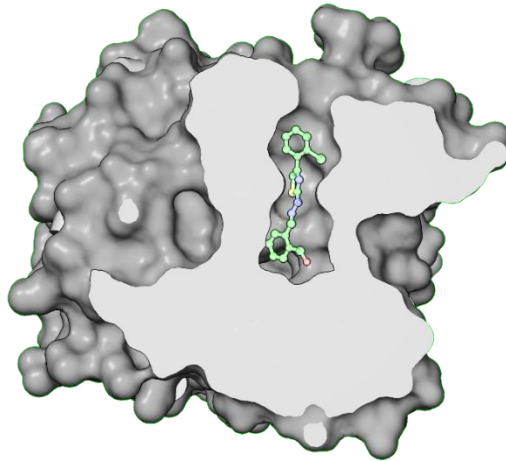


Projektnummer/Project no Uppdragsgivare/Client  
A402024 Försvarsdepartementet  
FoT-område  
Inget FoT-områdeFörfattare/Author  
Cecilia Springer Engdahl, Fredrik Ekström  
och Nina ForsgrenDatum/Date  
2024-05-23  
Memo nummer/Number  
FOI Memo 8539

## Antiviraler – historia, just nu och framtidsutblick



Titel/Title  
Antiviraler – historia, just nu och framtidsutblick

Memo nummer/Number  
FOI Memo 8539

# 1 Inledning

Detta memo kan beskrivas som en populärvetenskaplig sammanfattning av forskning kring smittbromsande mediciner mot virus, så kallade antivirala läkemedel, och vänder sig till läsare med en naturvetenskaplig bakgrund. Syftet med memot, som därmed har styrt fokus, inriktning och innehåll, är att genomföra en intern kompetensutveckling och kunskapsspridning inom projektet Effekter och Medicinskt Skydd.

Forskning och kunskap om antivirala läkemedel är högaktuell just nu, inte minst p.g.a. covid-19 pandemin. Memot är tänkt att ge en inblick i pågående forskning om värdriktade antiviraler. Inledningsvis introduceras läsaren till hur antiviraler kan vara riktade antingen mot viruset eller mot den organism som infekterats av viruset, dvs. värden. Endast ca 10 % av godkända antiviraler riktas mot världens cellulära mekanismer, de allra flesta slår direkt mot viruset. Inom forskning och utveckling syns ett ökat fokus på värdriktade antiviraler, antagligen p.g.a. fördelar såsom större möjlighet att behandla flera virus med samma substans och mindre problematik med resistens. Efterföljande kapitel fokuserar på värdriktade antiviraler och tar upp exempel på vilka värdmekanismer som befintliga antiviraler riktar sig mot, både godkända och sådana som utreds i kliniska prövningar. I kapitel fyra beskrivs metoder för hur nya värdmål identifieras, valideras och sedan screenas för inhibitorer med antiviral aktivitet. Memot tar kortfattat upp risker med att rikta antiviraler mot värden. I det avslutande kapitlet sammanfattas huvudpunkterna, följt av en framtidsutblick som kopplar dagsläget i forskning och utveckling till aktuellt omvärldsläge och Sveriges totalförsvär.

## 2 Introduktion till antivirala läkemedel

Idag finns det fler än 11 000 namngivna virus i världen[1] varav ca 2 % orsakar sjukdom hos människor.[2] Man tror att endast en bråkdel av alla virus är upptäckta; det finns både fler virus totalt och fler virus som orsakar ohälsa hos människor än de man hittills känner till. Förebyggande behandling i form av vaccinering har funnits sedan 1796, medan det första antivirala läkemedlet, som till skillnad från vacciner riktar sig mot en pågående infektion, kom i början av 1960-talet (idoxuridine mot herpes simplex virus, HSV).[3] Trots att forskning pågått under lång tid finns idag antivirala läkemedel godkända för behandling av endast ett tiotal virussjukdomar,[2] och majoriteten riktar sig mot kroniska infektioner som humant immunbristvirus (HIV) och hepatit C (HCV).[4]

<b>Vaccin</b>	förebyggande läkemedel som tillförs kroppen för att den ska utveckla antikroppar och framkalla ett skydd mot specifik infektion
<b>Profylax</b>	åtgärd(er) för förhindrande av sjukdom, ej nödvändigtvis genom aktivering av immunsystemet
<b>Antiviralt läkemedel</b>	medicin som tas för att behandla pågående virusinfektion

### 2.1 Virusriktade antiviraler jämfört med värdriktade antiviraler

De allra flesta antiviraler, runt 90 %, slår direkt mot viruset och dess proteiner, och är så kallade virusriktade antiviraler (Figur 1a).[5] Detta tillvägagångssätt är effektivt mot ett specifikt virus eller en mindre grupp närbesläktade virus. Virusriktade antiviraler kan inhibera både strukturella (exempelvis nukleokapsiden, hölje-glykoprotein) och icke-strukturella protein (exempelvis

Titel/Title  
Antiviraler – historia, just nu och framtidsutblick

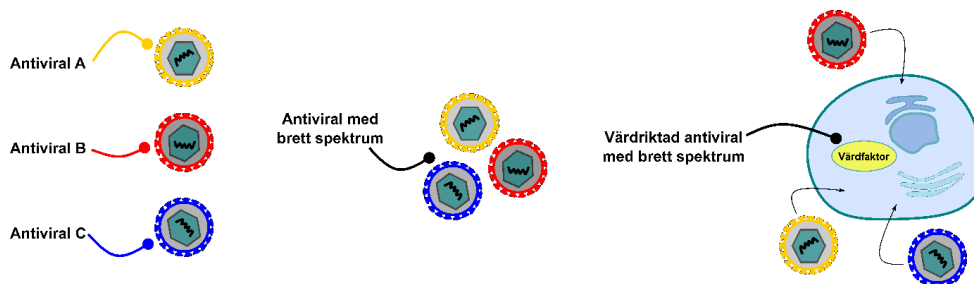
Memo nummer/Number  
FOI Memo 8539

proteaser, polymeraser, kinaser) för att begränsa infektionen.[6] Ett exempel på en virusriktad antiviral är sofosbuvir som används i behandling av HCV. Sofosbuvir binder till och inhiberar virusets RNA-polymeras och hindrar därmed syntetisering av viralt RNA.[7]

En nackdel med virusriktade antiviraler är just deras specificitet och effektivitet mot en begränsad virusgrupp; det har visat sig svårt att utveckla virusriktade antiviraler som har ett brett spektrum, dvs är effektiva mot en större grupp virus. Eftersom det är omöjligt att med säkerhet veta exakt vilket virus som kommer orsaka (med eller utan intention) nästa epidemi/pandemi finns en väldigt begränsad beredskap baserat på virusriktade antiviraler. Ytterligare problematik med virusriktade antiviraler är att dessa ofta tappar i effektivitet över tid p.g.a. uppkommen resistens. Den genetiska variationen hos virus är stor och ett selektionstryck från antiviraler kan leda till att resistens uppstår.[2]

