

Modelación y síntesis de nuevos derivados del Oseltamivir con actividad en cepas resistentes de virus AH1N1

Dr. Carlos Antonio Rius Alonso*

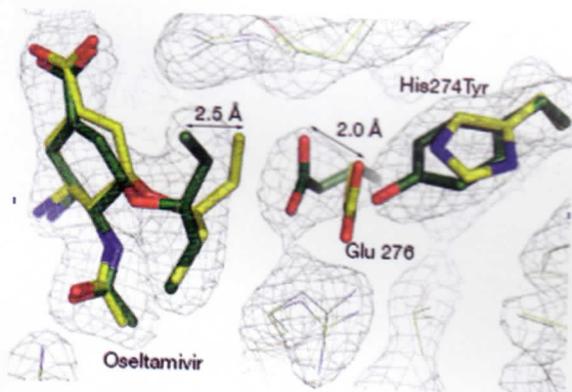
La influenza ha tenido un impacto muy significativo en la salud humana. En marzo de 2009 se inició en México un brote que se propago por todo el mundo rápidamente de acuerdo a la tabla de la OMS (Gráfica de la derecha).

Durante este periodo se dieron 304 casos de virus resistentes al oseltamivir, todos menos uno tenían la mutación H275Y. Esto hace que el descubrimiento de nuevas sustancias antivirales es esencial en la actualidad debido a la rapidez con que están apareciendo variantes resistentes.

En el caso del tratamiento para el virus de la influenza el tratamiento se basa en los inhibidores de una de la enzimas esenciales para la propagación del virus que son las neuraminidasas. Hace algunos años, dos inhibidores de neuraminidasa de la influenza, el zanamivir (GlaxoSmithKline y Biota (4)) y el oseltamivir (Hoffman La Roche y Gilead Sciences, fueron aprobados por la FDA para el tratamiento y la prevención de la Influenza.

El Zanamivir se administra por inhalación oral debido a la alta polaridad del compuesto, y el oseltamivir es un medicamento que se convierte, después de su ingesta oral, en el principio activo que es el ácido libre.

La introducción de estos medicamentos se realizó después de varios años de investigación utilizando las estructuras cristalinas



de las neuraminidasas del grupo-2, que desde los años ochenta se habían estudiado y conocido su sitio activo. Haciendo los estudios de modelación molecular para encontrar las moléculas que podían interaccionar con el sitio activo, se pudieron encontrar varias estructuras que dieron lugar finalmente a estos dos antivirales.

Estas sustancias han sido eficientes para reducir el tiempo de recuperación de los individuos infectados con el virus, siempre y cuando se administran con la aparición de los primeros signos de infección, antes de que exista una gran población de virus infectando al individuo, ya que no matan directamente al virus sino que evitan su replicación y si la carga de virus es muy alta el individuo tendrá problemas graves de recuperación.

Fecha	Países	Casos	Muertes
Mayo	53	15,000	99
Junio	119	71,000	331
Agosto	130	209,000	2,185
Octubre	180	440,000	5,700
Noviembre	205	622,000	7,820
Diciembre	208	*	12,220
Febrero	213	*	16,000
Marzo	214	*	16,931
Mayo	214	*	18,114
Junio	214	*	18,209
Julio	214	*	18,398

*Debido al alto número de casos la OMS dejó de contabilizar los enfermos de influenza y sólo se contabilizó las muertes. El 10 de septiembre la OMS declaró que se había acabado la pandemia.

En los últimos años se ha empezado a reportar resistencia al oseltamivir (Tamiflu) por varias cepas de virus. Lo que es notable de esta aparición de resistencia, es que se ha presentado a pesar de que no ha existido una presión de selección por el uso indiscriminado del medicamento, lo que nos lleva a concluir que el virus tiene alta capacidad de mutación, tanto en la superficie de la enzima como en el sitio activo sin estar sometido a presión selectiva. En algunos reportes se ha llegado a encontrar un 80% de desarrollo de resistencia a cepas del virus.

