

PROTIVIRUSNE UČINKOVINE PROTI SARS-COV-2 ZA ZDRAVLJENJE BOLEZNI COVID-19

ANTIVIRAL DRUGS AGAINST SARS-COV-2 FOR THE TREATMENT OF COVID-19

AVTOR / AUTHOR:

Izr. prof. dr. Tihomir Tomašič, mag. farm.
Izr. prof. dr. Žiga Jakopin, mag. farm.
Prof. dr. Marko Anderluh, mag. farm.

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,
Katedra za farmacevtsko kemijo,
Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: tihomir.tomasic@ffa.uni-lj.si

1 UVOD

Novi koronavirus sodi med betakoronaviruse, ki vsebujejo enojno verigo RNA, obdano z nukleokapsido in ovito s fosfolipidno membransko ovojnico (1). Virus membrano pridobi z brstenjem iz človeških celic, zato je po strukturi zelo podobna membrani človeških celic. V membrano so

POVZETEK

Bolezen covid-19, ki jo povzroča novi koronavirus, je lahko tudi smrtna, zato je razvoj novih protivirusnih učinkovin z delovanjem proti SARS-CoV-2 izrednega pomena. V preglednem članku bomo predstavili makromolekulska prijemališča virusa SARS-CoV-2 kot potencialne tarče za razvoj zdravilnih učinkovin ter učinkovine ali kandidate za učinkovine, ki delujejo protivirusno in kažejo obetavne učinke v terapiji covid-19.

KLJUČNE BESEDE:

covid-19, koronavirus, protivirusne učinkovine, SARS-CoV-2

ABSTRACT

The covid-19 disease, which is caused by SARS-CoV-2, can be fatal. Therefore, there is an urgent need for the development of novel antiviral drugs against SARS-CoV-2. In this review article, we describe macromolecular structures of SARS-CoV-2 as potential targets for antiviral drugs. Furthermore, we present drugs or drug candidates with antiviral mode of action and promising effects in covid-19 therapy.

KEY WORDS:

antiviral drugs, coronavirus, covid-19, SARS-CoV-2

vgnezdeni strukturni glikoproteini, med katerimi so najbolj znani proteini S v obliki bodic (ali t. i. *spike proteins*) (1). Protein S se veže na encim angiotenzin konvertazo tipa 2 (ACE2), ki je prisoten na površini membrane pljučnih epitelijskih celic gostitelja (2). Poleg tega pomembnega strukturnega proteina S pa SARS-CoV-2 vsebuje še druge strukturne proteine, kot so proteini N (nukleokapsida, *nucleocapsid*), E (ovojnica, *envelope*) in M (membrana, *membrane*).

Virus SARS-CoV-2 vsebuje še šestnajst nestrukturnih proteinov, od katerih imajo nekateri encimsko funkcijo, kot so: od RNA odvisna RNA-polimeraza (RdRp), glavna cisteinska proteaza 3CLpro in papainu podobna proteaza PLpro (2, 3). Vse te makromolekulske tarče ponujajo odlično osnovo za načrtovanje zdravilnih učinkovin z delovanjem proti virusu SARS-CoV-2. Raziskave najintenzivneje potekajo v smeri razvoja zaviralcev proteaze 3CLpro in RNA-polimeraze RdRp, za katere poznamo tudi kristalne strukture, ki omogočajo strukturno podprto načrtovanje (4).



Hiter razvoj potencialnih protivirusnih učinkovin omogoča velika podobnost virusa SARS-CoV-2 z že predhodno poznanimi virusoma SARS-CoV in MERS-CoV (5). Ta podobnost nam omogoča, da lahko v kratkem času testiramo veliko število znanih spojin z dokazanim delovanjem na SARS-CoV in MERS-CoV, s pomočjo česar so že identificirali potencialne protivirusne učinkovine, ki so v predkliničnih in kliničnih fazah razvoja (6). Za odkrivanje protivirusnih učinkovin in cepiv je ključnega pomena tudi interakcija med proteinom S in ACE2, saj je to začetni stik, ki omogoči vstop virusa v gostiteljsko celico (1). Hiter potek raziskav in pospešeno vrednotenje obetavnih spojin v kliničnih preskušanjih nam dajeta upanje, da bo kmalu na voljo varno in učinkovito zdravilo in/ali cepivo proti bolezni covid-19. V nadaljevanju bomo predstavili ključne spojine s protivirusnim delovanjem, predvsem njihov mehanizem delovanja, medtem ko so rezultati kliničnih preskušanj najobetavnějšíh spojin predstavljeni v članku *Z dokazi podprto zdravljenje covid-19 z zdravili v tej številki Farmaceutskega vestnika*.

