

# İntegraz İnhibitörlerinin Tedavideki Yeri ve Önemi

Dr. Dilara İnan

14.05.2016

EKMUD, Antalya

# HIV Tedavisi

- Mevcut ilaçların majör hedefi:
  - Reverz transkriptaz inhibitörleri (RTI)
    - Nükleozid/nükleotid reverz transkriptaz inhibitörleri (NRTI)
    - Nonnükleozid reverz transkriptaz inhibitörleri (NNRTI)
  - Proteaz inhibitörleri

# HAART dönemi

- Viremiye azalmayı sağlayarak HIV/AIDS mortalitesinde ↓
- CD4 sayısında ↑
- İmmun aktivasyonda ↓
- Lenf nodu yapısında düzenlenme

# HAART sonrası yeni ilaç arayışları; neden?

- Mevcut ilaçların uzun dönem yan etkileri
- HIV latent rezervuarlarının eradikasyonunda başarısızlık
- İlaç direnci gelişimi
- Tedavi başarısızlığı

# Yeni ilaçlar; yeni hedefler

- Viral giriş;
  - CCR5 ve CXCR4, iki majör koreseptörle virüs arasındaki etkileşimin bloke edilmesi.
- İnsan genomuna viral DNA'nın integrasyonu,
- Viral partikülün matürasyonu.

