

HCV BİYOLOJİSİ VE DİREKT ETKİLİ ANTİVİRALLERİN ETKİ MEKANİZMALARI

Dr. Mustafa Kemal ÇELEN
Dicle Üniversitesi

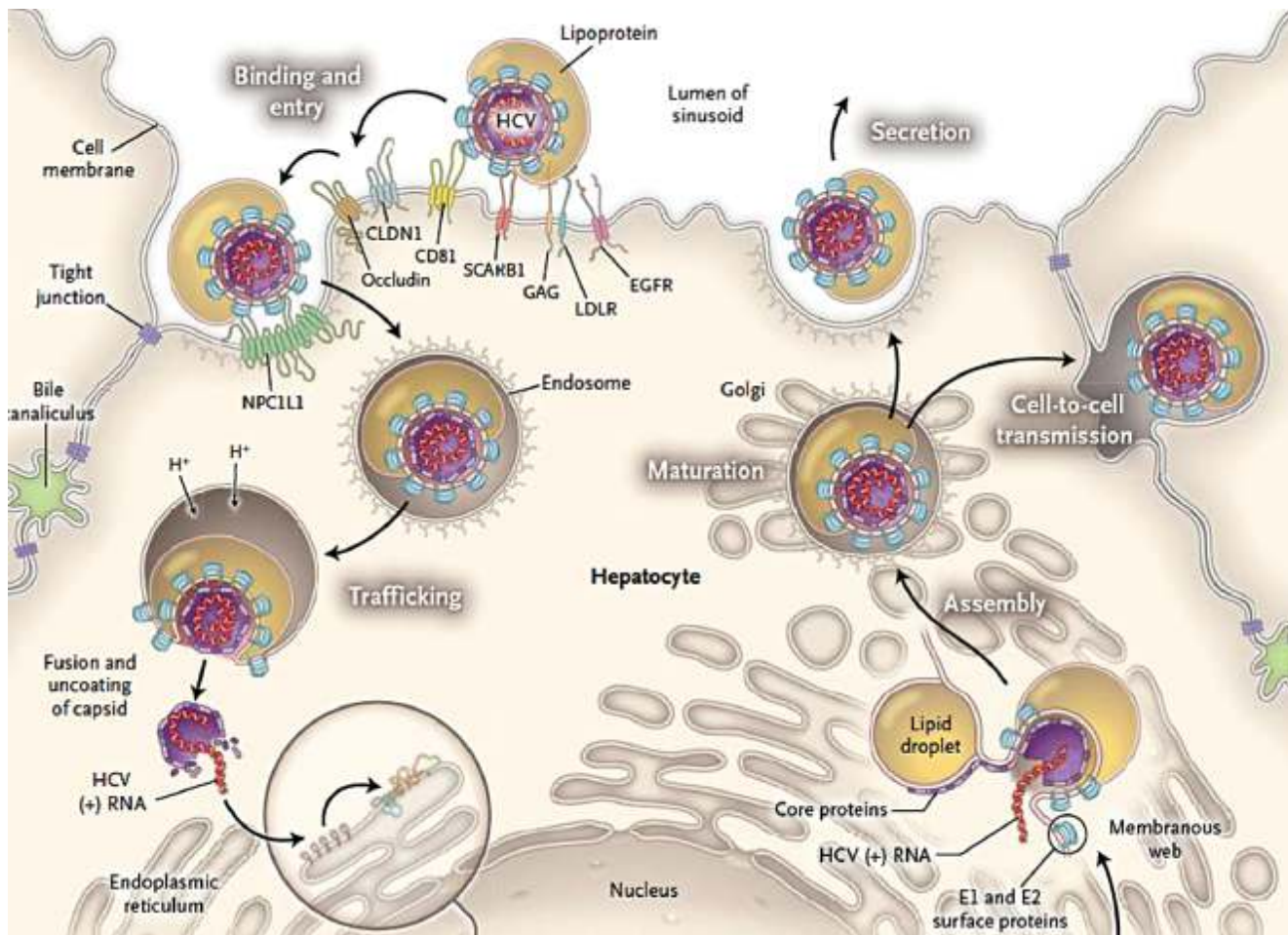
HCV, tek sarmallı bir RNA virüsüdür.

