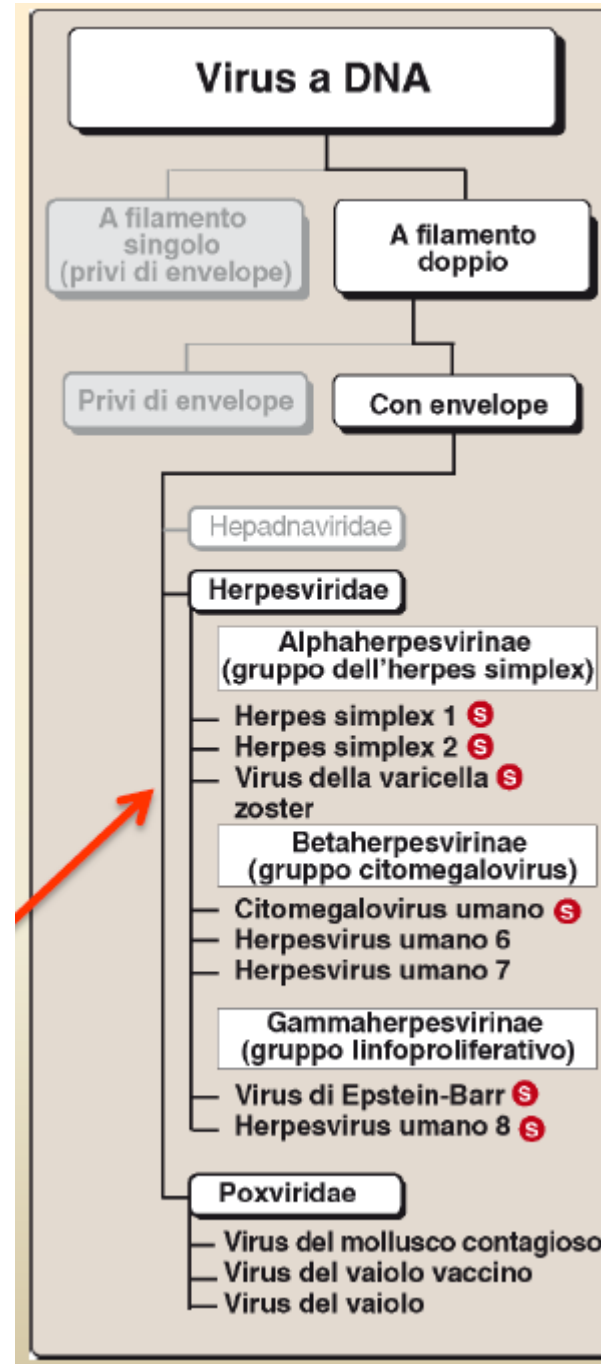


# Chimica Farmaceutica e Tossicologica 2

## Antivirali

### ● Antierpetici;

Più di 100 Herpesvirus:  
infettano tutti gli organismi  
(da molluschi a mammiferi).  
8 Herpesvirus umani



# HERPES VIRUS

(virus a DNA a doppio filamento con simmetria icosaedrica, appartenenti alla famiglia *Herpesviridae*.)

<b>SOTTO FAM.</b>	<b>virus</b>	<b>INFEZIONE PRIMARIA</b>	<b>INFEZIONE RICORRENTE</b>	<b>LATENZA</b>
<p><b>α</b></p> <p><i>alphaherpesvirinae</i></p> <p>Tropismo tissutale ampio, &gt; velocità riproduzione</p>	<p><i>H. simplex 1 e 2 (HSV1, HSV2)</i></p>	<p>Asintom., les. vescicolari cutanee o mucose, les. oculari, encefalite, infezione generalizzata (neonatale)</p>	<p><b>encefalite</b></p>	<p>cellule dei gangli nervosi</p>
	<p><i>Virus varicella zoster (VZV)</i></p>	<p><b>Varicella</b></p>	<p><b>Herpes zoster (fuoco di S. Antonio)</b></p>	
<p><b>β</b></p> <p><i>betaherpesvirinae</i></p> <p>Tropismo tissutale ristretto, &lt; velocità riproduzione</p>	<p><i>Cytomegalovirus (CMV)</i></p>	<p>Asintomatica, mononucleosi. Infezione congenita</p>	<p><b>Nessuna nel soggetto senza deficit immunitari</b></p>	<p>cellule epiteliali, endoteliali e monociti</p>
	<p><i>Herpesvirus umano 6 (HHV6) e 7 (HHV7)</i></p>	<p>Asintomatica, esantema critico o sesta malattia, associazione con convulsioni febbrili nell'infanzia, sesta malattia (HHV7)</p>		
<p><b>γ</b></p> <p><i>gammaherpesvirinae</i></p> <p>Tropismo limitato alle cellule linfoidi</p>	<p><i>Virus di Epstein-Barr (EBV)</i></p>	<p>Asintomatica, mononucleosi infettiva</p>	<p><b>Nessuna nel soggetto senza deficit immunitari</b></p>	
	<p><i>Herpesvirus umano 8 (HHV8)</i></p>	<p>Associato al sarcoma di Kaposi (neoplasia, noduli cutanei r/b, &lt;imm.)</p>		<p>cellule linfoidi</p>

Table 1 | **Features of herpesvirus infections of humans**

Virus	Seroprevalence in the United States		Typical primary infections	Infection in the compromised host	Association with human cancers	Common treatments
	Healthy children	Healthy adults				
<b>Neurotropic</b>						
HSV-1	20–40 %	50–70%	Gingivostomatitis, keratoconjunctivitis, cutaneous herpes, genital herpes, encephalitis	Gingivostomatitis, keratoconjunctivitis, cutaneous herpes, oesophagitis, <u>pneumonitis</u> , <u>hepatitis</u>	None	PO ACV, FAM, VAL, IV ACV, PCV
HSV- 2	0–5%	20–50%	Genital herpes, cutaneous herpes, gingivostomatitis, meningoencephalitis, neonatal herpes	Genital herpes, cutaneous herpes, disseminated infection	?	PO VAL, FAM, ACV or IV ACV
VZV	50–75%	85–95%	Varicella	Disseminated infection	None	→ None, PO ACV or IV ACV
<b>Lymphotropic</b>						
HCMV	10–30%	40–70%	Mononucleosis, hepatitis, congenital cytomegalic inclusion disease	Hepatitis, retinitis, pneumonitis, <u>encephalitis</u> , colitis, polyradiculopathy	None	→ None, GCV, FOS
EBV	10–30%	80–95%	Mononucleosis, hepatitis, encephalitis	Polyclonal and monoclonal lymphoproliferative syndromes, oral hairy leukoplakia	African-type Burkitt's, lymphoma, CNS lymphoma and other lymphomas, nasopharyngeal carcinoma, leiomyosarcoma	→ None, steroids in selected cases
HHV-6	80–100%	60–100%	Roseola infantum, fever and otitis media, encephalitis	Pneumonitis? Encephalitis?	Rare B-cell lymphomas?	→ None
HHV-7	40–80%	60–100%	Roseola infantum?	None	None	
HHV-8	<3%?	<3%?	?	Kaposi's sarcoma	Kaposi's sarcoma, multicentric Castleman's disease, primary effusion lymphoma	Radiation, cytotoxic drugs, IFN- $\alpha$ , ?GCV

ACV, acyclovir; EBV, Epstein-Barr virus; FAM, famciclovir; FOS, foscarnet; GCV, ganciclovir; HCMV, human cytomegalovirus; HHV, human herpes virus; HSV, herpes simplex virus; IFN- $\alpha$ , interferon  $\alpha$ ; IV, intravenous; PCV, penciclovir; PO, oral; VAL, valacyclovir; VZV, varicella zoster virus.