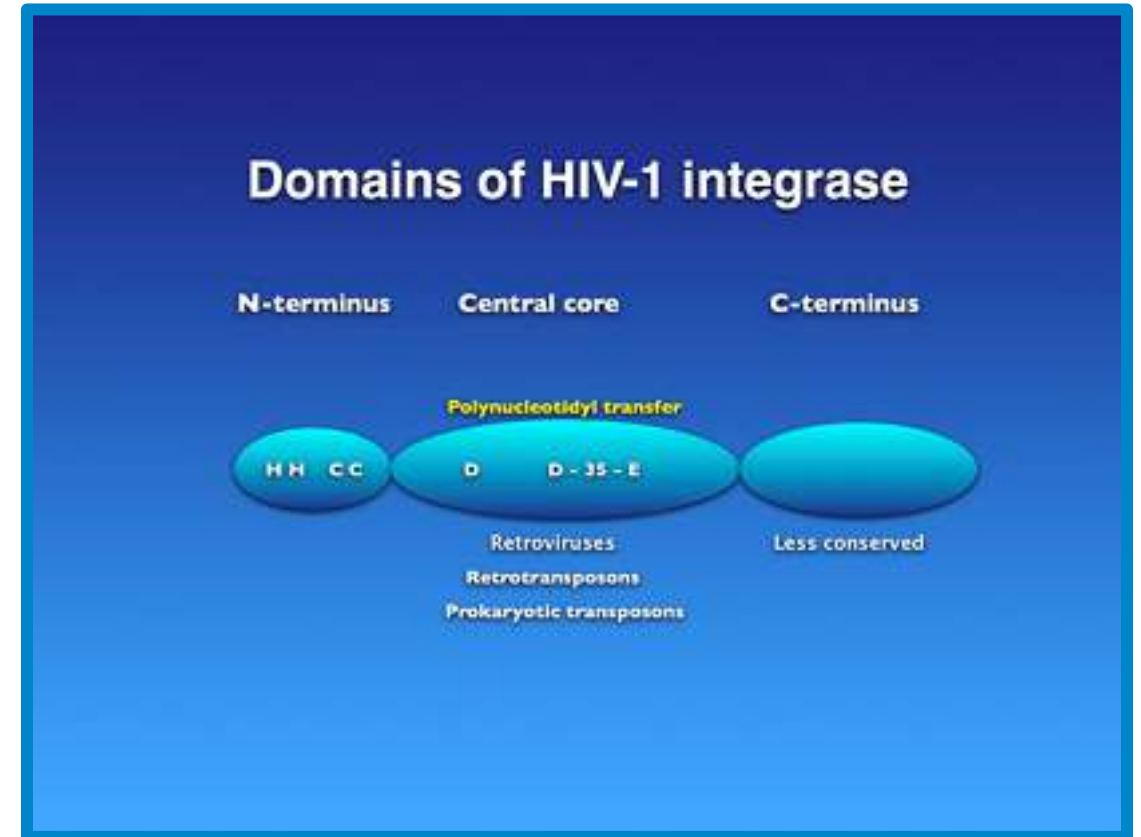
# HIV-1 integraz enzimi

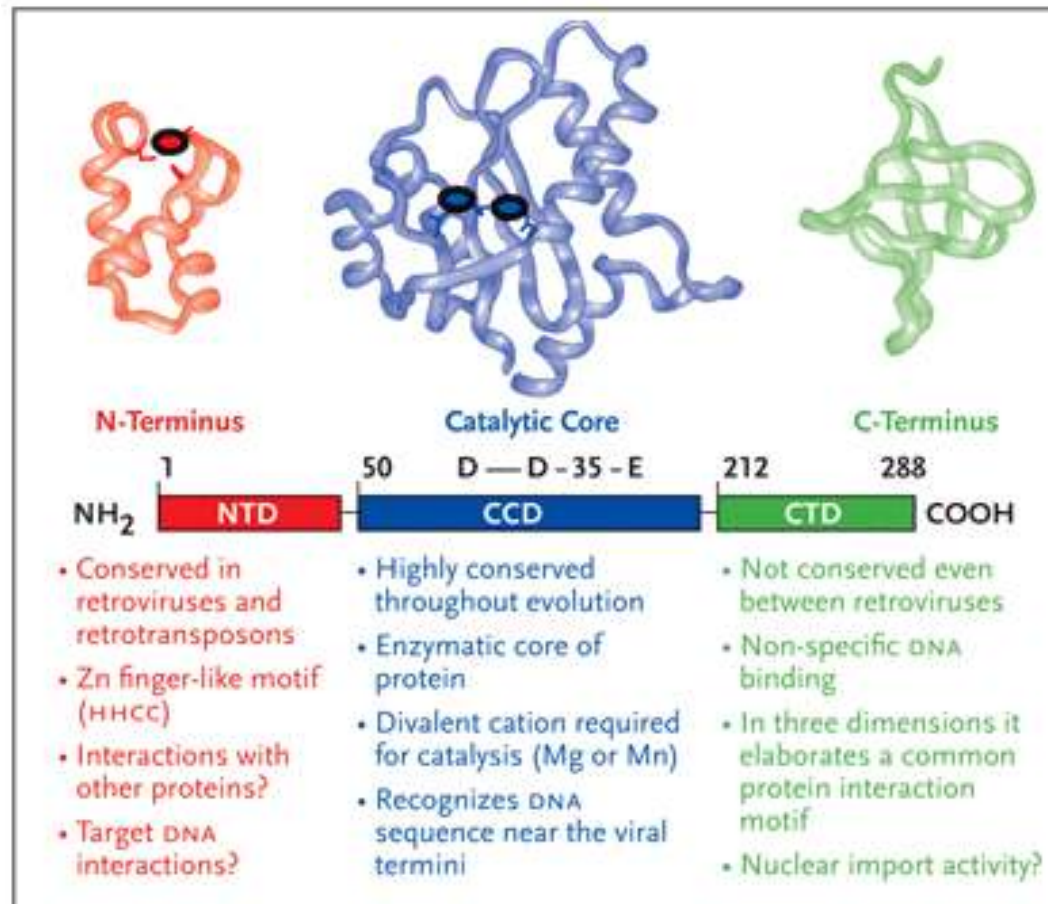
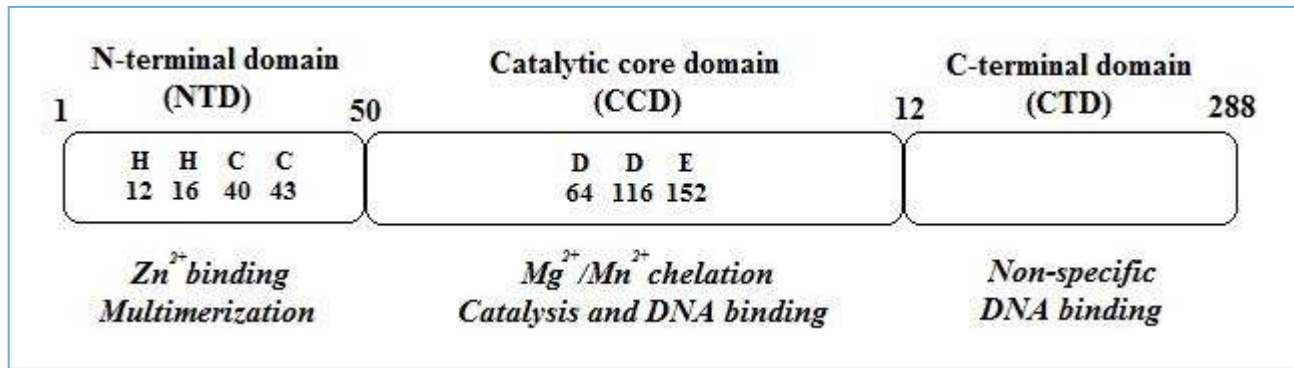
HIV-1 integraz enzimi:

- Reverz transkripsiyonla oluşan viral DNA'nın, konak hücre genomik DNA'sına özgün ve etkin bir şekilde yapışmasını katalize etmek için gerekli olan viral bir enzim

