

SYNTHESIS

IL FARMACO E LA SUA CHIMICA

5

*Direttore*

**Antonio CARTA**  
Università di Sassari

*Comitato scientifico*

**Daniela BARLOCCO**  
Università degli studi di Milano

**Elisabetta GAVINI**  
Università degli studi di Sassari

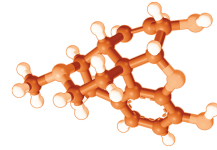
**Sabrina PRICL**  
Università degli studi di Trieste

**Gabriele MURINEDDU**  
Università degli studi di Sassari

**Alessandra PEANA**  
Università degli studi di Sassari

## SYNTHESIS

### IL FARMACO E LA SUA CHIMICA



La morfina è stata inventata per permettere ai medici di dormire tranquilli.

Sacha GUITRY

La collana nasce con una vocazione interdisciplinare: pur essendo il farmaco il suo fulcro e la Chimica Farmaceutica la disciplina principale di riferimento, gli argomenti trattati spaziano trasversalmente, coinvolgendo altre fondamentali materie quali la Tecnica Farmaceutica, la Farmacologia, la Bioinformatica e la Biochimica che contribuiscono attivamente al raggiungimento dell'obiettivo. Nell'intento di coadiuvare i tre principali aspetti di una disciplina scientifica: divulgazione, didattica e approfondimento scientifico, la collana accoglie volumi che documentano tali aspetti. In particolare, ospita sia monografie che raccolte di argomenti indirizzati a studenti, colleghi e a un più vasto pubblico, sino ad arrivare a testi rivolti a dottorandi e specializzandi.



*Vai al contenuto multimediale*

Antonio Carta  
Gabriele Murineddu  
Gerard Aimè Pinna

## **I farmaci antivirali**

Dalla progettazione all'impiego terapeutico





Aracne editrice

[www.aracneeditrice.it](http://www.aracneeditrice.it)  
[info@aracneeditrice.it](mailto:info@aracneeditrice.it)

Copyright © MMXVII  
Gioacchino Onorati editore S.r.l. – unipersonale

[www.gioacchinoonoratieditore.it](http://www.gioacchinoonoratieditore.it)  
[info@gioacchinoonoratieditore.it](mailto:info@gioacchinoonoratieditore.it)

via Vittorio Veneto, 20  
00020 Canterano (RM)  
(06) 45551463

ISBN 978-88-255-0694-5

*I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica,  
di riproduzione e di adattamento anche parziale,  
con qualsiasi mezzo, sono riservati per tutti i Paesi.*

*Non sono assolutamente consentite le fotocopie  
senza il permesso scritto dell'Editore.*

I edizione: ottobre 2017

# Indice

## 9 *Introduzione*

### Parte I DNA virus

#### 17 *Capitolo I* *Gli Herpes virus*

1.1. Replicazione degli herpesvirus, 17 – 1.2. Manifestazioni cliniche degli herpesvirus, 18 – 1.3. Chemioterapia antivirale per l'infezione da HSV, 19 – 1.4. Varicella Zoster (VZV), 20 – 1.5. Antimetaboliti nucleosidici aciclici: aciclovir, valaciclovir, famciclovir–penciclovir, 20 – 1.6. Antimetaboliti nucleosidici veri: idoxuridina, trifluridina, vidarabina, 26 – 1.7. Citomegalovirus, 28.

#### 33 *Capitolo II* *Il virus del papilloma (HPV)*

#### 37 *Capitolo III* *Epatite*

3.1. Il virus dell'epatite B (HBV), 37.

### Parte II RNA virus

#### 49 *Capitolo I* *Influenza*

1.1. Bloccanti del canale ionico: adamantini, 51 – 1.2. Inibitori della neuraminidasi (sialidasi), 53 – 1.3. Inibitori del complesso polimerasico del virus dell'influenza, 59 – 1.4. Il virus dell'epatite C (HCV), 61 – 1.5. Infezione da virus respiratorio sinciziale (RSV), 90 – 1.6. Infezione dal virus

Dengue, 90 – 1.7. Infezione dal virus Ebola (EBOV), 103 – 1.8. Infezione dal virus Zika (Zik-V), 107.

### Parte III **Il virus HIV**

#### 115    Capitolo I *AIDS*

1.1. Struttura e caratteristiche dell'HIV, 116 – 1.2. Attivazione dei linfociti B, 116 – 1.3. Trattamento dell'AIDS, 118 – 1.4. Inibitori delle proteasi, 134 – 1.5. Inibitori della integrasi, 156.

