

Póster

## Evaluación de la actividad anti-adenovirus de diferentes librerías químicas de pequeñas moléculas y caracterización de su mecanismo de acción



Isabel Gómez Marín(1), Pablo Martínez Aguado(1), José Antonio Marrugal Lorenzo(1), Ana Serna Gallego(1), M<sup>a</sup>, Margarita Vega Holm(2), Fernando Iglesias Guerra(2), José Manuel Vega Pérez(2), Jerónimo Pachón Díaz(1) y Javier Sánchez Céspedes(1\*)

(1)Grupo de Investigación en Enfermedades Infecciosas, H. Universitario Virgen del Rocío/IBiS

(2)Departamento de Química Orgánica, Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla

**Palabras clave:** adenovirus; inmunodeprimidos; antivirales.

### RESUMEN

**Motivación:** El adenovirus humano (HAdV) es un virus que causa infecciones autolimitadas y leves en individuos inmunocompetentes, en cambio, en pacientes inmunodeprimidos las infecciones suelen ser de carácter grave, presentando elevada morbilidad y mortalidad. En la actualidad no existe un antiviral específico para tratar este tipo de infecciones y los antivirales de amplio espectro disponibles en la práctica clínica habitual no presentan una actividad satisfactoria(1). El objetivo de este proyecto es obtener, partir de diferentes librerías químicas de pequeñas moléculas, compuestos líderes capaces de bloquear la infección por HAdV como primer paso para el desarrollo de un antiviral específico frente HAdV.

**Métodos:** Partimos de una librería de 50 moléculas de una quimioteca de derivados di- y trisustituidos de piperazina. Primero se realizaron ensayos en placa para evaluar su actividad anti-HAdV a una concentración de 10  $\mu$ M utilizando células 293 $\beta$ 5 y el HAdV-GFP no replicativo. Se seleccionaron aquellas moléculas que presentaron actividad inhibitoria de la infección superior al 50% y una concentración citotóxica 50 (CC50) superior a 100  $\mu$ M. Luego, se realizaron diferentes ensayos funcionales para poder identificar en qué punto del ciclo replicativo del virus actuaban dichos compuestos: Ensayo de entrada con el HAdV-GFP y células A549 para evaluar su actividad (50  $\mu$ M) en etapas tempranas de la entrada del virus en la célula huésped, hasta la liberación de su ADN en el núcleo, y PCR a tiempo real cuantitativa (50  $\mu$ M) para determinar si aquellos compuesto que no presentaron actividad en fases tempranas presentaban como diana el proceso de replicación del ADN del virus o si por el contrario estaban afectando pasos posteriores de su ciclo infeccioso(2).

**Resultados:** Se seleccionaron las moléculas 11, 12, 18 y 19 en base a los resultados del ensayo en placa (inhibición 81%-96%). Las moléculas 11 y 12 presentaron así mismo inhibición en los ensayos de entrada. La molécula 19 mostró además actividad inhibitoria de la replicación del ADN viral.

**Conclusiones:** Las moléculas 11, 12, 18 y 19 inhiben significativamente la infección por HAdV a bajas concentraciones sin presentar efectos citotóxicos. Además las moléculas 11 y 12 actuarían en fases tempranas del ciclo viral, la molécula 18 ejercería su actividad antiviral durante las fases tardías del ciclo viral y la molécula 19 tendría su diana de acción, al menos en parte, en el proceso de replicación del ADN viral.

### BIBLIOGRAFIA

1. Sanchez-Céspedes, J. et al. Inhibition of adenovirus replication by a trisubstituted piperazin-2-one derivative. *Antiviral research*, vol. 108, p. 65-73
2. Lion T. 2014. Adenovirus infections in immunocompetent and immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev* 27:441-462.