2 PROTIVIRUSNE UČINKOVINE

Zaradi pandemičnih razsežnosti okužb z virusom SARS-CoV-2 raziskave v smeri razvoja protivirusnih učinkovin za zdravljenje covid-19 potekajo zelo intenzivno. Ker je razvoj zdravilne učinkovine dolgotrajen proces, ki lahko traja tudi več kot deset let, je v trenutnem položaju ključno, da identificiramo in v kliničnih preskušanjih najprej vrednotimo predvsem zdravilne učinkovine ali kandidate, ki so ali so že bili v kliničnih preskušanjih. Za te spojine poznamo številne podatke o varnosti, profil neželenih učinkov in tako lahko vrednotimo varnost in učinkovitost pri zdravljenju bolnikov s covid-19. Ta postopek odkrivanja zdravilnih učinkovin v angleščini imenujemo *drug repurposing* ali *drug repositioning* (7), ki pomeni, da znani učinkovini v novih kliničnih preskušanjih dokažemo varnost in učinkovitost za drugo indikacijo kot je ta, za katero je bila predhodno registrirana. Seveda obstaja bojazen, da nobena od že znanih učinkovin ne bo uspešna v kliničnih preskušanjih za zdravljenje covid-19, zato sta ključna tudi odkrivanje in razvoj novih spojin, od katerih želimo v članku izpostaviti predvsem spojino EIDD 2801. Prijemališča spojin s protivirusnim delovanjem so prikazana na sliki 1, iz katere je razvidno, da se lahko z majhnimi molekulami

vpletamo v različne faze življenjskega cikla virusa SARS-CoV-2.

2.1 UČINKOVINE, KI PREPREČUJEJO VSTOP VIRUSA V GOSTITELJSKO CELICO

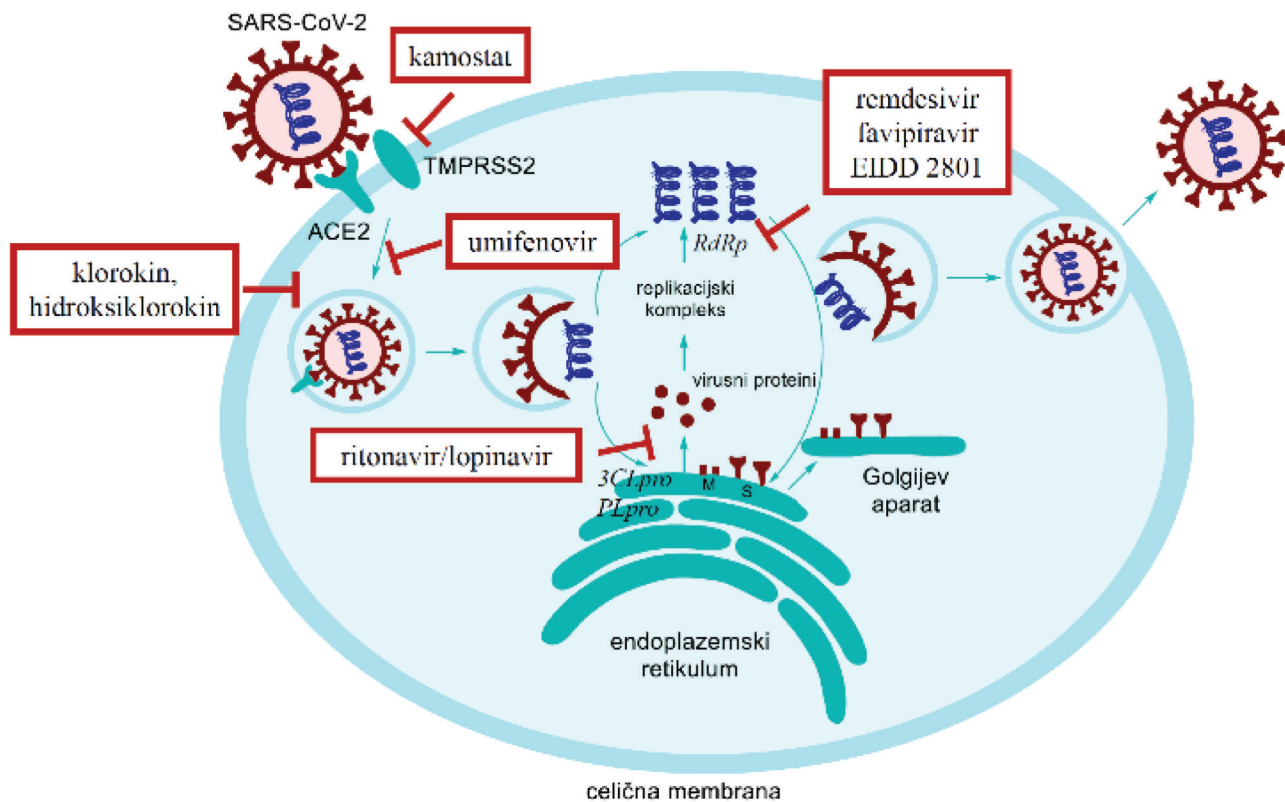
Pri preprečevanju vstopa virusa v celico lahko delujemo tako na virusne proteine kot tudi na proteine gostiteljske celice ali pa s spremembo pH v endosomih vplivamo na endocitozo.

