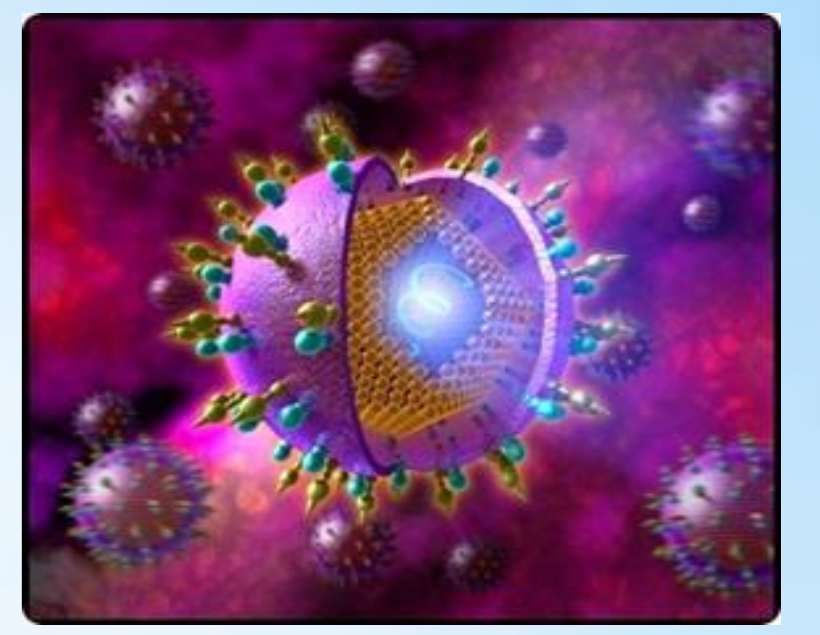




# ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA FRENTE AL VHC: DIANAS Y MECANISMOS DE ACCIÓN



Pilar Merino García. Facultad de Farmacia UCM.

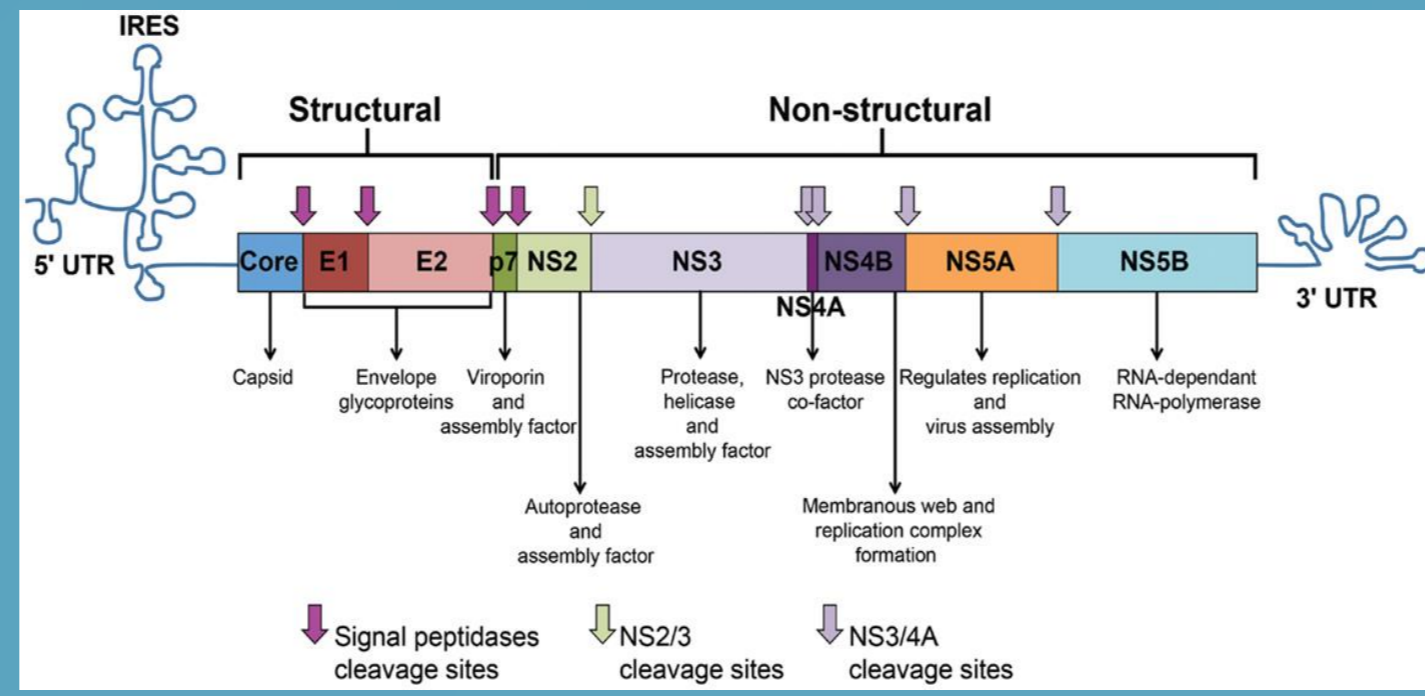
## Introducción.

