

Remdesivir, from Ebola to Covid

**Sohameh Mohebbi^{*۳۹}, Faezeh Amrolahi^{۴۰},
Sara Naseri Ghanjeh Lahiji², Neda Jalali²,
Mohadeseh Abbasi²**

Abstract

Remdesivir, originally developed as a potential treatment for Ebola virus disease, has garnered significant attention in the medical community due to its broad antiviral activity. Initially, Remdesivir demonstrated promising results in preclinical studies against various RNA viruses, including Ebola, Marburg, MERS-CoV, and SARS-CoV. However, its journey from Ebola to COVID-19 truly highlighted its versatility and potential in combating emerging infectious diseases. With the onset of the COVID-19 pandemic, Remdesivir swiftly transitioned into clinical trials, driven by urgent global demand for effective treatments. Subsequent clinical trials revealed its efficacy in shortening the time to recovery in hospitalized COVID-19 patients, leading to emergency use authorizations and approvals by regulatory agencies worldwide. This evolution underscores the adaptability of Remdesivir as a therapeutic agent and underscores the importance of repurposing existing drugs to address emerging health threats.

Keywords: Ebola, Covid-19, Remdesivir, antiviral drug, SARS-CoV

* Corresponding Author

۳۹. Assistant Professor, Department of Biotechnology, Faculty of Basic Sciences, Ale-Taha Institute of Higher Education, Tehran, Iran. s.mohebbi@aletaha.ac.ir

۴۰. Department of Biotechnology, Faculty of Basic Sciences, Ale-Taha Institute of Higher Education, Tehran, Iran.

رمدسیویر، از ابولا تا کووید

سهامه محبی*^{۴۱}، فائزه امراللهی^{۴۲}، سارا ناصری گنجه لاهیجی^۲،
ندا جلالی^۲، محدثه عباسی^۲

چکیده

رمدسیویر که در اصل به‌عنوان یک درمان بالقوه برای بیماری ویروس ابولا توسعه یافته بود، به دلیل فعالیت گسترده ضدویروسی خود توجه قابل توجهی را در جامعه پزشکی به خود جلب کرده است. در ابتدا، رمدسیویر نتایج امیدوارکننده‌ای را در مطالعات پیش بالینی علیه ویروس‌های مختلف RNA از جمله ابولا، ماربورگ، MERS-CoV و SARS-CoV نشان داد. با این حال، سفر آن از ابولا به COVID-19 واقعاً تطبیق‌پذیری و پتانسیل آن را در مبارزه با بیماری‌های عفونی نوظهور برجسته کرد. با شروع همه‌گیری COVID-19، رمدسیویر به سرعت به آزمایش‌های بالینی تبدیل شد که ناشی از تقاضای فوری جهانی برای درمان‌های مؤثر بود. کارآزمایی‌های بالینی بعدی، اثربخشی آن را در کوتاه‌تر کردن زمان بهبودی در بیماران بستری COVID-19 نشان داد که منجر به مجوزها و تأییدیه‌های استفاده اضطراری توسط آژانس‌های نظارتی در سراسر جهان شد. این تکامل بر سازگاری رمدسیویر به‌عنوان یک عامل درمانی تأکید می‌کند و بر اهمیت استفاده مجدد از داروهای موجود برای مقابله با تهدیدات بهداشتی نوظهور تأکید می‌کند.

واژه‌های کلیدی: ابولا، کوید ۱۹، رمدسیویر، داروی ضدویروسی، SARS-CoV.

* نویسنده مسئول

۴۱. گروه ژنتیک، مؤسسه آموزش عالی آل‌طه، تهران، ایران. s.mohebbi@aletaha.ac.ir

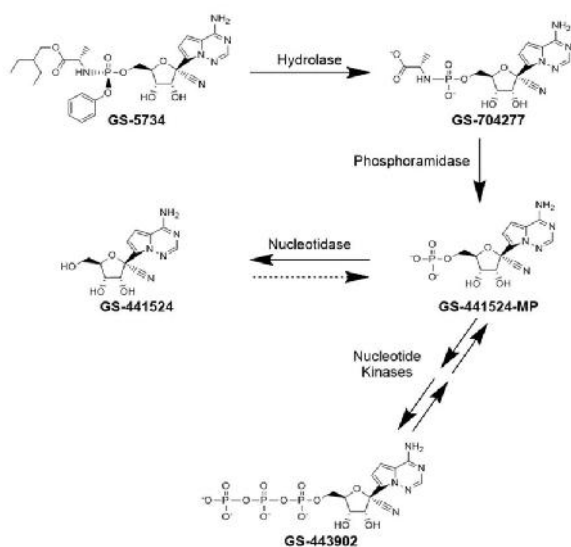
۴۲. گروه ژنتیک، مؤسسه آموزش عالی آل‌طه، تهران، ایران.

مقدمه

بیماری همه‌گیر کرونا ویروس ۲۰۱۹ یا کووید ۱۹^{۴۳} که توسط سندرم حاد تنفسی شدید کروناویروس ۲ (SARS-CoV-2) ایجاد می‌شود، در سال ۲۰۱۹ سطح جهانی گسترش یافته و باعث بروز عوارض و مرگ‌ومیر قابل توجهی شد. شایع‌ترین علائم عبارت بودند از تب، سرفه خشک، تنگی نفس، درد قفسه سینه، خستگی و میالژی [۱]. شدت بیماری می‌تواند از خفیف تا بحرانی متفاوت باشد و عوامل خطر برای بیماری شدید شامل سن بالاتر (۶۵ سال بیشتر) و بیماری‌های همراه مانند دیابت، بیماری قلبی، بیماری ریوی، فشار خون بالا و چاقی است. در ایالات متحده آمریکا، مدیریت بالینی (از دسامبر ۲۰۲۰) برای موارد کووید ۱۹ که نیاز به بستری شدن داشتند، شامل مراقبت‌های حمایتی، داروهای کورتیکواستروئید (دگزامتازون)، درمان ضدویروسی (رمدسیویر [RDV]) و درمان‌های مبتنی بر ایمنی در نظر گرفته شد [۲].

