



KLİMİK

TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ

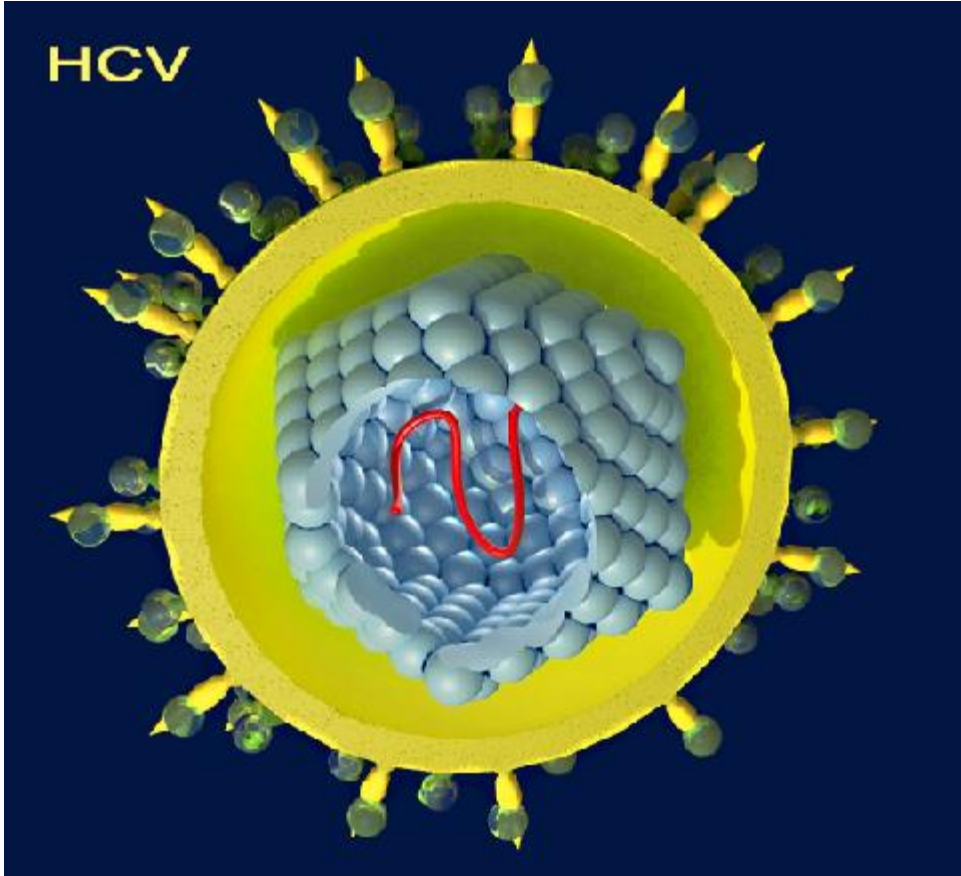


 VHÇG

HEPATİT C VİRUSUNA KARŞI DOĞRUDAN ETKİLİ ANTİVİRAL İLAÇLARIN ETKİ MEKANİZMASI



Dr. Neşe DEMİRTÜRK
Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD,
Afyonkarahisar, 2015.

