

INHIBIDORES DE LA PROTEINA NS5B PARA EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C



Esperanza Criado García
Facultad de farmacia, Universidad Complutense de Madrid

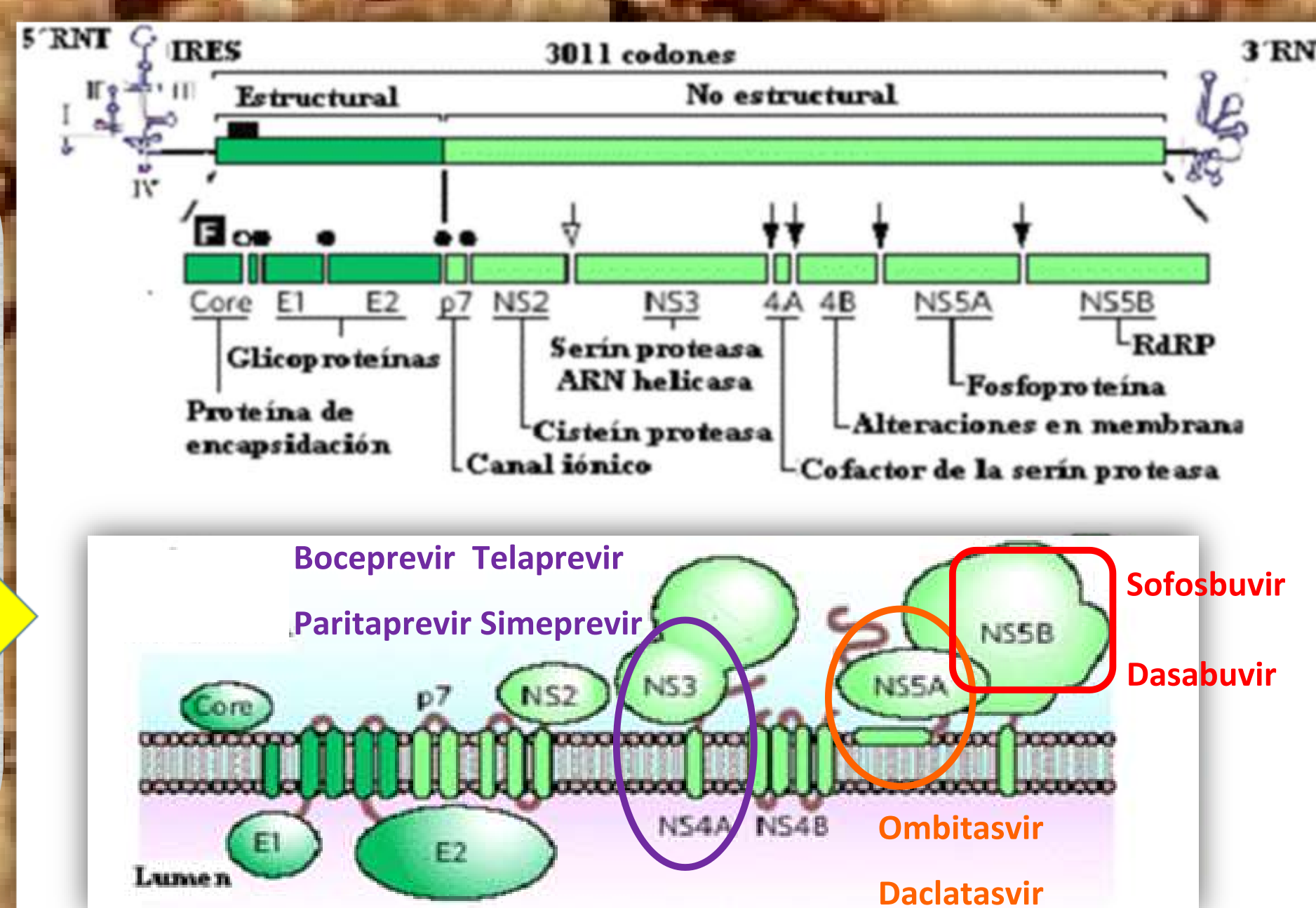
INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

Generalidades

- La hepatitis C es una enfermedad hepática provocada por el VHC (virus de la hepatitis C) la vía de transmisión es la **parenteral**.
- Afecta aproximadamente a **180 millones de individuos**
- El **80%** de las infecciones agudas progresan a hepatopatía crónica.

