

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

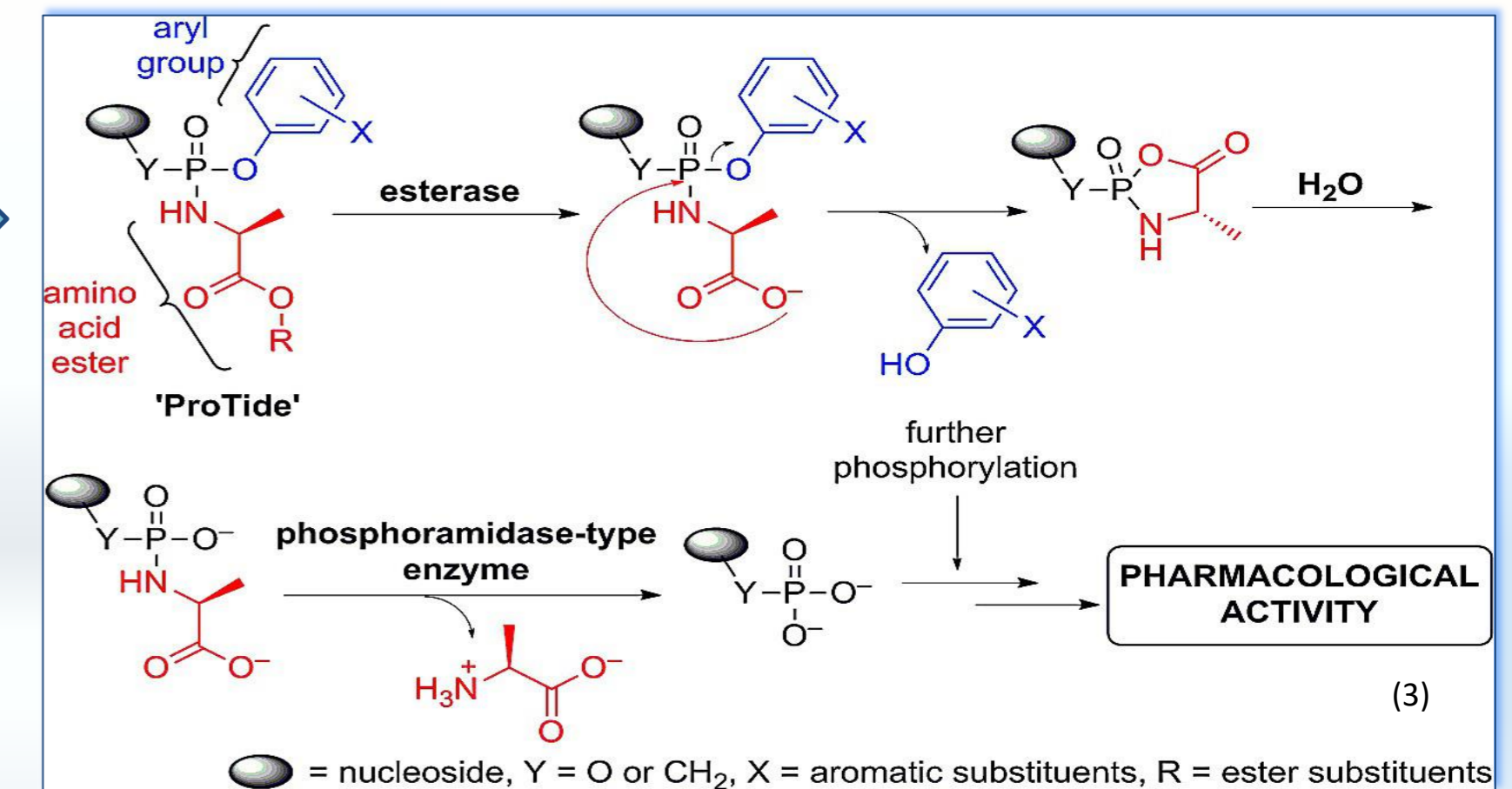
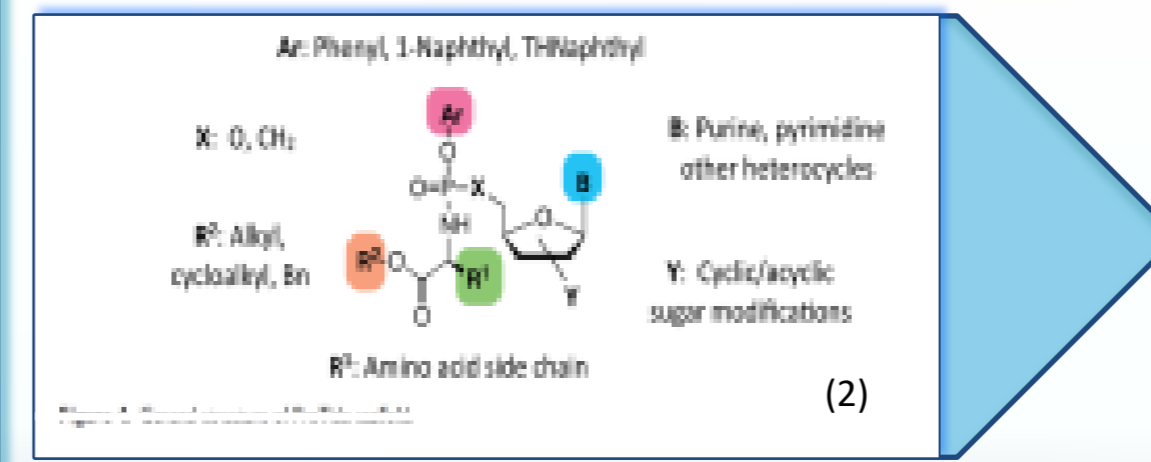
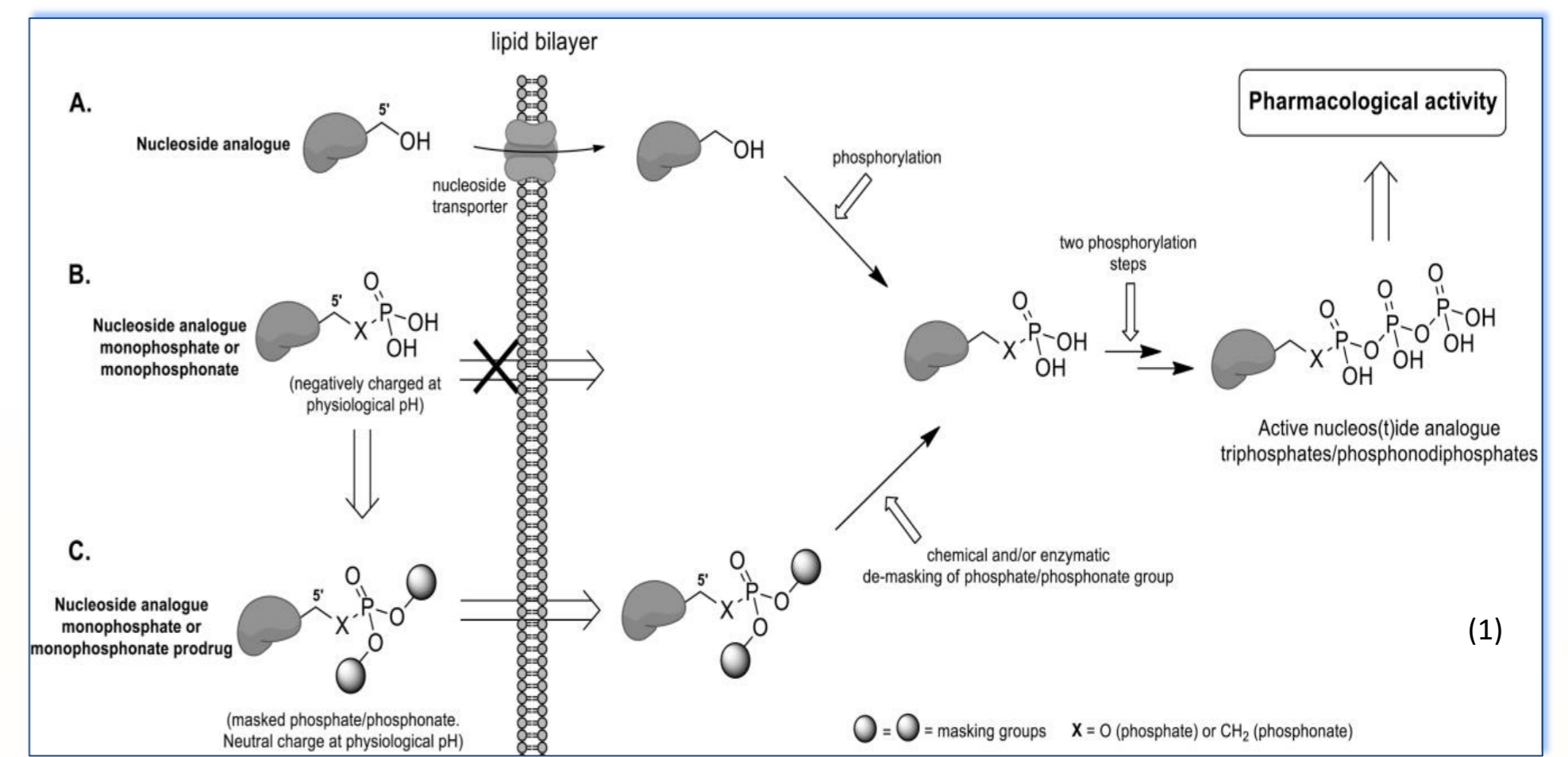
Los análogos de nucleós(t)idos son poderosas herramientas para tratar infecciones virales por virus ARN ó ADN y potentes agentes antineoplásicos.