### HEPATITIS C

- Enfermedad inflamatoria hepática de carácter infeccioso causada por el VHC.
- La infección aguda no suele presentar síntomas, y la crónica (hasta un 80% de los casos) puede ocasionar fibrosis, cirrosis o carcinoma hepático.
- Afecta a una parte importante de la población mundial (71 millones de enfermos crónicos y 400 mil defunciones/año).
- Tratamiento:
  - ❖ Antes → PEG-IFN- $\alpha$  y RBV.
  - ❖ Ahora → AADs.

### VHC

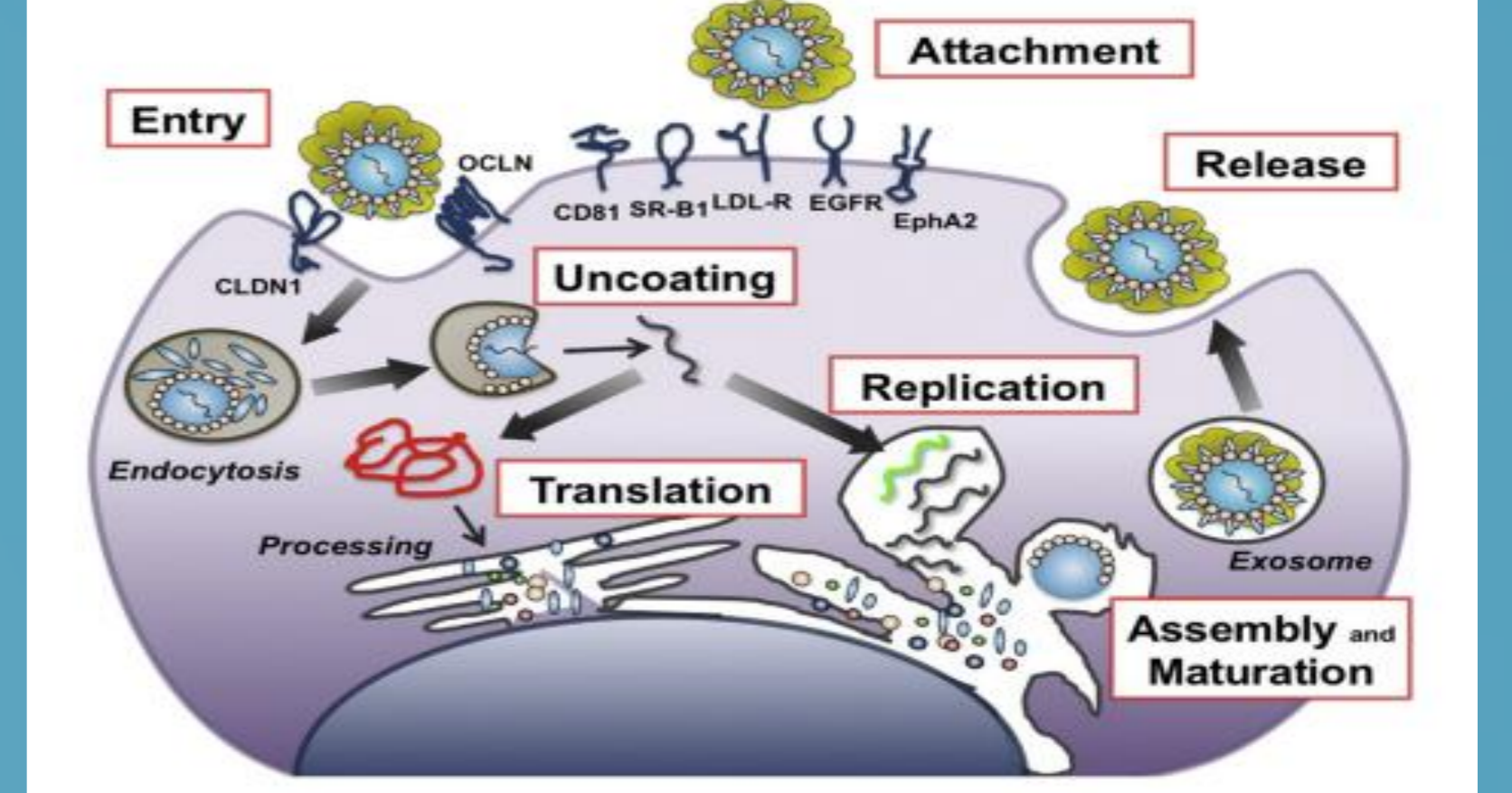
- Pequeño virus del género *Hepacivirus* (familia *Flaviviridae*) con ARN (+) monocatenario lineal.



