

MEKANISME KERJA OBAT ANTIVIRUS DARI GOLONGAN RETROVIRUS : REVIEW

Yogiyanto, Yoga W. Wardhana

Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran

ABSTRAK

Ketidakhadiran vaksin yang efektif dalam menangani HIV menyebabkan obat menjadi pilihan utama yang dapat digunakan untuk menangani infeksi HIV-1. Replikasi virus HIV-1 yang sangat cepat dalam tubuh pasien mengakibatkan virus mudah menembus sistem imun tubuh dan menjadi resisten terhadap berbagai macam obat. Resistensi terhadap obat antiretrovirus berkembang sangat cepat bahkan terhadap terapi kombinasi. Telah didapatkan berbagai macam obat dan turunan obat dari percobaan yang telah dilakukan secara *in vitro* untuk mengamati mekanisme serta kinerja obat tersebut seperti inhibisi enzim rekombinan dan replikasi virus, inhibisi HIV-1 *reverse transcription*, HIV *integrase strand transfer inhibitor*, kompetitor LEDGF, Inhibisi mediasi TAT yang berperan dalam regulasi transkripsi HIV-1

Kata kunci : Antiretrovirus, HIV-1, resistensi, mekanisme antiretrovirus

ABSTRACT

Drugs become the only choice for HIV-1 infection therapy because the absence of an effective vaccine. The rapid replication of HIV-1 in patient cause the virus easily penetrate to the immune system and become resistance to many drugs. Resistance to antiretroviral drugs are escalated so quickly even on combination therapy. Researchers have found many new drugs and its derivatives from the research by in vitro to observe the mechanism of drugs like recombinant enzyme inhibition and virus replication, HIV-1 reverse transcription inhibition, HIV integrase strand transfer inhibitor, LEDGF competitor, TAT mediated inhibition which plays a role in HIV-1 transcriptional regulation.

Keywords : Antiretroviral, HIV-1, resistance, antiretroviral mechanism

PENDAHULUAN

Ketidakhadiran vaksin yang efektif dalam menangani HIV menyebabkan obat menjadi pilihan utama yang dapat digunakan untuk menangani infeksi HIV-1. Namun, infeksi HIV-1 tidak dapat disembuhkan sehingga pasien harus melakukan terapi obat sepanjang hidupnya. Hal ini menyebabkan obat anti-HIV harus

didesain relatif tidak toksik sehingga dapat digunakan dalam jangka panjang¹.

Replikasi virus HIV-1 yang sangat cepat dalam tubuh pasien mengakibatkan virus mudah menembus sistem imun tubuh dan menjadi resisten terhadap berbagai macam obat. Resistensi terhadap obat antiretrovirus berkembang sangat cepat bahkan terhadap terapi kombinasi. Toksisitas obat, interaksi obat dengan obat,

dan efek samping obat juga dapat menyebabkan kegagalan dalam pengobatan. Untuk mengatasi hal tersebut perlu dilakukan kombinasi obat untuk memblokir replikasi virus dengan berbagai mekanisme, di antaranya *reverse transcriptase inhibitor*, *protease inhibitor*, dan *integrase inhibitor*. Sangat penting untuk mengetahui target kerja dari obat anti-HIV sehingga ke depannya dapat dikembangkan obat yang lebih efektif terhadap virus yang telah resisten terhadap obat sebelumnya^{1,2}.

Dua puluh tiga senyawa yang telah diterima untuk mengatasi infeksi HIV terbagi menjadi enam kelas: nukleosida *reverse transcriptase inhibitor*, nonnukleosida *reverse transcriptase inhibitor*, *protease inhibitors*, *integrase inhibitors*, antagonis CCR5, dan *fusion inhibitors*³.

Terapi antiretrovirus sangat aktif (HAART) menghasilkan peningkatan dramatis dalam perpanjangan umur pasien dengan infeksi HIV⁴. Sayangnya, terapi paling efektif sekalipun tidak dapat memusnahkan virus secara menyeluruh

dan replikasi virus kembali aktif ketika penggunaan obat diinterupsi⁵. Resistensi yang sudah semakin meningkat menyebabkan terapi antivirus yang semakin rumit dan mengakibatkan kegagalan pengobatan⁶. Oleh karena itu, dibutuhkan pengembangan obat antiretrovirus dengan resistensi berbeda dan mekanisme kerja berbeda⁷.

Sudah cukup banyak temuan obat baru antiretrovirus dan dalam *review* ini akan dibahas beberapa temuan obat baru beserta dengan mekanisme kerjanya.

