4 presente sulla superficie della cellula bersaglio, inducendo un cambiamento conformazionale in gp120 che si lega quindi ad un co-recettore.
- Sebbene siano noti diversi co-recettori, è stato, tuttavia, mostrato che soltanto CCR5 nei macrofagi e CXCR4 nei linfociti T hanno un effettivo ruolo *in vivo*.

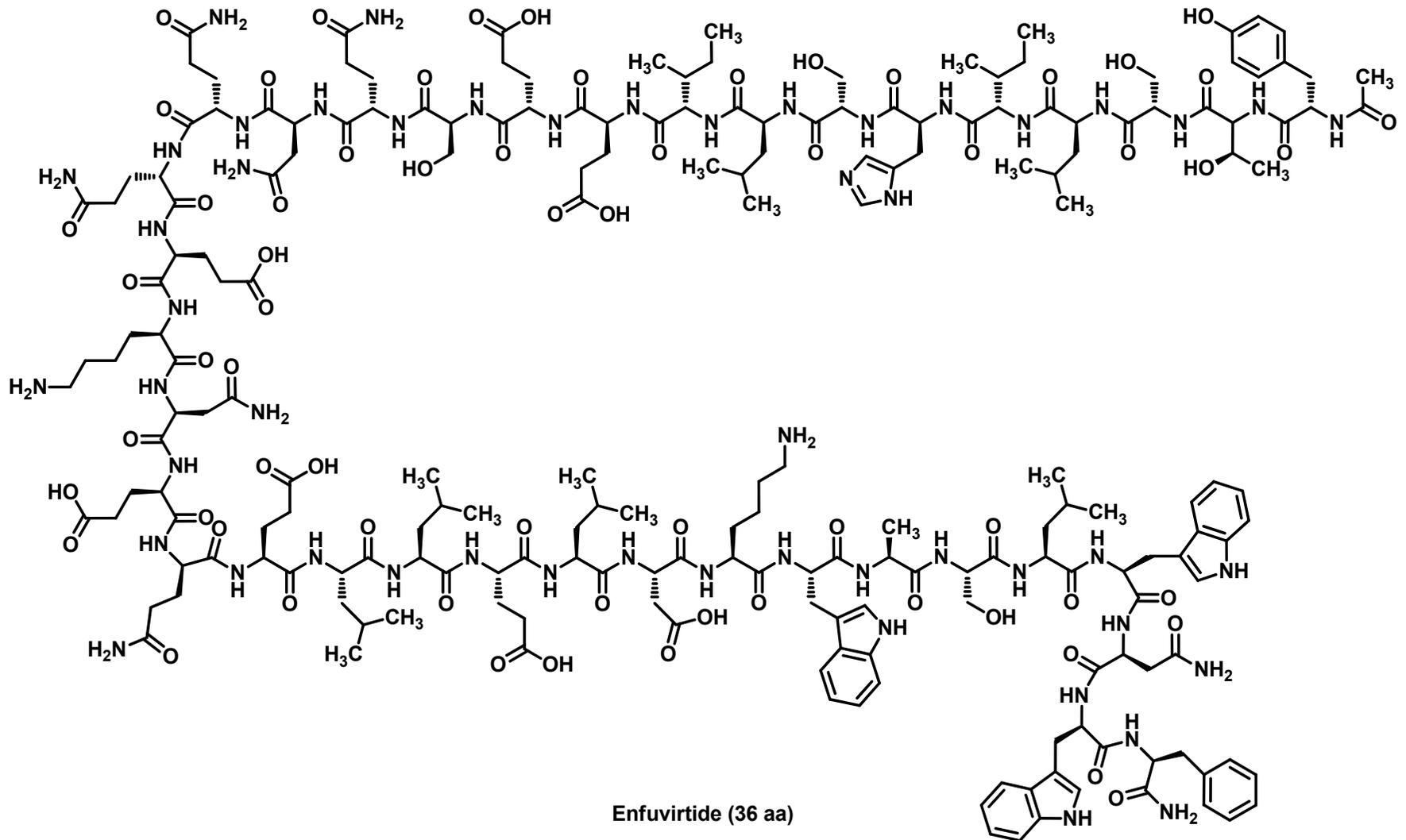
# Farmaci Antivirali

## *Inibitori della fusione*

- Il legame tra gp120, CD4 e i co-recettori porta ad un cambiamento conformazionale in gp41, la quale contiene una regione peptide di fusione e due regioni di ripetizione vicine rispettivamente all'*N*-terminale (HR1) e al *C*-terminale (HR2).
- Le regioni HR1 formano una struttura superavvolta, forzando il peptide di fusione a inserirsi nella membrana della cellula ospite, mentre i tre domini HR2 si inseriscono nei solchi idrofobici delle regioni HR1 per formare un fascio a sei eliche il quale produce il contatto tra le membrane virale e cellulare.