RNA'dan proteolitik klivaj ile her birinin farklı görevleri olan 10 polipeptid sentezlenir

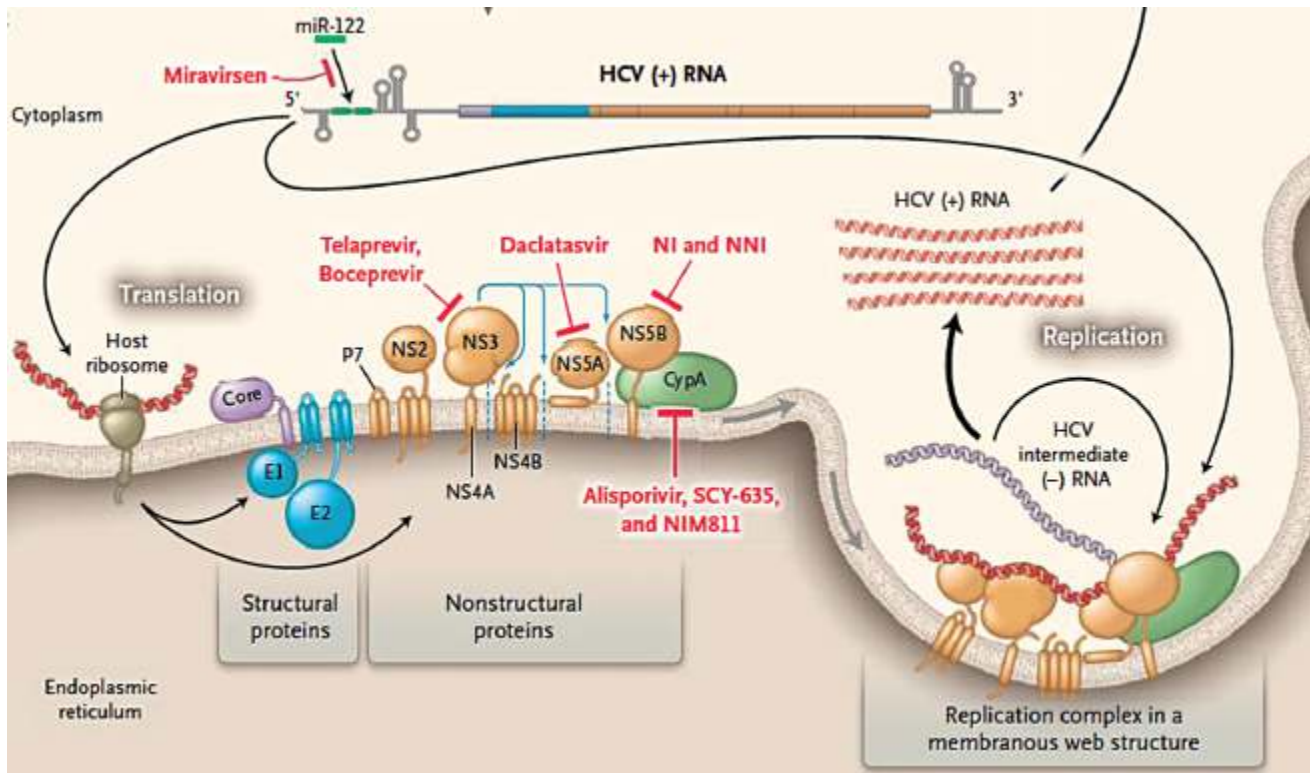
Yapısal proteinler, 2 zarf glikoproteininden oluşmaktadır.

