

Prenamjena lijekova kao strategija protiv bolesti COVID-19

Globalno kliničko ispitivanje pod nazivom "SOLIDARNOST"

- ▶ U ožujku 2020. Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) uspostavila je globalno kliničko ispitivanje pod nazivom "SOLIDARNOST", u okviru kojega sudjeluje više od 12 000 pacijenata zaraženih SARS-CoV-2 virusom u oko 500 bolnica iz preko 30 zemalja kako bi se procijenili učinci najperspektivnijih antivirusnih lijekova na stopu smrtnosti, potrebu za potpomognutom ventilacijom i trajanje boravka u bolnici. 15. studenoga 2020., objavljeni su rezultati koji su pokazali kako ispitivana 4 antivirusna spoja (remdesivir, hidroksiklorokin, lopinavir/ritonavir i interferon) imaju veoma malo ili nimalo učinka na smanjenje stope smrtnosti, potrebe za respiratorom i trajanje boravka u bolnici hospitaliziranih pacijenata. Do sada su se samo kortikosteroidi, među ispitanim terapeutcima, pokazali učinkovitima kada je riječ o teškim i kritičnim slučajevima pacijenata oboljelih od COVID-19.
- ▶ Ovi rezultati impliciraju da još uvijek nema antivirusnog lijeka koji je učinkovit kod bolesnika oboljelog od COVID-19, što ukazuje na važnost ispitivanja drugih antivirusnih lijekova za potencijalno liječenje COVID-19.
- ▶ ["Solidarity" clinical trial for COVID-19 treatments](#)

Potreba za postinfektivnim antivirusnim lijekovima

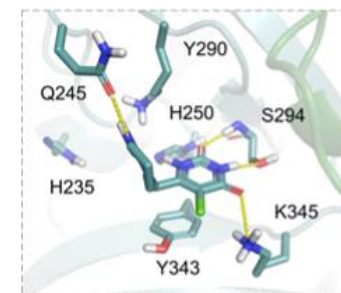
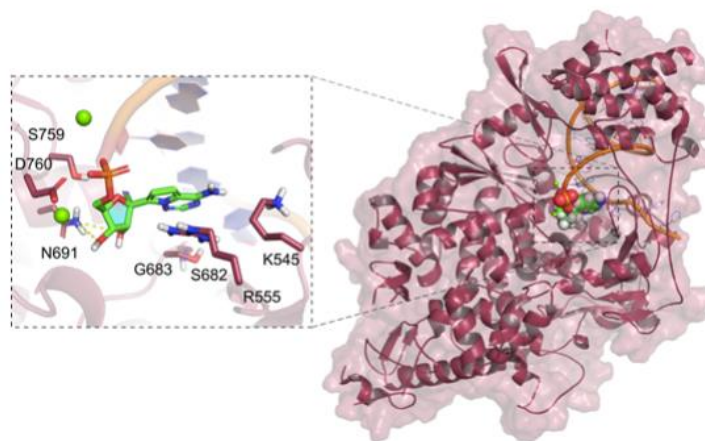
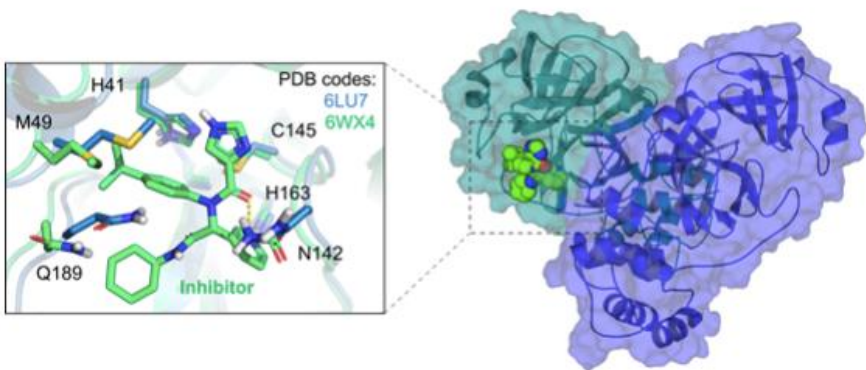
- ▶ Iako je cjepivo najučinkovitija zaštita od infekcije SARS-CoV-2 virusom tj. od razvoja COVID-19 bolesti, potreba za postinfektivnim antivirusnim lijekovima protiv SARS-CoV-2 ogleda se u sljedećim razlozima.
 - ▶ Učinkovitost i trajanje imuniteta nakon cijepljenja još nisu posve definirani, a time i godišnje doze cijepljenja.
 - ▶ Značajan postotak ljudi ne može primiti cjepiva: djeca mlađa od 16 godina, trudnice, osobe s oslabljenim imunitetom i osobe sklone alergijama.
 - ▶ Iako cjepivo štiti od bolesti i sprječava simptome COVID-19 kod ljudi koji su ga primili, nije poznato je li učinkovito za sprečavanje širenja infekcije kod ljudi koji su primili cjepivo, ali i dalje nose virus.
 - ▶ Uz to, pojava različitih sojeva SARS-CoV-2 virusa dovodi u pitanje učinkovitost i primjenjivost trenutno odobrenih cjepiva.

