

Antiviral ilaçlardaki gelişmeler ve değerlendirilmesi *

Development in antiviral drugs and the assessment

Banpiny Pal Wath Darⁱ, Zehra Öksüzⁱⁱ, Öztekin Algülⁱⁱⁱ

ⁱLisans Öğrencisi, Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, <https://orcid.org/0000-0001-9048-6785>

ⁱⁱDr., Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, <https://orcid.org/0000-0002-1542-0556>

ⁱⁱⁱProf. Dr., Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, <https://orcid.org/0000-0001-5685-7511>

Öz

Antiviral tedavinin amacı, viral hastalık semptomları ile bulaşıcılığı en alt düzeye indirmek ve tedavi sürecini kısaltmaktır. Antiviraller viral replikasyon basamaklarına farklı şekillerde etki ederler. Ancak günümüzde, antiviral tedavi tüm viral enfeksiyonlar için bulunmamaktadır. Tedavide kullanılan antiviral ilaçların çoğu, HIV, Herpes virüsleri, Hepatit B ve C virüsleri ve İnfluenza A ve B virüslerinin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde etkindir. Virüslerin zorunlu, hücre içi parazitler olması nedeniyle, konak hücreye zarar vermeden viral replikasyonu önleyen hedefler bulmak diğer antimikrobiyal ilaçlardan çok daha zordur. Bu nedenle antiviral tedavideki gelişmeler gerek antibakteriyel gerekse antifungallere göre daha yavaş ilerleyen bir süreç olmuştur. Bu süreç günümüzde hala devam etmektedir. Bu çalışmada, viral tedavide kullanılan antiviral ilaçlar, bu ilaçların farklılıkları ve ilaçların özellikleri literatür verilerine dayanılarak ortaya konulmuş, antiviral ilaçlarla ilgili gelişmelere ait güncel bilgiler derlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Virüs, viral replikasyon, viral enfeksiyon, antiviral ilaç

ABSTRACT

The aim of antiviral therapy is to minimize the viral disease symptoms, infectiousness and shorten the treatment process. Antivirals act differently on viral replication cycle steps. However, nowadays, antiviral therapy is not available for all viral infections. Most antiviral drugs used in the treatment are effective in treating infections caused by HIV, herpes viruses, hepatitis B and C viruses, and influenza A and B viruses. Owing to viruses are mandatory, intracellular parasites, it is more difficult to find targets that prevent viral replication without damaging the host cell, as opposed to other antimicrobial drugs. Therefore, advances in treatment with antiviral drugs have been more lingering compared to antibacterial and antifungal drugs. This situation still continues today. In this study, antiviral drugs used during the treatment, differences and properties of these drugs was tried to be revealed by literature and the latest update on developments related to antiviral drugs was reviewed.

Keywords: Virus, viral replication, viral infection, antiviral drug

* Lokman Hekim Dergisi, 2019; 9 (2): 160-170

DOI: 10.31020/mutftd.555760

e-ISSN: 1309-8004

Geliş Tarihi – Received:19 Nisan 2019; Kabul Tarihi - Accepted: 25 Nisan 2019

İletişim - Correspondence Author: Öztekin ALGÜL <oztekinalgul@mersin.edu.tr>

1. Giriş

Virüsler, “soğuk algınlığı” kadar yaygın, Edinsel Bağışıklık Yetmezliği Sendromu (AIDS) ile bazı kanser türlerinin de dâhil olduğu ölümcül olabilen geniş hastalık grupları ile ilişkili mikroorganizmalardır. Bu mikroorganizma grubu, enfeksiyöz süreçlerini yürütmek için konakçı hücrenin mekanizmalarına ihtiyaç duyan zorunlu hücre içi organizmalardır. Virüslerin genetik materyali, DNA veya RNA ve ilgili proteinlerden oluşan ve çeşitli şekil ve boyutlarda bulunan enfeksiyöz parçacıklardır. Çeşitli yollarla bulaşabilirler: İnfluenza, suçiçeği, kızamık, kabakulak, viral pnömoni, kızamıkçık ve çiçek gibi hastalıklardan sorumlu olan virüsler enfekte olan hastalardan aerosol yolla, kolorado kene humması ve sarıhumma gibi hastalıklara yol açan diğer virüsler ise eklem bacaklılar ve keneler aracılığıyla bulaşabilirler. AIDS, uçuk, nezle, genital herpes ve kuduzdan sorumlu olan bazı virüsler ise fiziksel temasla bulaşılır. Son olarak, sarılığa, çocuk felcine ve viral gastroenteritlere neden olan bazı virüsler ise gıda veya su kaynaklı olarak bulaşabilmektedirler.¹

Tarih boyunca, viral enfeksiyonların insan popülasyonuna yıkıcı etkilerini gösteren birçok epidemi yaşanmıştır. Örneğin, M.S 165-180 ve M.S 251-266 dönemlerinde Roma imparatorluğunu zayıflatan majör epidemilere kızamığın sebep olduğu düşünülmektedir. Çeşitli grip epidemileri ve pandemilerinin yok edici olduğu da bilinmektedir. 1918-1919 yıllarında görülen grip pandemisinden kaynaklı ölümlerin dünya genelindeki sayısının 20 milyondan fazla olduğu tahmin edilmektedir, bu rakam I. Dünya Savaşı sırasında savaşta ölenlerin sayısından çok daha fazladır. Ayrıca, 1980'lerden bu yana HIV enfeksiyonuna bağlı olarak 36,7 milyon kişinin öldüğü tahmin edilmektedir. 2014-2015 yıllarında ise Afrika kıtasında Ebola ve Lassa hummasından sorumlu ölümcül virüslerden kaynaklı önemli kayıplar yaşanmıştır.^{2,3}

