



LOS ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDOS COMO AGENTES ANTIVIRALES Y SU POTENCIAL FRENTE A VIRUS DE ARN

ENSAYO

PRESENTADO POR

Ing. MARIA CAMILA CELY GARCIA

DOCENTE

PhD. RAMON OVIDIO GARCIA

UNIVERSIDAD DE PAMPLONA

MAESTRIA EN BIOLOGIA MOLECULAR Y BIOTECNOLOGIA

FACULTAD DE CIENCIAS BÁSICAS

BIOLOGIA MOLECULAR I

SAN JOSÉ DE CUCUTA

2022



SC-CER96940



"Formando líderes para la construcción de un nuevo país en paz"

Universidad de Pamplona
Pamplona - Norte de Santander - Colombia
Tels: (7) 5685303 - 5685304 - 5685305 - Fax: 5682750
www.unipamplona.edu.co



LOS ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDOS COMO AGENTES ANTIVIRALES Y SU POTENCIAL FRENTE A VIRUS DE ARN

Los virus son los agentes etiológicos responsables de muchas enfermedades en humanos que van desde leves (resfriado común) a letales (la viruela, el SIDA, entre otros). Asimismo, los virus juegan un papel importante en el desarrollo de ciertos tipos de cáncer. (Flint *et al.*, 2009; OIE, 2014).

Las infecciones virales son generadas por un virus y suelen ser la causa de una enfermedad leve, las cuales aparecen con rapidez (en un período de unas horas a un día o dos) sin enfermedad previa. Durante el paso de los tiempos estas infecciones son la principal consecuencia de morbilidad y mortalidad en el mundo. A pesar de un sin número de investigaciones descritas por investigadores para prevenir mediante vacunas y combatir dichas infecciones mediante el desarrollo de antivirales y re-emergentes, se puede asegurar que el “arsenal” de fármacos antivirales disponibles es insuficiente, escaso y limitado a un número reducido de virus (Fernández, 2018).



SC-CER96940



“Formando líderes para la construcción de un nuevo país en paz”

Universidad de Pamplona
Pamplona - Norte de Santander - Colombia
Tels: (7) 5685303 - 5685304 - 5685305 - Fax: 5682750
www.unipamplona.edu.co



Actualmente, se conocen más de 219 especies de virus, capaces de infectar seres humanos, que se han clasificado en 21 familias. (OIE, 2021) Así, por ejemplo, la familia de los virus herpes está integrada por 8 tipos de virus diferentes (VHS-1, VHS-2, CMVH, VVZ, EBV, VHH-6, VHH-7 y VHH-8) (Carrillo *et al.*, 2005). A medida que avanza la ciencia y el mundo, el alcance y desarrollo de nuevos virus humanos aumenta considerablemente desde y hacia otras especies.

Los nucleósidos son los monómeros precursores de los ácidos nucleicos, los cuales ejercen un papel fundamental en los procesos genéticos de todos los organismos vivos. Por ello los nucleósidos naturales representan un punto de partida para el diseño de fármacos y, en la actualidad, existen más de treinta análogos de nucleósidos y nucleótidos aprobados para el tratamiento de cánceres e infecciones vírales (Martín, 2021). Los análogos de nucleósidos cumplen funciones similares a los nucleósidos naturales caracterizándose por imitar sus estructuras (Azúcar-Base nitrogenada) con el objetivo de ser detectado por enzimas celulares o virales e incorporarse al ciclo de replicación de ADN o ARN interfiriendo y modificando estas cadenas con el único fin de evitar su reproducción viral.

A lo largo de los años los análogos de los nucleósidos desempeñan funciones importantes en la replicación y transcripción de la información genética siendo utilizados durante



décadas para la quimioterapia, la terapia antiparasitaria, antibacteriana o antiviral. (Yates *et al.*, 2019).

Estos análogos provenientes de nucleósidos son una clase importante de agentes antivirales que ahora se usan comúnmente en la terapia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB), el virus de la hepatitis C (VHC), el citomegalovirus (CMV), el virus del herpes simple (HSV) e infección por varicela-zoster (VZV) (NCBI, 2020).

