

13. Novembre

I nuovi scenari degli antivirali orali : ottimismo, precauzioni e molta prudenza

Parte prima: gli inibitori delle proteasi

*Prudente. Chi crede al dieci per cento di ciò che sente,
a un quarto di ciò che legge e alla metà di ciò che vede.*

Ambrose Bierce

I comunicati stampa degli ultimi giorni Merck e Pfizer sulle possibili terapie antivirali attraverso pillole da assumere ai "primi sintomi" di COVID-19 inducono ottimismo e speranza, ma anche in attesa di risultati pubblicati, una certa prudenza in base ai dati esistenti e consultabili.

Lopinavir insieme a **Ritonavir (LPV/r)** è una combinazione orale approvata dalla FDA per il trattamento dell'HIV. Lopinavir agisce come un inibitore della proteasi dell'HIV-1 e Ritonavir ne aumenta l'attività inibendo sia la *proteasi dell'HIV-1* che il metabolismo degli *enzimi CYP* con un aumento significativo della biodisponibilità. (vedi Badeker)

Gli studi del team *del Laboratorio di Biologia Strutturale, dell'Università di Pechino* hanno dimostrato che **3-CL pro** è una regione altamente conservata in diversi tipi di coronavirus in termini di sequenza e struttura 3D (Xue L et al 208) la letteratura ipotizza che gli inibitori della *proteasi dell'HIV-1, LPV/r*, sono dei potenziali candidati capaci di inibire il **3-CL pro** .

Le proteasi sono essenziali per la replicazione e la generazione di nuovi virus. In accordo con la letteratura, il **Chu Study Group** della *School of Public Health, LKS Facoltà di Medicina, Università di Hong Kong* ha dimostrato attività in vitro contro SARS-CoV e MERS-CoV, questo dato ha promosso l'interesse della ricerca nella valutazione del potenziale terapeutico della combinazione per SARS-CoV-2.

I primi rapporti che confrontavano **LPV/r** insieme alla [ribavirina](#) e un gruppo di controllo "storico" trattato con la sola [ribavirina](#) hanno rivelato una diminuzione dell'ARDS causata da SARS-CoV, tuttavia la natura "osservativa" del braccio di controllo ha impedito di trarre conclusioni definitive (Chu SARS Study Group 2004)

Negli studi sulla SARS-CoV-2, **Lopinavir** hanno mostrato una spiccata attività antivirale nelle [cellule Vero E6](#) con una *l'EC 50* stimata a (26,63 µM). Tuttavia un recente studio randomizzato, in aperto e controllato che includeva pazienti con COVID -19 ha ricevuto **LPV/r** (400 mg/100 mg) due volte al giorno per *14 giorni* rispetto alla cura standard *non ha rivelato differenze significative nella clearance virale e nel tasso di mortalità* (Cao et al 2020). In particolare nei pazienti adulti ospedalizzati con Covid-19 grave, *non è stato osservato alcun beneficio con il trattamento con lopinavir-ritonavir oltre le cure standard*

I risultati del team di **Barlow dell'Università del Maryland, Baltimora, Maryland** riportano il *limitato beneficio terapeutico* di **LPV/r** nel trattamento di COVID-19 ma anche un dato "inquietante". Il trattamento con **LPV/r** può causare infatti diversi problemi gastrointestinali come nausea, sensazione di vomito e diarrea. I pazienti in terapia intensiva con malattie epatiche preesistenti e malattie cardiache congenite sono portati rispettivamente a **scompenso epatico e prolungamento dell'intervallo QT** (Barlow et al. 2020). Tutti questi effetti avversi di **LPV/r** possono esacerbare i sintomi di COVID-19 .

Altri *farmaci antiretrovirali* che inibiscono la proteasi e l'integrasi sono stati identificati come potenziali molecole farmacologiche osservando la loro attività enzimatica. Darunavir ha dimostrato la sua attività contro SARS-CoV-2 in modelli cellulari in vitro. Sono necessari ulteriori studi clinici per il beneficio clinico dei farmaci antiretrovirali nel trattamento del COVID-19.

La salute dipende più dalle precauzioni che dalle medicine. (Jacques-Bénigne Bossuet)

Riferimenti:

-Xue X et al. **Structures of two coronavirus main proteases: implications for substrate binding and antiviral drug design.** J Virol. 2008 Mar;82(5):2515-27.

-Chu CM et al. **Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings.** Thorax. 2004 Mar;59(3):252-6.

-Cao B et al. **A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19.** N Engl J Med. 2020 May 7;382(19):1787-1799.

-Barlow A et al. **Review of Emerging Pharmacotherapy for the Treatment of Coronavirus Disease 2019.** Pharmacotherapy. 2020 May;40(5):416-437.