Geçmişte viral hastalıklar izole toplumlarda ortaya çıkmış ve kolaylıkla kontrol altında alınmışken, günümüzde ucuz ve kolay ulaşılabilir hava yolları ile turistler farklı bölgeleri sıklıkla ziyaret edebilmekte ve böylece nadir veya yeni viral hastalıkların dünya geneline yayılma ihtimali artmaktadır. Bu nedenle dünya sağlık otoritelerinin potansiyel riskleri izlemesi ve gerektiğinde uygun önlemleri alması oldukça önemlidir. Örneğin Uzak Doğuda 2003 yılında şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromunun (SARS) yayılması ile ilgili önlemler zamanında alınmasaydı, dünya genelinde çok daha büyük bir epidemiyeye neden olabilirdi. Yine de, SARS yayılımı viral enfeksiyonların ne kadar tehlikeli olabileceğini gösteren, o döneme ait bir uyarı niteliğindedir. Virüslerin toplumlar üzerine olan potansiyel etkileri düşünüldüğünde virüslere bağlı gelişebilecek risklerin ne derece önemli noktalara ulaşabileceği tahmin edilebilir. Dolayısıyla bu durum etkili yeni antiviral ilaçların geliştirilmesinin önemini ortaya koymaktadır.³

New York Bilim Akademisi'nin yarım asır önce düzenlediği ilk Antiviral Maddeler Konferansı'nda viral replikasyonun hücrel enzimler tarafından gerçekleştirildiği ve seçici inhibisyonunun oldukça güç olduğu belirtilmiştir. Ancak kısa bir süre sonra, 1967'de Kates ve McAuslan, ilk viral enzimi, pox virüs DNA'sına bağlı RNA polimerazı tanımlayarak seçici antiviral ilaçlar için ilk mekanik temeli oluşturdu ve daha sonra birçok viral enzim bunu takip etti ve keşfedildi.⁴ Prusoff, iyododeoksiüridin, Herpes simpleks'e karşı aktif olduğunu, amantadin'in sadece influenza virüsünü inhibe etmediği, aynı zamanda direnç gelişimine neden olduğunu da gösterdi.^{5,6} Daha sonra bu durumun seçici antiviral etkinin bir işareti olduğu öne sürüldü.^{6,7} Son olarak, interferon (IFN) ve bunun indükleyicileri, birçok farklı viral enfeksiyona karşı potansiyel antiviral ilaçlar olarak değerlendirilmeye başlandı.⁸

Asiklovir ve diğer benzer DNA polimeraz inhibitörlerin geliştirilmesinin ardından, Herpes virüs tedavisinde antiviral ilaçların bilimsel çalışmaları hızla artmıştır.⁹ Ancak, antiviral ilaçların gelişmesine katkı sağlayan en önemli olaylardan biri, 1983'te İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü (HIV) / (AIDS)'in ortaya çıkmasıydı; bu enfeksiyonun yıkıcı etkilerinden dolayı kısa sürede viral enzimi hedef alan çok sayıda anti-HIV ilacın geliştirilmesi antiviraller için bir dönüm noktası olarak kabul edilebilir. Diğer yandan, antiviral ilaçların tarihsel ile ilgili gelişmeler ayrıntılı olarak yakın tarihli literatürlerde yer almaktadır.^{8, 10.}

Antiviral ilaçlar, viral hastalıklarda veya etkili bir aşının olmadığı durumlarda daha sık kullanılmaktadır. Bir virüs hayat döngüsünü sürdürebilmek için konak hücreye ihtiyaç duyar ve bu döngünün devamı için immün sistem ile dolaşımdaki ilaçlardan etkili bir şekilde saklanması önemlidir. Ayrıca virüs konakçı hücrenin biyokimyasal mekanizmalarını çoğalma amacıyla kullandığı için, virüslere özgü potansiyel ilaç hedefleri diğer enfeksiyöz mikroorganizmalara göre daha sınırlıdır. Çoğu antiviral ilaç, viral replikasyon için gerekli anahtar

proteinlere etki ederek yüksek seçicilik seviyelerine ulaşabilecekleri şekilde geliştirilmiştir. Bu konudaki çalışmalar, viral enfeksiyonlara etkili ilaçların virüsün yaşam döngüsünde yer alan basamaklardaki spesifik olaylar ile klinik semptomlara özgü hızlı tanı sağlayacak yöntemlerin geliştirilmesi çalışmaları ile sürdürülmektedir.¹¹

2. ANTİVİRAL İLAÇ GRUPLARI

Virüs replikatif döngüsü içinde, virüs adsorpsiyonu ve hücreye girişi, revers transkripsiyonu, viral DNA polimerizasyonu, viral DNA ve RNA sentezi ve viral mesajcı RNA (mRNA) olgunlaşması ile ilişkili hücresel enzimatik reaksiyonu gibi virüs spesifik basamaklarının kemoterapötik müdahale için çekici hedefler olduğu kanıtlanmıştır. Viral genom ya RNA ya da DNA'nın tek iplikli veya çift iplikli formudur. DNA virüslerinin çoğu çekirdekte çoğalır ve hücresel enzimleri kullanır, fakat birçok DNA virüsü, viral DNA replikasyonu için bir veya daha fazla spesifik viral enzime sahiptir. Öte yandan, çoğu RNA virüsü sitoplazmada çoğalır ve RNA polimeraz enzimi içermeyen pozitif polariteli RNA virüsleri özellikle konakçı mekanizmayı kullanır. Buna karşın negatif polariteli RNA virüsleri parental RNA'yı mRNA olarak kullanmadıkları için bir pozitif RNA ipliği sentez etmek zorundadır, bu nedenle RNA polimeraz enzimi içerirler. Bu enzimler etkili antiviral ilaçlar için potansiyel hedeflerdir. Antiviral ilaçların sınıflandırılması spesifik bir viral replikasyon basamağının inhibisyonu için belirli bir virüs hedefinin tanımlanmasına dayanır.^{12,13}

Bu derlemede tedavide kullanılan antiviral ilaçlar, DNA ve RNA virüslerine karşı etkili olan antiviraller olarak iki ana grup altında toplanmıştır. Her bir grup çeşitli alt gruplara ayrılarak, her grupta yer alan ve tedavide kullanılan ilaçlar etkili oldukları virüs türüne ve inhibitör tipine göre sınıflandırılmıştır.