Ett sätt att kringgå virusriktade antiviralers snäva specificitet och resistens är genom att utveckla generella (s.k. bredspektriga) antiviraler, alltså läkemedel riktade mot flera olika virus genom att inhibera en gemensam eller generell viral funktion eller struktur (Figur 1b). På så sätt behöver man inte ha vetskap om exakt vilket virus eller virusvariant som orsakat infektionen, och medicinering kan sättas in i ett tidigt skede. En utmaning med att utveckla bredspektriga virusriktade antiviraler är att virus strukturellt är väldigt diversa med en stor genetisk heterogenitet. Influensavaccinet är ett bra exempel som illustrerar diversiteten hos virus, detta vaccin görs om årligen för att anpassas till den/de genetiska variant/er av viruset som dominerar just den aktuella säsongen. Det vanligaste målproteinerna för bredspektriga virusriktade antiviraler är polymeraser vars struktur är relativt väl konserverat över många virusfamiljer.[2]

Virus är intracellulära parasiter som nyttjar värdens cellulära funktioner och energikällor till gagn för sin egen livscykel.[8] Antivirala läkemedel som slår mot värden för att begränsa en virusinfektion, s.k. värdriktade antiviraler, är ofta bredspektriga eftersom virus från olika släkter tenderar att utnyttja samma värdmekanismer. Interaktioner mellan virus och värd som är nödvändiga för virusets livscykel är potentiella mål för värdriktade antiviraler. Fördelar med värdriktade över virusriktade antiviraler är t.ex. att det finns ett större urval potentiella målproteiner i värden än hos virus och dessutom mindre risk för utveckling av resistens.[2] Det kan också vara problematiskt att hämma funktioner och processer i värdcellen, potentiella konsekvenser och risker går igenom i kapitel fem.



**Figur 1.** Schematisk bild som illustrerar olika typer av antiviraler: a) virusriktade, b) bredspektriga virusriktade, c) bredspektriga värdriktade.

## 2.2 Behovet av en arsenal av bredspektriga antiviraler

Covid-19 pandemin är det senaste i raden av större utbrott som har belyst allvaret i virusorsakade infektioner. Det uppmärksammades tidigt ett behov av fler verktyg för att kunna begränsa utbrottets spridning, vilket ledde till en global fokusering på forskning och utveckling av antiviraler, parallellt med vaccinutveckling.[9]

Under pandemin blev avsaknaden av generella virushämmande läkemedel en akut fråga, men det blev också tydligt att det finns behov att utveckla effektiva behandlingar både mot redan existerande och mot nya akuta virusinfektioner. Detta skulle bidra till att bygga upp en beredskap för eventuella

Titel/Title  
Antiviraler – historia, just nu och framtidsutblick

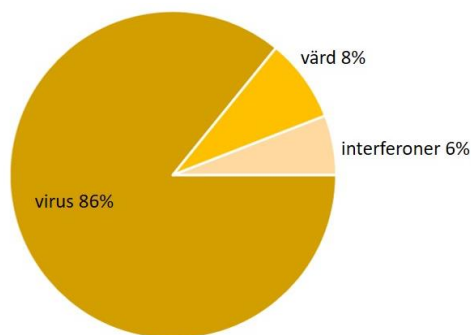
Memo nummer/Number  
FOI Memo 8539

kommande utbrott, både naturliga och avsiktliga, för att bättre klara oss igenom en framtida kris.[10] Ingen vet vilket virus som kan komma att orsaka nästa stora utbrott, men med bättre förberedelser och med tillgång till en arsenal av breda spektriga antiviraler kan vi förhoppningsvis begränsa spridning i ett tidigt skede och därmed spara liv och lidande. Eftersträvansvärt är en beredskap med breda spektriga antiviraler som redan genomgått fas 1 studier och snabbt kan gå in i fas 2 och 3 när behov uppstår.

Behovet av breda spektriga antiviraler beror inte enbart på *severe acute respiratory syndrome coronavirus* (SARS-CoV-2) utbrottet; på FOI ses ett direkt behov kopplat till omvärldsläget. Det finns virus som skulle kunna spridas i antagonistiskt syfte, och det kan uppkomma behov av att kunna skicka in personal i områden med endemisk spridning av farliga virus där behandling saknas idag. Breda spektriga antiviraler som potentiellt kan tas i profylaktiskt syfte skulle då vara önskvärt. Fördelaktigt är om man dessutom kan identifiera breda spektriga substanser med antimikrobiell effekt som hämmar en gemensam generell funktion hos flera typer av patogener. En behandling som vid behov skulle kunna kombineras med mer specifik antiviral, antibakteriell eller anti-toxinell behandling.

### 3 Värdmekanismer som befintliga antiviraler riktas mot

Majoriteten av det totala antalet antiviraler är virusriktade och endast ca 14 % är värdriktade (Figur 2). År 2020 fanns det 12 värdriktade antivirala läkemedel godkända av den amerikanska läkemedelsmyndigheten the US Food and Drug Administration (FDA) (Tabell 1), av dessa var fem stycken interferoner (IFN) som i huvudsak aktiverar cellens immunförsvar.[4], [11] De senaste åren ses ett ökat fokus mot värdriktade antiviraler och 2018 motsvarade dessa 27 % av det totala antalet antivirala läkemedel som utreddes i kliniska studier.[4] Antiviral-forskning generellt, och forskning på breda spektriga värdriktade antiviraler speciellt, fick ytterligare ett stort uppsving under covid-19 pandemin 2019-2022.[5], [8] Majoriteten av redan godkända antiviraler och sådant som är under



Figur 2. Proportion virusriktade och värdriktade antiviraler 2020.[4], [11]

utvecklingsfas är baserat på små molekyler, men där finns också proteiner (interferoner, monoklonala antikroppar och peptider).[4]

Cellulära mekanismer som virus utnyttjar för sin egen livscykel är potentiella mål för värdriktade antiviraler (Figur 3). Dessa mekanismer kan förenklat delas in i följande fyra klasser: virusets inträde till cellen, kopiering av virusets arvsmassa, viruspartikelns ihopsättning, samt immunförsvars-inducerande mekanismer (via IFN).[12]

#### 3.1 Inhibitorer mot virusets inträde i cellen

Första steget i ett virus livscykel är inträdet i cellen. Beroende på virustyp sker detta på olika sätt men de vanligaste är direkt membranfusering eller endocytos, dvs. upptag genom att membran-vesiklar formas. Oavsett hur inträdet sker krävs det att viruset kommer nära och interagerar med värdcellen för att kunna tas in. Virus interagerar med och nyttjar receptorer på värdcellens yta inför inträde och denna interaktion har identifierats som ett potentiellt mål för värdriktade antiviraler.

Ett exempel på en receptor som redan är ett validerat mål för en FDA-godkänd värdriktad antiviral är C-C kemokinreceptor typ 5 (CCR5). Antiviralen maraviroc binder till CCR5 och är en negativ

Titel/Title  
Antiviraler – historia, just nu och framtidsutblick

Memo nummer/Number  
FOI Memo 8539

allosterisk modulator som förändrar den tredimensionella strukturen hos receptorn så att virusets glykoprotein inte kan binda och därmed inte tas upp av cellen. Maraviroc är godkänd för HIV-behandling. Inhibering av CCR5 utvärderas också som behandling inom ett flertal andra sjukdomar (bl.a. olika cancerformer, hjärt/lung-sjukdom, komplikationer vid transplantation, osv.) med kandidater i både prekliniska och kliniska studier.[13]

Receptor-tyrosinkinaser (RTK) är involverade i cellsignalering som aktiverar många olika cellulära processer.[14], [15] Det finns RTK-inhibitorer som är FDA-godkända för behandling av olika cancerformer och inflammatoriska sjukdomar, men ingen mot virus. Man har sett att clathrin-medierad endocytos av flera olika virus (HCV, Zika virus (ZIKV), DENV, SARS-CoV-2) kan blockeras genom att inhibera olika RTK och med den bakgrunden föreslås RTK som potentiellt mål för bredspektriga värdriktade antiviraler.[16]

Exempel på andra receptorer som är involverade i virusinträde och som utvärderas som potentiella terapeutiska mål (och exempel på virus som nyttjar dem) är heparansulfat receptorn (dengue virus (DENV)) och [17] angiotensinomvandlande enzym 2 (ACE2) receptorn (SARS-CoV-2).[18]

Titel/Title  
Antiviraler – historia, just nu och framtidsutblickMemo nummer/Number  
FOI Memo 8539**Tabell 1.** FDA-godkända värdriktade antiviraler (endast monoterapier) fram till år 2020 (interferonbaserade antiviraler listade separat i slutet). Tabell baserad på review [4] och review [11].