## **Herpes simplex virus** Updated January 2017 Key facts

- HSV-1 is mainly transmitted by oral-to-oral contact to cause oral herpes (which can include symptoms known as “cold sores”), but can also cause genital herpes.
- HSV-2 is a sexually transmitted infection that causes genital herpes.
- Both HSV-1 and HSV-2 infections are lifelong.
- An estimated **3.7 billion** people under age 50 (67%) have HSV-1 infection globally.
- An estimated 417 million people aged 15-49 (11%) worldwide have HSV-2 infection.
- Most oral and genital herpes infections are asymptomatic.
- Symptoms of herpes include painful blisters or ulcers at the site of infection.
- Herpes infections are most contagious when symptoms are present but can still be transmitted to others in the absence of symptoms.
- Infection with HSV-2 increases the risk of acquiring and transmitting HIV infection.

3 classi di geni virali sono trascritti e traslati in specifiche proteine

**Immediate-early proteins:**

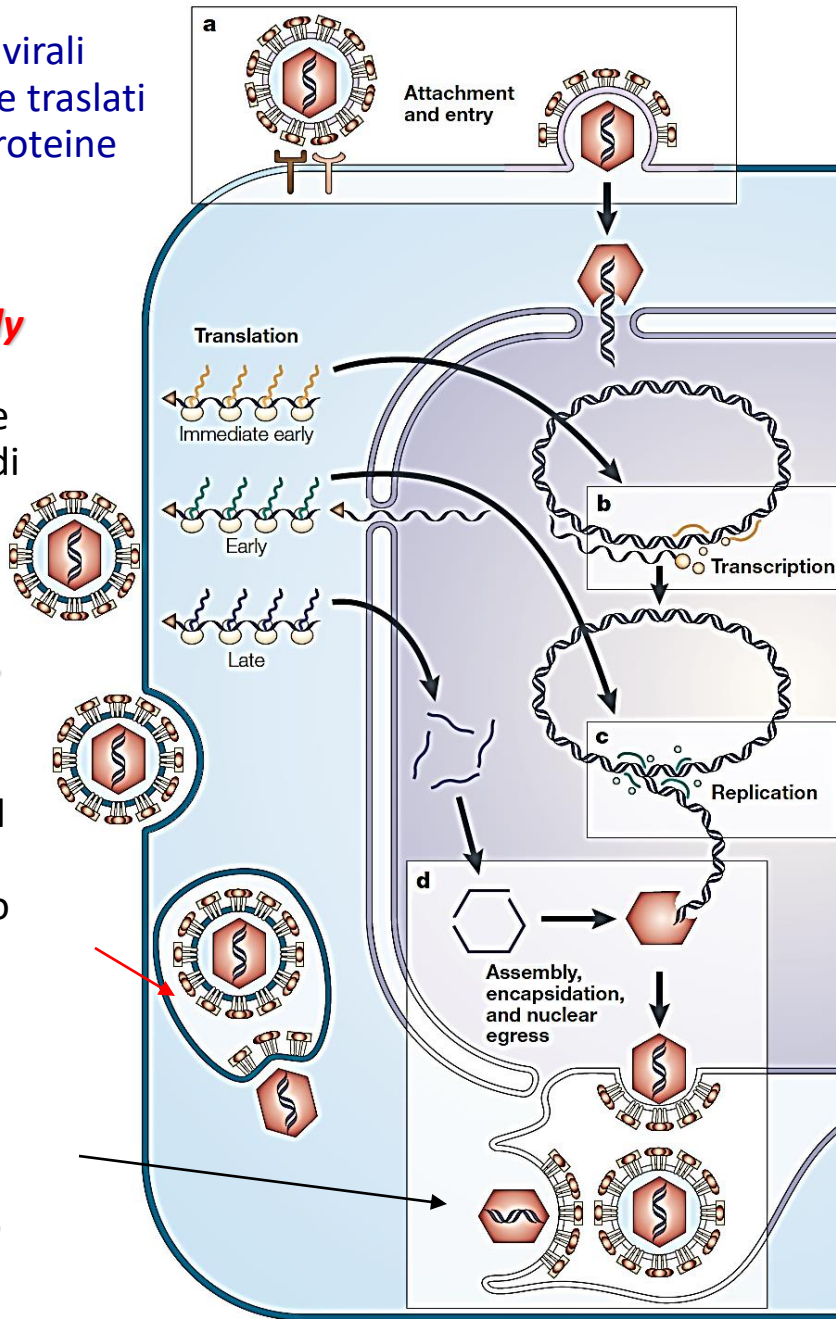
partecipano alle successive fasi di trascrizione e traduzione

