

Terapia dell'Epatite C: Identificazione di Nuove Molecole Attive su Diversi Bersagli

°Massimo Mura, °Flavia Marturana, § M. Assunta Piano, §Barbara Poddesu, #Stefano Manfredini, *Vito Boido, ^Romano Silvestri, ^^Paolo Sanna, *Mauro Mazzei and §Paolo La Colla

°Novirio Pharmaceuticals, Inc., Cambridge, MA, USA. §Dipartimento di Biologia Sperimentale, Università di Cagliari, Cittadella Universitaria di Monserrato, 09042 Monserrato (Cagliari). #Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università di Ferrara, Via Fossato di Mortasa 17-19, I44100 Ferrara. ^Dipartimento di Studi Farmaceutici, Università di Roma "La Sapienza", P.le A. Moro 5, I-00185 Roma. ^^Dipartimento Farmaco Chimico Tossicologico, Università di Sassari, via Muroni 23/a, 07100 Sassari. *Dipartimento di Scienze Farmaceutiche - University of Genova Viale Benedetto XV, 3 - 16132 Genova.

Il virus dell'epatite C (HCV) è l'agente eziologico di una grave forma di epatite trasmessa per via parenterale. Nel mondo le persone infette dal virus sono oltre 170 milioni. Il 20-50% delle infezioni si traduce in danni al fegato, epatite cronica ed epatocarcinoma. Il virus dell'epatite C appartiene alla famiglia dei Flaviviridae, virus con genoma costituito da RNA⁺ a singolo filamento. Di questa famiglia fanno parte anche i virus Dengue (DENV) e West Nile (WNV) che causano, rispettivamente, febbre emorragica e encefalite.

Le proteine codificate dal genoma virale rappresentano un appetibile target per lo sviluppo di farmaci antivirali. Tra queste quelle più studiate sono: la RNA polimerasi-RNA dipendente (RdRp), l'elicasi-ATPasi e la proteasi serinica (NS-3). Altri target interessanti sono: l'interazione proteina/recettore E2/CD81, il sito di entrata interna ribosomiale (IRES) e l'interazione tra le proteine NS-3 e NS-4A.

Le classi di molecole che abbiamo saggiato per la loro attività inibente sui diversi enzimi sono numerose. Esse possono essere raggruppate in due famiglie, gli analoghi di struttura nucleosidi e i composti non-nucleosidici. Gli analoghi nucleosidici sono inibitori indirizzati verso due enzimi chiave nella replicazione virale cioè la RdRp e l'elicasi-ATPasi. Attualmente abbiamo identificato diverse classi di nucleosidi in grado di interagire con questi target, modificati sia sulla base azotata che sullo zucchero.

Tra gli inibitori non-nucleosidici due classi di molecole sono risultate particolarmente potenti: benzoimidazoli e indoli, sviluppati per inibire specificamente l'RdRp e l'elicasi-ATPasi. In realtà si tratta di composti che hanno una possibile omologia con i nucleosidi. Infatti i benzoimidazoli e gli indoli possono essere considerati rispettivamente 1,3-deazapurine e 1,3,9-deazapurine e quindi potrebbero rimpiazzare le basi naturali nel processo di formazione dei nucleosidi coinvolti nella replicazione virale. Inoltre, abbiamo in corso di sviluppo diverse classi di molecole che hanno come target comune l'elicasi: i) derivati bis delle indenopiridazine e delle triazolchinoline; ii) derivati triazolici; iii) derivati arilazoenamminici.

Recentemente l'interesse verso l'IRES e i suoi inibitori è notevolmente aumentato in quanto sono state individuati dei derivati benzopiranic correlati con l'acido ellagico, capaci di inibire la traduzione IRES-dipendente. Poiché in questa classe possono essere collocati anche i derivati fluorenonici, xantonici e cumarinici, abbiamo saggiato numerosi derivati cumarinici a partire dalla 7-idrossicumarina dotati di un sostituito

(dialchilammino)etilossilico utile per la veicolazione del farmaco, in quanto ne aumenta le caratteristiche idrofiliche. Numerosi derivati cumarinici hanno presentato una ottima attività inibente.