

에이즈 화학요법제의 개발동향

정 낙 신

이화여자대학교 약학대학

AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome)는 HIV (Human Immunodeficiency Virus)에 의해 전파되는 바이러스 질환으로서, 전 세계적으로 약 3,000만명이상이 HIV에 감염되어 있는 것으로 추정되고 있으며 아프리카지역에서는 AIDS로 인하여 그 지역의 평균수명이 절반으로 줄어들고 있는 실정이다. HIV는 단일가닥의 RNA를 유전자로 가지고 있는 retrovirus에 속하며, 기존의 retrovirus와 달리 매우 복잡한 구조를 가지고 있고 감염된 세포를 암세포화하지는 못하는 것으로 알려져 있다.

AIDS환자를 치료하기 위해서는 크게 두가지 방법을 사용할 수 있다. 첫째는 폐렴등 기회감염(opportunistic infections)을 치료하는 방법이고, 두번째는 HIV감염 자체를 억제하는 방법인데 후자의 방법이 보다 근원적인 치료법이라 할 수 있다. HIV를 억제하는 약물을 개발하기 위해서는 HIV의 번식주기를 잘 이해해야 합리적인 약물설계가 가능한데 다음과 같은 번식주기의 단계들이 신약개발의 주요 목표가 되어 많은 연구가 진행되고 있다.

- 1) Binding to CD4 receptor of target cell
- 2) Fusion of virus
- 3) Entry into target cell
- 4) Uncoating of RNA
- 5) Reverse transcription
- 6) Integration of DNA into host genome
- 7) Efficient transcription and translation of RNA
- 8) Viral component production and assembly
- 9) Viral budding

본 보고서에서는 현재 진행중인 에이즈 화학요법제의 개발동향을 위에서 언급한 번식주기단계를 중심으로 기술할 것이며, 이 중에서 특히 reverse transcription을 담당하는 역전사효소 (Reverse Transcriptase)와 단백질분해를 담당하는 HIV protease를 억제하는 저해제개발을 집중적으로 언급하고자 한다.

Virion-receptor binding antagonists

- Pentosan sulfate
- Dextran sulfate

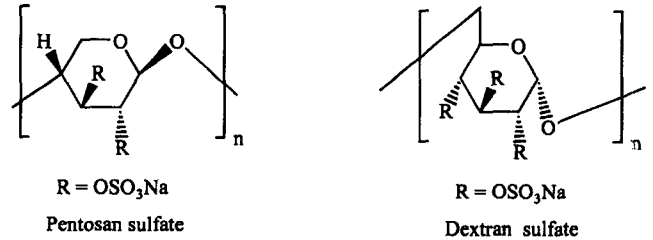


Fig. 1. Structures of Virion-Receptor Binding Antagonists.

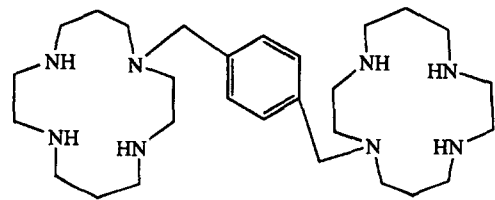


Fig. 2. Structure of Viral Fusion Inhibitor

- Curdlan sulfate
- Soluble CD4
- Cyanovirin-N

이 물질들은 HIV가 T-cell의 CD4 receptor에 결합하여 세포 내로 침입하는 것을 방해함으로써 HIV억제작용을 나타내는데 pentosan sulfate같은 다당류들은 HIV의 gp120에 존재하는 V3 loop에 결합하여 억제작용을 나타내는 것으로 알려져 있다[1].

Viral fusion inhibitors

- 1,1'-[1, 4-phenylenebis(methylene)bis[1, 4, 8, 11-tetraazacyclotetradecane]octohydrobromide dihydrate (JM 3100)
- Michellamine A, B, F
- 3-O-(2', 2'-Dimethylsuccinyl)-betulinic acid

이 화합물들은 숙주세포에 존재하는 CXCR4에 결합하여 CXCR4와 HIV gp120의 V3 loop사이의 상호작용을 차단함으로써 HIV억제작용을 나타낸다[2].