رمدسیویر دارویی است که ابتدا غیرفعال است و پس از ورود به سلول تحت فعال‌سازی درون سلولی قرار می‌گیرد تا GS-441524 (آنالوگ آدنوزین تری‌فسفات) را تشکیل دهد (شکل ۱) که به‌طور انتخابی RNA پلیمرازهای ویروسی را مهار می‌کند و دارای فعالیت طیف گسترده‌ای علیه اعضای CoV است [۳]. فرم فعال رمدسیویر تری‌فسفات، با آدنوزینتری فسفات بومی برای قرار گرفتن در زنجیره رقابت می‌کند که منجر به تأخیر در خاتمه زنجیره می‌شود. رمدسیویر، فارماکوکینتیک خطی و نیمه‌عمر داخل سلولی طولانی مدت (بیش از ۳۵ ساعت برای تری‌فسفات والدین فعال) را نشان می‌دهد. رمدسیویر تری‌فسفات در سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی تجمع می‌یابد که نشان‌دهنده دوز بارگیری است که می‌تواند دستیابی به حالت پایدار را تسریع کند [۴]. این دارو، یک عامل ضدویروسی با طیف وسیع است که قبلاً فعالیت ضد ویروسی را در برابر فیلوویروس‌ها (ویروس ابولا، ویروس ماربورگ)، کروناویروس‌ها (SARS-CoV-2, MERS-CoV)، پارامیکسو ویروس‌ها (ویروس پارائنفلوانزا نوع III، ویروس Nipah، ویروس Hendra، ویروس سرخک و اوربون)، و Pnemoviridae (ویروس

سنسیشیال تنفسی) نشان داده است [۵-۷]. رمدسیویر برای اولین بار طی یک غربالگری گسترده برای ترکیبات دارای فعالیت در برابر ویروس‌های نوظهور شناسایی شد [۴]. برنامه غربالگری اولیه در درجه اول به سمت شناسایی کاندیدهایی بود که می‌توانستند ویروس‌های RNA را مهار کنند، یعنی Coronaviridae و Flaviviridae. پس از شیوع ابولا EVD (۲۰۱۳-۲۰۱۶) در غرب آفریقا، برخی از ترکیبات غربالگری شده قبلی علیه EBOV مورد بررسی قرار گرفتند. مشاهده شد که رمدسیویر دارای قدرت بالایی در برابر ویروس ابولا در سراسر رده‌های سلولی متعدد با نیمه‌حداکثر غلظت مؤثر ضد EBOV (EC50) 0.086 میکرومولار در ماکروفاژهای انسانی است؛ رمدسیویر برای توسعه بالینی مستمر بر اساس قدرت آن و ساختار شیمیایی مناسب برای افزایش سریع انتخاب شد.



شکل ۱. مسیر متابولیک داخل سلولی رمدسیویر (GS-۵۷۳۴) [۸]

اولین ارزیابی اثربخشی درون‌تنی در مدل (NHP)^۲ تکمیل شد [۵]. در مدل NHP

۱. Ebola Virus Disease

۲. Non Human Primate

EVD، میمون‌های رزوس سالم قبلاً تلقیح عضلانی EBOV دریافت کردند که منجر به مرگ پس از یک دوره بالینی شبیه‌سازی EVD انسان می‌شود. NHP با EBOV به چالش کشیده شد و به دنبال آن رژیم‌های مختلف دوز رمدسیویر دریافت شد. زمان از تلقیح تا شروع رمدسیویر بین گروه‌های مورد مطالعه متفاوت بود (به محض ۳۰ دقیقه پس از چالش ویروسی و تا ۳ روز پس از چالش ویروسی). دوزهای پایین‌تر (۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم روزانه) اثر ضدویروسی قابل اندازه‌گیری با نرخ بقا بین ۳۳ تا ۶۶ درصد نشان داد. با این حال، دوزهای بالاتر امیدوارکننده بودند. تأثیر رمدسیویر در ابتدا بر علیه ویروس ابولا بر اساس خواص ضدویروسی آن که در مدل‌های حیوانی در شرایط *in vitro* و *in vivo* نشان داده شد، اما در کارآزمایی‌های بالینی تصادفی‌سازی شده نتوانست اثربخشی خود را نشان دهد [۹، ۱۰]. نشان داده شد که رمدسیویر فعالیت ضدویروسی در برابر SARS-CoV-2 در مطالعات آزمایشگاهی نشان می‌دهد و به‌عنوان یک داروی تحقیقاتی در اوایل همه‌گیری پیشنهاد شد. با این حال، بر اساس داده‌های کارآزمایی‌های بالینی تصادفی‌سازی شده که اثربخشی بالینی برتر رمدسیویر را نسبت به دارونما نشان می‌دهند. رمدسیویر به اولین داروی ضدویروسی تأیید شده توسط سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA) برای استفاده بالینی در مدیریت بیماران مبتلا به مشکوک شدیداً آزمایشگاهی تبدیل شد [۱۱].