Prenamjena lijekova

- ▶ Virus SARS-CoV-2 pripada širokoj obitelji koronavirusa čiji članovi među ostalim bolestima uzrokuju prehladu, bliskoistočni respiratorni sindrom (MERS) i teški akutni respiratorni sindrom (SARS).
- ▶ SARS-CoV-2 sedmi je član obitelji koronavirusa za koji je poznato da zaražava ljude (ostali su 229E, NL63, OC43, HKU1, MERS-CoV i SARS-CoV).
- ▶ Budući da članovi obitelji koronavirusa i virusi općenito posjeduju funkcionalno slične proteine, oni također dijele mehanizme infekcije koji se odnose na ulazak i replikaciju virusa unutar ljudskih stanica domaćina. Stoga je razumno istražiti potencijal prenamjene već odobrenih antivirusnih lijekova, kliničkih i pretkliničkih kandidata kako bi ih koristili u borbi protiv SARS-CoV-2 kao hitni odgovor na pandemiju COVID-19.
- ▶ *De novo* formulacija lijekova zahtijeva desetljeća da bi se novootkriveni terapeutik pojavio na tržištu i stoga nije adekvatna strategija za hitan odgovor na trenutnu pandemiju COVID-19.

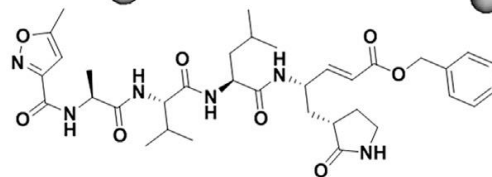
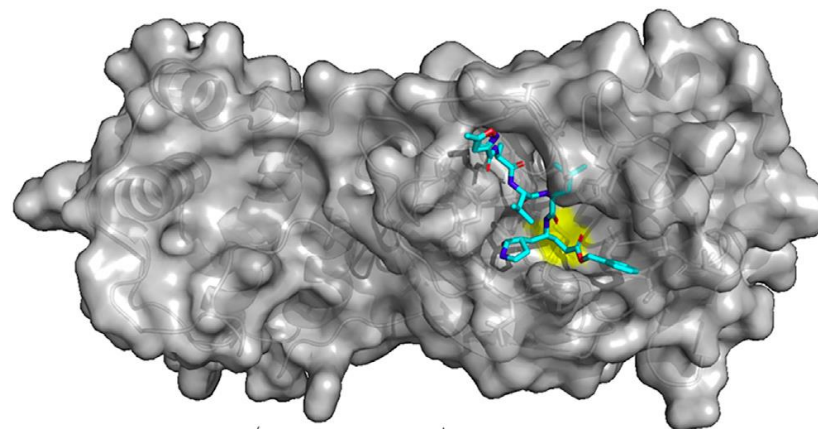
Ciljevi lijekova za terapiju COVID-19

- ▶ Glavne molekulske mete virusa SARS-CoV-2 uključuju proteine koji sudjeluju u virusnoj replikaciji:
- ▶ papainu-slična proteaza (PL^{pro}), glavna proteaza (M^{pro}) i RNA-ovisna RNA polimeraza (RdRp)
- ▶ Njihovi aminokiselinski sljedovi i ukupne trodimenzionalne proteinske strukture očuvane su u svim koronavirusima i među virusima s jednolančanim RNK genom [(+) ssRNA], gdje pripada SARS-CoV-2.



