



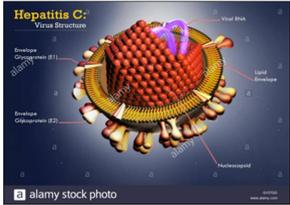
# TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C: FÁRMACOS INHIBIDORES DE LA PROTEÍNA NS5A

Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid.  
Autor: Marta Hortelano Morales

## INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

### Infección por el virus de la hepatitis C (VHC)

- Pandemia → 3% población mundial infectada (170-200 millones de personas).
- 1 de las principales causas de hepatopatía crónica → cirrosis, enfermedad hepática terminal y hepatocarcinoma.
- 1ª causa trasplante hepático.
- ESPAÑA → 2,5% población infectada.

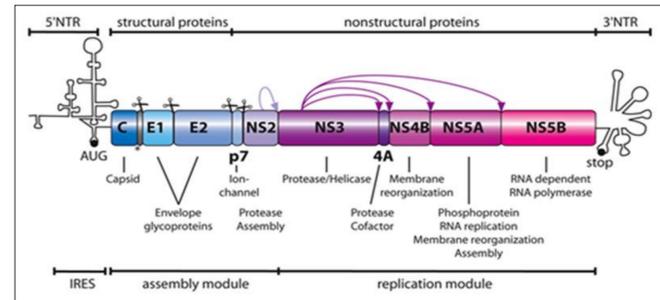


### Estructura y genoma del VHC

- Género Hepacivirus. Familia Flaviviridae.
- Virus ARN monocatenario de polaridad positiva.
- Expresión genoma → poliproteína 3000 aa → procesamiento → 10 proteínas → 3 estructurales (core, E1 y E2) y 7 no estructurales (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B).

### Introducción a la terapia:

- Terapia clásica: PEG-INF- $\alpha$  + Ribavirina
- Nuevos fármacos → Antivirales de Acción Directa (AADs)
  1. Inhibidores de la polimerasa NS5B: análogos de nucleósidos (Sofosbuvir) y no nucleósidos (Dasabuvir)
  2. Inhibidores de la proteasa NS3/4A: peptidomiméticos (Simeprevir)
  3. **Inhibidores de la NS5A**



## OBJETIVOS

1. Conocer una visión general del virus de la hepatitis C, la evolución del tratamiento y la diana sobre la que actúan los nuevos antivirales de acción directa.
2. Estudiar lo que se conoce de la estructura de la proteína NS5A y cómo va a servir de diana para los fármacos antivirales.
3. Conocer la estructura y el mecanismo de acción del inhibidor de la proteína NS5A Daclatasvir para el tratamiento de la hepatitis C, y estudiar y comprender la ruta sintética de este fármaco.

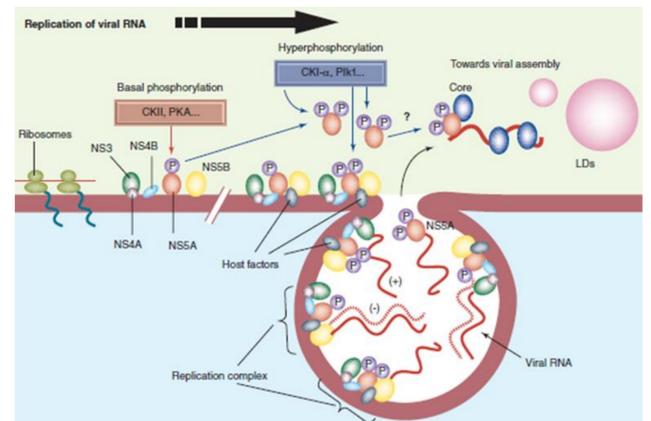
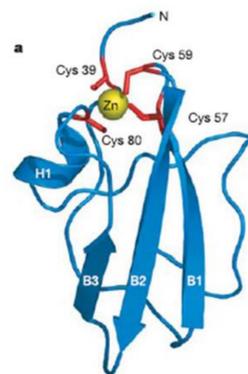
## METODOLOGÍA

Se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica en distintas bases de datos y editoriales como Pubmed y Elsevier para obtener información acerca del tema tratado. Se ha realizado una revisión de diferentes artículos y una recopilación de los datos encontrados y contrastados.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### PROTEÍNA NS5A. ¿Qué se conoce de ella? Estructura y actividad

- Proteína multifuncional de unos 447 aa.
- 2 formas: basalmente fosforilada (p56) e hiperfosforilada (p58).
- Metaloproteasa dependiente de zinc.
- Función en el ciclo de vida del VHC NO claramente definida, pero papel importante en la replicación viral y en la producción de partículas infecciosas, al interactuar con gran número de proteínas celulares regulando diversas vías de señalización.