Las bases nitrogenadas y los análogos de los nucleósidos son profármacos es decir que una vez introducidos en el organismo generan el metabolito activo el cual cumplirá funciones de absorción, distribución, metabolización y excreción. Pero dichas investigaciones hacen plantear la siguiente pregunta, ¿Cómo realizan esa transformación metabólica para llegar a actuar como un activo farmacológico?. Según investigaciones realizadas por (Solado *et al.*, 2011), estos derivados son moléculas hidrofílicas y necesitan transportadores proteicos para poder ingresar a la célula, luego de que atraviesan la membrana plasmática sufren un proceso de fosforilación en el cual se agrega un grupo de fosfato a una molécula, como un azúcar o una proteína efectuado por quinasas, dando lugar a nucleótidos 5'-monofosfato, estos son convertidos en las formas di y trifosfato por la acción de varias quinasas celulares. Estos 5' nucleótidos trifosfatos son aquellos que van actuar como metabolitos activos incorporándose a la cadena de



ADN y ARN, allí la ausencia de un grupo hidroxilo en la posición 3' del análogo impedirá la formación del enlace fosfodiéster con el siguiente nucleótido que se fuera a incorporar en la cadena, resultando el final de la síntesis de la hebra de ADN o ARN, alteraciones y apoptosis con el fin de evitar que el ADN defectuoso se herede.

Algunos estudios realizados por (Huang *et al.*, 1991), se ha evidenciado que algunos nucleósidos anticancerígenos con un grupo hidroxilo en la posición 3' como la gemcitabina actúan y se desarrollan debido al ser reconocidos como no naturales o análogos lo que detiene la síntesis y su replicación en la célula hospedadora. Según (Leyessen *et al.*, 2008), han descrito que el fármaco antiviral ribavirina induce mutaciones letales en el genoma viral que impiden la replicación del virus.

La importancia que tienen los análogos de los nucleósidos es de gran impacto a nivel científico y farmacológico como agentes antivirales, los cuales hacen parte fundamental en la formación de antibióticos para combatir enfermedades, ya que previenen la reexpresión de un gen aberrante silenciado evitando el crecimiento celular, generando beneficios en la salud de las personas y combatiendo un sin número de infecciones virales. Sin embargo, así como combaten algunos virus, impactan de manera negativa al ser humano ya que algunos fármacos actúan sobre enzimas humanas esenciales en el metabolismo de los nucleótidos como las ADN o ARN



polimerasas, el ribonucleótido reductasa o en la Purina nucleósido fosforilasa generando alteraciones y modificaciones genéticas.

En cuanto a las ADN o ARN polimerasas (Hammond *et al.*, 2012), los nucleósidos análogos actúan evitando que se lleve a cabo la síntesis de la nueva cadena de ADN y al esto ocurrir la guanina que contiene metilo formará pareja con timina (T) en lugar de citosina (C) generando así un mal apareamiento entre sus bases nitrogenadas. También estos nucleósidos análogos interfieren en el ribonucleótido reductasa (Bitonti *et al.*, 1995), actuando en la biosíntesis de desoxirribonucleótidos trifosfatos (dNTPs) evitando la formación de la cadena de ADN y posteriormente en la síntesis de proteínas. En la Purina nucleósido fosforilasa (Kicska *et al.*, 2001), la cual participa en el metabolismo de nucleósidos derivados de la purina, estos actúan eliminando el grupo hidroxilo de la posición 2' generando 2'-desoxirribonucleótidos difosfato y al no presentarse en el organismo conlleva a una deficiencia autosómica recesiva rara que se caracteriza por inmunodeficiencia con disfunción grave de linfocitos T y, a menudo, síntomas o enfermedades neurológicas en donde el tratamiento consiste en trasplante de médula ósea o de células madre (Demczko, 2020).

Un impacto negativo claro de los nucleósidos análogos se observó con el daño mitocondrial hepático que ocurrió con el fármaco fialuridina (FIAU), un análogo de nucleósido



que se retiró después de varias muertes debido a insuficiencia hepática, acidosis láctica y pancreatitis que surgieron de 2 a 3 meses después del inicio de la terapia durante los ensayos de fase 2 en humanos. Una lesión mitocondrial hepática similar, pero rara y menos dramática y parcialmente reversible se ha relacionado con el uso de didanosina (didesoxiinosina: ddI), zalcitabina (didesoxicitina: ddC), estavudina (d4T) y, con menos frecuencia, zidovudina (AZT). (NCBI, 2020).

En la actualidad se estima que han sido analizados y aprobados por distintas empresas farmacéuticas una gran variedad de análogos de nucleótidos y nucleósidos como agentes antivirales. Estos antibióticos a pesar de tener su potencial efecto antiviral continúan ocasionando el desarrollo de enfermedades asociadas a las enzimas que intervienen en los procesos de replicación, transcripción y traducción, dando lugar a proteínas erróneas no funcionales o que desempeñan funciones incorrectas generando alteraciones en la célula.

