

Autor: Mercedes Fernández Alonso de Velasco - Trabajo Fin de Grado, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid

INTRODUCCIÓN	La gripe se trata de una enfermedad respiratoria que produce cada año epidemias con elevada mortalidad en todo el mundo. Está producido por Influenzavirus, que tiene una serie de proteínas que son vitales en el desarrollo de fármacos para combatir dicha enfermedad. Además de las vacunas, que se desarrollan cada año contra este virus, hay un escaso número de fármacos antigripales. Por eso han surgido en los últimos años los inhibidores de la ARN polimerasa de este virus que han supuesto una gran mejora en la lucha contra la gripe por ser capaces de tratar virus resistentes a tratamientos anteriores
OBJETIVOS	<ul style="list-style-type: none"> • Conocer nuevos tratamientos frente al virus de la gripe, que actúan como inhibidores de la ARN polimerasa dependiente de ARN, así como los nuevos fármacos que están en investigación y desarrollo. • Conocer tratamientos nuevos contra la cepa B de <i>Influenzavirus</i>.
MÉTODOS	

RESULTADOS Y DISCUSIÓN:

▶ ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDOS

Ventajas

- Alta barrera a la resistencia
- Baja citotoxicidad
- Cobertura de un gran número de virus ARN (3 cepas)

FAVIPIRAVIR (T-705)