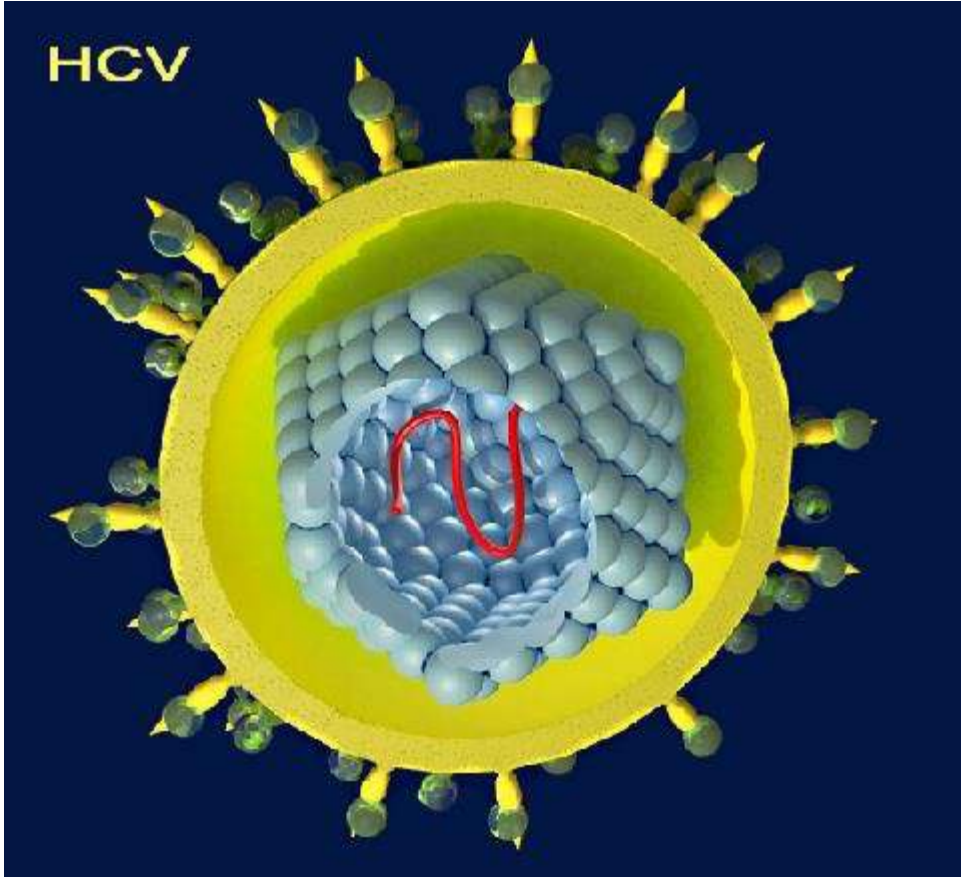
Yapısal olmayan proteinler olan NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A ve NS5B, sitoplazmik bir membran yapısı içinde viral replikasyonu başlatmak

için viral RNA ile kompleks oluşturmaktadır



- Bazı antiviral ajanlar, direk olarak viral hedeflere etki ederken
- Diğerleri HCV replikasyonu için hayati konak proteinlerini hedef almaktadır
- NS5A viral proteinine etki etmektedir. Bunun en önemli özelliği, sitoplazmik membrana bağlı replikasyon kompleksini etkilemesidir





