

RIFLESSIONE E REAZIONE | [VOLUME 6, NUMERO 2, P67-69,01 FEBBRAIO 2006](#)

Nuove informazioni sugli effetti antivirali della cloroquina

Dr [Andrea Savarino](#)   • [Livia Di Trani](#) • [Isabella Donatelli](#) • [Roberto Cauda](#) • [Antonio Cassone](#)Pubblicato: febbraio 2006 • DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(06\)70361-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(06)70361-9)

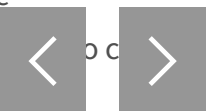
In un articolo pubblicato 2 anni fa in questa rivista, alcuni di noi hanno descritto i potenziali benefici terapeutici della cloroquina antimalarica chinolina nelle malattie virali come l'HIV-1 / AIDS e la sindrome respiratoria acuta grave (SARS).¹ Da allora la cloroquina / idrossicloroquina è stata adottata per il trattamento di pazienti con infezione da HIV-1 negli studi clinici e nuove informazioni sulla sua attività antivirale sono state ottenute da studi in vitro.

Sul fronte dell'HIV / AIDS, la cloroquina (250 mg due volte al giorno) è stata somministrata a pazienti con infezione da HIV-1 con carica virale al basale superiore a 50.000 copie per mL, in combinazione con lamivudina (150 mg due volte al giorno) e idrossiurea (500 mg due volte al giorno) in una sperimentazione clinica in corso in India.² Dieci volontari su 18 avevano una carica virale non rilevabile alla settimana 24.² Il calo mediano della carica virale è stato superiore a 2,0 log,² più del calo mediano di 1,5 log osservato con un inibitore nucleosidico della trascrittasi inversa (NRTI) e solo idrossiurea.³

Questi risultati sono diversi da quelli di un altro studio condotto a Singapore che utilizzava didanosina (125-250 mg due volte al giorno), idrossiurea (500 mg due volte al giorno) e idrossicloroquina (200 mg due volte al giorno, corrispondenti a 125 mg di cloroquina).¹ Il calo mediano della carica virale è stato di 1,3 log, simile a quello indotto da un NRTI più idrossiurea. Il follow-up di questi pazienti alla 144a settimana suggerisce che il valore dell'idrossicloroquina può risiedere nel mantenimento degli effetti della didanosina / idrossiurea.⁴

La discrepanza tra i due studi, oltre alle differenze nel disegno e nei pazienti arruolati, riflette

inoltre i diversi dosaggi di cloroquina / idrossicloroquina. È stato segnalato che si ve



della carica virale utilizzando dosi giornaliere di 800 mg di idrossicloroquina,¹ corrispondente a 500 mg di cloroquina (come utilizzato nello studio indiano), ma non utilizzando 250 mg di cloroquina al giorno,⁵ corrispondente a 400 mg di idrossicloroquina (come adottato nello studio di Singapore). La cloroquina / idrossicloroquina potrebbe quindi essere un'opzione preziosa da testare in combinazioni antiretrovirali a basso costo, ma dovrebbero essere utilizzati dosaggi corretti, considerando che i partecipanti allo studio dovrebbero essere monitorati regolarmente per prevenire la retinopatia. Sono necessari anche studi prospettici randomizzati in doppio cieco con placebo per valutare il contributo della cloroquina / idrossicloroquina come parte di un regime antiretrovirale. Secondo nuovi risultati in vitro, gli effetti antiretrovirali della cloroquina sono attribuibili all'inibizione della glicosilazione delle particelle virali.⁶ Questi effetti sembravano essere specifici, poiché le concentrazioni di cloroquina efficaci in vitro non hanno influenzato nessun altro passaggio nella replicazione dell'HIV-1 né erano citotossiche.⁶

La nostra ipotesi che la cloroquina possa inibire la replicazione del coronavirus SARS¹ è stato confermato in due studi in vitro indipendenti.^{7, 8} I ricercatori dell'Università cattolica belga di Leuven hanno scoperto che la cloroquina inibisce la replicazione del coronavirus della SARS con una concentrazione efficace del 50% di 8,8 (SE 1,2) $\mu\text{mol} / \text{L}$, all'interno dell'intervallo di concentrazioni ematiche ottenibili durante il trattamento antimalarico.⁷ La dose che induceva il 50% di attività citostatica era molto più alta (261,3 [14,5] $\mu\text{mol} / \text{L}$). Gli esperimenti sul tempo di aggiunta hanno indicato che la cloroquina ha influenzato una fase iniziale della replicazione del coronavirus della SARS.⁷ I ricercatori dei Centers for Disease Control and Prevention (Atlanta, GA, USA) hanno riportato potenti effetti anti-SARS coronavirus della cloroquina in vitro, attribuibili a un deficit nella glicosilazione del recettore del coronavirus SARS ACE2.⁸ Anche in questo caso, le concentrazioni di farmaci antivirali non erano citotossiche. Se i modelli animali confermano questi risultati, la cloroquina potrebbe rappresentare una valida opzione terapeutica se la SARS dovesse riemergere.