**Early proteins:**

sintetizzano nuovo DNA virale usando il DNA circolare quale template

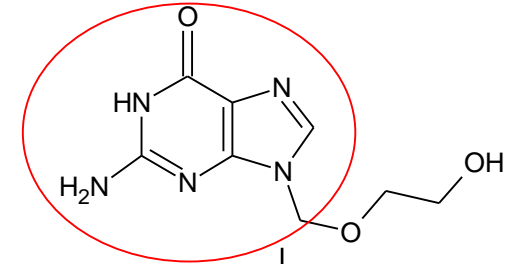
**Late proteins:**

assemblano i capsidi che incorporano nuovo DNA virale replicato

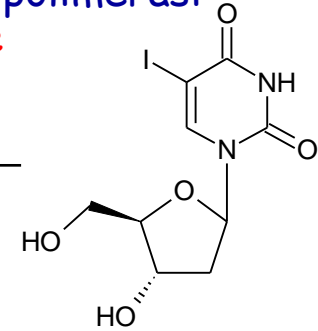


**Ciclo di replicazione degli Herpesvirus**

Aciclovir (fine '70)  
9-(2-idrossietossimetil) guanina  
HSV-1/2

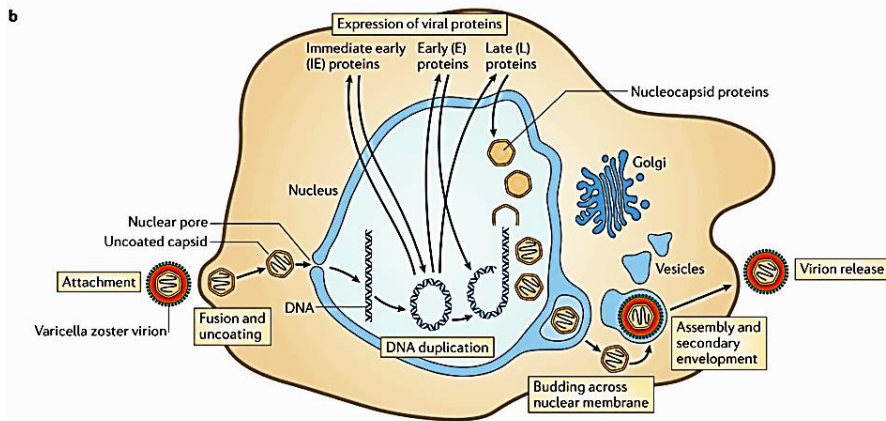
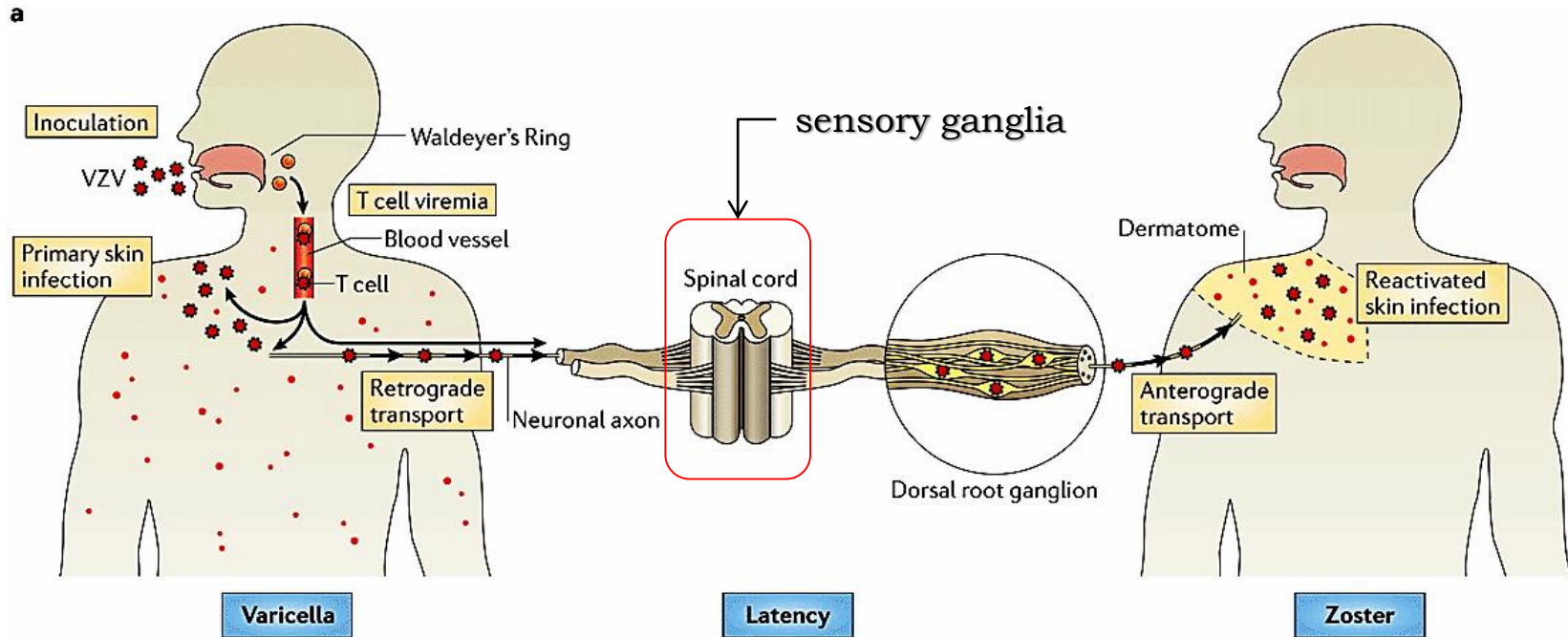


**DNA polimerasi virale**



**Idoxuridina (1960)**  
5-iodo-2'-deoxyuridine  
cheratite erpetica

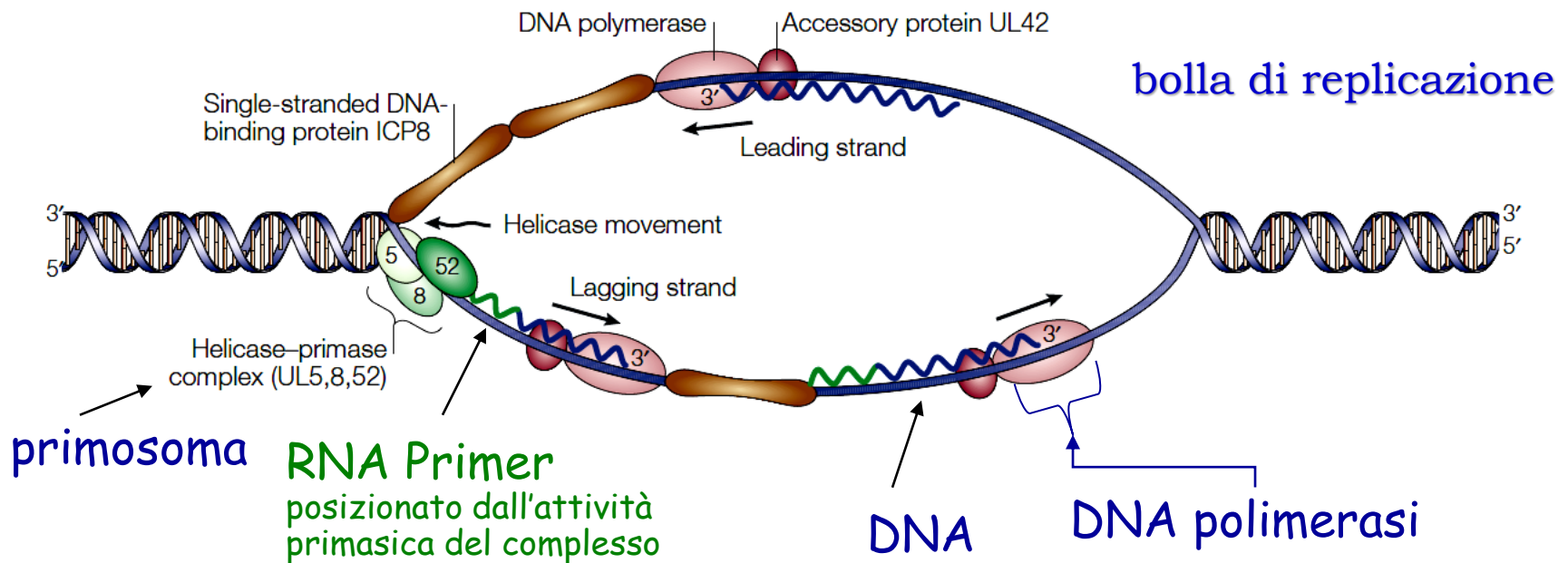
# Model of the varicella zoster virus (VZV) life cycle.