2.1. DNA Virüslerine Karşı Kullanılan Antiviral ilaçlar

Kanser, otoimmün hastalıklar ve viral/bakteriyel enfeksiyonlar dâhil çok sayıda patolojik durum genellikle kontrol edilemeyen DNA replikasyonuna bağlanır. Bu temel biyolojik sürecin inhibe edilmesi, bu hastalıklara karşı belirgin bir terapötik hedef sağlar. Bu süreçte en belirgin nokta DNA'dan DNA sentez eden DNA polimeraz enzimidir.¹⁴ Polimeraz aktivitesini hedefleyen ilaçların mevcut stratejisi genellikle nükleik asidin uzamasını önlemek için tasarlanmış bir nükleotidin 2'-deoksiriboz modifikasyonlarına dayanır. Çoğunlukla DNA virüslerine karşı aktif ilaçlar Herpes virüslerine karşı, suçiçeği, zona, göz hastalıkları, mononükleozis, Burkitt lenfoması ve kaposi sarkomu gibi hastalıklarla mücadele etmek için geliştirilmiştir. Özellikle nükleozit türevleri bu gruptaki en etkili ilaçlardır.² Etkili olsa da, bu nükleozid türevlerinin büyük çoğunluğu selektivite eksikliği ve ilaç direncinin gelişimini içeren farmakodinamik komplikasyonlar gösterir. Bununla birlikte, günümüzde bu komplikasyonları aşmak için DNA onarımı ve/veya translasyonu DNA sentezinde yer alan polimerazlar için seçici inhibitörlerin geliştirilmesini içeren yeni terapötik yaklaşımlar geliştirilmektedir.¹⁴

2.1.1. Viral DNA Polimeraz İnhibitörleri

Çoğu antiviral ilaç, viral genom replikasyonu için gerekli anahtar proteinlere etki ederek yüksek düzeyde seçicilik elde edebilecek şekilde geliştirilir. Viral DNA polimeraz inhibitörleri, virüslerin sahip olduğu fakat insan hücrelerinde bulunmayan timidin kinaz (TK) enziminin seçici inhibisyonu ile yeni komşu hücrelere yayılır ve virüs replikasyonuna müdahale eder, böylece virüsün DNA'sını sentezleme yeteneğini yarıda keser. Sitomegalovirus (CMV) ve Epstein-Barr virusu (EBV) gibi virüsler kendi timidin kinazlarını kodlarlar.¹⁵ Ayrıca Hepatit B virüsü (HBV) tedavisinde kullanılan ve doğal substratlara yapışan nükleozit türevi ilaçlar hücresel DNA polimeraza bağlanırlar ve viral polimerazın revers transkriptaz aktivitesini inhibe ederler. Böylece yeni sentez olan DNA'ya bağlanıp DNA zincir sentezini durdururlar ve sirküler viral DNA'nın seviyesini azaltarak viral replikasyonu önlemiş olurlar.¹⁶ Tedavide kullanılan DNA polimeraz inhibitörleri **Tablo 1'**de gösterilmiştir.

Tablo 1: Tedavide Kullanılan DNA Polimeraz İnhibitörleri

Herpes Virüs Enfeksiyonlarına Karşı Etkili DNA Polimeraz İnhibitörleri		
Virüs Türü	İlaç adı	İnhibitör tipi
HSV, VZV	Asiklovir	
HSV, VZV, HCMV	Valasiklovir	
HCMV	Gansiklovir	
HSV	Pensiklovir	
HSV, VZV	Famsiklovir	Nükleozit türevi, Viral DNA Polimeraz İnhibitörleri
HCMV	Sidofovir	
HSV, VZV	Dessiklovir	
HSV	İdoksuridin	
HSV, VZV	Vidarabin	
HSV1 ve HSV 2	Trifluridin	
HSV, VZV, (HCMV ve EBV'ye karşı daha az etkili)	Vidarbin	
HSV, HSV Zoster	Sitarabin	Primidin Türevi, Viral DNA Polimeraz İnhibitörleri
HSV, HCMV	Foskarnet	Pirofosfat Türevi, Viral DNA Polimeraz İnhibitörleri
HCMV	Fomivirsen	Viral DNA Translasyon İnhibitörü
Hepatit Virüsüne Karşı Etkili DNA Polimeraz İnhibitörleri		
HBV	Adefovir Dipivoksil Telbivudin Entecavir Tenofovir	Viral DNA Polimeraz İnhibitörleri

HCMV: İnsan Sitomegalovirüs, HBV: Hepatit B Virüsü, EBV: Epstein-Barr Virus, HSV: Herpes simpleks Virüsü, VZV: Varisella Zoster Virüsü

2.2. RNA Virüslerine Karşı Kullanılan Antiviral İlaçlar

HIV, Hepatit C virüsü (HCV) ve Solunum Sinsityal Virüsü (RSV) dahil olmak üzere RNA virüslerinin neden olduğu birçok önemli enfeksiyon, viral RNA'ları hedefleyebilecek yeni bileşikler geliştirmenin önemini göstermektedir. Ancak RNA virüsleri RNA polimerazın proofreading aktivitesi eksikliğinden dolayı diğer organizmalara göre artmış mutasyon frekansları sergiler. Bu nedenle RNA virüslerine karşı antiviral ilaç üretmek DNA virüslerine karşı antiviral ilaç üretmekten zordur. RNA virüslerine karşı üretilen antiviraller revers transkriptaz (RT) gibi spesifik RNA virüs enzimlerini hedefler. Ayrıca poliovirüsler ve HCV gibi bazı RNA virüslerinde translasyon basamağında viral RNA'nın 40S ribozomal alt birimine bağlanarak virüs proteinlerinin üretilmesine yardımcı olan "Internal Ribosomal Entry Site (IRES)" adı verilen bir bölge mevcuttur. Son dönemde IRES, antiviral hedef haline gelen RNA elemanı olmaya başlamıştır.¹⁷

2.2.1. Viral Revers Transkriptaz İnhibitörleri

Retrovirüsler tarafından kodlanan ve RNA'dan DNA sentezini yöneten revers transkriptaz enzimi viral RNA'nın çift iplikli DNA haline transkribe edip hücre kromozomuna integre olmasında rol oynar. Antiviral ilaçlar bu virüse özgü enzimlerin etkili inhibitörleridir.¹³