# Farmaci Antivirali

## *Inibitori della fusione*



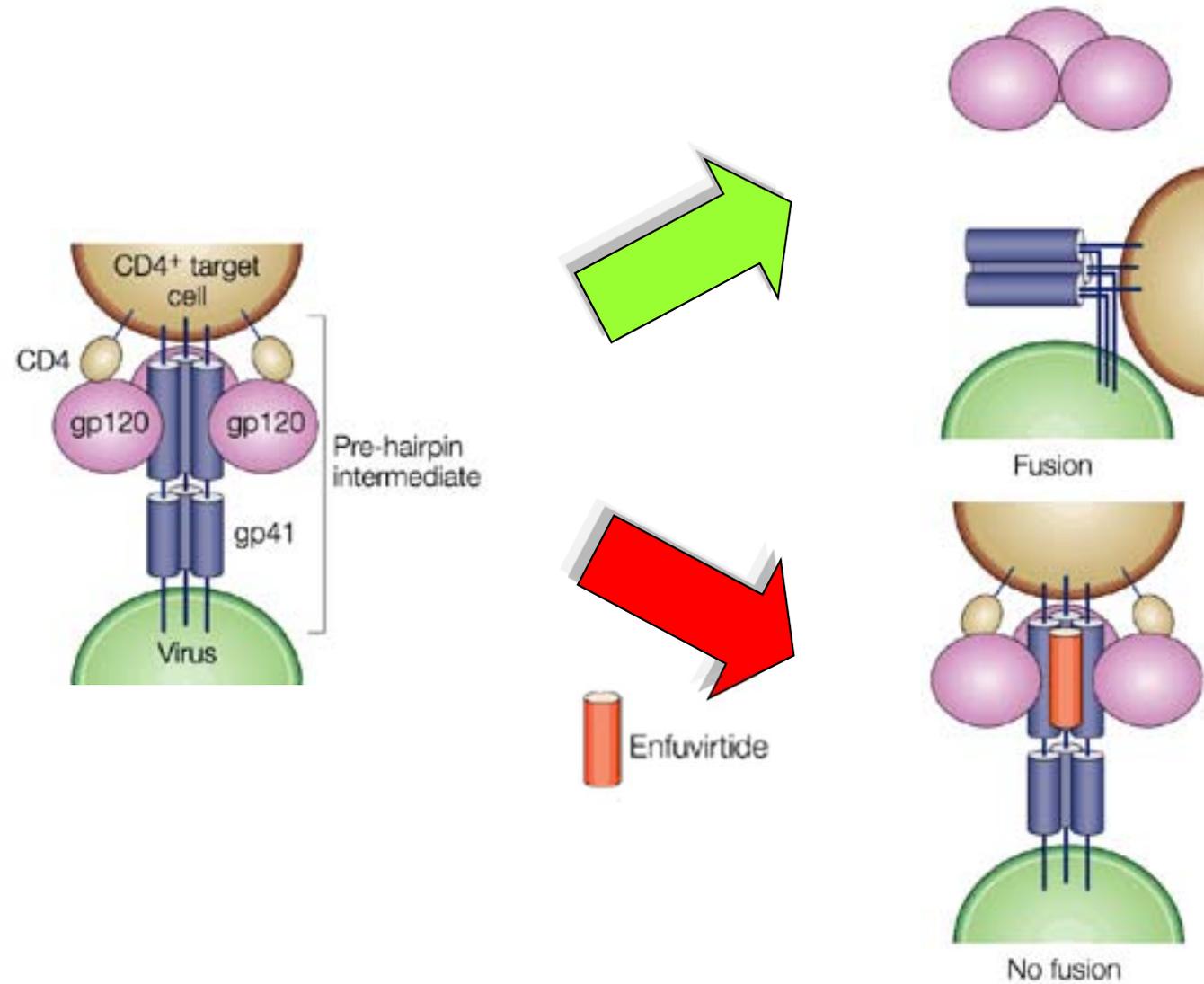
# Farmaci Antivirali

## *Inibitori della fusione*

- L'enfuvirtide è un peptide di 36 aminoacidi in grado di legare in modo altamente selettivo il dominio HR1, prevenendo, in tal modo, la formazione del complesso HR1/HR2.
- Tale farmaco viene somministrato per via sottocutanea e mostra una biodisponibilità pari all'85% ed un tempo di emivita di circa 4 ore.
- I principali effetti collaterali sono rappresentati da irritazione nel sito di iniezione, infiammazione, eritema, formazione di noduli, cisti, prurito, ecchimosi, infezioni polmonari ed ipersensibilità.

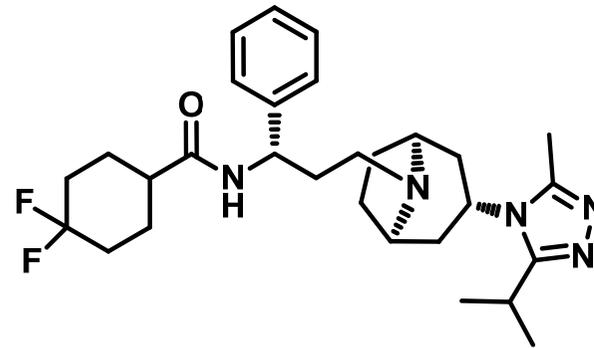
# Farmaci Antivirali

## *Inibitori della fusione*



# Farmaci Antivirali

## *Antagonisti del co-recettore CCR5*



Maraviroc

- Il maraviroc è un antagonista del co-recettore CCR5 in grado di prevenire l'interazione gp120/CCR5.
- Sfortunatamente, il farmaco non è efficace per i ceppi virali che presentano tropismo per il co-recettore CXCR4 o tropismo misto CCR5/CXCR4 (circa il 50% dei pazienti con infezione avanzata).

# Farmaci Antivirali

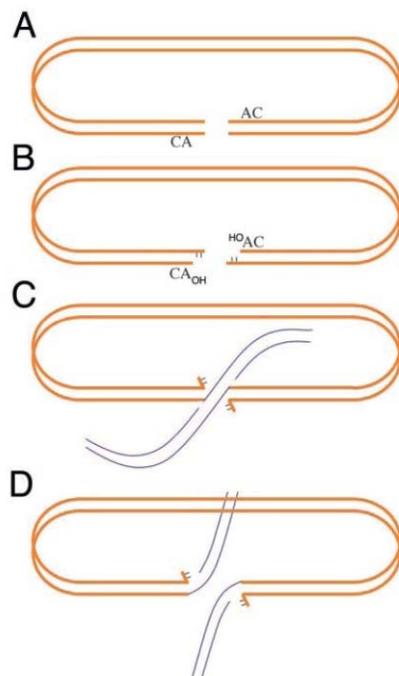
## *Antagonisti del co-recettore CCR5*

- Il farmaco è approvato attualmente per il trattamento di pazienti, che a seguito di precedenti regimi terapeutici presentano resistenza a più classi di farmaci antiretrovirali.
- Il maraviroc ha una bassa biodisponibilità dopo somministrazione orale (30%) e un tempo di emivita di circa 15 ore.
- I principali effetti collaterali sono rappresentati da rash cutaneo, sintomi influenzali, tossicità epatica, tossicità cardiaca e ipersensibilità.