<http://www.epicentro.iss.it/problemi/varicella/varicella.asp>

## Elongazione DNA nell'herpes virus

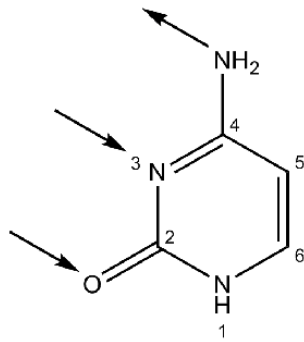
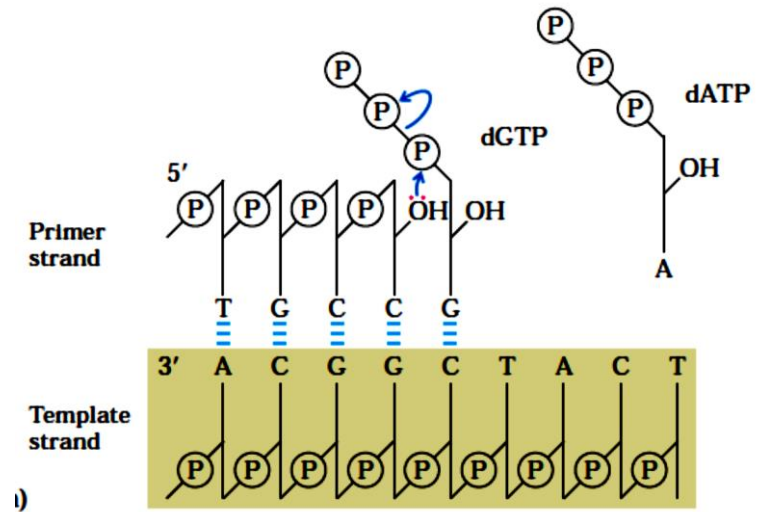
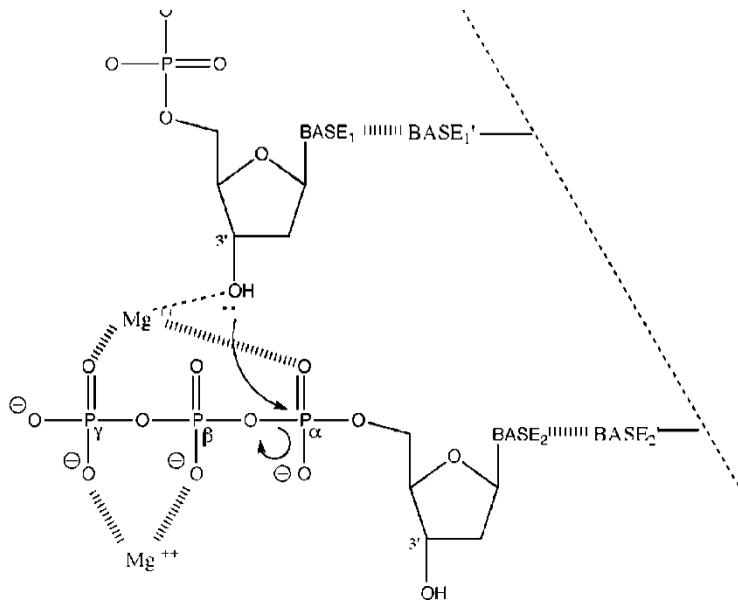
DNA polimerasi sintetizzano in direzione 5'→3' aggiungendo (dNTP) al gruppo 3'-OH del deossiribosio del nucleotide precedente. Nessuna DNA-polimerasi è in grado di iniziare la sintesi di un filamento ex novo. Per questa ragione le DNA-polimerasi necessitano di un oligonucleotide (primer) complementare



Primer → (11 ± 1 nucleotidi DNA o RNA) → innesco reazione di amplificazione → (-OH) in posizione 3' cui la DNA polimerasi legherà il primo nucleotide del nuovo filamento. Durante la replicazione in vivo tali inneschi di RNA sono forniti da una speciale RNA polimerasi detta primasi (RNA polimerasi DNA-dipendente).

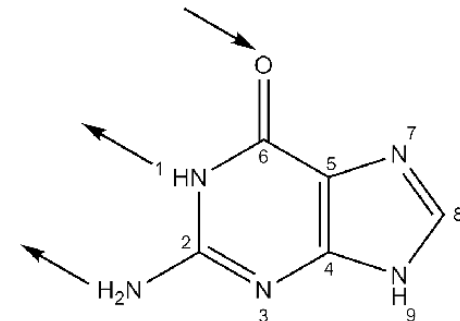
# transfer nucleotidico (DNA Polimerasi)

$dNTP + DNAn \rightleftharpoons PP + DNAn+1$



Cytosine

proof reading



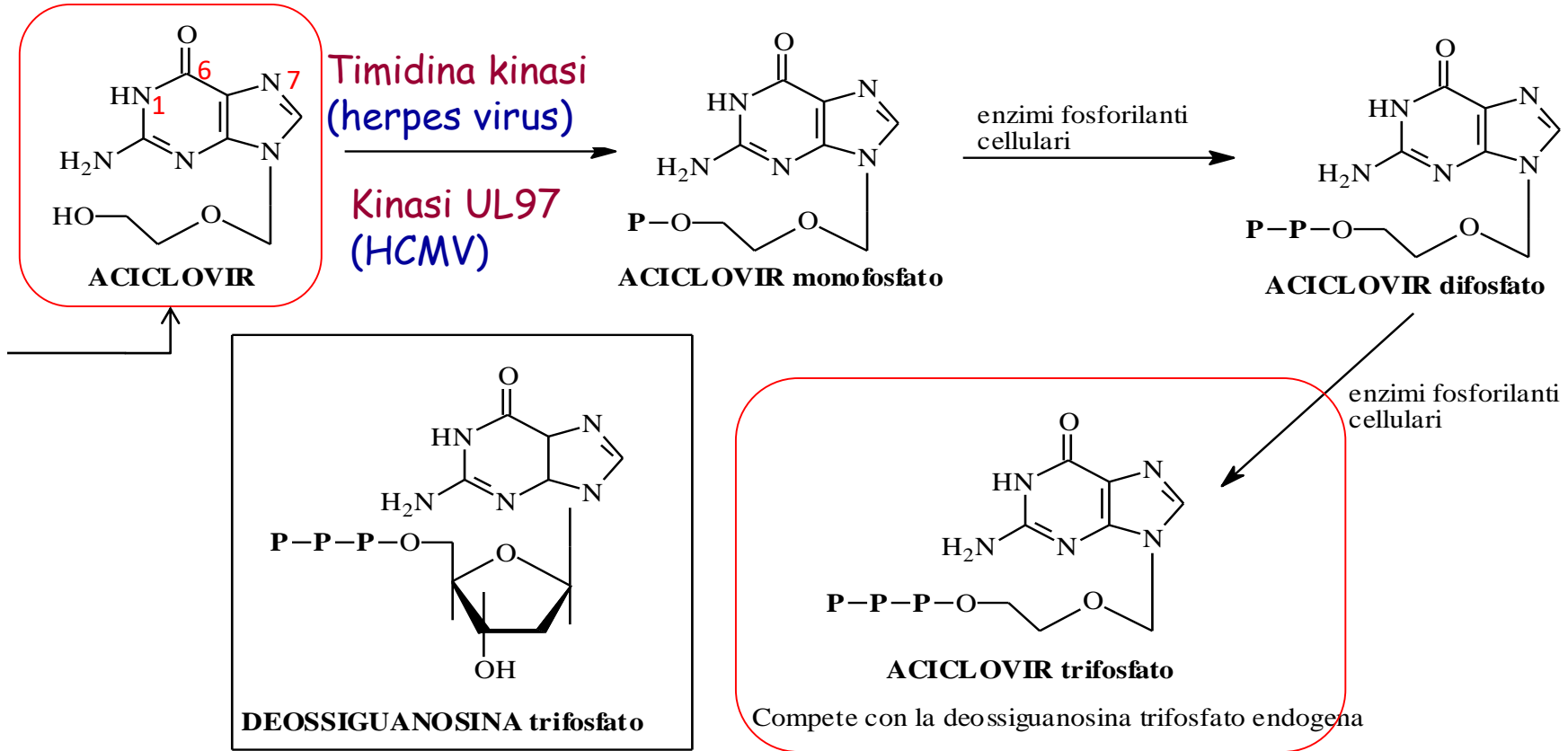
Guanine

Processo (John Hopfield, 1974 e Jacques Ninio, 1975) attraverso cui la DNA polimerasi rileva l'appaiamento di un nucleotide **scorretto** (1/105) e lo rimuove (sito esonucleasico 3'-5')