Flaviviridae
ailesinde

Hepacivirus
genusunda

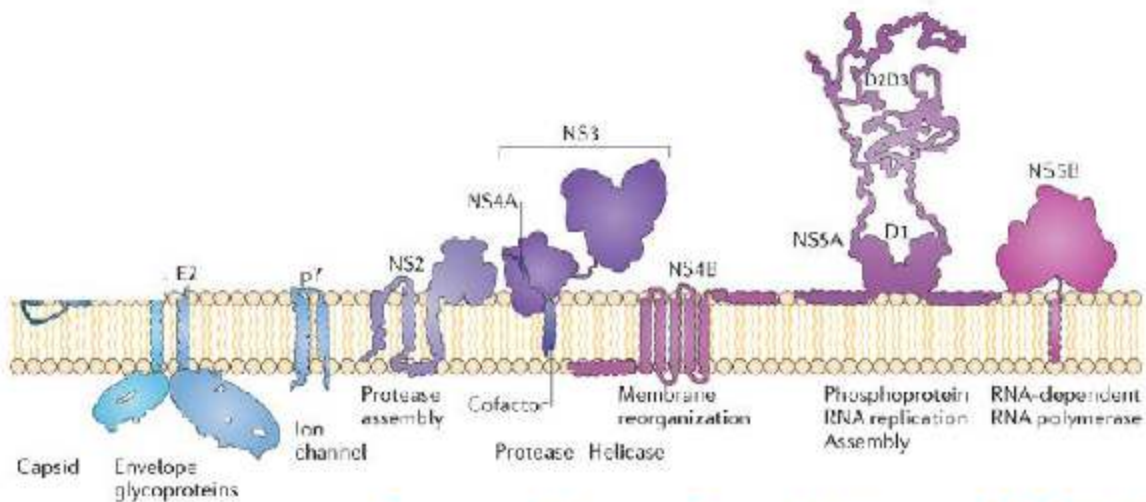
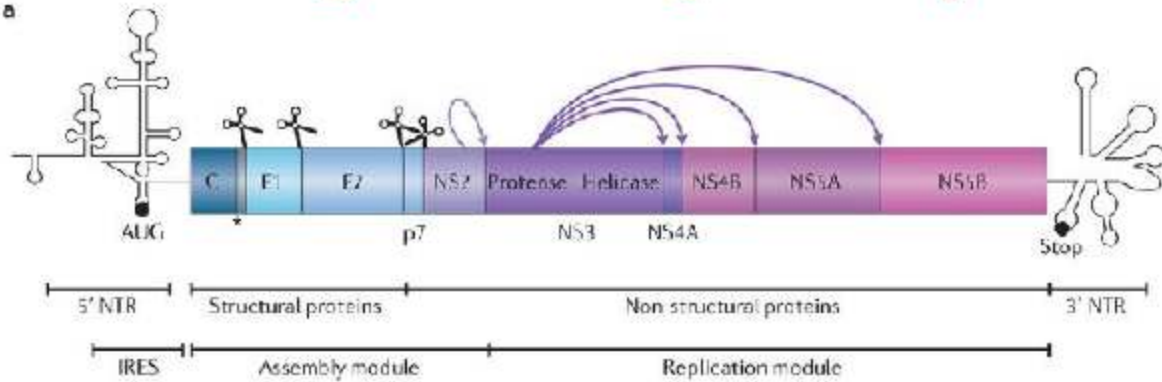
Zarflı

Genomu tek sarmallı
ve pozitif polariteli
RNA içeriyor

HCV genomu

- HCV 9600 nükleotidlik bir genoma sahip
- Bu genomdan 3020 aa içeren tek bir öncü protein sentezleniyor.
- Bu protein değişik bölgelerinden kırılıyor.
 - Yapısal proteinler: Zarf ve kapsid proteinleri
 - Yapısal olmayan proteinler: Proteaz ve polimeraz enzimleri
- Genomda tedavi hedefi olan yapılar
 - **Yapısal olmayan proteinler**
 - **Viral RNA replikaz kompleksi**
 - **NS3, NS4A ve NS4B, NS5A ve NS5B**

HCV genom organizasyonu



Bartenschlager R et al. Nature 2013;11:482-496.

