

Virest: un remedio para las conjuntivitis virales

Laura Alché

Departamento de Química Biológica. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. IQUIBICEN. CONICET. Buenos Aires. Argentina

Correo electrónico: lalche@qb.fcen.uba.ar

Resumen

Muchas infecciones virales de los ojos están asociadas al desarrollo de enfermedades para las cuales aun no hay vacunas y/o antivirales disponibles. El Virest y la familia de compuestos patentados comprende análogos de esteroides que presentan actividad antiviral y antiinflamatoria en una misma molécula. Este hallazgo sería de gran importancia para la prevención y/o el tratamiento de patologías de origen viral como la queratitis estromal herpética causada por el virus Herpes simplex tipo 1 y la queratoconjuntivitis epidémica debida al Adenovirus.

Palabras clave: análogos esteroidales, antiviral, antiinflamatorio, virus Herpes simples, Adenovirus

Abstract

Many ocular viral infections are associated with the development of diseases for which there are no vaccines and/or antiviral drugs available yet. Virest and the family of derived compounds patented are steroidal analogs that exhibit both antiviral and anti-inflammatory activities in the same chemical structure. This finding would be relevant to prevent and/or treat human pathologies of viral origin such as herpetic stromal keratitis caused by Herpes simplex virus type 1 and epidemic keratoconjunctivitis due to Adenoviruses.

Key words: steroidal analog, antiviral, anti-inflammatory, Herpes simplex virus, Adenovirus

Nuestro proyecto de investigación acerca de la búsqueda de moléculas con actividad dual, antiviral y antiinflamatoria, se ajustaba a los requisitos de la convocatoria. El formulario era sencillo de completar y la fecha de envío había sido prorrogada, dos cuestiones nada menores cuando de aplicar a algo se trata. Así fue que decidí postular al Concurso Innovar 2014. El resultado fue impensado.

Obtener semejante reconocimiento después de quince años de haber iniciado un trabajo de investigación interdisciplinario de biólogos, químicos y bioquímicos no sólo me puso muy contenta, sino que además incidió de manera positiva en el espíritu de quienes aportamos a este proyecto. Aún así, nunca imaginé que se me otorgara tanta premiación. Son muchos los obstáculos con los que tenemos que lidiar en la tarea científica cotidiana y recibir un premio de esta envergadura difumina los inconvenientes, aunque sea por un lapso breve. El producto de este trabajo en colaboración fueron varios trabajos científicos publicados en revistas internacionales, una patente nacional y otra patente internacional concedida en Estados Unidos (1-9).

¿Cuáles fueron los antecedentes y las ideas que proyectaron estas investigaciones?

A principios de la década del '90 trabajábamos con extractos crudos y compuestos de origen vegetal que presentaban una actividad antiviral de amplio espectro. Los hallazgos no eran muy alentadores ya que, por entonces, un buen antiviral debía ejercer un efecto inhibitorio sobre una etapa específica del ciclo de multiplicación viral. Sin embargo, nuestros resultados también evidenciaban un efecto de protección a nivel celular. Con el tiempo, otras investigaciones virológicas demostraron la participación necesaria de distintos factores celulares en los ciclos de vida de los virus, con lo cual el sentido estricto de 'antiviral' empezaba a cambiar.

En lo referente a las infecciones virales humanas, se sabe que muchas patologías inducidas por virus para las cuales aún no hay vacunas y/o antivirales disponibles, son provocadas por el sistema inmune del hospedador. Los antivirales de uso clínico pueden ser exitosos en frenar la diseminación viral pero no impiden la inmunopatogénesis mediada por el virus. Tal es el caso de infecciones oculares como la queratitis estromal herpética (QH) causada por el virus Herpes simplex tipo 1 (HSV-1) y la queratoconjuntivitis epidémica (QE) debida al Adenovirus (ADV). La QH es la primera causa de ceguera infecciosa en los países industrializados y la infección ocular causada por ADV ocasiona las conjuntivitis estacionales. En el caso de la QH, el tratamiento actual consiste en la administración de un antiviral, el aciclovir (ACV), junto con corticosteroides que, si bien actúan sobre la inflamación, tienen como efecto adverso la reactivación del HSV-1. A su vez, el ACV se torna inefectivo luego de las sucesivas reactivaciones de la QH debido a la selección de mutantes del HSV-1 resistentes al mismo. En el caso de la QE, no existe un antiviral específico para su tratamiento.

Fue así que a principios de siglo encaramos la búsqueda de compuestos de síntesis química que concentraran en su estructura la actividad antiviral y antiinflamatoria a la vez. Las

infecciones causadas por HSV-1 y ADV *in vitro* e *in vivo* fueron los modelos a estudiar. Trabajamos virólogos y químicos orgánicos de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (UBA) y bioquímicos de la Facultad de Medicina (UBA).

¿Por qué elegimos trabajar con moléculas sintéticas?

Trabajos previos realizados en el laboratorio de Virología habían demostrado que esteroides marinos sulfatados inhibían la multiplicación de los virus Herpes y Junín (10). La presencia de una cadena lateral hidroxilada en el anillo A de dichos esteroides los hacía semejantes a la catasterona, un brassinosteroide natural activo como hormona vegetal. Los químicos sintetizaron análogos de brassinosteroides y se encontró actividad antiviral, particularmente en uno que no es activo como hormona vegetal y que presenta los hidroxilos de la cadena lateral con distinta orientación que la de los brassinosteroides naturales (11,12). Esta orientación de los hidroxilos no existe en la naturaleza y es, en parte, responsable de la actividad antiviral.

