

REVIEW ARTIKEL : STRUKTUR, REPLIKASI DAN INHIBITOR RNA-DEPENDENT RNA POLYMERASE CORONAVIRUS**Ervita Indriani, Tina Rostinawati**

Program Studi Sarjana Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran
Jalan Raya Bandung-Sumedang KM 21 Jatinangor Sumedang 45363 Indonesia
ervita17001@mail.unpad.ac.id

Diserahkan 09/06/2020, diterima 16/08/2020

ABSTRAK

Coronavirus (CoV) merupakan virus patogen yang dapat menginfeksi manusia dan vertebrata. Wabah sindrom pernapasan akut yang parah (SARS) pada tahun 2003 dan sindrom pernapasan Timur Tengah (MERS) pada tahun 2012 menunjukkan kemungkinan penularan dari hewan ke manusia dan manusia ke manusia pada infeksi CoV yang baru muncul pada Desember 2019. Pengobatan suportif dapat digunakan untuk menangani kasus infeksi oleh CoV seperti obat yang dapat menghambat RNA-dependent RNA Polymerase (RdRp). RdRp merupakan bagian dari virus RNA yang berperan untuk mengkatalisasi sintesis virus dan memainkan peran sentral dalam siklus replikasi dan transkripsi. Tujuan dari artikel review ini yaitu untuk mengkaji struktur dan replikasi *Coronavirus*, dan obat yang dapat menghambat RdRp. Metode yang digunakan dalam review ini yaitu berupa penelusuran pustaka berbasis Pubmed dan Google Scholar dengan kata kunci "*Coronavirus*", "*Coronavirus replication*" "*Structure coronavirus*", dan "*Inhibitor RdRp*". Simpulan dari review ini yaitu CoV termasuk virus RNA untai tunggal positif ((+) ssRNA), terdiri dari protein struktural dan non-struktural. RdRp termasuk protein non-struktural yang dapat dihambat aktivitasnya dengan analog nukleotida. Analog nukleotida tersebut yaitu remdesivir, favipirafir, sofosbuvir dan ribavirin. Remdesivir dapat digunakan sebagai terapi infeksi CoV terbukti dengan pengujian yang telah dilakukan secara in vitro maupun in vivo.

Kata kunci : Coronavirus, RNA-dependent RNA Polymerase, replikasi coronavirus, inhibitor RdRp dan remdesivir

ABSTRACT

Coronavirus (CoV) is a pathogenic virus that can infect humans and vertebrates. An outbreak of severe acute respiratory syndrome (SARS) in 2003 and Middle Eastern respiratory syndrome (MERS) in 2012 showed the possibility of animal-to-human and human-to-human transmission of new CoV infections that emerged in December 2019. Supportive treatment can be used to treat cases of infection by CoV such as drugs that can inhibit RNA-dependent RNA Polymerase (RdRp). RdRp is part of the RNA virus whose role is to catalyze viral synthesis and play a central role in the replication and transcription cycle. The purpose of this review article is to examine the structure and replikasi of Coronavirus, and drugs that can inhibit RdRp. The method used in this review is a library search based on Pubmed and Google Scholar with the keywords "Coronavirus", "Coronavirus replication" "Structure of coronavirus", and "Inhibitor RdRp". The conclusion from this review is that CoV includes a single-stranded positive ((+) ssRNA) RNA virus, consisting of structural and non-structural proteins. RdRp is a non-structural protein which can be inhibited by nucleotide analogs. The nucleotide analogues are remdesivir, favipirafir, sofosbuvir and ribavirin. Remdesivir can be used as a proven therapy for CoV infection with testing that has been done in vitro or in vivo.