Uncoating inhibitors

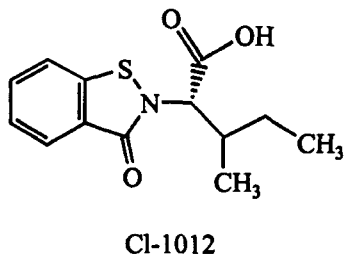


Fig. 3. Structure of Viral Uncoating Inhibitor

- 3-Methyl-2(S)-(1-oxo(3-thiaisoindolin-2-yl)pentanoic acid (CI-1012)
- 1, 1'-Azobisformamide, Azodicarbonamide

이 화합물들은 nucleocapsid protein인 p7의 zinc finger로부터 zinc를 선택적으로 제거함으로써 p7이 적절하게 작용하지 못하게 함으로서 HIV억제작용을 나타낸다[3].

Reverse Transcriptase (RT) inhibitors

Nucleoside 유도체

- 3'-Azidothymidine (AZT, Zidovudine)
- 2', 3'-dideoxyinosine (ddI, Didanosine)
- 2', 3'-Dideoxycytidine (ddC, Zalcitabine)
- 2', 3'-Dideoxy-2', 3'-didehydrothymidine (d4T, Stavudine)
- (-)-L-β-1,3-Oxathiolanyl cytosine (3TC, Lamivudine)

Non-Nucleoside 유도체

- Nevirapine (Viramune)
- Delavirdine (Rescriptor)
- Efavirenz (Sustiva)

역전사효소 (RT) 억제제개발 연구는 HIV억제제 개발 연구 중 가장 많이 연구된 분야로서 HIV복제중 필수적인 효소로 작용하는 RT (역전사효소)를 억제함으로써 항에이즈작용을 나타낸다. RT는 p66, p51의 hetero dimer로 구성되어 있으며, 3가지의 기능을 가지고 있는 다기능 효소로서 HIV의 genomic RNA는 먼저 RNA-dependent DNA polymerase에 의해 DNA-RNA complex로 전환되고 이 complex의 RNA는 RNase H에 의해 분해되어 단일가닥의 DNA를 생성한다. 이 단일가닥 DNA로부터 DNA-dependent DNA polymerase에 의해 이중가닥의 DNA를 생성하게 되어 transcription을 완성하게 된다. RT억제제는 크게 두부류로 분류가 되는데 하나는 촉매부위(catalytic site)를 억제하는 nucleoside유도체와 조절부위(regulatory site)를 억제하는 non-nucleoside유도체로 크게 나뉘어진다. nucleoside유도체들은 현재까지 매우 많은 수의 유도체들이 합성되었으며 그중 5개의 화합물(AZT, ddI,