اندیکاسیون تأیید شده FDA (با خلاصه کارآزمایی بالینی)

برای بزرگسالان و بیماران اطفال (بالای سن ۲۸ روز و وزن ۳ کیلوگرم یا بیشتر) با تست SARS-CoV-2 مثبت تأیید شده آزمایشگاهی که بیماران بستری در بیمارستان بودند یا در بیماران مبتلا به کووید ۱۹ خفیف تا متوسط که غیر در بیمارستان بستری شده‌اند، اما در معرض خطر بالایی برای پیشرفت به کووید ۱۹ شدید، از جمله بستری شدن در بیمارستان یا مرگ بودند اجازه مصرف رمدسیویر صادر شد.

نتایج یک کارآزمایی تصادفی‌سازی شده با برچسب باز از بیماران بستری شده در بیمارستان با بیماری کووید ۱۹ متوسط که به‌طور تصادفی برای دریافت یک دوره ۱۰

روزه رمدسیویر (۱۹۷ نفر)، یک دوره ۵ روزه رمدسیویر (۱۹۹ نفر) انتخاب شدند. یا استاندارد مراقبت (n=۲۰۰) گزارش کرد که بیمار در حال دریافت دوره ۱۰ روزه رمدسیویر تفاوت معنی داری در وضعیت بالینی در مقایسه با بیماران دریافت کننده مراقبت استاندارد ندارد. بالین حال، بیمارانی که به صورت تصادفی در یک دوره ۵ روزه رمدسیویر انتخاب شدند، تفاوت آماری معنی داری در وضعیت بالینی در مقایسه با استاندارد مراقبت داشتند [۱۲].

نتایج نهایی یک کارآزمایی دوسوکور تصادفی و کنترل شده با دارونما که کارآیی رمدسیویر را در بیماران بستری شده در بیمارستان مبتلا به پنومونی تأیید شده SARS-CoV-2 و کووید ۱۹ ارزیابی می کرد، نشان داد که رمدسیویر در کوتاه کردن زمان بهبودی بالینی نسبت به دارونما برتر است [۱۳].

بالین حال، نتایج کارآزمایی همبستگی سازمان جهانی بهداشت در ۴۰۵ بیمارستان در ۴۰ کشور انجام شد که شامل ۱۱۳۳۰ بیمار بستری مبتلا به کووید ۱۹ بود که به طور تصادفی برای دریافت رژیم های رمدسیویر (۲۷۵۰)، هیدروکسی کلروکین (۹۵۴)، لوپیناویر (۱۴۱۱) و رژیم های اینترفرون (۲۰۶) انتخاب شدند. هیچ داروی آزمایشی (۴۰۸۸) گزارش نکرد که رژیم های رمدسیویر، هیدروکسی کلروکین، لوپیناویر و اینترفرون تأثیر کمی بر مرگومیر کلی، شروع تهویه مکانیکی و طول مدت بستری در بیمارستان داشتند. [۱۴] بر اساس داده های دلگرم کننده از سه کارآزمایی بالینی تصادفی سازی شده و کنترل شده که اثربخشی بالینی رمدسیویر را در بیماران بستری با کووید ۱۹ خفیف تا شدید ارزیابی کردند، سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA) رمدسیویر را برای درمان کووید ۱۹ در بزرگسالان و بیماران اطفال تأیید کرد.

آخرین پنل دستورالعمل های درمان کووید ۱۹ مؤسسه ملی بهداشت (NIH)^۱ استفاده از رمدسیویر به تنهایی یا دگزامتازون به همراه رمدسیویر یا دگزامتازون را به تنهایی توصیه می کند، در صورتی که درمان ترکیبی (رمدسیویر و دگزامتازون) در بیماران بستری در بیمارستانی که به اکسیژن مکمل نیاز دارند اما به اکسیژن مکمل نیاز ندارند، در

دسترس نیست.