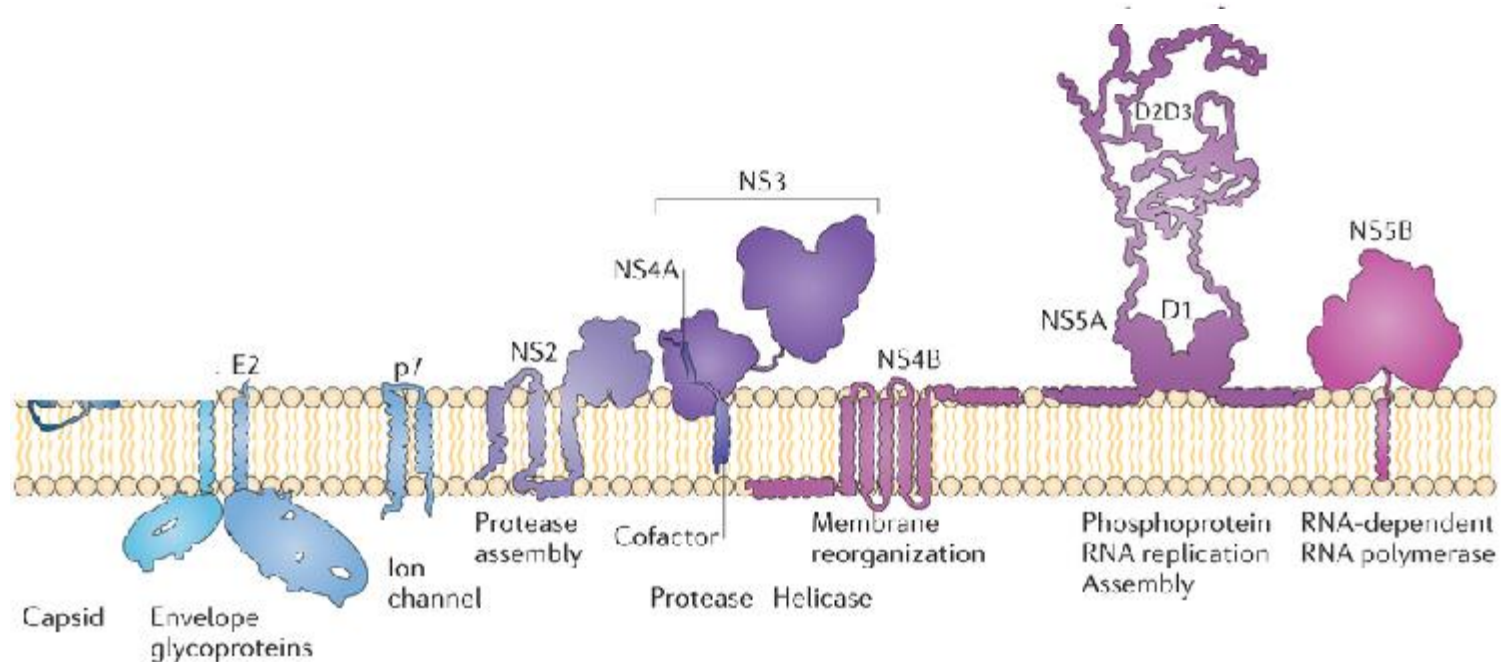
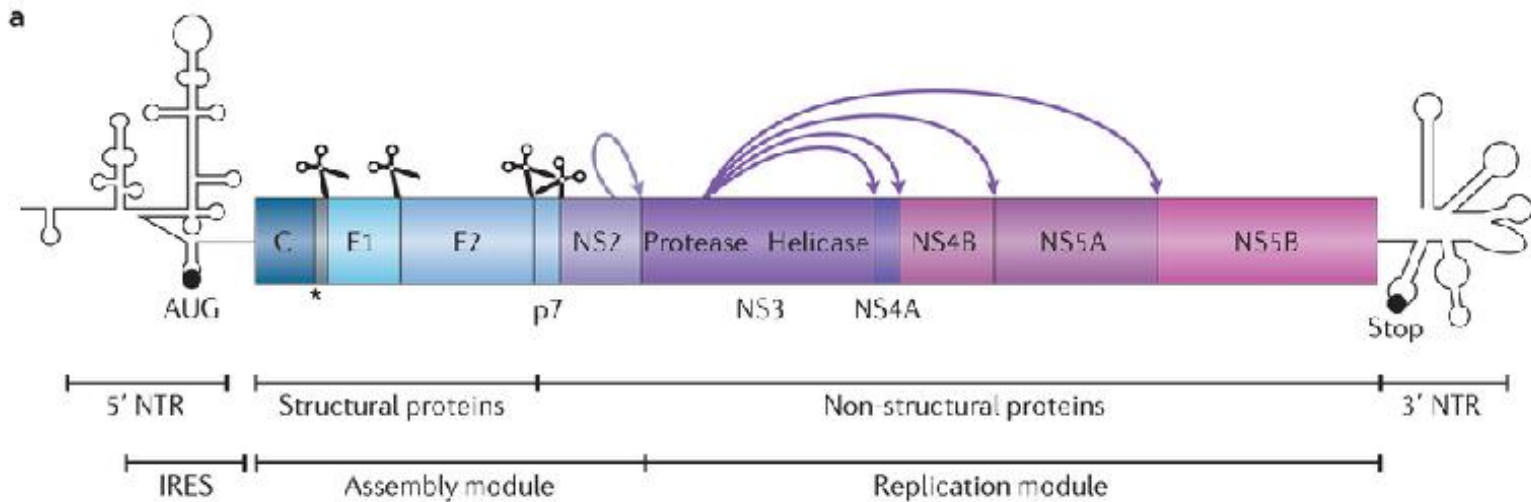