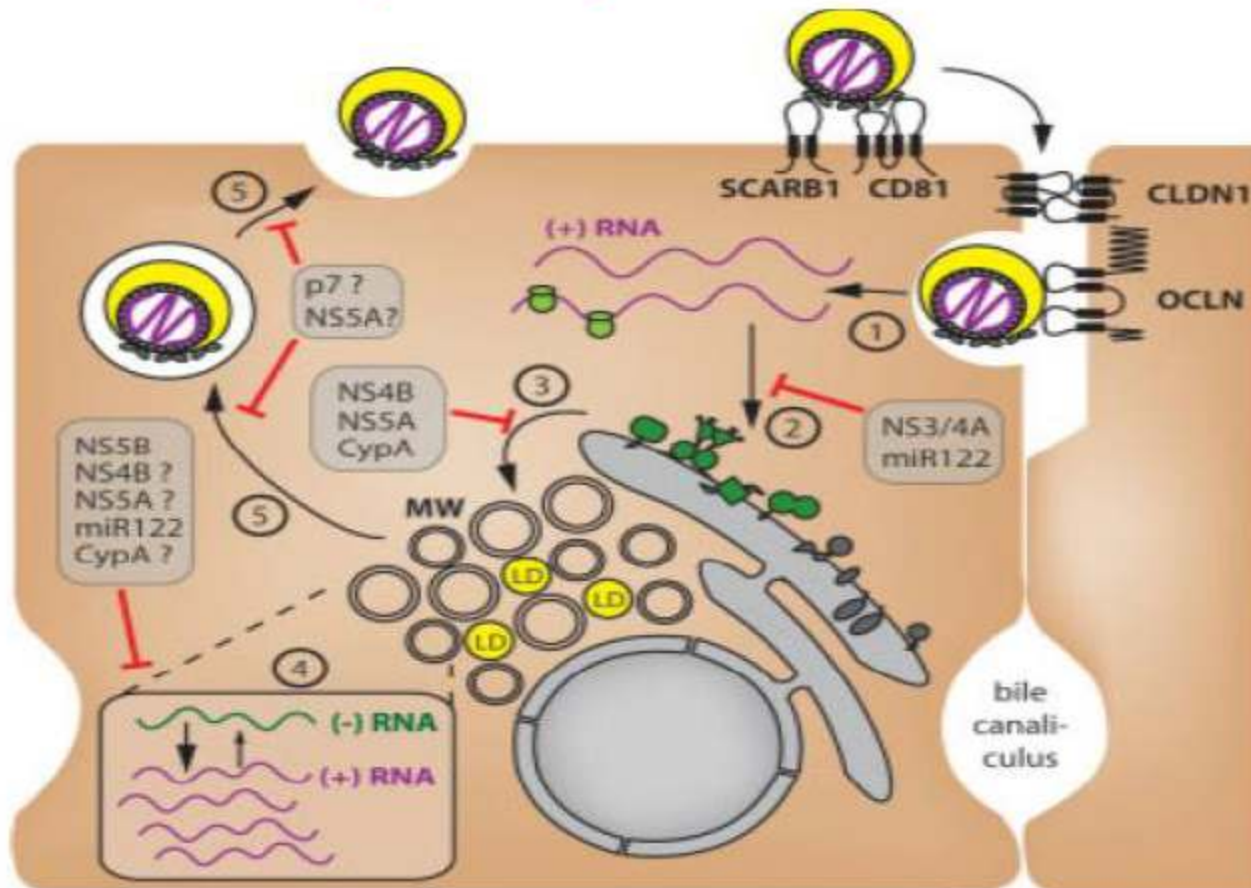
DAA

- İlk terminoloji **STAT-C**
 - Specifically Targeted Antiviral Therapies for Hepatitis C
- İlk kullanıma girenler; birinci jenerasyon NS3/4 serin proteaz inhibitörü
 - 2011'de FDA onayı aldılar
 - **Telaprevir**
 - **Boceprevir**

DAA

- Kombine tedaviye rağmen birinci jenerasyon PI'lerine direnç sorunu
 - İkinci ve üçüncü jenerasyon NS3/4A PI
 - NS5A inhibitörleri
 - NS5B polimeraz inhibitörleri
 - Nükleozid inhibitörler; NI
 - Non-nükleozid inhibitörler; NNI