A. Nükleozit Revers Transkriptaz İnhibitörleri (NRTi)

HIV'e özgü RT enzimi ideal bir ilaç hedefidir. Bununla birlikte, enzim bir DNA polimerazdır. Çeşitli nükleozit benzeri yapılar, antiviral ilaçlar olarak etkilidir. Bu grup ilaçların büyük çoğunluğu kendileri aktif değildir, ancak aktif bir nükleotit trifosfat oluşturmak için hücresel enzimler tarafından fosforile edilirler. Bu durum, viral DNA polimeraz inhibitörlerin mekanizmasına benzer şekilde işler, ancak önemli bir fark vardır: HIV,

viral kinaz üretmediğinden fosforilasyonun tümünü katalize etmek için hücrel enzimlere gereksinim duymaktadır.²

HIV-1'in replikasyonunun ilk aşaması revers transkripsiyondur, bu aşamada virüsün genomik RNA'sı, bir komplementer DNA (cDNA)-RNA kompleksine, daha sonra çift sarmallı DNA'ya dönüştürülür. Böylece konakçı kromozomuna entegrasyon sağlanabilir. Bu reaksiyon dizini katalize eden enzim, revers transkriptazdır.¹⁸

Klasik antiretroviral ilaçların tümü, 2',3'-dideoksinükleosit türevleridir (**Tablo 2**). Bu bileşikler, HIV RT'nin inhibe edilmesinde ortak bir etki mekanizmasını paylaşırlar. RT, viral enfeksiyon replikasyonunun erken aşamasında gerçekleştiği için, enzimin inhibitörleri, hücrelerin akut enfeksiyonunu bloke eder, ancak kronik olarak enfekte olanlarda zayıf aktivite gösterirler. RT inhibitörleri ortak bir etki mekanizmasını paylaşmasına rağmen, farmakolojik ve toksikolojik profilleri birbirinden farklıdır.¹⁵

Tablo 2. Tedavide Kullanılan Revers Transkriptaz İnhibitörleri

Virüs Türü	İlaç adı	İnhibitör tipi
HIV-1, HIV-2, HTLV-1	Zidovudin	Nükleozit Revers Transkriptaz İnhibitörleri (NRTİ)
HIV	Didanozin	
HIV -1 ve HIV-2	Zalsitabin	
HIV	Stavudin	
HIV, HBV, AIDS	Abakavir	
HIV-1, HBV	Tenofovir dizoksil	
HIV, HBV	Lamivudin	
HIV	Emtristabin	
HSV, CMV, HBV	Adefovir dipivoksil	
HIV	Nevirapin	
HIV-1	Delavirdin	Nükleozit Olmayan Revers Transkriptaz İnhibitörleri (NNRTİ)
HIV	Efavirenz	
HIV-1	Etravirin	
HIV-1	Rilpivirin	

HIV: İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü, CMV: Sitomegalovirüs, HBV: Hepatit B Virüsü, HTLV-1:İnsan T-hücre Lenfotropik Virüs Tip I, HSV: Herpes simpleks Virüsü

B. Nükleozit Olmayan Revers Transkriptaz İnhibitörleri (NNRTİ)

NNRTİ'ler; genellikle RT enzimin hidrofobik olan allosterik bağlama bölgesine bağlanan hidrofobik moleküllerdir. Bu ilaç grubunu iki nesile ayırmak mümkündür; birinci nesil NNRTİ'ler nevirapin ve delavirdin gibi ilaçları içerirken ikinci nesil ise efavirenz, etravirin ve rilpivirin gibi ilaçları içerir (**Tablo 2**). NNRTİ'ler RT'yi seçici olarak inhibe eder; HIV-2 ve Simian İmmün Yetmezlik Virüsü (SIV) dâhil olmak üzere diğer retrovirüslerin RT'lerini inhibe etmezler.²

NNRTİ'ler nükleozitlerin aksine yüksek terapötik indekslere sahiptir ve memeli DNA polimerazlarını inhibe etmezler. Ancak, hızlı gelişen direnç, RT enziminin NNRTİ'lerin bağlanma bölgesindeki mutasyonların bir sonucu olarak ortaya çıkar. Direnç problemi, tedavinin başlangıcından itibaren bir NNRTİ'nin ve bir NRTİ kombinasyonu ile önlenir.^{2,18} Tedavide kullanılan NRTİ ve NNRTİ inhibitörleri **Tablo 2'**de verilmiştir.

2.2.2. Proteaz İnhibitörleri

Bu ilaç grubu, hücrel/viral proteaz enzimlerinin aktivitesini önleyerek etki gösterir. Proteazlar, infeksiyöz virüs partiküllerinin üretimi için gerekli olduklarından antiviral ilaçlar için geçerli hedeflerdir. Moleküler çalışmalar, viral proteazların, fonksiyonel ürünler elde etmek için yüksek moleküler ağırlıklı viral polipeptin öncüllerinin bölünmesini etkileyerek ya da virüs partiküllerinin toplanması ve morfogenezi için gerekli yapısal proteinlerin işlenmesini katalize ederek birçok virüsün yaşam döngüsünde kritik bir rol oynadıklarını göstermiştir. HIV, HCV, Picorna virüsleri, RSV, Herpes virüsleri, Rota virüsü ve SARS gibi çok sayıda RNA ve DNA virüsünün tedavisi için proteaz inhibitörleri üzerinde birçok araştırma sürdürülmektedir.^{15,19}

A. HIV Proteaz İnhibitörleri

HIV proteaz inhibitörleri, revers transkriptaz inhibitörlerle birlikte viral replikasyonu baskılayan güçlü antiretroviral kemoterapötik ilaçlar olarak ortaya çıkmıştır. HIV proteaz, bir homodimerik aspartil proteazdan ve her monomer, 25 pozisyonunda bir katalitik Asp içeren 99 amino asit kalıntısından oluşur. HIV yaşam döngüsünde, proteaz viral olgunlaşma için önemli bir unsurdur. Viral olgunlaşmada HIV proteazının vazgeçilmez rolü onu ilaç tasarımı için popüler bir hedef haline getirmektedir. Çok sayıda çözülmüş HIV proteaz protein yapısı, yeni ve geliştirilmiş inhibitörlerin tasarımını önemli ölçüde kolaylaştırmıştır. Amerikan ilaç ve Gıda Dairesi (FDA) tarafından onaylanan veya tedavide kullanılan HIV proteaz inhibitörleri **Tablo 3**'de verilmiştir. Ancak, inhibitörlerin çoğuna uzun süreli tedavide yan etkiler eşlik eder. Bu nedenle, daha güvenli ve potansiyel olarak ümit verici proteaz inhibitörlerinin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.²⁰