Dominio I	Dímero que coordina un átomo de Zn y es esencial para la replicación del ARN viral y ensamblaje del virión
Dominio II	Interacción con proteínas celulares
Dominio III	Ensamblaje y secreción del virión

### INHIBIDORES DE LA PROTEÍNA NS5A. DACLATASVIR (DCV)

#### ¿Cómo actúan?

- Bloquea funciones de NS5A para la formación del complejo de replicación viral como la fosforilación.
- Bloquea vías de señalización de NS5A con otros componentes virales y celulares.
- Redistribuye a la NS5A del retículo endoplásmico (ER) a la superficie de las gotas de lípidos, modificando el complejo de replicación del VHC activo.
- Inhibe tanto la replicación del ARN como el ensamblaje del virión.
- Bloquea las funciones de los oligómeros de NS5A.

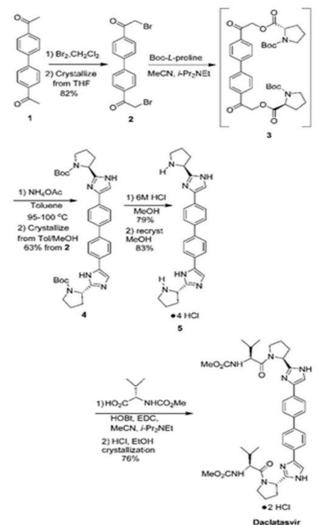
#### Combinaciones con otros fármacos en el tratamiento

Asunaprevir + <b>DACLATASVIR</b> + Interferón/Ribavirina	RVS12 = 95% en VHC genotipo 1
Asunaprevir + <b>DACLATASVIR</b>	RVS24 = 87,4% en intolerantes a interferón
Asunaprevir + <b>DACLATASVIR</b> + Beclavubir	RVS12 = 92% en VHC genotipo 1a y 1b.
Sofosbuvir + <b>LEDIPASVIR</b> (Harvoni®)	RVS12 = 95-100% en genotipo 1 RVS8 = 94%
Paritaprevir + <b>OMBITASVIR</b> + Dasabuvir+ Ribavirina	RVS12 > 95% en retratamiento de pacientes Gt1 RVS12 > 98% en genotipo 1b (hasta 99,5% con RBV y 99% sin RBV)
Paritaprevir + <b>OMBITASVIR</b> + Dasabuvir + Ritonavir	RVS ~ 100% en genotipo 1b

### Ruta sintética de Daclatasvir (BMS - 790052) patentada

Bristol - Myers Squibb Company

3 productos de partida: dibromuro 2, Boc-L-prolina y L-valina.



Patente de proceso: U.S. Patent 7,728,027 B2, June 1, 2010.

## CONCLUSIONES

- Terapia triple estándar (PEG-IFN- $\alpha$  + RBV + Telaprevir/Boceprevir) → no siempre efectiva y frecuentes efectos adversos
- Descubrimiento nuevas dianas terapéuticas → nuevos medicamentos más potentes → posible cura Hepatitis C crónica.
- Gran variabilidad VHC → terapia combinación → altas tasas de RVS con efectos secundarios mínimos, cobertura pangénomica, dosis fija y corta duración.
- Daclatasvir → herramienta útil para descifrar funciones NS5A y elevada potencia inhibidora .
- Terapia óptima actual tto VHC Gt1: PEG-IFN- $\alpha$  + RBV + Simeprevir + Sofosbuvir → mejora RVS aunque difícil de tolerar por numerosos efectos secundarios.
- Nuevas combinaciones efectivas de AADs: Harvoni® (**LEDIPASVIR** + Sofosbuvir), Viekirax® (**OMBITASVIR** + Paritaprevir + Ritonavir) y Exviera® (Dasabuvir) + Viekirax®

## BIBLIOGRAFÍA