# Üç yapısal ve fonksiyonel etkinlik bölgesinden oluşmakta

- C-terminal domain
- Catalytic core domain
- N-terminal domain

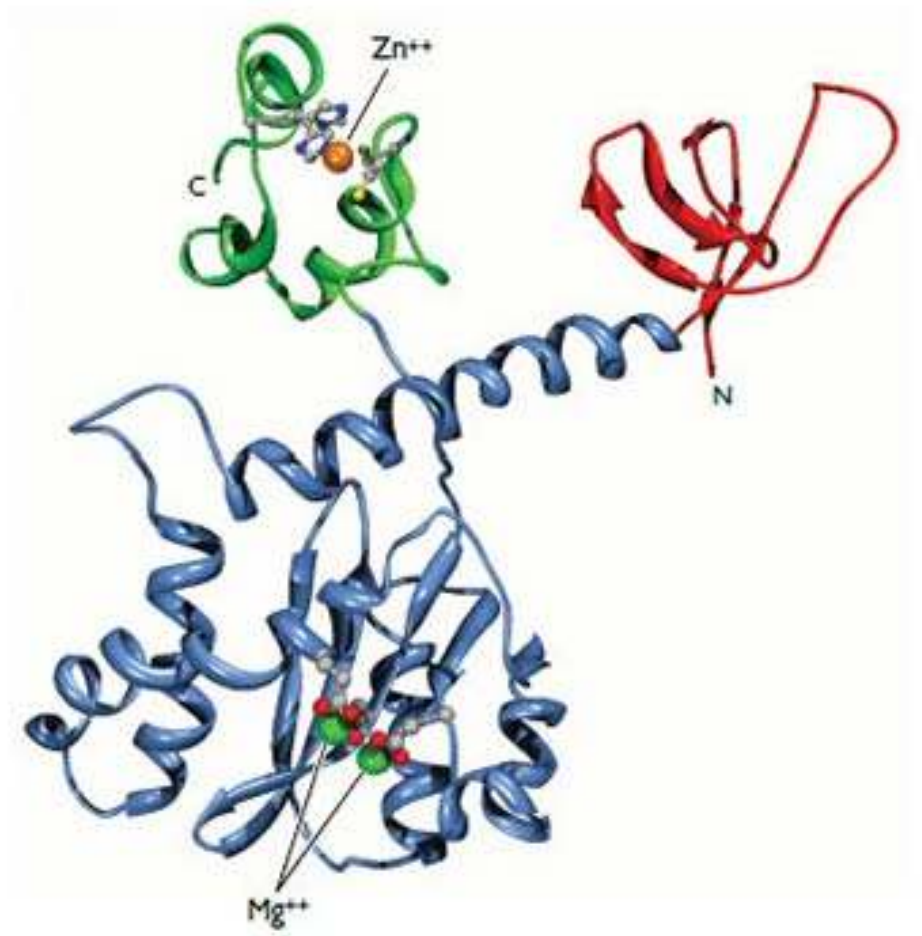
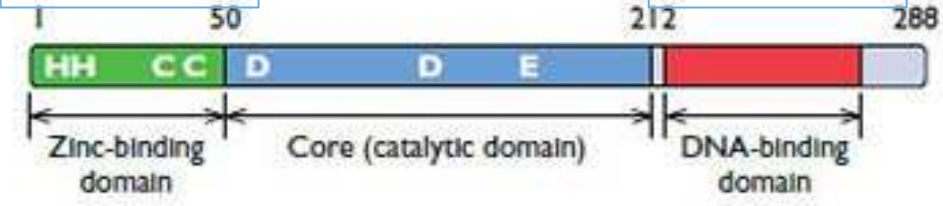