### Parte IV **Impiego degli interferoni (IFN) nella terapia antivirale**

#### 163    Capitolo I *La famiglia degli interferoni*

1.1. Interferoni  $\alpha$ , 165 – 1.2. Interferone pegilato, 167 – 1.3. Meccanismo d'azione, 167.



# Introduzione

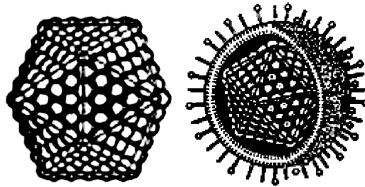
## Generalità

I virus, la singola particella virale completa è chiamata virione, sono dei parassiti endocellulari obbligati che dipendono totalmente dal metabolismo della cellula ospite per compiere il loro ciclo vitale. Le cellule ospiti possono essere sia procariote che eucariote. Sostanzialmente sono costituiti da un acido nucleico rivestito da un involucro proteico, chiamato capside. Durante gli anni '50 del secolo scorso Lwoff ha definito i virus come "semplici entità non cellulari, il cui genoma è un elemento di acido nucleico, DNA o RNA, che si riproducono all'interno della cellula vivente utilizzandone i sistemi enzimatici per dirigere la sintesi di nuove progenie virali che hanno la capacità di infettare altre cellule". Più recentemente, la scoperta di virus giganti ha messo in dubbio questa definizione, non solo acuendo l'antico dubbio se essi siano da considerare viventi o meno, ma addirittura aprendo una vivace discussione sulla loro classificazione. Le morfologie dei virus sono tali da poter introdurre l'acido nucleico all'interno della cellula ospite, al fine di esplicitare le funzioni necessarie per la replicazione. Per far ciò il capside deve, da una parte proteggere l'acido nucleico dalla degradazione degli agenti denaturanti presenti nell'ambiente extracellulare, e dall'altra consentire "l'ancoraggio" del virione alla membrana della cellula che sta per parassitare. Questo "legame" avviene tramite un'interazione tra alcune proteine appositamente presenti sul capside che si "ancora" a specifici recettori presenti sulla membrana della cellula ospite. Dopo l'ingresso all'interno della cellula deve avvenire il fenomeno dello scapsidamento o spoliatura o uncoating che consente la liberazione dell'acido nucleico e delle proteine virali.

Dal punto di vista morfologico hanno, per lo più, dimensioni costanti che vanno da 28 (virus della poliomielite) a 200–300nm, con l'esclusione del virus Ebola che ha dimensioni, e forma, diversi. Han-

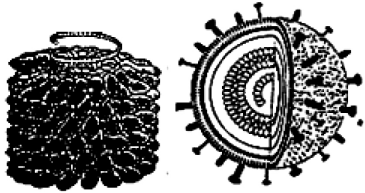
no forme geometriche diverse riconducibili a tre tipi fondamentali: *icosaedrica*, *elicoidale* e *complessa*:

- a) la *simmetria icosaedrica* con 20 facce e simmetria rotazionale 5:3:2. Presenta 6 assi di simmetria  $C_5$  che passano per i vertici, 10 assi di simmetria  $C_3$  che passano per ciascuna faccia e 15 assi di simmetria  $C_2$  che passano per i vertici. L'icosaedro presenta 12 vertici. Il guscio capsidico è costituito di subunità proteiche virali che si ripetono in modo costante;



**Figura 1.** Virus a simmetria icosaedrica.

- b) la *simmetria elicoidale* è dovuta ad una disposizione delle subunità proteiche lungo l'acido nucleico virale, formando un nucleocapside a forma di molla;



**Figura 2.** Virus a simmetria elicoidale.

- c) la *simmetria complessa* è rappresentata da strutture regolari, ma la reale simmetria non è del tutto nota.

I virus possono essere dotati di genoma a DNA o a RNA, per cui li distinguiamo in ribovirus (chiamati anche *virus a RNA* oppure *RNA-virus*) e deossiribovirus (chiamati anche *virus a DNA* oppure *DNA-virus*):

