

Título: Desarrollo de biocatalizadores mixtos nano-estabilizados para la obtención de compuestos de interés farmacológico.

Tipo: PICT 2014

Fecha de inicio: 29/01/2016

Finalización: 28/01/2019

Director: Rivero, Cintia.

Integrantes: Britos, Claudia Noelia; Cappa, Valeria Alejandra; De Benedetti, Eliana Celeste; Mathet, Verónica Lidia y Trelles, Jorge.

Resumen

En los últimos años se han producido importantes avances en las terapias antivirales. Varios análogos de nucleósidos y sus prodrogas han sido sintetizados y testeados para el tratamiento de diversos virus, debido a su acción como inhibidores de enzimas específicas o como terminadores de cadena en la biosíntesis de ARN o ADN. Además, se ha demostrado la elevada eficiencia antiviral contra HIV, HBV y HCV de algunos derivados de nucleótidos. La creciente importancia de los análogos de nucleósidos como agentes citotóxicos ha conducido hacia el desarrollo de nuevas estrategias de síntesis de compuestos con amplio espectro de acción como la ribavirina, análogo de guanosina que se utiliza desde hace décadas para el tratamiento de infecciones virales. Específicamente, para la infección por el HCV, se han ensayado varias modalidades terapéuticas siendo el tratamiento combinado con IFN pegilado-ribavirina la opción más utilizada. Adicionalmente, ha sido demostrada la actividad de la ribavirina para el tratamiento de diversos tipos de cáncer, convirtiendo a este fármaco en un compuesto de sumo interés no solo como agente antiviral sino también como fármaco con una demostrada actividad antitumoral. Tradicionalmente, estos compuestos son obtenidos mediante síntesis orgánica clásica; sin embargo la compleja estructura de estas moléculas hace que se requiera un elevado número de pasos de síntesis para su preparación. Estos problemas fueron superados satisfactoriamente mediante la utilización de nuevas metodologías biocatalíticas. La biocatálisis es una tecnología de bajo costo y alta productividad que permite la obtención de nucleósidos modificados con potencial uso en terapias antivirales. Existen numerosos reportes que demuestran la obtención de análogos de nucleósidos mediante la utilización tanto de células enteras como enzimas aisladas. Además, reportes previos documentan la modificación de dichos compuestos mediante lipasas con el fin de mejorar la biodisponibilidad y aumentar el tiempo de vida media. Para que estos biocatalizadores se utilicen a escala industrial es necesario que puedan ser reutilizados y fácilmente separados del medio de reacción. Para esto se utilizan diferentes técnicas de inmovilización tanto de microorganismos como enzimas. La utilización de nano-compuestos modifica la estructura polimérica tradicional de las matrices naturales mejorando sus propiedades mecánicas, mejorando la estabilidad del biocatalizador posibilitando la reutilización de los mismos en un amplio espectro de valores de pH, fuerza iónica y temperatura. Por lo tanto y en base a lo expuesto, en este proyecto se propone el desarrollo de novedosos biocatalizadores mixtos nano-estabilizados para la obtención de derivados de ribavirina mediante procesos biocatalíticos eco-eficientes. Los compuestos obtenidos serán purificados y su actividad será evaluada mediante sistemas de replicación in vitro utilizando cultivos celulares de estirpe hepatocitaria.

Unidad Académica: Departamento de Ciencia y Tecnología.