Tablo 3. Tedavide Kullanılan HIV-Proteaz İnhibitörleri

Virüs Türü	İlaç adı	İnhibitör tipi
HIV-1	Atazanavir	HIV Proteaz İnhibitörleri
HIV	Amprenavir	
HIV	Fosamprenavir	
HIV	Darunavir	
HIV	İndinavir	
HIV	Lopinavir	
HIV	Nelfinavir	
HIV	Ritonavir	
HIV-1	Sakinavir	
HIV-1	Tipranavir	
HIV-1 ve HIV-2	Palinavir	

B. HCV Proteaz (NS3/NS4A) ve HCV NS5A/NS5B Polimeraz İnhibitörleri

Hepatit C tedavisi, ilk olarak klasik IFN monoterapisi ile başlamıştır. Yakın tarihe kadar HCV enfeksiyonunda standart tedavi seçeneği, ribavirin (RBV) ve pegile interferon (Peg-IFN) kombinasyonu olmuştur. Ancak HCV enfeksiyonunun, IFN bazlı tedaviye ciddi yan etkilerden dolayı uygunluk oranları düşüktür. HCV tedavisi için 2011 yılında Direkt Etkili Antiviral Ajanlar (DAA) ile IFN ve/veya ribavirinsiz tedavi rejimleri kullanıma girmiştir. DAA'ların temel hedefi, yapısal olmayan proteinlerden HCV replikaz kompleksini sentezleyen gen gruplarıdır. DAA'lar NS3/4A, NS5A ve NS5B gen bölgelerinden birini inhibe ederek etkili olur. DAA'lar dört gruba ayrılır: (i) NS3/NS4 proteaz inhibitörleri (ii) NS5A (nükleozit-tip) polimeraz inhibitörleri (iii) NS5B polimeraz inhibitörleri ve (iv) NS5B (non-nükleozit-tip) polimeraz inhibitörleri (**Tablo 4**). HCV enfekte hastalarda hangi DAA'nın tercih edileceği ve kullanım süreleri, hastanın daha önce antiviral ilaç kullanıp kullanmama durumuna, genotipine, kompanse siroz olup olmaması durumuna bağlı olarak değişiklik göstermektedir.²¹

Tablo 4. Tedavisinde Kullanılan DAA'lar

Virüs Türü	İlaç adı	İnhibitör tipi
HCV	Boseprevir	HCV NS3-4A Proteaz İnhibitörleri
	Paritaprevir	
	Simeprevir	
	Glekaprevir	
NS5A Polimeraz İnhibitörleri		
HCV	Ledipasvir	HCV NS5A Polimeraz İnhibitörleri
	Ombitasvir	
	Pibrentasvir	
	Deklatasvir	
	Velpatasvir	
	Elbasvir	
NS5B Polimeraz İnhibitörleri		
HCV, HIV-1	Beklabuvir	HCV NS5B Polimeraz İnhibitörleri
	Dasabuvir	
	Sofosbuvir	

2.2.3. Diğer İnhibitörler

İntegraz antiretroviral ilaç gelişimi için aktif bir hedef olan HIV-1'e özgü temel bir enzimdir. HIV replikasyonunun inhibisyonu virüs tarafından eksprese edilen ve insan hücresinde bulunmayan viral enzimleri hedef almıştır. Bu ilaçlar spesifik olarak, konakçı DNA'ya HIV entegrasyonunun dizi transferini önler ve böylece insan immün yetmezlik virüsünün konakta çoğalmasını engeller (**Tablo 5**).²²

Tablo 5. HIV-İntegraz İnhibitörleri

HIV-İntegraz İnhibitörleri		
Virüs Türü	İlaç adı	İnhibitör tipi
HIV	Raltegravir	İntegraz İnhibitörleri
	Elvitegravir	
	Dolutegravir	

Sialik asit hücre yüzey reseptörleri ile viral proteinler ve enfekte olmuş hücrelerin yüzey proteinleri arasındaki etkileşimi keserek viryonların saliverilmesine izin veren nöraminidazlar İnfluenza A ve B tarafından üretilir. Nöraminidaz inhibitörü ilaçlar nöraminidazları inhibe ederek influenzanın tedavisinde ve önlenmesinde kullanılır.²³ Ayrıca Matriks 2 (M2) iyon kanalı inhibitörü antiviraller, viral RNA'nın konakçı hücrenin sitoplazmasına salınmasını engeller. Bu etki her iki influenza türünde (İnfluenza A ve B) iyon kanalının farklı yapısı nedeniyle yalnızca influenza A enfeksiyonlarıyla sınırlıdır (**Tablo 6**).²⁴

Tablo 6. İnfluenza Virüs İnhibitörleri

Virüs Türü	İlaç adı	İnhibitör tipi
İnfluenza A	Amantadin	M2 Protein
	Rimantadin	
İnfluenza A ve B	Zanamivir Oseltamivir fosfat	Nöramidaz İnhibitörü

Yaklaşık 100 insan Rhinovirüs serotipinin ortak yapısal özelliği VP1-4 viral kapsid proteinler ile oluşturulan ikozahedral kapsid yapısıdır. Bu kapsid, uzunluğu yaklaşık 7,400 baz olan tek zincirli, pozitif polariteli RNA genomunu korur. Bu nedenle VP1-4 viral kapsid protein inhibitörleri Rhinovirüs enfeksiyonunun tedavisinde kullanılmaktadır (**Tablo 7**).²⁵