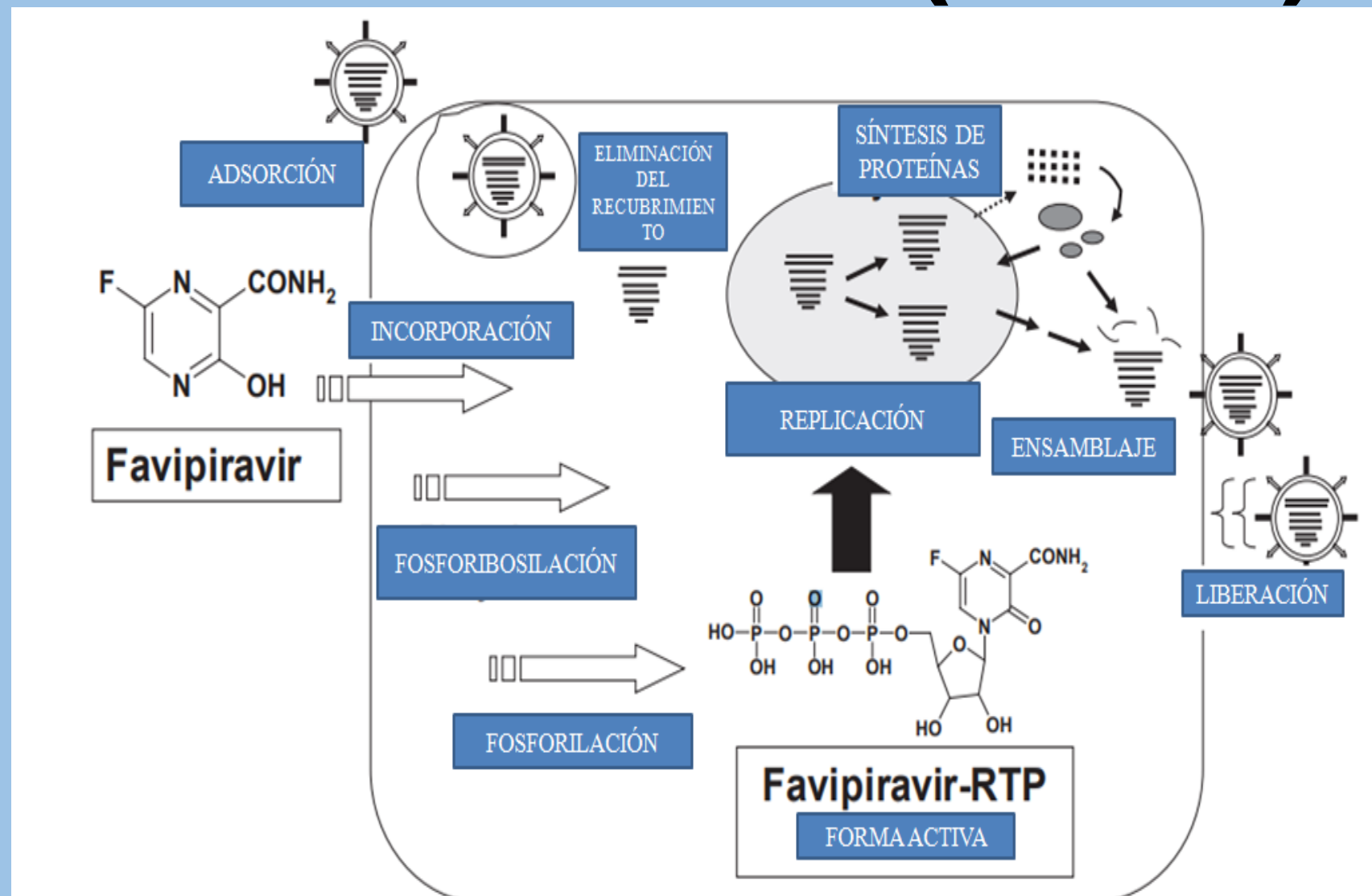
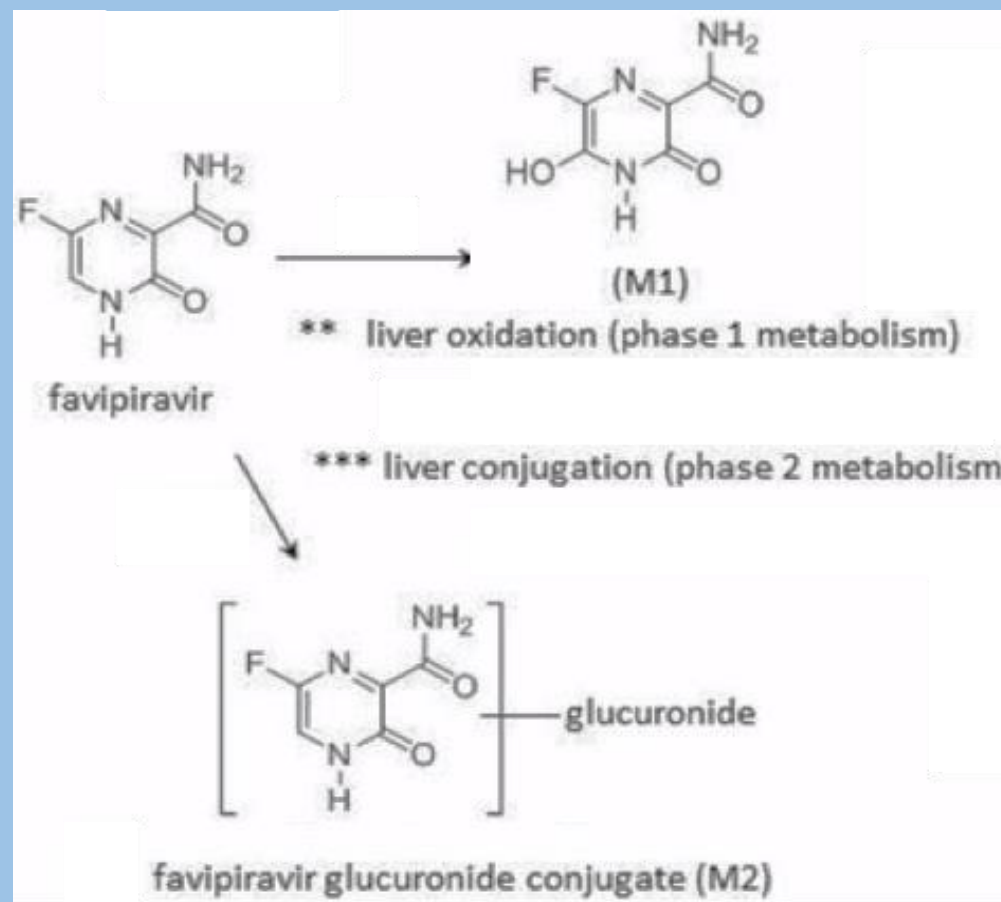


Fig. 1 Mecanismo de acción del favipiravir [8]. Fig. 2 Metabolismo del favipiravir [19].