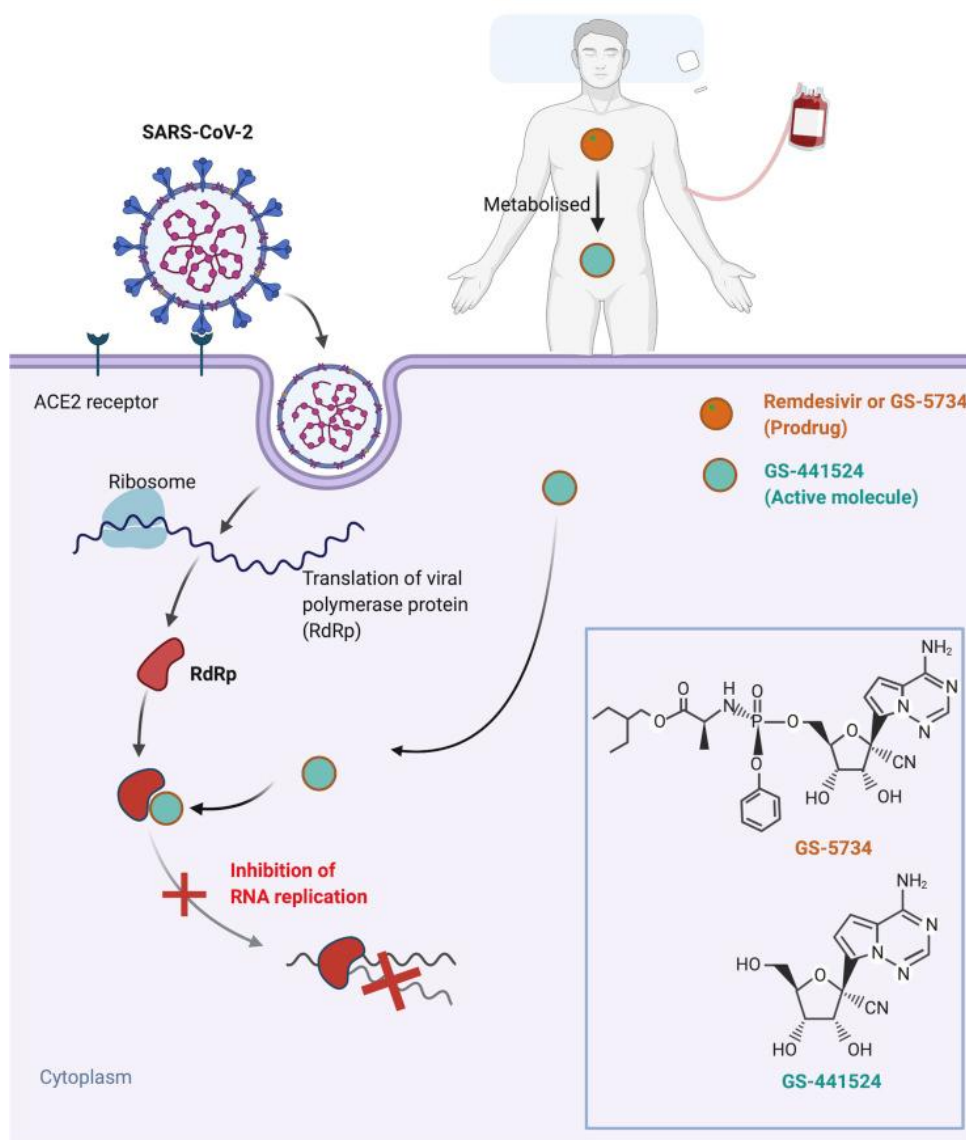
مکانیسم عمل

رمدسیویر (GS-۵۷۳۴) یک پیش‌داروی فسفورامیدیتی آنالوگ نوکلئوزیدی مونوفسفات (GS-۴۴۱۵۲۴) است و به‌عنوان یک مهارکننده RNA پلیمرز وابسته به RNA ویروسی (RdRp) عمل می‌کند و فرایند تکثیر ژنوم ویروس را هدف قرار می‌دهد [۴، ۱۰].

از نظر تئوری، آنالوگ‌های نوکلئوزیدی به راحتی از دیواره سلولی نفوذ نمی‌کنند. پس از ورود بعدی آنها به سلول میزبان، آنها برای تولید نوکلئوزید تری‌فسفات (NTP)، که شبیه آدنوزین تری‌فسفات (ATP) است و می‌تواند توسط آنزیم‌ها یا کمپلکس‌های RdRp برای همانندسازی ژنوم استفاده شود، به فسفوریلاسیون نیاز دارند. هنگامی که رمدسیویر توسط سلول‌های میزبان به آدنوزین تری‌فسفات آنالوگ فعال دارویی خود (GS-۴۴۳۹۰۲) متابولیزه می‌شود، با ATP برای ادغام توسط کمپلکس RdRp در رشته RNA نوپا رقابت می‌کند و پس از ادغام چند نوکلئوتید دیگر، منجر به خاتمه می‌شود. سنتز RNA که تکثیر ویروس را محدود می‌کند [۱۰، ۱۵]. (شکل ۲)

در پژوهش‌های گذشته، رمدسیویر فعالیت ضدویروسی قوی علیه SARS-CoV-2 در شرایط آزمایشگاهی در کشت‌های اولیه اپیتلیال راه هوایی انسان و سلول‌های ریه انسان نشان داد. رمدسیویر همچنین دارای اثر مهارتی وابسته به دوز بر روی تکثیر SARS-CoV-2 با غلظت مؤثر نیمه‌حداکثر (EC₅₀) بود [۱۶، ۱۷].

اطلاعات مربوط به فارماکوکینتیک رمدسیویر محدود است. یک مطالعه تصادفی، کور، کنترل‌شده با دارونما، فاز اول که فارماکوکینتیک رمدسیویر تک دوز و چند دوز را در مقایسه با دارونما در افراد سالم ارزیابی می‌کرد، گزارش داد که، پس از تجویز تک دوز IV رمدسیویر در طی ۲ ساعت، رمدسیویر و متابولیت‌های آن به نمایش گذاشته شدند.



شکل ۲. ساختار و مکانیسم اثر رمدسیویر (GS-5734) [۱۸]

یک نمایه خطی در دوزهای مطالعه که از ۳ تا ۲۲۵ میلی گرم متغیر بود، هم با فرمولاسیون محلول و هم فرمولاسیون لیوفیلیزه که پارامترهای فارماکوکینتیک مشابهی را نشان می دادند [۲].

رمدسیویر سوپسترای پلی‌پپتید انتقال‌دهنده آنیون آلی 1B1OATP، 3B1OATP و ناقلان P-گلیکوپروتئین (gp-P) و بسیاری از سیتوکروم 4۵۰P (CYP ۴۵۰) است که شامل 8C2CYP، 6D2CYP و 4A3CYP در نظر گرفته می‌شود. با این حال، شواهدی مبنی بر القای CYP توسط رمدسیویر و متابولیت‌های آن در داخل بدن وجود ندارد. با این حال، بر اساس مسیر تجویز، و حذف سریع، پتانسیل آن برای ایجاد تداخلات دارویی و دارویی (DDIs) بالینی قابل توجه ممکن است محدود باشد [۸، ۱۹]. با این وجود، مطالعات بالینی بیشتری برای ارزیابی تعامل آن با سیستم سیتوکروم 4۵۰P مورد نیاز است، که می‌تواند تداخلات دارویی - دارویی بالقوه با رمدسیویر را تعیین کند.

