FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

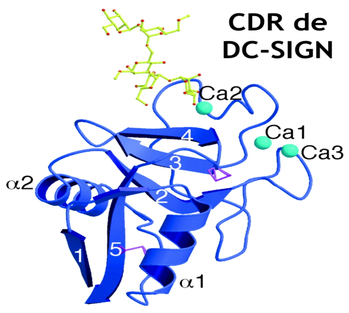
TRABAJO FIN DE GRADO

"ANTIVIRALES BASADOS EN LA QUÍMICA DE CARBOHIDRATOS: ANTAGONISTAS DE DC-SIGN"

Luis Fernández Romero

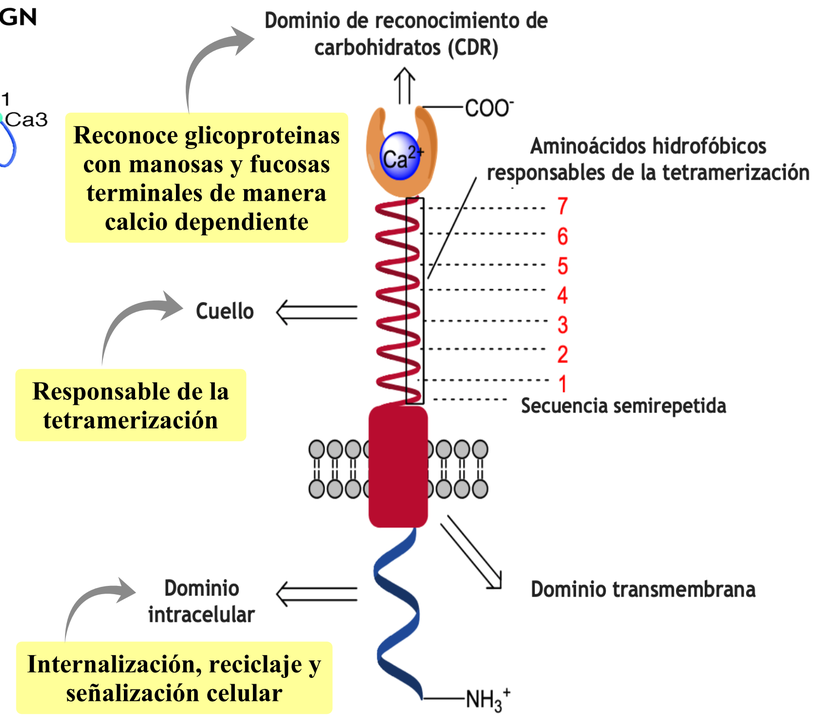
INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

Los **terapia antirretroviral** ha mejorado la calidad de vida muchos pacientes. Sin embargo, los problemas de **adherencia, precio, y conciliación de la medicación** dificultan su acceso y éxito terapéutico. En este contexto los **antagonistas de DC-SIGN** podrían aportar nuevos perfiles farmacodinámicos y de resistencias que ayuden a la terapéutica actual.



La lectina DC-SIGN (Dendritic Cell-Specific Intercellular adhesion molecule-3-Grabbing Non-integrin), también llamada **CD209**, es un receptor expresado por las células dendríticas inmaduras, y cuya función principal es el reconocimiento de **glicoproteínas con una elevada densidad de manosas y fucosas.**

- Sus principales receptores humanos van a ser **ICAM-2** e **ICAM-3** (mediador inmunitario, presentación antigénica).
- No obstante, el interés principal de esta lectina va a ser su capacidad para **interaccionar con las glicoproteínas de diversos patógenos** *(VIH-1 y VIH-2, SIV-1, Ébola, Hepatitis C, SARS, Citomegalovirus o Dengue, entre otros)*, desencadenando procesos infectivos.



Estructura de la lectina DC-SIGN

OBJETIVOS

El **objetivo de esta revisión** es dar a conocer la lectina DC-SIGN, sus implicaciones en la patogénesis de algunos microorganismos (destacando el VIH), y los principales antagonistas que se han desarrollado frente a esta lectina. De esta revisión podremos extraer la **importancia de estos inhibidores como futura apuesta en el desarrollo de fármacos sistémicos y microbicidas tópicos que ayuden a frenar la transmisión del virus.**