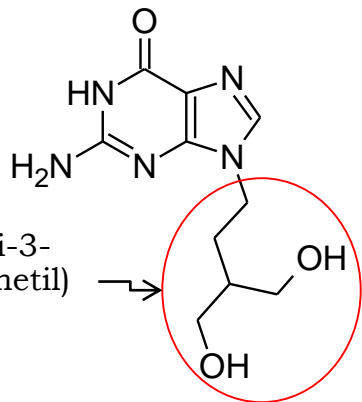
# ACICLOVIR: Meccanismo d'azione

2-amino-1,9-diidro-9-[(2-idrossietossi)metil]-6H-purin-6-one



L'aciclovir è convertito nel derivato monofosfato da una chinasi dell'herpes virus; l'affinità dell'aciclovir per la chinasi virale è circa 200 volte maggiore dell'affinità per l'enzima presente nelle cellule di mammifero, per cui **l'aciclovir viene attivato selettivamente solo all'interno delle cellule infettate dall'herpes virus.**

Gli enzimi cellulari convertono l'aciclovir monofosfato ad aciclovir trifosfato, in grado di competere con la deossiguanosina trifosfato. **L'aciclovir trifosfato inibisce competitivamente la DNA polimerasi virale (e, in misura minore la DNA polimerasi delle cellule**

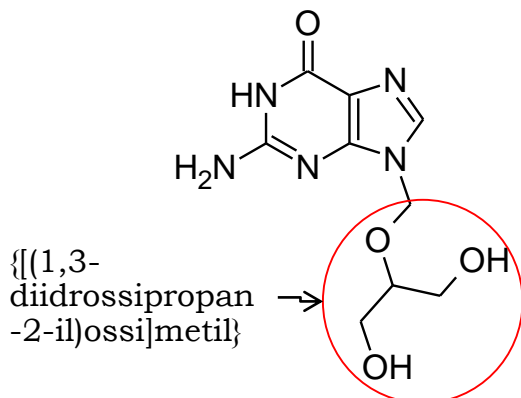


4-idrossi-3-(idrossimetil) butil

### PENCICLOVIR

*(Vectavir, no os)*

Analogo della deossiguanosina  
*trattamento topico herpes labiale*

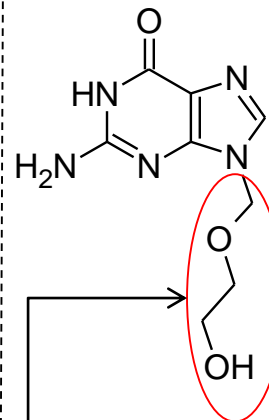


{{(1,3-diidrossiprop-2-il)ossi]metil}}

### GANCICLOVIR

*(Citovirax)*

Analogo della deossiguanosina



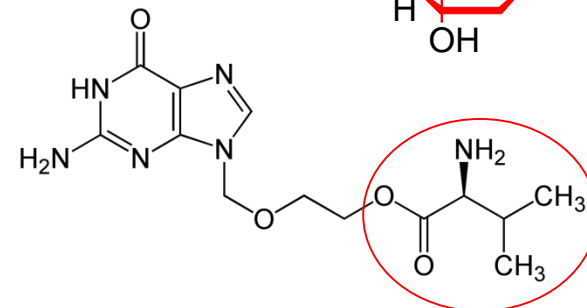
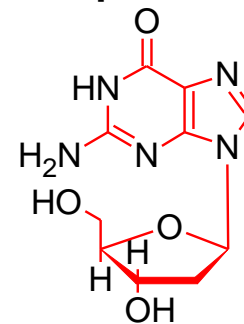
[(2-idrossietossi)metil]

### ACICLOVIR

*(Zovirax)*

Analogo della deossiguanosina

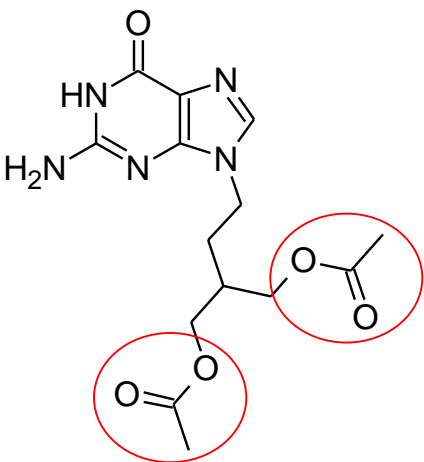
deossiguanosina



### VALACICLOVIR

*(Talavir)*

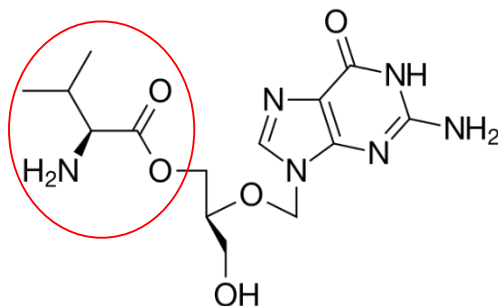
(L-valil estere) dell'aciclovir  
*trattamento breve termine herpes labiale e genitale*



### FAMCICLOVIR

*(Famvir)*

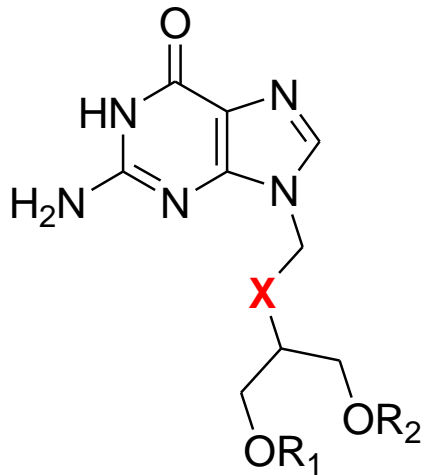
(diacetilestere) del penciclovir  
*trattamento breve termine herpes labiale*