Keywords : Coronavirus, RNA-dependent RNA Polymerase, coronavirus replication, RdRp inhibitors and remdesivir

PENDAHULUAN

Coronavirus (CoV) merupakan kelompok virus yang dapat menyebabkan penyakit pernapasan pada manusia dan penyakit pencernaan pada hewan. Coronavirus

yang dapat menginfeksi manusia disebut sebagai *human coronavirus* (HCoV). Sebelum tahun 2003, HCoV tidak dianggap sebagai virus yang mematikan karena hanya menyebabkan gejala ringan seperti batuk, pilek, sakit kepala,

Volume 18 Nomor 2

demam dan sakit tenggorokan, pada manusia dengan sistem imunitas yang baik. Pada manusia dengan sistem imunitas yang rendah dapat menyebabkan penyakit pernapasan seperti pneumonia dan bronkitis (1,2). Pada tahun 2003, pandemi pertama yang disebabkan oleh CoV yaitu *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus* (SARS-CoV) muncul di Guangdong, Cina menyebabkan 774 kasus kematian dan lebih dari 8000 kasus terkonfirmasi (3). Pada tahun 2012, muncul kasus infeksi pertama kali yang disebabkan oleh *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus* (MERS-CoV) di Arab Saudi menyebabkan 861 kematian dengan tingkat kefatalan kasus 34,4% dan sekitar 2500 kasus terkonfirmasi (4). Pada bulan Desember 2019 di Kota Wuhan, Provinsi Hubei, China pertama kali ditemukan infeksi yang disebabkan oleh SARS-CoV-2 yang saat ini telah menjadi pandemi global dan dilaporkan oleh WHO per tanggal 30 Mei 2020 telah menginfeksi sebanyak 216 negara dengan kasus terkonfirmasi sebanyak 5.934.936 jiwa dan 367.166 jiwa meninggal dunia (5).

Replikasi CoV dimediasi oleh kompleks replikasi transkripsi dari protein non-struktural virus (nsp). Komponen utama dari kompleks tersebut yaitu subunit katalitik (nsp12) dari *RNA-dependent RNA Polymerase* (RdRp). Aktivitas penghambatan RdRp menjadi salah satu target pada pengobatan infeksi CoV melalui mekanisme penghambatan replikasi dan transkripsi virus tersebut (6).

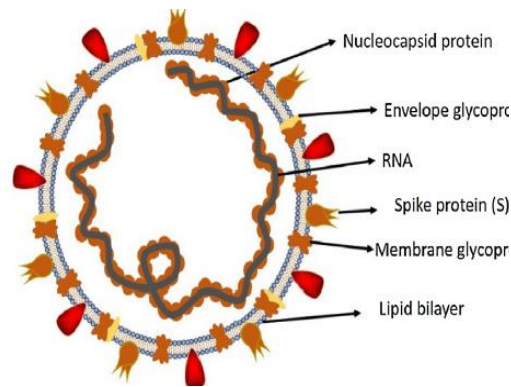
Tujuan dari artikel *review* ini yaitu untuk mengkaji struktur dan replikasi *Coronavirus*, dan obat apa saja yang telah terbukti dapat menghambat RdRp.

METODE

Metode yang digunakan dalam penulisan artikel *review* ini yaitu dengan melakukan penelusuran pustaka dari penelitian yang berkaitan dengan struktur dan replikasi *Coronavirus*, *RNA-dependent RNA Polymerase* dan obat yang dapat menghambat RdRp pada situs pencarian literatur seperti Pubmed dan Google Scholar dengan kata kunci "*Coronavirus*", "*Coronavirus replication*", "*Structure coronavirus*", dan "*Inhibitor RdRp*".

POKOK BAHASAN*Coronavirus*

Coronavirus (CoV) merupakan virus yang berasal dari keluarga *Coronaviridae* yang terdiri dari empat genus meliputi *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* dan *Deltacoronavirus*. Genom CoV adalah RNA untai tunggal positif (*positive-sense single-stranded RNA* / (+) ssRNA) dengan panjang 30.000 pasangan basa yang terdiri dari 5'cap dan ekor 3'-poly-A (Gambar 1) (7). CoV yang dapat menginfeksi manusia (*Human coronavirus/ HCoV*) meliputi 229E dan CNL63 yang berasal genus *Alphacoronavirus*, serta OC43, HKU1, SARS-CoV, MERS-CoV dan SARS-CoV-2 yang berasal dari genus *Betacoronavirus* (8,9). HCoV tersebut memiliki reseptor sel inang yang berbeda yaitu HCoV-NL63, SARS-CoV dan SARS-CoV-2 pada *angiotensin converting enzyme-2* (ACE-2); MERS-CoV pada *dipeptidyl peptidase-4* (DPP-4); HCoV-229E pada *aminopeptidase N*; serta HCoV-OC43 dan HCoV-HKU1 pada *O-acetylated sialic acid* (10–13).