# Farmaci Antivirali

## *Inibitori dell'integrasi*

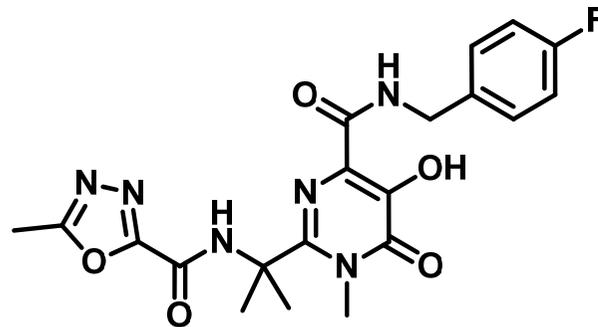
- Il 3'-processamento ha luogo nel citoplasma e comporta la scissione di 2 nucleotidi terminali conservati (CA) ad entrambe le estremità 3' del DNA provirale.



- Nella reazione di trasferimento di filamento i due gruppi 3'-OH attaccano 2 legami fosfodiesterici del DNA.
- Il processo di integrazione si completa con il riempimento dell'interruzione ed il rilascio delle estremità 5' non appaiate del DNA provirale ad opera di enzimi riparatori cellulari.

# Farmaci Antivirali

## *Inibitori dell'integrasi*



Raltegravir

- Il raltegravir è un inibitore del processo di trasferimento del filamento.
- Esso è impiegato in associazione in pazienti già trattati, ma anche in combinazione come prima linea di intervento.
- La sua biodisponibilità non è nota ed il suo tempo di emivita è pari a circa 9 ore.

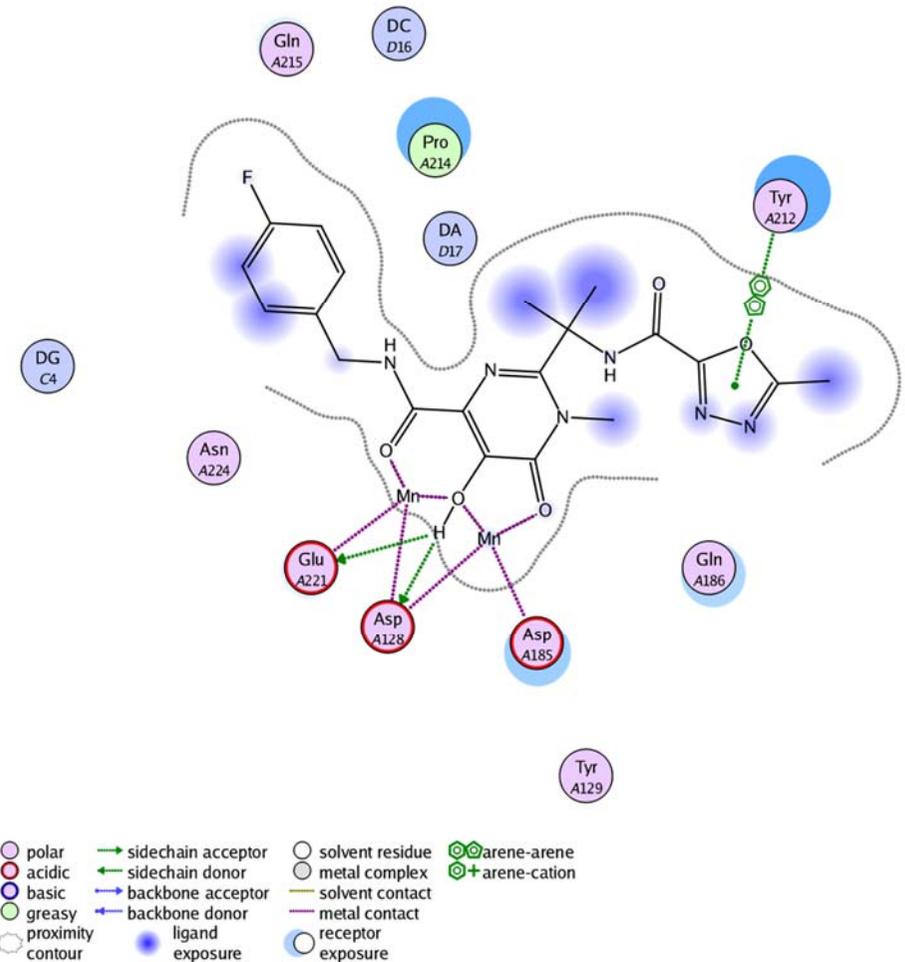
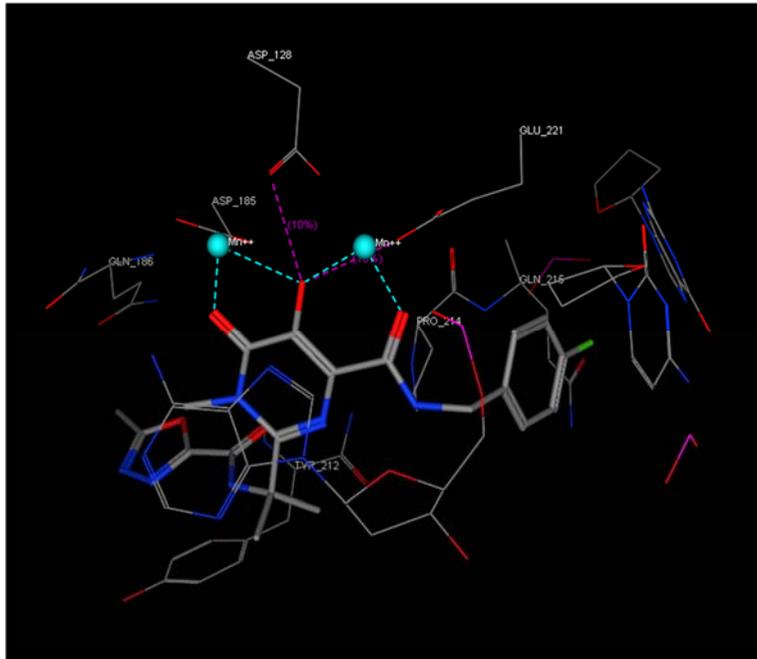
# Farmaci Antivirali

## *Inibitori dell'integrasi*

- La principale via di metabolizzazione è la glicuronazione.
- Principali effetti indesiderati sono arrossamento cutaneo, aumento infezioni, sintomi influenzali, confusione, dolore addominale, ritenzione urinaria, nausea, vomito, diminuzione dell'appetito, dolori muscolari.