N-terminal

C-terminal

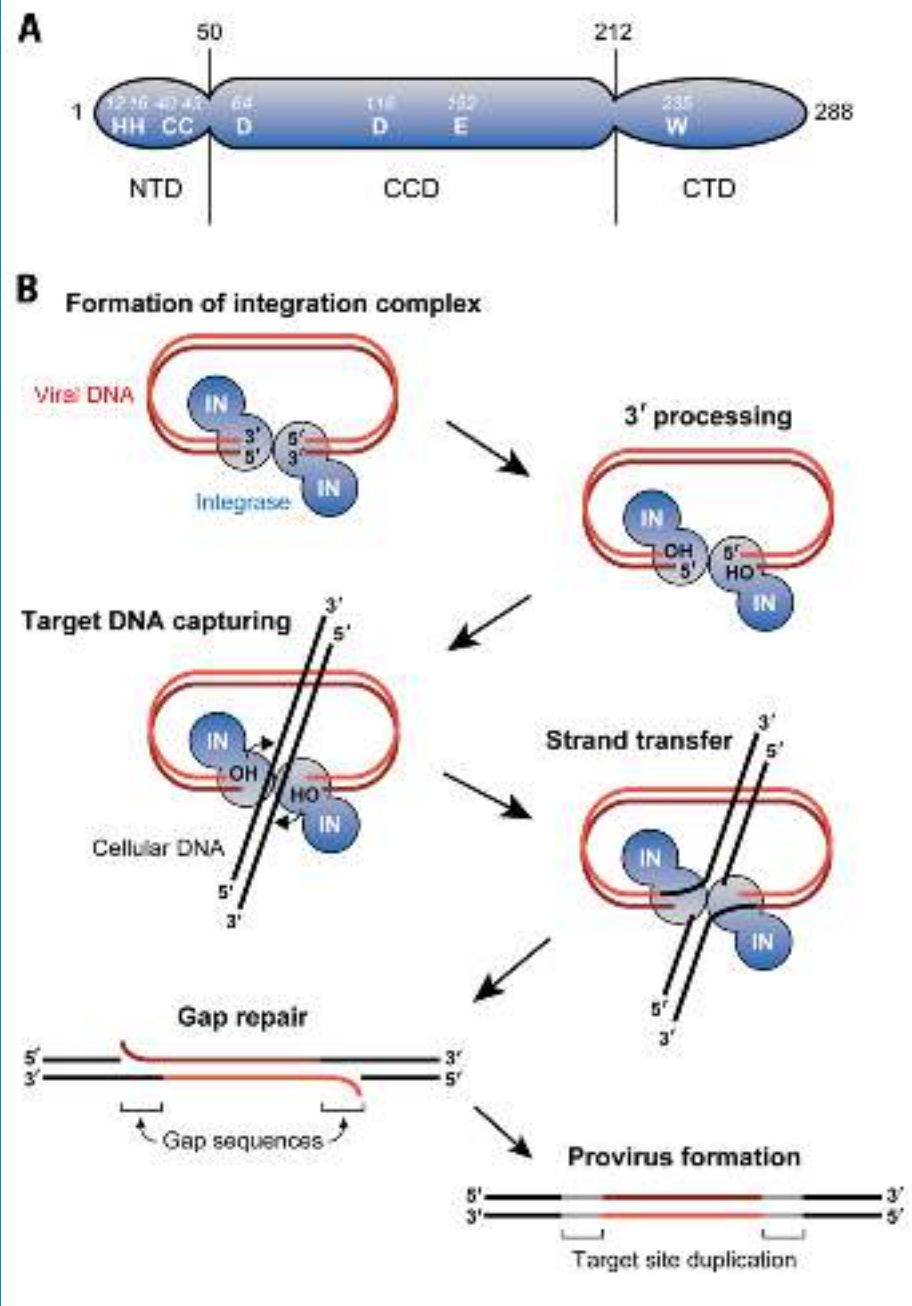


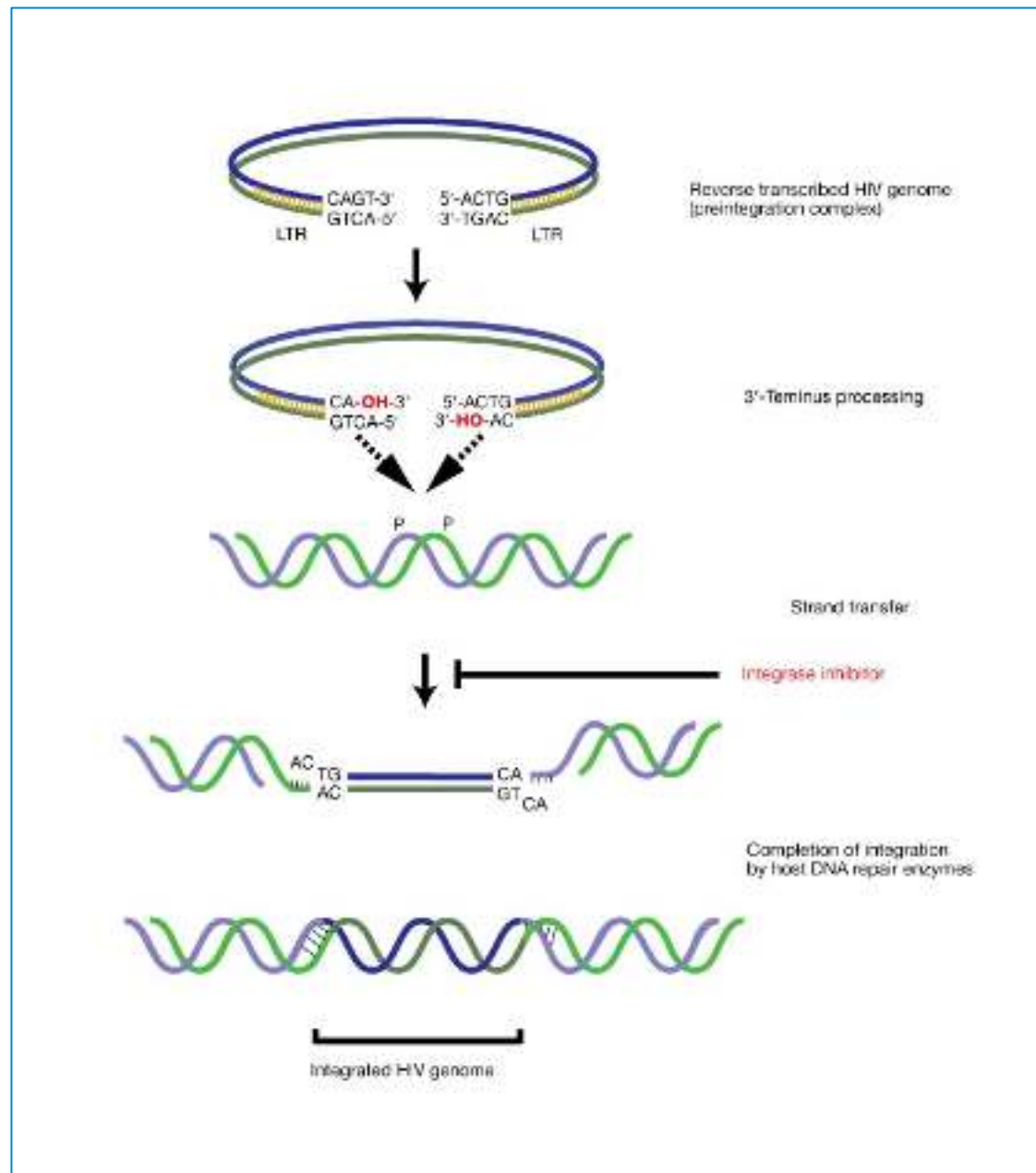
# İntegrasyon

- İntegrasyon, viral rezervuarlar yoluyla HIV infeksiyonunun persistansı için gereklidir
- Viral RNA'nın reverz transkripsiyonundan sonra çift sarmallı HIV DNA oluşur
- Nükleusa taşınır
- Konak hücre DNA'sına integre olmak için;
  - Integraz, HIV DNA'nın her bir ucunda bulunan long terminal repeat (LTR) adı verilen bölgesinde toplanır
  - Oluşan bu spesifik komplekse "preintegration complex" (PIC) adı verilir

# İntegrasyon

- İntegraz enzimi PIC bağlamında integrasyon için gerekli iki reaksiyonu katalize eder
  - Viral DNA'nın her bir ucundan terminal 3' dinükleotidi çıkaran 3' sonlandırma reaksiyonu ve,
  - Viral DNA ve konak DNA'sı arasında kovalen bağla sonuçlanan strand transfer reaksiyonu
    - İntegre olmuş viral DNA'ya proviral DNA (provirüs) adı verilir, yeni virüs sentezi için kalıp görevi görür