Genoma del VHC

ARN monocatenario de polaridad positiva. La expresión de su genoma, da lugar a una **poliproteína** de unos 3000 aminoácidos, que da lugar a:



Terapia Clásica y Nuevos Fármacos:

terapia clásica:
inyecciones regulares de PEG-INF- α junto con dosis orales diarias de Ribavirina (RBV).

Nuevos Fármacos son los antivirales de acción directa "DAAs":

1. Inhibidores de la Serin-Proteasa NS3/4A

Son peptidomiméticos que se unen de manera covalente, aunque reversible, a la serina del sitio activo de la NS3, impidiendo la escisión de la poliproteína

2. Inhibidores de la NS5A:

actúan sobre la NS5A, esencial para la replicación de ARN y en el ensamblaje de los viriones del VHC

3. Inhibidores de la polimerasa de ARN dependiente de ARN NS5B

OBJETIVOS

1. Entender el problema sanitario que representa la infección por el VHC, su estructura y genoma.
2. Conocer la evolución histórica del tratamiento de la hepatitis C, estudiando los mecanismos de acción de los fármacos que incluye la terapia clásica y los antivirales de acción directa.
3. Conocer el mecanismo de replicación de la NS5B y fases donde es susceptible de ser diana.
4. Conocer la estructura, mecanismo de acción y combinaciones posibles de los inhibidores de la polimerasa NS5B para el tratamiento de la hepatitis C.

METODOLOGÍA

Se ha realizado una búsqueda en distintas bases de datos y portales (Pubmed y Google Académico) para obtener artículos académicos y resto de información que sea de utilidad. Se ha revisado y contrastado la información obtenida, y se ha elaborado un compendio que recoja los datos más actuales