Glavna proteaza M^{pro} ili 3CL^{pro}

- ▶ Većina inhibitora M^{pro} enzima spada u kovalentne i vežu se na cistein u okviru aktivnog mjesta M^{pro} enzima.
- ▶ Većina inhibitora prilično je velike molekulske mase i općenito oponašaju peptidni supstrat proteaze.



PDB ID 6LU7
1

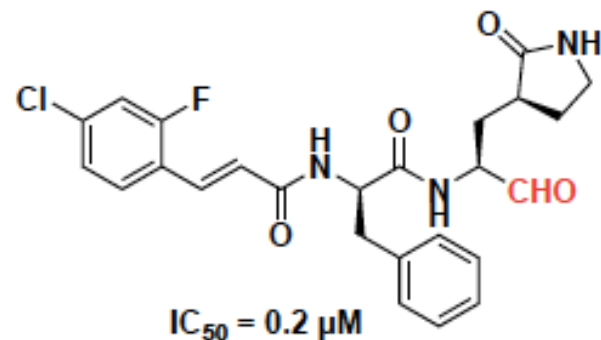
Cys145 u okviru aktivnog mjesta
dan je žutom bojom

DOI: 10.1016/j.chempr.2020.04.023

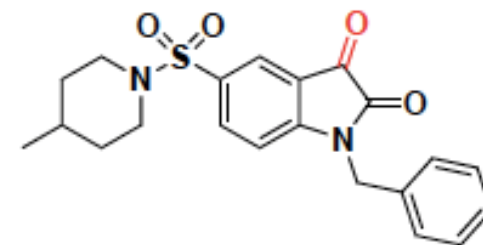
Struktura SARS-CoV-2 3CL^{pro} za koju je vezan kovalentni inhibitor peptidomimetički akrilester (PDB: 6LU7)

Odabrane klase inhibitora M^{pro}

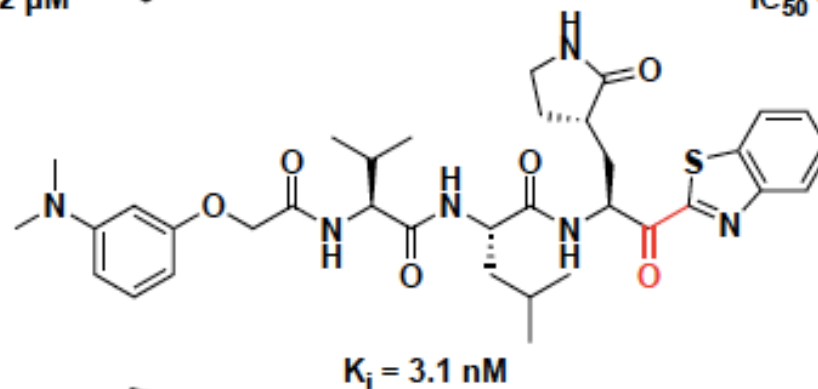
- ▶ Funkcionalne skupine koje se kovalentnom vezom vežu za Cys145 u aktivnom mjestu M^{pro} označene su crvenom bojom.