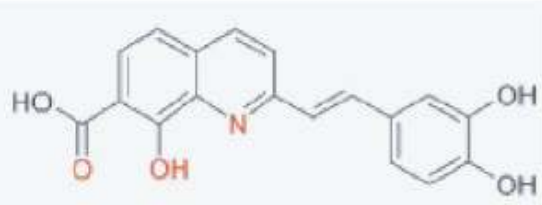
# İntegraz inhibitörlerinin geliştirilmesi

- Geliştirilen ilk integras inhibitörlerinin prototipi diketo asit yapıları
- Takip eden integras inhibitör ilaç keşifleri bu diketo asit yapılarından köken almıştır
- Günümüzde klinik kullanımı olan tüm integras inhibitörleri RAL, EVG ve DTG ilk diketo asit iskelesinin bioisosterleridir.

# Etki mekanizmaları

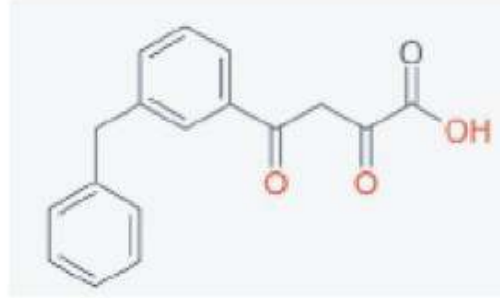
- Hedeflerine göre sınıflandırılırlar:
  - Hem 3' sonlandırma reaksiyonuna hem strand transfer reaksiyonuna
    - Aslında 3' reaksiyonuna çok fazla etkileri yok/minimal
  - Sadece strand transfer reaksiyonuna
    - Strand transfer reaksiyonunu inhibe ederler
- Bu moleküller integraz inhibitörleri (INIs) olarak anılsalar da aslında, daha spesifik olarak integraz strand transfer inhibitörleri (InSTIs) olarak onların farklı etki mekanizmalarını açıklayacak şekilde adlandırılmaktadırlar