### VALGANCICLOVIR

*(Valcyte)*

(L-valil estere) del ganciclovir

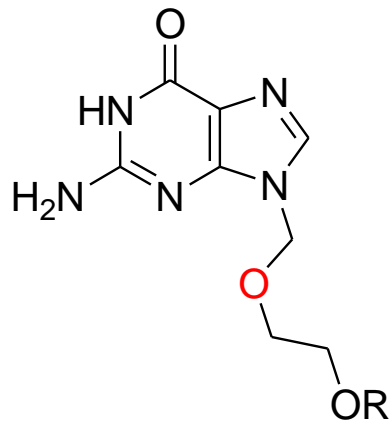


$R_1=R_2=H,$        $X=O$   
 $R_1=H, R_2=Val$      $X=O$

**Ganciclovir**  
**Valganciclovir**

$R_1=R_2=H,$        $X=C$   
 $R_1=R_2=COCH_3,$     $X=C$

**Penciclovir**  
**Famciclovir**

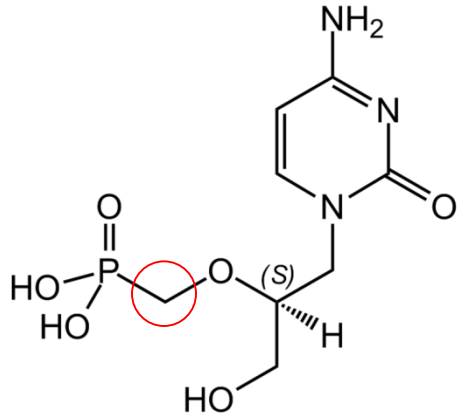


$R=H,$       **Aciclovir**  
 $R=Val$      **Valciclovir**

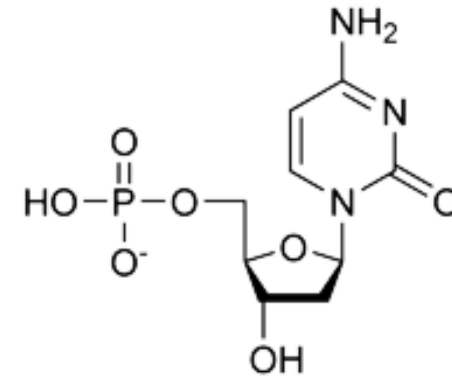
<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/cerca-per-principio-attivo>

# INIBITORI NUCLEOTIDICI DELLA DNA POLIMERASI

## CIDOFOVIR (*Vistide*)



Acido ([(S)-1-(4-amino-2-oxo-1,2-diidropirimidin-1-yl)-3-idrossipropan-2-yl]ossi)metil) **fosfonico**



**citidina  
monofosfato**

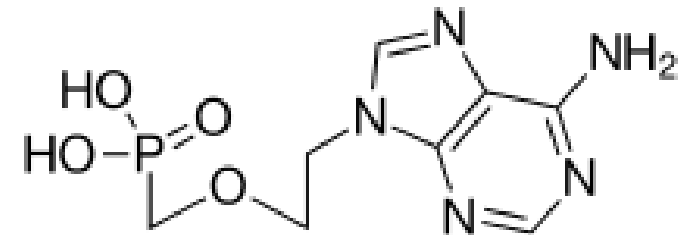
**MECCANISMO d'AZIONE:** Non richiede l'attivazione da parte della timidina chinasi virale. *chain terminator*

**FARMACOCINETICA:** Emivita compresa tra 20 e 60 ore.

**USI TERAPEUTICI:** retinite da **CMV**

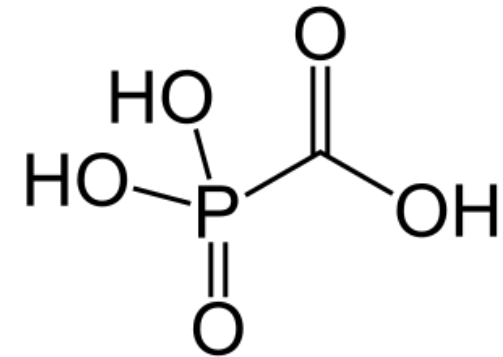
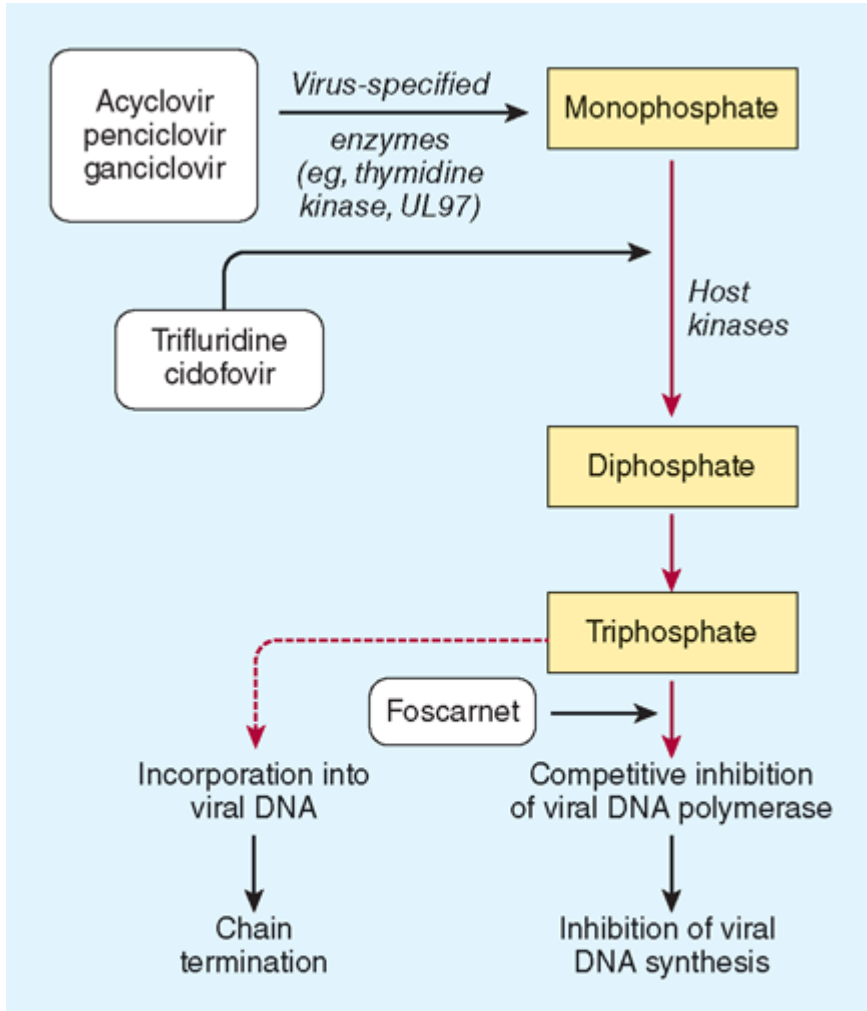
**EFFETTI COLLATERALI:** Nefrotossicità, neutropenia, acidosi metabolica, in alcuni casi irite, uveite o ipotonia oculare