2

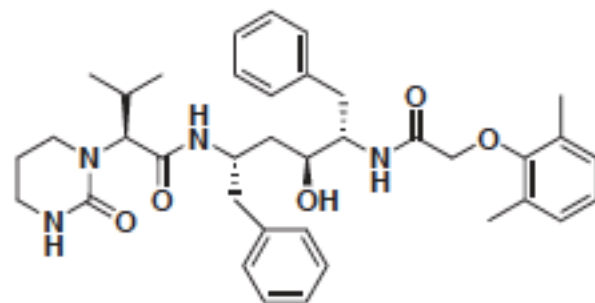


3



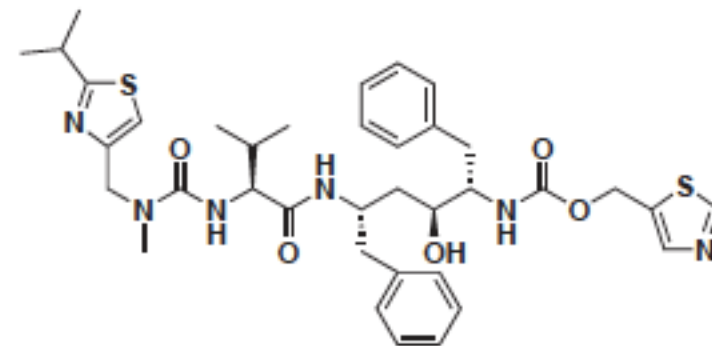
Inhibitori M^{pro} enzima

- ▶ Strukture odobrenih lijekova za liječenje HIV pozitivnih osoba koji su trenutno u ispitivanju za prenamijenu za liječenje COVID-19