# Farmaci Antivirali

## *Inibitori dell'integrasi*



Complesso Intasoma Prototype Foamy Virus/Raltegravir  
PDB Code: 3L2V

<http://www.pdb.org/pdb/explore/viewerLaunch.do?viewerType=LX&structureId=3L2V&hetId=RLT>

Dott. Giuseppe La Regina, Corso di Chimica Farmaceutica e Tossicologica I

# Farmaci Antivirali

## Indolilarilsolfoni (IAS) - Prof. R. Silvestri

Journal of  
**Medicinal  
Chemistry**

ARTICLE

pubs.acs.org/jmc

### Indolylarylsulfones as HIV-1 Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors: New Cyclic Substituents at Indole-2-carboxamide

Giuseppe La Regina,<sup>†</sup> Antonio Coluccia,<sup>†</sup> Andrea Brancale,<sup>†</sup> Francesco Piscitelli,<sup>†</sup> Valerio Gatti,<sup>†</sup> Giovanni Maga,<sup>§</sup> Alberta Samuele,<sup>§</sup> Christophe Pannecouque,<sup>‡</sup> Dominique Schols,<sup>‡</sup> Jan Balzarini,<sup>‡</sup> Ettore Novellino,<sup>||</sup> and Romano Silvestri<sup>\*†</sup>

<sup>†</sup>Istituto Pasteur - Fondazione Cenci Bolognetti, Dipartimento di Chimica e Tecnologie del Farmaco, Sapienza Università di Roma, Piazzale Aldo Moro 5, I-00185 Roma, Italy

<sup>\*</sup>Welsh School of Pharmacy, Cardiff University, King Edward VII Avenue, Cardiff CF10 3NB, U.K.

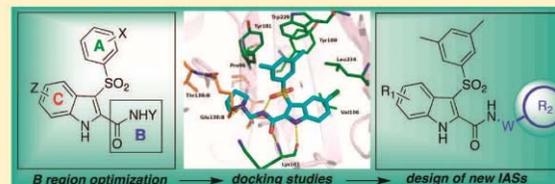
<sup>§</sup>Istituto di Genetica Molecolare, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Via Abbiategrosso 207, I-27100 Pavia, Italy

<sup>||</sup>Dipartimento di Chimica Farmaceutica e Tossicologica, Università di Napoli Federico II, Via Domenico Montesano 49, I-80131, Napoli, Italy

<sup>‡</sup>Rega Institute for Medical Research, Katholieke Universiteit Leuven, B-3000 Leuven, Belgium

**S** Supporting Information

**ABSTRACT:** New indolylarylsulfone derivatives bearing cyclic substituents at indole-2-carboxamide linked through a methylene/ethylene spacer were potent inhibitors of the WT HIV-1 replication in CEM and PBMC cells with inhibitory concentrations in the low nanomolar range. Against the mutant L100I and K103N RT HIV-1 strains in MT-4 cells, compounds **20**, **24–26**, **36**, and **40** showed antiviral potency superior to that of NVP and EFV. Against these mutant strains, derivatives **20**, **24–26**, and **40** were equipotent to ETV. Molecular docking experiments on this novel series of IAS analogues have also suggested that the H-bond interaction between the nitrogen atom in the carboxamide chain of IAS and Glu138:B is important in the binding of these compounds. These results are in accordance with the experimental data obtained on the WT and on the mutant HIV-1 strains tested.



dx.doi.org/10.1021/jm101614j | J. Med. Chem. 2011, 54, 1587–1598

Dott. Giuseppe La Regina, Corso di Chimica Farmaceutica e Tossicologica I

# Farmaci Antivirali

## *Agenti anti-HCV*

- L'epatite C è una malattia infettiva causata da epatite C virus (HCV) che tipicamente si diffonde attraverso il sangue infetto, il contatto sessuale oppure è trasmessa dalla madre al nascituro durante la gravidanza.
- L'epatite C progredisce lentamente passando da una forma leggera, quasi asintomatica, verso una grave infiammazione e alterazione del fegato.
- L'infezione da HCV può essere acuta, cronica o terminale; ogni forma presenta una propria sintomatologia.