Gambar 1. Struktur *coronavirus* (14).

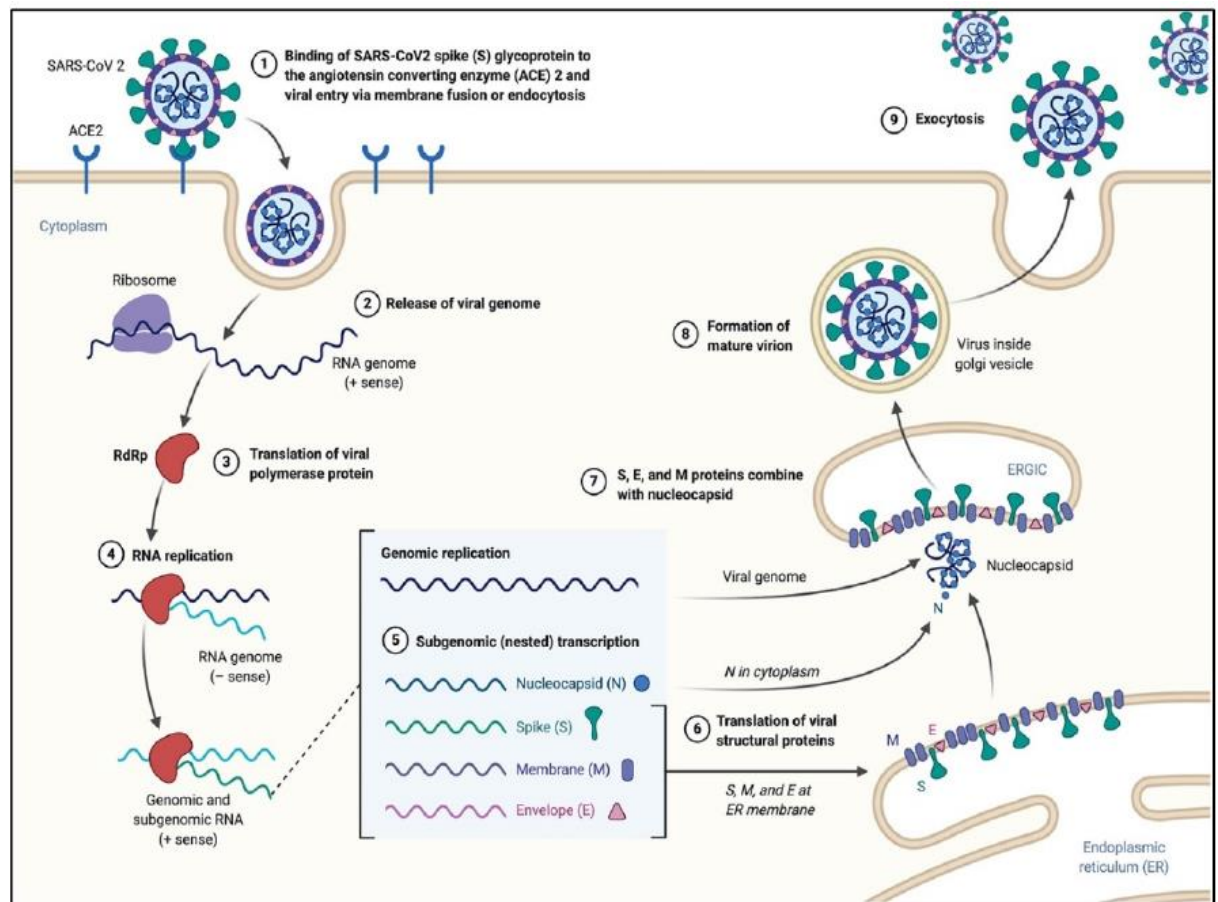
Genom CoV pada sel inang akan diterjemahkan menjadi dua jenis protein yaitu protein struktural yang akan menyusun bagian virus seperti *Spike* (S), *Nucleocapsid* (N), *Membrane* (M) dan *Envelope* (E), dan protein non-struktural seperti *RNA-dependent RNA Polymerase* (RdRp/nsp12), kofaktor RdRp (nsp 7 dan nsp8), *RNA helicase* (nsp 13) dan *exonuclease* (ExoN/nsp14) (15,16). *Betacoronavirus* memiliki protein struktural kelima yaitu *hemagglutinin esterase* (HE) yang berfungsi untuk berikatan dengan asam sialat pada glikoprotein permukaan sel inang dan memiliki aktivitas *acetyl-esterase*. Aktivitas tersebut meningkatkan masuknya sel yang dimediasi oleh protein S dan memungkinkan penyebaran virus melalui mukosa (17,18).