Styrylquinoline

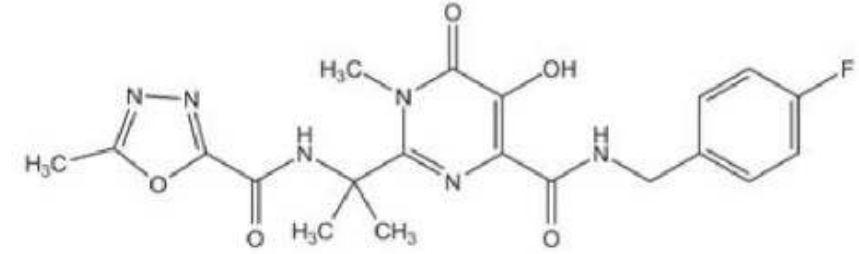


Sadece 3' sonlandırma reaksiyonunu inhibe eder

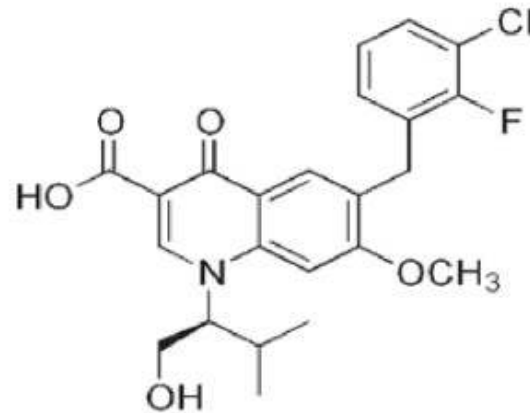
Beta-dicetonik acid



Raltegravir (MK-0518)

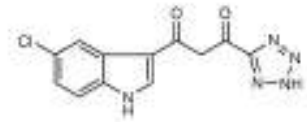


Elvitegravir (JTK-303)

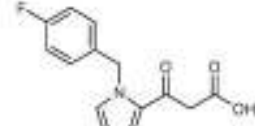




Her iki reaksiyonu da inhibe eder

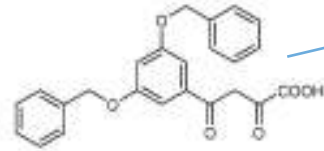


5-CITEP

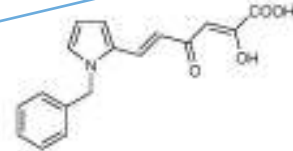


L-731,986

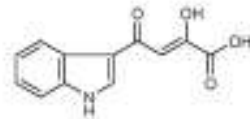
Sadece strand transfer reaksiyonunu inhibe eder



L-708,906

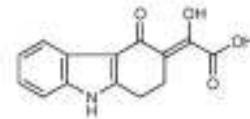


RDS 1090



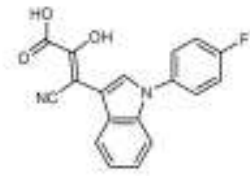
1

3-Hydroxy-1-(1H-indol-3-yl)pent-2-ene-1,4-dione



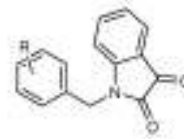
2

Hydroxy(4-oxo-1,2,4,9-tetrahydro-3H-carbazol-3-ylidene)ethanoic acid



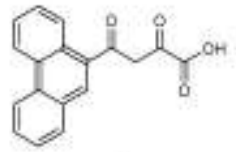
3

(Z)-3-cyano-3-(1-(4-fluorophenyl)-1H-indol-3-yl)-2-hydroxyprop-2-enoic acid



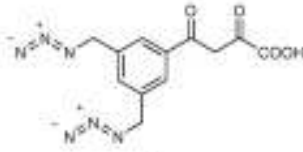
4

Substituted 1-benzyl-1H-indole-2,3-dione



5

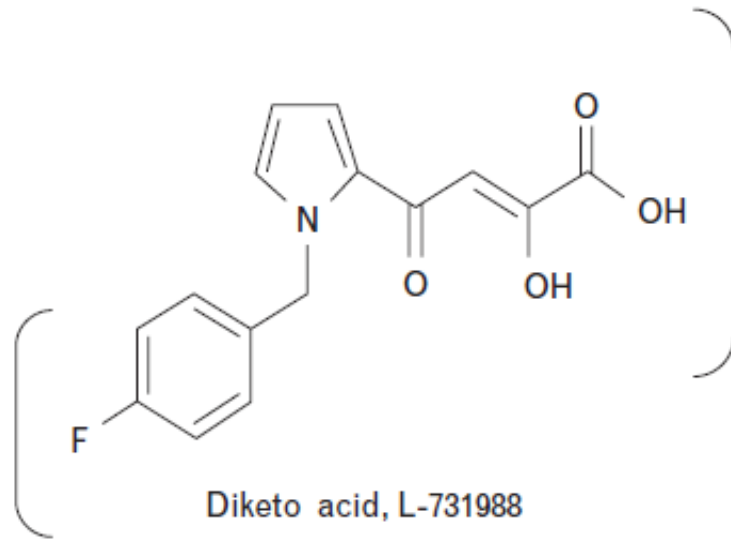
2,4-dioxo-4-(phenanthren-9-yl)butanoic acid