- *Flaviviridae* ailesinde
- *Hepacivirus* genusunda
- Zarflı
- Genomu tek sarmallı ve pozitif polariteli RNA içeriyor

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

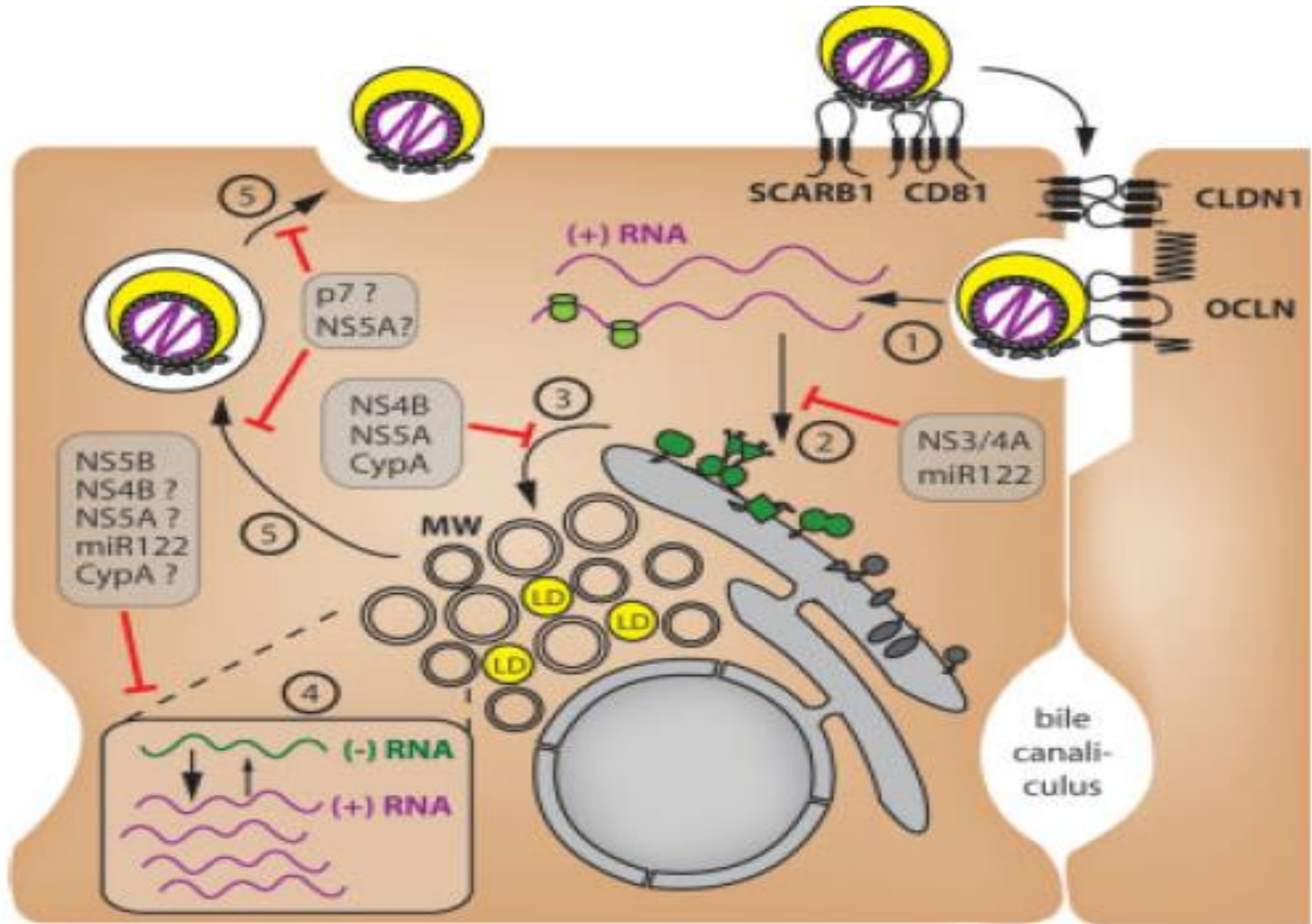
- İlk terminoloji **STAT-C**
 - Specifically Targeted Antiviral Therapies for Hepatitis C
- İlk kullanıma girenler; birinci jenerasyon NS3/4 serin proteaz inhibitörü
 - 2011'de FDA onayı aldılar
 - **Telaprevir**
 - **Boceprevir**

Çakaloğlu Y. ANKEM Derg 2012; 26:135-143.