Protein S (~150 kDa) berfungsi untuk berikatan dengan reseptor (telah disebutkan sebelumnya) pada sel inang dan menghasilkan fusi untuk masuk virus berikutnya (18,19). Protein M (~25-30 kDa) memiliki tiga domain transmembran yang akan menyelimuti virus, memiliki ektodomain glikosilasi terminal-N yang kecil dan endodomain C-terminal yang lebih besar yang memanjang hingga 6-8 nm ke dalam partikel virus (8,20). Protein E (~8-12 kDa) merupakan protein struktural utama yang

terkecil, memiliki ektodomain N-terminal dan endodomain C-terminal dengan aktivitas kanal ion. Protein E diekspresikan dalam sel yang terinfeksi dalam jumlah banyak dan sebagian besar berperan dalam perakitan virus (21). Protein N adalah satu-satunya protein yang berada dalam nukleokapsid dan berikatan dengan RNA virus membentuk kompleks ribonukleoprotein (8).

Replikasi Coronavirus

Proses siklus hidup virus pada sel inang dimulai ketika protein S berikatan dengan reseptor (telah disebutkan sebelumnya) (**Gambar 2**). Setelah berikatan dengan reseptor akan terjadi perubahan bentuk dari protein S dan virus akan memasuki sel inang melalui jalur endosom. CoV kemudian melepaskan genom RNA ke dalam sel inang. Genom RNA kemudian digunakan sebagai *template* untuk menerjemahkan poliprotein pp1a dan pp1ab yang akan mengkodekan protein nonstruktural (nsp) membentuk *replication-transcription complexes* (RTC) dalam vesikel membran ganda (DMV). Salah satu komponen utama yang termasuk ke dalam RTC yaitu RdRp. RdRp merupakan suatu enzim yang berfungsi untuk mengkatalisis replikasi RNA dari RNA *template* (22). RdRp mengkatalisis pembentukan salinan RNA genom (*negative-sense*) dari *template* genom RNA (*positive-sense*). Selanjutnya salinan RNA genom berperan sebagai *template* dalam pembentukan RNA subgenom/sgRNA (*positive-sense*). RdRp mengkatalisis pembentukan sgRNA secara transkripsi diskotinyu dan kemudian ditranslasi menjadi protein struktural yang merupakan komponen virus (14,15,23).



Gambar 2. Proses Replikasi SARS-CoV-2 (23).

Protein S, M dan E berkumpul pada membran retikulum endoplasma (ER) sedangkan protein N di sitoplasma. Protein struktural tersebut dirakit menjadi virion pada ERGIC (*Endoplasmic Reticulum-Golgi Intermediate Compartment*). Virion kemudian dilepaskan melalui vesikel keluar dari sel yang terinfeksi secara eksositosis (14,15,23). RdRp merupakan komponen utama yang mengkatalisasi sintesis virus RNA dengan bantuan nsp7 dan nsp8 sebagai kofaktor, sehingga memiliki peranan penting dalam proses replikasi dan transkripsi CoV. Maka penghambatan RdRp menjadi salah satu target dalam pengobatan CoV (24).

Obat Inhibitor RNA-dependent RNA Polymerase

Analog nukleotida (NAs) merupakan inhibitor dari RdRp virus. Setelah memasuki sel inang *prodrug* nukleotida dimetabolisme menjadi bentuk aktif 5'-triphosphate (5'-TP) yang akan bersaing dengan nukleotida endogen sebagai substrat dari RdRp virus. NAs selanjutnya dimasukkan ke dalam salinan RNA yang dibentuk oleh RdRp. Penggabungan NAs mengakibatkan penghentian sintesis RNA, hal ini dapat terjadi karena NAs mengganggu struktur RNA yang terbentuk (25). Pada **Tabel 1** merupakan daftar obat inhibitor RdRp yang dapat dikembangkan sebagai pilihan terapi pada infeksi *Coronavirus*.