Handels-namn	Generiskt namn	Värdmekanism	Värdfaktor	Godkänd för virus	Typ	Godkänd år
Condylox	podofilox	Cytotoxisk	Tubilin	HPV	Små-molekyl	1990
Aldara	imiquimod	Immuno-modulator	TLR7-agonist	HPV	Små-molekyl	1997
Rebetol	ribavirin	Replikering	Ett flertal (ex. IMPDH)	HCV	Små-molekyl	1998
Abreva	docosanol	Inträde	Plasma-membran	HSV	Små-molekyl	2000
Veregen	sinecatechins	Immuno-modulator	Ett flertal/okänt	HPV	Små-molekyl	2006
Selzentry	maraviroc	Inträde	CCR5	HIV-1	Små-molekyl	2007
Trogarzo	ibalizumab-uiyk (IBA)	Inträde	CD4+ T-celler	HIV	Mono-klonal antikropp	2018
Handels-namn	Generiskt namn	Värdmekanism	Värdfaktor	Godkänd för virus	Typ	Godkänd år
Intron A	IFN-alfa-2b	IFN-medierad	Immun-försvaret	HPV, HCV, HBV	IFN	1988, 1991, 1992
Alferon N injection	IFN-alfa-N3	IFN-medierad	Immun-försvaret	HPV	IFN	1989
Infergen	IFN-alfacon-1	IFN-medierad	Immun-försvaret	HCV	IFN	1997
Pegintron/Sylatron	PegIFN-alfa-2b	IFN-medierad	Immun-försvaret	HCV	IFN	2001
Pegasys	PegIFN-alfa-2a	IFN-medierad	Immun-försvaret	HCV, HBV	IFN	2002, 2005

HPV = humant papillomavirus, TLR-7 = toll-like receptor 7, IMPDH = Inosin-5'-monofosfatdehydrogenas, HCV = hepatit C virus, HBV = hepatit B virus, HSV = herpes simplex virus, CCR5 = C-C kemokinreceptor typ 5, HIV-1 = humant immunbristvirus-1, IFN = interferon, Peg = polyetylen glykol

### 3.2 Inhibitorer mot virusets amplifiering

Virus amplifieras genom att arvmassan som kodar för viruspartikelns alla komponenter kopieras och sedan, genom proteinsyntes, översätts till strukturella och icke-strukturella proteiner. Beroende på virustyp (RNA/DNA) sker kopieringen av arvmassan i olika delar av cellen och utnyttjar olika värdmekanismer, exempelvis kopieras RNA-virus i cytosolen medan DNA-virus först måste ta sig in i cellkärnan. Generellt gällande för alla virus är att de påverkar cellens metabolism för att ge sig själv optimala förutsättningar för replikering. Exempel på cellulära mekanismer som virus nyttjar för sin egen replikering och som har identifierats som potentiella mål för värdriktade antiviraler är: nukleotid-biosyntes, lipidmetabolism och glykolyten.

Ribavirin är en bredspektrig FDA-godkänd värdriktad antiviral som hämmar virusets kopiering av arvmassan genom att begränsa cellens nukleotid-pooler när den inhiberar ett enzym (Inosine-5'-

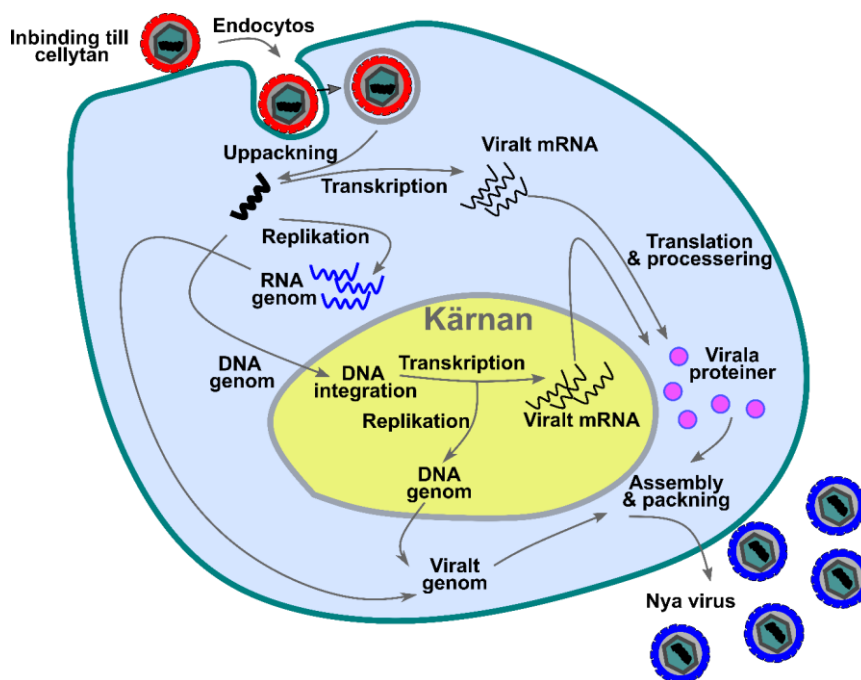
Titel/Title  
Antiviraler – historia, just nu och framtidsutblick

Memo nummer/Number  
FOI Memo 8539

monophosphate dehydrogenase) som katalyserar ett essentiellt steg i biosyntesen av nukleotiden guanin.[5] Enzymet dihydroorotat dehydrogenase, som är involverat i biosyntes av nukleotiderna cytosin och uracil, har även det utvärderats som ett potentiellt mål för värdriktade antiviraler (se framsidan).[19]

Många virus behöver konstant tillgång till olika fettsyror och lipider för replikering och ihopsättning. För flavivirus har ett antal proteiner som är involverade i reglering av cellens fettnivåer identifierats som potentiella värdmål. Virusmängden minskade som följd av inhibering av fettsyrsyntas, acetyl coenzym A karboxylas och stearoyl-CoA desaturas.[20], [21] Vad gäller lipidmetabolism finns det många kliniskt utvärderade kandidater tänkta för behandling av övervikt att undersöka för annat syfte (s.k. re-purposing).