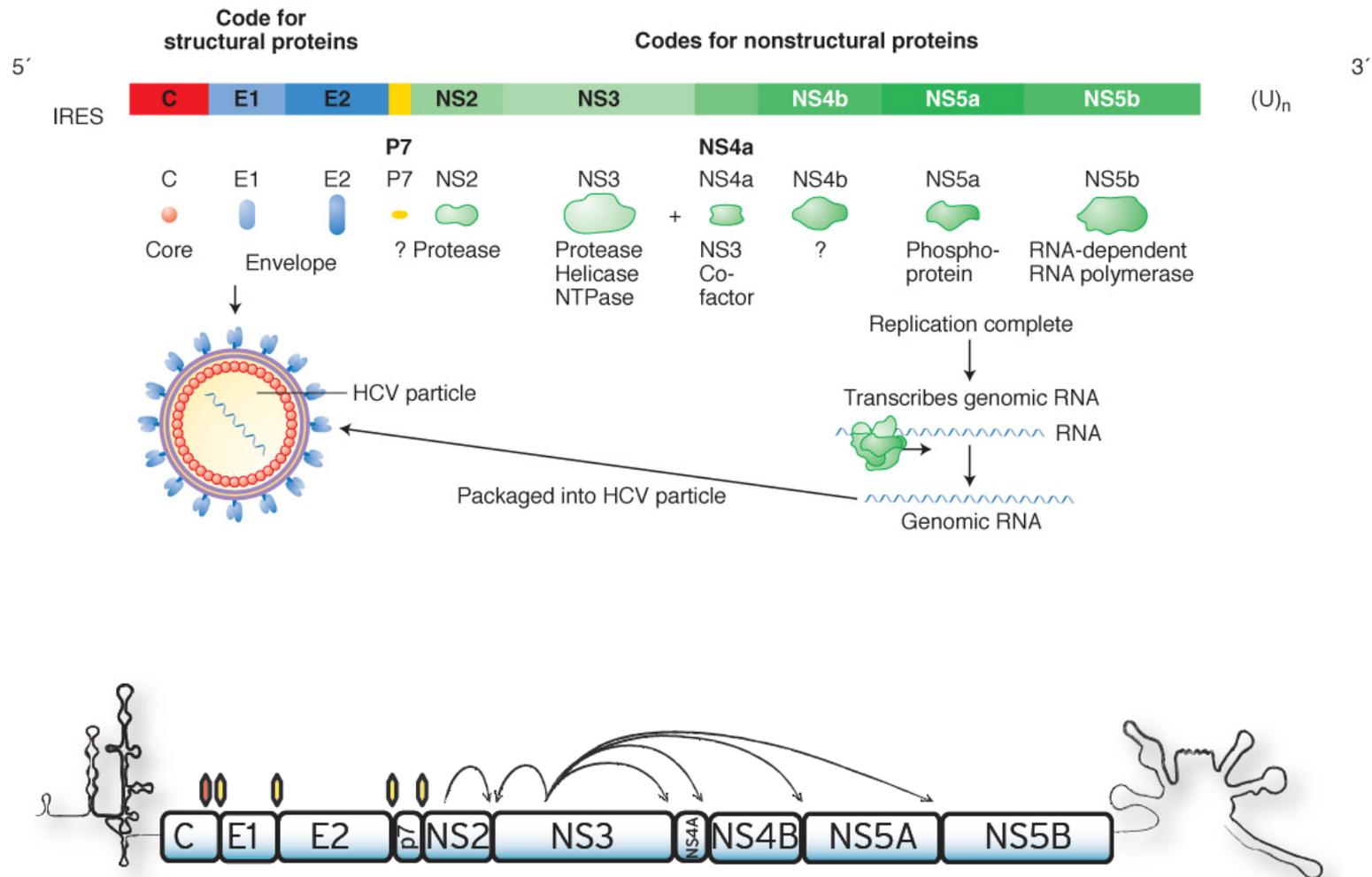
# Farmaci Antivirali

## *Agenti anti-HCV*

- La forma acuta dell'epatite C può richiedere 5-6 mesi per manifestarsi.
- L'infezione acuta da HCV migliora spontaneamente nei primi 6 mesi nel 20-25% dei pazienti, oppure può evolvere nella forma cronica.
- Nel 10-30% dei pazienti l'infezione da HCV causa la cirrosi che nello stadio finale riduce il fegato in uno stato non funzionale.
- Le forme più avanzate di epatite possono causare il carcinoma epatocellulare.
- Cirrosi ed epatocarcinoma sono le maggiori condizioni finali della malattia con una sopravvivenza a cinque anni del 30-50%.