اثر رمدسیویر در اندام‌ها و بافت‌های مختلف

رمدسیویریک داروی ضدویروسی است که در ابتدا برای درمان ویروس ابولا توسعه داده شد، اما در زمان پاندمی کوید، به‌طور گسترده‌ای برای درمان COVID-۱۹ استفاده شد. اطلاعات کلینیکی در مورد اثرات جانبی رمدسیویر محدود است. یک مطالعه تصادفی، کور، کنترل‌شده با دارونما، فاز اول که به ارزیابی تحمل‌پذیری و نمایه ایمنی رمدسیویر تک دوز و چند دوز در مقایسه با دارونما در افراد سالم پرداخته بود، گزارش داد که رمدسیویر در هر دو گروه مورد مطالعه به خوبی تحمل می‌شد و عوارض جانبی جدی و مرگ‌ومیر مرتبط نداشت [۲]. بافت‌هایی که تحت تأثیر رمدسیویر قرار می‌گیرند عبارتند: **دستگاه تنفس:** رمدسیویر به کاهش بار ویروسی در ریه‌ها کمک می‌کند و می‌تواند شدت عفونت را کاهش دهد. این دارو می‌تواند به کاهش التهاب و بهبود عملکرد ریوی منجر شود. مطالعات نشان داده‌اند که رمدسیویر می‌تواند تکثیر ویروسی را کاهش دهد و بقای سلولی را در سلول‌های اپیتلیال تنفسی آلوده به SARS-CoV-2 بهبود بخشد. این اثر ضدویروسی به‌طور بالقوه می‌تواند به محدود کردن پیشرفت کووید ۱۹ کمک کند [۲۰].

کبد: رمدسیویر در کبد متابولیزه می‌شود و برخی مطالعات نشان داده‌اند که ممکن است اثرات کبدی داشته باشد. در برخی بیماران، رمدسیویر ممکن است باعث افزایش

آنزیم‌های کبدی (مانند ALT و AST) شود که نشانه‌ای از آسیب کبدی است. این افزایش معمولاً موقتی است، اما در موارد نادر ممکن است شدید باشد. در طول درمان با رمدسیویر، به‌ویژه در بیمارانی که از قبل شرایط کبدی دارند، نظارت دقیق بر عملکرد کبد توصیه می‌شود [۲۱].

کلیه: رمدسیویر در درجه اول از طریق کلیه‌ها از بدن دفع می‌شود. مطالعات نشان داده‌اند که می‌تواند در سلول‌های لوله پروگزیمال کلیه تجمع پیدا کند که ممکن است منجر به سمیت بالقوه کلیه شود. با این حال، اهمیت بالینی این تجمع و تأثیر آن بر عملکرد کلیه هنوز به‌طور کامل شناخته نشده است. در طول درمان با رمدسیویر معمولاً نظارت بر عملکرد کلیه توصیه می‌شود [۲۲].

سلول‌های خونی: کم‌خونی، لنفوپنی و مشکلات انعقاد خون می‌تواند از تأثیرات رمدسیویر باشد. فعالیت ضدویروسی رمدسیویر می‌تواند با کاهش تکثیر ویروس و محدود کردن گسترش عفونت به‌طور غیرمستقیم بر سلول‌های ایمنی تأثیر بگذارد. این می‌تواند به کاهش بار روی سیستم ایمنی کمک کند و فرصتی را برای پاسخ ایمنی برای کنترل مؤثرتر عفونت فراهم کند [۲۰].

سیستم گوارشی: تهوع شایع‌ترین عارضه جانبی گزارش شده در بیماران دریافت‌کننده رمدسیویر است. عوارض جانبی دیگری مانند استفراغ افزایش لیپاز، اسهال، یبوست، کم‌اشتهایی، گاستروپارزی و خونریزی دستگاه گوارش پایین نیز گزارش شده است [۲۴].

قلب: در برخی موارد نادر، ممکن است عوارض قلبی مانند افت فشار خون، آریتمی و تغییرات در ضربان قلب مشاهده شود [۱۳].

سایر اثرات:

واکنش‌های آلرژیک: در برخی موارد، بیماران ممکن است واکنش‌های آلرژیک نسبت به رمدسیویر نشان دهند که می‌تواند شامل کهیر، خارش، تورم، راش و درماتیت تماسی باشد [۲۳].

سمیت سلولی: در حالی که رمدسیویر در درجه اول تکثیر ویروسی را هدف قرار می‌دهد،

عملکرد میتوکندری: میتوکندری اندامک‌های سلولی مسئول تولید انرژی از طریق فسفوریلاسیون اکسیداتیو هستند. برخی از مطالعات نشان داده‌اند که رمدسیویر ممکن است با تداخل در سنتز ATP بر عملکرد میتوکندری تأثیر بگذارد. با این حال، اهمیت بالینی این اثر و پیامدهای آن بر متابولیسم کلی سلولی هنوز به‌طور کامل شناخته نشده است [۲۵].

متابولیسم کبدی: رمدسیویر عمدتاً توسط آنزیم‌های مختلف از جمله آنزیم‌های سیتوکروم P₄₅₀ (CYP) در کبد متابولیزه می‌شود. در نظر گرفتن تداخلات دارویی بالقوه هنگام استفاده از رمدسیویر بسیار مهم است، زیرا ممکن است بر متابولیسم داروهای دیگر که توسط همان آنزیم‌های کبدی متابولیزه می‌شوند تأثیر بگذارد [۲۶].

متابولیسم لیپید: اطلاعات محدودی در مورد اثرات خاص رمدسیویر بر متابولیسم لیپید در دسترس است. در حالی که قابل قبول است که رمدسیویر به دلیل تأثیر آن بر تولید انرژی سلولی و عملکرد میتوکندری می‌تواند به‌طور بالقوه بر متابولیسم لیپید تأثیر بگذارد، تحقیقات بیشتری برای روشن شدن مکانیسم‌ها و پیامدهای دقیق مورد نیاز است [۲، ۱۹].