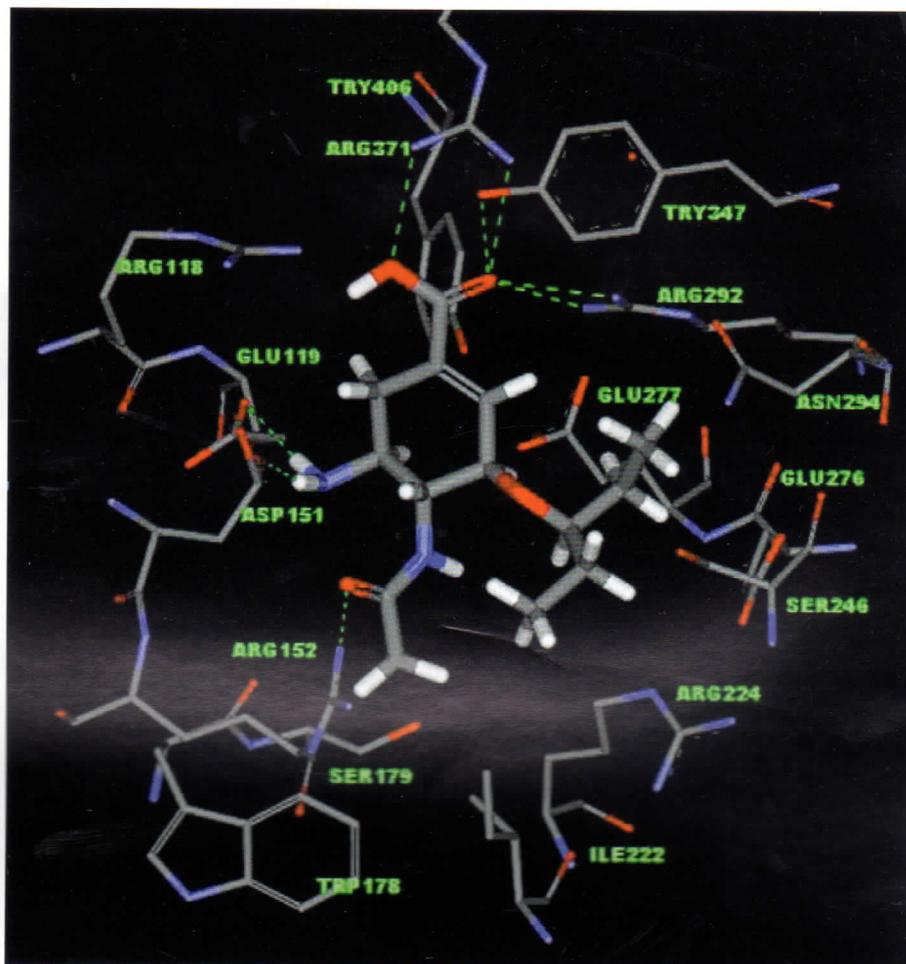
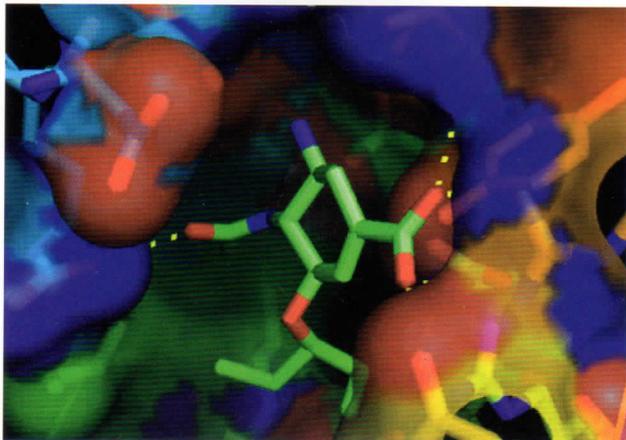
Esto nos puede hacer pensar que en una futura epidemia de influenza puedan encontrarse virus resistentes a los medicamentos actuales.

Los virus de la influenza tipo A se han clasificado en dos grupos filogenéticamente diferentes el grupo 1 (N1,N4,N5,N8) y el grupo 2 (N2,N3,N6,N7,N9) (9), que contienen aminidasas N1 y N2 que circulan actualmente entre los humanos. Uno de ellos el H5N1 con gran mortalidad, está mostrando resistencia al oseltamivir, esto hace que el diseño de nuevas moléculas antivirales sea una prioridad. La WHO reportó que hasta principios de noviembre de 2009 se habían presentado 40 casos de resistencia del AH1N1 al oseltamivir (3a). En la Figura se muestra una modelación de la neuramidasa del la enzima 2HUA (mutante H252Y la cual ha mutado de tirosina a histidina en el aminoácido 252) interactuando con el oseltamivir, esta mutación hace resistente al virus.

El proyecto que se ha desarrollado tenía como meta el sintetizar una serie de estructuras derivadas del oseltamivir, que puedan tener actividad aún en cepas de virus resistentes, esto se lograría utilizando la información científica disponible sobre las estructuras cristalinas de las neuraminidasas y la interacción en el sitio activo para tener un alto coeficiente de interacción.

MODELACIÓN MOLECULAR

Para poder entender el mecanismo mediante el cual una sustancia es activa, es necesario conocer las interacciones que se presentan en el sitio activo. Basándonos solamente en el número de moléculas, podemos encontrar que tan selectivo puede ser un medicamento.



La actividad biológica del medicamento está relacionada con su afinidad al receptor. Para poder encontrar sustancia que mantengan la actividad en cepas mutadas se hicieron Trabajos de Modelación Molecular, para después pasar a la síntesis de los compuestos y finalmente la evaluación de los mismos para mediar su actividad en los virus de H1N1 y en base a los resultados hacer nuevamente el ciclo, Modelación, Síntesis y Evaluación.

Los resultados obtenidos son muy promisorios, hemos encontrado sustancias que son 500 veces más activas en las cepas resistentes, lo que hace que aunque el virus mute se contará con un medicamento que puede

controlarlo, estas mismas sustancias tienen una actividad 5 veces mayor que el Tamiflu en las cepas susceptibles, por lo que se podrá reducir su dosis.

El proyecto se está realizando con recursos del Fondo Sectorial de Investigación en Salud Y Seguridad Social SSA/IMSS/ISSSTE-CONACYT 126876.

*Dr. Carlos Antonio Rius Alonso
Facultad de Química, UNAM