METODE

Dalam *review* ini peneliti menggunakan sumber data jurnal primer yang langsung dikumpulkan melalui *browser* menggunakan mesin pencari Google khususnya Google Scholar. Pencarian dilakukan dengan menggunakan kata kunci seperti “retrovirus”, “HIV-1”, “mekanisme obat retrovirus”, “*antiretroviral drug mechanism*”. Penelusuran lebih lanjut dilakukan secara manual pada daftar pustaka yang relevan. Pustaka diinklusi dan dieksklusi berdasarkan kriteria jurnal nasional dan

jurnal nasional terakreditasi menurut DIKTI yang mengacu pada Peraturan Menteri Pendidikan Nasional Nomor 22 Tahun 2011 tentang Terbitan Berkala dan Peraturan Direktur Jenderal Pendidikan Tinggi Kementerian Pendidikan Nasional Nomor 9/DIKTI/Kep/2011 tentang Pedoman Akreditasi Terbitan Berkala. Pustaka yang diinklusi juga merupakan penelitian dalam kurun waktu 10 tahun

terakhir. Peneliti mendapatkan jurnal yang berkaitan sebanyak 27 Jurnal dan melalui proses penyaringan didapatkan 12 jurnal primer yang paling relevan dengan judul *review* peneliti.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Dari percobaan yang telah dilakukan secara *in vitro* untuk mengamati mekanisme serta kinerja dari obat temuan baru, didapatkan hasil seperti berikut:

Tabel 1 Obat Antiretrovirus, Mekanisme, dan Aktivitas Antivirus

Obat	Mekanisme	Aktivitas antivirus (nM)
S/GSK1349572 ³	<i>Two-metal-binding HIV integrase strand transfer inhibitor</i> , inhibisi enzim rekombinan dan replikasi virus	0,51±0,25
<i>Abasic Phosphorothioate Oligomer</i> ⁸	Inhibisi HIV-1 <i>reverse transcription</i> dan blok transmisi virus, supresi respon imun alamiah oleh virus dan blok TLR 7/9	>10
Derivat asam asetat 2 (Quinolin-3-il) ⁹	Inhibisi HIV-1 <i>integrase</i> dan replikasi virus HIV-1 dengan senyawa ALLINIs (<i>Allosteric integrase inhibitors</i>) Inhibisi <i>integrase-LEDGF binding</i> dan <i>LEDGF-independent integrase catalytic function</i>	LEDGIN-6= 12,2±2,9 BI-1001 =5,8±0,1
tBPQAs ¹⁰	ALLINIs (mekanisme mirip dengan turunan asam asetat) sebagai kompetitor LEDGF yang menghambat aktivitas enzim <i>integrase</i> dengan mencegah pembentukan <i>integrase-viral DNA</i>	GS-A = 153±50 GS-B = 21±7 GS-C = 287±6
Peptidomimetic (turunan HIV-1 Tat) ¹¹	Inhibisi mediasi TAT yang berperan dalam regulasi transkripsi HIV-1	0,25

Banyaknya obat antiretrovirus yang telah resisten mengakibatkan perlunya pengembangan dan pencarian obat atau turunan antiretrovirus dengan mekanisme

dan profil resistensi yang berbeda. Dari berbagai percobaan yang telah dilakukan secara *in vitro* untuk mengetahui mekanisme kerja obat temuan baru,

didapatkan beberapa obat baru dengan mekanisme dan profil resistensi yang lebih baik apabila dibandingkan dengan sebelumnya.

Salah satu obat baru yang telah ditemukan adalah S/GSK1349572 yang jauh lebih baik apabila dibandingkan dengan antiretrovirus sebelumnya yaitu Raltegravir dan Elvitegravir. Mekanisme kerja dari obat tersebut sama yaitu dengan inhibisi IN, namun S/GSK1349572 tidak memerlukan *booster* seperti Ritonaviror dan Cobicistat. S/GSK1349572 juga mempunyai profil resistensi yang lebih baik serta memberi efek dengan dosis rendah sekali sehari.

Abasic phosphorothioate 2' deoxyribose back bone (PDB) oligomer termasuk ke golongan antiretroviral bersifat mikrobisidal yang dapat mengontrol penyebaran dari HIV-1. Aktivitas PDB bergantung pada ukuran oligomernya, molekul yang lebih kecil akan berperan dalam mencegah *reverse transcription* dan molekul yang lebih besar berperan dalam memblok transmisi virus. PDB menghambat transmisi dan infeksi

virus di jaringan vagina dengan toksisitas dan stabilitas yang baik. Berdasarkan ukuran oligomernya, dapat disimpulkan PDB₁₄ dan PDB₃₀ lebih baik dari PDB₉.