2.1.1 Kamostat

Kamostat (slika 2) deluje kot zaviralec serin proteaz in je od leta 2006 registriran na Japonskem za zdravljenje kroničnega pankreatitisa. Deluje tudi kot zaviralec transmembranske serin proteaze 2 (TMPRSS2) na membrani gostiteljske celice, ki ima ključno vlogo pri vstopu SARS-CoV-2 v celico. Encim TMPRSS2 je namreč odgovoren za cepitev in aktivacijo proteina S SARS-CoV-2, ki se veže na receptor ACE2 gostiteljske celice. Na celični liniji Calu-3 so pokazali, da lahko z zaviranjem TMPRSS2 s kamostatom preprečimo vstop različnim koronavirusom, kot so SARS-CoV, MERS-CoV in SARS-CoV-2, in dosežemo tudi zmanjšanje okužbe celic s SARS-CoV-2 (2). Na osnovi te raziskave so predlagali kamostat kot potencialno učinkovino za zdravljenje covid-19, vendar rezultati kliničnih raziskav še niso znani.

2.1.2 Umifenovir

Umifenovir (slika 2), poznan tudi kot arbidol, je širokospektralna protivirusna spojina, ki je v Rusiji in na Kitajskem v uporabi za zdravljenje gripe. Mehanizem delovanja umifenovirja je večplasten, saj opisujejo tako neposredno virucidno delovanje kot tudi vpliv v različnih stopnjah virusnega cikla, kot sta vstop virusa v gostiteljsko celico in replikacija. Umifenovir je hidrofobna, šibko bazična spojina, ki se zaradi svoje planarne strukture vgrajuje v membrane. Neposredno protivirusno delovanje tako povezujejo z interakcijo z aromatskimi aminokislinskimi ostanki strukturnih virusnih glikoproteinov in/ali z virusno lipidno ovojnico (8). Z rentgensko kristalografijo so pokazali tudi, da se umifenovir veže na hemaglutinin virusa gripe in na ta način prepreči njegovo konformacijsko spremembo, ki je potrebna za zlitje membrani in s tem vstop virusa v gostiteljsko celico (9). Ker so na Kitajskem v zgodnjih fazah poteka bolezni covid-19 uporabljali tudi nekatere učinkovine za zdravljenje gripe, so raziskali protivirusno delovanje umifenovirja, baloksavirja,



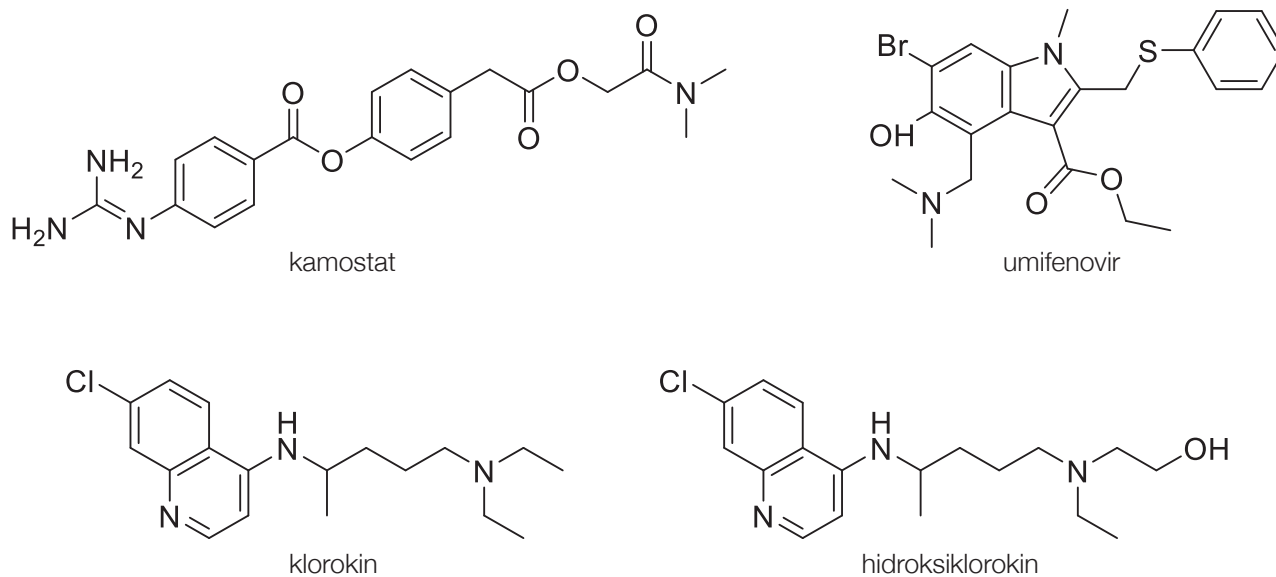
Slika 1: Prijemališča učinkovin s protivirusnim delovanjem proti SARS-CoV-2.
 Figure 1: Targets of drugs displaying antiviral activity against SARS-CoV-2.