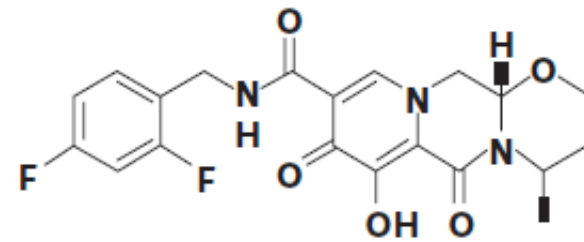
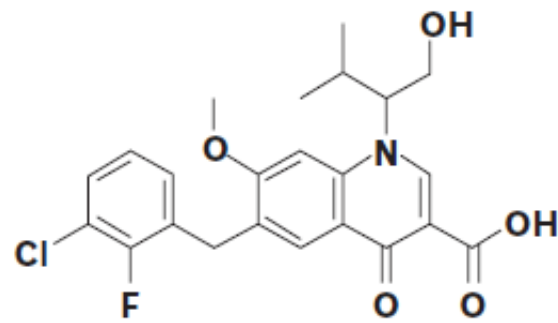
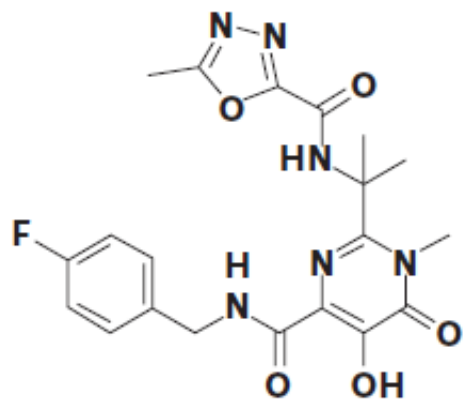
6

1,1'-[5-(3-carboxy-3-oxopropanoyl)benzene-1,3-diyl]dimethanediyl(dibenzotriaza-1,2-dien-2-ylid)