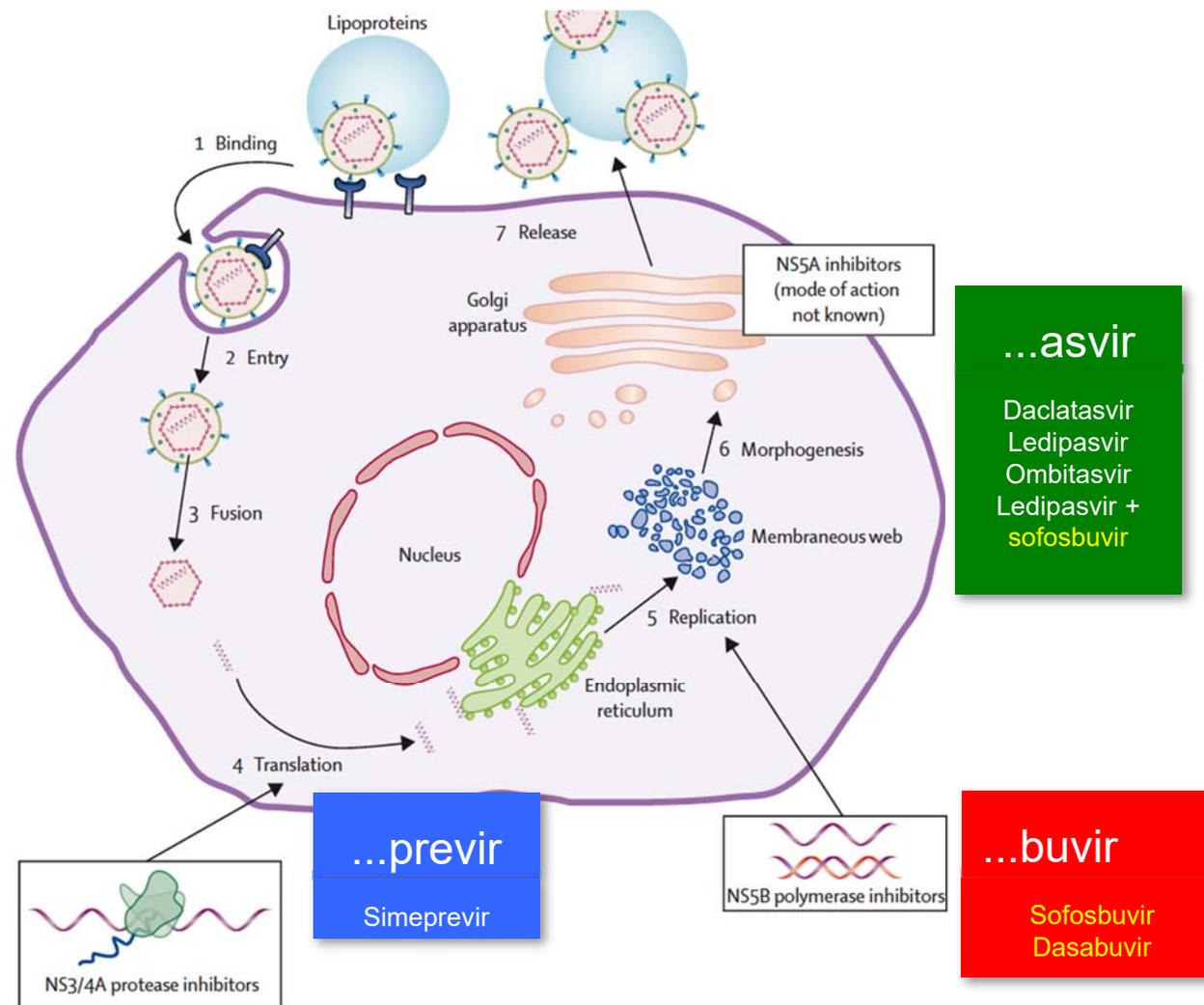
# Farmaci Antivirali

## Agenti anti-HCV



# Farmaci Antivirali

## Agenti anti-HCV



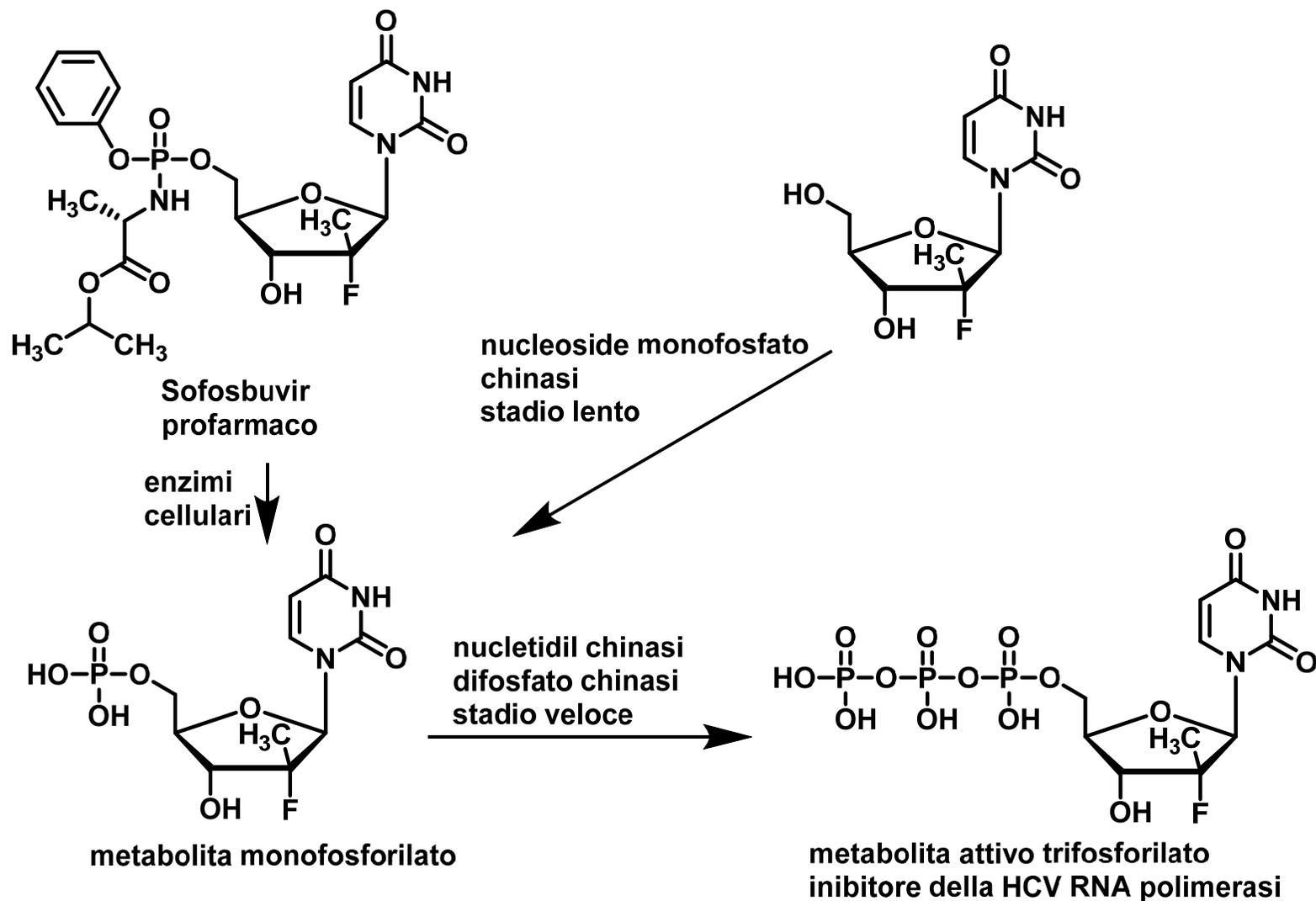
# Farmaci Antivirali

## *Agenti anti-HCV*

- L'introduzione in terapia del sofosbuvir nel 2013 ha reso di colpo obsoleti i precedenti farmaci per l'epatite C.
- Il sofosbuvir agisce da profarmaco che viene convertito dagli enzimi cellulari in 2'-deossi-2'- $\alpha$ -fluoro- $\beta$ -metiluridine-5'-monofosfato.
- Questa reazione è molto più veloce rispetto alla fosforilazione della corrispondente uridina ad opera di una nucleoside monofosfato chinasi.
- Il sofosbuvir agisce da inibitore della polimerasi NS5b di HCV.