Tabel 1. Daftar obat inhibitor RdRp

Volume 18 Nomor 2

Obat	Kategori	Mekanisme	Keterangan	Referensi
Remdesivir	Antivirus spektrum luas (Analog Nukleotida)	Inhibitor <i>replicase polyprotein 1ab</i> dan RdRp	Menghambat replikasi SARS-CoV dan MERSCoV dalam pengujian in vitro (kultur sel epitel saluran napas manusia), mengurangi tingkat keparahan penyakit pada model tikus dan mengobati infeksi virus Ebola	(26,27)
Favipiravir	Antivirus (Analog Nukleotida)	Inhibitor subunit katalitik RdRp.	Favipiravir- <i>ribofuranosyl-5'-triphosphate</i> (RTP) berikatan dan menghambat RdRp sehingga mencegah transkripsi dan replikasi virus. Mengobati infeksi Influenza A virus (strain A/Silky Chicken/Hong Kong/SF189/2001 H5N1 <i>genotype A</i>)	(28,29)
Sofosbuvir	Antivirus (Analog Nukleotida)	Inhibitor RdRp	Mengobati infeksi hepatitis C virus (HCV)	(30)
Ribavirin	Antivirus (Analog Nukleotida)	Memblok sintesis RNA virus dan mRNA <i>capping</i>	Mengobati infeksi hepatitis C virus (HCV), Respiratory syncytial virus (RSV) dan Influenza A virus (strain A/Beijing/11/1956 H1N1) dan HPIV-2	(31,32)

Favipiravir atau avigan memiliki bioavailabilitas sebesar 97,6%, C_{max} rata-rata sebesar 51,5 ug / mL dan volume distribusi sebesar 15-20 L. Favipiravir dimetabolisme oleh *aldehyde oxidase* dan *xanthine oxidase* menjadi metabolit tidak aktif yang kemudian diekskresikan melalui urin. Favipiravir memiliki waktu paruh selama 2 hingga 5,5 jam (29,33,34). Sofosbuvir mencapai konsentrasi plasma maksimum dalam waktu sekitar 0,5 hingga 2 jam dengan C_{max} sebesar 567 ng / mL. Sofosbuvir dieliminasi melalui tiga rute yaitu urin (80%), tinja (14%) dan respirasi (2,5%). Sofosbuvir memiliki waktu paruh selama 0,4 jam (35). Ribavirin memiliki absorpsi yang cepat setelah pemberian oral. Waktu rata-rata ribavirin untuk mencapai C_{max} yaitu selama 2 jam setelah pemberian oral ribavirin 1200 mg. Bioavailabilitas oral

ribavirin sebesar 6% setelah pemberian dosis tunggal ribavirin 600 mg. Ribavirin akan menjadi bentuk aktif melalui fosforilasi secara intraseluler oleh adenosine kinase menjadi monofosfat, difosfat dan trifosfat. Ribavirin selanjutnya akan dimetabolisme melalui dua reaksi yaitu fosforilasi reversibel atau terdegradasi melalui deribosilasi dan hidrolisis amida untuk menghasilkan metabolit asam triazol karboksilat. Metabolit ribavirin kemudian diekskresi melalui ginjal. Waktu paruh ribavirin setelah pemberian dosis 1200 mg secara oral yaitu sekitar 120 hingga 170 jam (32).

Remdesivir yang diberikan kepada monyet *cynomolgus* dengan dosis intravena 10 mg/kg didistribusikan ke testis, epididimis, mata, dan otak dalam waktu 4 jam. Remdesivir sebagian besar dimetabolisme menghasilkan

Volume 18 Nomor 2

metabolit trifosfat. Remdesivir dieliminasi melalui urin (74%) dan feses (18%). Metabolit nukleotida trifosfat memiliki waktu paruh sekitar 2 jam pada manusia dan 14 jam pada monyet *cynomolgus* (26,27,36). FDA telah mengeluarkan *Emergency Use Authorization* (EUA) untuk penggunaan remdesivir pada pengobatan pasien yang terinfeksi COVID-19 (37). Hal ini menunjukkan bahwa dari keempat obat golongan analog nukleotida yang hingga saat ini telah terbukti baik dalam menangani infeksi CoV yaitu remdesivir.