Hydrophobic  
DNA and protein



Metal binding

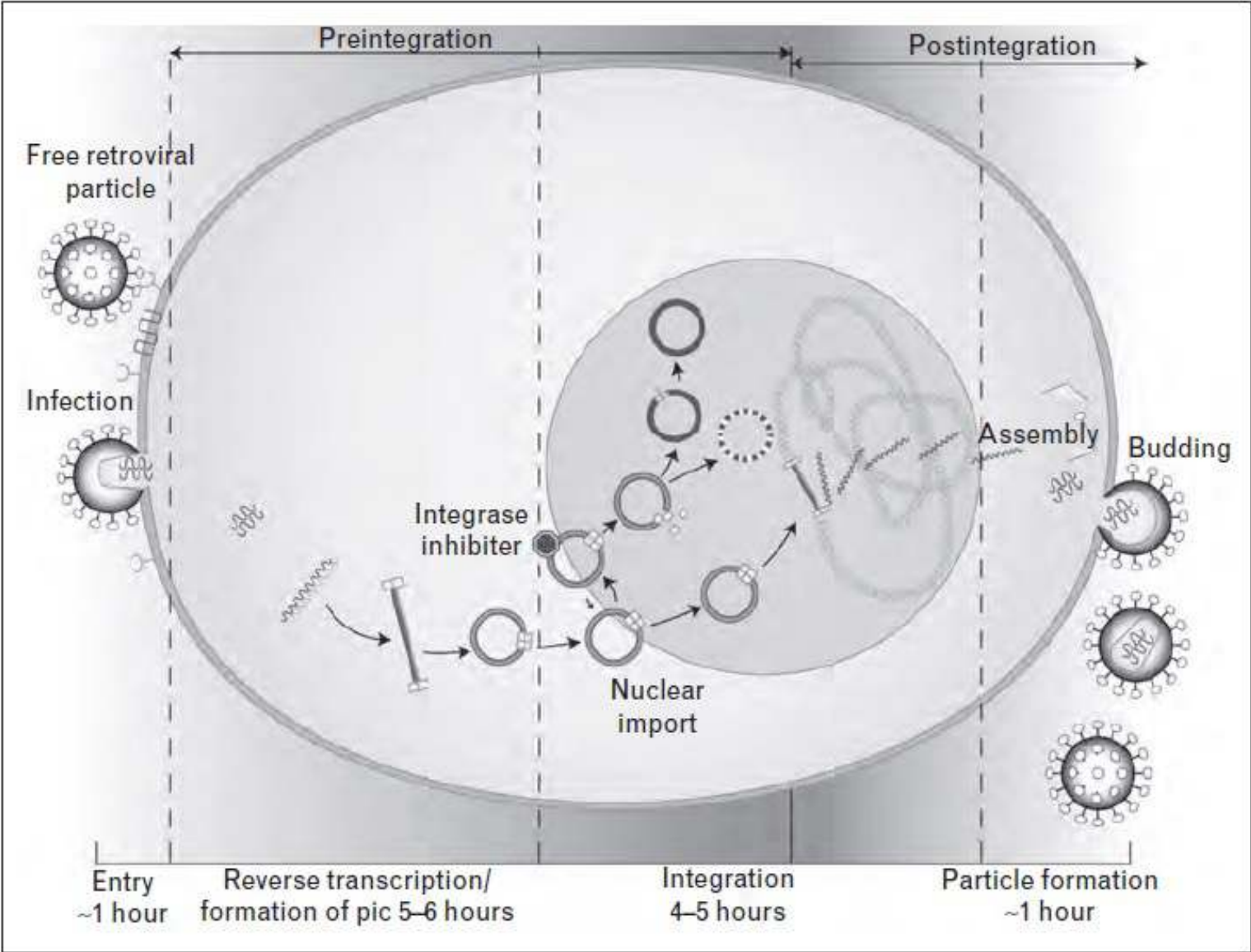


# Etki mekanizmaları

- Bi-fonksiyonel integraz inhibitörleri
  - Hem konak hem virüs DNA bağlanma noktalarına etki eder
- InSTI'leri
  - Selektif olarak sadece hedef virüs DNA'sına bağlanırlar
  - Daha da önemlisi integraz aktif bölgesinin yapısını tanır

# Etki mekanizmaları

- InSTI'leri viral PIC'ine reverz transkripsiyon işlemi tamamlandıktan sonra bağlanır
- Reverz transkripsiyonun tamamlanmasından viral DNA metabolize edilinceye dek geçen süre HIV'in tüm replikasyon siklusunun sınırlı bir periyodunda tanımlanır
- Bu nedenle InSTI'ler infeksiyonu etkin bir şekilde inhibe edecek bir süre bulunmaya ihtiyaç duyarlar
- Hücre kültürlerinde, reverz transkripsiyon ve integrasyon infeksiyondan sonra 6-12 saatte tamamlanır
- RAL, infeksiyondan 18 saat sonrasına kadar infeksiyonu etkin bir şekilde inhibe eder



# Klinik etkileri

- HIV infeksiyonunu inhibisyonları irreversibl,
  - PI aksine replikasyonun inhibisyonu için sürekli bulunmaları gerekmiyor
- İntegraz enzimine sadece viral DNA ile kompleks oluşturmuşken bağlanıyorlar,
  - Viral DNA metabolize edilinceye kadar gerekliler

# Raltegravir

- 2007'de FDA onayı almıştır
- İntegrasyonu strand transfer basamağında inhibe eder
- RAL varlığında, PIC konak DNA'sına bağlanamaz
- İntegrasyon için yetersiz olan provirüs insan DNA tamir mekanizmalarıyla onarılmaya çalışılır ve inaktif kalır
- Yemeklerden bağımsız alınır
- İshal, bulantı ve baş ağrısı en sık görülen yan etkileridir

# Elvitegravir

- 2012'de FDA onayı almıştır
- İntegrasyonu strand transfer basamağında inhibe eder
- Elvitegravir varlığında, LTR DNA segmenti hücre içinde birikir, verimsiz bir integrasyon olur
- 150 mg elvitegravir, 150 mg cobicistat, 200 mg emtricitabine ve 300 mg tenofovir disoproxil fumarate içeren tek tablet halinde bulunmaktadır
- Tok karına alınması önerilir
- Bulantı, ishal yapabilir



# Dolutegravir

- İkinci jenerasyon InSTI
- 2013'de FDA onayı almıştır
- İntegrasyonu strand transfer basamağında inhibe eder
- Aç veya tok alınabilir
- Uykusuzluk, baş ağrısı yapabilir

# InSTI sınıf içi özellikler

## Viral replikasyona etki

- Tümü çok etkili

## Genetik bariyer

- RAL ve EVG düşük genetik bariyer
- DTG yüksek genetik bariyer

## Çapraz direnç

- RAL ve EVG çapraz direnç var
- DTG çapraz direnç sınırlı

## Toksisite

- Tümü sınırlı

## İlaç etkileşimleri

- RAL ile yok/sınırlı
- DTG ile sınırlı
- EVG ile c nedenli olabilir

# Sonuç

- InSTI'leri, antiretroviral tedavide farklı etki mekanizmaları ve seçilmiş özellikleri nedeniyle çok önemli bir grup
- Bu nedenle günümüz rehberlerinde ilk seçenek tedavide yerlerini almış durumdadır
- Sınıf içi bazı farklılıkları hangi InSTI sorusuna cevap oluşturacaktır