För att tillgodose virusets behov av energi (i form av ATP) under en infektion är det vanligt att cellens nedbrytning av glukos till pyruvat och ATP i glykolysen uppregleras. Proteiner identifierade som potentiella värdmål för antiviraler inom glykolysen är glukotransportprotein 1 (GLUT1), GLUT2, och GLUT4.[21]



**Figur 3.** Virusets livscykel samt interaktionspunkter mellan virus och värd. Exempel på cellulära mekanismer som virus utnyttjar för egen vinning: inträde till cellen (inbinding och endocytos), kopiering av virusets arvs massa (transkription och replikation), viruspartikelns ihopsättning (translation och processering, assembly och packning), samt immunförsvars-inducerande mekanismer (ej exemplifierat).

### 3.3 Inhibitorer mot viruspartikelns ihopsättning

När virusets alla komponenter tillverkats ska dessa processas och transporteras för att sammanfogas till nya viruspartiklar. De nya virusen lämnar cellen för att i sin tur angripa nya celler och på så sätt exponentiellt sprida infektionen. Transport och glykosylering är två cellulära mekanismer som virus utnyttjar för sin egen ihopsättning och som har identifierats som potentiella mål för värdriktade antiviraler.

Vissa posttranslationella modifieringar av virala proteiner är nödvändiga för virusets fortsatta livscykel. Cyclophilin A (CypA) modifierar andra proteiner strukturellt inför cellulär transport. CypA har föreslagits som ett potentiellt terapeutiskt målprotein eftersom CypA har visat sig vara

Titel/Title  
Antiviraler – historia, just nu och framtidsutblick

Memo nummer/Number  
FOI Memo 8539

essentiell för HCV.[22] CypA-inhibitorer har utvecklats och tagits till kliniska prövningar för HCV, men det har även visat sig att inhibering av CypA hindrar ihopsättningen av ett flertal andra virus, såsom influensa, HBV, vissa coronavirus, HIV m.fl.[23] Att så många olika virus är beroende av CypA och att CypA samtidigt har visats sig vara icke-essentiell för värdcellen, gör detta till ett mycket intressant målprotein för utveckling av bredspektriga antiviraler.

$\alpha$ -Glukosidas är ett protein i endoplasmatiskt retikulum som hölje-virus (såsom DENV, ZIKV, m.fl.) nyttjar för glykosylering och proteinveckning, en process som måste bli korrekt för att viruspartikeln ska kunna sättas ihop på rätt sätt. Ett antal inhibitorer har tagits fram mot  $\alpha$ -glukosidas för behandling mot ett flertal olika virus och kliniska prövningar pågår.[24] Sockeranaloger som kallas iminosocker är den största gruppen inhibitorer mot  $\alpha$ -glukosidas, och några har nått fas 3-studier i dagsläget. Glukosidas-hämmare används idag kliniskt vid behandling av typ 2-diabetes.

### 3.4 Inhibitorer mot cellulära proteaser

Cellulära proteaser nyttjas av virus för flertalet processer under replikationscykeln, bl.a. för att aktivera virala faktorer som medierar membranfusion, vilket sker både vid inträde och vid utträde ur cellen. Transmembranproteas serin 2 (TMPRSS2) är involverad i klyvning och aktivering av ett ytprotein på SARS-CoV-2. Aktiveringen av detta ytprotein (även kallat spike-protein) möjliggör virusets inträde i cellen och därmed anses TMPRSS2 vara ett relevant terapeutiskt målprotein som undersökts för blockering av virusets upptag.[18] TMPRSS2 undersöks även som målprotein för antiviraler mot flera influensavirus.[25] Cathepsiner (Cat), är en grupp cellulära lysosymproteaser som är involverade i flera processer, exempelvis är CatW viktig för fusion av viralt och endosomalt membran under influensa A virus utträde ur cellen.[26] medan CatB och CatL är involverade i proteolytisk aktivering av flera coronavirus ytprotein.[27]

Furin är ett cellulärt proteas som hör till familjen proprotein-convertaser, PCSK (proprotein convertase subtilisin/kexin type), där furin är en av nio familjemedlemmar som finns i människa.[28] Generellt är furins roll att klyva precursor-protein till moget protein med biologisk aktivitet. Kopplat till virus handlar det oftast om proteolytisk processning av glykoprotein, som är nödvändigt för virusets mognad och vid inträde till värdcellen, kopplat till bakterier handlar det oftast om proteolytisk aktivering av exotoxiner. Förutom sin inblandning i bakteriell och virologisk infektion aktiverar furin proteiner kopplade till många olika cellulära processer (>200 st), exempelvis hormoner, tillväxtfaktorer, receptorer, adhesionsmolekyler, m.fl. Avvikande furin-aktivitet kopplas till sjukdomar såsom cancer, diabetes, inflammation och neurologiska sjukdomar.

En annan medlem i proprotein-convertas-familjen, PCSK9, har två FDA-godkända inhibitorer för behandling av hypercholesterolaemia[29], vilket indikerar att PCSK:er skulle kunna vara användbara mål inom läkemedelsutveckling.

Det faktum att furin klyver såväl virusproteiner som toxiner gör proteaset till ett extra intressant mål för en bredspektrig antimikrobiell substans. För att inhibera furin har man bl. a. undersökt olika typer av peptidbaserade inhibitorer och ett stort antal små molekylinhibitorer [30], [31], [32] men i dagsläget är ingen i kliniska studier. Alternativa tillvägagångssätt har varit att designa allosteriska inhibitorer som binder furin någon annanstans än just vid det aktiva sitet, ett exempel är nanobody Nb14.[33] Ytterligare en approach har varit att inhibera (degradera) furin-mRNA istället för att inhibera proteinet, något som används som en del av en immunoterapi-behandling mot cancerformer som äggstockscancer och *Ewing's sarcoma Family of Tumors* som tagits till respektive fas 2 och 3 i kliniska prövningar.[34], [35]

Ett tänkbart problem med selektiv inhibering av furin skulle kunna vara redundans inom PCSK-familjen, man kan komma att behöva inhibera flera PCSK:er samtidigt för att effektivt stoppa proteasaktiviteten kopplat till virusinfektion.



Titel/Title  
Antiviraler – historia, just nu och framtidsutblick

Memo nummer/Number  
FOI Memo 8539

## 3.5 Immunresponsmodulering

Interferoner (IFN) är signalmolekyler av typen cytokiner som känner av närvaro av virus och aktiverar cellens primära antivirala immunförsvar. Man har länge använt sig av rekombinanta IFN eller IFN-inducerande läkemedel som virusbehandling för att höja aktiviteten hos immunförsvaret vid en infektion, och en stor del av de värdriktade antiviralerna utgörs av just denna grupp.

Det finns flera olika subtyper av IFN, hittills används enbart alfa-IFN kliniskt men många beta-IFN genomgår kliniska prövningar för behandling av covid-19.[36] Att administrera IFN:er i kombination med ribavirin eller sammanlänkat med polyetylenglykol (Peg-IFN) har förbättrat effekten, förhindrat enzymatisk nedbrytning, ökat halveringstiden, och minskat bieffekterna av denna typ av antiviral. Det finns dock fortfarande en hel del följdproblem med IFN-baserad behandling, som t.ex. att varje individs immunförsvar är individuellt och kan svara olika på samma dosering, inte heller alla patienter svarar på behandling, vissa patienter utvecklar antikroppar mot IFN, och dessutom ser man andra bieffekter som kan kopplas till en systemisk uppreglering av immunsvaret.[3], [12] Trots dessa nackdelar med IFN-baserad behandling så finns det troligtvis en användbar roll för IFN tidigt i ett stort utbrott, som en generell behandling medan potentia, specifika antiviraler, antikroppar eller vaccin utvecklas.