- Elevada variabilidad genética (7 genotipos).

### CICLO DE REPLICACIÓN

- Tropismo hepatocelular, lipoviripartículas.



## Objetivos.

1. Conocer las principales dianas frente a las que se desarrollan los distintos antivirales de acción directa, incluyendo la función y estructura de las mismas.
2. Entender el mecanismo de acción por el cual los AADs ejercen su efecto.
3. Exponer cómo la aparición de estos fármacos ha revolucionado el tratamiento de la enfermedad y los desafíos que aún se plantean para erradicar la hepatitis C.

## Metodología.



PublMed

ScienceDirect



World Health Organization

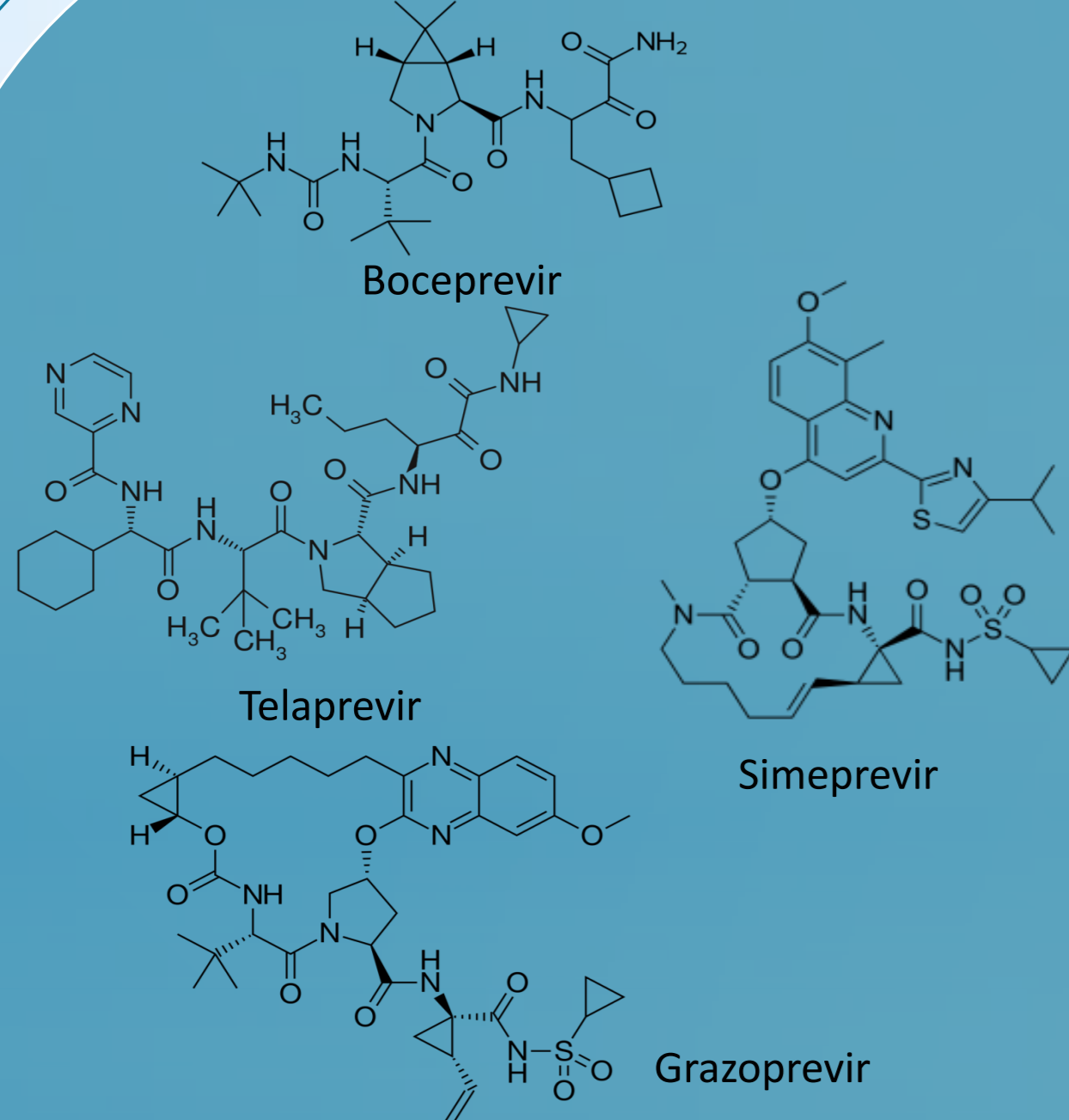
## Resultados y discusión.