Con estos antecedentes, surgió la idea de hacer una estructura híbrida con esa cadena lateral que confiere actividad antiviral y con los anillos de un corticoide, con el objeto de obtener una molécula con actividad antiviral y antiinflamatoria para el tratamiento de inmunopatologías virales, que denominamos Virest.

Virest es el prototipo de una familia de más de cuarenta moléculas patentadas. Como antiviral, posee una actividad de amplio espectro, afectando la multiplicación de dos virus muy diferentes como el ADV y el HSV-1 y, además, inhibe la replicación de mutantes del HSV-1 resistentes al ACV. Como antiinflamatorio, actúa a través de la modulación de vías de señalización intracelular involucradas en la respuesta frente a estímulos virales y no virales, regulando la secreción de citoquinas y mediadores inflamatorios. A su vez, no presenta los efectos colaterales adversos que provocan los corticoides.

¿Cuál es la ventaja que resultaría de su uso?

En el mercado existen drogas antivirales y drogas antiinflamatorias, pero ninguna ejerce ambas acciones al mismo tiempo. Virest permitiría la prevención y/o el tratamiento de patologías de origen viral como la QH y la QE mediante la administración de una única droga, facilitando su uso por parte del paciente y abaratando los costos del tratamiento.

Estos fueron los hallazgos premiados. Estoy orgullosa de haber logrado el primer reconocimiento a nuestra labor científica interdisciplinaria. Todavía queda mucho trabajo por hacer. Espero que las investigaciones en curso sean un nuevo aporte para lograr que Virest se convierta, algún día, en un medicamento.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- **Michelini FM, Ramírez J, Berra A, Galagovsky L, Alché LE** (2004) *In vitro* and *in vivo* antiherpetic activity of three new synthetic brassinosteroid analogues *Steroids* 69: 713-720.
- 2.- **Ramírez J, Berra A, Michelini FM, Galagovsky L, Alché LE** (2007) Un compuesto que presenta actividad antiinflamatoria y actividad antiviral, composiciones farmacéuticas que lo comprenden, un procedimiento para su obtención y uso del mismo en el tratamiento de la queratoconjuntivitis epidémica. Solicitud de patentamiento N° P070103089 ante el Instituto Nacional de Propiedad Intelectual (INPI) a través de CONICET-UBA.
- 3.- **Michelini FM, Berra A, Alché LE** (2008) The *in vitro* immunomodulatory activity of a synthetic brassinosteroid analogue would account for the improvement of herpetic stromal keratitis in mice *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 108: 164-170.
- 4.- **FM Michelini, JA Ramírez, A Berra, LR Galagovsky, LE Alché** (2008) Anti-herpetic and anti-inflammatory activities of two new synthetic 22,23-dihydroxylated stigmastane derivatives *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 111: 111-116.
- 5.- **Alché LE, FM Michelini FM** (2012) Antiherpetic and anti-inflammatory activities of novel synthetic brassinosteroids analogs, publicado en "Brassinosteroids: Practical applications in agriculture, forestry and human health" Bentham Scientific Publishers. eISBN: 978-1-60805-298-1, pp. 72-83., <http://www.benthamscience.com/ebooks/9781608052981/index.htm>
- 6.- **Ramírez J, Berra A, Michelini F, Galagovsky L, Alché LE** (2013) A compound showing anti-inflammatory activity and antiviral activity, pharmaceutical compositions comprising the same, a process for obtaining the same and use of the same in the treatment of epidemic keratoconjunctivitis and herpetic stromal keratitis Patente N° 8431554, USA.
- 7.- **Michelin FM, Zorrilla P, Robello C, Alché LE** (2013) Immunomodulatory activity of an anti-HSV-1 synthetic stigmastane analog *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 21: 560–568.

8 **Barquero A A, Dávola ME, Riva DA, Mersich SE, Alché LE** (2014) Naturally occurring compounds elicit HIV-1 replication in chronically infected promonocytic cells *BioMed Research International* ID 989101, 6 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2014/989101>

9.- **Petrera E, Níttolo A, Alché LE** (2014) Antiviral action of synthetic stigmasterol derivatives on Herpes Simplex Virus replication in nervous cells *in vitro*". *BioMed Research International* ID 947560, 9 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2014/947560>.

10.- **Comin MJ, Maier MS, Roccatagliata AJ, Pujol CA, Damonte EB** (1999) Evaluation of the antiviral activity of natural sulfated polyhydroxysteroids and their synthetic derivatives and analogs *Steroids* 64: 335-340

11.- **Wachsman MB, López EM, Ramírez JA, Galagovsky LR, Coto CE** (2000) Antiviral effect of brassinosteroids against herpes virus and arenaviruses *Antiviral Chemistry and Chemotherapy* 11: 71-77.

12.- **Wachsman MB, Ramírez JA, Galagovsky LR, Coto CE** (2002) Antiviral activity of brassinosteroids derivatives against measles virus in cell cultures *Antiviral Chemistry and Chemotherapy* 13: 61-66.

La autora es profesora e investigadora de CONICET



ISSN 1666-7948

www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar

Revista *QuímicaViva*

Número 1, año 14, Abril 2015

quimicaviva@qb.fcen.uba.ar