



Publicado en *Angewandte Chemie International Edition*

Investigadores españoles diseñan moléculas sintéticas capaces de unirse al material genético del VIH y bloquear su replicación

- El logro ha sido posible gracias al trabajo conjunto de investigadores de la Universidad Católica de Valencia, el Centro de Investigación Príncipe Felipe, la Universidad de València y el Instituto de Salud Carlos III

28 de Noviembre de 2013.- Un equipo multidisciplinar de científicos procedentes de universidades y centros de investigación españoles ha conseguido por vez primera en el mundo diseñar moléculas sintéticas capaces de unirse al material genético del virus del SIDA y bloquear su replicación. El trabajo ha sido publicado recientemente *por Angewandte Chemie International Edition*, una de las revistas científicas más prestigiosas del mundo en el área de la química.

El estudio, liderado por José Gallego, investigador de la Universidad Católica de Valencia "San Vicente Mártir", ha sido posible gracias a la colaboración de investigadores del Instituto de Salud Carlos III, Universidad Católica de Valencia, Centro de Investigación Príncipe Felipe y Universitat de València.

Las nuevas moléculas sintéticas diseñadas inhiben la salida del material genético del virus desde el núcleo de la célula infectada al citoplasma, por lo que se bloquea la replicación del virus y se impide la infección de otras células.

El material genético del virus del SIDA, o VIH1, está formado por ácido ribonucleico (ARN), y codifica varias proteínas que le permiten penetrar en las células humanas y multiplicarse dentro de las mismas. Los nuevos inhibidores del virus, denominados terfenilos, desarrollados por este grupo de científicos, fueron diseñados mediante ordenador para reproducir las interacciones de una de las proteínas codificadas por el virus, la proteína viral Rev.

De esta forma, los terfenilos se unen al receptor de Rev en el ARN viral impidiendo la interacción entre la proteína y su receptor de ARN. Esta interacción es necesaria para que el material genético del virus salga del núcleo de la célula infectada y, por tanto, resulta esencial para la supervivencia del VIH-1. El hecho de que los terfenilos bloqueen la salida del núcleo de la célula del material genético del virus evita la infección de otras células.

Este descubrimiento es el resultado de una estrecha colaboración entre tres grupos de investigación a lo largo de varios años. Así, los científicos de la Universidad Católica de Valencia se encargaron del diseño computacional y comprobaron experimentalmente que los terfenilos eran capaces de unirse al receptor de Rev en el ARN viral y de inhibir la interacción entre este ARN y la proteína.

Por su parte, las moléculas fueron sintetizadas en el laboratorio de química orgánica del profesor Santos Fustero en el Centro de Investigación Príncipe Felipe y la Universitat de València. Asimismo, mediante experimentos con células infectadas por el virus, el grupo de José Alcamí en el Instituto de Salud Carlos III demostró que los inhibidores bloquean la replicación del VIH-1 e inhiben la función de la proteína Rev, confirmando así la validez de los modelos generados mediante ordenador.

Relevancia del trabajo

Tradicionalmente, las empresas farmacéuticas se han centrado en el desarrollo de fármacos que actúan sobre dianas proteicas, ya que el abordaje de receptores constituidos por ARN es considerablemente complejo.

Aunque varios antibióticos de origen natural actúan a nivel de ARN ribosómico bacteriano, hasta ahora no había sido posible diseñar mediante ordenador una nueva entidad química de origen sintético que fuera capaz de unirse a una diana formada por ARN y ejercer un efecto farmacológico relevante. Las estructuras terfenílicas identificadas en este estudio podrían abrir nuevas vías para abordar otras dianas terapéuticas constituidas por ácidos nucleicos.

Por otro lado, la infección por VIH afectó a 34 millones de personas en todo el mundo en el año 2010, según la Organización Mundial de la Salud (OMS). La aparición de resistencias a las actuales terapias antirretrovirales y la falta de una vacuna efectiva subrayan la necesidad de identificar nuevos fármacos que actúen sobre otras dianas del virus. La proteína Rev constituye una de estas dianas alternativas, pero hasta el momento no se ha logrado desarrollar agentes antivirales basados en su inhibición.

Los resultados de esta investigación han sido objeto de una solicitud de patente, y los tres laboratorios implicados en la investigación continúan su colaboración con objeto de mejorar las propiedades farmacológicas de los nuevos inhibidores de Rev.

Publicación de los Resultados

Este trabajo ha sido publicado como hot paper o artículo especialmente interesante en *Angewandte Chemie International Edition*, una de las revistas científicas más prestigiosas del mundo en el área de la química. Tras recibir una evaluación muy positiva por parte de revisores anónimos, estos artículos son seleccionados por los editores de esta revista en base a su relevancia en un campo de alto interés que evoluciona rápidamente. Los resultados del artículo se han resumido en una de las imágenes de portada de la revista.

Los autores del trabajo, titulado “Structure-based design of an RNA-binding p-terphenylene scaffold that inhibits HIV-1 Rev protein function”, son Luis González-Bulnes, Ignacio Ibáñez, Luis Miguel Bedoya, Manuela Beltrán, Silvia Catalán, José Alcamí, Santos Fustero y José Gallego.

El proyecto cuenta con financiación del Ministerio de Economía y Competitividad, el Instituto de Salud Carlos III, la Generalitat Valenciana y la Universidad Católica de Valencia.

Web de la revista: [http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/\(ISSN\)1521-3773](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/(ISSN)1521-3773).