### DIANAS CLÁSICAS.

#### Proteasa NS3/4A.

Extremo N-terminal de NS3: sitio de unión a su cofactor NS4A y actividad proteasa. Extremo C-terminal: actividad helicasa. Los inhibidores de la proteasa desencadenan los siguientes efectos:

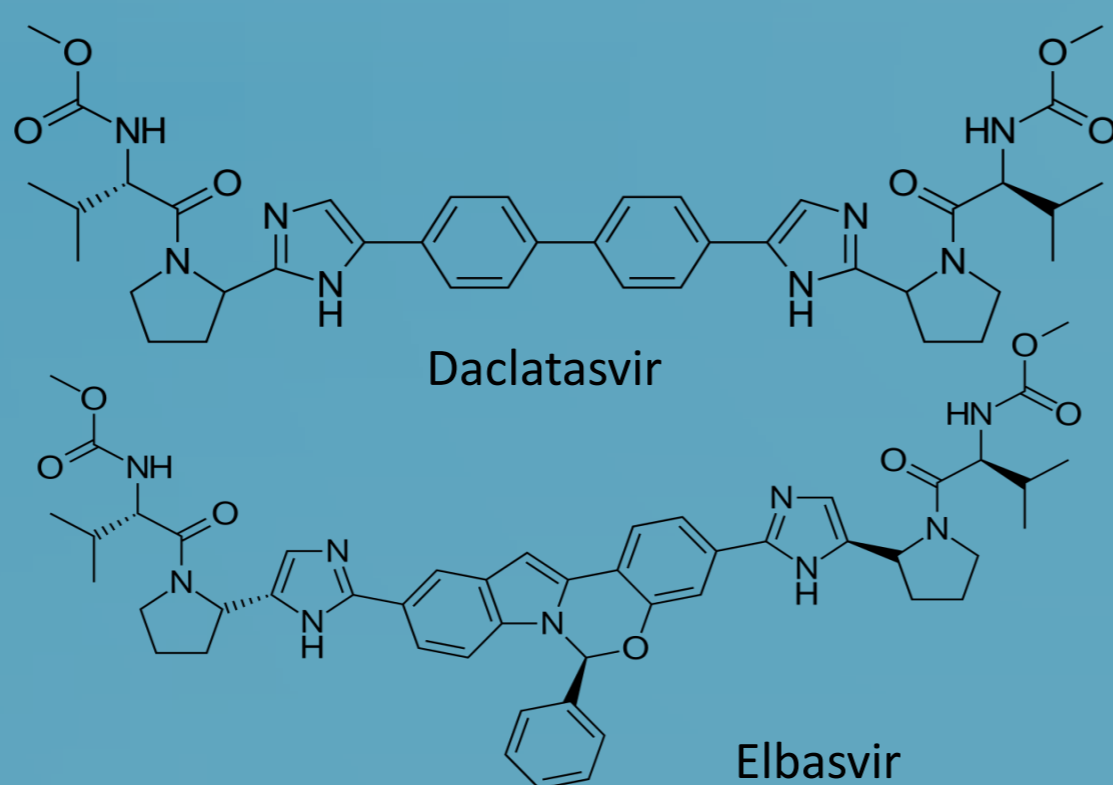
- 1º. Bloqueo del procesamiento de la poliproteína del VHC.
- 2º. Inhibición directa de la síntesis de ARN.
- 3º. Inhibición del ensamblaje / secreción del virus.
- 4º. Restauración de la señalización antiviral.



