

Veteriner antiviraller

Veteriner antiviraller

- Metabolik makinesi olmayan hücre içi virüsler, çoğalabilmek ve yaşam döngüsünü devam ettirmek için canlı bir konakçı hücreesine gerek duyarlar.
- Tek veya çift sarmal DNA veya RNA içerirler.
- Protein yapılı bir kapsit'le kaplıdırlar.
- Bazı viruslar antijenik glikoprotein içerebilen lipit bir zarf ile de kaplıdırlar
- Virusların çoğu konakçı hücresi içerisinde viral replikasyon için gerekli enzimleri içerir veya kodlarlar

Veteriner antiviraller

- Veteriner hekimlikte antiviraller FIV gibi sistemik enfeksiyonların tedavisinde kullanılırlar
- Ancak başlıca uygulama alanları **oftalmolojik viral enfeksiyonlardır**
- Kedi ve atlarda herpes virüs enfeksiyonları
- Veteriner virüslerine karşı antivirallerin etkinliğine ilgili fazla bilgi yoktur.
- Antiviraller yüksek oranda toksik moleküllerdir.
- Terapötik indeksleri dardır.
- Özenle kullanılması gereken bileşiklerdir.

Virüslerin yaşam döngüsü :

- Adsorpsiyon
- Penetrasyon
- Kapsidin soyulması
- Viral komponentlerin sentezi
- Erken mRNA sentezi => erken protein sentezi
=> RNA/DNA sentezi => geç protein sentezi
- Olgunlaşma
- Salınım (bu safhada hücre hasarı oluşur)

Bir DNA virüsünün yaşam döngüsü ve antiviral kontrol noktaları

- 1. Tutunma** (elektrostatik etkileşme veya konakçı reseptörleri aracılığı ile)
- 2. Sokulma (penetrasyon): Reseptör/virüs kompleksi:** reseptör-aracılı endositoz ile stoplazma aşılır ve konakçı hücre sine girer
- 3. Soyunma ve viral DNA'nın aktarımı:** Hücre içinde kılıf (kapsomer) açılarak viral nükleoid konakçının nükleusuna girer.
- 4. Viral genomun transkripsiyonu:** Viral DNA konakçının RNA polimerazı ile okunarak yeni DNA sentezi için gerekli olan enzimlerin mRNA'ları oluşturulur.
- 5. Erken protein sentezi:** mRNA'lar aracılığı ile düzenleyici enzimler sentezlenir. Virionların yeni DNA'larının oluşumu için viral DNA polimerazlar sentezlenir.

Bir DNA virüsünün yaşam döngüsü ve antiviral kontrol noktaları

- 6. Geç mRNA sentezi:** Yeni virüs DNA'sından virionların yapısına girecek olan proteinlerin mRNA'ları oluşturulur.
- 7. Geç protein sentezi:** Yavru virüsler için gerekli proteinler sentezlenir.
- 8. Post translasyonel modifikasyon:** Konakçı hücrede yapılan viral proteinler proteazlar tarafından daha küçük parçalara ayrılır ve diğer enzimlerce glikolizlenir.
- 9. Viral partiküllerin nükleus içinde birleşmesi**
- 10. Virionların nükleustan tomurcuklanarak serbestleşmesi**

RNA virüsleri

- İlk 2 dönem aynıdır.
- Konakçı çekirdeğine girmeden stoplazmada çoğalırlar. Konakçı ribozomlarına etkiyerek kendilerine gerekli enzim ve yapısal proteinleri yaptırırlar.
- Virion içindeki enzimler kendi mRNA'sını sentezler ya da viral RNA direkt olarak mRNA işlevi görür.
 - Viral RNA → enzimler
 - Viral RNA → RNA polimeraz replikasyonda konakçı hücre **nükleusu genellikle kullanılmaz.**
- Reverse-transkriptaz içerir.
- Viral RNA → viral DNA → konakçı DNA'sına eklenme → **PROVİRÜS**
- Provirüs DNA → viral genomik RNA ve mRNA → viral proteinler

Virüslerin neden olduğu infeksiyon tipleri

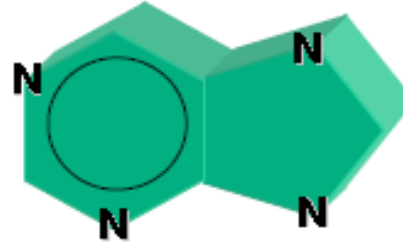
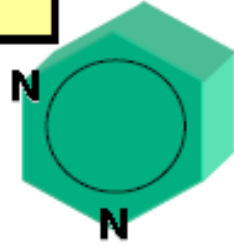
- Litik tip
 - Hızlı yayılan tipte infeksiyon oluştururlar. Hücreleri patlatırlar ve erken tedavi edilmelidirler.
- Süregen tip
 - İnfekte hücreler yaşamlarını yitirmezler, virüsler yavaş çoğalırlar, bir yandan çoğalır bir yandan hücreyi terk ederler, hücre fonksiyonlarını tam bozmazlar, arada litik faza geçebilirler.
- Latent tip
 - Virüs hücre içinde çoğalmadan kalır, fark edilmesi ve teşhisi güçtür. Çoğalmadıklarından antivirallerden etkilenmezler. Latent virüs DNA'sı bazen hücre kromozomlarına girer ve klonlanarak çoğalırlar.