- a) i ribovirus presentano un unico cromosoma (genoma aploide) che può essere: monocatenario o bicatenario, lineare o circolare, monosegmentato o plurisegmentato (tra i 2 e i 12 segmenti). La polarità *positiva*, *negativa* o *ambisenso*. Fanno eccezione i retrovirus, che pure essendo a RNA, hanno un particolare enzima, chiamato trascrittasi inversa (DNA polimerasi–RNA dipendente), che trascrive l'RNA in DNA:
- l'RNA a polarità *positiva* contiene sequenze che consentono loro di essere lette sia direttamente come messaggeri dalla cellula ospite che come stampo per le nuove copie di RNA;
  - l'RNA a polarità *negativa* funge da stampo per una trascrittasi virale (RNA polimerasi–RNA dipendente) per la sintesi di un RNA messaggero;
  - l'RNA a polarità *ambisenso* svolge entrambe le funzioni;
- b) i deossiribovirus rappresentano circa un terzo dei virus conosciuti. Anche nel loro caso il genoma è aploide e, generalmente, a doppio filamento con forma circolare o lineare di varia grandezza. Grazie alla maggiore precisione delle DNA polimerasi cellulari usate dai deossiribovirus, rispetto alle RNA polimerasi dei rinovirus che non sono cellulari, queste commettono meno errori, determinando una variabilità dei deossiribovirus minore rispetto ai ribovirus.

*Classificazione.* La classificazione di Baltimore suddivide i virus conosciuti in sette gruppi principali in base alle diverse modalità di replicazione e all'appartenenza agli RNA o DNA virus. Abbiamo così:

- a) dsDNA: virus a DNA a doppio filamento;
- b) ssDNA: virus a DNA a singolo filamento;
- c) dsRNA: virus a RNA a doppio filamento;
- d) ssRNA<sup>+</sup>: virus a RNA a singolo filamento a polarità positiva;
- e) ssRNA<sup>-</sup>: virus a RNA a singolo filamento a polarità negativa;
- f) ssRNA RT: virus a RNA a singolo filamento con capacità retrotrascrizionale;
- g) ssDNA RT: virus a DNA a singolo filamento con capacità retrotrascrizionale.

Il sistema dell'ICTV (International Committee on Taxonomy of Viruses) impiega criteri di classificazione sistematici che utilizza le desinenze per famiglia (-viridae), sottofamiglia (-virinae), genere (-virus) e specie.

## **Rapporti virus–cellula**

Si possono identificare nei rapporti virus–cellula *tre* situazioni eziopatogenetiche:

- a) riproduzione dei virus con distruzione cellulare più o meno rapida;
- b) riproduzione dei virus senza distruzione cellulare;
- c) permanenza del virus nella cellula ospite come provirus con trasformazione oncogènica delle cellule eucariote infettate nel tempo.

Il secondo caso è la situazione che si verifica nelle malattie virali più note.

Perché tali eventi patologici si manifestino è necessario che il virus penetri all'interno della cellula ospite e tale processo si articola in diverse fasi principali:

- a) adsorbimento;
- b) penetrazione (o viropessi);
- c) spoliatura (da parte di enzimi proteolitici);
- d) replicazione;
- e) trascrizione e traduzione;
- f) maturazione;
- g) gemmazione e liberazione della nuova progenie virale.

Naturalmente, a seconda dei testi, possiamo trovare una più fine e articolata suddivisione del processo. Al termine della fase di spoliatura il virus non è più visibile neppure attraverso la microscopia elettronica o la immunofluorescenza ed inizia la cosiddetta fase di eclissi *durante la quale si ha la replicazione virale*. Tale fase consiste nel trasferimento del messaggio genetico: il virus non avendo né enzimi

produttori di energia né sistemi per la produzione di proteine, deve utilizzare i meccanismi cellulari introducendosi nel flusso di informazioni genetiche della cellula infettata che portano alle sintesi proteiche. Esistono varie modalità per il passaggio dell'informazione genetica ai ribosomi, riconducibili ad alcuni schemi. *Una prima grande differenziazione si ha tra virus a DNA e virus a RNA.* Nei virus a DNA a doppia elica il DNA è spogliato in sede prenucleare quindi penetra nel nucleo e qui trova una *RNA polimerasi DNA dipendente cellulare* che effettua la *trascrizione* in RNA messaggero virale. L'*mRNA* si porta sui ribosomi dettando la formazione delle cosiddette proteine precoci, il cui compito è di reprimere le sintesi cellulari e di indurre la formazione degli enzimi preposti alla replicazione del DNA virale; successivamente viene trascritta un'altra parte del messaggio virale con produzione sui ribosomi delle proteine tardive, che andranno a costituire il capside e le eventuali altre proteine del virione maturo. Nei virus a RNA monocatenario la trasmissione del messaggio genetico avviene, più frequentemente, per trascrizione nel nucleo della cellula ospite, del RNA virale ad opera di una *RNA polimerasi RNA dipendente* fornita dal virione. Infine nei retrovirus, che possiedono un enzima molto particolare, una *DNA polimerasi RNA dipendente*, la sequenza di trasmissione della informazione genetica deve passare attraverso la trascrizione del codice genetico da RNA a DNA.