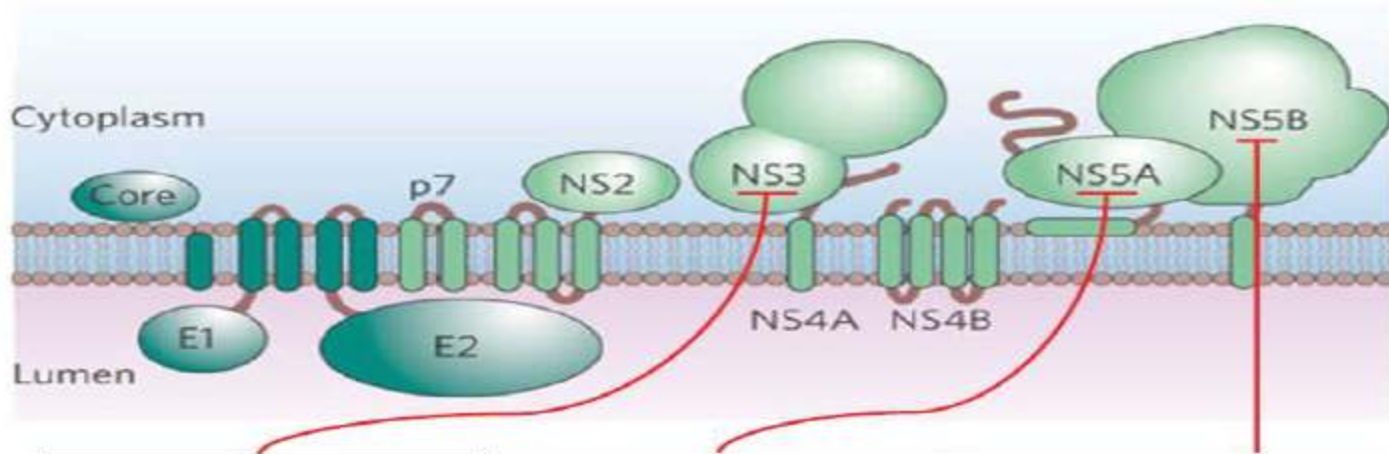
HCV replikasyon basamakları



Rupp D et al. Semin Liver Dis 2014;34:9-21.

NS3/4A gen bölgesi

- NS3; serin proteaz ve helikaz etkisi olan bifonksiyonel bir enzim kodlar.
 - Helikaz viral RNA replikasyonuna destek olur.
 - Proteaz; NS3-4A, NS4A-4B, NS4B-5A, NS5A-5B arası bölünmeleri sağlar.
- NS4A NS3 proteaz enziminin kofaktörüdür. NS3/4A kompleksinin oluşumunu sağlar.



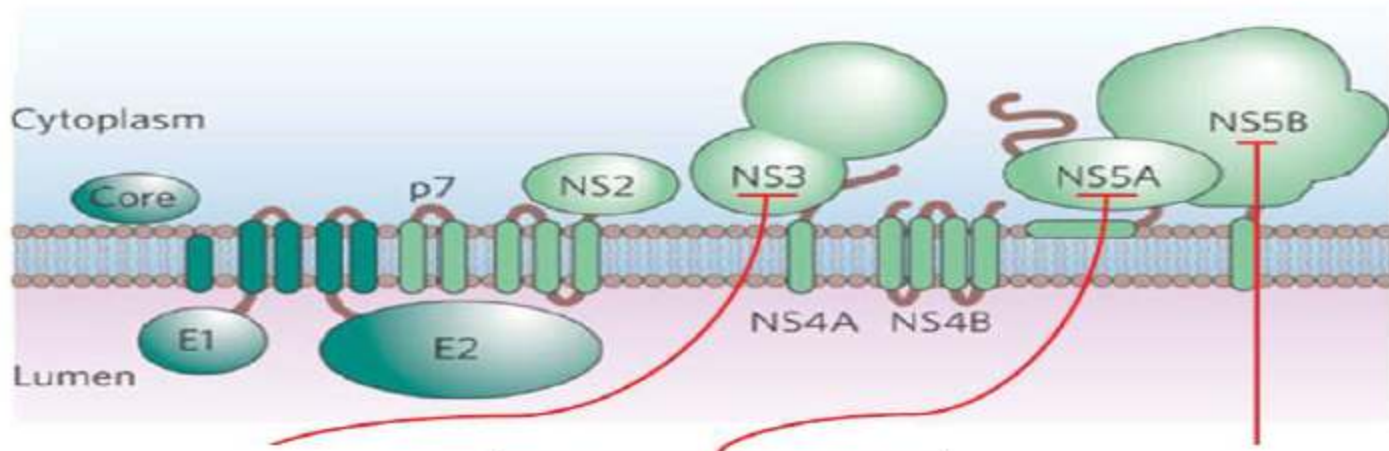
NS3/4A inhibitors (-previr)

- telaprevir*
- boceprevir*
- simeprevir*
- paritaprevir*
- ABT-493[§]
- asunaprevir[§]
- grazoprevir[§]
- vedroprevir[§]
- GS-9857[§]



NS5A gen bölgesi

- Kodladığı proteinin enzimatik aktivitesi yoktur.
- RNA replikasyonunda, membranöz cep oluşumunda ve infeksiyöz virus partikülünün toplanmasında görevlidir.
- Replikasyonda görevli viral faktörler ile konak hücre proteinleri arasında bağlantı kurulmasını sağlar.