Antivirallerin sınıflandırılması

- Etki ettikleri virüse göre
- Viral replikasyonun basamaklarına göre
- Etkilenen sisteme göre
 - Solunum sistemi virüslerine etkiyen ilaçlar gibi
- Viral infeksiyonların çoğunda **virüslerin çoğalması** hastalık klinik belirti göstermeden veya hastalığın başında en üst düzeydedir.
- Bu nedenle ilaç hastalık çıkmadan veya hastalığın başında verilmelidir.

Yıllar

pirimidin



purin

Timin,
Sitozin,
Urasil

Adenin,
Guanin

(Adenilik asid, guanilik asid vs.)

Purin veya pirimidin + pentoz + fosforik asid

NUKLEOTİD

Purin veya pirimidin + pentoz

NUKLEOZİD

(adenozin, guanozin vs.)

RNA

DNA

Adenin

adenin

guanin

guanin

sitozin

sitozin

urasil

timin

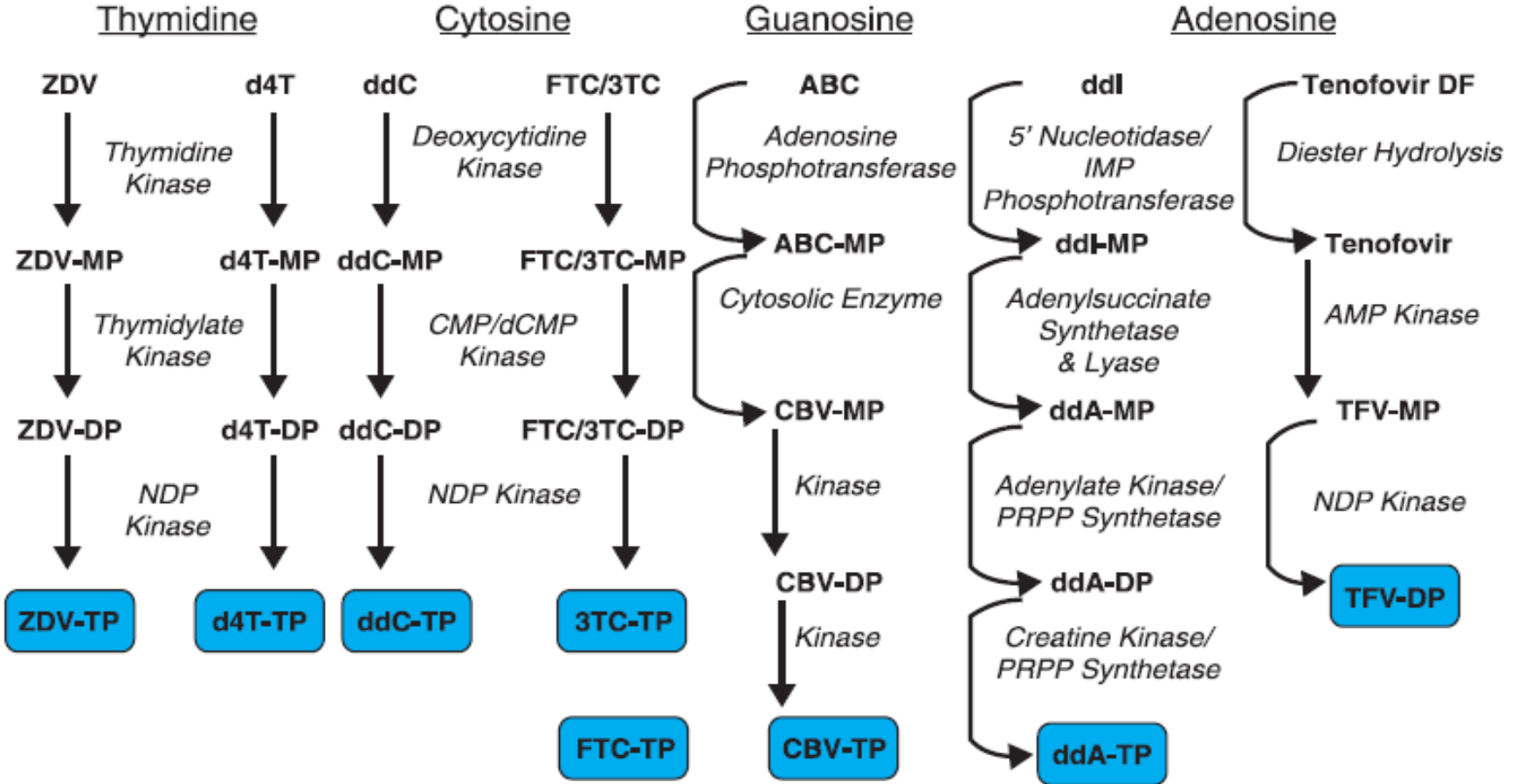
Pentoz, riboz ise, RNA

Pentoz, desoksiriboz ise, DNA

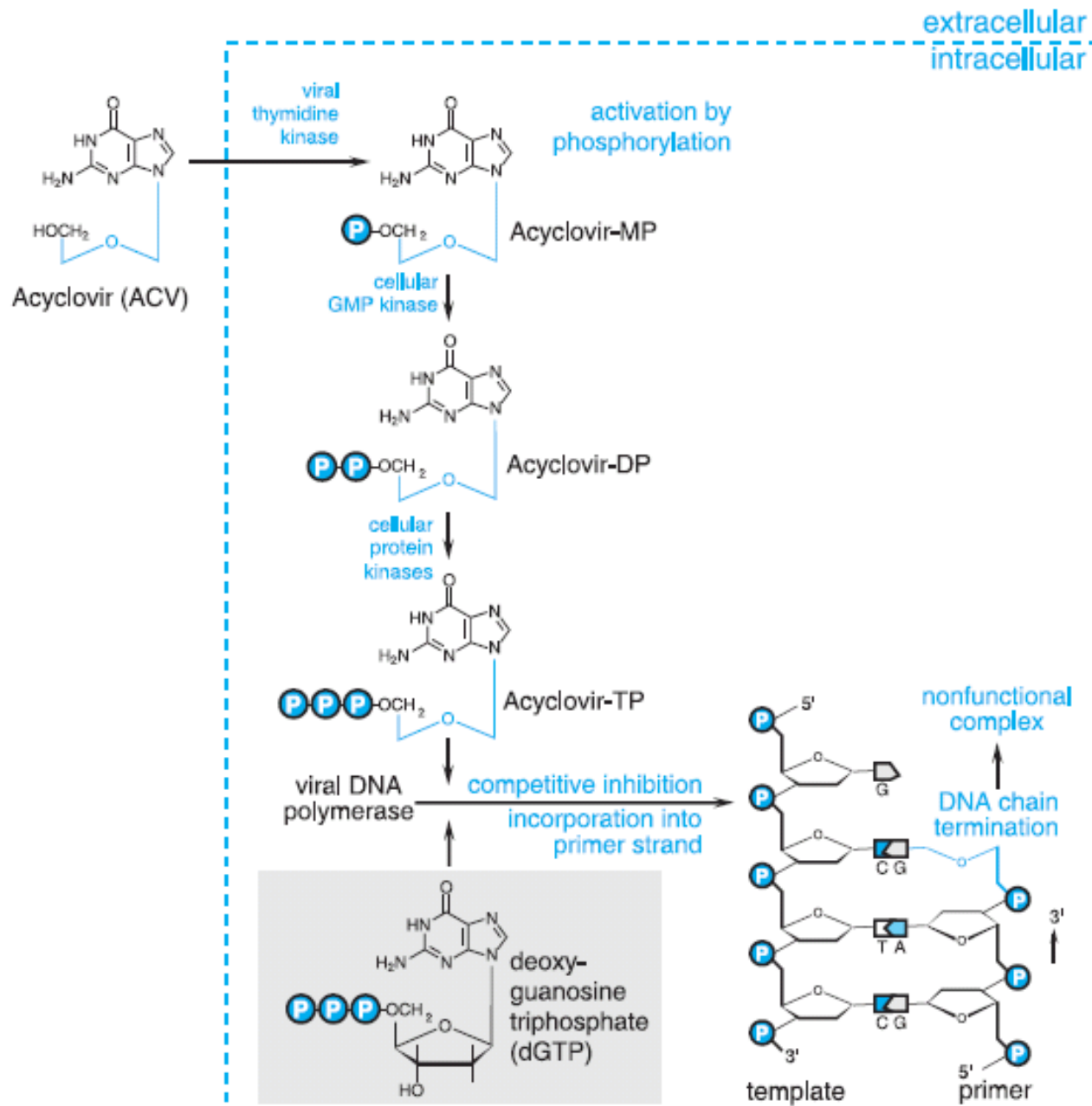
Asiklovir ve valasiklovir

- Bir pirimidin analogudur
- Virusun DNA'ya girişini inhibe eder
- Oküler herpes infeksiyonlarında ve özellikle başlangıçta çok etkilidirler
- Valasiklovir, asiklovir prokürsörüdür.
- DNA polimerazi inhibe ederek DNA zincir uzamasını bloke eder.
- Oral biyoyararlanım % 10'dur.
- Konakçı hücre toksisitesi az olan bir bileşiklerdir.

Pirimidin nükleziti (timin, sitozin, urasil) Purin nükleziti (adenin, guanin)



Aktif anabolitler (mavi kutu): ZDV, zidovudin; d4T, stavudin; ddC, dideoksisitidin; FTC, emtricitabin; 3TC, lamivudin; ABC, abacavir; ddl, didanosin; DF, disoprosil fumarat; MP, monofosfat; DP, difosfat; TP, trifosfat; AMP, adenosine monofosfat; CMP, sitozin monofosfat; dCMP, deoksisitozin monofosfat; IMP, inosine 5'-monofosfat; PRPP, fosforibosil pirofosfat; NDR, nucleoside difosfat.