NO efecto biológico sobre síntesis de ADN ni ARN

↓ efectos adversos ↓ tóxico

- Potencial teratogenicidad y embriotoxicidad
- Sinergismo: favipiravir + oseltamivir
- Monoterapia → superioridad frente al oseltamivir

RIBAVIRINA

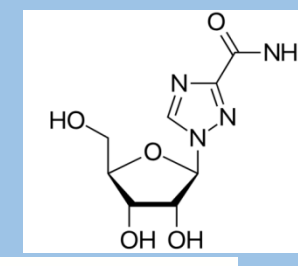


Fig. Estructura de la ribavirina

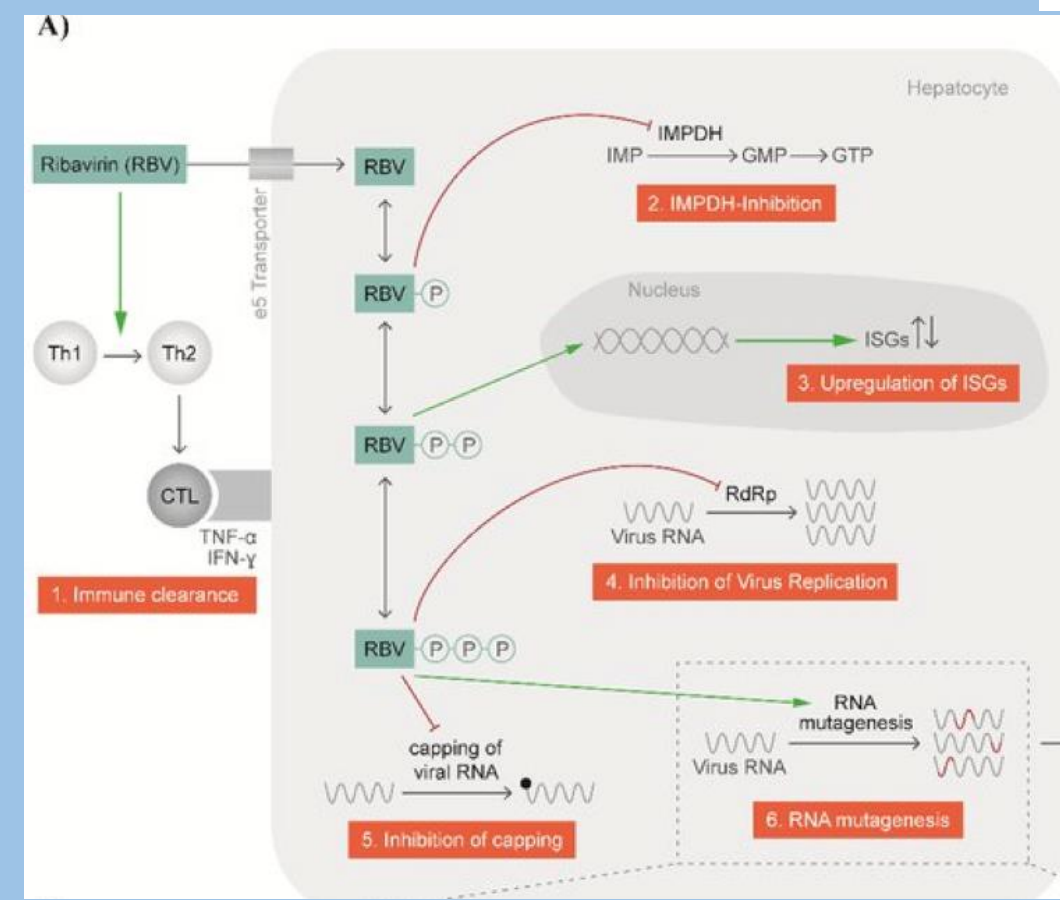


Fig. Mecanismo de acción de la ribavirina [17].