laninamivirja, oseltamivirja, peramivirja in zanamivirja proti SARS-CoV-2 *in vitro*. Med temi učinkovinami je najmočnejše delovanje izkazoval umifenovir, za katerega so ugotovili, da preprečuje vezavo SARS-CoV-2 na gostiteljsko celico in vpliva tudi na sproščanje virusa iz znotrajceličnih veziklov, ki nastanejo po vstopu virusa v celico (10). Rezultati manjše klinične raziskave, ki je vključevala 86 bolnikov z blažjo do zmerno obliko covid-19, od katerih jih je 34 prejelo kombinacijo lopinavir/ritonavir, 35 umifenovir, 17 pa nobene protivirusne terapije, so pokazali, da monoterapija z umifenovirjem nima pomembnega učinka na potek bolezni (11).

2.1.3 Klorokin in hidroksiklorokin

Klorokin in hidroksiklorokin (slika 2) sta peroralno uporabni zdravilni učinkovini, ki ju že vrsto let uporabljamo v profilaksi in za zdravljenje malarije. Hidroksiklorokin izkazuje tudi imunomodulatorno delovanje in je pridobil dovoljenje za promet za zdravljenje revmatoidnega artritisa, porfirije in generaliziranega lupusa eritematozusa. Za obe učinkovini

je znano tudi, da delujeta proti nekaterim RNA-virusom, pri čemer ima hidroksiklorokin močnejše protivirusno delovanje proti SARS-CoV-2 (12). Mehanizem delovanja teh dveh učinkovin poteka na več nivojih. Znano je, da klorokin in hidroksiklorokin zaradi bazičnih lastnosti zvišata pH v znotrajceličnih organelih, kot so endosomi in lizosomi. Ker je kisel pH v endosomih predpogoj za zlitje virusne membrane z membrano lizosoma, na ta način preprečita vstop SARS-CoV-2 v gostiteljsko celico. Klorokin lahko dodatno prepreči vstop virusa v celico tudi preko vpliva na posttranslacijsko glikozilacijo receptorja ACE2 in proteina S SARS-CoV-2. Klorokin deluje tudi kot ionofor za cinkove ione, ki pri večji znotrajcelični koncentraciji zmanjšajo biosintezo virusne od RNA odvisne RNA-polimeraze. Predvsem hidroksiklorokin dodatno deluje tudi protivnetno, in sicer preko zmanjšanja izražanja TNF α , interleukina 1 β , interleukina 6 in zmanjšanja aktivacije signalne poti MAPK-kinaze, kar bi lahko imelo ugoden vpliv na potek bolezni covid-19 v drugi fazi, preden pride do pojava citokinske nevihte (13).



Slika 2: Učinkovine, ki preprečujejo vstop virusa SARS-CoV-2 v gostiteljsko celico.

Figure 2: SARS-CoV-2 host cell entry inhibitors.

2.2 ZAVIRALCI OD RNA ODVISNE RNA-POLIMERAZE SARS-COV-2

RdRp ima ključno vlogo pri replikaciji virusa SARS-CoV-2, zato je pomembna tarča za odkrivanje protivirusnih učinkovin. RdRp SARS-CoV-2 in SARS-CoV imata več kot 95-odstotno podobnost aminokislinskega zaporedja, kar je omogočilo hitro testiranje velikega nabora spojin, ki so predhodno že izkazovale delovanje proti SARS-CoV, pa tudi ostalim virusom z RNA (14, 15).

2.2.1 Favipiravir

Favipiravir (T-705, slika 3) je protivirusna učinkovina, ki so jo odkrili z rešetanjem kemijskih knjižnic. Deluje tako, da selektivno zavira RdRp. Natančnejši mehanizem delovanja razkriva, da gre za predzdravilo, saj se favipiravir šele znotraj celice s celičnimi encimi fosforibozilira do aktivne oblike, favipiravir ribofuranozil-5'-trifosfata, tega pa nato kot substrat (lažni purinski nukleotid) prepozna RdRp, kar vodi v zaviranje RNA-polimerazne aktivnosti (16, 17). Vključitev lažnih nukleotidov v virusno RNA povzroči njeno visoko stopnjo mutacij, ki ustvarjajo neživi virusni fenotip (18). Ker je katalitična domena RdRp ohranjena med številnimi tipi virusov RNA, ima favipiravir širokospektralno protivirusno delovanje (16). Učinkovit je ne le proti številnim tipom in podtipom virusa gripe, vključno s podtipom ptičje gripe, temveč tudi ostalim virusom RNA, kot so arenavirusi, han-

tavirusi, bunjavirusi, norovirusi in filovirusi, ki povzročajo hemoragično mrzlico (16, 18, 19). Zaradi edinstvenega mehanizma delovanja favipiravir predstavlja tudi obetavno zdravilno učinkovino v boju proti ostalim virusom RNA, kot je SARS-CoV-2.