Gansiklovir ve Valganasiklovir

- Bir nükleozid analogudur
- Viral DNA zincirinin uzamasını yavaşlatarak etki ederler
- Herpes infeksiyonlarına karşı aktiftirler
- Oral yararlanım % 10'dur
- Başlıca yan etkileri
 - İmmundepresyon, miyelotoksisite, nörolojik bozukluklar

Pansiklovir ve Famsiklovir

- Fosforillenmiş guanozin analogudur
- DNA polimerazi yarışmalı olarak inhibe eder.

İdoksurin

- Timidin'in virus DNA'sına geçişini inhibe eden bir primidin analogudur
- Viral ve konakçı DNA'sına etki eder
- Toksik etkilidir
- Oküler herpes infeksiyonlarında kullanılırlar
- Keratitis'e neden olabilirler

Amantadin ve rimantadin

- Virusun kapsid'i ile konakçı hücre arasındaki füzyonu inhibe eder
- Konak hücre DNA'sına da etkir ve
 - Konakçı için toksiktir.
- İnfluenza proflaksisinde kullanılırlar
- Piliçlerin solunum yolu viral infeksiyonlarına karşı koruyucu olarak içme suyuna (25 mg/L) katılarak kullanılır
- At'ta influenza için oral yoldan 20 mg/kg dozda

Nörominidaz inhibitörleri

- Nörominidaz A ve B grubu grip virüslerinin yüzeyinde bulunan bir enzimdir.
- Bu enzimin katalize ettiği hidroliz olayı infeksiyonun yayılımı için zorunludur
- Bu enzim inhibitörleri başlangıçta çok etkilidirler
- Hastalığın saçılımını önlerler
- Zanamivir ve oseltamivir bu gruptandır
- Her ikisi de kullanılır

Foskarnet

- Pirofosfat analogudur
- DNA polimerazı inhibe ederek etkir
- Tüm herpeslere etkilidir
- Oral yolla az emilir (% 12-22)
- İstenmeyen etkileri
 - Renal yetmezlik, hematolojik bozukluklar, hipokalsemi, mukoza ülserasyonu ve sindirim bozuklukları

Zidovudin

- Virusla infekte hücrelerin içinde önce **azidotimidin monofosfata** sonra diğer kinaz enzimleri ile **azidovudin trifosfat'a** dönüşür ve aktivite kazanır. HIV virüsünün replikasyon döngüsünde viral RNA'dan hareketle proviral DNA sentezini gerçekleştiren ters transkriptaz (reverse transcriptase, RT) enziminin substrat bağlama bölgesine bağlanıp onu yarışmalı (kompetitif) olarak inhibe etmek suretiyle bir zincir sonlandırıcısı (chain terminator) olarak etki eder.
- Kedilerde FIV'in klinik belirtilerini azaltmak amacı ile önerilir
- Tedavi sonrası klinik iyileşme için 2 hafta zaman gereklidir.
- Kedilerde lökopeni virusuna karşı az etkilidir.
- Yüksek dozlarda hepatotoksiktir ve anemi oluşturabilir

İnterferonlar

- Çeşitli immün hücreler tarafından üretilen sitokinlerdir.
- Virus infeksiyonuna karşı konakçı savunmasında ana rolü oynar
- Virüsle enfekte hücrelere karşı üretilirler
- Bir kez üretildiklerinde enfekte olmamış diğer konakçı hücrelerinin enfekte olmasını engellerler.
- Çok çeşitli türleri vardır
- İnsanlarda tip 1 (IFN- α , IFN- β), tip 2 (IFN- γ).
- IFN- α , IFN- β sırasıyla özellikle RNA virus infeksiyonlarına yanıt olarak lökosit ve fibroblastlarda üretilir.
- IFN- γ ise antijenlerce T-lenfositlerinden salınır
- IFN- γ hücresel orijinine göre bir lenfokin olarak nitelenir

İnterferonlar

- İngiltere’de interferon omega interferon (IFN- ω) kedilerde ruhsatlıdır.
- Köpeklerde de parvovirus tedavisinde ruhsatlı olmasına rağmen kedi virüslerine karşı daha etkilidir.
- Kesin etki mekanizması bilinmemektedir.
- Viruslara doğrudan etkisi yoktur
- İnfekte hücreler içinde viral replikasyonu önlerler
- Kedilerde kalikivirus infeksiyonların tedavisinde ve bu infeksiyona ilgili akut stomatit ‘i azaltmak için
- Kedilerde kronik gingivostomatitis interferonla tedavi edilebilir
- FeLV ve FIV ile infekte kedilerde etkili olabilirler

İnsanlarda kullanılan topikal antiviral ilaçlar ve veteriner hekimlikteki olası kullanımları