**RESISTENZA:** Ceppi di CMV resistenti al **ganciclovir** presentano raramente una resistenza crociata al cidofovir.



**ADEFOVIR** (dipivoxil)  
HCV (NRTI)

# INIBITORI **NON** NUCLEOTIDICI DELLA DNA POLIMERASI



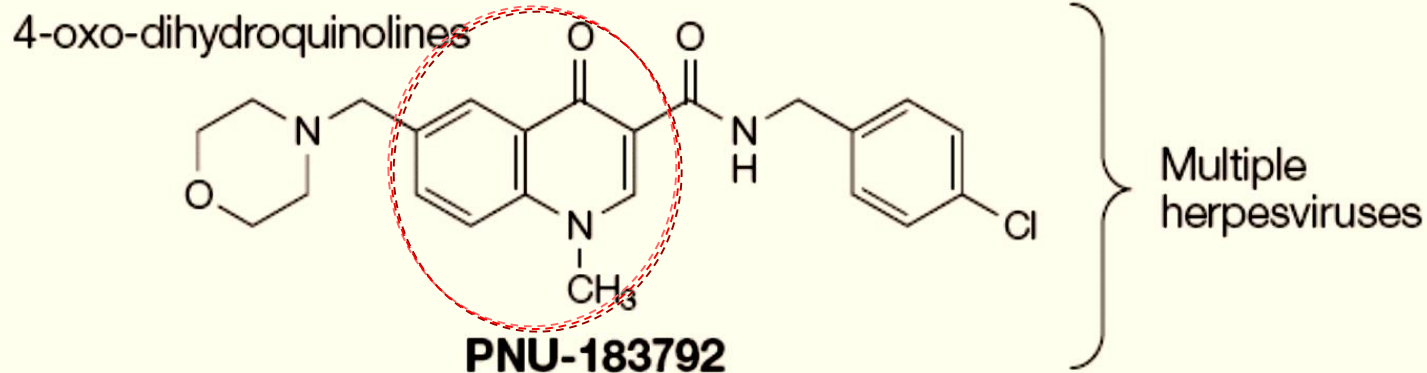
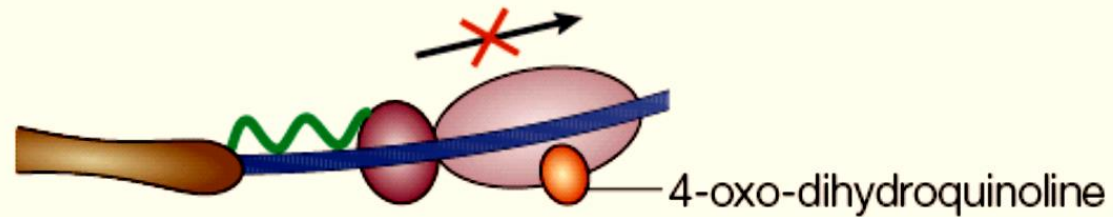
**FOSCARNET**  
**(Foscavir)**  
phosphonoformic acid

Blocco (non competitivo) del sito di binding del PP (DNA polimerasi virale) ❌ cleavage del PP dal dNTP  
 ❌ elongazione del DNA virale

Source: Trevor AJ, Katzung BG, Kruidering-Hall M, Masters SB: *Katzung & Trevor's Pharmacology: Examination & Board Review*, 10th Edition: www.accesspharmacy.com

# INIBITORI **NON** NUCLEOTIDICI DELLA DNA POLIMERASI (NNDPIs *cfr* NNRTIs)

highthroughput screening di grandi librerie di composti



- attività anti-herpesvirus ad ampio spettro (# da NNRTIs);
- poco attivi vs DNA polimerasi umana;
- PNU-183792 privo di tossicità fino a 100 $\mu$ M;
- possibile meccanismo di inibizione della DNA polimerasi competitivo con dNTPs
- Attivo o.s. in animale; fase I-II

# INIBITORI ESPRESSIONE GENICA

## OLIGONUCLEOTIDI ANTISENSEN



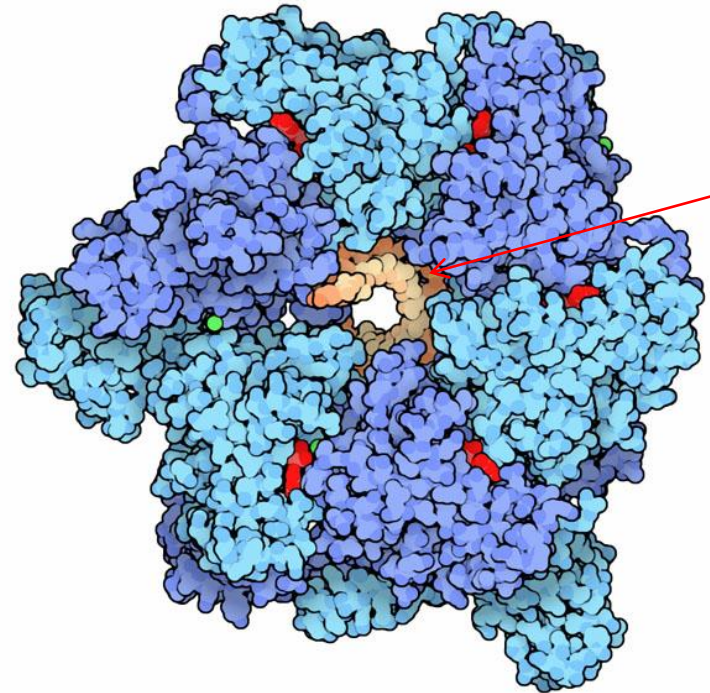
Oligonucleotidi (13-20, dNP) con sequenza complementare alle regioni di controllo del filamento di DNA codificante (senso). L'oligonucleotide (rosso) si lega alle regioni di controllo del DNA, formando un complesso a tripla elica che impedisce all'RNA polimerasi di legarsi al DNA per dare inizio alla trascrizione.

**FOMIVIRSEN** DNA, d(P-tio) (5'G-C-G-T-T-T-G-C-T-C-T-T-C-T-T-C-T-T-G-C-G5'), sale eicosasodico (oligonucleotide fosforotioato)  
(Vitravene)

- approvato da FDA (1998, retinite da CMS in AIDS);
- antisense complementare al mRNA HCMV ☒ IE2);
- *relativamente potente ma farmacocinetica sfavorevole (hl~ 55hr, I<sup>o</sup> ord);*
- << concentrazione plasmatica, no interferenza in politerapia;
- *necessita di pazienti motivati (iniezione intraoculare).*

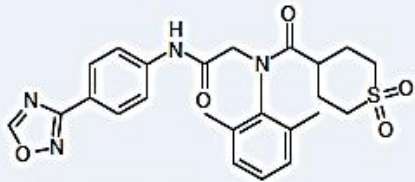
La doppia elica del DNA deve essere aperta per esporre le basi azotate alla DNA polimerasi e RNA polimerasi. DNA elicasi, enzima specializzato nel separare i due filamenti della doppia elica del DNA.

Classe di proteine che usano ATP  
Complesso di subunità a forma di anello che circonda il singolo filamento di DNA.  
**Sei** subunità identiche che formano un complesso a forma di ciambella che circonda l'elica a singolo filamento del DNA intrappolata al suo interno lungo il quale è capace di muoversi spendendo ATP.