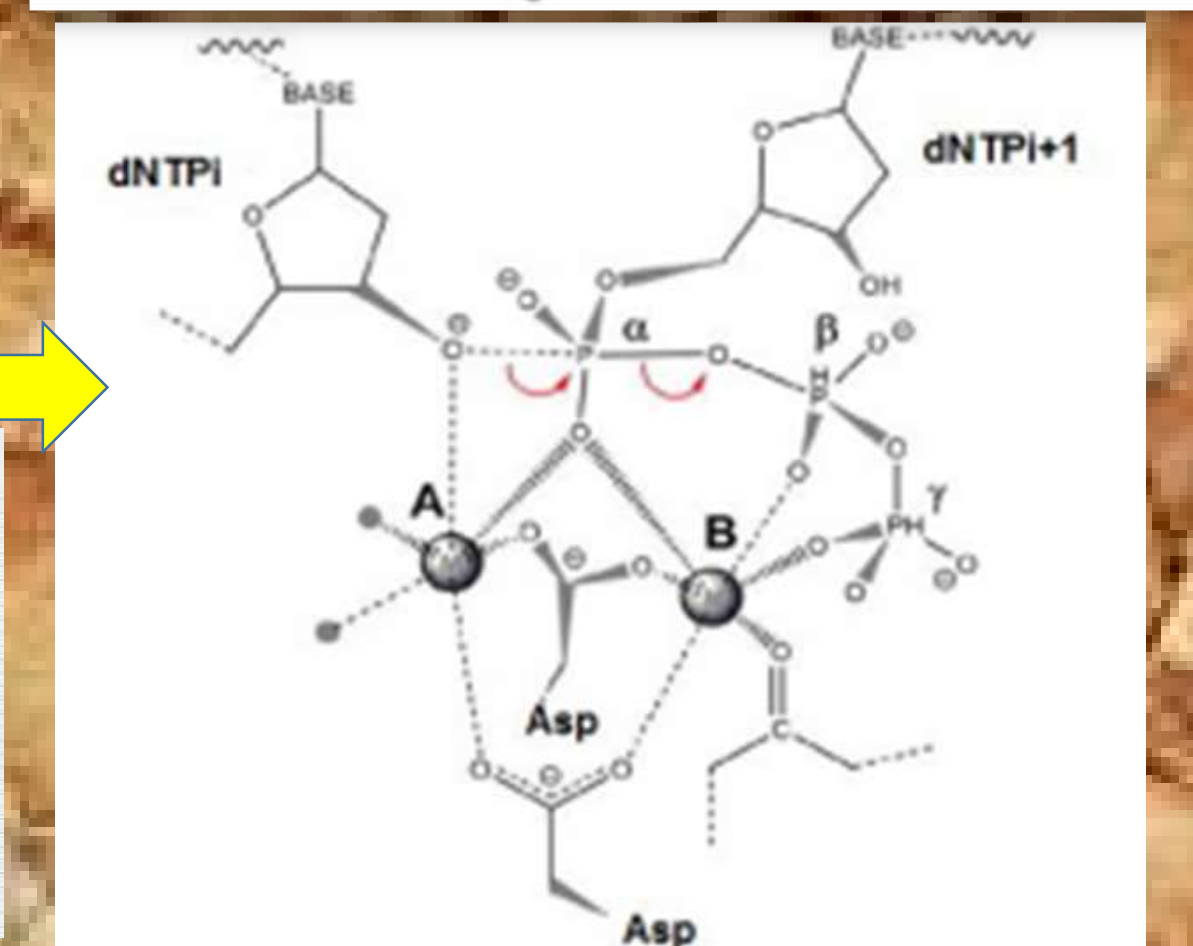
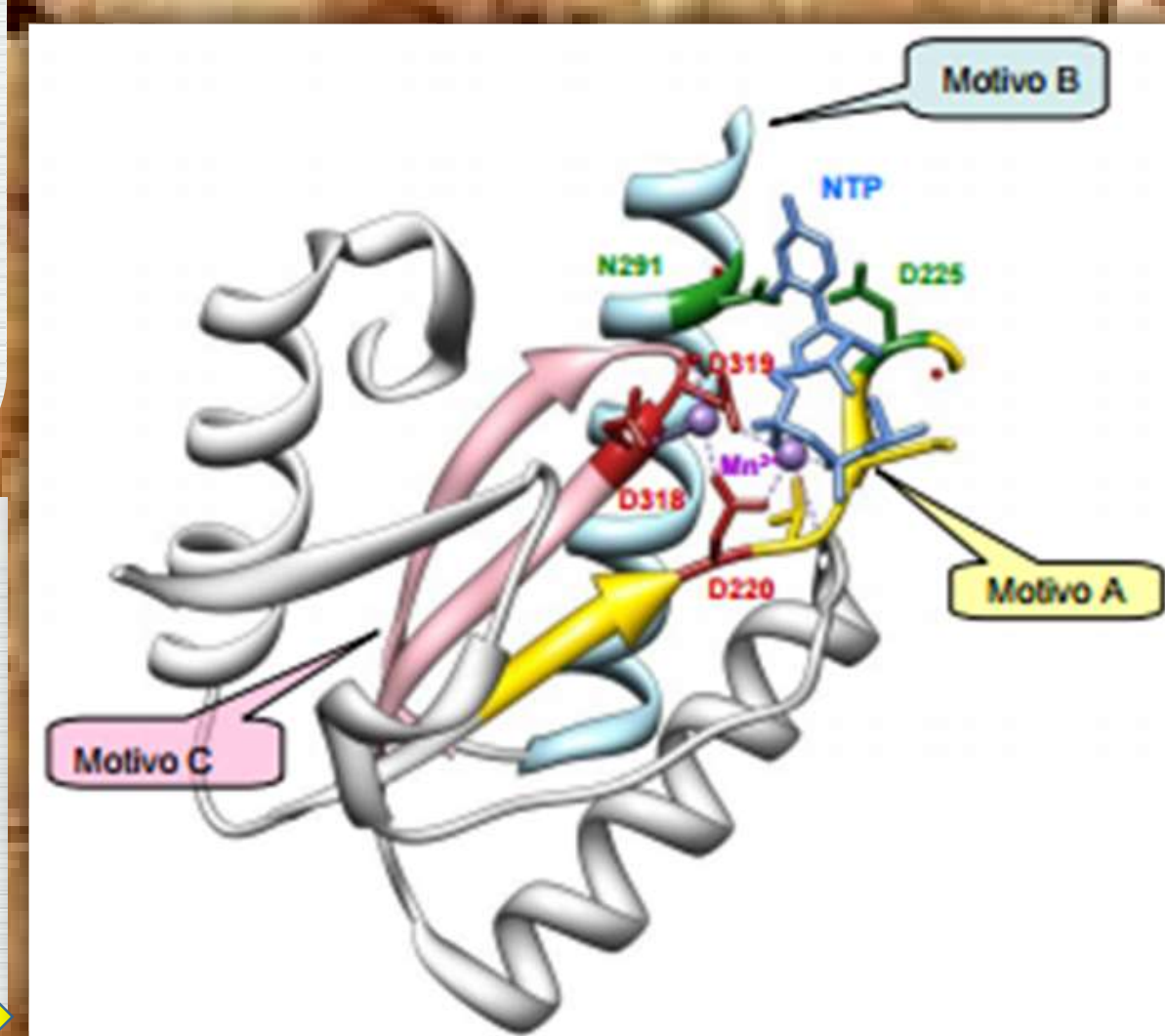
ARN polimerasa NS5B: Estructura y Actividad.