## 4 Identifiering av nya värdmål och nya antiviraler

Att identifiera nya värdmål för antiviraler handlar om att identifiera interaktionspunkter mellan virus och värd. Interaktionspunkter hittas inom cellulära processer där virus är helt beroende av värdcellen för sin egen möjlighet att replikera och sprida sig. På engelska ofta kallat ”*host dependency factors*”, på svenska översätter vi det till värdfaktorer. Inom antiviral-forskning används i huvudsak tre tillvägagångssätt för att screena efter virus-värd-interaktioner: funktionsbaserade screener, genombaserade screener, samt protein/proteom-baserade screener.[37]

### 4.1 Metoder för att identifiera nya värdmål

Funktionsbaserade studier bygger ofta på ”*loss of function*”-screener där man på olika sätt inaktiverar gener, infekterar med virus, undersöker om inaktiveringen ger någon effekt på infektionen och därefter undersöker vilken cellulär funktion/målprotein som inaktiverats. Vanliga tekniker som används för detta är CRISPR Cas9 (vanligast idag), RNAi, och haploid cell-screening.

I genom-baserade studier tittar man t.ex. på variationer i gener som kan kopplas samman med en mer infektionsmottaglig fenotyp, vilket i sin tur kan leda till information om möjliga värdfaktorer. I transkriptom-studier (hel-genom eller singelcell RNA-sekvensering) jämför man mRNA-nivåer i infekterade och icke infekterade celler för att identifiera gener med avvikande uttrycksnivåer, vilket kan ge potentiella kandidater för värdriktade antiviraler. I alla dessa fall behöver kandidatgener bekräftas i funktionsbaserade assays.

Proteom-baserade studier fokuserar i huvudsak på protein-protein-interaktioner mellan värd och virus.[38] Dessa metoder går ofta ut på att isolera cellulära proteiner som interagerar med virusprotein. Tekniker så som jäst-2-hybrid-system och (I)AP-MS är vanliga och kan visa på både direkta och indirekta interaktioner. Mer avancerade avbildnings-metoder förekommer också såsom SEM, TEM och cryo-EM. Man använder sig också av rent kvantitativa studier där proteinmängder i infekterade och icke infekterade celler jämförs för att identifiera cellulära processer som regleras av virus och cellulära nyckel-protein involverade i virusets replikering.

Titel/Title  
Antiviraler – historia, just nu och framtidsutblickMemo nummer/Number  
FOI Memo 8539

<b>CRISPR-Cas9</b>	Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats-associated protein 9
<b>RNAi</b>	RNA interferens
<b>(I)AP-MS</b>	(Immuno)Affinity Purification-Mass Spectrometry
<b>SEM</b>	Scanning Electron Microscopy
<b>TEM</b>	Transmission Electron Microscopy
<b>Cryo-EM</b>	Cryogenic Electron Microscopy
<b>HTS</b>	High Throughput Screening

## 4.2 Validering av värdmål

Ett viktigt steg efter att en potentiell värdfaktor har identifierats är att bedöma dess biologiska relevans, och rimligheten i att utveckla antiviraler mot den, detta kallas validering. Det finns ingen standardiserad checklista eller exakt protokoll för validering av ett nytt målprotein, olika forskningsinstanser (t. ex. akademi och industri) har olika intressen och väger därmed in olika saker. Här listas kortfattat de vanligaste faktorerna som bedöms vid validering av ett nytt målprotein:[39]

- Hitta ett orsakssamband mellan målprotein och sjukdom, alltså påvisa att målproteinet är relevant för sjukdomen.
- Utvärdera målprotein-relaterad toxicitet, alltså om man ser en toxisk effekt orsakad av att man manipulerar/inhiberar/påverkar målproteinet eller den cellulära processen.
- Titta på strategiska aspekter och undersöka möjligheterna till kommersialisering, exempelvis patentsituationen, hur omfattande är det medicinska behovet kopplat till sjukdomen och hur ser konkurrensen ut.
- Utvärdera teknisk genomförbarhet och möjlighet att besvara frågeställningen med nuvarande verktygslåda.

## 4.3 Metoder för att identifiera nya antiviraler

Precis som vid utveckling av andra läkemedel är de vanligaste tillvägagångssätten för att identifiera nya antiviraler att använda sig av screener, såsom *high-throughput screen* (HTS) och virtuella screener. I en HTS används ofta robotiserade system och en automatiserad assay för att kunna screena tusentals substanser för antiviral aktivitet på kort tid. Ofta testas substanserna i ett replikat, vid en enda koncentration och jämförs mot positiva och negativa kontroller, kriterier sätts upp för vad som räknas som en hit och kan bli en potentiell startpunkt för utveckling till ny antiviral. Substansbiblioteken kan se väldigt olika ut och kan t.ex. vara nischade mot en typ av kemi, bestå av substanser som redan utvärderats i andra syften (se re-purposing nedan), vara isolerade från naturen, bestå av kemiska fragment eller byggblock, m.m. Ofta är assayen som används i en HTS framtagen för ett specifikt målprotein, men man kan också använda sig av cellbaserade assays och screena för antiviral aktivitet först och i nästa skede identifiera målproteinet. I virtuella screener, som utförs helt och hållet i en dator, behöver målproteinet vara känt och väl definierat för att screenen ska kunna genomföras.

Att hitta nya användningsområden för redan godkända läkemedel (re-purposing)[40] är en approach som används inom läkemedelsindustrin, pesticidforskning och även för att identifiera antiviraler. En stor fördel med detta tillvägagångssätt är att det kan medföra en förkortad tid och kostnad från upptäckt till godkännande eftersom mycket kunskap ofta redan finns om kandidaterna. Många gånger används HTS även inom re-purposing, det finns gott om bibliotek sammansatta av FDA-godkända läkemedel eller av substanser som tagits till kliniska prövningar. Precis som för helt nyidentifierade substanser behöver re-purposing-kandidater gå igenom kliniska studier för att utvärdera den antivirala effekten. Många gånger kan fas 1-studier (som handlar om säkerhet) kortas

Titel/Title  
Antiviraler – historia, just nu och framtidsutblick

Memo nummer/Number  
FOI Memo 8539

eller uteslutas beroende på hur originalanvändningsområdet stämmer överens med det nytänkta användningsområdet, och det sparar förstås både tid och pengar. Men om den nya indikationen berör en helt annan målgrupp behöver ofta säkerhetsprovningar och doseringsstudier omprövas.