Las enfermedades virales emergentes han supuesto una amenaza para la humanidad a lo largo de la historia. Actualmente, una de las amenazas sanitarias y epidemiológicas en el mundo globalizado en el que vivimos, es la aparición de enfermedades virales que tienen el potencial de reaparecer en distintas partes luego de su aparente control y erradicación; estas son causadas por virus de ARN los cuales tienen una alta capacidad de mutación comparada con los



virus de ADN. Esto se debe en parte a que las ARN polimerasas virales carecen de la capacidad “proofreading” (corrección de errores) de las ADN polimerasas. Por lo tanto, estos virus tienen la capacidad de adaptarse a distintos ambientes, lugares y fármacos lo que permite explicar la falta de eficacia de las vacunas frente a estos patógenos (Blackburn *et al.*, 2006).

Es por esto que a pesar del éxito de los programas de vacunación y de la existencia de tratamientos efectivos para algunas infecciones virales, se observa como los virus continúan siendo la principal causa de muertes en el mundo. Desde hace ya varios años el ser humano se ha venido enfrentando a nuevas enfermedades víricas, como recientes brotes del virus del Ébola, nuevas cepas de hepatitis, virus del herpes, virus del Zika, coronavirus asociado al síndrome respiratorio agudo grave (SARS), al Síndrome respiratorio por coronavirus de Oriente Medio (MERS) o al más reciente y actual virus de la COVID -19 causante de la pandemia existente.

Es por esto que la cantidad de infecciones devastadoras que ocasionan al ser humano los virus es un resultado bastante desalentador, la utilización de un número limitado de agentes antivirales, los graves efectos secundarios que provocan algunos de ellos y el desarrollo de resistencias a los mismos conlleva a la necesidad de plantear una urgente búsqueda y desarrollo de nuevos agentes antivirales. Por otra parte, el rápido aumento del número de patógenos virales



emergentes apunta también hacia la necesidad de desarrollar antivirales de amplio espectro cuya diana sea común a múltiples virus.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Bitonti, A., Bush, L., Lewis, P., Sunkara, S. (1995). Anticancerígenos. 15, 1179-1182.

Blackburn, G., Gait, M., Loakes, D.; Williams, D. (2006). Nucleosides and nucleotides. In Nucleic acids in chemistry and biology; Blackburn, G. M., Gait, M. J., Loakes, D., Williams, D. M., Eds.; Royal Society of Chemistry: Cambridge; 77–142.

Carrillo, C., Tulman, E., Delhon, G., Lu, Z., Carreno, A., Vagnozzi, A., Kutish, G., Rock, D. (2005). Comparative genomics of Foot-and-Mouth Disease Virus. J. Virol. 79, 6487–6504.

Centro Nacional para la Información Biotecnológica, (2020). Nucleósidos análogos. Recuperado de chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548938/pdf/Bookshelf_NBK548938.pdf



Demczko, M. (2020). Trastornos del catabolismo de las purinas. Recuperado de <https://www.msmanuals.com/es-co/professional/pediatr%C3%ADa/trastornos-hereditarios-del-metabolismo/trastornos-del-catabolismo-de-las-purinas>

Fernandez, G. (2018). Análogos de nucleósidos en la búsqueda de agentes antivirales. (Tesis Doctoral). Universidad Complutense de Madrid. Madrid, España.

Flint, S., Enquist, L., Krug, R., Racaniello, V., Skalka, A. (2009). Principles of virology; ASM Press: Washington.

Hammond, L., Thomas, M., Iwasaki, M., Abbruzzese, Y., Lassere, C., Meyers, A., Hoff, J., Norris, J., Matsushita H. (2012). Investigación nuevos fármacos. 30, 316-326.

Huang, P., Chubb, S., Hertel, W., Grindey, B., Plunkett, W. (1991). Nucleosidos. 51, 6110-6117.

Kicska, G., Long, L., Horing, C., Fairchild, P., Tyler, R., Furneaux, V., Schramm, H., Kaufman, L. (2001). Importancia de los nucleosidos. 98, 4593-4598.

Manual de la Organización mundial de sanidad animal sobre animales terrestres: Fiebre aftosa. (2014), 206–236.

Leyssen, P., De Clereq, E., Neyts, J. (2008). Antiviral. 78, 9-25.



Martín, V. (2021). Síntesis de Nucleosidos y Oligonucleotidos con potencial actividad farmacológica. (Tesis Doctoral). Universidad de Oviedo. Oviedo, España.

Organización mundial de sanidad animal (OIE). (2021).
<http://www.oie.int/es/sanidadanimal-en-el-mundo/estatus-sanitario-oficial/fiebre-aftosa/es-fmd-carte/>.

Soldado, P., Anglada, P. (2011). Síntesis de Nucleosidos y Oligonucleotidos. 32, 428-457.

Yates, M., Seley, K. (2019). The evolution of antiviral nucleoside analogues: A review for chemists and non-chemists. Part II: Complex modifications to the nucleoside scaffold. *Elsevier*, 162, pp. 5–21, 0166-3542.