Tablo 7. Rhino Virüs İnhibitörleri

Virüs Türü	İlaç adı	İnhibitör tipi
Rhino Virüsler	Plekonarin	VP1-VP4 Protein
	Dizoksaril	

Yakın bir tarihe kadar HCV'nin standart tedavisi peg-INF- α ve RBV ile gerçekleştirilmekte idi. RBV guanozine benzer sentetik bir purin nükleozit türevidir. Bu antiviral guanozin trifosfat oluşumunu inhibe eder, viral mRNA'nın kaplanması önler ve viral RNA-bağımlı RNA polimeraz aktivitesini bloke eder. HCV dışında İnfluenza A ve B, parainfluenza, RSV, paramikso virüs ve HIV gibi birçok DNA ve RNA virüsünün çoğalmasını önlediği için geniş spektrumlu antiviral aktiviteye sahip RNA polimeraz inhibitörüdür. İnterferon- α ise virüse karşı doğuştan olan immün yanıtta önemli rol oynayan bir sitokindir. IFN hedef hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak işlev görür (**Tablo 8**).²⁶

Tablo 8. Hepatit C Enfeksiyonunda Kullanılan İlaçlar

Virüs Türü	İlaç adı	İnhibitör tipi
HCV	Ribavirin	Geniş Spektrumlu RNA ve DNA Nükleozit Türevi
HCV	IFN- α	Viral Nükleik Asit ve Protein Translasyon İnhibisyonu

3. ANTİVİRAL İLAÇLARA YENİ YAKLAŞIMLAR

Günümüze kadar geliştirilen antiviral ilaçlar ve mevcut aşılar rağmen birçok virüs enfeksiyonu için kalıcı tedavi hala tam olarak sağlanamamıştır. Her geçen gün önemli virüs enfeksiyonlarına karşı yeni nesil antiviral ilaçlar tedaviye girse de yüksek derecede genetik çeşitlilik gösteren virüslere karşı tam bir tedavi stratejisi bulunmamaktadır. Bu yüksek genetik çeşitliliğin nedeni nükleotit düzeyinde birbirine çok yakın virüs topluluklarından meydana gelen türümsü (quasispecies) ve RNA-bağımlı RNA polimeraz enzimi aktivitesinin tamir yeteneğinden yoksun olması yani, proofreading etkinliğinin eksikliğinden kaynaklanmaktadır. Bu nedenle virüs enfeksiyonlarının önlenmesi veya ortadan kaldırılması için yeni yaklaşımlara ihtiyaç duyulmaktadır.²⁷ Son çalışmalarda *in vitro* gen ekspresyonunun baskılanmasında ve ayrıca memelilerde *in vivo* çalışmalarda ortaya konan RNA interferansın (RNAi) gen fonksiyonuna spesifik olarak müdahale etmek için kullanılabileceği bulunmuştur. Daha sonra RNAi'nin, daha uzun çift iplikli RNA öncüllerinden türetilmiş küçük interferans RNA'lar (siRNA'lar) olarak adlandırılan 22 nükleotidli tek iplikli RNA'lara aracılık ettiği gösterilmiştir. siRNA'ların ilgili mRNA transkriptlerini kaldırarak genleri baskıladığı ve böylece protein sentezini bloke ettiği keşfedilmiştir. Sentetik siRNA'ların ve gen ekspresyonunun düzenlenmesinde kritik rol oynayan ve protein kodlamayan RNA'ların bir diğer sınıfını oluşturan mikroRNA'lar (miRNA) ile birlikte etki mekanizmalarının anlaşılması, kanser ve viral enfeksiyon alanlarında terapötik ilaç olarak kullanılabileceklerini göstermiştir.²⁸ Bu mekanizmanın terapötik ilaç olarak kullanılabileceğinin keşfinden sonra farklı virüslere karşı bir çok çalışma yapılmıştır. Örneğin HBV kor bölgesine karşı siRNA'nın kullanıldığı çalışmada hücre kültürü ortamındaki HBeAg seviyelerinin yaklaşık 5 kat düştüğünü göstermiştir. Bu çalışmanın sonucu RNAi dizilerinin, hücre ve hayvan modellerinde etkili bir azalma elde etmek için tasarlanabileceği gösterilmiştir.²⁹ Ayrıca HCV'nin replikasyonunda miR-122'nin pozitif düzenleyici rolünün keşfi HCV enfeksiyonu için miRNA hedefli terapötik strateji gelişmesinin temelini oluşturmaktadır. Son zamanlarda, klinik testlere giren ilk miRNA inhibitörü olan Miravirsen™ ile faz II aşamasındaki klinik denemede kronik HCV genotip 1 enfekte hastalarda viral direnç ve HCV RNA seviyelerinde uzun süreli doza bağımlı azalma gösterilmiştir.³⁰

Bakteri ve virüsler arasındaki etkileşimlerin araştırılması sırasında kısa süre önce keşfedilen "Düzenli aralıklarla bölünmüş palindromik tekrar kümeleri" (CRISPRs)-ilişkili Cas9, genomda düzenleme yapmaya imkân veren yeni nesil genom düzenleme tekniğidir. Bu teknik sayesinde hedef genler susturulabilmekte ve genlerde istenilen nükleotidlerin değiştirilmesi de mümkün olabilmektedir. Son dönemde CRISPR/Cas, yeni bir antiviral strateji olarak insan patojenik virüslerini hedef almak için de kullanılmaya başlanmıştır. Özellikle HIV, HBV ve HCV için CRISPR/Cas tekniğinin kullanılabilir olduğunu gösteren araştırmalar mevcuttur.^{31,32} Lin ve ark.³³ HBV enfeksiyonunun *in vitro* ve *in vivo* olarak sınırlandırmak için CRISPR/Cas9 kullanımı hakkında ilk kez rapor veren araştırmacılarıdır. Anti-HBV CRISPR'lerin, bir HBV-ekspresyon vektörü ile transfekte edilmiş hepatokarsinom hücrelerinde viral protein ekspresyonunu önemli ölçüde azalttığı tespit etmişlerdir.³³ Diğer birkaç çalışma ise doku kültüründe ve fare modellerinde CRISPR/Cas9 aracılı HBV DNA azalmasını göstermeyi başarmıştır.³²