tiene una estructura en forma de mano derecha con los dominios comunes al resto de polimerasas, "palm", "fingers" y "thumb". Dentro de estos dominios, contiene motivos funcionales designados de A-F. El sitio activo está en los motivos A, B y C que se sitúan en el dominio "palm".

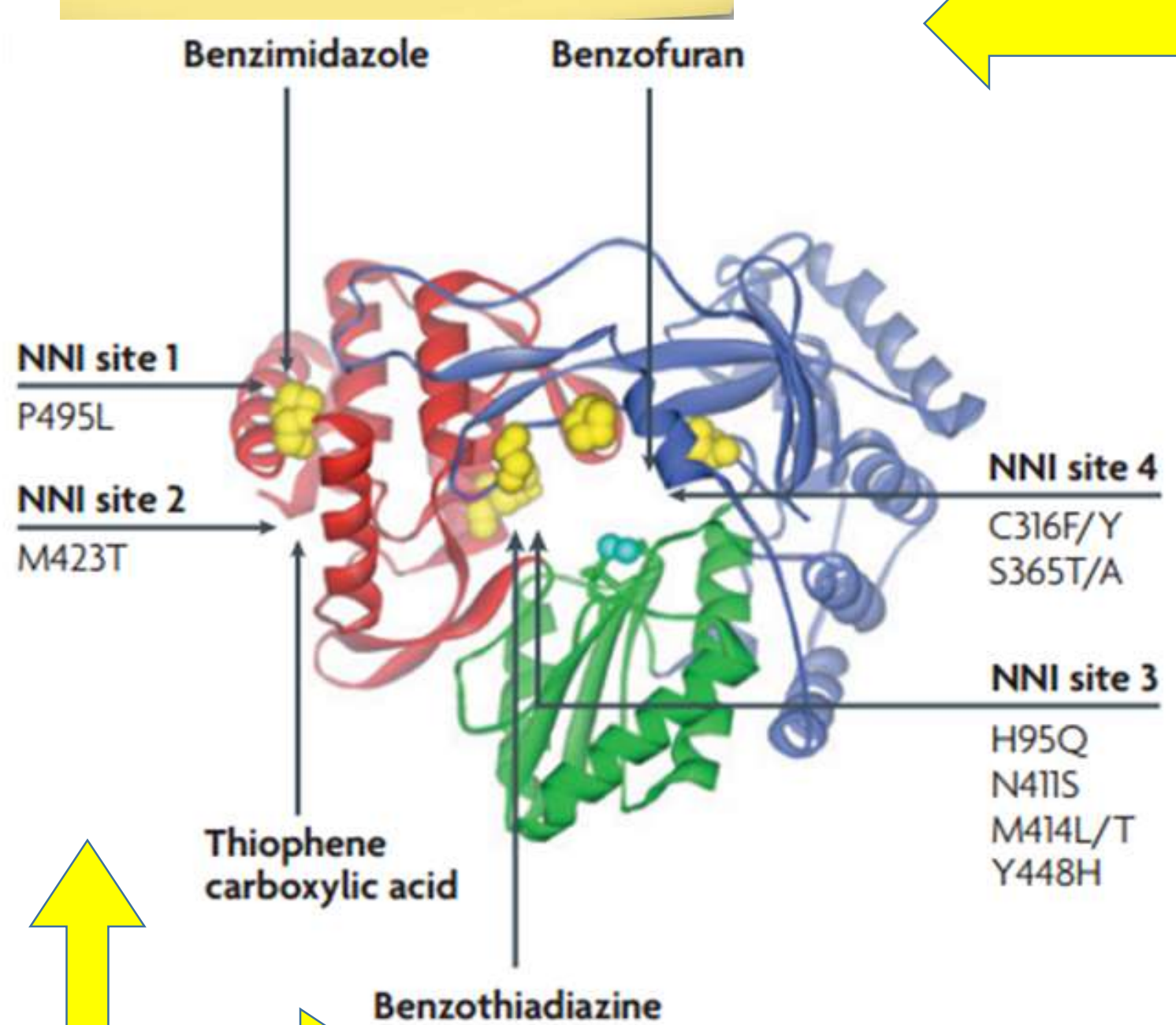
tiene una **actividad RdRp**, utiliza el genoma viral ARN (+) como molde para sintetizar cadenas complementarias de ARN(-), que a su vez servirán de intermediarias para la síntesis de más ARN(+) progenie. En la reacción **nucleotidiltransferasa**, dos metales divalentes estabilizan el estado de transición generado durante la reacción.

Etapas en la síntesis de RNA por la polimerasa NS5B:

1. **Iniciación de novo o partir de un cebador:** CONFORMACION CERRADA DE LA ENZIMA.
2. **Transición iniciación-elongación:** CONFORMACION ABIERTA DE LA ENZIMA
3. **Terminación de la síntesis de RNA**



RESULTADOS



Inhibidores no análogos de nucleósidos (INN)

Éstos inhibidores se unen alostéricamente a la enzima impidiendo, generalmente, los cambios conformacionales necesarios durante el ciclo replicativo

2.1 INN del sitio I ("thumb"1): derivados de indol y benzimidazol:

Son inhibidores que encajan en la región "fingertips" mediante interacciones hidrofóbicas, forzando a la enzima a estar en la conformación abierta, inactiva en la fase de iniciación de síntesis del ARN

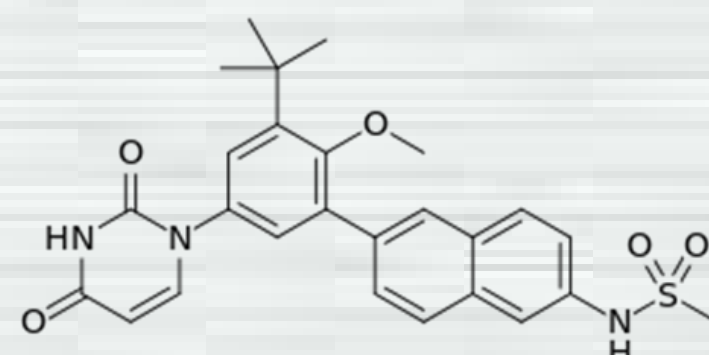
2.2 INN del sitio II ("thumb"2): Tiofeno derivados.