تأثیر رمدسیویر در آپوپتوز

در موجودات چند سلولی، آپوپتوز برای رشد و هموستاز ضروری است. در طول عفونت، آپوپتوز نقش اصلی را در از بین بردن سلول‌های آلوده ایفا می‌کند. بیماری‌های عفونی آپوپتوز را کنترل می‌کنند و این به پاتوژن بیماری کمک می‌کند. افزایش آپوپتوز ممکن است به دو روش بیرونی و درونی مختلف انجام شود [۲۷] که می‌تواند به انتشار پاتوژن‌های داخل سلولی کمک کند یا باعث سرکوب سیستم ایمنی شود تا به انتشار پاتوژن کمک کند. در شرایط دیگر، آپوپتوز می‌تواند عوامل عفونی را از میزبان ریشه‌کن کند. بر این اساس، باکتری‌ها، ویروس‌ها، قارچ‌ها و انگل‌ها استراتژی‌هایی را برای مهار مرگ سلول میزبان توسط آپوپتوز ایجاد کرده‌اند تا امکان بقای درون سلولی و تداوم پاتوژن را فراهم کنند. شفاف‌سازی مسیرهای سیگنال‌دهی درون سلولی، گیرنده‌های

درگیر و عوامل بیماری‌زا که با آپوپتوز تداخل می‌کنند، می‌تواند اهداف درمانی جدیدی را برای مسدود کردن اقدامات میکروبی در مسیرهای آپوپتوز آشکار کند [۲۸]. آپوپتوز با واسطه گیرنده مرگ نشان‌دهنده مکانیسم کارآمدی است که توسط آن ویروس می‌تواند مرگ سلولی را القا کند که نقش مهمی در پاتوژنز ویروسی ایفا می‌کند و یک هدف درمانی بالقوه را فراهم می‌کند. تنظیم آپوپتوز با واسطه گیرنده مرگ توسط ویروس عمدتاً از طریق تنظیم مثبت گیرنده‌های مرگ یا لیگاند آنها در سطح سلولی افراد آلوده و افزایش حساسیت سلول‌ها به آپوپتوز با واسطه گیرنده مرگ است. بسیاری از ویروس‌ها پروتئین‌های ویروسی را کدگذاری می‌کنند تا آپوپتوز ناشی از گیرنده مرگ را به روش‌های مختلف تنظیم کنند [۲۹]. اثر رمدسیویر بر چرخه سلولی و آپوپتوز (مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی) حوزه‌ای است که به‌طور گسترده مورد مطالعه قرار نگرفته است. بیشتر تحقیقات روی رمدسیویر بر روی فعالیت ضدویروسی آن و تأثیر آن بر تکثیر ویروس متمرکز شده است تا تأثیر آن بر چرخه سلولی یا آپوپتوز. درحالی‌که اثرات مستقیم رمدسیویر بر آپوپتوز به‌طور گسترده مورد مطالعه قرار نگرفته است، این امکان وجود دارد که مهار تکثیر ویروس توسط رمدسیویر به‌طور غیرمستقیم بر آپوپتوز سلولی تأثیر بگذارد.

در حال حاضر، اطلاعات محدودی در مورد اثرات مستقیم رمدسیویر بر چرخه سلولی موجود است. این احتمال وجود دارد که رمدسیویر، به‌عنوان یک آنالوگ نوکلئوتیدی، به‌طور بالقوه می‌تواند با تکثیر DNA و تقسیم سلولی تداخل داشته باشد [۳۰]. باین‌حال، تحقیقات بیشتری برای درک تأثیر خاص رمدسیویر بر چرخه سلولی مورد نیاز است.

اثر رمدسیویر بر اسیدهای نوکلئیک موجود در سلول

درحالی‌که رمدسیویر در درجه اول RNA ویروسی را هدف قرار می‌دهد، ممکن است که برخی از تعاملات با DNA سلولی نیز داشته باشد. باین‌حال، میل ترکیبی رمدسیویر برای DNA سلولی به‌طور کلی کمتر از میل ترکیبی آن برای RNA ویروسی در نظر گرفته می‌شود. این به این معنی است که انتظار می‌رود تأثیر آن بر روی DNA سلولی در مقایسه با اثرات آن بر همانندسازی RNA ویروسی حداقل باشد. رمدسیویر میل

ترکیبی کمی با RNA پلیمراز II انسانی و RNA پلیمراز میتوکندری انسانی دارد که انتظار می‌رود به پروفایل ایمنی مطلوب در انسان کمک کند [۳]. ایمنی ابتدا در فاز یک از مطالعات محدوده دوز مورد ارزیابی قرار گرفت. ۲۳ دوز منفرد از ۳ تا ۲۲۵ میلی‌گرم به خوبی تحمل شد و هیچ سمیت مشاهده نشد.

شایان ذکر است که رمدسیویر به‌خاطر فعالیت ضدویروسی‌اش، به‌ویژه در برابر ویروس‌های RNA مانند ویروس ابولا و SARS-CoV-2 (ویروس مسئول کوید-۱۹) به‌طور گسترده مورد مطالعه قرار گرفته است. در آزمایش‌های بالینی و استفاده در دنیای واقعی، رمدسیویر در کاهش بار ویروسی و بهبود نتایج بالینی در جمعیت‌های خاص بیماران اثربخشی نشان داده است.