Obat derivat asam asetat 2 (quinolin-3-il) bekerja secara spesifik dengan menghambat interaksi *integrase*-LEDGF yang merupakan tahap krusial dalam replikasi HIV-1 dan merusak replikasi HIV-1 di sel terinfeksi (disebut *multimode*). Dari hasil penelitian didapatkan bahwa BI-1001 mempunyai aktivitas yang lebih baik dibandingkan LEDGIN-6.

Turunan asam asetat terbaru yaitu tBPQAs yang merupakan analog dari LEDGIN bekerja dengan menghambat LEDGF berikatan dengan IN (*integrase*) dan efek langsung terhadap integrasi dari *proviral* DNA. tBPQAs mempunyai efek *dual* yaitu menginduksi perubahan konformasi dari IN dimer sehingga menyebabkan IN kehilangan fleksibilitas (mencegah terjadinya penggabungan virus DNA dengan IN) dan inhibisi interaksi dari LEDGF dengan IN (blok ikatan kompleks preintegrasi ke kromatin *host*).

Pernah juga digunakan analog dari oligonukleotida dalam penanganan HIV-1 namun diketahui mempunyai bioavailabilitas yang jelek serta mempunyai interaksi yang non spesifik dengan RNA. Oleh karena itu, dikembangkan peptidomimetik yang merupakan peptida siklik yang bekerja terhadap Tat dan TAR RNA. Tat dan TAR RNA berperan penting dalam proses HIV-1 *reverse transcription*. Peptidomimetik mempunyai mekanisme aksi terhadap dua tahap penting siklus hidup virus yang melibatkan TAR RNA HIV-1 *reverse transcription* dan mediasi transkripsi Tat.

KESIMPULAN

Terdapat beberapa obat antiretrovirus temuan baru yang mempunyai profil resistensi lebih baik, dosis yang lebih kecil, mekanisme yang beragam, serta dapat digunakan dalam jangka waktu yang panjang (peningkatan kualitas hidup) apabila dibandingkan dengan obat-obat antiretrovirus umum sebelumnya.

DAFTAR PUSTAKA

- 1 Stefan GS, Bruno M, Kalyan D, Daniel MH, Michael AP, Stephen HH, et al. Structure and Function of HIV-1 Reverse Transcriptase: Molecular Mechanisms of Polymerization and Inhibition. *J. Mol. Biol.* 2009;385:693-713.
- 2 Catherine SA, Eric OF. Novel approaches to inhibiting HIV-1 replication. *Antiviral Research.* 2010;85:119-141.
- 3 Masanori K, Tomokazu Y, Takahiro S, Chiaki WM, Kevin WB, Robert F, et al. *In Vitro* Antiretroviral Properties of S/GSK1349572, a Next-Generation HIV Integrase Inhibitor. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2011;55(2):813-821.
- 4 Volberding PA, Deeks SG. Antiretroviral therapy and management of HIV infection. *Lancet.* 2010;376: 49–62.
- 5 Richman DD, Margolis DM, Delaney M, Greene WC, Hazuda D. The challenge of finding a cure for HIV infection. *Science.* 2009;323:1304-1307.
- 6 Menendez AL. Molecular basis of human immunodeficiency virus drug resistance: an update. *Antiviral Res.* 2010;85:210-231.
- 7 Taiwo B, Hicks C, Eron J. Unmet therapeutic needs in the new era of combination antiretroviral therapy for HIV-1. *J Antimicrob Chemoter.* 2010;65:1100-1107.
- 8 Joseph AF, Yvonne MM, Karissa LL, Deena R, Alina CB, Aidan SH, et al. Abasic Phosphorotioate Oligomers Inhibit HIV-1 Reverse Transcription and Block Virus Transmission across Polarized Ectocervical Organ Cultures. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2014;58(12):7056-7071.
- 9 Jacques JK, Nivedita J, Yasuhiro K, Humeyra TS, Alison S, Lei F, et al. Multimode, Cooperative Mechanism of Action of Allosteric HIV-1 Integrase Inhibitors. *The Journal of*

- Biological Chemistry.
2012;287(20):16801-16811.
- 10 Manuel T, Gregg SJ, Anita NM, Elaine K, Eric BL, Wayne H, et al. New Class of HIV-1 Integrase (IN) Inhibitors with a Dual Mode of Action. The Journal of Biological Chemistry. 2012;287(25):21189-21203.
 - 11 Matthew SL, Michael AL, Annette R, Mastooreh C, Zafiria A, Mudit T, et al. Inhibition of Both HIV-1 Reverse Transcription and Gene Expression by a Cyclic Peptide that Binds the Tat-Transactivating Response Element (TAR) RNA. Plos Pathogens. 2011;7(5).