RNAi ve gen terapisinin terapötik potansiyeli umut vaat etse de hala türümsü kaynaklı dirençli suşların ortaya çıkması viral enfeksiyonların ortadan kaldırılmasında önemli bir sorundur. Son yıllardaki epigenetik

çalışmalar yeni ilkeler ortaya koymuş ve virüsler, hücrel transkripsiyon faktörleri, histonlar ve histonları değiştiren enzimler arasındaki etkileşimler hakkındaki bilgilerimizi genişletmişlerdir. Son zamanlarda hücre kültürü ve fare modellerinin destekleyici sonuçlarıyla güçlendirilmiş epigenetik ilaç adayları potansiyel antiviral ilaçlar olarak klinikte değerlendirilmektedir. Avantajlı şekilde ve geleneksel antivirallerin aksine, bu yöntemde kromatin modülasyon bileşenleri, viral kodlanmış faktörler yerine konakçıyı hedeflediklerinden dirençli suşların ortaya çıkması en aza indirgenmiştir.³⁴ Viral enfeksiyonları veya viral enfeksiyonla ilişkili maligniteleri manipüle etmek için tamamlanmış ve devam etmekte olan epigenetik ilaçların kullanımıyla ilgili klinik araştırmaların ön verileri **Tablo 9'** da gösterilmiştir.

Tablo 9. Viral Enfeksiyonlarda ve Viral İlişkili Malignitelerde Histon Deasetilaz İnhibitörlerinin Klinik Çalışmaları.³⁵

İlaç	Kombinasyon	Enfeksiyon	Çalışma Aşaması	İnhibitör
Panobinostat	Antiretroviral terapi	HIV Enfeksiyon	Faz I-II	NCT01680094
	Antiretroviral terapi İnterferon α -2a	HIV Enfeksiyon	Faz I-II	NCT02471430
Vorinostat	Antiretroviral terapi	HIV Enfeksiyon	Faz I-II	NCT01319383
	Antiretroviral terapi Otolog Dentrit Hücre Aşısı (AGS 004)	HIV Enfeksiyon	Faz I	NCT02707900
Romidepsin	Antiretroviral terapi	HIV Enfeksiyon	Faz I-II	NCT02092116
	Geniş Nötralizen Antikor (3BNC117)	HIV Enfeksiyon	Faz-II	NCT03041012
Belinostat	Yok	Cerrahi Olarak Çıkarılmayan Hepatosellüler Karsinom	Faz I-II	NCT00321594
Moketinostat	Yok	Hodgkin Lenfoma	Faz II	NCT00358982
Traktinostat	Valgansiklovir	EBV ile İlişkili Lenfoit Maligniteler	Faz Ib/II	NCT03397706

4. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Virüsler dünya çapında her yıl tekrarlayan sosyo-ekonomik ve sağlık problemlerine neden olmaktadır. Yaşamak için mutlaka konakçı bir organizmaya ihtiyaç duyan virüsler soğuk algınlığı, grip ve siğil olarak bilinen bulaşıcı hastalıklara neden olduğu gibi kanser, HIV/AIDS, çiçek ve hemorajik ateş gibi ciddi ve çeşitli hastalıklara da neden olabilirler. Virüsler enfeksiyon boyunca her replikasyonda meydana gelen mutasyonlarla oluşan türümsü'lerden dolayı varyantlarında zengindir. Bu zengin varyantlar mevcut antivirallere karşı farklı yollarla direnç geliştirerek ilaca dirençli mutantları oluşturmaktadır. Değişmiş hücre tropizmine sahip veya ilaçların ve antikorların inhibe edici etkisinden kaçabilen mutantların farklı frekanslardaki mutant spektrumlarını arttırdığı ve ortaya çıkardığı bilinmektedir. İlaça dirençli mutantlar için seçilen monoterapi (tek bir viral replikasyon inhibitörü) ve konakçıyı sınırlı sayıda epitopa maruz bırakan sentetik aşuların, katı koruma sağlaması muhtemel değildir. Türümsü dinamiklerinden kaynaklanan mutantlar için kombinasyon terapilerine ve multi-epitopik aşılara ihtiyaç vardır. Ancak antiviral kombinasyon terapilerinin kayda değer başarısına rağmen, klinik uygulamadaki gerçek, çoklu ilaca dirençli viral mutantların seleksiyonunun hala viral bulaş ve tedavi başarısızlığının sık bir nedeni olduğunu göstermektedir. Bu nedenle yeni antiviral stratejilerine ihtiyaç duyulmaktadır.

Antiviral tedavide, sadece mutant dağılımların fenotipik profilini, olası adaptif stratejileri, moleküler belleği ve dışsal değişkenleri değil, aynı zamanda daha önce şüphelenilmeyen viral türümsülerin özelliği de dikkate alınmalıdır. Aynı zamanda viral polimerazlara özgü yeni mutajenik ilaçlar, artan polimeraz yapısı ve uygunluk belirleyicileri bilgisine dayanarak geliştirilmelidir. Türümsüler içindeki mutantlara yönelik antiviral tasarlamak için teorik modellerin geliştirilmesi ve çoklu inhibitörlerin ve mutajenlerin katılımının genişletilmesi ve teorik tahminlerin deneysel sonuçlarla karşılaştırılması gerekmektedir. Mevcut ilaçlar esas olarak viral bileşenlere yöneliktir ve dirençli suşlar yeni antiviral terapötik maddeler geliştirme ihtiyacını doğurmaktadır. Artık yüksek verimli tarama teknolojileri fiziksel ve genetik olarak virüs konak etkileşimleri için genom çapında kapsamlı haritalar çizmeyi mümkün kılmaktadır. Özellikle son dönemde geleneksel antivirallerin aksine, RNAi ve gen terapilerinin terapötik potansiyelinin yanı sıra özellikle kromatin

modülasyon bileşenleri, viral kodlanmış faktörler yerine konakçıyı hedefleyen epigenetik çalışmalar dirençli suşların ortaya çıkmasını en aza indirgeyen yöntemler olarak viral terapide gelecek vaat etmektedir. HIV, HCV, HBV ve CMV gibi çeşitli virüsler için bu teknolojiler uygulanmış ve potansiyel antiviral hücrel hedeflerin zenginliği ortaya çıkarılmıştır. Yeni teknolojiler geliştirmek için son zamanlardaki çabalar, artık yeni antiviral ilaç keşfi için ilginç fırsatlar sunmaktadır.