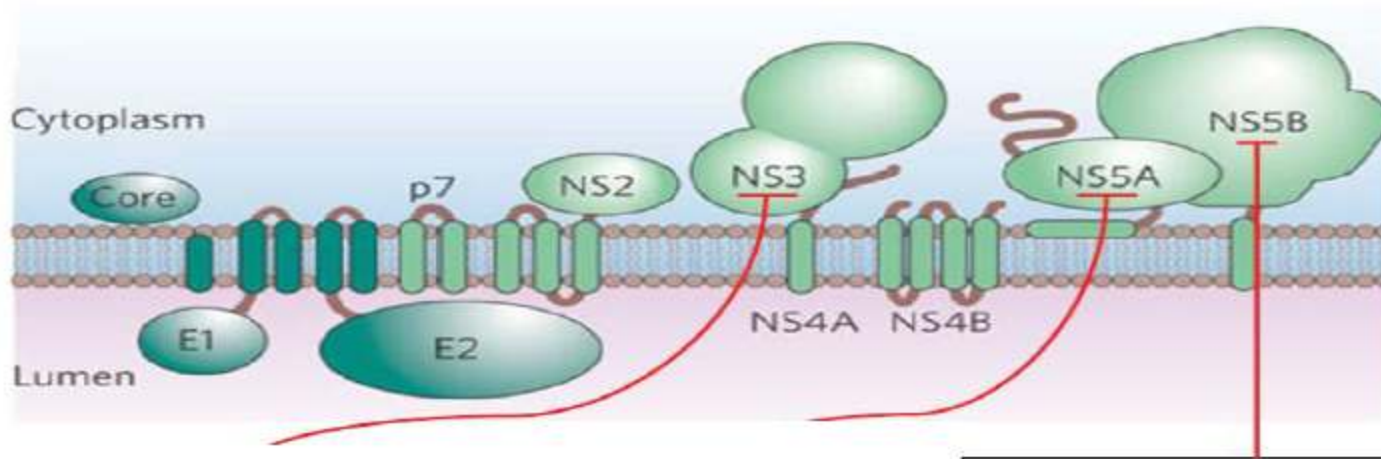
NS5A inhibitors (-asvir)

- ledipasvir*
- ombitasvir*
- daclatasvir[®]
- GS-5816[§]
- ABT-530[§]
- elbasvir[§]
- MK-8408[§]
- JNJ-845[§]



NS5B gen bölgesi

- Kodladığı protein viral RNA genomunun çoğalmasını katalizleyen **RNA bağımlı RNA polimeraz** enzimidir.
 - Nükleozid inhibitörler
 - Uzayan RNA zincirine bağlanarak zincir sonlandırıcı olarak etkilidirler.
 - Nonnükleozid inhibitörler
 - Direkt enzime bağlanıp fonksiyonunu inhibe ederler.



NS5B inhibitors (-buvir)

- sofosbuvir*
- dasabuvir*
- beclabuvir[§]
- GS-9669[§]
- TMC-055[§]
- MK-3682[§]