DAA

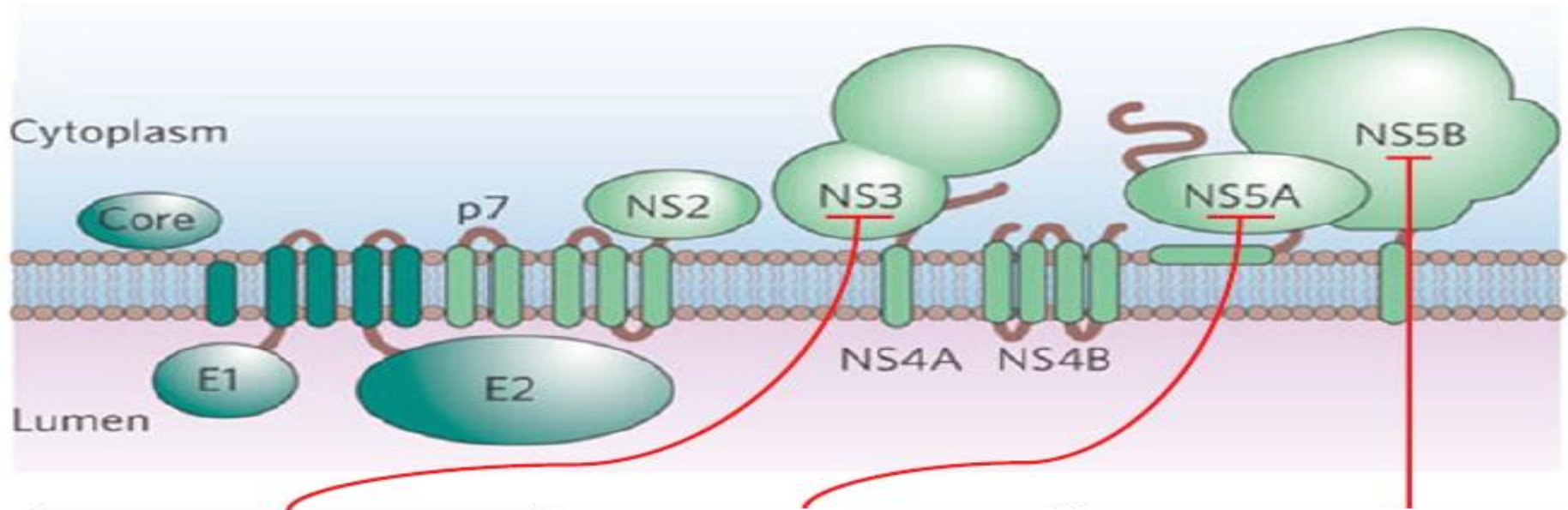
- Kombine tedaviye rağmen birinci jenerasyon PI'lerine direnç sorunu
 - İkinci ve üçüncü jenerasyon NS3/4A PI
 - NS5A inhibitörleri
 - NS5B polimeraz inhibitörleri
 - Nükleozid inhibitörler; NI
 - Non-nükleozid inhibitörler; NNI

HCV replikasyon basamakları



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.