#### Proteína NS5A.

Tres dominios (I, II, III) que interactúan directamente con el ARN. Caracterización de su función es incompleta. La potencia de sus inhibidores es altísima (1/47.000) y tienen efectos:

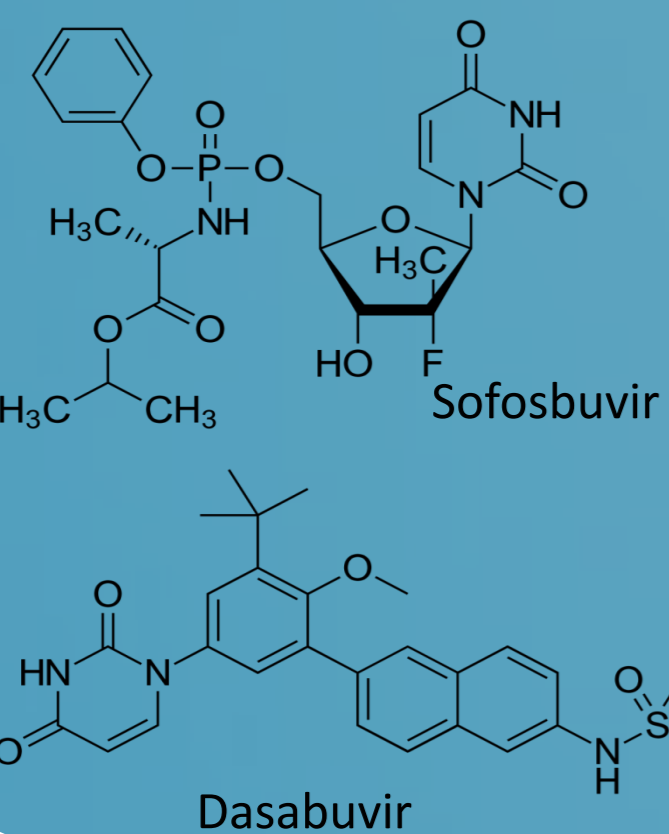
- 1º. Sobre la replicación del ARN.
- 2º. Sobre el ensamblaje.
- 3º. Sobre la señalización mediada por NS5A con distintos componentes celulares y/o virales.



#### Polimerasa NS5B.

Enzima encargada de la replicación del genoma. Estructura similar a una mano derecha (palma -sitio activo conservado-, dedos, pulgar). Dos tipos de inhibidores:

- Análogos de nucleós(t)idos:  $\approx$  al sustrato natural, terminadores de cadena.
- No análogos de nucleós(t)idos: inhibidores alostéricos no competitivos. Inducen un cambio conformacional en la polimerasa que limita su actividad.