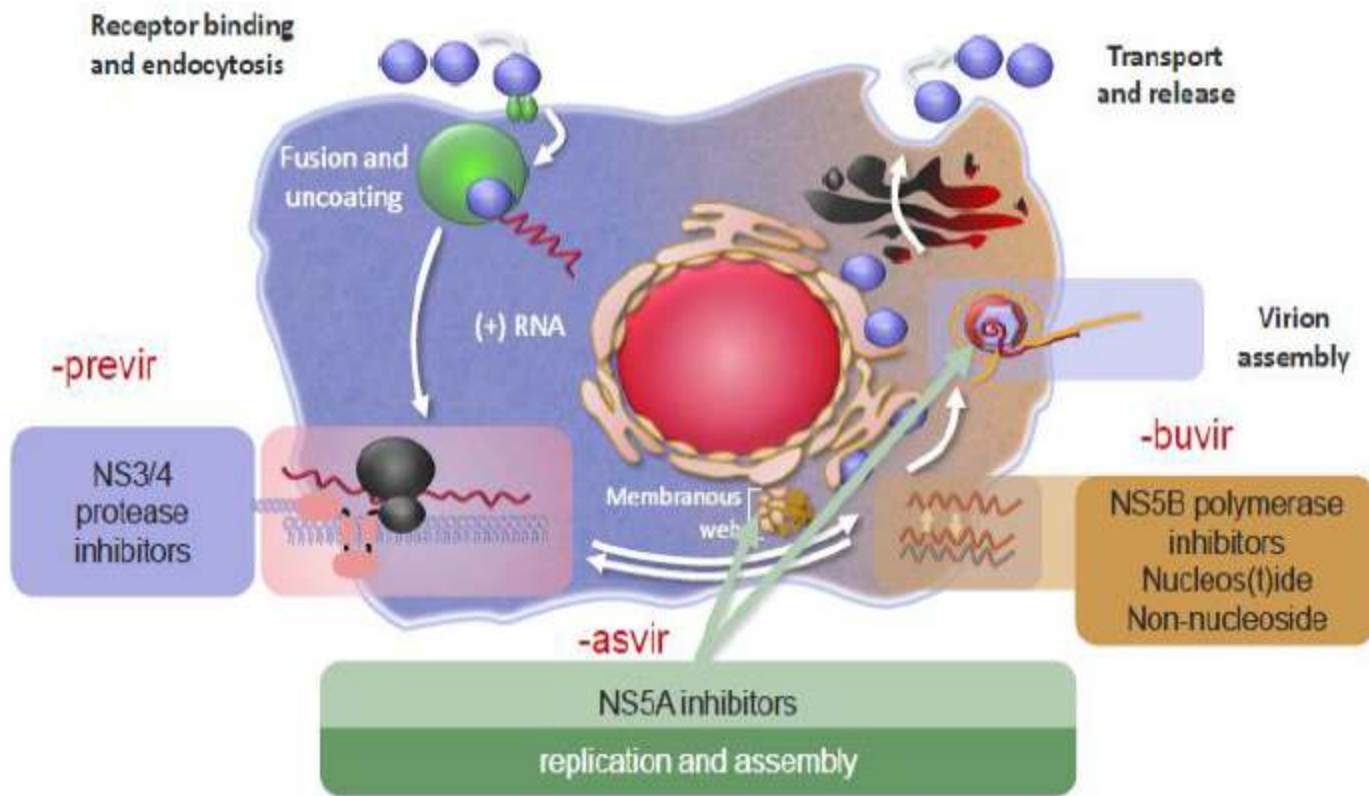


Table 1. Direct acting antivirals.

Drug manufacturer	NS3/4A '-previr'	NS5A '-asvir'	NS5B '-buvir'	
			Nucleos(t)ide analogues	Non-nucleoside inhibitors
Gilead	GS-9857 [§] Vedroprevir [§]	Ledipasvir* GS-5816 [§]	Sofosbuvir*	GS-9669 [§]
Janssen	Simeprevir*	JNJ-845 [§]		TMC-055 [§]
AbbVie	Paritaprevir* ABT-493 [§]	Ombitasvir* ABT-530 [§]		Dasabuvir*
BMS	Asunaprevir [§]	Daclatasvir [§]		Beclabuvir [§]
Merck	Grazoprevir [§]	Elbasvir [§] MK-8408 [§]	MK-3682 [§]	

*US Food and Drug Administration approved.
[§]In clinical trials.

HCV replikasyonunda etkili hücresel proteinler

- Cyclophilin ve miRNA
- HCV replikasyonunda önemli rol oynayan konak faktörleri

Cyclophilin inhibitörleri

- HCV replikasyonunu arttırır.
- Muhtemelen NS5B aktivitesini düzenlemektedir.
- Alisporivir
 - Potent etkili ve direnç gelişim riski yok
 - Pankreatit??

Mikro RNA 122 inhibitörleri

- Konak hücre protein sentezinin negatif düzenleyicisidir.
- Genomun 5' NTR ucuna bağlanarak HCV RNA'nın stabilitesini sağlar, konak endonükleazları ile parçalanmasını engeller.
- Viral RNA ile konak ribozomunun bağlantısını güçlendirerek HCV RNA translasyonunu artırır.

- Replikasyonda oldukça önemli olan miRNA 122'ye bağlanarak fonksiyonunu inhibe eden **miravirsen** son geliştirilen ilaçlardandır.

Rupp D, Bartenschlager R. Semin Liver Dis 2014;34:9-21.