

PROFÁRMACOS DE NUCLEÓSIDOS DIFOSFATO Y NUCLEÓSIDOS TRIFOSFATO.

María Cabañas Agudo.

Facultad de Farmacia. Trabajo Fin de Grado Julio 2019.



INTRODUCCIÓN

Los nucleósidos naturales son los componentes de los ácidos nucleicos, esenciales para la síntesis de ARN y ADN. Los análogos de nucleósidos tienen el objetivo de inhibir las ADN o ARN polimerasas.

- Limitaciones**
- No activo como tal, necesita un proceso de biotransformación.
 - Degradados por fosfatasa.
 - Permeabilidad celular muy pobre.

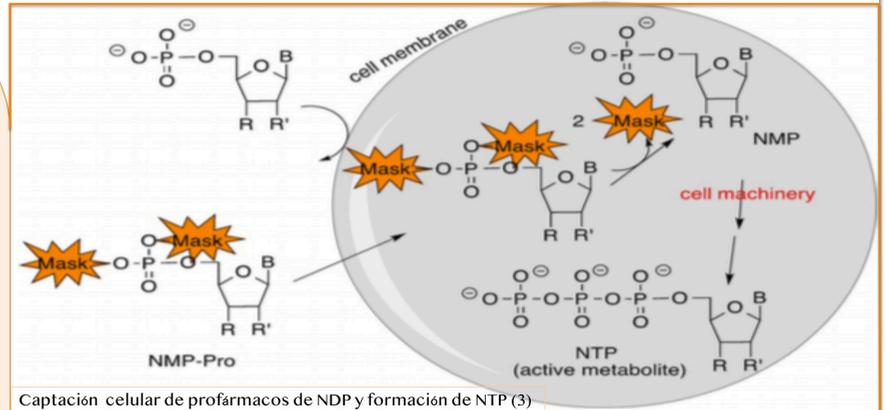
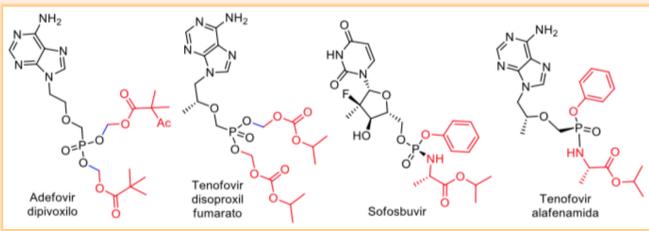
ANTIVIRALES
ANTICANCERIGENOS

PROFÁRMACOS DE NMP

Grupo fosfato enmascarado → evita la ionización y disminuye la hidrofilia.

Las quinasas celulares a menudo catalizan de manera insuficiente la fosforilación.

Enfoque DiPPro y TriPPro



OBJETIVOS

- Analizar las diferentes estrategias de diseño de profármacos de NDP y NTP y su posible viabilidad como profármacos de uso terapéutico.
- Estudiar los distintos tipos de enmascaramiento.
- Ventajas y desventajas de los profármacos di y tri fosforilados frente a los monofosforilados.

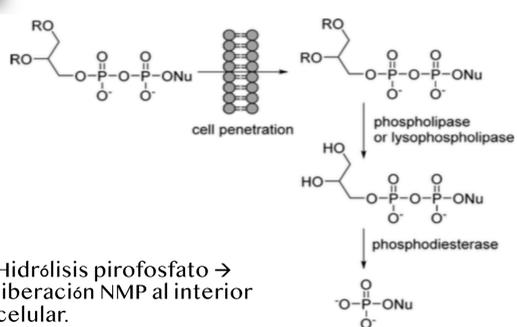
MATERIAL Y MÉTODOS



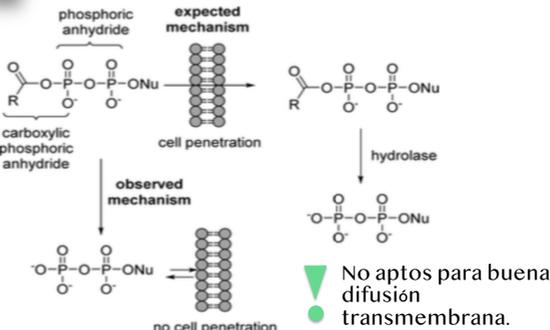
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