Nucleótido = Pentosa (Ribosa o Dexoiribosa) + Base Nitrogenada (Púrica o Pirimidínica) + Ácido fosfórico

Limitaciones:

I. Alta especificidad de las kinasas responsables de la primera fosforilación → Etapa limitante → Concentraciones ineficientes del metabolito activo (trifosforilado).

II. Existen diferentes mecanismos de resistencia: regulación a la baja de kinasas, agotamiento de transportadores y acción de 5' nucleotidasas.



OBJETIVOS

Revisión del desarrollo de la tecnología ProTide desde su descubrimiento en 1990 por Chris McGuigan y colaboradores con el objetivo de solventar las limitaciones asociadas a los análogos de nucleótidos a través del enmascaramiento del grupo fosfato o sustituyéndolo por un grupo fosfonato mucho más estable *in vivo*.

MATERIAL Y MÉTODOS

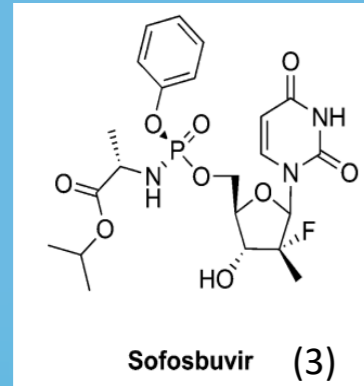
Revisión bibliográfica a través de las siguientes fuentes:



RESULTADOS Y DISCUSIÓN

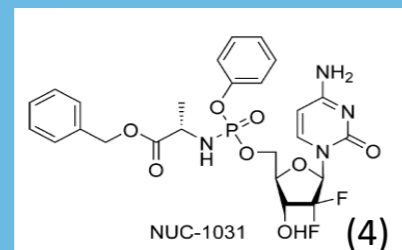
SOFOSBUVIR (Sovaldi®)