Sí afecta síntesis ADN y ARN célula hospedadora

↑ efectos adversos
Amplio espectro
Virus ADN Virus ARN
Hepatitis C crónica: **PRINCIPAL INDICACIÓN + IFNα-2b**

Inhibición IMPDH: RBV-P
Inhibición del "capping": RBV-PPP

TRATAMIENTO DEL VIRUS DE LA INFLUENZA B

Centenary of the 1918 influenza pandemic

↑ Muertes de niños
ANTICUERPOS MONOCLONALES
Neuraminidasa

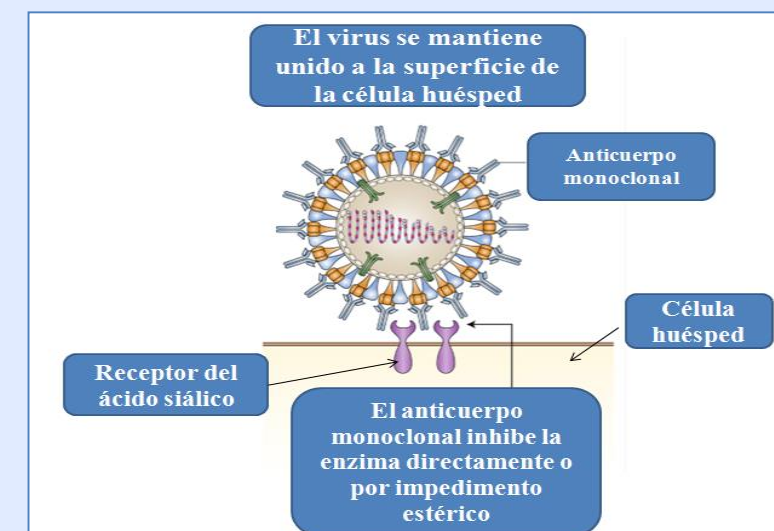


Fig. Mecanismo 1 de los ac. Monoclonales [14].

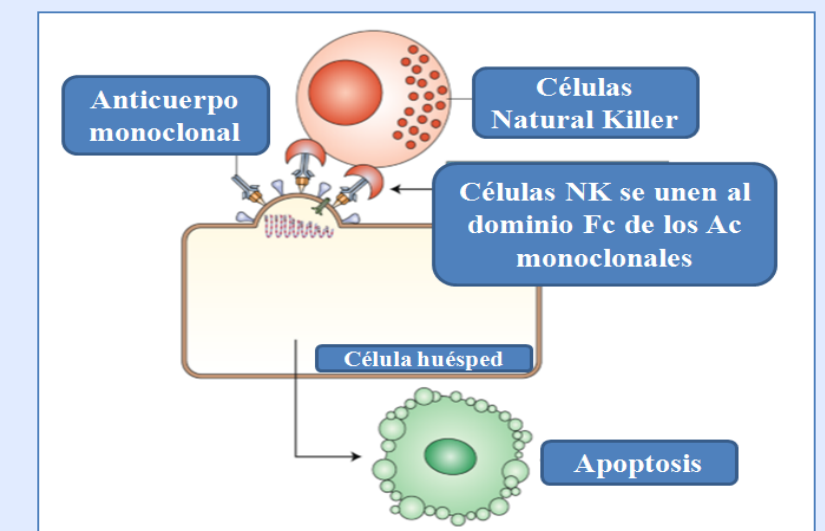


Fig. Mecanismo 2 de los ac. Monoclonales [14].