Zdravilo favipiravir je od leta 2014 registrirano na Japonskem za zdravljenje gripe, vendar le za posamezne podtype virusa in v posebnih okoliščinah bolezni, proučevali so ga tudi pri zdravljenju ebole (19). Favipiravir je teratogen, kar zahteva dodatno previdnost pri uporabi. Sicer pa ima v dosedanjih kliničnih raziskavah ugoden profil neželenih učinkov z blagimi gastrointestinalnimi težavami in asimptomatskimi dvigi sečne kisline, možnost peroralnega zdravljenja in relativno majhno tveganje za interakcije z zdravili pa predstavljajo dodatne prednosti zdravila (20). Trenutno poteka več kliničnih raziskav, ki proučujejo učinkovitost favipiravirja kot samostojno ali kombinirano zdravljenje covid-19.

2.2.2 Remdesivir

Remdesivir (GS-5734, slika 4) so razvili za zdravljenje okužb z virusom ebola, a še nima dovoljenja za promet (21, 22). Učinkovina je fosforamidatno predzdravilo adenozin C-nukleozida, ki se po mehanizmu podobnega predzdravila sofosbuvirja v jetrih z esterazami pretvori do ustreznega fosforamidata, nato pa s tkivnimi fosforamidazami do 5'-monofosfata. Slednji se v celicah pretvori do trifosfata (slika 4) in zavira delovanje virusne

RdRp – upočasnjuje sintezo virusne RNA, kot nadomestni substrat tekmuje z adenzin trifosfatom za vgradnjo v RNA in ovira kontrolno branje (vnaša mutacije v virusni genom). Tako upočasnjuje ali zavira sintezo virusne RNA (23, 24). Omenjeni mehanizem delovanja nakazuje na možnost delovanja proti širokemu spektru virusov RNA. V raziskavah na človeških celicah *in vitro* je remdesivir izkazal učinkovitost proti različnim virusom RNA, vključno s SARS-CoV, MERS-CoV in SARS-CoV-2. V raziskavah na poskusnih živalih je ob zgodnjem začetku zdravljenja okužbe zavrl replikacijo virusa ebola v opicah rezus ter virusa SARS-CoV v miših. Remdesivir je glede na rezultate manjših kliničnih raziskav ena od najbolj obetavnih spojin za zdravljenje covid-19 in je na voljo za sočutno uporabo pri bolnikih, ki nimajo možnosti vključitve v klinična preskušanja. Na osnovi dosedanjih podatkov o varnosti in učinkovitosti pri zdravljenju covid-19 je na Japonskem pridobil dovoljenje za promet.

2.2.3 EIDD 2801

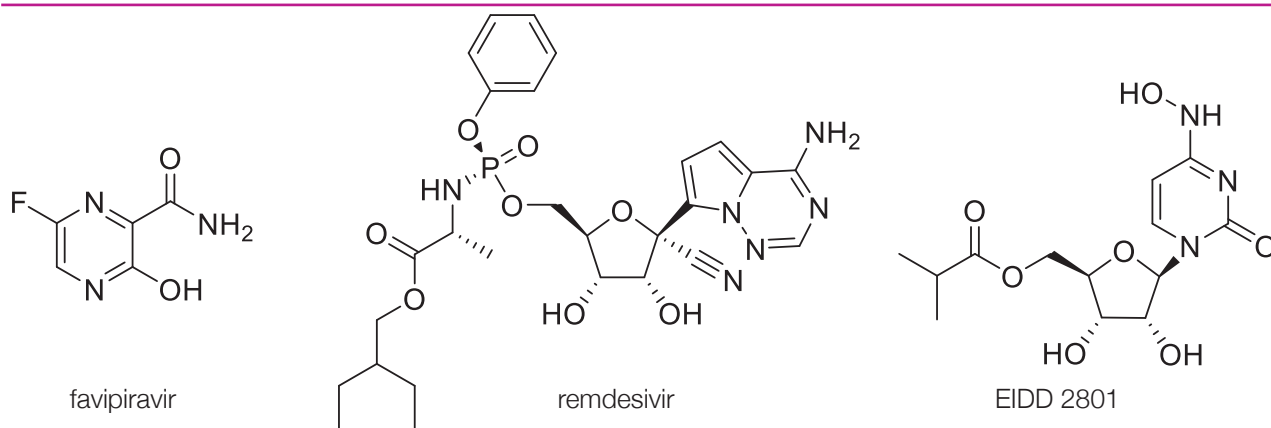
EIDD 2801 (slika 3) je peroralno uporabno predzdravilo z ugodnimi farmakokinetičnimi lastnostmi, ki je v predklinični fazi razvoja in ima širok spekter delovanja proti virusom RNA (25). Izopropilni ester EIDD 2801 se po zaužitju hidrolizira do β -D- N^4 -hidroksicitidina, ki se nato pretvori v ustrezeni *N*-hidroksicitidintrifosfat, ki zavira RdRp koronavirusov, vključno s SARS-CoV-2, pri replikaciji pa ga ta encim vgradi v nastajajočo verigo virusne RNA. Po vgradnji v RNA ne deluje kot prekinjevalec verige, temveč sproži nastanek zelo velikega števila mutacij virusne RNA, kar pri translaciji vodi do okvarjenih,