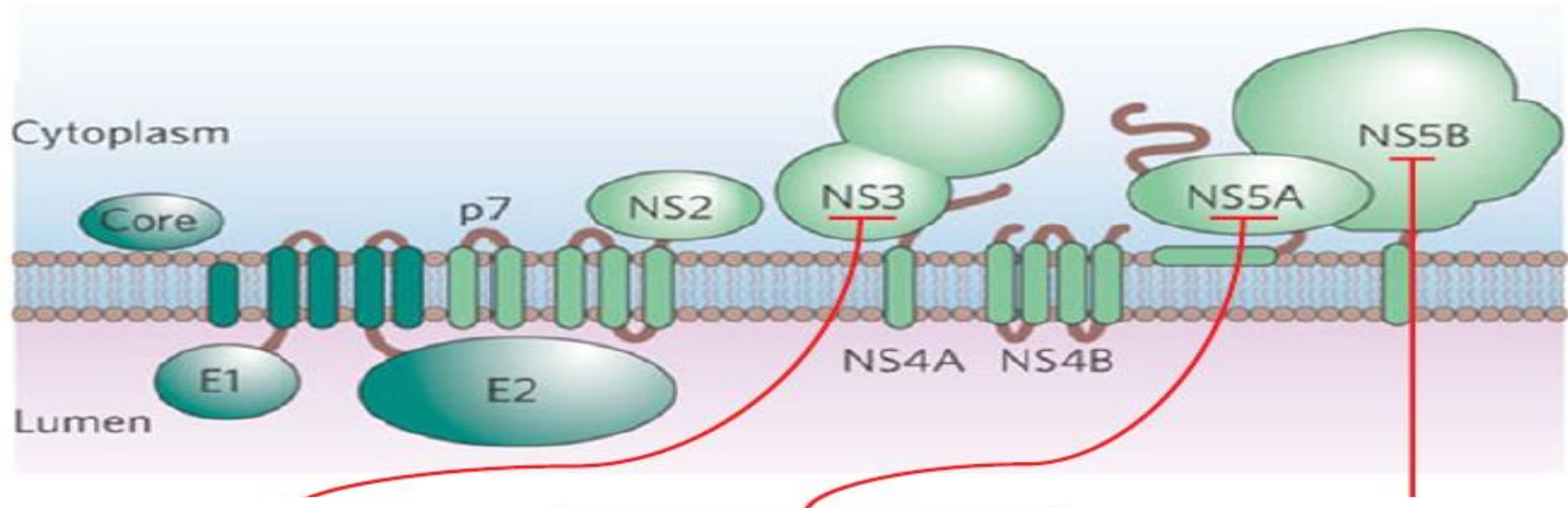
NS3/4A inhibitors (-previr)

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



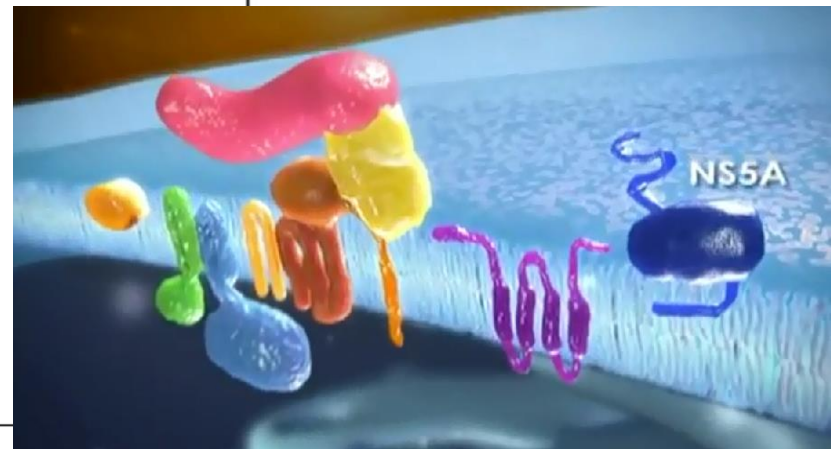
NS5A gen bölgesi

- 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.