▶ INHIBIDORES DE LA PB2 → PB2: CAP-SNATCHING

PIMODIVIR (VX-787)

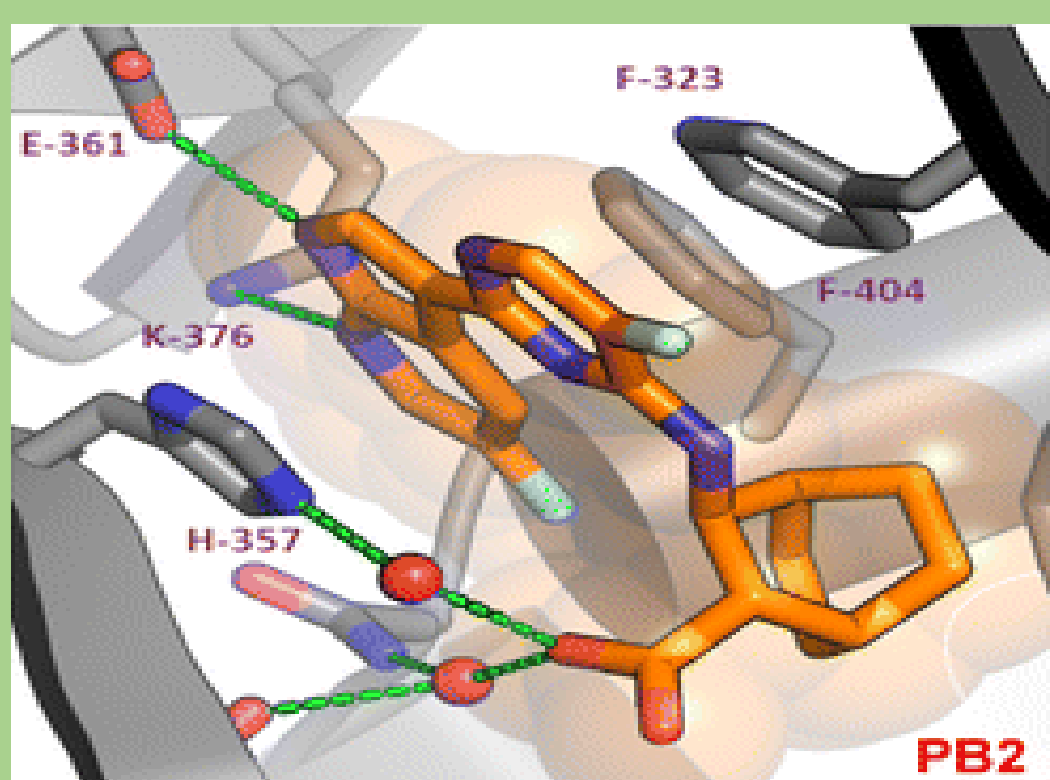


Fig. Sitio de unión del pimodivir a la PB2 [12].

Diana: sitio conservado PB2
NO unión PB2 y cap
Activo solo frente *Influenza A*

↑ Eficacia que oseltamivir
Mutaciones PB2 → Resistencia



Designación vía rápida

D715-2441

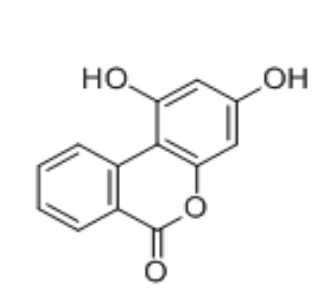


Fig. Estructura del D715-2441

NUEVO

Activo frente a cepa A y virus resistentes a oseltamivir
Se une al ARN viral → se une al dominio conservado de unión de cap de la subunidad PB2