## 5 Förväntade risker med och hinder för värdriktade antiviraler

Värdriktade antiviraler interagerar med cellens egna metaboliska processer och därför finns en reell risk för oönskade sideeffekter. Ofta är värdriktade antiviralers verkningsmekanism komplex och därmed svårutredd. Samtidigt är det av yttersta vikt att bestämma målproteinet och den cellulära processen som antiviralen påverkar för att undvika proteiner och processer som är essentiella för värdens egen funktion. Majoriteten av FDA-godkända läkemedel mot kardiovaskulära, neurologiska eller endokrina sjukdomar samt cancer är just värdriktade, och det finns förklaringar till hur kroppen tolererar värdriktade läkemedel. Ett exempel är läkemedel och antiviraler som riktas mot icke-essentiella värdproteiner. Ett annat exempel är att många värdproteiner som nyttjas för exempelvis replikering uppregleras av viruset som följd av infektionen.[22] Att dämpa uttrycket av ett sådant protein till normala nivåer kan vara tillräckligt för att hämma virustillverkningen men fortsatt tillåta cellulära funktioner. Det finns dessutom ofta flera aktiveringsvägar för samma cellulära funktion. Slår man ut eller dämpar en väg kan den ofta kompenseras med en annan för att återfå den cellulära funktionen, men samtidigt begränsas virustillverkningen. Inom läkemedelsutveckling handlar det om att hitta optimal dos som ger önskad terapeutisk effekt utan att bli toxisk mot värden.[22] Om antiviraler är tänkta att sättas in för behandling under en kortare period (icke-kroniska infektioner) görs en ”cost-benefit”-analys och man kan då ibland godkänna antiviraler trots vissa bieffekter.[5]

En annan utmaning med värdriktade antiviraler är den begränsade överförbarheten från *in vitro* till *in vivo*. [2] Det finns flera exempel där lovande effekter *in vitro* inte alls korrelerar med effekter *in vivo*. Detta har bl.a. berott på att nuklotid-poolerna varit helt olika (tillgängligheten till nukleotider), eller att antiviralen interagerar med andra eller fler målprotein där den kommer in i ett mer komplext system och därmed inte längre finns tillgänglig i lika stor utsträckning att utföra den effekten man såg *in vitro*. [22]

## 6 Sammanfattning och framtidsutblick

### 6.1 Sammanfattning

I det här memot har läsaren introducerats till olika typer av antivirala läkemedel så som virusriktade och värdriktade. Memot har belyst både för- och nackdelar med de olika typerna, och sedan fokuserat kring värdriktade antiviraler och presenterat de relativt få som är FDA-godkända. De två största fördelarna med värdriktade antiviraler kan kortfattat beskrivas som att de ofta är bredspektriga och att de i större utsträckning undviker resistensproblematiken som är ett stort bekymmer för virusriktade antiviraler idag. En genomgång av vanliga interaktionspunkter mellan virus och värd, s.k. värdfaktorer, som används vid pågående forskning och utveckling av nya antiviraler har gjorts. Exempel på potentiella värdmål är bl.a. receptorer på värdcellens yta som medierar virusets inträde i cellen och cellulära processer som bidrar till virusets amplifiering. De vanligaste metoderna inom funktionsbaserade, proteombaserade, och genombaserade studier för att identifiera och validera nya värdmål har presenterats, samt vanligt förekommande metoder för att identifiera nya eller återanvända tidigare kända molekyler. Avslutningsvis har även potentiella risker med att designa läkemedel som riktar sig mot värden belysts.

Titel/Title  
Antiviraler – historia, just nu och framtidsutblick

Memo nummer/Number  
FOI Memo 8539

## 6.2 Framtiden

Att ett större virusutbrott kan bli en akut påfrestning på både hälsa och samhällsekonomi blev uppenbart under covid-19 pandemin. Forskning behövs för att ta fram bredspektriga värdriktade antiviraler för att stå bättre rustade inför nästa större utbrott. Viktigt att ta med sig är dock att bredspektriga värdriktade antiviraler ofta talas om som en första medicinsk insats (ett ”*first line of defence*”), något som kan användas för att dämpa den initiala fasen av en infektion och därmed minska spridning. Detta kan vara av stor nytta under tiden som patogenen identifieras och som specifika, virusriktade antiviraler eller vacciner tas fram. Ett rimligt antagande är att den mest effektiva behandlingen skulle bli i kombination med andra mer specifika läkemedel.

Att utveckla bredspektriga antiviraler är en sak, men man kan då ställa sig frågan hur brett spektrum som är möjligt? Kan bredspektriga antiviraler bli till bredspektriga antimikrobiella substanser, alltså kommer vi i framtiden kunna behandla infektioner orsakade av virus, bakterier, parasiter, eller toxiner med samma läkemedel? Ett av de potentiella värdmålen som tas upp här, serinproteaset furin, nyttjas även av andra patogener än virus. Det återstår att se ifall den antivirala aktiviteten hos furin-inhibitorer även är relevant vid exempelvis en bakterieinfektion.

En annan potentiell forskningsfråga, som bygger vidare från värdriktade bredspektriga antiviraler, är huruvida antiviraler enbart borde tas som behandling av pågående infektion eller skulle man potentiellt kunna utveckla antivirala läkemedel som tas i proaktivt syfte? Vilka cellulära processer eller specifika målprotein skulle man kunna hämma under en tid för att minimera risken att bli angripen av ett virus?

## 6.3 Totalförsvarsrelevans

Som nämndes i det inledande kapitlet är merparten (mer än två tredjedelar) av dagens godkända antiviraler godkända för behandling av kroniska infektioner, framförallt HIV och HCV. Det saknas ekonomiskt incitament för att forska fram antiviraler mot många akuta/icke-kroniska virussjukdomar. Ett läkemedel som behövs av många och över lång tid (kroniska infektioner) ger högre avkastning kontra ett läkemedel som kanske kommer att behövas av många någon gång i framtiden under en begränsad period (akuta infektioner). Här kan eller behöver försvarsforskningsinstitut/beredskapsmyndigheter ta ett ansvar. Att ha ett bredare utbud av antivirala medel i beredskap för framtiden än den influensa-beredskap som finns idag är högst relevant utifrån ett totalförsvarsperspektiv.

Förutom infektion genom naturlig exponering finns det också virus som skulle kunna användas med intention att skapa oreda, kaos och lidande, och som skulle kunna vapenföras och användas i antagonistiska syften. Folkhälso-myndigheten i USA, Center for Disease Control (CDC), har ett antal virus på sin lista över bioterroragens.[41] Smittkoppor (variola major virus) hör till listans kategori A, tillsammans med flera olika virus som orsakar hemorragiska blödarfebrar, exempelvis filovirus (Ebola och Marburg) och arenavirus (Lassa och Machupo). Kategori A innehåller de agens som anses ha störst potential att användas antagonistiskt.

Mot smittkoppor finns både vacciner och två stycken FDA-godkända virusriktade antiviraler (tecovirimat (godkänd 2018) och brincidofovir (2021)).[42] Antiviraler mot smittkoppor är ofta också effektfulla mot mpox (tidigare apkoppor) som med sina liknande egenskaper som smittkoppor ibland omnämns som potentiellt bioterror-hot. Nya, både virusriktade och värdriktade, antiviraler mot smittkoppor undersöks i dagsläget men ingen ny kandidat har tagits till kliniska studier än.[42] Även mot Ebola finns idag ett godkänt vaccin, och två antivirala läkemedel baserade på monoklonala antikroppar, medan det mot Marburg-virus inte finns någon specifik behandling. Mot Lassa-feber används ribavirin i kombination med symptomdämpande åtgärder, precis som för Bolivian- blödarfeber orsakat av Machupo-virus. Hos CDC kategori B listas vidare alfavirus som orsakar hjärnhinneinflammation (Eastern equine encephalitis virus, Venezuelans equine encephalitis-virus och Western equine encephalitis-virus), och i kategori C nämns Nipah-virus och hantavirus.