생물산업

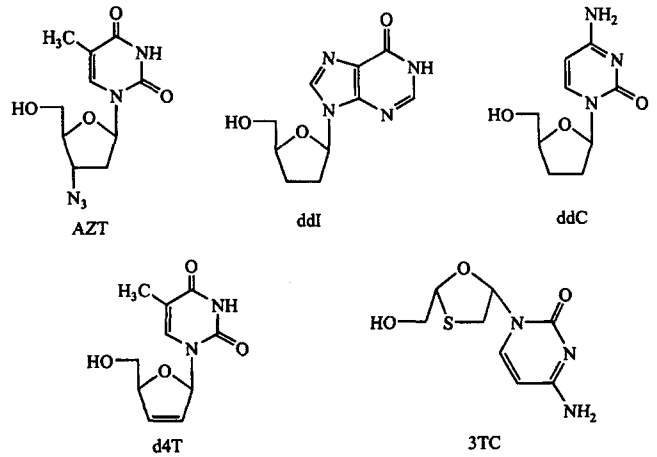


Fig. 4A. Structures of Nucleoside RT Inhibitors

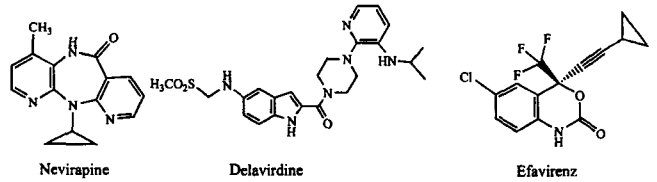


Fig. 4B. Structures of Non-Nucleoside RT Inhibitors

ddC, d4T, 3TC)가 미국식품의약청(FDA)에 의해 공인되어 현재 임상적으로 에이즈환자의 치료에 사용되고 있다[4-8]. 그러나 이 약물들은 HIV를 완전 박멸하는 것이 아니라 단지 발육을 저지할 뿐이며 에이즈환자의 수명을 연장시켜 줄 뿐이다. 또한 많은 부작용을 나타내는데 AZT의 경우 골수에 심한 독성을 나타내어 AZT투여 환자의 경우 수혈을 해야하는 경우도 발생하고 있다. ddC와 d4T는 mitochondria DNA의 억제로 인한 말초신경염(peripheral neuropathy)의 부작용을 나타내며, ddI는 췌장염(pancreatitis)을 일으키며 위에서의 불안정성 때문에 제산제와 같이 복용해야하는 단점이 있다. 라미부딘은 1995년에 공인된 약물로서 에이즈환자에게 AZT와 병용투여하도록 되어 있다. 이 약물은 최초로 공인된 L형의 nucleoside로서 천연에 존재하는 D형의 뉴클레오사이드보다 효능이 우수하며 독성이 감소한 것이 특징이다. 이 약물은 또한 B형간염바이러스에도 잘 작용하여 만성 B형간염환자의 치료에 사용되도록 FDA에 의해 세계최초로 공인된 화학요법제이다. Nevirapine, Delavirdine, Efavirenz는 FDA에 의해 공인된 non-nucleoside유도체로서 RT의 regulatory site에 결합함으로써 HIV억제작용을 나타낸다[9-11]. 그러나 이들은 약물내성이 너무 빨리 생기는 단점을 가지고 있다.

HIV integrase inhibitor

- (-)-Arctigenin
- Dicafeoylquinic acid

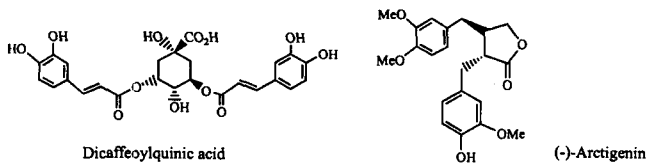


Fig. 5. Structures of HIV Integrase Inhibitors

- Etoposide
- Hydroxycobalamin
- L-Chicoric acid

이 계열의 화합물들은 HIV의 circular DNA가 숙주세포의 genome으로 삽입하는데 필수적으로 작용하는 효소로서 아직 많은 연구가 진행되어 있지 않아 임상적으로 사용되는 물질은 없지만 전 세계적으로 활발한 연구가 진행되고 있다. (-)-Arctigenin은 천연에 존재하는 물질로서 처음에는 DNA topoisomerase II를 억제하여 항HIV작용을 나타내는 것으로 알려졌으나 후에 HIV integrase를 억제하여 항HIV작용을 나타내는 것이 밝혀졌다[12]. Dicafeoylquinic acid역시 Baccharis genistelloids의 수용성 추출물로부터 분리된 천연 물질로서 L-Chicoric acid, (-)-Arctigenin와 동일하게 integration반응을 억제함으로써 항HIV 작용을 나타낸다[13].

HIV protease inhibitor

- Saquinavir (Invirase)
- Ritonavir (Norvir)
- Indinavir (Crixivan)
- Nelfinavir (Viracept)

이 계열의 화합물들은 HIV protease의 기질과 유사한 구조를 가지는 transition state, peptidomimetics로서 HIV protease의 binding pocket에 결합하여 HIV protease를 억제하는 기능을 가지고 있다. Saquinavir는 흡수불량으로 인한 매우 낮은 생체내 이용률(약 4%)를 가지고 있으며, 간에서 cytochrome P450 (CYP 3A4)에 의해 대부분 대사되어 약효가 감소되는 단점을 가지고 있다[14]. Saquinavir를 투여받은 환자에서 이 약물의 내성이 발견되었는데 Gly48Val과 Leu90Met mutants가 이 약물의 약효를 감소시킨다고 보고되었다. Ritonavir는 매우 높은 경구 생체내 이용률을 보이며 (78% in rat) saquinavir의 단점인 간대사를 받지 않는다고 알려져 있다[15]. nelfinavir는 비교적 작은 분자량을 가진 약물로서 우수한 생체내 이용률 (52% in rat)을 나타낸다[16]. 약물내성의 경우 single mutation이 일어난 ritonavir 혹은 indinavir[17] 내성균주에 큰 교차내성을 보이지 않지만, multiple mutation이 일어난 균주 혹은 saquinavir내성균주에는 교차내성을 나타낸다.

