



## Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Skupina za spremljanje novosti na področju zdravlil in cepiv pri okužbi z virusom SARS CoV-2

Sporočilo št 17

8. 04. 2020

**Kategorija:** strokovna javnost

**Skupina:** klinična preskušanja

**Naslov:** Interferoni tipa I za zdravljenje okužb z virusom SARS-CoV-2

**Znanstvena osnova:** Interferoni (IFN) so široka skupina citokinov, ki jih izločajo številne vrste celic kot odgovor na vdor patogenov in uravnavajo različne mehanizme imunskega odziva. Zlasti interferoni iz podskupin  $\alpha$  in  $\beta$ , ki jih uvrščamo med interferone tipa I, igrajo ključno vlogo pri odzivu na virusno okužbo. Čeprav IFN $\alpha$  in IFN $\beta$  izkazujejo relativno nizko stopnjo homologije, se vežejo na isti receptor (IFNAR) in izzovejo podobne učinke. Delujejo parakrino (na celice v neposredni bližini tistih, ki jih izločajo) ter v manjšem obsegu avtokrino (neposredno na celice, ki jih izločajo). Inducirajo nastanek proteinov, ki v inficiranih celicah omejijo virusno namnoževanje z nespecifično blokado sinteze proteinov (protein kinaza R) ter razgradnjo celičnih in virusovih RNA (RNaza L). Spodbujajo izražanje pglavitnega histokompatibilnostnega kompleksa (MHC) tipa I, s čimer posredno okrepijo odziv citotoksičnih limfocitov T CD8+ na virusno okužbo, ter aktivirajo naravne celice ubijalke (NK) in izzovejo zorenje ter proliferacijo dendritičnih celic. Predvsem IFN $\alpha$ , bodisi rekombinantni ali naravni, so uveljavljene učinkovine za zdravljenje kroničnih virusnih okužb (HBV, HCV in s HPV povzročene genitalne bradavice), običajno v obliki koterapije z analogi nukleozidov, kakršen je ribavirin. Neželeni stranski učinki zdravljenja z IFN segajo od blagih (gripi podobni simptomi: utrujenost, mialgija, pireksija, glavobol), do takih, ki zahtevajo prekinitvev zdravljenja (psihiatrične motnje, nevtro- in trombocitopenija). V onkologiji IFN $\alpha$  uporabljamo pri adjuvantnem zdravljenju nekaterih tumorjev, pri čemer izkoriščamo njihovo antiproliferativno in imunomodulatorno delovanje, medtem ko IFN $\beta$  predpisujemo za zdravljenje

## Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Skupina za spremljanje novosti na področju zdravil in cepiv pri okužbi z virusom SARS CoV-2

multiple skleroze z zagoni.

Koronavirusi SARS-CoV, MERS-CoV in SARS-CoV-2 nosijo genski zapis za proteine, ki posredno zavirajo nastajanje IFN tipa I in kot taki delujejo imunosupresivno. Preliminarni rezultati še nerecenzirane raziskave Lokugamage in sodelavcev, opravljene *in vitro* na celični liniji VeroE6, razkrivajo, da je virus SARS-CoV-2 bistveno bolj občutljiv na interferone tipa I v primerjavi s SARS-CoV. Pri bolnikih s težjim potekom bolezni SARS in MERS so opazili nižje nivoje IFN tipa I, kar nakazuje možnost zdravljenja s to skupino citokinov, a je verjetno ključna optimizacija terapijskega režima. Miši, ki so zgodaj (do dan po okužbi z virusom MERS-CoV, še pred doseženim vrhom virusnega titra) prejele IFN $\beta$ , so preživele virusni izziv na račun omejene replikacije virusa kljub močni supresiji vnetnega odziva na okužbo. Po drugi strani je poznejša aplikacija IFN $\beta$  (že dva dni po okužbi) privedla do povečane infiltracije monocitov, makrofagov in nevtrofilcev v pljučno tkivo ter obsežnega sproščanja proinflammatoryh citokinov, zaradi česar živali niso preživele okužbe z nizkim (subletalnim) titrom virusa. Metaanaliza retrospektivnih kohortnih raziskav in poročil primerov o učinkovitosti subkutano aplikiranih interferonov tipa I (IFN $\alpha$ -2a (180  $\mu$ g/teden), IFN $\alpha$ -2b (100-180  $\mu$ g/teden) ali IFN $\beta$ -1a (44  $\mu$ g/teden)) v kombinaciji s protivirusnimi učinkovinami za zdravljenje bolnikov z MERS ni ugotovila razlik v smrtnosti v primerjavi s konvencionalnim podpornim zdravljenjem, a so avtorji izpostavili zgodnje zdravljenje s kombinacijo ribavirina in IFN $\beta$  kot potencialno obetajoče. Trenutno poteka po svetu več kliničnih raziskav, v katerih želijo ovrednotiti učinkovitost in varnost PEG-IFN $\alpha$ -2b, IFN $\alpha$ -1b ali IFN $\beta$ -1a, aplikiranih z inhalatorjem, bodisi samih ali v kombinaciji z različnimi protivirusnimi zdravili, za zdravljenje pljučnice COVID-19. Največja med njimi (multicentrična raziskava s prilagoditvenim načrtom ('*adaptive*') DisCoVeRy), ki poteka pod okriljem WHO in bo predvidoma zaključena leta 2023, bo zajela 3100 bolnikov. Raziskava DisCoVeRy bo primerjala najbolj obetavne terapije za COVID-19, bolniki bodo randomizirani v pet skupin: deležni bodo standardnega zdravljenja ali pa bodo ob standardnem zdravljenju prejeli še remdesivir, lopinavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir + IFN- $\beta$ 1a ali hidroksiklorokin.

**Mnenje:** Interferoni tipa I nakazujejo protivirusno delovanje proti betakoronavirusom v raziskavah *in vitro* in na poskusnih živalih *in vivo*, medtem ko bo njihovo učinkovitost in varnost pri zdravljenju COVID-19 potrebno ovrednotiti v kliničnih raziskavah. Predvsem bo pomembno opredeliti skupine bolnikov, pri katerih je moč pričakovati odziv na IFN, in optimizirati terapijski režim, da se izognemo neželeni prekomerni aktivaciji imunskega sistema. (Pripravil: TB, BŠ, ML)

## **Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Skupina za spremljanje novosti na področju zdravil in cepiv pri okužbi z virusom SARS CoV-2**

### **Viri:**

1. Channappanavar R, Fehr AR, Zheng J, et al. IFN-I response timing relative to virus replication determines MERS coronavirus infection outcomes. *J Clin Invest.* 2019; 130: 3625-3639.
  2. Fung SY, Yuen KS, Ye ZW, et al. A tug-of-war between severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and host antiviral defence: lessons from other pathogenic viruses. *Emerg Microbes Infect.* 2020; 9(1): 558-570.
  3. Morra ME, Van Thanh L, Kamel MG, et al. Clinical outcomes of current medical approaches for Middle East respiratory syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2018; 28(3): e1977.
  4. Lokugamage KG, Schindewolf C, Menachery VD. SARS-CoV-2 sensitive to type I interferon pretreatment. *bioRxiv preprint*, DOI: 10.1101/2020.03.07.982264.
-