- 1 Aprobado en 2013 para el tratamiento de VHC.
- 2 Inhibe la NS5B polimerasa.
- 3 Isómero Sp vs Rp: 18 veces > actividad. 10 veces > metabolito triP.
- 4 Estándar de oro para el tratamiento del VHC crónico: Vosevi®: Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir Harvoni®: Sofosbuvir + Ledipasvir



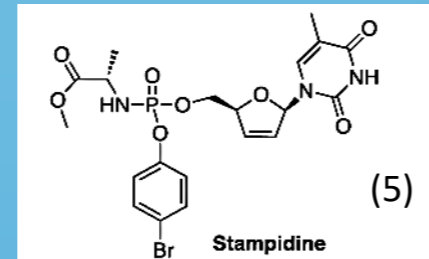
ACELARIN (NUC-1031)

- 1 En desarrollo por NuCana Biomed para el tratamiento de cáncer de pulmón, ovario, mama, colon y páncreas.
- 2 Profármaco de gemcitabina: mejor perfil de seguridad y mayor lipofilia.



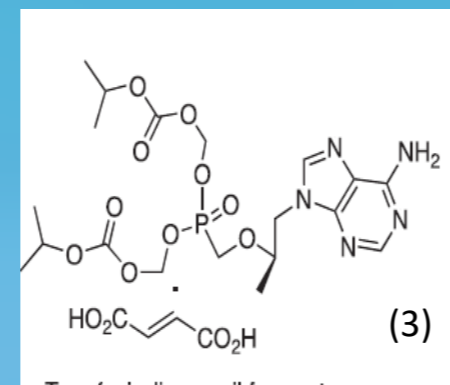
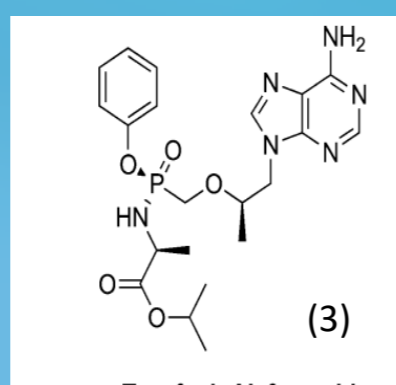
STAMPIDINA

- 1 Profármaco de la estavudina.
- 2 Eficacia frente al virus resistente del VIH.



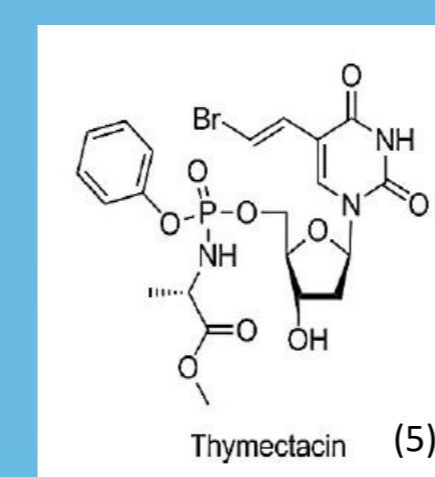
TENOFOVIR ALAFENAMIDA

- 1 TAF (Vemlidy®). Aprobado en 2015 para el tratamiento de VIH y en 2016 para VHB.
- 2 TDF (Viread®). Aprobado en 2002 para el tratamiento de VIH.
- 3 TAF vs TDF: De 10 a 30 veces > metabolito triP. Menores dosis necesarias → Menos efectos adversos. Acumulación en el hígado → VHB.



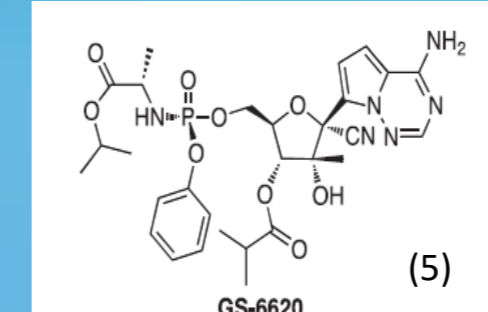
TIMECTACINA

- 1 Profármaco de la brivudina, inhibidor de HSV-1 y VZV.
- 2 En desarrollo por Newbiotics Inc. Para el tratamiento del cáncer de colon.
- 3 Actividad sobre células tumorales con alta expresión de TS.