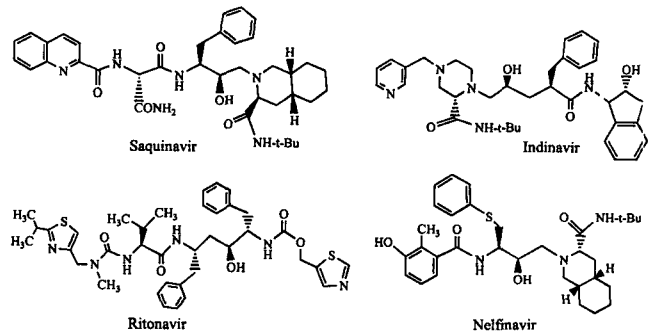


Fig. 6. Structures of HIV Protease Inhibitors

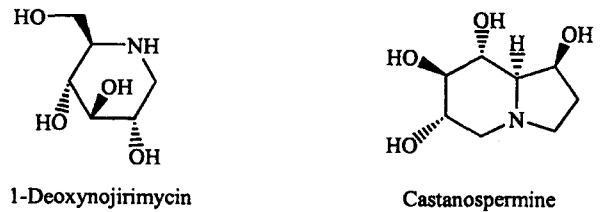


Fig. 7. Structures of HIV Glycosylation Inhibitors

HIV packaging inhibitor

- Cyclosporin A

이 물질은 packaging을 담당하는 cyclophilin을 억제함으로써 항HIV작용을 나타낸다[18].

HIV glycosylation inhibitor

- Acemannan
- 6-O-Butanoylcastanospermin
- Castanospermine
- 1-Deoxynojirimycin

이 화합물들은 HIV의 envelop glycoprotein인 gp120/gp41의 glycosylation을 억제함으로써 항HIV작용을 나타낸다[19].

결론

역전사효소를 억제하여 에이즈치료작용을 나타내는 8종의 약물과 HIV protease를 억제하여 항에이즈작용을 나타내는 4종의 약물(saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir)가 현재 미국 FDA에 의해 임상사용이 공인되었다. 그러나, 이 약물들이 HIV를 완전히 제거할 수 있는 이상적인 약물들이 아니고, 내성, 독성등 많은 부작용을 나타내기 때문에, 기존의 약물들보다 약효가 우수하고 부작용을 경감시킨 새로운 약물들의 개발을 위해 더 많은 연구가 진행되어야 할 것이며 역전사효소 혹은 HIV protease가 아닌 다른 target에서도 임상적으로 사용

될 수 있는 약물의 개발이 이루어져야 할 것이다.

