

Póster

Búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas para el tratamiento de infecciones por adenovirus: cribado de pequeñas moléculas generadas por química combinatoria



Elisa Cerezo Benichou (1), Margarita Vega Holm (2), José Manuel Vega Pérez (2), Fernando Iglesias Guerra (2), Pilar Pérez Romero (1) y Javier Sánchez Céspedes(1,*)

(1) Grupo de Investigación en Enfermedades Infecciosas del H. Universitario Virgen del Rocío/Instituto de Biomedicina de Sevilla (HUVR/IBiS), (2) Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica de la Universidad de Sevilla

Palabras clave: adenovirus; antivirales; pacientes inmunosuprimidos

RESUMEN

Motivación: La incidencia de infecciones por adenovirus (HAdV) en pacientes receptores de órgano sólido y especialmente de receptores de progenitores hematopoyéticos, ha aumentado en los últimos años, presentando una elevada morbimortalidad (1, 2). Actualmente no existen tratamientos específicos para este tipo de infecciones. Nuestro objetivo fundamental fue identificar moléculas capaces de inhibir la infección por HAdV y determinar su mecanismo de acción como primer paso para el desarrollo de un nuevo antiviral específico frente a HAdV.

Métodos: Partimos de una librería de 30 derivados de piperazina. Las moléculas que presentaron actividad inhibitoria > 50% de la infección por HAdV mediante ensayo en placa o mediante "single round infection" se seleccionaron para su caracterización posterior. Su citotoxicidad (CC50) se evaluó mediante cuantificación del XTT metabolizado. Se realizaron así mismo estudios dosis-respuesta de los compuestos activos. También se evaluó la capacidad de las moléculas de inhibir la replicación del virus, para lo cual se llevaron a cabo infecciones de 24h y se cuantificó la producción de "de novo" HAdV ADN mediante PCR cuantitativa a tiempo real (3). La cuantificación de la reducción de la progenie viral por la acción de las moléculas seleccionadas se realizó mediante un ensayo de producción viral y posterior titulación.

Resultados: Las moléculas 511, 512 y 513 (50 µM) generaron inhibiciones >50% en el ensayo en placa. Sólo el compuesto 511 generaba una inhibición leve dosis-dependiente. Los valores de CC50 fueron 190, 546 y 85 µM, respectivamente, en base a los cuales el compuesto 513 fue descartado para su posterior caracterización por su elevada toxicidad. Las moléculas 511 y 512 (30 µM) produjeron inhibiciones de la replicación viral del 80% y del 50%, respectivamente. Las moléculas 511 y 512 (30 µM) generaron reducciones en la progenie viral del 44% y del 25%, respectivamente.

Conclusiones: Las moléculas 511 y 512 inhiben de manera significativa la infección por HAdV a nivel de la replicación del ADN viral. La optimización de ambos compuestos supone un excelente punto de partida para la obtención de un nuevo agente antiviral específico frente a infecciones por HAdV.

BIBLIOGRAFIA

1. Echavarría, M. 2008. Adenoviruses in immunocompromised hosts. *Clinical microbiology reviews* 21:704-715.
2. Lenaerts, L., E. De Clercq, and L. Naesens. 2008. Clinical features and treatment of adenovirus infections. *Reviews in medical virology* 18:357-374.
3. Henke-Gendo, C., T. Ganzenmueller, J. Kluba, G. Harste, L. Raggub, and A. Heim. 2012. Improved quantitative PCR protocols for adenovirus and CMV with an internal inhibition control system and automated nucleic acid isolation. *Journal of medical virology* 84:890-896.