اثر رمدسیویر بر DNA موضوعی پیچیده با تحقیقات در حال انجام است. رمدسیویر جهش‌زا نیست (جهش DNA) و به‌طور مستقیم به DNA سلولی آسیب نمی‌رساند و اثر ضدویروسی رمدسیویر تکثیر RNA ویروسی را هدف قرار می‌دهد نه همانندسازی DNA انسان. برخی از مطالعات نشان می‌دهند که رمدسیویر ممکن است به‌طور غیرمستقیم روی DNA میتوکندری (mtDNA) در زمینه‌های خاص تأثیر بگذارد. همچنین، مطالعات قبلی نشان می‌دهد که بافت‌های پس از میتوزی مانند قلب و ماهیچه‌های اسکلتی، جهش‌های mtDNA بیشتری را پس از درمان آنالوگ نوکلئوزیدی انباشته می‌کنند، شاید به این دلیل که این سلول‌ها نمی‌توانند برگردند [۲۵، ۳۱]. یک مطالعه افزایش تعداد کپی mtDNA را در سلول‌های تیمار شده مشاهده کرد که به‌طور بالقوه بر عملکرد میتوکندری تأثیر می‌گذارد اما در شرایط مورد مطالعه آسیب عمده‌ای ایجاد نمی‌کند [۳۲]. مطالعه دیگری افزایشی در جهش‌های حذف mtDNA در موش‌های مسن تحت درمان با رمدسیویر نشان نداد، که نشان می‌دهد کیفیت mtDNA را به‌خطر نمی‌اندازد [۳۳]. همچنین مشاهده شده که تعداد کپی mtDNA در کبد موش‌های تحت درمان با رمدسیویر افزایش یافته است، اما بر عملکرد کبد تأثیر نمی‌گذارد [۳۲]. اما اثرات بالقوه بر mtDNA نیاز به بررسی بیشتر دارد، اما مطالعات کنونی حداقل تأثیر را بر

کیفیت یا عملکرد mtDNA در دوزهای درمانی نشان می‌دهد. به‌طور کلی می‌توان گفت احتمال اینکه رمدسیویر مستقیماً به DNA سلولی شما آسیب برساند بسیار ضعیف است.

آزمایشات بالینی که با رمدسیویر انجام شده است

رمدسیویر موضوع چندین آزمایش بالینی برای ارزیابی ایمنی و اثربخشی آن در درمان عفونت‌های ویروسی مختلف، از جمله بیماری ویروس ابولا و کووید ۱۹ بوده است. در اینجا چند نکته کلیدی در مورد آزمایشات بالینی انجام شده با رمدسیویر وجود دارد:

بیماری ویروس ابولا: رمدسیویر در ابتدا به‌عنوان یک درمان بالقوه برای بیماری ویروس ابولا توسعه یافت که در مطالعات پیش‌بالینی و آزمایشات بالینی در مراحل اولیه، فعالیت ضدویروسی امیدوارکننده‌ای در برابر ویروس ابولا نشان داد. با این حال، کارآزمایی‌های بالینی بزرگ‌تر بعدی، مانند کارآزمایی PALM، مزایای بالینی قابل توجهی را از نظر میزان بقا در مقایسه با سایر درمان‌های تحقیقاتی نشان ندادند [۲۴].

کووید ۱۹: همه‌گیری کووید ۱۹ باعث تحقیقات گسترده در مورد درمان‌های بالقوه شد و رمدسیویر به‌عنوان یک نامزد امیدوارکننده ظاهر شد. آزمایش‌های بالینی متعددی برای ارزیابی ایمنی و اثربخشی آن در بیماران کووید ۱۹ انجام شد. نتایج این کارآزمایی‌ها بینش‌های ارزشمندی در مورد استفاده از رمدسیویر برای درمان کووید ۱۹ ارائه کرده است. آزمایشات بالینی قابل توجه عبارتند از:

کارآزمایی ACTT-۱: این یک کارآزمایی تصادفی شده، دوسوکور و کنترل شده با دارونما بود که توسط مؤسسه ملی آلرژی و بیماری‌های عفونی (NIAID) در ایالات متحده انجام شد. این نشان داد که رمدسیویر به‌طور قابل توجهی زمان بهبودی را در بیماران مبتلا به کووید ۱۹ در بیمارستان در مقایسه با دارونما کاهش می‌دهد. همچنین کاهش احتمالی مرگ‌ومیر را پیشنهاد کرد، اگرچه این اثر از نظر آماری معنی‌دار نبود [۱۳].

کارآزمایی همبستگی: این کارآزمایی جهانی با هماهنگی سازمان بهداشت جهانی

(WHO) چندین درمان بالقوه کووید ۱۹ از جمله رمدسیویر را ارزیابی کرد. این کارآزمایی هیچ کاهش قابل توجهی در مرگ‌ومیر یا مدت اقامت در بیمارستان با رمدسیویر در مقایسه با مراقبت‌های استاندارد نشان نداد [۳۴].

کارآزمایی‌های دیگر: کارآزمایی‌های بالینی متعدد دیگری در سراسر جهان برای ارزیابی اثربخشی رمدسیویر در بیماران کووید ۱۹ انجام شده است. این مطالعات استفاده از آن را در جمعیت‌های مختلف بیماران، مانند موارد شدید، بیماران اطفال و افراد مبتلا به بیماری‌های هم‌زمان مورد بررسی قرار داده است [۱۳].

تأییدیه‌های نظارتی: بر اساس داده‌های بالینی موجود، رمدسیویر مجوزهای استفاده اضطراری یا تأییدیه‌های مشروط را برای درمان کووید ۱۹ در کشورهای مختلف دریافت کرد. تأییدیه‌ها و توصیه‌های خاص ممکن است بسته به مقامات نظارتی و درک در حال تکامل از بیماری متفاوت باشد [۱۳].