KESIMPULAN

Coronavirus merupakan virus RNA yang memiliki untai tunggal positif (*positive-sense single-stranded RNA* / (+) ssRNA) dan terdiri dari protein struktural dan non-struktural. RdRp merupakan bagian dari protein non-struktural yang berfungsi untuk mengkatalisasi proses replikasi dan transkripsi CoV, sehingga dapat digunakan sebagai salah satu target pengobatan infeksi CoV. RdRp dapat dihambat aktivitasnya dengan obat analog nukleotida yang akan bersaing dengan nukleotida endogen mengakibatkan terganggunya proses sintesis dari RdRp. Analog nukleotida yang merupakan inhibitor RdRp yaitu remdesivir, favipirafir, sofosbuvir dan ribavirin. Remdesivir dapat digunakan sebagai terapi infeksi CoV terbukti dengan pengujian yang telah dilakukan terhadap CoV secara in vitro maupun in vivo dan *Emergency Use Authorization* (AUE) yang dikeluarkan oleh FDA terkait penggunaan remdesivir pada penanganan COVID-19.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada Bapak apt. Rizky Abdullah, Ph.D selaku dosen mata kuliah Metodologi Riset dan

Biostatistik yang telah memberikan arahan dalam proses penulisan dan Ibu apt. Dr. Tina Rostinawati, M.Si. selaku dosen pembimbing sehingga artikel *review* ini dapat terselesaikan dengan baik.

PUSTAKA

1. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020;30(3):269–71.
2. Ge XY, Li JL, Yang X Lou, Chmura AA, Zhu G, Epstein JH, et al. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. *Nature* [Internet]. 2013;503(7477):535–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nature12711>
3. Drexler JF, Corman VM, Drosten C. Ecology, evolution and classification of bat coronaviruses in the aftermath of SARS. *Antiviral Res* [Internet]. 2014;101(1):45–56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.antiviral.2013.10.013>
4. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2019;17(3):181–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9>
5. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) Situation Report-132 [Internet]. 2020. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
6. Ziebuhr J. The coronavirus replicase. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2005;287:57–94.
7. Greenberg SB. Update on Human Rhinovirus and Coronavirus Infections. *Semin Respir Crit Care Med*. 2016;37(4):555–71.
8. Perlman S, Netland J. Coronaviruses post-SARS: Update on replication and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol*. 2009;7(6):439–50.