İlaç	İnsanlarda kullanımı	Veteriner Hekimlikte Olası Kullanımları
Asiklovir	Sağlıklı insanlarda genital herpes enfeksiyonlarında	Lokal Herpes enfeksiyonlarında
	Sınırlı olarak, immun sistemi baskılanmış hastalarda mukokutan enfeksiyonlarda	Sığırlarda herpes mamillitis Atlarda koital ekzantem
	Herpes zoster (zona) tedavisinde	Kedide rinotrakeit Viral keratokonjunktivit
2- Deoksi-D-glikoz	Kabul edilmemiş	Yukarıda bahsedilen lokal herpes enfeksiyonlarda
		Sığırlarda vulvovajinitte
		Keratokonjunktivitte
Fomivirsen	Sitomegalavirus retinitis (intravitreal)	Sitomegalovirus
Foskarnet	Genital herpes	2- Deoksi-D-glikoz ile aynıdır
İdoksuridin	Herpes simpleks keratit	2- Deoksi-D-glikoz ile aynı
		Kedide herpesvirus keratit
Metisazon	Topik olarak kullanılmamaktadır.	Sığır vaccinia veya sığırlarda yalancı çiçek hastalığında meme başı lezyonlarında
Ribavirin	Influenza ve respiratuar sinsityal virus enfeksiyonunda aerosol olarak	Kedi hariç lokal herpes enfeksiyonlarında
		Vaccinia meme başı lezyonlarında
Trifluridin	Herpetik keratit	2- Deoksi-D-glikoz ile aynıdır (Felin herpesvirus keratit için tedavi seçeneğidir.)
Vidarabin	Herpes keratit	Lokal sığır herpes ve meme başı lezyonlarında

İlaç	İnsanlarda kullanımı	Veteriner hekimlikte önerilen kullanımları
Asiklovir	Sistemik herpes enfeksiyonları proflaksisinde	Hayvan herpesvirusleri genellikle çok duyarlı değildir
	Varisella göz enfeksiyonunda	Taylarda herpes
Amantadin	İnfluenza A profilaksisi ve tedavisinde	Atlarda Influenza A profilaksisinde
	Kronik hepatit C	
Foskarnet	Herpes simpleks ensefalitis (IM)	Enfeksiyöz sığır rinotrakeitis, Kedi rinotrakeitis Aujeszky hastalığı (yalancı kuduz) profilaksisinde
	Sitomegalovirus retinitis	Retrovirus enfeksiyonlarında
Gansiklovir	Herpesvirus enfeksiyonları	Sitomegalovirus enfeksiyonları
	Özellikle sitomegalovirus retinitis	
İnterferon	Papillomavirus yumruları	Kedi herpes
	Kronik hepatit B	Kedi lösemisi virüsü (FeLV)
	Kronik hepatit C (IM, SC)	Kedi enfeksiyöz peritonit
		FIV (immün yetmezlik virusu)
Ribavirin	İnfluenza A ve B	İnfluenza
	Kızamık hastalığı	Parainfluenza
	Hepatit A	Sığır herpesvirus
	Lassa fever (IV)	Köpek gençlik hastalığı
	Respiratuar sinsityal virus (PO, aerosol)	Mavi dil
	Hepatit C	Rotavirus
	Hantavirus (IV)	Marek hastalığı, Kedi kalısivirüs Kedi enfeksiyöz peritonit virus
Ritonavir, sakuinavir	İnsan immün yetmezlik virusu (PO)	FIV ve FeLV kullanımı mümkün
Vidarabin	Yaygın herpes simpleks	Köpek herpesvirus ve Foskarnet'e benzer kullanımı vardır
	Herpes zoster	
	Herpes simpleks ensefalit (IV)	
Zidovudin (AZT)	Retrovirus	Retrovirus
	İnsan immün yetmezlik virusu (PO)	FeLV, FIV, Atlarda enfeksiyöz anemi