5. KAYNAKLAR

1. Antonelli G, Pistello M. Virology: a scientific discipline facing new challenges. *Clin Microbiol Infect* 2019;25(Suppl, 2):133-5.
2. Graham L. Patrick, An Introduction to Medicinal Chemistry. 5th Edition; In: Patrick LP, editors. *Antiviral Agents*. New York: OXFORD University Press; 2012. pp:468-513.
3. Wohl S, Schaffner SF, Sabeti PC. Genomic Analysis of Viral Outbreaks. *Annu Rev Virol* 2016;3(Suppl 1):173-195.
4. Kates JR, McAuslan BR. Poxvirus DNA-dependent RNA polymerase. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1967;58:134-141.
5. Oxford JS, Logan IS, Potter CW. In vivo selection of an influenza A2 strain resistant to amantadine. *Nature* 1970;226:82-3.
6. Prusoff WH. Discussion of the possible mechanisms of action of 5-iodo-2'-deoxyuridine (IDU, IUDR) and chymotrypsin in the treatment of herpes simplex keratitis. *Transactions - American Academy of Ophthalmology & Otolaryngology* 1963;67:707-9.
7. Hermann EC, Hermann JA. A working hypothesis – virus resistance development as an indicator of specific antiviral activity. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1979;284:632-7.
8. Littler E, Oberg B. Achievements and challenges in antiviral drug discovery. *Antivir Chem Chemother* 2005;16(Suppl 3):155-68.
9. Schaeffer HJ, et al. 9-(2-hydroxyethoxymethyl) guanine activity against viruses of the herpes group. *Nature* 1978; 272:583-5.
10. Field HJ, De Clercq. E Antiviral drugs – a short history of their discovery and development. *Microbiology Today* 2004;31:58-61.
11. De Chassey B, et al. New horizons for antiviral drug discovery from virus-host protein interaction networks. *Curr Opin Virol* 2012;2(Suppl 5):606-13.
12. De Clercq E. Molecular targets for antiviral agents. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 297(1):1-10.
13. Ustaçelebi Ş. Virüslerin morfolojisi ve genel özellikleri. In: Ustaçelebi, Ş editors. *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*. Ankara: Güneş kitapevi;1999. pp:746.
14. Berdis AJ. DNA Polymerases as Therapeutic Targets. *Biochemistry* 2008;47(Suppl 32): 8253-60.
15. Said ZN, Abdelwahab KS. Antiviral Replication Agents. In: Rosas-Acosta, G. editors. Chapter 6. *Antiviral Replication Agents*. London: Intech;2013:127144.
16. Zoulim F, Lebosse F, Levrero M. Current treatments for chronic hepatitis B virus infection. *Current opinion in Virology* 2016;18:109-16.
17. McKnight KL, Heinz BA. RNA as a target for developing antivirals. *Antivir Chem Chemother* 2003;14(Suppl 2):61-73.
18. Beale JM. Wilson and Gisvold's textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry. In: Beale JM, Block JH editors. *Antiviral Agents*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer; 2011:330-54.
19. Patick AK, Potts KE. Protease Inhibitors as Antiviral Agents. *Clin Microbiol Rev* 1998;11(Suppl 4): 614-27.
20. Lv Z, Chu Y, Wang Y. HIV protease inhibitors: a review of molecular selectivity and toxicity. *HIV AIDS* 2015;8(Suppl 7):95-104.
21. Zajac M, et al. Hepatitis C-New drugs and treatment prospects. *Eur J Med Chem* 2019;165:225-49.
22. Sierra-Aragón S, Walter H. Targets for inhibition of HIV replication: entry, enzyme action, release and maturation. *Intervirology* 2012;55(Suppl 2):84-97.
23. Toniolo Neto J. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Sao Paulo Med J* 2014;132(Suppl 4):256-57.
24. Duwe S. Influenza viruses - antiviral therapy and resistance. *GMS Infect Dis* 2017;25:5
25. Rollinger JM, Schmidtke M. The human rhinovirus: human-pathological impact, mechanisms of antirhinoviral agents, and strategies for their discovery. *Med Res Rev* 2011;31(Suppl 1):42-92.
26. Feld JJ, Hoffnagle JH. Mechanism of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C. *Nature* 2005;436(Suppl 7053): 967-72.
27. Yenen OŞ. Hepatit C virüs. In: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. editors. *İnfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2002. pp:1377.

28. Schott G, et al. Differential effects of viral silencing suppressors on siRNA and miRNA loading support the existence of two distinct cellular pools of ARGONAUTE1. *EMBO J* 2012; 31: 2553-65.
29. Mollaie HR, et al. RNAi and miRNA in viral infections and cancers. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14(Suppl 12):7045-56.
30. Janssen HL, et al. Treatment of HCV infection by targeting microRNA. *N Engl J Med* 2013;368(Suppl 18):1685-94.
31. Rogers GL, Cannon PM. Gene Therapy Approaches to Human Immunodeficiency Virus and Other Infectious Diseases. *Hematol Oncol Clin North Am* 2017;31(5):883-895.
32. Soppe JA, Lebbink RJ. Antiviral Goes Viral: Harnessing CRISPR/Cas9 to Combat Viruses in Humans. *Trends Microbiol* 2017;25(Suppl 10):833-50.
33. Lin SR, et al. The CRISPR/Cas9 system facilitates clearance of the intrahepatic HBV templates in vivo. *Mol. Ther. Nucleic Acids* 2014;3:186.
34. Deans C, Maggert KA. What do you mean, "epigenetic"? *Genetics* 2015;199: 887–96.
35. Nehme Z, Pasquereau S, Herbein G. Control of viral infections by epigenetic-targeted therapy. *Clin Epigenetics* 2019;11(Suppl 1):55.