



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO  
“ANTIRRETROVIRALES DE ORIGEN  
NATURAL: LECTINAS”**

**Autor: VERÓNICA SANZ MADROÑAL**

**D.N.I.: 02275176Q**

**Tutor: Luis Miguel Bedoya del Olmo**

**Convocatoria: Junio 2015**

## ÍNDICE

<b>RESUMEN</b> .....	3
<b>INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES</b> .....	4
Ciclo vírico del VIH.....	4
Fase temprana.....	5
Fase tardía.....	6
Terapéutica actual.....	7
- Inhibidores de la fusión.....	7
- Inhibidores de los correceptores.....	7
- Inhibidores de la retrotranscriptasa: Nucleosídicos (NRTIs); Nucleotídicos (NtRTIs) y No nucleosídicos (NNRTIs).....	8
- Inhibidores de la integrasa.....	8
- Inhibidores de la proteasa.....	8
<b>OBJETIVOS</b> .....	9
<b>METODOLOGÍA</b> .....	9
<b>RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b> .....	10
Lectinas de algas.....	12
<i>Griffithsina</i> .....	12
<i>Aglutinina de Oscillatoria agardhii (OAA)</i> .....	13
Lectinas de cianobacterias.....	13
<i>Cianovirina-N (CVN)</i> .....	13
<i>Lectina de Microcystis viridis</i> .....	13
<i>Microvirina</i> .....	13
<i>Scytovirina (SVN)</i> .....	14
Lectinas de hongos.....	14
<i>Actinohivina</i> .....	14
Lectinas de plantas.....	14
<i>Concanavalina A</i> .....	14
<i>Jacalina</i> .....	14
<i>Lectina de banana (BanLec)</i> .....	15
<i>Lectinas relacionadas con Aglutinina de Galanthus Nivalis (GNA)</i> .....	15
<i>Lectina de Myrianthus holstii</i> .....	15
<i>Lectina de Narcissus pseudonarcissus</i> .....	16
<i>Aglutinina de Urtica dioica</i> .....	16
<b>CONCLUSIONES</b> .....	16
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	18

## RESUMEN.

**Introducción.** El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es el causante del síndrome de inmunodeficiencia adquirida humana (SIDA). Las vías de transmisión principales son sexual, parenteral y vertical (perinatal y lactancia). El ciclo biológico del VIH se puede dividir en dos fases: temprana y tardía. Para hacer frente a esta infección hay distintos medicamentos que actúan en diferentes fases del ciclo viral y se clasifican en siete grupos: Inhibidores de la fusión; Antagonistas de los correceptores; Inhibidores de la retrotranscriptasa: Nucleosídicos (NRTIs), Nucleotídicos (NtRTIs) y No nucleosídicos (NNRTIs); Inhibidores de la integrasa; e Inhibidores de la proteasa.

**Objetivo.** Dar a conocer compuestos de origen natural con actividad antirretroviral que puedan llegar a utilizarse en la prevención de la transmisión y el contagio del VIH.

**Metodología.** Consulta de tres bases de datos electrónicas: PubMed, Google Académico y Scielo.

**Resultados.** Las lectinas son proteínas, de origen no inmunológico, capaces de reconocer fracciones de carbohidratos. Se pueden encontrar en diversidad de especies y muchas tienen actividad mitógena. Son capaces de reconocer los carbohidratos de la envuelta del virus como el VIH entre otros, por lo que podrían inhibir su replicación. Por todas sus propiedades, las lectinas son adecuadas para aplicaciones tópicas en terapias profilácticas de VIH.

**Conclusión.** Las lectinas debido a su eficacia y falta de toxicidad tienen un gran potencial para convertirse en microbicidas seguros, eficaces y económicos.

## INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es el causante del síndrome de inmunodeficiencia adquirida humana (SIDA). Se trata de un retrovirus del género *Lentivirus* (familia *Retroviridae*) que fundamentalmente ataca a los linfocitos CD4<sup>+</sup>, produciendo importantes alteraciones en la inmunidad celular. Este síndrome, que favorece la aparición de infecciones por patógenos oportunistas, fue descrito por primera vez en 1981, cuando se observó un incremento en el número de casos de sarcoma de Kaposi y de neumonía por *Pneumocystis carinii* entre jóvenes homosexuales (1, 2).