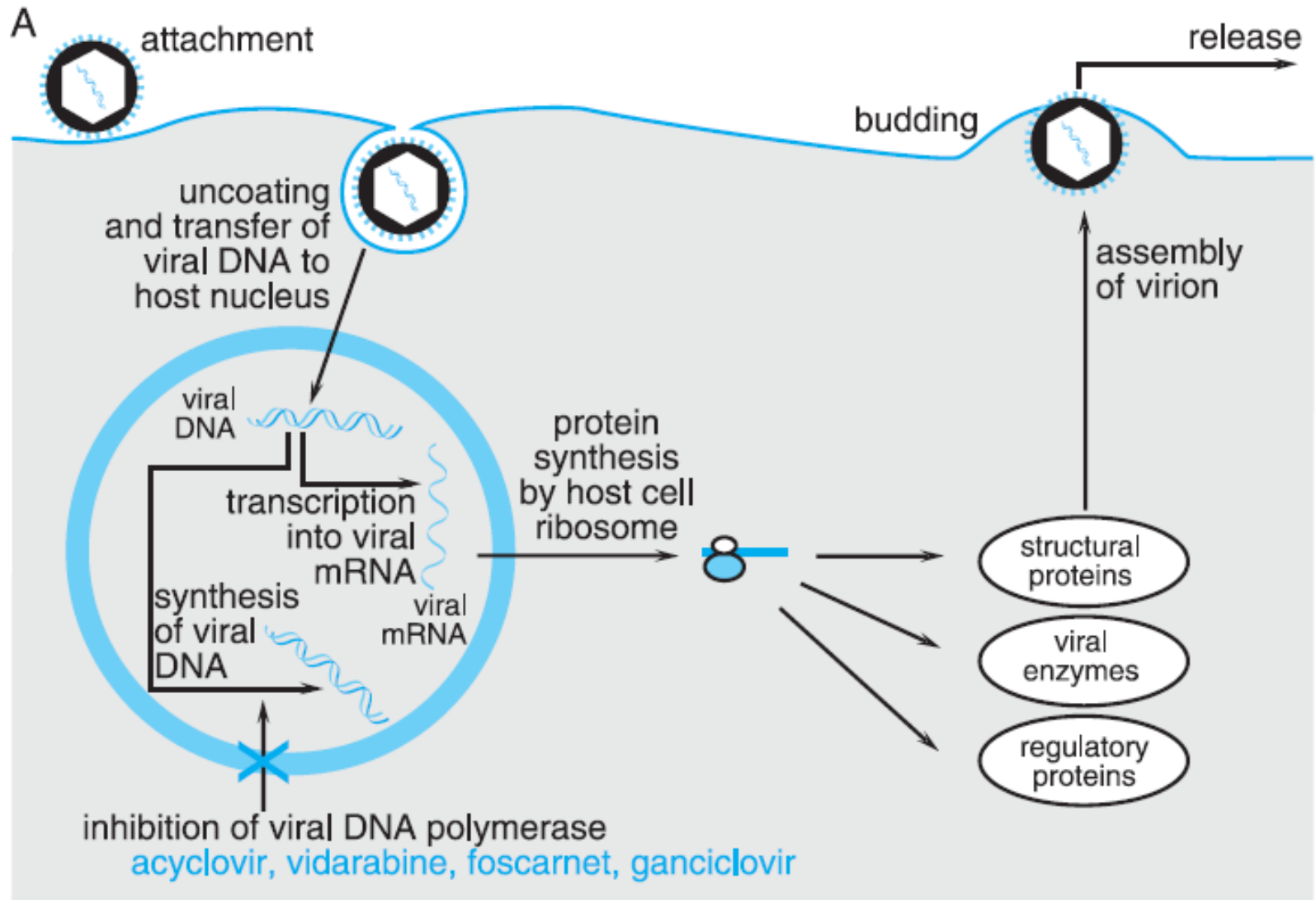
Stages of Virus Replication and Possible Targets of Action of Antiviral

Table 49-1

Stages of Virus Replication and Possible Targets of Action of Antiviral Agents

Stage of Replication	Classes of Selective Inhibitors
<i>Cell entry</i>	
Attachment	Soluble receptor decoys, antireceptor antibodies, fusion protein inhibitors
Penetration	
<i>Uncoating</i>	
Release of viral genome	Ion channel blockers, capsid stabilizers
<i>Transcription of viral genome*</i>	
Transcription of viral messenger RNA	Inhibitors of viral DNA polymerase, RNA polymerase, reverse transcriptase, helicase, primase, or integrase
Replication of viral genome	
<i>Translation of viral proteins</i>	
Regulatory proteins (early)	Interferons, antisense oligonucleotides, ribozymes Inhibitors of regulatory proteins
Structural proteins (late)	
<i>Posttranslational modifications</i>	
Proteolytic cleavage	Protease inhibitors
Myristoylation, glycosylation	
<i>Assembly of virion components</i>	Interferons, assembly protein inhibitors
<i>Release</i>	
Budding, cell lysis	Neuraminidase inhibitors, antiviral antibodies, cytotoxic lymphocytes

*Depends on specific replication strategy of virus, but virus-specified enzyme required for part of process.



Konakçı hücrelerine bağlanma

Immunglobulinler

- Virusun konakçı hücrelerine tutunmasını engellerler
- Tedaviden çok koruma amaçlı kullanılırlar
- İnsanlarda
 - Güvenli ve oldukça az yan etkiye sahiptirler
 - Hepatit A'ya maruz kalmanın önlenmesi, hepatit B ve kuduz virüsüne maruz kalma sonrası koruma amaçlı olarak
 - İmmün yetmezlik aşamasında IV verilebilirler

Konakçı hücre sine bağlanma

- Reseptör homologları
- Konakçı hücre reseptörüne virus bağlanmasını inhibe eden çok sayıda bileşik vardır
- Süramin sodyum
- Virüs partikülünün yüzeyindeki hidrofobik paketlere girer ve virüsün reseptöre bağlanma bölgesinde deformasyonu tetiklerler