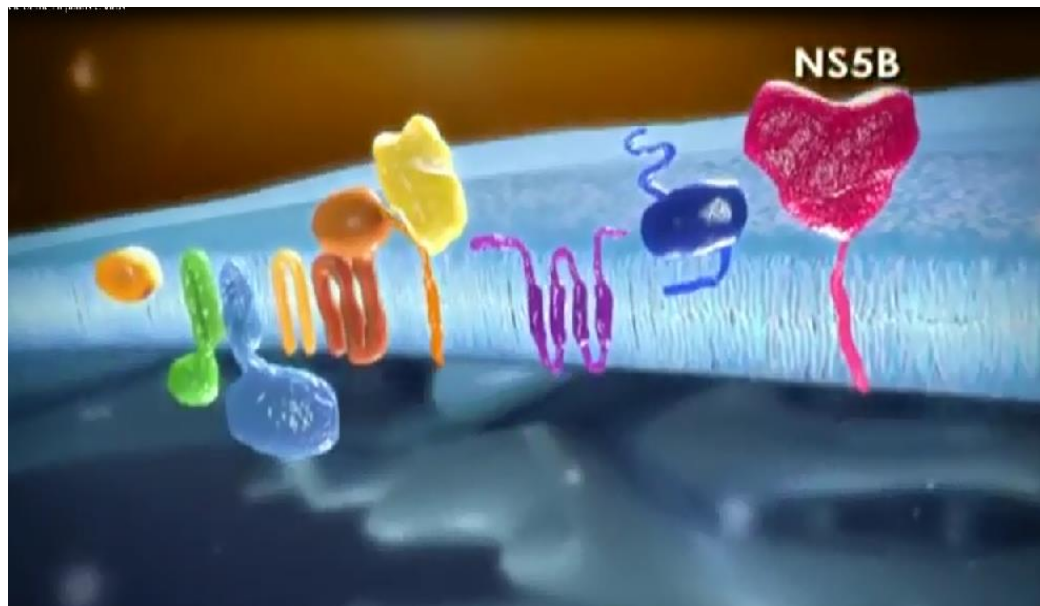
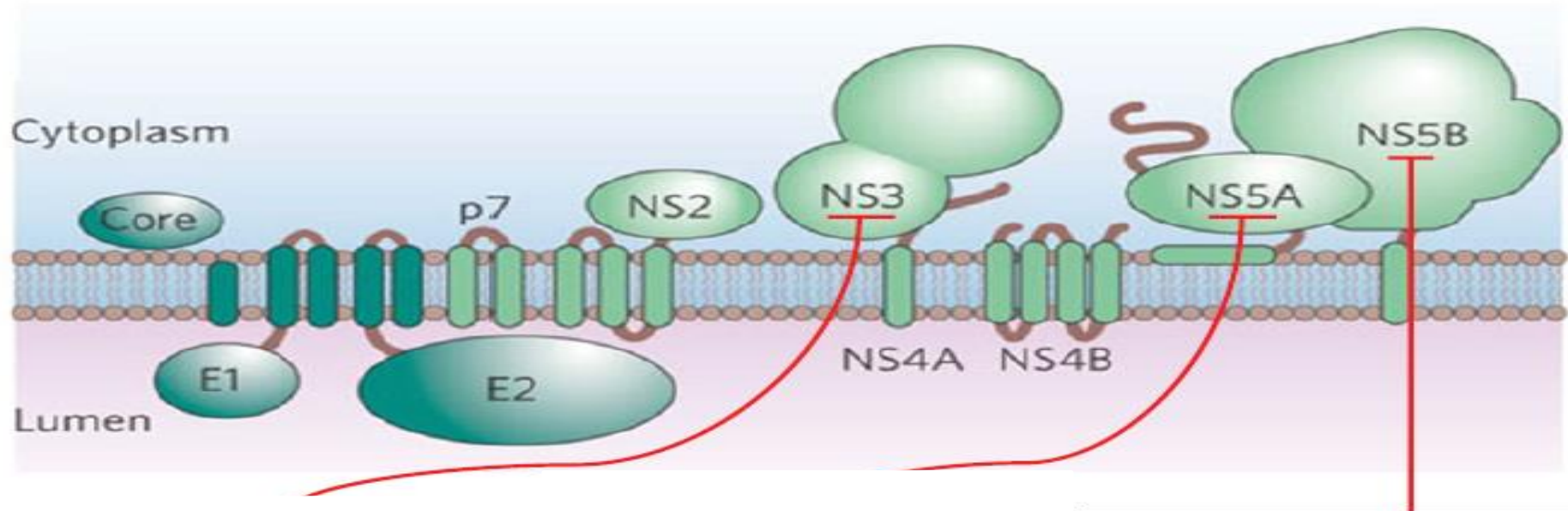
NS5A inhibitors (-asvir)