nefunkcionalnih virusnih proteinov, s čimer je doseženo protivirusno delovanje. Potencial za razvoj rezistence proti EIDD 2801 je zelo nizek (26). Ena od pomembnih lastnosti EIDD 2801 je tudi, da v primeru MERS-CoV deluje na proti remdesivirju odporen MERS-CoV. Ker sta mutirani aminokislini (F480L in/ali V557L) ohranjeni v RdRp večine koronavirusov, predstavljata potencial za razvoj rezistence proti remdesivirju tudi pri SARS-CoV-2 (26). Delovanje EIDD 2801 je tako obetavno za nadaljnji razvoj in možnost kombinirane terapije z remdesivirjem v primeru klinično pomembnega razvoja rezistence SARS-CoV-2 proti remdesivirju. Obetavno protivirusno delovanje EIDD 2801 *in vitro* in *in vivo* nakazuje velik potencial te spojine za zdravljenje covid-19, vendar bo treba počakati na rezultate načrtovanih kliničnih raziskav, ki bodo dokazale tako varnost kot učinkovitost te spojine.

2.3 ZAVIRALCI VIRUSNE PROTEAZE 3CLPRO

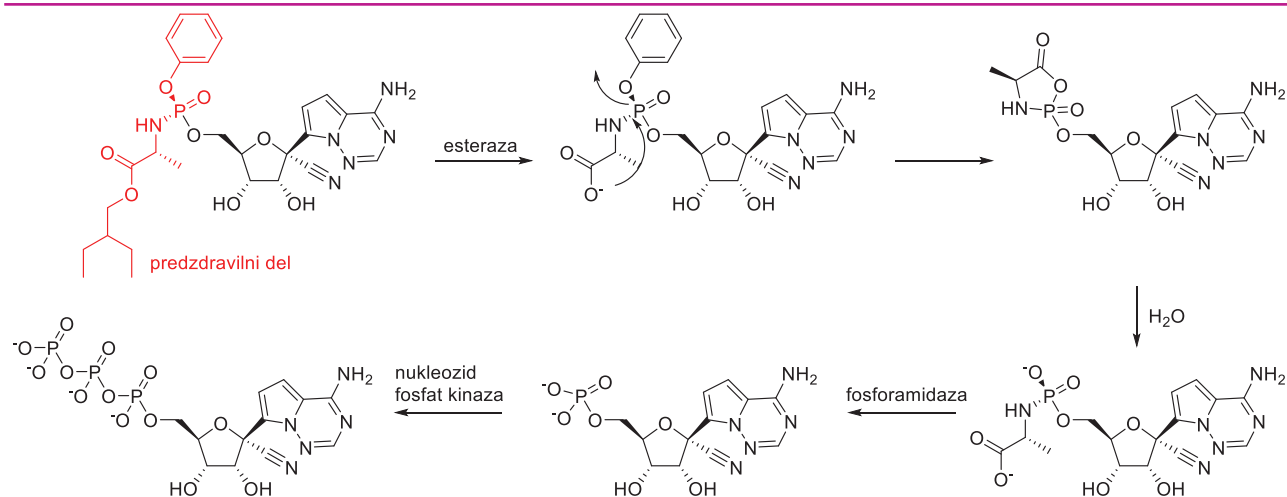
Lopinavir/ritonavir

Učinkovini lopinavir in ritonavir (slika 5) sta zaviralca aspartat proteaze virusa HIV-1 in ju uporabljamo v terapiji okužb z virusom HIV. Lopinavir so razvili kot optimiziran analog ritonavirja z delovanjem na proti ritonavirju odpornemu HIV-1. Učinkovini uporabljamo v kombinaciji, saj ritonavir deluje kot zaviralec citokromov P450, s čimer dosežemo višjo plazemsko koncentracijo lopinavirja (27). Pri SARS-CoV-2 predpostavljajo, da učinkovini zavirata cistein proteazo 3CLpro, s čimer preprečita cepitev virusnega poliproteina



Slika 3: Zaviralci od RNA odvisne RNA-polimeraze z delovanjem proti SARS-CoV-2.