# Farmaci Antivirali

## Agenti anti-HCV



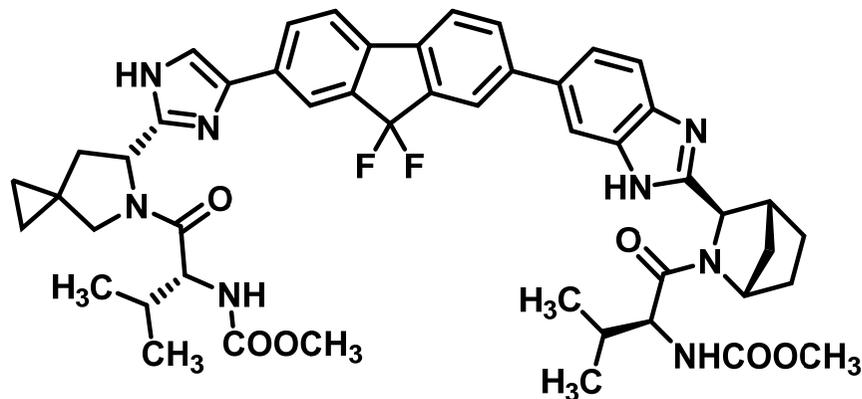
# Farmaci Antivirali

## *Agenti anti-HCV*

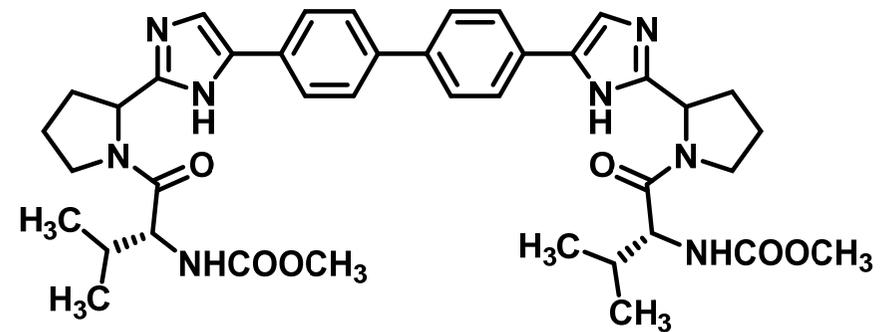
- In base al tipo di genotipo il sofosbuvir può venire associato alla rivabirina oppure al daclastavir per il genotipo 3.
- La dose raccomandata è una compressa da 400 mg per via orale una volta al giorno, da assumersi con il cibo.