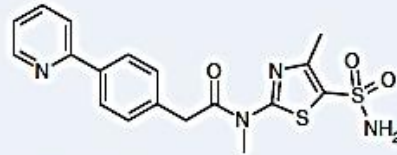


porzione a singolo filamento del DNA



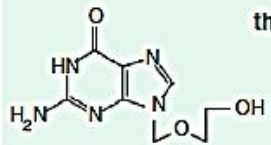


Amenamevir



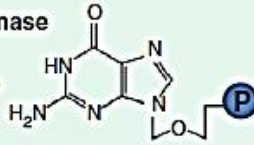
Pritelivir

**Helicase-primase inhibitors**



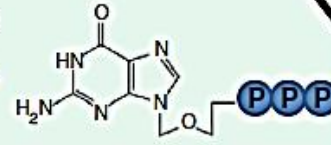
Acyclovir

viral  
thymidine kinase



Acyclovir monophosphate

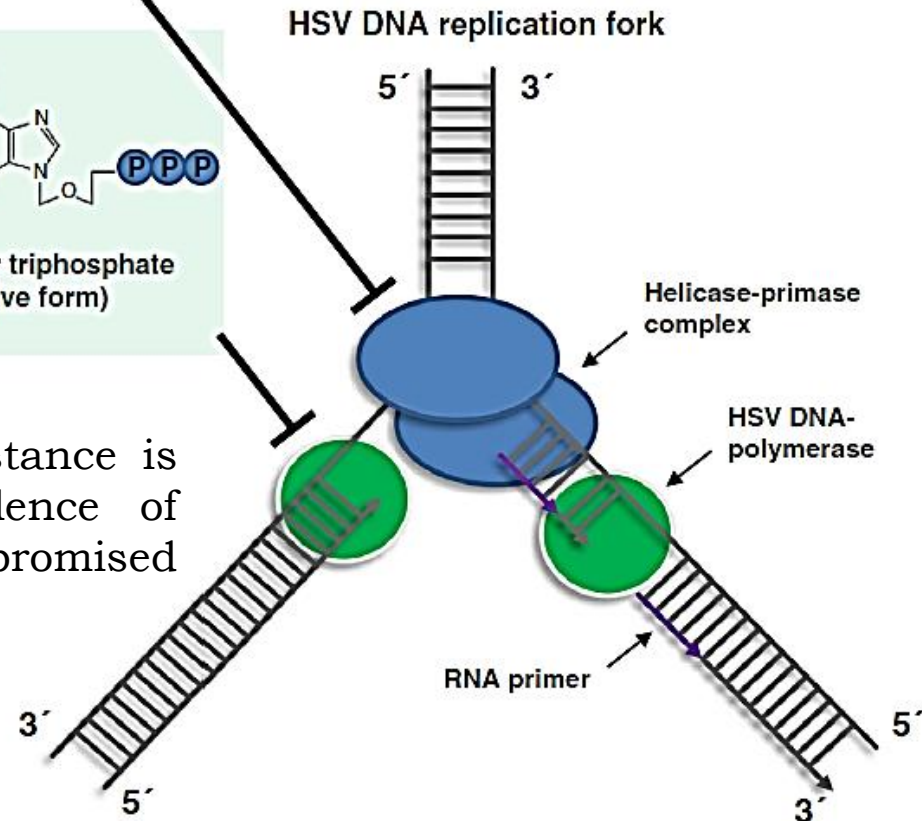
cellular  
enzymes



Acyclovir triphosphate  
(active form)

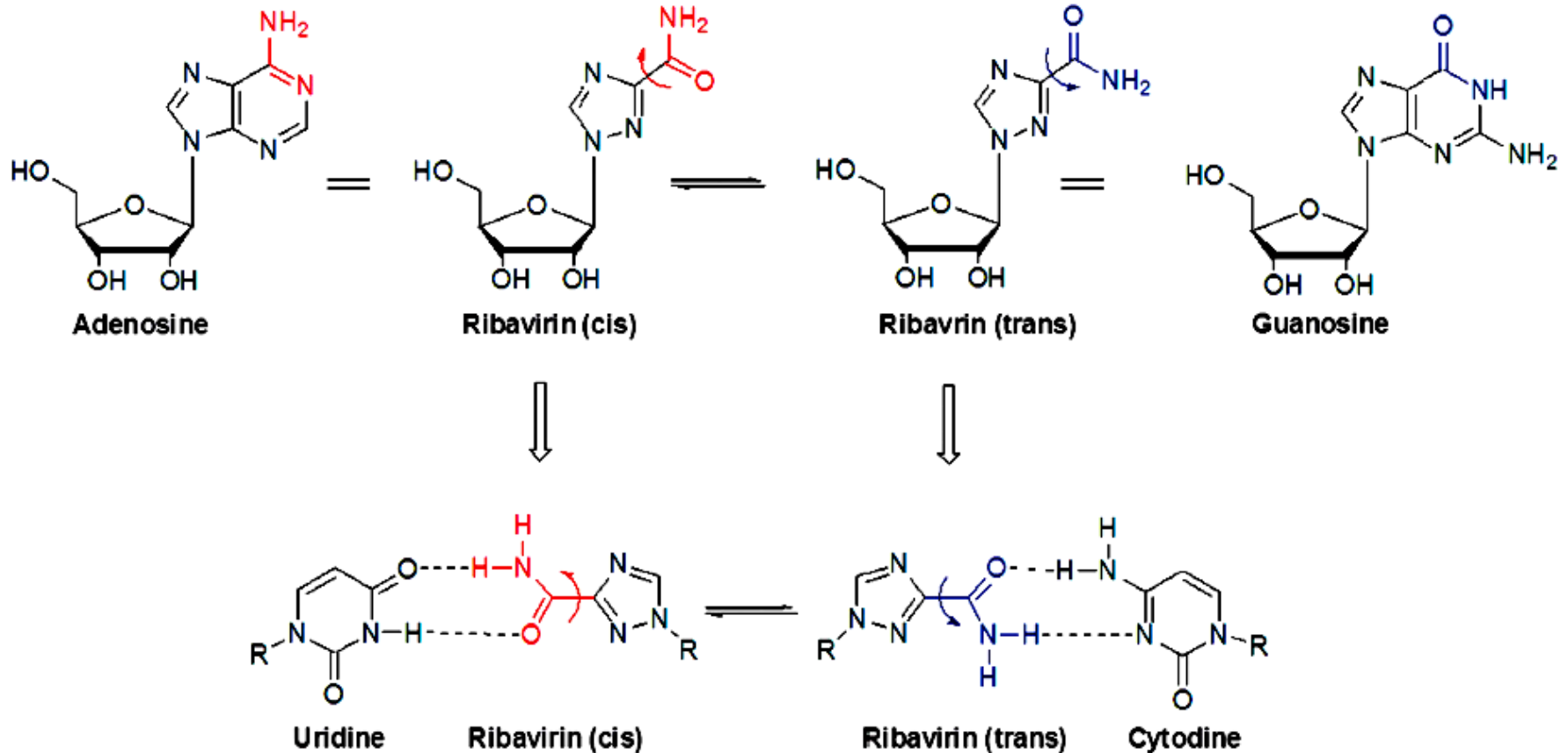
**Nucleoside analogues**

The prevalence of nucleoside analog resistance is low (0.3–0.7%). In contrast, the prevalence of resistant HSV infection in immunocompromised patients varies between 2.5% and 25%




# New antiviral mechanism

*Quasispecie theory* → high levels of potentially beneficial mutations to adapt to new environments quickly via immune responses and antiviral drug therapy



The **lethal mutagenesis** mechanism of ribavirin. The ribavirin cis conformer can pair with uridine by mimicking adenosine, and the trans conformer can pair with cytidine by mimicking guanosine.

 23 October 2017

## Shingrix approved in the US for prevention of shingles in adults aged 50 and over

Pooled clinical trial results showed > 90 percent efficacy across all age groups

**Issued: London UK**

GlaxoSmithKline plc [LSE/NYSE: GSK] today announced that the US Food and Drug Administration (FDA) has approved Shingrix (Zoster Vaccine Recombinant, Adjuvanted) for the prevention of shingles (herpes zoster) in adults aged 50 years and older. Shingrix is a non-live, recombinant subunit vaccine given intramuscularly in two doses.