Éstos inhibidores encajan en otro bolsillo hidrofóbico del dominio "thumb" Actúan como inhibidores durante la fase de elongación en la síntesis del ARN.

2.3 INN del sitio III ("palm"1): benzodiazinas y acilpirrolidina derivados.

Inhiben el movimiento conformacional de "thumb" y "palm", uniéndose al dominio "palm" durante el proceso de iniciación de síntesis del ARN.

El único inhibidor INN comercializado hasta la fecha es **Dasabuvir (Exviera®)**.



2.4 INN del sitio IV ("palm"II): benzofuranos e imidazopirimidinas.

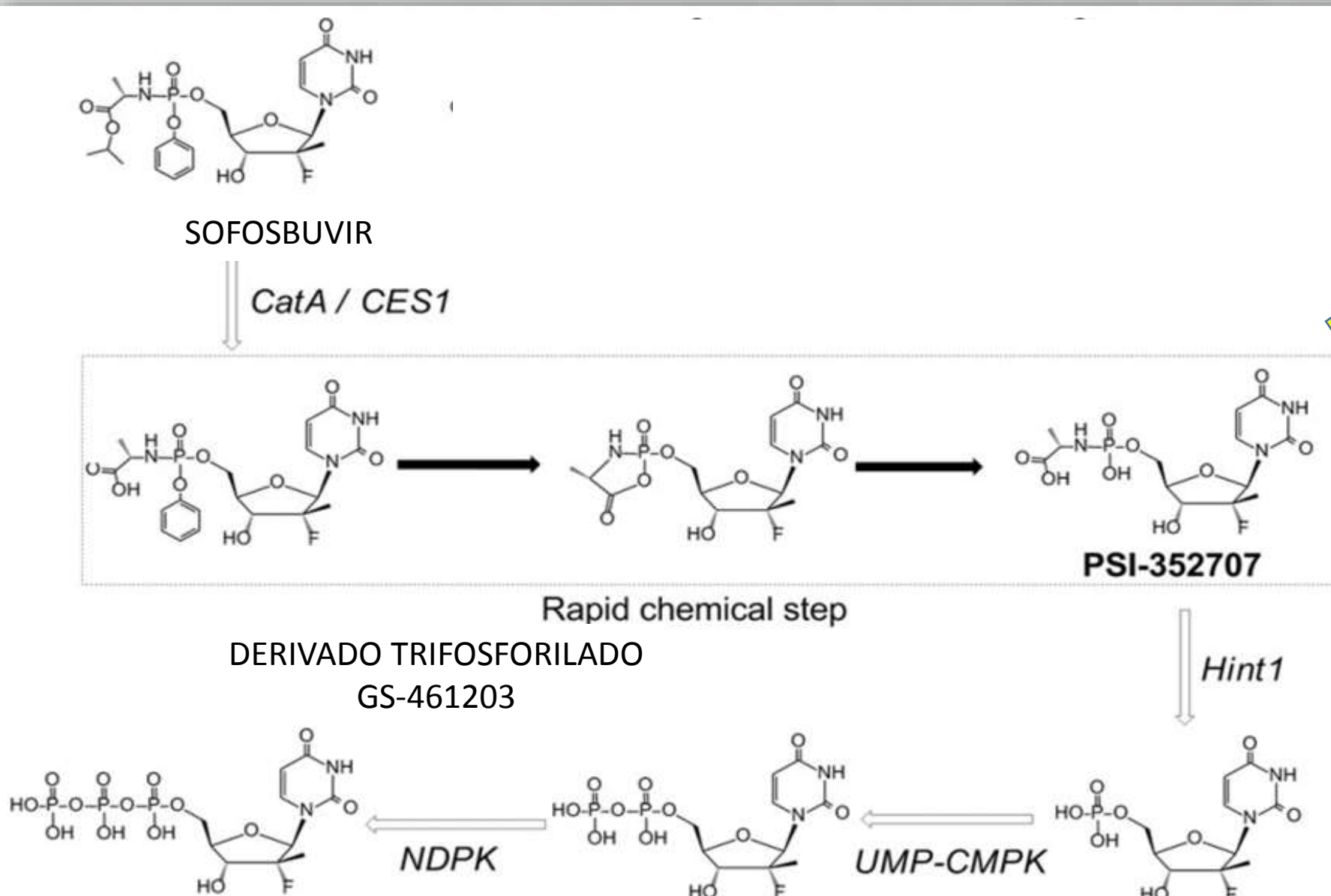
Inhibidores que se unen a un gran bolsillo hidrofóbico presente en la proximidad del centro activo y el loop β .