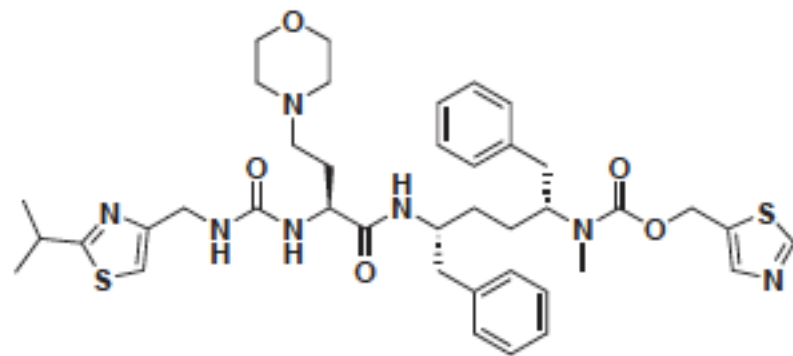
Lopinavir

15



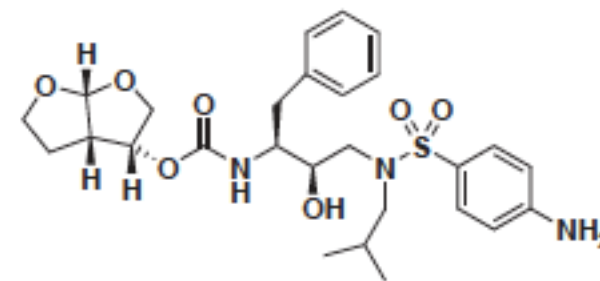
Ritonavir

16



Cobicistat

17

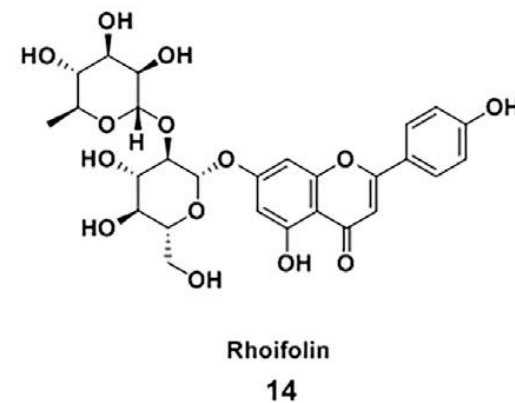
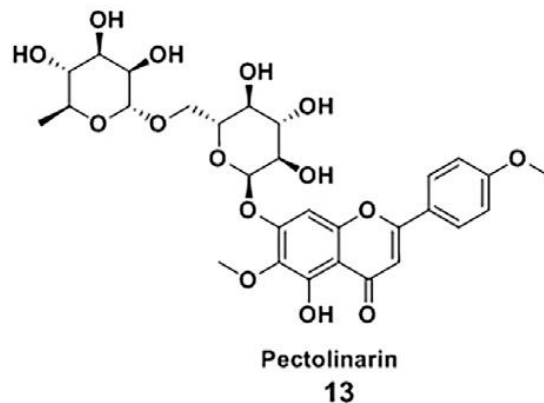
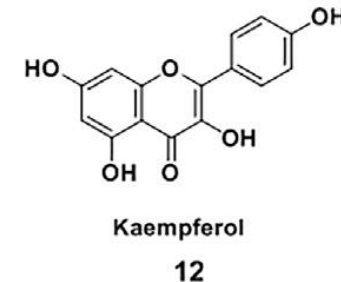
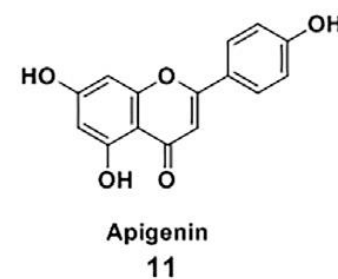
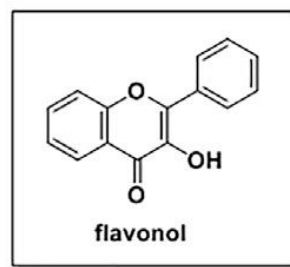


Darunavir

18

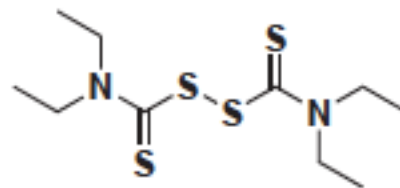
Nekovalentni inhibitori M^{pro} enzima

- Pokazalo se da flavonoidi, prirodni proizvodi iz biljaka mogu inhibirati enzim M^{pro}

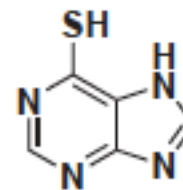


Inhibitori PL^{pro} enzima

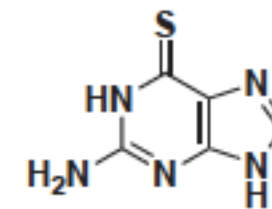
- ▶ Disulfiram (19), odobreni lijek za liječenje kronične ovisnosti o alkoholu, ima veliki potencijal u procesu prenamjene lijekova, jer je dokazano da inhibira PL^{pro} MERS-CoV i SARS-CoV
- ▶ Antimetaboliti 6-merkaptopurin (20), koji se koristi u liječenju raka i autoimunih bolesti (akutna limfocitna leukemija, kronična mijeloična leukemija, Crohnova bolest i ulcerozni kolitis) i 6-tioguanin, razvijen za liječenje akutne mijeloične leukemije, akutne limfocitne leukemije, i kronična mijeloična leukemija (CML) dodatni su lijekovi za koje je pokazano da inhibiraju PL^{pro}