Titel/Title  
Antiviraler – historia, just nu och framtidsutblick

Memo nummer/Number  
FOI Memo 8539

Det finns med andra ord ett flertal kända virus som anses vara potentiella hot-agens och som bör tas hänsyn till när man ser över behovet av vilka virus det bör utvecklas antiviraler mot, och flera av dessa har funnits med på liknande listor under väldigt lång tid utan att antiviraler har (lyckats) tagits fram. I en rapport från 1973 ”*CB weapons today*” från Stockholm international peace research institute (SIPRI) konstaterades ett flertal virus med potential att vapenföras.[43] Bl.a. tas gula feber-viruset och VEEV upp, vilka båda saknar antiviraler än idag, dock finns nu ett effektivt vaccin mot gula febern. På en lista benämnd ”*Human pathogens (viruses) as biological terrorism agents*” framtagen år 2003 av *Croatian Military Academy, Laboratory for NBC Protection*, för ett Nato-finansierat möte listas i princip samma virus som hos CDC med tilläggen Krim-Kongo hemorragisk feber-virus, Rift Valley feber-virus, och apkoppsviruset bland de åtta första.[44] I tillägg till de virus som redan finns behövs det även en beredskap och vaksamhet mot nyligt uppkomna och mot syntetiserade virus.

Forskning kring och utveckling av olika typer av antiviraler mot potentiella hot-virus för ökad beredskap vid eventuell antagonistisk användning är inte bara bra ur ett totalförsvarsperspektiv, utan ger också ökad förmåga att motverka sjukdom som orsakats naturligt av några av dessa virus.

## 7 Författarbidrag

Cecilia Springer Engdahl har gjort litteratursökningar och författat huvuddelen av texten. Nina Forsgren har författat text och korrekturläst. Fredrik Ekström har gjort bilderna. Samtliga författare har bidragit till diskussioner och format innehållet.

Titel/Title  
Antiviraler – historia, just nu och framtidsutblick

Memo nummer/Number  
FOI Memo 8539

## 8 Referenser

- [1] F. M. Zerbini *et al.*, “Changes to virus taxonomy and the ICTV Statutes ratified by the International Committee on Taxonomy of Viruses (2023),” *Arch. Virol.*, vol. 168, no. 7, p. 175, Jun. 2023, doi: 10.1007/s00705-023-05797-4.
- [2] M. Karim, C.-W. Lo, and S. Einav, “Preparing for the next viral threat with broad-spectrum antivirals,” *J. Clin. Invest.*, vol. 133, no. 11, p. e170236, Jun. 2023, doi: 10.1172/JCI170236.
- [3] E. De Clercq and G. Li, “Approved Antiviral Drugs over the Past 50 Years,” *Clin. Microbiol. Rev.*, vol. 29, no. 3, pp. 695–747, Jun. 2016, doi: 10.1128/cmr.00102-15.
- [4] S. Chaudhuri, J. A. Symons, and J. Deval, “Innovation and trends in the development and approval of antiviral medicines: 1987–2017 and beyond,” *Antiviral Res.*, vol. 155, pp. 76–88, Jul. 2018, doi: 10.1016/j.antiviral.2018.05.005.
- [5] V. C. Chitalia and A. H. Munawar, “A painful lesson from the COVID-19 pandemic: the need for broad-spectrum, host-directed antivirals,” *J. Transl. Med.*, vol. 18, no. 1, p. 390, Oct. 2020, doi: 10.1186/s12967-020-02476-9.
- [6] W.-J. Tian and X.-J. Wang, “Broad-Spectrum Antivirals Derived from Natural Products,” *Viruses*, vol. 15, no. 5, p. 1100, Apr. 2023, doi: 10.3390/v15051100.
- [7] E. Lawitz *et al.*, “Development of sofosbuvir for the treatment of hepatitis C virus infection,” *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 1358, no. 1, pp. 56–67, 2015, doi: 10.1111/nyas.12832.
- [8] D. Tripathi, M. Sodani, P. K. Gupta, and S. Kulkarni, “Host directed therapies: COVID-19 and beyond,” *Curr. Res. Pharmacol. Drug Discov.*, vol. 2, p. 100058, Jan. 2021, doi: 10.1016/j.crphar.2021.100058.
- [9] A. von Delft *et al.*, “Accelerating antiviral drug discovery: lessons from COVID-19,” *Nat. Rev. Drug Discov.*, vol. 22, no. 7, pp. 585–603, Jul. 2023, doi: 10.1038/s41573-023-00692-8.
- [10] J. Albert *et al.*, “DN Debatt. ”När nästa pandemi kommer behöver vi mer än vaccin”,” *Dagens Nyheter, DN Debatt*, Jan. 31, 2021.
- [11] D. R. Tompa, A. Immanuel, S. Srikanth, and S. Kadirvel, “Trends and strategies to combat viral infections: A review on FDA approved antiviral drugs,” *Int. J. Biol. Macromol.*, vol. 172, pp. 524–541, Mar. 2021, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2021.01.076.
- [12] S. H. E. Kaufmann, A. Dorhoi, R. S. Hotchkiss, and R. Bartenschlager, “Host-directed therapies for bacterial and viral infections,” *Nat. Rev. Drug Discov.*, vol. 17, no. 1, pp. 35–56, 2018, doi: 10.1038/nrd.2017.162.
- [13] R. Hamid *et al.*, “The Role and Therapeutic Targeting of CCR5 in Breast Cancer,” *Cells*, vol. 12, no. 18, p. 2237, Sep. 2023, doi: 10.3390/cells12182237.
- [14] N. Kumar, N. R. Sharma, H. Ly, T. G. Parslow, and Y. Liang, “Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors That Block Replication of Influenza A and Other Viruses,” *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 55, no. 12, pp. 5553–5559, Nov. 2011, doi: 10.1128/aac.00725-11.
- [15] N. Kumar *et al.*, “Host-Directed Antiviral Therapy,” *Clin. Microbiol. Rev.*, vol. 33, no. 3, pp. e00168-19, May 2020, doi: 10.1128/CMR.00168-19.
- [16] J. García-Cárceles, E. Caballero, C. Gil, and A. Martínez, “Kinase Inhibitors as Underexplored Antiviral Agents,” *J. Med. Chem.*, vol. 65, no. 2, pp. 935–954, Jan. 2022, doi: 10.1021/acs.jmedchem.1c00302.
- [17] M. F. Lee, Y. S. Wu, and C. L. Poh, “Molecular Mechanisms of Antiviral Agents against Dengue Virus,” *Viruses*, vol. 15, no. 3, p. 705, Mar. 2023, doi: 10.3390/v15030705.
- [18] M. Hoffmann *et al.*, “SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor,” *Cell*, vol. 181, no. 2, pp. 271–280.e8, Apr. 2020, doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
- [19] J.-D. Zhu, W. Meng, X.-J. Wang, and H.-C. R. Wang, “Broad-spectrum antiviral agents,” *Front. Microbiol.*, vol. 6, p. 517, 2015, doi: 10.3389/fmicb.2015.00517.
- [20] E. G. Acosta and R. Bartenschlager, “The quest for host targets to combat dengue virus infections,” *Curr. Opin. Virol.*, vol. 20, pp. 47–54, Oct. 2016, doi: 10.1016/j.coviro.2016.09.003.
- [21] S. Mahajan, S. Choudhary, P. Kumar, and S. Tomar, “Antiviral strategies targeting host factors and mechanisms obliging +ssRNA viral pathogens,” *Bioorg. Med. Chem.*, vol. 46, p. 116356, Sep. 2021, doi: 10.1016/j.bmc.2021.116356.