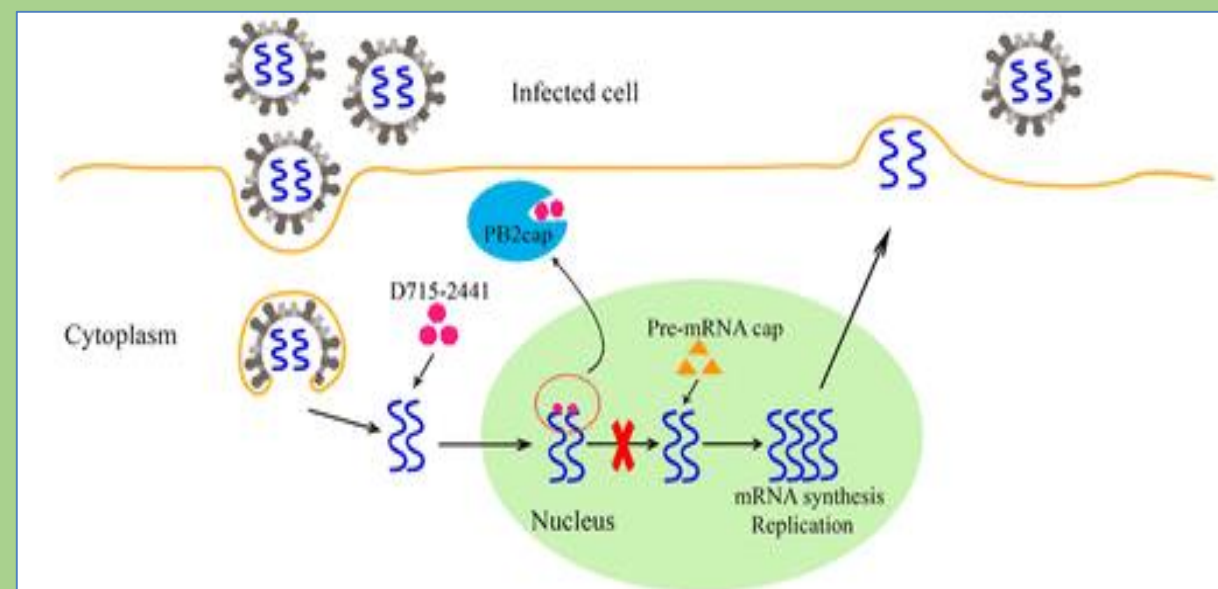


Fig. Mecanismo de acción de D715-2441 [13].

Inhibición replicación ARN

Sinergismo: + zanamivir → Quimioprofilaxis y tratamiento

CONCLUSIONES

↑ RESISTENCIAS

- Buscar nuevas dianas
- Inhibidores ARN polimerasa muy prometedores
- Otros factores celulares influyen
- Tratamientos frente a *Influenzavirus B*

Investigar más

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

- Yousuke B. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. 2017; 93(7).
- Clark MP, Ledeboer MV, Davies I, Byrn RA, Jones SM, Perola E, et al. Discovery of a Novel, First-in-Class, Orally Bioavailable Azaindole Inhibitor (VX-787) of Influenza PB2. 2014;
- A small-molecule compound has anti-influenza A virus activity by acting as a "PB2 inhibitor". (2018).
- Hurt AC, Subbarao K. New options to treat influenza B. Nat Microbiol [Internet]. 2017; 2(10):1342-3.
- Todd, Daniel; Walter, Stephanie; Brown, Richard J.P.; Steinmann, Elke. Mutagenic effects of ribavirin on hepatitis E virus-viral extinction versus selection of fitness-enhancing mutations. (2016).
- Sandra L. Bixlera , Thomas M. Bocana , Jay Wellsa , Kelly S. Wetzel , Sean A. Van Tongerenb , Nicole L. Garzaa , Ginger Donnellya , Lisa H. Cazaresa , Verónica Solovievaa , Lisa Welchab , Carol Epsteinb , Li-Fang Liangb . Intracellular conversion and in vivo dose response of favipiravir (T-705) in rodents infected with Ebola virus. (2017).