Disulfiram
19



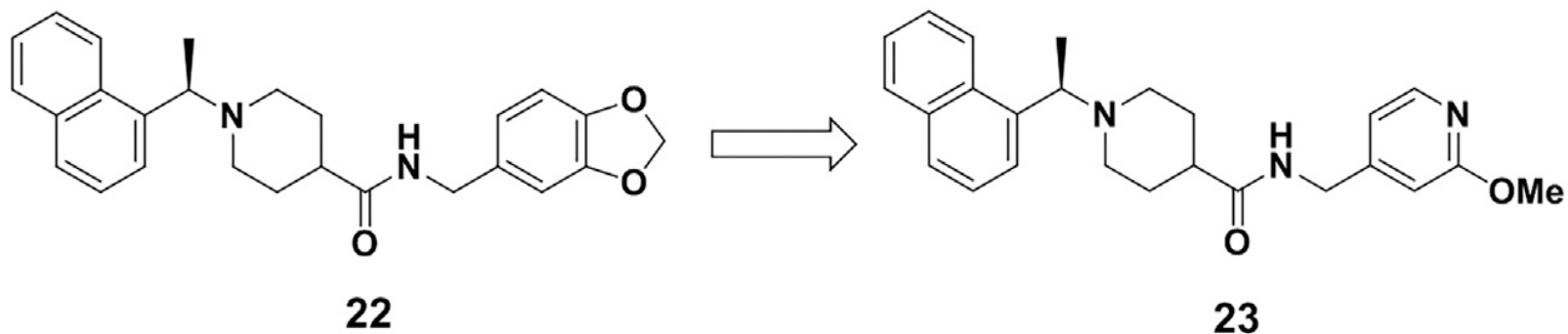
6-mercaptopurine
20



6-thioguanine
21

Inhibitori PL_{pro}

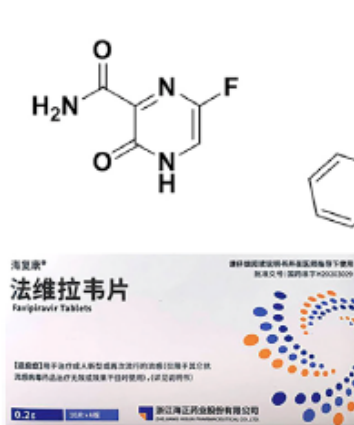
- ▶ Naftil metilamin (22) i njegova optimizirana verzija koja pokazuje bolju metaboličku stabilnost (23) djeluju kao nekovalentni inhibitori.



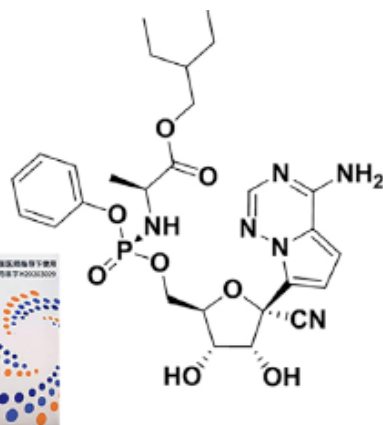
DOI: 10.1016/j.chempr.2020.04.023

Inhibitori RdRp

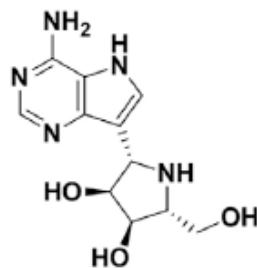
- ▶ Favipiravir (24) je odobreni antivirusni lijek koji se koristi za liječenje gripe. Favipiravir se trenutno ispituje u Kini u eksperimentalnom liječenju COVID-19 bolesti.



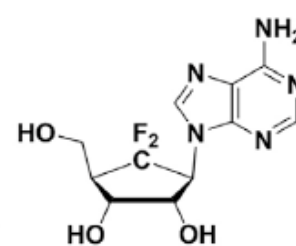
Favipiravir
24



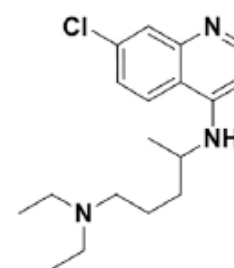
Remdesivir
25



Galidesivir
26



Aristeromycin analogue
27



Chloroquine
28

- ▶ Remdesivir, (25) izvorno je razvijen kao antivirusni lijek širokog spektra za liječenje hepatitisa C i respiratornog sincicijskog virusa (RSV). Galidesivir (26) je antivirusni lijek, u početku razvijen za liječenje hepatitisa C, a potom je razvijen za liječenje bolesti izazvane virusima Ebole, Marburg i Zika. Aristeromicin (27), izoliran iz *Streptomyces citrocolour*, je antivirusni spoj protiv virusa morbila, uzročnika ospica te parainfluence, virusa vakcinije i vezikularnog stomatitisa. Klorokin (28) razvijen za liječenje malarije također se razmatrao u procesu premanjene za liječenje COVID-19.