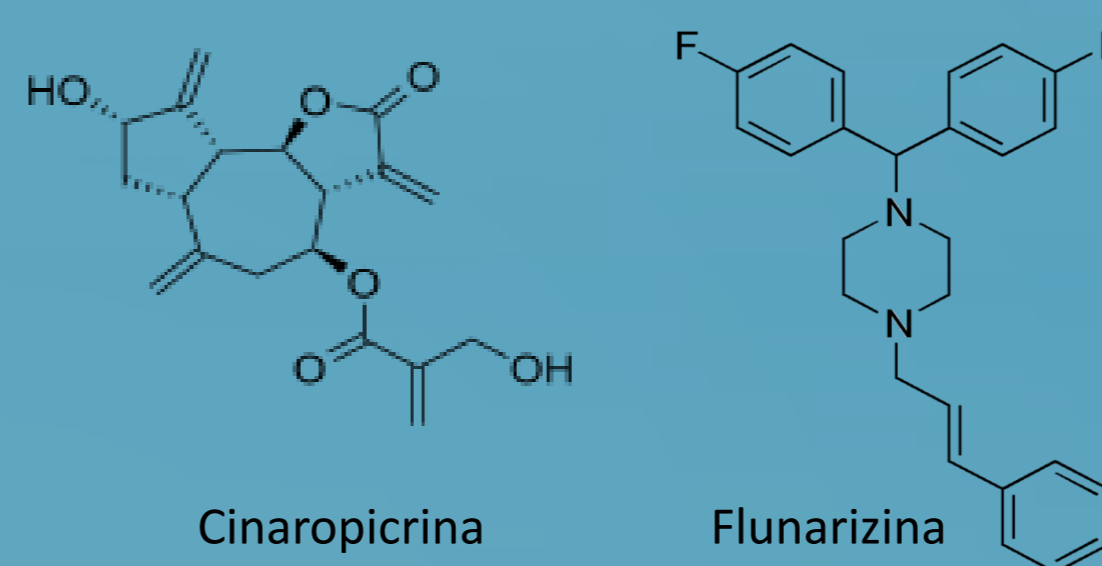


### DIANAS ALTERNATIVAS.

#### Dianas virales.

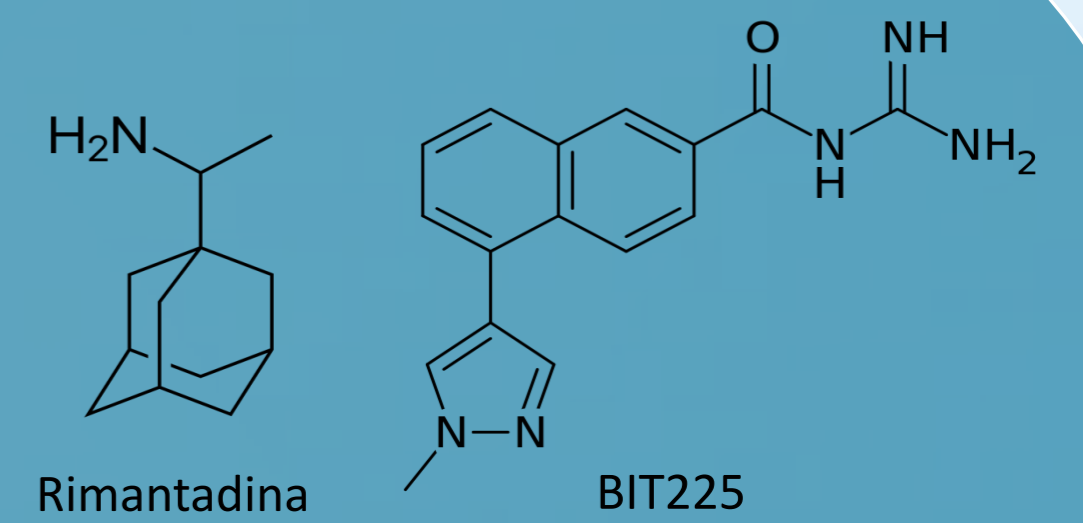
##### p7.

Actúa como canal de cationes al formar hexámeros (viroporina) y participa en la maduración del virus y su liberación.



