



RESULTADO DE I+D

Patente

Área de conocimiento

- Farmacología
- Química orgánica

Colaboración

- Tecnología disponible para Licenciar
- Otras formas de colaboración

Ref. OTRI

201225R-Fustero, S.

Agentes farmacéuticos para el tratamiento de infecciones por VIH-1

Inventores:

Santos Fustero, Ignacio Ibáñez, Silvia Catalán (Universitat de València, UV), José Gallego, Luis González (Universidad Católica de Valencia, UCV); y José Alcamí (Instituto de Salud Carlos III, ISCIII)

Antecedentes: En la actualidad sigue existiendo una necesidad muy importante de desarrollar nuevas terapias que consigan eliminar la infección causada por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (HIV-1).

El elemento de reconocimiento de Rev (RRE) es una estructura fuertemente conservada de 350 nucleótidos localizada en el gen *env* del ARN del virus de VIH-1. Dentro del subdominio IIB del RRE, el surco mayor inusualmente ensanchado de un bucle interno GGCG:ACGGUA forma un complejo de alta afinidad con la α -hélice rica en argininas de Rev, una proteína tipo hélice-vuelta-hélice formada por 116 aminoácidos y codificada por el virus. Esta interacción inicial entre el bucle interno IIB y la α -hélice de unión a ARN de Rev (Rev₃₄₋₅₀) es esencial para la viabilidad del virus, ya que dispara una cascada de eventos que permiten el transporte de moléculas no procesadas de ARN viral al citoplasma de la célula infectada en la fase tardía del ciclo viral. Estos eventos incluyen la incorporación de moléculas adicionales de Rev al complejo a través de contactos hélice-hélice e interacciones con otros sitios del RRE, y la asociación de la ribonucleoproteína RRE-Rev al factor de transporte celular Crm1.

Diversos trabajos publicados en los últimos años indican que Rev representa una importante diana para la terapia anti-VIH-1. Sin embargo, hasta ahora, el diseño racional de inhibidores basados en Rev sigue siendo un objetivo difícil de alcanzar.

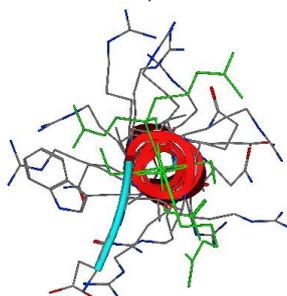
La invención: Investigadores de UV, UCV, CIPF y ISCIII han diseñado y sintetizado nuevos compuestos útiles para la prevención y el **tratamiento de infecciones causadas por el virus VIH-1** y otras enfermedades. Los compuestos son *para*-terfenilos hexakis-sustituidos con grupos bilaterales que mimetizan la α -hélice de unión a ARN de la proteína Rev del VIH-1. Compuestos orgánicos dotados de este esqueleto son capaces de unirse al bucle interno IIB de RRE e inhibir la interacción RRE-Rev₃₄₋₅₀ con valores IC₅₀ de 6,8 μ M. Estos compuestos se unen al bucle interno de RRE desde el surco mayor, según lo previsto en el diseño original, ocupando el sitio de unión de Rev₃₄₋₅₀. Asimismo, son capaces de bloquear la replicación del VIH-1 en cultivos celulares con un valor EC₅₀ de 3.4 μ M, ejerciendo este efecto en etapas transcripcionales o post-transcripcionales del ciclo de vida del virus.

Esta es la primera vez que un nuevo esqueleto orgánico con actividad demostrada basada en ARN ha sido diseñado *de novo*.

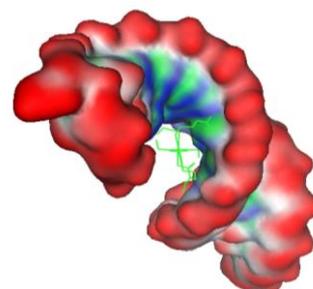
Aplicaciones: Los nuevos compuestos y composiciones farmacéuticas son útiles como agentes farmacéuticos para el tratamiento de **infecciones por VIH-1 y enfermedades relacionadas**.

Ventajas: Las principales ventajas que presentan los nuevos compuestos son:

- Especificidad por RNA en el mismo rango que Rev₃₄₋₅₀.
- Capacidad para inhibir la interacción RRE-Rev tanto *in vitro* como *ex vivo*.
- No se detecta toxicidad celular en ensayos *ex vivo*.
- Los nuevos compuestos tienen un esqueleto orgánico no peptídico capaz de reconocer una estructura de ARN viral fuertemente conservada. Por este motivo, la aparición de resistencias a este tipo de compuestos podría ser más lenta que la observada para los compuestos actualmente usados en clínica, que actúan sobre dianas proteicas del virus menos conservadas.



Superposición de la conformación de mínima energía de un terfenilo bilateralmente sustituido (líneas verdes) en la α -hélice Rev₃₄₋₅₀.



Complejo entre RRE (superficie coloreada) y una molécula de terfenilo (líneas verdes), generado mediante cálculos de docking.

OTRI oficina de transferència de resultats d'investigació

Avda. Blasco Ibáñez, 13
46010 Valencia (España)
Tel. +34 96 3864044
otri@uv.es
www.uv.es/otri

© 2013 Universitat de València
NON Confidential Information