# Farmaci Antivirali

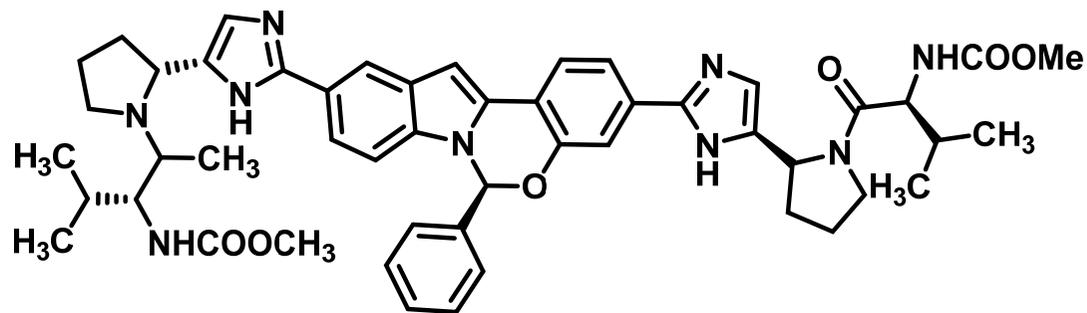
## Agenti anti-HCV



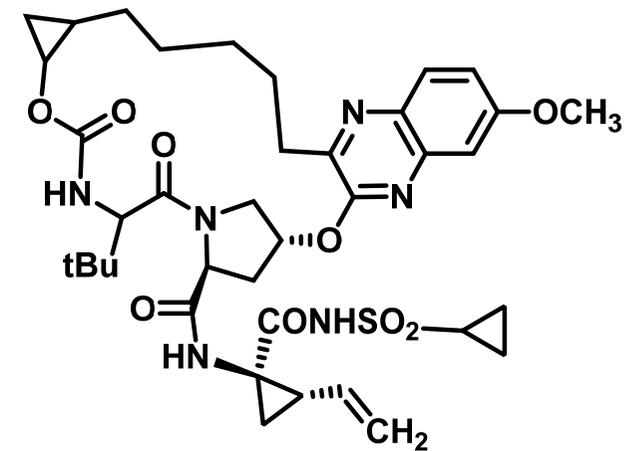
Ledipasvir



Daclatasvir



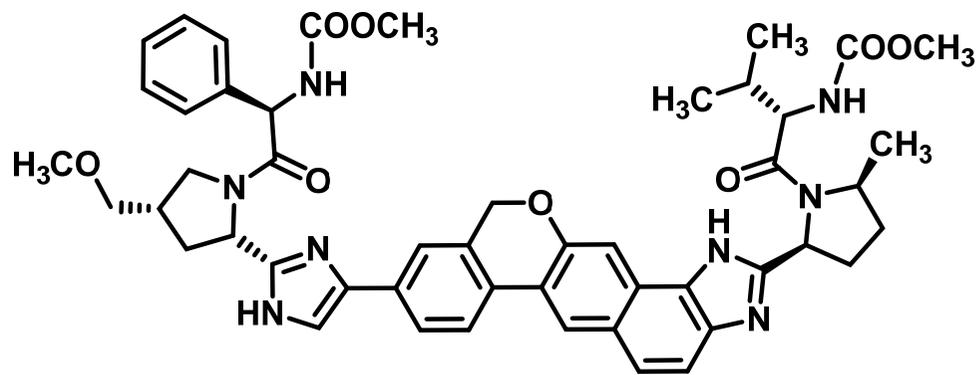
Elbasivir



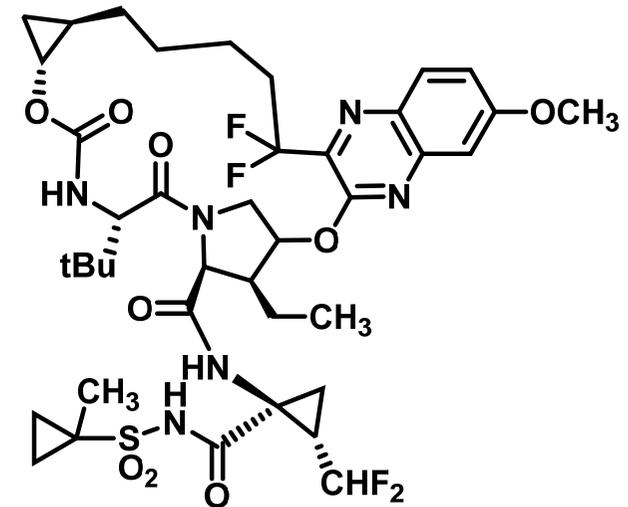
Grazoprevir

# Farmaci Antivirali

## Agenti anti-HCV



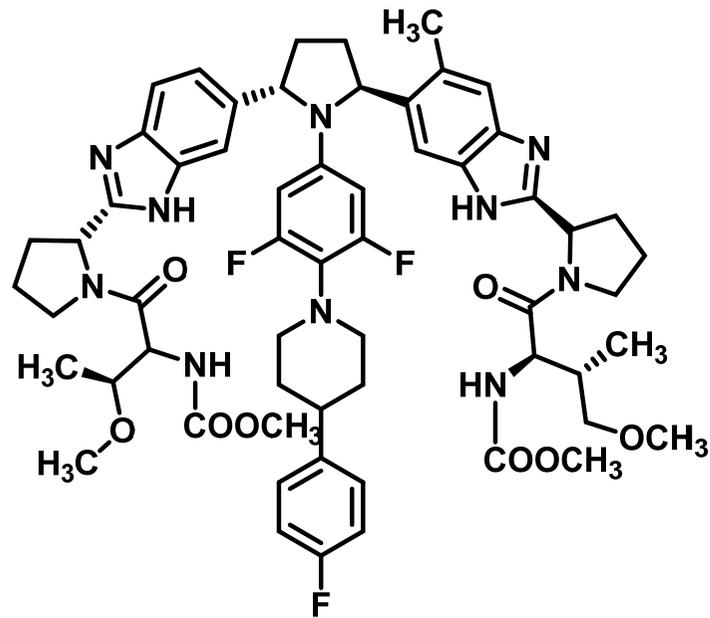
Velpastavir



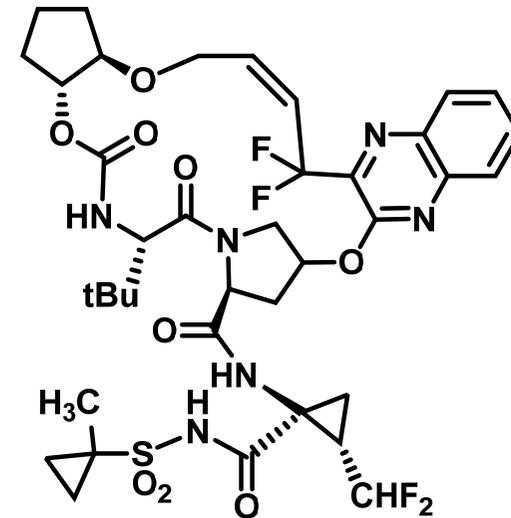
Voxilaprevir

# Farmaci Antivirali

## Agenti anti-HCV



Pibrentasvir



Glecaprevir

# Farmaci Antivirali

## *Agenti anti-HCV*

- Il daclastavir è un inibitore della proteina NS5a approvato per l'uso in combinazione con il sofosbuvir per il trattamento del genotipo 3 dell'infezione di HCV. E' stato il primo antivirale ad azione diretta in grado di trattare il genotipo 3 senza peg-interferone o ribavirina. Va assunto una volta giorno con o senza cibo.
- Nel 2014 è stata introdotta la combinazione a dose fissa sofosbuvir + ledispavir, un inibitore della proteina NS5a, per il trattamento delle infezioni da genotipi 1 e con o senza cirrosi.

# Farmaci Antivirali

## *Agenti anti-HCV*

- Questa combinazione è stata la prima formulazione a non richiedere la co-somministrazione di peg-interferone o ribavirina. Può essere assunta una volta al giorno con o senza cibo.
- La combinazione a dose fissa elbasvir + grazoprevir comprende un inibitore della NS5a e uno della proteasi NS3/NS4a. Viene somministrata in un'unica pillola per il trattamento dei genotipi 1 e 4 con o senza cirrosi. Va assunto una volta giorno con o senza cibo per 12-16 settimane, dipende dal tipo di genotipo e se la persona è stata precedentemente trattata per l'epatite C.

# Farmaci Antivirali

## *Agenti anti-HCV*

- La combinazione due-in-uno sofosbuvir + velpatasvir, un inibitore della NS5a, è capace di trattare i sei principali genotipi di HCV. Può essere utilizzata in pazienti con cirrosi, inclusa la cirrosi epatica scompensata. E' prescritta in dose unica giornaliera per 12 settimane.
- Nel 2017 l'FDA ha approvato l'associazione sofosbuvir/velpatasvir insieme con l'inibitore della proteasi NS3/4A voxilaprevir per il trattamento di tutti i tipi di genotipi di HCV. Il farmaco è destinato a pazienti già trattati con il sofosbuvir. Viene somministrato in dose unica giornaliera con il cibo per 12 settimane.

# Farmaci Antivirali

## *Agenti anti-HCV*

- Nel 2017 è stata approvata dall'FDA l'associazione glecaprevir + pibrentasvir comprendente un inibitore della proteasi NS3/4A ed uno della proteina NS5A, rispettivamente. L'associazione blocca la replicazione virale in tutti genotipi di HCV in 8 settimane. Viene assunta in tavolette tre volte al giorno insieme al cibo.

# Farmaci Antivirali

## *Agenti anti-HCV*

- I regimi terapeutici con i farmaci DAA (direct-acting antiviral) assicurano la remissione dell'epatite C o una risposta virologica sostenuta in un'ampia percentuale di pazienti, con esiti che dipendono dal genotipo e dall'avanzamento della patologia, con effetti collaterali più contenuti e tempi ridotti rispetto ai farmaci inibitori della proteasi precedentemente utilizzati.
- Tuttavia, anche i regimi terapeutici DAA possono fallire a causa della selezione di varianti farmacoresistenti dovute alle mutazioni, alla barriera genetica virale ed alle condizioni cliniche del paziente.