참고문헌

- Baba, M., M. Nakajima, D. Schols, R. Pauwels, J. Balzarini, and E. De Clercq. 1988. Pentosan polysulfated oligosaccharide is a potent and selective anti-HIV agent in vitro. *Antiviral Res.* **9**: 335-343.
- Schols, D., J. A. Este, G. Henson, and E. De Clercq. 1997. Bicyclams, a class of potent anti-HIV agents, are targeted at the HIV coreceptor Fusin/CXCR-4. *Antiviral Res.* **35**:147-156.
- Rice, W. G., J. G. Supko, L. Malspeis, R. W. Buckheit, Jr., D. Clanton, M. Bu, L. Grahm, C. A. Schaeffer, J. A. Turpin, J. Domagala, R. Gogliotti, J. P. Bader, S. M. Halliday, L. Coren, R. C. Sowder, L. O. Arther, and L. E. Henderson. 1995. Inhibitors of HIV nucleocapsid protein zinc fingers as candidates for the treatment of AIDS. *Science* **270**: 1194-1197.
- Larder, B. A., S. D. Kemp, P. R. Harrigan. Potential Mechanism for sustained antiretroviral efficacy of AZT-3TC combination therapy. 1995. *Science* **269**: 696-699.
- Schinazi, R. F., J.-P. Sommadossi, V. Saalman, D. L. Cannon, M.-Y. Xie, G. C. Hart, G. A. Smith, and E. F. Hahn. 1990. Activities of 3'-azido-3'-deoxythymidine nucleotide dimers in primary lymphocytes infected with HIV type 1. *Antimicrob. Agents. Chemother.* **34**: 1061-1067.
- Mitsuya, H. and S. Broder. 1986. Inhibition of the in vitro infectivity and cytopathic effect of human T-lymphotrophic virus type III/lymphadenopathy-associated virus (HTLV-III/LAV) by 2',3'-dideoxynucleosides. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **23**: 1911-1915.
- Lin, T.-S., R. F. Schinazi, and W. H. Prusoff. 1987. Potent and selective in vitro activity of 3'-deoxythymidin-2'-ene(3'-deoxy-2', 3'-didehydrothymidine) against human immunodeficiency virus. *Biochem. Pharmacol.* **36**: 2713-2718.
- Caotes, J. A. V., N. Cammack, H. J. Jenkinson, I. M. Mutton, B. A. Pearson, R. Storer, J. M. Cameron, and C. R. Penn. 1992. The separated enantiomers of 2'-deoxy-3'-thiacytidine (BCH-189) both inhibit HIV replication in vitro. *Antimicrob. Agents. Chemother* **36**: 202-205.
- Merluzzi, V. J., K. D. Hargrave, M. Labadia, K. Grozinger, M. Skoog, J. C. Wu, C.-K. Shih, K. Eckner, S. Hattox, J. Adams, A. S. Rosenthal, R. Faanes, R. J. Eckner, R. A. Koup, and J. L. Sullivan. 1990. *Science* **250**: 1411-1413.
- Romero, D. L., R. A. Morge, M. J. Genin, C. Biles, M. Busso, L. Resnick, I. W. Althaus, F. Reusser, R. C. Thomas, and W. G. Tarley. 1993. Bis(heteroaryl) piperazine(BHAP) RT inhibitors: Structure-activity relationships of novel substituted indole analogues and the identification of monomethansulfonate (U-90152S). *J. Med. Chem.* **36**: 1505-1508.
- Young, S. D., S. F. Britcher, L. O. Tran, L. S. Payne, W. C. Lumma, T. A. Lyle, J. R. Huff, P. S. Anderson, D. B. Olsen, S. S. Carroll, D. J. Pettibone, J. A. O'Brien, R. G. Ball, S. K. Balani, J. H. Lin, W. J. Long, V. W. Byrnes, and E. A. Emini. 1995. L-743,726 (DMP-266): A novel, highly potent nonnucleoside inhibitor of human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase. *Antimicrob. Agents. Chemother.* **39**: 2602-2605.
- Eich, E., H. Pertz, M. Kaloga, J. Schulz, M. R. fensen, A. Mazumder, and Y. Pommier. 1996. (-)-Arctigenin as a lead structure for inhibitors of human immunodeficiency virus type-1 integrase. *J. Med. Chem.* **39**: 86-95.
- Robinson, W. E., M. G. Reinecke, S. Abdel-Malek, Q. Jia, and S. A. Chow. 1996. Inhibitors of HIV-1 replication that inhibit HIV integrase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **93**: 6326-6331.
- Craig, J. C., I. B. Duncan, D. Hockley, C. Grief, N. A. Roberts, and J. S. Mills. 1991. Antiviral properties of RO 31-8959, an inhibitor of HIV proteinase. *Antiviral Res.* **16**: 295-305.
- Markowitz, M., H. Mo, D. J. Kempf, D. W. Norbeck, T. N. Bhat, J. W. Erickson, and D. D. Ho. 1995. Selection and analysis of human immunodeficiency virus type 1 variants with increased resistance to ABY-538, a novel protease inhibitor. *J. Virol.* **69**: 701-706.
- Shetty, B. V., M. B. Kosa, D. A. Khalil, and S. Webber. 1996. Preclinical pharmacokinetics and distribution to tissue of AG1343, an inhibitor of HIV-1 protease. *Antimicrob. Agents. Chemother* **40**: 110-114.
- Vacca, J. P., B. D. Dorsey, W. A. Schlieff, R. B. Levin, S. L. Mcdaniel, P. L. Darke, J. Zugay, J. C. Quintero, O. M. Blahy, E. Roth, V. V. Sardana, A. J. Schlabach, P. I. Graham, J. H. Condra, L. Gotlib, P. S. Anderson, E. A. Emini, and J. R. Huff. 1994. L-735,524: An orally bioavailable HIV-1 protease inhibitor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **91**: 4096-4100.
- Rosenwirth, B., A. Billich, R. Datema, P. Donatsch, F. Hammerschmid, G. Zenke, and M. Zurini. 1994. Inhibition of HIV-1 replication by SDZ NIM 811, a nonimmunosuppressive cyclosporin analog. *Antimicrob. Agents. Chemother* **38**: 1763-1772.
- Shimizu, H., H. Tsuchie, K. Yoshida, S. Morikawa, T. Tsuruoka, H. Yamamoto, H. Ushijima, and T. Kitamura. 1990. Inhibitory effect of novel 1-deoxynojirimycin derivatives on HIV-1 replication. *AIDS* **4**: 975-979.