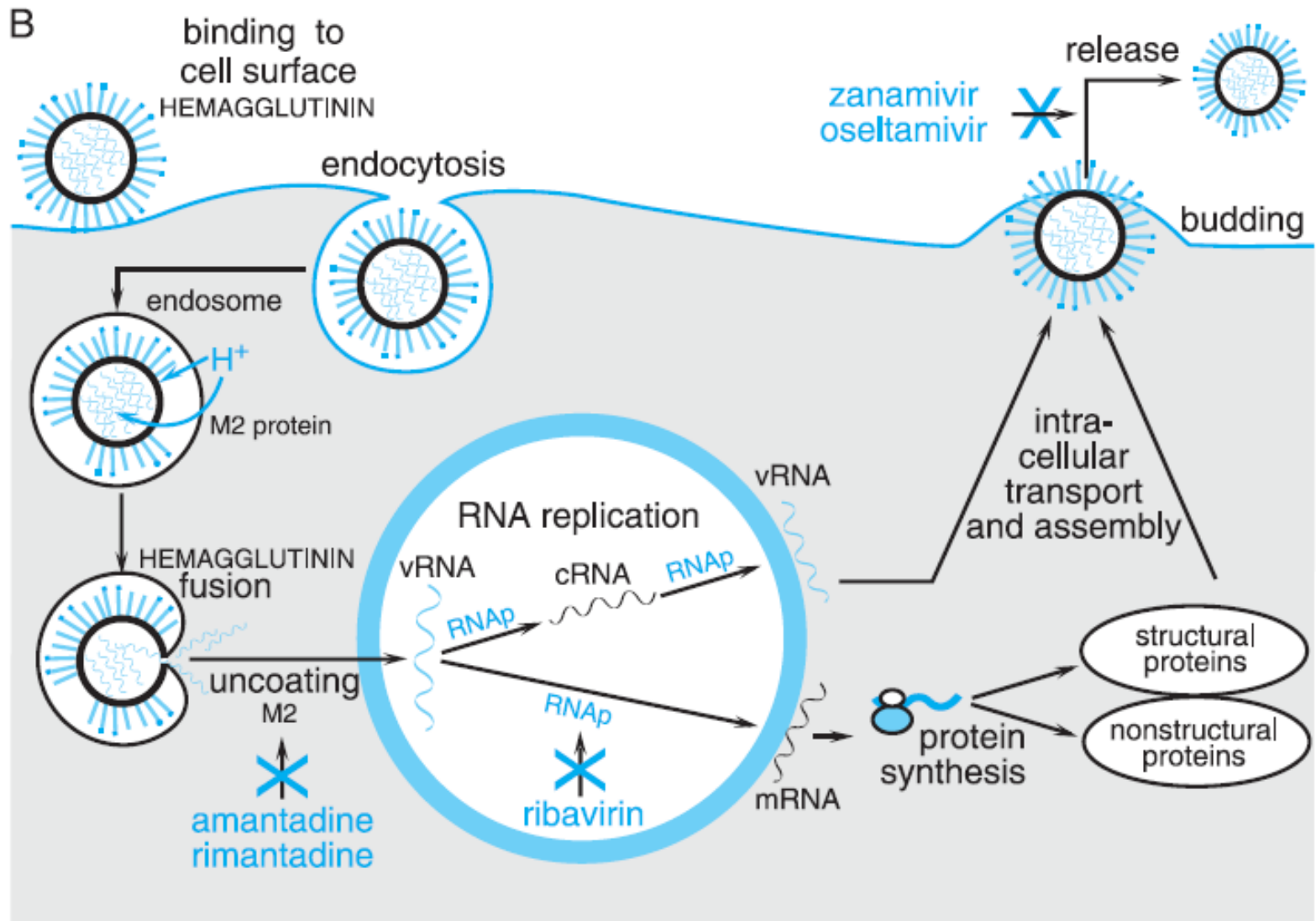
Virusun zarfından ayrılma inhibitörleri

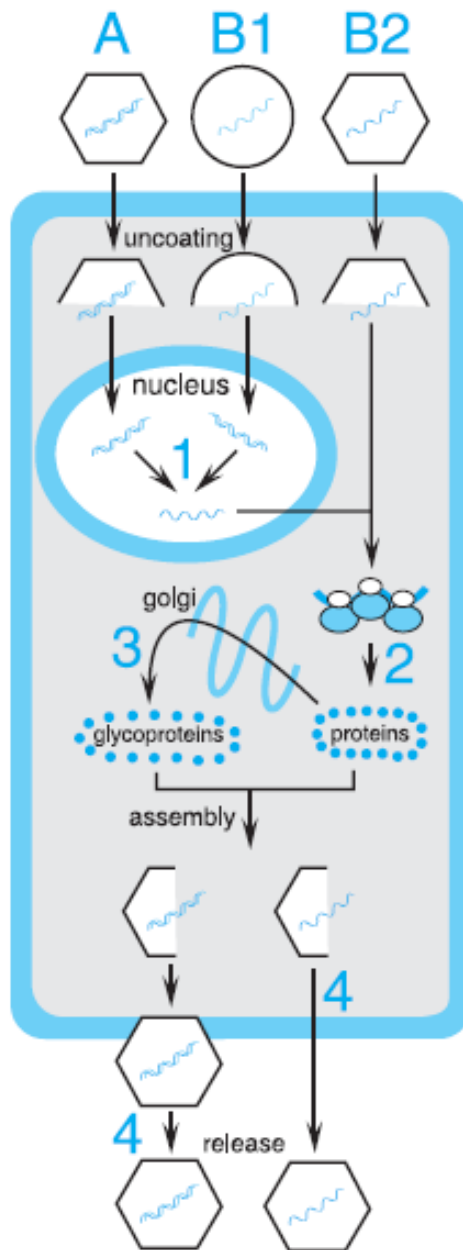
- Amantadin ve rimantadin
- İnf A virusuna etkili olduğu biliniyor
- İnfluenza virusu ssRNA içerir ve genomu 8 segment içerir
- Her RNA segmenti nükleokapsit proteini ve M1 proteini ile viralribonukleoprotein-kompleks (vRNP) içine paketlenir. İnfeksiyonu başlatmak için hücre reseptörüne tutunmayı takiben, internalize edilir ve endozom'a sunulur.