Titel/Title  
Antiviraler – historia, just nu och framtidsutblick

Memo nummer/Number  
FOI Memo 8539

- [22] K. Lin and P. Gallay, “Curing a viral infection by targeting the host: The example of cyclophilin inhibitors,” *Antiviral Res.*, vol. 99, no. 1, pp. 68–77, Jul. 2013, doi: 10.1016/j.antiviral.2013.03.020.
- [23] J. Han, M. K. Lee, Y. Jang, W.-J. Cho, and M. Kim, “Repurposing of cyclophilin A inhibitors as broad-spectrum antiviral agents,” *Drug Discov. Today*, vol. 27, no. 7, pp. 1895–1912, Jul. 2022, doi: 10.1016/j.drudis.2022.05.016.
- [24] X. Ji and Z. Li, “Medicinal chemistry strategies toward host targeting antiviral agents,” *Med. Res. Rev.*, vol. 40, no. 5, pp. 1519–1557, Sep. 2020, doi: 10.1002/med.21664.
- [25] L. W. Shen, H. J. Mao, Y. L. Wu, Y. Tanaka, and W. Zhang, “TMPRSS2: A potential target for treatment of influenza virus and coronavirus infections,” *Biochimie*, vol. 142, pp. 1–10, Nov. 2017, doi: 10.1016/j.biochi.2017.07.016.
- [26] T. O. Edinger, M. O. Pohl, E. Yángüez, and S. Stertz, “Cathepsin W Is Required for Escape of Influenza A Virus from Late Endosomes,” *mBio*, vol. 6, no. 3, pp. e00297-15, Jun. 2015, doi: 10.1128/mBio.00297-15.
- [27] A. Pišlar *et al.*, “The role of cysteine peptidases in coronavirus cell entry and replication: The therapeutic potential of cathepsin inhibitors,” *PLoS Pathog.*, vol. 16, no. 11, p. e1009013, Nov. 2020, doi: 10.1371/journal.ppat.1009013.
- [28] E. Braun and D. Sauter, “Furin-mediated protein processing in infectious diseases and cancer,” *Clin. Transl. Immunol.*, vol. 8, no. 8, p. e1073, 2019, doi: 10.1002/cti2.1073.
- [29] G. N. Seidah and A. Prat, “The biology and therapeutic targeting of the proprotein convertases,” *Nat. Rev. Drug Discov.*, vol. 11, pp. 367–383, Apr. 2012.
- [30] G. Thomas, F. Couture, and A. Kwiatkowska, “The Path to Therapeutic Furin Inhibitors: From Yeast Pheromones to SARS-CoV-2,” *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 23, no. 7, Art. no. 7, Jan. 2022, doi: 10.3390/ijms23073435.
- [31] S. O. Dahms *et al.*, “Dichlorophenylpyridine-Based Molecules Inhibit Furin through an Induced-Fit Mechanism,” *ACS Chem. Biol.*, vol. 17, no. 4, pp. 816–821, Apr. 2022, doi: 10.1021/acscchembio.2c00103.
- [32] T. V. Lam van *et al.*, “The Basicity Makes the Difference: Improved Canavanine-Derived Inhibitors of the Proprotein Convertase Furin,” *ACS Med. Chem. Lett.*, vol. 12, no. 3, pp. 426–432, Feb. 2021, doi: 10.1021/acsmchemlett.0c00651.
- [33] J. Zhu *et al.*, “Generation and characterization of non-competitive furin-inhibiting nanobodies,” *Biochem. J.*, vol. 448, no. 1, pp. 73–82, Nov. 2012, doi: 10.1042/BJ20120537.
- [34] Gradalis, Inc., “Open-label Phase II Trial of Adjuvant bishRNAfurin and GMCSF Augmented Autologous Tumor Cell Vaccine (FANG™) for High Risk Stage III/IV Ovarian Cancer,” [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov), Clinical trial registration NCT01309230, Feb. 2023. Accessed: Jan. 01, 2023. [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01309230>
- [35] Gradalis, Inc., “A Multi-Center Phase III, Randomized, Open-Label Trial of Vigil (Bi-shRNAfurin and GMCSF Augmented Autologous Tumor Cell Immunotherapy) in Combination With Irinotecan and Temozolomide as a Second-Line Regimen for Ewing’s Sarcoma,” [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov), Clinical trial registration NCT03495921, Apr. 2023. Accessed: Jan. 01, 2023. [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03495921>
- [36] A. Mesic, E. K. Jackson, M. Lalika, D. M. Koelle, and R. C. Patel, “Interferon-based agents for current and future viral respiratory infections: A scoping literature review of human studies,” *PLOS Glob. Public Health*, vol. 2, no. 4, p. e0000231, Apr. 2022, doi: 10.1371/journal.pgph.0000231.
- [37] R. Badia, E. Garcia-Vidal, and E. Ballana, “Viral-Host Dependency Factors as Therapeutic Targets to Overcome Antiviral Drug-Resistance: A Focus on Innate Immune Modulation,” *Front. Virol.*, vol. 2, 2022, Accessed: Jun. 06, 2023. [Online]. Available: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fviro.2022.935933>
- [38] P. M. Jean Beltran, J. D. Federspiel, X. Sheng, and I. M. Cristea, “Proteomics and integrative omic approaches for understanding host-pathogen interactions and infectious diseases,” *Mol. Syst. Biol.*, vol. 13, no. 3, p. 922, Mar. 2017, doi: 10.15252/msb.20167062.
- [39] C. H. Emmerich *et al.*, “Improving target assessment in biomedical research: the GOT-IT recommendations,” *Nat. Rev. Drug Discov.*, vol. 20, no. 1, Art. no. 1, Jan. 2021, doi: 10.1038/s41573-020-0087-3.
- [40] X. Li and T. Peng, “Strategy, Progress, and Challenges of Drug Repurposing for Efficient Antiviral Discovery,” *Front. Pharmacol.*, vol. 12, p. 660710, May 2021, doi: 10.3389/fphar.2021.660710.

Titel/Title  
Antiviraler – historia, just nu och framtidsutblick

Memo nummer/Number  
FOI Memo 8539

- [41] “CDC | Bioterrorism Agents/Diseases (by category) | Emergency Preparedness & Response.” Accessed: Dec. 18, 2023. [Online]. Available: <https://emergency.cdc.gov/agent/agentlist-category.asp>
- [42] J. Wang, M. Shahed-AI-Mahmud, A. Chen, K. Li, H. Tan, and R. Joyce, “An Overview of Antivirals against Monkeypox Virus and Other Orthopoxviruses,” *J. Med. Chem.*, vol. 66, no. 7, pp. 4468–4490, Apr. 2023, doi: 10.1021/acs.jmedchem.3c00069.
- [43] Stockholm International Peace Research Institute, J. P. Robinson, C.-G. Hedén, and H. von Schreeb, *The Problem of Chemical and Biological Warfare, CB Weapons Today*, vol. 2. Stockholm: Almqvist & Wiksell, Humanities Press Inc, Paul Eiek Ltd, 1973.
- [44] S. Bokan, “Biological Warfare Agents, Toxins, Vectors and Pests as Biological Terrorism Agents,” in *Technology for Combating WMD Terrorism*, P. J. Stopa and Z. Orahovec, Eds., Dordrecht: Springer Netherlands, 2004, pp. 11–28. doi: 10.1007/978-1-4020-2683-6\_2.