Inhibidores análogos de nucleósidos (IN)

Son moléculas que compiten con el sustrato natural (NTP) por el centro activo de la polimerasa NS5B inhibiendo su acción ya que actúan como **terminadores de cadena**:

poseen un OH en el carbono 3' de la ribosa, lo que teóricamente permitiría la adición de nucleótidos próximos; esto se evita añadiendo sustituyentes en los carbonos 2' de la ribosa que generen impedimento estérico y provoquen la terminación de la cadena. **Son profármacos** nucleósidos, que cuando atraviesan la membrana de la célula diana, son trifosforilados por las fosfato kinasas para lograr la actividad inhibidora.

El único comercializado en la actualidad es **Sofosbuvir (Sovaldi®)**



CONCLUSIONES

TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C CON LOS INHIBIDORES DE LA NS5B

Nunca se utilizan en monoterapia, se combinan con los AADs descritos anteriormente para el tratamiento de la hepatitis C. Los tratamientos pueden ser de 12 o 24 semanas y combinados o no con ribavirina en función del genotipo de infección, presencia o no de cirrosis y tratamiento previo.

Combinaciones descritas para Sofosbuvir (Sovaldi®):

- Sofosbuvir (Sovaldi®) + Terapia inmunomoduladora (RBV y PEG-interferón- α).
- Sofosbuvir (Sovaldi®) + Daclatasvir: inhibidor de NS5A (Daklinza®): con o sin RBV.
- Sofosbuvir + Ledipasvir: inhibidor de NS5A (Harvoni®): con o sin RBV.

Combinaciones descritas para Dasabuvir (Exviera®):

La principal combinación es con Viekirax (Ritonavir, Ombitasvir, Paritaprevir).

BIBLIOGRAFÍA

1. Michael J. Sofia, Wonsuk Chang, Phillip A. Furman, Ralph T. Mosley, y Bruce S. Ross. Nucleoside, Nucleotide, and Non-Nucleoside Inhibitors of Hepatitis C Virus NS5B RNA-Dependent RNA-Polymerase. *J. Med. Chem.* 2012; 55(6): 2481-253
2. Mónica Manzanares Ibañez. Estudio de genética del virus de la hepatitis c en cultivos celulares. *Revista Complutense de Ciencias Veterinarias.* 2011; 5(2) 11-35.
3. Alberto. J. Lopez Jimenez. Relación estructura-función de la polimerasa del virus de la hepatitis C (NS5B). *Tesis doctoral.* Universidad de Castilla-La Mancha, 2013
4. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Informe de posicionamiento de Sofosbuvir (Sovaldi®). 20 de Noviembre 2014
5. Agencia Europea del Medicamento. Ficha técnica o resumen de las características del producto Exviera®.