Konakçı hücrelerine bağlanma

Immunglobulinler

- Virusun konakçı hücrelerine tutunmasını engellerler
- Tedaviden çok koruma amaçlı kullanılırlar
- İnsanlarda
 - Güvenli ve oldukça az yan etkiye sahiptirler
 - Hepatit A'ya maruz kalmanın önlenmesi, hepatit B ve kuduz virüsüne maruz kalma sonrası koruma amaçlı olarak
 - İmmün yetmezlik aşamasında IV verilebilirler





Viruses

A. DNA

B. RNA

1. orthomyxoviruses and retroviruses
2. picornaviruses and most RNA viruses

IFN Effects

1. Transcription inhibition

activates Mx protein
blocks mRNA synthesis

2. Translation inhibition

activates methylase, thereby reducing
mRNA cap methylation

activates 2'5' oligoadenylate synthetase
→ 2'5'A → inhibits mRNA splicing
and activates RNaseL → cleaves
viral RNA

activates protein kinase P1 → blocks
eIF-2 α function → inhibits initiation
of mRNA translation

activates phosphodiesterase → blocks
tRNA function

3. Protein processing inhibition

inhibits glycosyltransferase, thereby reducing
protein glycosylation

4. Virus maturation inhibition

inhibits glycosyltransferase, thereby reducing
glycoprotein maturation

causes membrane changes → blocks
budding

Drug	Preparation	Dose, Route, and Frequency	Indication
Idoxuridine	0.1% ophthalmic solution	1 drop, topical, every 5-6 hr	
	0.5% ophthalmic solution	1 drop, topical, every 1-2 hr	
Trifluridine	1% ophthalmic solution	1 drop, topical, every 2 hr initially (2 days) then 3-8 times daily	Ocular herpesvirus infection
Vidarabine	3% ophthalmic solution	0.4-1 cm ointment, topical, every 5-6 hr; 3-6 times daily	Ocular herpesvirus infection
	200-mg/mL suspension for injection	10-30 mg/kg, IV, SID as CRI for 12-24 hr	
Acyclovir	200-mg capsules or tablets	200 mg, PO, QID, every 4 hr, or 5 times/day	Feline herpesvirus
	5% cutaneous ointment	Cover lesion, topical, every 3 hr, 6 times/day	Pacheco's disease in birds
	200 mg/5 mL suspension	80 mg/kg (mixed with peanut butter), PO, SID for 7-14 days	
	500 mg/vial powder	250-500 mg/m ² , IV, TID, infused over at least 1 hr	
Ganciclovir	500 mg/vial powder	2-5 , IV, BID-TID	Susceptible viral infections
Ribavirin		11 mg/kg, IV, SID for 7 days	
	6 g/100 mL vial powder	Using SPAC-2 nebulizer only, inhalation, 8-18 hr period daily	
Amantadine	100- and 500-mg capsules	100 mg total (humans), PO, SID-BID	
	Syrup 10 mg/mL	100 mg total (juveniles), PO, SID	
Rimantadine		200-300 mg total (humans), PO, SID	
Interferon α -2	3×10^6 IU/vial	3×10^6 IU/human, SC, IM, SID 0.5-5.0 U/kg, PO, SID 100,000 U/kg, SC, SID	FeLV-associated disease
			FeLV-associated disease
		1 U, PO, SID	FeLV appetite stimulant
		15-30 U, PO, IM, SC, SID on alternate weeks	FIP, FIV

*CRI = controlled-rate infusion; FeLV = feline leukemia virus; FIP = feline infectious peritonitis; FIV = feline immunodeficiency virus

Antivirallerin etki mekanizması

Konakçı hücre sine bağlanma Penetrasyonu bloke edenler Kapsidin soyulmasını bloke edenler	Süramin sodyum amantadin, somantadin ve tromantadin rimantadin
Viral genomun zarfından ayrılması	Amantadin ve rimantadin
Erken viral protein sentezi DNA polimerazı inhibe edenler	Asiklovir, Gansiklovir, Pansiklovir ve Famsiklovir, Foskarnet
Nükleik asit sentezi	Ribavirin
Geç viral protein sentezi	
Sentezlenen viral partiküllerin bir araya gelmesi ve hücre dışına çıkma	