PRIMEROS ENSAYOS DE DISEÑO DE PROFÁRMACOS DE NDP Y NTP

1 GLICÉRIDOS DE NDP Y NTP



2 NDP Y NTP ACILADOS

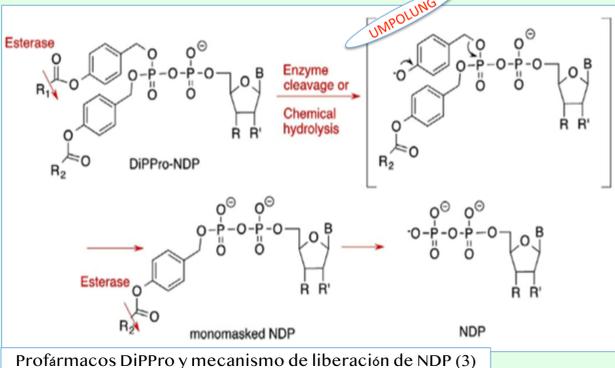


3 DIÉSTERES DE p-ACILOXIBENCULO DE NDP



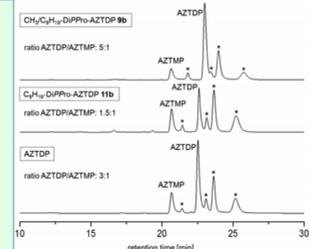
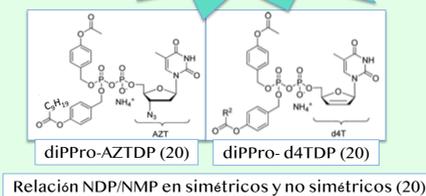
ESTRATEGIA DISEÑO DiPPro

- Objetivo:** paliar la acción deficiente de las quinasas celulares de NMP, que puede ejercer de factor limitante para lograr la bioactivación a la forma activa NTP.
- Limitaciones:** enlace anhídrido → necesario usar compuestos parcialmente cargados → aniones fosfato.
- Ventajas:** alta estabilidad química y rápida y eficiente conversión a NDP.
- Mecanismo de bioactivación:**



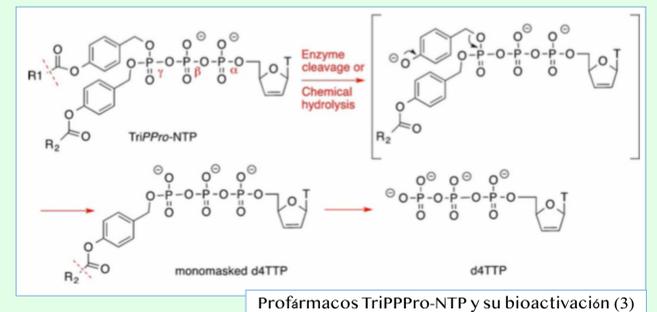
↑ R ≡ ↑ Estabilidad frente a hidrólisis por esterasas ≡ ↑ NDP

PROFÁRMACOS NO SIMÉTRICOS



ESTRATEGIA DISEÑO TriPPro

- Objetivo:** omitir todas las transformaciones enzimáticas para llegar al metabolito activo NTP.
- Limitaciones:** pocas investigaciones por su poca estabilidad.
- Ventajas:**
 - Permite la aplicación directa de los NTP activos.
 - Mejora eficacia y selectividad.
 - Permitirá incorporar al arsenal terapéutico nuevos nucleósidos que no presentaban suficiente actividad.
- Mecanismo de bioactivación:**



CONCLUSIÓN

- Disponer de profármacos de nucleósidos trifosfato permitiría maximizar la concentración intracelular de los NTP bioactivos.
- Se deben emplear profármacos parcialmente esterificados con moduladores lipofílicos y que además sean portadores de carga negativa para que contribuya positivamente a su estabilidad.
- Las estrategias DiPPro y TriPPro permiten administrar intracelularmente NDP y NTP de nucleósidos poco activos o inactivos por una deficiente acción de las quinasas y abrir así nuevas perspectivas terapéuticas.
- A pesar de la eficacia demostrada y los buenos resultados logrados, estas nuevas estrategias requieren más investigación.