Figure 3: RNA-dependent RNA polymerase inhibitors with antiviral activity against SARS-CoV-2.



trifosfonukleotidna oblika remdesivirja - lažni substrat za od RNA odvisno RNA polimerazo

Slika 4: Shema bioaktivacije remdesivirja.

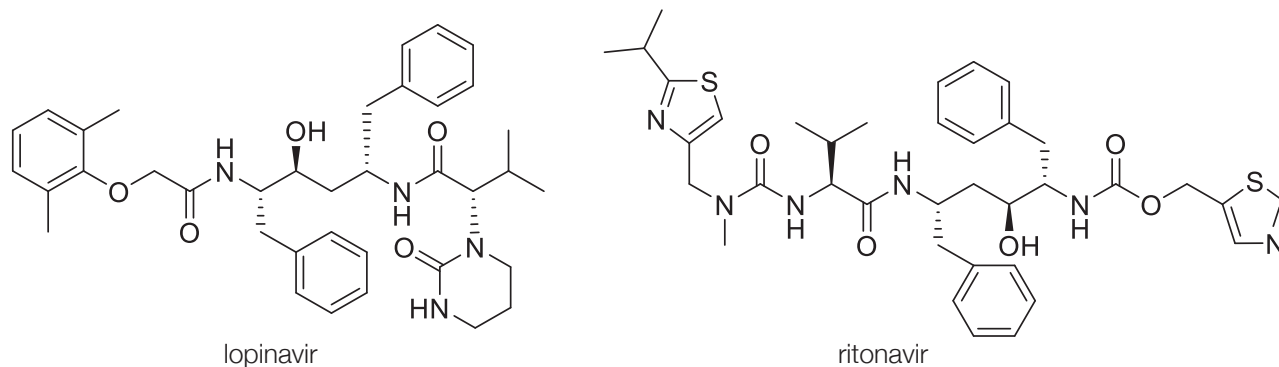
Figure 4: Bioactivation of remdesivir.

na funkcionalne proteine in s tem dosežeta protivirusno delovanje.

2.4 INTERFERONI

Interferoni so skupina citokinov, ki jih izločajo številne vrste gostiteljskih celic kot odziv na vdor patogenov, tudi virusa SARS-CoV-2, in na ta način uravnavajo odziv imunskega sistema. Sproščeni interferoni ščitijo celice, iz katerih se sproščajo, kot tudi celice v njihovi neposredni bližini pred napadom virusov. Pri virusnih okužbah imajo pomembno vlogo predvsem interferoni α in β , ki jih uvrščamo med interferone tipa I. Delujejo

tako, da inducirajo nastanek protein kinaze R, ki nespecifično zavira sintezo proteinov, in RNaze L, ki razgradi celično in virusno RNA. Posledica tega je zmanjševanje nastajanja novih kopij virusa. Interferoni spodbujajo tudi izražanje poglobitnega histokompatibilnega kompleksa tipa I, s čimer stimulirajo delovanje citotoksičnih limfocitov T CD8+, aktivirajo naravne celice ubijalke in izzovejo zorenje dendritičnih celic. Ker koronavirusi, tudi SARS-CoV-2, nosijo genski zapis za proteine, ki posredno zavirajo nastajanje interferonov tipa I in tako delujejo imunosupresivno, interferoni tipa I predstavljajo obetavne kandidate za zdravljenje bolezni covid-19 (28, 29).



Slika 5: Zaviralca cistein proteaze 3CLpro virusa SARS-CoV-2.

Figure 5: SARS-CoV-2 cysteine protease 3CLpro inhibitors.

3 SKLEP

Odkrivanje potencialnih kandidatov za zdravljenje covid-19 poteka zelo intenzivno tako v predkliničnih kot tudi v kliničnih fazah razvoja s ciljanjem različnih stopenj življenjskega cikla virusa SARS-CoV-2. Pravi potencial predstavljenih učinkovin za zdravljenje covid-19 bo znan šele po rezultatih randomiziranih kliničnih raziskav, ki trenutno potekajo na velikem številu bolnikov. Nenazadnje pa je zelo pomemben tudi predklinični razvoj novih strukturnih tipov spojin in spojin z novimi mehanizmi delovanja za uspešen boj s koronavirusi, ne samo SARS-CoV-2, tudi v prihodnosti.