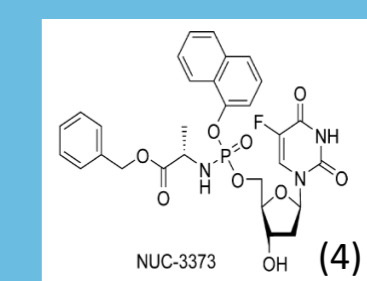
GS-6620

- 1 Basado en la estructura de una base C-nucleosídica.
- 2 Actividad inhibitoria de la polimerasa NS5B.
- 3 Ensayos clínicos en Fase I en humanos para el tratamiento del genotipo VHC1.



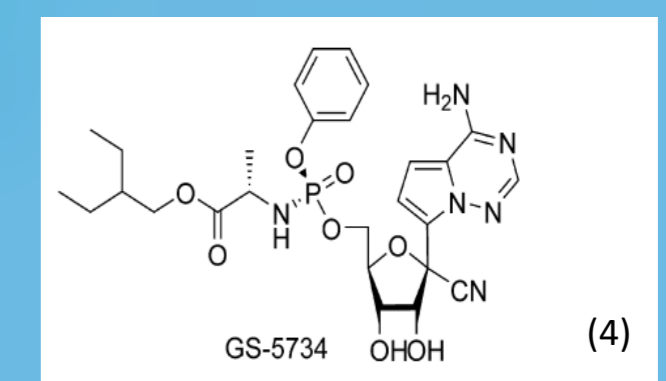
NUC-3373

- 1 Profármaco del 5-fluorouracilo.
- 2 Propiedades citotóxicas en células deficientes de TK.



REMDESIVIR (GS-5734)

- 1 Desarrollado por Gilead Sciences Inc. para el tratamiento del virus del ébola.
- 2 Actualmente en Fase II de ensayos clínicos en Liberia.
- 3 ProTide con base C-nucleosídica e isómero activo Sp.



CONCLUSIÓN

Gracias al desarrollo de la tecnología ProTide se han aprobado fármacos para el tratamiento de VHB, VHC y VIH como el Sovaldi® y Vemlidy®. En las últimas décadas el interés hacia este tipo de profármacos ha ampliado su aplicación a fármacos portadores de fosfato no nucleosídicos. Dado su rápido desarrollo se espera que en los próximos años esta tecnología de lugar a la aprobación de nuevos ProTides para el tratamiento de enfermedades más allá de las enfermedades víricas y el cáncer.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Peter J. Thornton.; Hachemi Kadri.; Ageo Miccoli and Youcef Mehellou. Nucleoside phosphate and phosphonate prodrug clinical candidates. J. Med. Chemistry. 2016, 59, 10400-10410. Disponible en: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.jmedchem.6b00523>
- (2) Aniek Okon.; Marcos Romário Matos de Souza.; Raquel Amorim.; Luciana Jesus da Costa and Carston R. Wanger. Anchimerically activable antiviral ProTides. ACS Med. Chem. Lett. 2017, 8, 958-962. Disponible en: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsmchemlett.7b00277>
- (3) Youcef Mehellou. The ProTide boom. ChemMedChem. 2016, 11, 1114-1116. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27159529>
- (4) Peter J. Thornton.; Hachemi Kadri.; Ageo Miccoli and Youcef Mehellou. Nucleoside phosphate and phosphonate prodrug clinical candidates. J. Med. Chemistry. 2016, 59, 10400-10410. Disponible en: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.jmedchem.6b00523>
- (5) Magdalena Slusarczyk.; Michaela Serpi y Fabrizio Pertusati. Phosphoramidates and phosphonamides (ProTide) with antiviral activity. Antiviral Chemistry and Chemotherapy. 2018. Vol 26: 1-31. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29792071>