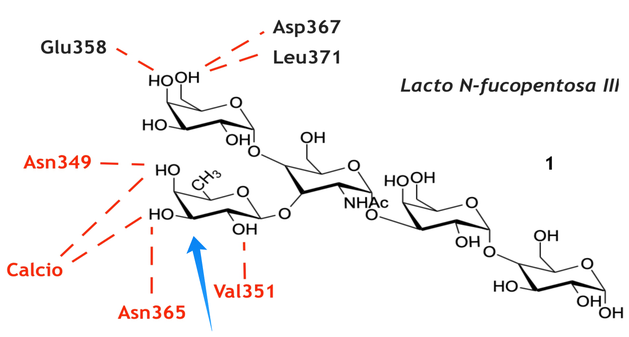
METODOLOGÍA

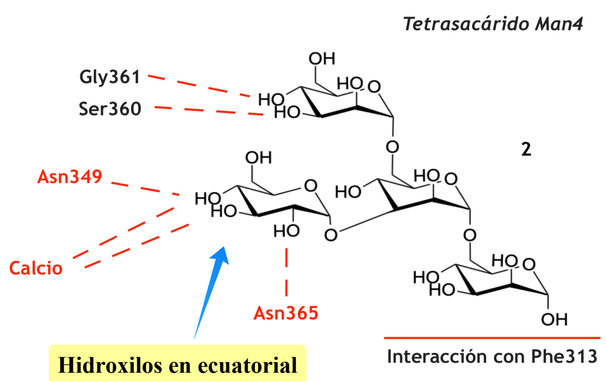
Para la realización de este trabajo se **realizó una revisión bibliográfica** de diversos artículos científicos y tesis doctorales disponibles en distintas bases de datos: *PubMed, Google Scholar, Elsevier, Scielo, Research Gate, UCM-prints, CSIC y Nature* entre enero y mayo de 2020. Los **principales términos buscados fueron:** DC-SIGN, antagonistas DC-SIGN, antagonistas derivados de carbohidratos, antivirales VIH. La mayor parte de los artículos consultados se encontraban en **inglés**.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. MODELO QSAR (QUANTITATIVE STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIP)

La relación cuantitativa estructura-actividad es fundamental para entender como interaccionarán los antagonistas con la lectina. En las figuras de la derecha se muestra la interaccion de **dos glicanos con afinidad por DC-SIGN.**

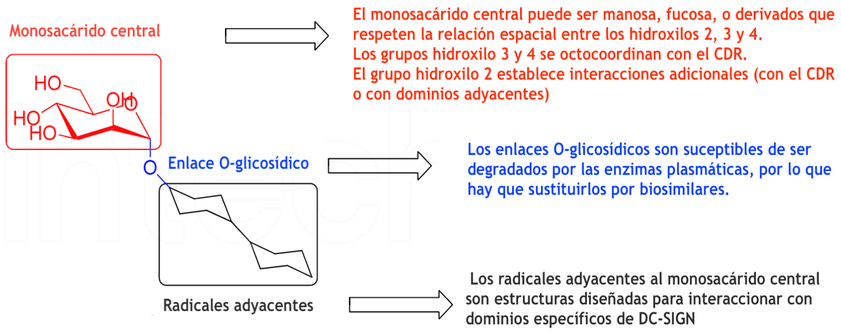


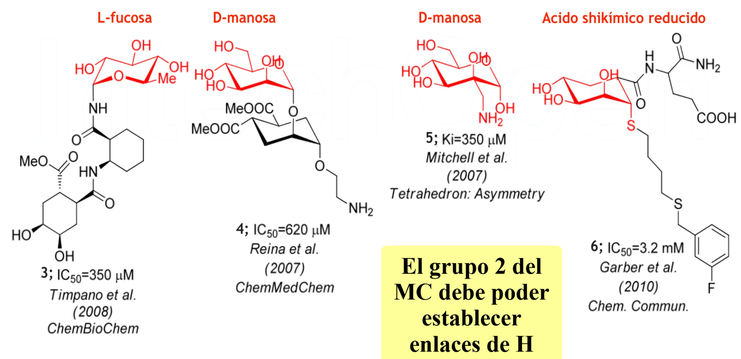


- El grupo farmacóforo (monosacárido central, MC) establece **interacciones con el calcio del CDR** a través de los hidroxilos en posición 3 y 4. La orientación (ecuatorial/axial) de los hidroxilos es clave para el tipo de interacción.
- El **grupo 2** establece interacciones adicionales con el CDR o estructuras adyacentes a través de puentes de hidrógeno.
- Las **estructuras adyacentes al monosacárido central** interaccionan con dominios adyacentes al centro activo y determinan la afinidad.

2. ANTAGONISTAS MONOVALENTES DERIVADOS DE CARBOHIDRATOS

Los **antagonistas monovalentes** son aquellos diseñados para inhibir una unidad de DC-SIGN a la vez, estando enfocados a la inhibición de la forma monomérica. Los **antagonistas monovalentes derivados de carbohidratos** son compuestos formados por mono y oligosacáridos, así como sus miméticos derivados. La estructura general de estos antagonistas aparece reflejada en la **figura de la izquierda.**

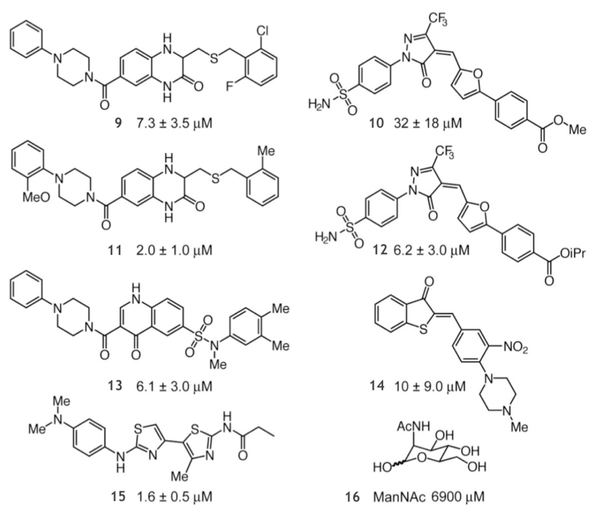




En la **figura de la derecha** encontramos algunos de los **antagonistas monovalentes derivados de carbohidratos más potentes** que se han sintetizado.