Gli effetti antivirali ad ampio spettro della cloroquina meritano particolare attenzione in un momento in cui il mondo è minacciato dalla possibilità di una nuova pandemia influenzale e la disponibilità di farmaci efficaci sarebbe fondamentale nella valutazione di un vaccino efficace. L'effetto della cloroquina contro la replicazione di Orthomyxoviridae è noto da tempo.^{9, 10} Sono stati descritti effetti inibitori della cloroquina sui virus influenzali di tipo A e B.^{9, 10} Attualmente stiamo studiando l'effetto inibitorio della cloroquina sul virus dell'influenza aviaria H5N9 / A / chicken / Italy / 9097/97, recentemente isolato dal pollame in Italia.¹¹ A seconda delle dosi virali stimolanti e dei metodi adottati per rilevare gli effetti antivirali, le concentrazioni inibitorie rientrano nell'intervallo 0,5-10 $\mu\text{mol} / \text{L}$, ovvero ottenibili clinicamente nel plasma durante il trattamento della malaria (LDT, AS, ID, RC, e AC, dati non pubblicati). Se questi effetti fossero confermati, la cloroquina meriterebbe di essere testata contro il virus dell'influenza aviaria H5N1 di

attualmente motivo di grave preoccupazione per la salute pubblica.

Come discusso in precedenza, l'inibizione della glicosilazione potrebbe rappresentare un meccanismo importante per gli effetti antivirali della cloroquina, suggerendo che all'interno delle cellule umane possono verificarsi interazioni specifiche della cloroquina con enzimi modificanti lo zucchero o glicosiltransferasi ([figura](#)). Recentemente è stato dimostrato che la cloroquina inibisce la chinone reductasi 2,¹³ un vicino strutturale dell'UDP-N-acetilglucosamina 2-epimerasi,¹⁴ che sono coinvolti nella biosintesi dell'acido sialico. Se la cloroquina dovesse effettivamente inibire la biosintesi dell'acido sialico, questo effetto potrebbe spiegare non solo gli effetti della cloroquina sul coronavirus HIV e SARS (le frazioni di acido sialico sono presenti nelle glicoproteine dell'HIV-1 e nel recettore del coronavirus SARS ACE2), ma anche il recettore in vitro effetti sugli ortomixovirus (che utilizzano le frazioni dell'acido sialico come recettori¹⁵). Questi effetti meritano ulteriori indagini, in quanto possono portare a nuove strategie di controllo della replicazione di diversi virus.

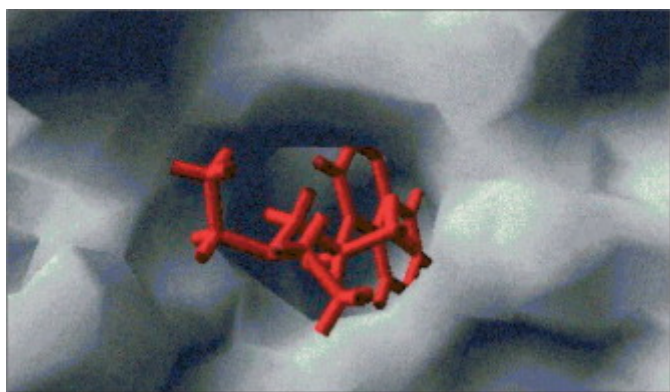


Figura Può la cloroquina interagire con gli enzimi che modificano lo zucchero?

✓ [Mostra didascalia completa](#)

This computer-assisted simulation of ligand/protein docking by use of the program GOLD¹² indicates that chloroquine (red) fits to the active site of UDP-N-acetylglucosamine 2-epimerase (grey). This evidence suggests that chloroquine could inhibit the enzyme that catalyses the rate-determining step in the sialic acid biosynthetic pathway.

[Visualizza immagine grande](#) | [Scarica l'immagine ad alta risoluzione](#) | [Scarica \(PPT\)](#)

Riferimenti

1. Savarino A • Boelaert JR • Cassone A • Majori G • Cauda R

[Effetti della cloroquina sulle infezioni virali: un vecchio farmaco contro le malattie odierne](#)

Lancet Infect Dis. 2003; **3**: 722-727

[Visualizza nell'articolo](#) 

[Scopus \(597\)](#) • [PubMed](#) • [Sommario](#) • [Testo intero](#) • [PDF a testo completo](#) • [Google Scholar](#)

2. Joshi SR • Butala N • Patwardhan MR • Daver NG • Kelkar D

Opzioni antiretrovirali a basso costo: regime ARV a base di cloroquina combinato con idrossiurea e lamivudina: una nuova tripla terapia economica.

J Assoc Phys India. 2004; **52** : 597-598

[Visualizza nell'articolo](#) 

[PubMed](#) • [Google Scholar](#)

3. Lori F • Foli A • Groff A • et al.

Soppressione ottimale della replicazione dell'HIV da parte dell'idrossiurea a basso dosaggio attraverso la combinazione di meccanismi antivirali e citostatici ("virostatici").