Volume 18 Nomor 2

9. 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. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10224):565–74. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
10. Raj VS, Mou H, Smits SL, Dekkers DHW, Müller MA, Dijkman R, et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature*. 2013;495(7440):251–4.
11. Huang X, Dong W, Milewska A, Golda A, Qi Y, Zhu QK, et al. Human Coronavirus HKU1 Spike Protein Uses O -Acetylated Sialic Acid as an Attachment Receptor Determinant and Employs Hemagglutinin-Esterase Protein as a Receptor-Destroying Enzyme . *J Virol*. 2015;89(14):7202–13.
12. Yeager CL, Ashmun RA, Williams RK, Cardellicchio CB, Shapiro LH, Look AT, et al. Human aminopeptidase N is a receptor for human coronavirus 229E. *Nature*. 1992;357(6377):420–2.
13. Elfiky AA, Mahdy SM, Elshemey WM. Quantitative structure-activity relationship and molecular docking revealed a potency of anti-hepatitis C virus drugs against human corona viruses. *J Med Virol*. 2017;89(6):1040–7.
14. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res* [Internet]. 2020;24:91–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.03.005>
15. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol*. 2020;92(4):418–23.
16. Elfiky AA. SARS-CoV-2 RNA dependent RNA polymerase (RdRp) targeting: an in silico perspective . *J Biomol Struct Dyn* [Internet]. 2020;0(0):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/07391102.2020.1761882>
17. Klausegger A, Strobl B, Regl G, Kaser A, Luytjes W, Vlasak R. Identification of a Coronavirus Hemagglutinin-Esterase with a Substrate Specificity Different from Those of Influenza C Virus and Bovine Coronavirus. *J Virol*. 1999;73(5):3737–43.
18. Hondinka R. Respiratory RNA Viruses. *Microbiol Spectr*. 2016;4(4):1–33.
19. Kirchdoerfer RN, Cottrell CA, Wang N, Pallesen J, Yassine HM, Turner HL, et al. Pre-fusion structure of a human coronavirus spike protein. *Nature*. 2016;531(7592):118–21.
20. Neuman BW, Kiss G, Kunding AH, Bhella D, Baksh MF, Connelly S, et al. A structural analysis of M protein in coronavirus assembly and morphology. *J Struct Biol* [Internet]. 2011;174(1):11–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsb.2010.11.021>
21. Venkatagopalan P, Daskalova SM, Lopez LA, Dolezal KA, Hogue BG. Coronavirus envelope (E) protein remains at the site of assembly. *Virology* [Internet]. 2015;478:75–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.virol.2015.02.005>
22. Poltronieri P, Sun B, Mallardo M. RNA Viruses: RNA Roles in Pathogenesis, Coreplication and Viral Load. *Curr Genomics*. 2015;16(5):327–35.
23. Alanagreh L, Alzoughool F, Atoum M. The human coronavirus disease covid-19: Its origin, characteristics, and insights into potential drugs and its mechanisms. *Pathogens*. 2020;9(5).
24. Subissi L, Posthuma CC, Collet A, Zevenhoven-dobbe JC, Gorbalenya AE. One severe acute respiratory syndrome coronavirus protein complex integrates processive RNA polymerase and exonuclease activities. 2014;
25. Shannon A, Le NTT, Selisko B, Eydoux C, Alvarez K, Guillemot JC, et al. Remdesivir and SARS-CoV-2: Structural requirements at both nsp12 RdRp and nsp14 Exonuclease active-sites. *Antiviral Res* [Internet]. 2020;178:104793. Available from:

Volume 18 Nomor 2

- <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104793>
26. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, Menachery VD, Gralinski LE, Case JB, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med*. 2017;9(396).
 27. Agostini ML, Andres EL, Sims AC, Graham RL, Sheahan TP, Lu X, et al. Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease. *MBio*. 2018;9(2):1–15.
 28. Fredrickson BL, Cohn M a, Coffey K a, Pek J, Finkel SM. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. *J Pers Soc Psychol*. 2008;95(2):1045–62.
 29. Hayden FG, Shindo N. Influenza virus polymerase inhibitors in clinical development. *Curr Opin Infect Dis*. 2019;32(2):176–86.
 30. Stedman C. Sofosbuvir, a NS5B polymerase inhibitor in the treatment of hepatitis C: A review of its clinical potential. *Therap Adv Gastroenterol*. 2014;7(3):131–40.
 31. Thomas E, G Ghany M, Liang TJ. The application and mechanism of action of ribavirin in therap of hepatitis c. *Antivir Chem Chemother*. 2018;23(1):1–12.
 32. FDA. Rebetol (Ribavirin USP) [Internet]. 2019. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/020903s055,021546s011lbl.pdf
 33. Venkataraman S, Prasad BVLS, Selvarajan R. RNA dependent RNA polymerases: Insights from structure, function and evolution. *Viruses*. 2018;10(2):1–23.
 34. Nguyen THT, Guedj J, Anglaret X, Laouénan C, Madelain V, Taburet AM, et al. Favipiravir pharmacokinetics in Ebola-Infected patients of the JIKI trial reveals concentrations lower than targeted. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11(2):1–18.
 35. Denning J, Cornpropst M, Flach SD, Berrey MM, Symonds WT. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of GS-9851, a nucleotide analog polymerase inhibitor for hepatitis c virus, following single ascending doses in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(3):1201–8.
 36. Warren TK, Jordan R, Lo MK, Ray AS, Mackman RL, Soloveva V, et al. Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys. *Nature*. 2016;531(7594):381–5.
 37. Food and drug organization. remdesivir EUA Letter of Authorization. 2020;564:1–6. Available from: <https://www.fda.gov/media/137564/download>