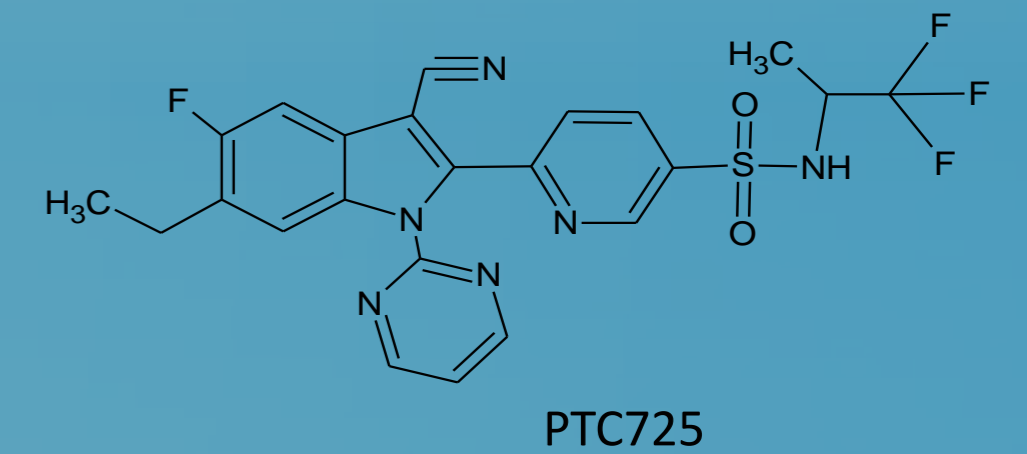
##### NS4B.

Promueve la configuración de la red membranosa, la cual cuenta con un papel destacado en el proceso de replicación y posiblemente en el de ensamblaje.

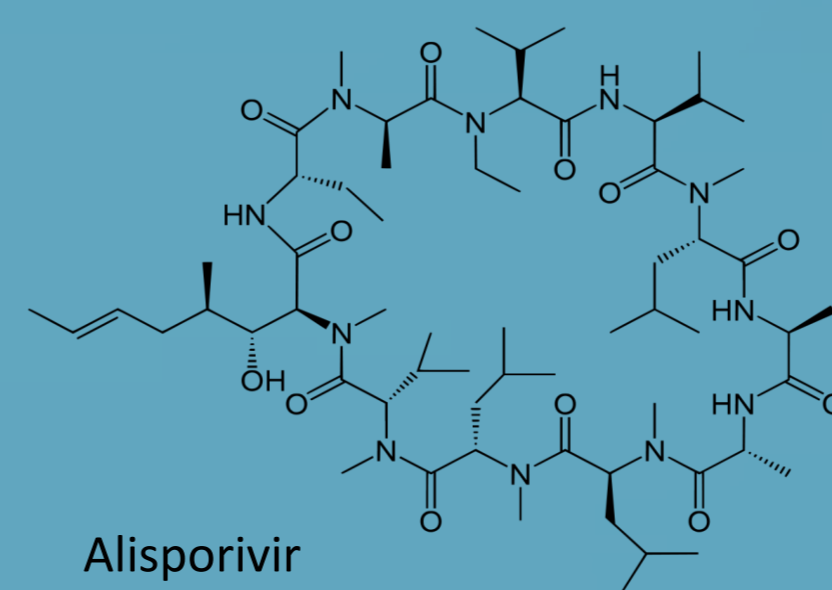


##### E1 y E2.

Glicoproteínas estructurales en forma de heterodímeros embebidos en la envoltura del virus. Interaccionan con R celulares para que se produzca la entrada viral.



#### Dianas celulares.



##### miRNA-122.

Dos sitios de unión a 5'UTR y uno a 3'UTR (no imprescindible). Permite que la replicación sea eficaz fundamentalmente al estabilizar el ARN viral.

##### Ciclofilina A.

No se conoce su función exacta en el ciclo viral, pero se cree que optimiza la replicación al favorecer:

- El correcto plegamiento de NS5A, ya que interactúa con los dominios II y III de la misma.
- El reclutamiento de NS5B.



## Conclusiones.

- El rápido desarrollo de estos antivirales ha supuesto un cambio drástico en el tratamiento de la hepatitis C:
- Regímenes libres de IFN.
  - Terapias pangenotípicas.
  - Adherencia más sencilla (posología, duración, vía de administración).
  - Altas tasas de RVS (90-95%).

Desafíos futuros: erradicación.

- Disponer de alternativas a los AADs.
  - ❖ Para evitar problemas derivados de posibles nuevas resistencias.
  - ❖ "Pacientes difíciles de tratar".
- Atención médica y diagnóstico accesibles (países en desarrollo:  $\uparrow$  incidencia, recursos limitados).
- Desarrollo de una vacuna.

## Bibliografía.