AIDS. 2005; **19** : 1173-1181

[Visualizza nell'articolo](#) 

[Scopus \(25\)](#) • [PubMed](#) • [Crossref](#) • [Google Scholar](#)

4. Paton NI • Aboulhab J

Idrossicloroquina, idrossiurea e didanosina come terapia iniziale per pazienti con infezione da HIV con bassa carica virale: profilo di sicurezza, efficacia e resistenza dopo 144 settimane.

HIV Med. 2005; **6** : 13-20

[Visualizza nell'articolo](#) 

[Scopus \(37\)](#) • [PubMed](#) • [Crossref](#) • [Google Scholar](#)

5. Luchters SMF, Veldhuijzen NJ, Nsanzabera D. et al. Uno studio di fase I / II randomizzato controllato con placebo per valutare la somministrazione di cloroquina per ridurre l'HIV-1 RNA nel latte materno in una popolazione in allattamento infetta da HIV-1: lo studio CHARGE. XV Conferenza Internazionale sull'AIDS; Bangkok, Thailandia; 11-16 luglio 2004. Abstract TuPeB4499.

[Visualizza nell'articolo](#) 

[Google Scholar](#)



6. Savarino A • Lucia MB • Rastrelli E • et al.

Effetti anti-HIV della cloroquina: inibizione della glicosilazione delle particelle virali e sinergismo con inibitori della proteasi.

J Acquir Immune Defic Syndr. 1996; **35** : 223-232

[Visualizza nell'articolo](#) ^

[Scopus \(95\)](#) • [Crossref](#) • [Google Scholar](#)

7. Keyaerts E • Vijgen L • Maes P • Neyts J • Van Ranst M

Inibizione in vitro della sindrome respiratoria acuta grave coronavirus da parte della cloroquina.

Biochem Biophys Res Commun. 2004; **323** : 264-268

[Visualizza nell'articolo](#) ^

[Scopus \(310\)](#) • [PubMed](#) • [Crossref](#) • [Google Scholar](#)

8. Vincent MJ • Bergeron E • Benjannet S • et al.

La cloroquina è un potente inibitore dell'infezione e della diffusione del coronavirus della SARS.

Virology. 2005; **2** : 69

[Visualizza nell'articolo](#) ^

[Scopus \(761\)](#) • [PubMed](#) • [Crossref](#) • [Google Scholar](#)

9. Miller DK • Lenard J

Antistaminici, anestetici locali e altre ammine come agenti antivirali.

Proc Natl Acad Sci USA. 1981; **78** : 3605-3609

[Visualizza nell'articolo](#) ^

[Scopus \(53\)](#) • [PubMed](#) • [Crossref](#) • [Google Scholar](#)

10. Shibata M • Aoki H • Tsurumi T • et al.

Meccanismo di uncoating del virus dell'influenza B nelle cellule MDCK: azione della cloroquina.

J Gen Virol. 1983; **64** : 1149-1156

[Visualizza nell'articolo](#) ^

[Scopus \(40\)](#) • [PubMed](#) • [Crossref](#) • [Google Scholar](#)



11. Donatelli I • Campitelli L • Di Trani L • et al.

Caratterizzazione dei virus influenzali H5N2 da pollame italiano.

J Gen Virol. 2001; **82** : 623-630

[Visualizza nell'articolo](#) 

[Scopus \(54\)](#) • [PubMed](#) • [Crossref](#) • [Google Scholar](#)

12. Jones G • Willett P • Glen RC • Leach AR • Taylor R

Sviluppo e validazione di un algoritmo genetico per il docking flessibile.

J Mol Biol. 1997; **267** : 727-748

[Visualizza nell'articolo](#) 

[Scopus \(4579\)](#) • [PubMed](#) • [Crossref](#) • [Google Scholar](#)

13. Kwiek JJ • Haystead TA • Rudolph J

Meccanismo cinetico della chinone ossidoreduttasi 2 e sua inibizione da parte delle chinoline antimalariche.

Biochimica. 2004; **43** : 4538-4547

[Visualizza nell'articolo](#) 

[Scopus \(85\)](#) • [PubMed](#) • [Crossref](#) • [Google Scholar](#)

14. Centro nazionale per le informazioni sulla biotecnologia

MMDB: il database della struttura di Entrez.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Structure/MMDB/mmdb.shtml>

(visitato il 14 dicembre 2005)

[Visualizza nell'articolo](#) 

[Google Scholar](#)

15. Olofsson S • Kumlin U • Dimock K • Arnberg N

Recettori dell'influenza aviaria e dell'acido sialico: più di quanto sembri ?.

Lancet Infect Dis. 2005; **5** : 184-188

[Visualizza nell'articolo](#) 



[Scopus \(75\)](#) • [PubMed](#) • [Sommar](#) • [Testo intero](#) • [PDF a testo completo](#) • [Google Schola](#)



Informazioni sull'articolo

Storia della pubblicazione

Pubblicato: febbraio 2006

Identificazione

DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(06\)70361-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(06)70361-9)

Diritto d'autore

© 2006 Elsevier Ltd. Tutti i diritti riservati.

ScienceDirect

[Accedi a questo articolo su ScienceDirect](#)

Figure



Figura Può la cloroquina interag...

Articoli collegati

[Errata corrige](#)

[Testo intero](#) • [PDF](#)



THE LANCET