4 LITERATURA

1. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*. 2020 Mar;367(6485):1444–8.
2. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020 Apr;181(2):271–280.e8.
3. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen Y-M, Wang W, Song Z-G, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020 Mar;579(7798):265–9.
4. Ghosh AK, Brindisi M, Shahabi D, Chapman ME, Mesecar AD. Drug Development and Medicinal Chemistry Efforts toward SARS-Coronavirus and Covid-19 Therapeutics. *ChemMedChem*. 2020 Apr; doi: 10.1002/cmdc.202000223.
5. Morse JS, Lalonde T, Xu S, Liu WR. Learning from the Past: Possible Urgent Prevention and Treatment Options for Severe Acute Respiratory Infections Caused by 2019-nCoV. *ChemBioChem*. 2020 Mar;21(5):730–8.
6. Zhang J, Xie B, Hashimoto K. Current status of potential therapeutic candidates for the COVID-19 crisis. *Brain Behav Immun*. 2020 Apr; <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.046>.
7. Pushpakom S, Iorio F, Eyers PA, Escott KJ, Hopper S, Wells A, et al. Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. *Nat Rev Drug Discov*. 2019 Jan;18(1):41–58.
8. Blaising J, Polyak SJ, Pécheur E-I. Arbidol as a broad-spectrum antiviral: an update. *Antiviral Res*. 2014 Jul;107:84–94.
9. Kadam RU, Wilson IA. Structural basis of influenza virus fusion inhibition by the antiviral drug Arbidol. *Proc Natl Acad Sci*. 2017 Jan;114(2):206–14.
10. Wang X, Cao R, Zhang H, Liu J, Xu M, Hu H, et al. The anti-influenza virus drug, arbidol is an efficient inhibitor of SARS-CoV-2 in vitro. *Cell Discov*. 2020 May;6(1):1–5.
11. Li Y, Xie Z, Lin W, Cai W, Wen C, Guan Y, et al. Efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol in adult patients with mild/moderate COVID-19: an exploratory randomized controlled trial. *Med*. 2020 May; <https://doi.org/10.1016/j.medj.2020.04.001>
12. Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov*. 2020 Dec;6(1):16.
13. Zhou D, Dai S-M, Tong Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *J Antimicrob Chemother*. 2020 Mar; dkaa169.
14. Chan JF-W, Kok K-H, Zhu Z, Chu H, To KK-W, Yuan S, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect*. 2020 Jan;9(1):221–36.
15. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*. 2020 Feb;395(10224):565–74.
16. Furuta Y, Komeno T, Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2017;93(7):449–63.
17. Furuta Y, Gowen BB, Takahashi K, Shiraki K, Smee DF, Barnard DL. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. *Antiviral Res*. 2013 Nov;100(2):446–54.
18. Baranovich T, Wong S-S, Armstrong J, Marjuki H, Webby RJ, Webster RG, et al. T-705 (favipiravir) induces lethal mutagenesis in influenza A H1N1 viruses in vitro. *J Virol*. 2013 Apr;87(7):3741–51.
19. Sissoko D, Laouenan C, Folkesson E, M'Lebing A-B, Beavogui A-H, Baize S, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for Ebola Virus Disease (the JIKI Trial): A Historically Controlled, Single-Arm Proof-of-Concept Trial in Guinea. *PLoS Med*. 2016 Mar;13(3):e1001967.
20. Pharmaceutical and Food Safety Bureau Ministry of Health, Labour and Welfare Japan. Report on the Deliberation results: Avigan Tablet 200 mg 4 March 2014 [Internet]. [cited 2020 May 24]. Available from: <https://www.pmda.go.jp/files/000210319.pdf>.
21. Ferner RE, Aronson JK. Remdesivir in COVID-19. *BMJ*. 2020 Apr;369:m1610.
22. Scavone C, Brusco S, Bertini M, Sportiello L, Rafaniello C, Zoccoli A, et al. Current pharmacological treatments for COVID-19: What's next? *Br J Pharmacol*. 2020 Apr;
23. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet*. 2020 May;395(10236):1569–78.
24. Eastman RT, Roth JS, Brimacombe KR, Simeonov A, Shen M, Patnaik S, et al. Remdesivir: A Review of Its Discovery and Development Leading to Emergency Use Authorization for Treatment of COVID-19. *ACS Cent Sci*. 2020 May;6(5):672–683.
25. Sheahan TP, Sims AC, Zhou S, Graham RL, Pruijssers AJ, Agostini ML, et al. An orally bioavailable broad-spectrum antiviral inhibits SARS-CoV-2 in human airway epithelial cell cultures and multiple coronaviruses in mice. *Sci Transl Med*. 2020 Apr; 12(541):eabb5883.



26. Agostini ML, Pruijssers AJ, Chappell JD, Gribble J, Lu X, Andres EL, et al. Small-Molecule Antiviral β -d-N4-Hydroxycytidine Inhibits a Proofreading-Intact Coronavirus with a High Genetic Barrier to Resistance. *J Virol* 2019 Nov;93(24):e01348-19.
27. Kaletra SmPC [Internet]. [cited 2020 May 24]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kaletra-epar-product-information_en.pdf.
28. Shalhoub S. Interferon beta-1b for COVID-19. *The Lancet*. 2020 May;S0140673620311016.
29. Lokugamage KG, Hage A, Schindewolf C, Rajsbaum R, Menachery VD. SARS-CoV-2 is sensitive to type I interferon pretreatment. *bioRxiv preprint*; <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.03.07.982264>.