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



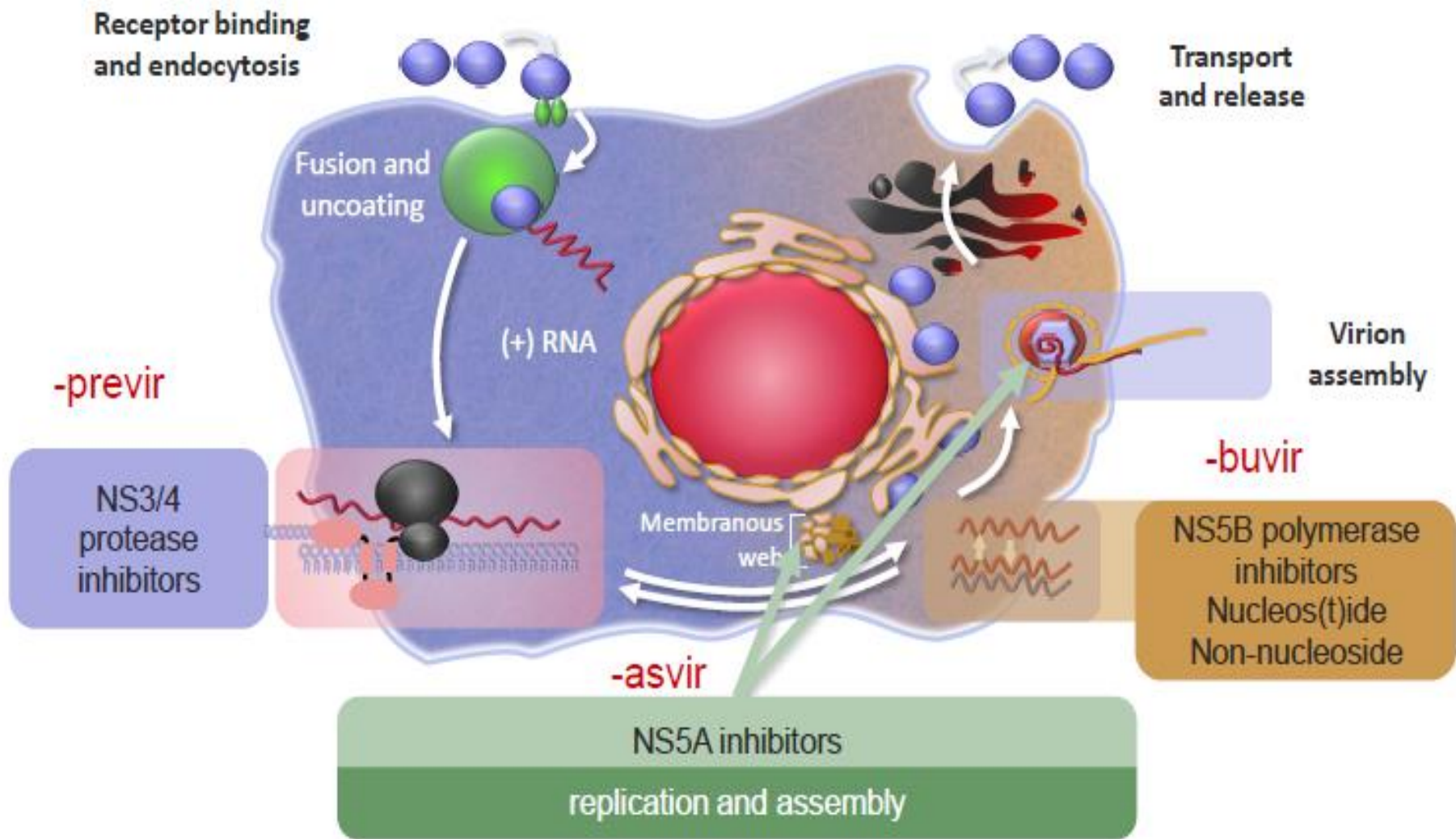
NS5B gen bölgesi

- 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\$



Receptor binding and endocytosis

Transport and release

Fusion and uncoating

(+) RNA

Membranous web

Virion assembly

-previr

NS3/4 protease inhibitors

-asvir

NS5A inhibitors
replication and assembly

-buvir

NS5B polymerase inhibitors
Nucleos(t)ide
Non-nucleoside

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??

Lange CM et al. EMBO Molecular Medicine 2014; 6 (1): 4-15.

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.



TEŞEKKÜR EDERİM