منابع

1. Vellingiri, B., et al., **COVID-19: A promising cure for the global panic.** *Sci Total Environ*, 2020. **725**: p. 138277.
2. Humeniuk, R., et al., **Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Remdesivir, An Antiviral for Treatment of COVID-19, in Healthy Subjects.** *Clin Transl Sci*, 2020. **13**(5): p. 896-906.
3. Tchesnokov, E.P., et al., **Mechanism of Inhibition of Ebola Virus RNA-Dependent RNA Polymerase by Remdesivir.** *Viruses*, 2019. **11**(4).
4. Siegel, D., et al., **Discovery and Synthesis of a Phosphoramidate Prodrug of a Pyrrolo[2,1-f][triazin-4-amino] Adenine C-Nucleoside (GS-5734) for the Treatment of Ebola and Emerging Viruses.** *J Med Chem*, 2017. **60**(5): p. 1648-1661.
5. Warren, T.K., et al., **Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys.** *Nature*, 2016. **531**(7594): p. 381-5.
6. Lo, M.K., et al., **GS-5734 and its parent nucleoside analog inhibit Filo-, Pnemo-, and Paramyxoviruses.** *Sci Rep*, 2017. **7**: p. 43395.
7. Sheahan, T.P., et al., **Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses.** *Sci Transl Med*, 2017. **9**(396).
8. Humeniuk, R., et al., **Pharmacokinetic, Pharmacodynamic, and Drug-Interaction Profile of Remdesivir, a SARS-CoV-2 Replication Inhibitor.** *Clin Pharmacokinet*, 2021. **60**(5): p. 569-583.

9. Malin, J.J., et al., **Remdesivir against COVID-19 and Other Viral Diseases.** *Clin Microbiol Rev*, 2020. **34**(1).
10. Amirian, E.S. and J.K. Levy, **Current knowledge about the antivirals remdesivir (GS-5734) and GS-441524 as therapeutic options for coronaviruses.** *One Health*, 2020. **9**: p. 100128.
11. Lamb, Y.N., **Remdesivir: First Approval.** *Drugs*, 2020. **80**(13): p. 1355-1363.
12. Spinner, C.D., et al., **Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial.** *Jama*, 2020. **324**(11): p. 1048-1057.
13. Beigel, J.H., et al., **Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report.** *N Engl J Med*, 2020. **383**(19): p. 1813-1826.
14. Pan, H., et al., **Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - InterimWHO Solidarity Trial Results.** *N Engl J Med*, 2021. **384**(6): p. 497-511.
15. Gordon, C.J., et al., **The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNA-dependent RNA polymerase from Middle East respiratory syndrome coronavirus.** *J Biol Chem*, 2020. **295**(15): p. 4773-4779.
16. Wang, M., et al., **Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro.** *Cell Res*, 2020. **30**(3): p. 269-271.
17. Pruijssers, A.J., et al., **Remdesivir Inhibits SARS-CoV-2 in Human Lung Cells and Chimeric SARS-CoV Expressing the SARS-CoV-2 RNA Polymerase in Mice.** *Cell Rep*, 2020. **32**(3): p. 107940.
18. Frediansyah, A., et al., **Remdesivir and its antiviral activity against COVID-19: A systematic review.** *Clin Epidemiol Glob Health*, 2021. **9**: p. 123-127.
19. Yang, K., **What Do We Know About Remdesivir Drug Interactions?** *Clin Transl Sci*, 2020. **13**(5): p. 842-844.
20. Grein, J., et al., **Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19.** *N Engl J Med*, 2020. **382**(24): p. 2327-2336.
21. Wang, Y., et al., **Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial.** *Lancet*, 2020. **395**(10236): p. 1569-1578.
22. Lescure, F.X., et al., **Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series.** *Lancet Infect Dis*, 2020. **20**(6): p. 697-706.
23. **Clinical and virologic characteristics of the first 12 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the United States.** *Nat Med*, 2020. **26**(6): p. 861-868.
24. Mulangu, S., et al., **A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics.** *N Engl J Med*, 2019. **381**(24): p. 2293-2303.

25. Payne, B.A., et al., **Mitochondrial aging is accelerated by anti-retroviral therapy through the clonal expansion of mtDNA mutations.** *Nature genetics*, 2011. **43**(8): p. 806-810.
26. Deb, S., et al., **ADME and Pharmacokinetic Properties of Remdesivir: Its Drug Interaction Potential.** *Pharmaceuticals (Basel)*, 2021. **14**(7).
27. Galluzzi, L., et al., **Molecular definitions of cell death subroutines: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2012.** *Cell Death & Differentiation*, 2012. **19**(1): p. 107-120.
28. Quarleri, J., C. Cevallos, and M.V. Delpino, **Apoptosis in infectious diseases as a mechanism of immune evasion and survival.** *Adv Protein Chem Struct Biol*, 2021. **125**: p. 1-24.
29. Zhou, X., et al., **Virus Infection and Death Receptor-Mediated Apoptosis.** *Viruses*, 2017. **9**(11).
30. Eryilmaz, I.E., et al., **The cytotoxic and antitumoral effects of Remdesivir, an antiviral RdRp inhibitor, on different cancer cells in vitro.** *Molecular & Cellular Toxicology*, 2023.
31. Herskowitz, A., et al., **Cardiomyopathy associated with antiretroviral therapy in patients with HIV infection: a report of six cases.** *Ann Intern Med*, 1992. **116**(4): p. 311-3.
32. DeFoor, N., et al., **Remdesivir increases mtDNA copy number causing mild alterations to oxidative phosphorylation.** *Scientific Reports*, 2023. **13**(1): p. 15339.
33. Herbst, A., et al., **Remdesivir does not affect mitochondrial DNA copy number or deletion mutation frequency in aged male rats: A short report.** *PLoS One*, 2022. **17**(10): p. e0271850.
34. **Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results.** *New England Journal of Medicine*, 2021. **384**(6): p. 497-511.