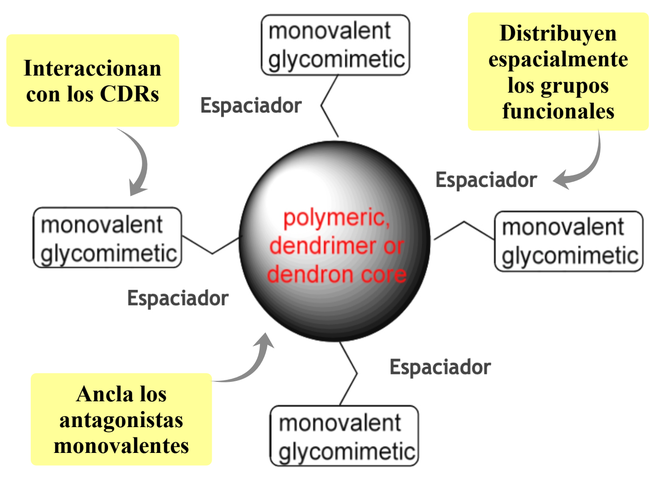
3. ANTAGONISTAS MONOVALENTES NO DERIVADOS DE CARBOHIDRATOS

Los **antagonistas monovalentes derivados de carbohidratos presentan dos inconvenientes principales: al no establecer interacciones multivalentes con la lectina** su unión es débil; y que al ser derivados de carbohidratos son susceptibles de ser **degradados por las glicosidasas plasmáticas. En el trabajo realizado por *Borrok, J et al*** se investigaron antagonistas que no recurrieran al uso de estructuras azucaradas. Los más potentes son los que aparecen reflejados en la **figura de la izquierda. Su mecanismo de unión no es del todo conocido**



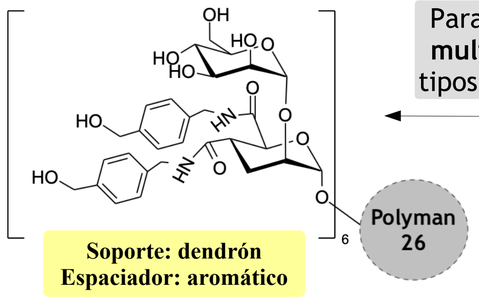
4. ANTAGONISTAS MULTIVALENTES

Los **antagonistas multivalentes (AMu) pueden unirse a más de una unidad de DC-SIGN a la vez**, estando enfocados a la inhibición de la **forma tetramérica**. La tetramerización incrementa sobremanera la **especificidad y la avidez** por el sustrato de DC-SIGN, lo que favorece sus características farmacodinámicas. La **estrategia de elaboración** de estos antagonistas consiste en la combinación de varios antagonistas monovalentes a un soporte polimérico a través de espaciadores.



CONCLUSIONES

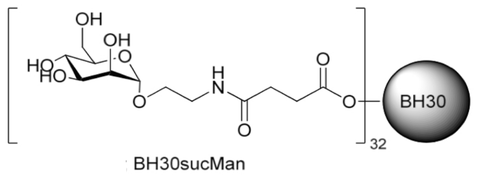
- **DC-SIGN es una lectina que interacciona con multitud de glicoproteinas de patógenos** , e interviene en la fase temprana de la infección por VIH. Su inhibición podría ayudar a combatir estas infecciones y aportar nuevos perfiles farmacodinámicos y de resistencias.
- El **análisis estructural mediante cristalografía** aportó los grupos farmacóforos que interaccionan con el CDR de DC-SIGN.
- Los **primeros antagonistas monovalentes** tenían interacciones débiles y malas características farmacocinéticas. **Sucesivas modificaciones** de las estructuras mejoraron su eficacia.
- El **desarrollo de antagonistas multivalentes** mejoraron la especificidad y afinidad por la lectina. Los últimos compuestos multivalentes tienen actividad a concentraciones nm.
- Todavía quedan **grandes incógnitas respecto a DC-SIGN** y se deben **realizar ensayos in vivo** para evaluar la capacidad de inhibición los antagonistas.



Para **ilustrar los antragonistas multivalentes** vamos a ver dos tipos: BH30SucMan y Polyman 26

El **soporte polimérico** puede ser de dos tipos: *dendrímeros* (muchos radicales, estructura globular) y *dendrones* (pocos radicales, estrcutura más lineal). Los **espaciadores** deben tener un buen balance *rigidez/flexibilidad* para tener la máxima afinidad.

Polyman 26 representa la nueva generación de Amus. El espaciador es vital. **Mayor actividad in vitro hasta la fecha** (VIH). IC_{50} = 24 nM.



BH30SucMan fue el **primer AMu diseñado.** Eficacia in vitro frente al Ébola pero no el VIH. IC_{50} = 0,337 μM

BIBLIOGRAFÍA

SCAN ME