El VIH produce una infección de progresión muy lenta cuyas vías de transmisión principales son sexual, parenteral y vertical (perinatal). La partícula viral es esférica y su diámetro es de 120 nm. Presenta una envoltura lipídica y una nucleocápsida que contiene el material genético, en forma de dos hebras simples de ARN, donde se encuentran codificados los genes: *gag*, encargado de codificar proteínas estructurales de la nucleocápsida - *p6*, *p7*, *p24* - y de la matriz - *p17* -, *env* que codifica las glucoproteínas de la cubierta viral - *gp41* y *gp120* - necesarias para el reconocimiento de los receptores de superficie de las células “diana”, y *pol* cuya traducción produce las enzimas retrotranscriptasa, integrasa y proteasa, esenciales para la replicación viral (3).

Aunque existen dos tipos de VIH, el VIH-1 y el VIH-2, es el primero, el causante de la epidemia a nivel mundial. El VIH-2 es responsable de la endemia de África Oriental y produce una enfermedad menos agresiva y de evolución más lenta. Sus genomas sólo presentan un 40-50% de similitud pero comparten el ciclo vírico (4, 5).

### Ciclo vírico del VIH.

El ciclo biológico del VIH (Figura 1) se puede dividir en dos fases: **temprana**, que finaliza al producirse la integración del ADN proviral en el genoma de la célula infectada, y **tardía** que requiere la transcripción del material genético viral y la formación de una progenie viral infectiva (6).

El mecanismo más común de transmisión de la infección por VIH es la vía sexual. Para que las partículas virales alcancen sus células diana (linfocitos T CD4<sup>+</sup>), en

el tejido linfoide, es necesaria la participación de las células dendríticas del epitelio genital (células de Langerhans) que componen un elemento imprescindible en la inmunidad innata humana (7). Son células presentadoras de antígeno, capaces de estimular linfocitos T indiferenciados con niveles elevados de quimiocinas dirigidos a ellos. Expresan lectinas tipo C, como DC-SIGN, que se unen a los glicanos de manosa dispuestos en la superficie de *gp120* y así atrapan a los viriones (8). Son estas mismas células DC-SIGN<sup>+</sup> las responsables de la estimulación de los linfocitos T indiferenciados al producirse su interacción con la molécula de adhesión intracelular ICAM-3 (7).

Inicialmente los viriones son atrapados por el mucus cervical desde donde pueden migrar hasta alcanzar la mucosa cervicovaginal. Una vez en el epitelio, el virus se encuentra con células Langerhans que expresan en su superficie los receptores CD4, CCR5 y la lectina langerina de tipo C (9).

Las células dendríticas pueden infectarse o captar viriones, por lo que llevan a cabo un importante papel en la transmisión del VIH a los linfocitos T y en la amplificación de la infección viral, dado que éstas migran a los ganglios linfáticos dónde presentan las partículas virales a los linfocitos T activados (7). La entrada del virus a los linfocitos T se lleva a cabo mediante la formación de la denominada sinapsis inmune entre linfocitos T y células dendríticas. Además, existe una regulación positiva de DC-SIGN y quimiocinas, llevada a cabo por el VIH-1 (Nef), en las células dendríticas, lo cual favorecería la agrupación de linfocitos y la diseminación del virus (7, 8).

Por tanto, las células dendríticas son clave en la estimulación de la respuesta inmunitaria inicial frente al VIH y en el transporte del virus al tejido linfático donde comenzará el ciclo viral en linfocitos T CD4<sup>+</sup>. Éste ciclo viral se divide en fase temprana y fase tardía.

#### **Fase temprana.**

- Entrada del VIH en la célula, que consta de tres etapas: la unión de la *gp120* de superficie al receptor celular CD4, la interacción del complejo CD4-*gp120* con los correceptores CXCR4 y/o CCR5 (receptores de citoquinas) y la fusión de las membranas.

- Desencapsidación, que consiste en la liberación de la nucleocápsida del virus al citoplasma y posterior liberación del genoma en el mismo.
- Retrotranscripción, mediada por la retrotranscriptasa viral. Es un proceso complejo que deriva en la formación de una copia de ADN, desde el ARN viral, de cadena doble que, posteriormente se integrará en el genoma de la célula huésped.
- Transporte del ADN proviral al núcleo (ADN viral junto con proteínas víricas y celulares).
- Integración del ADN proviral en el ADN de la célula huésped, mediada por la integrasa viral.

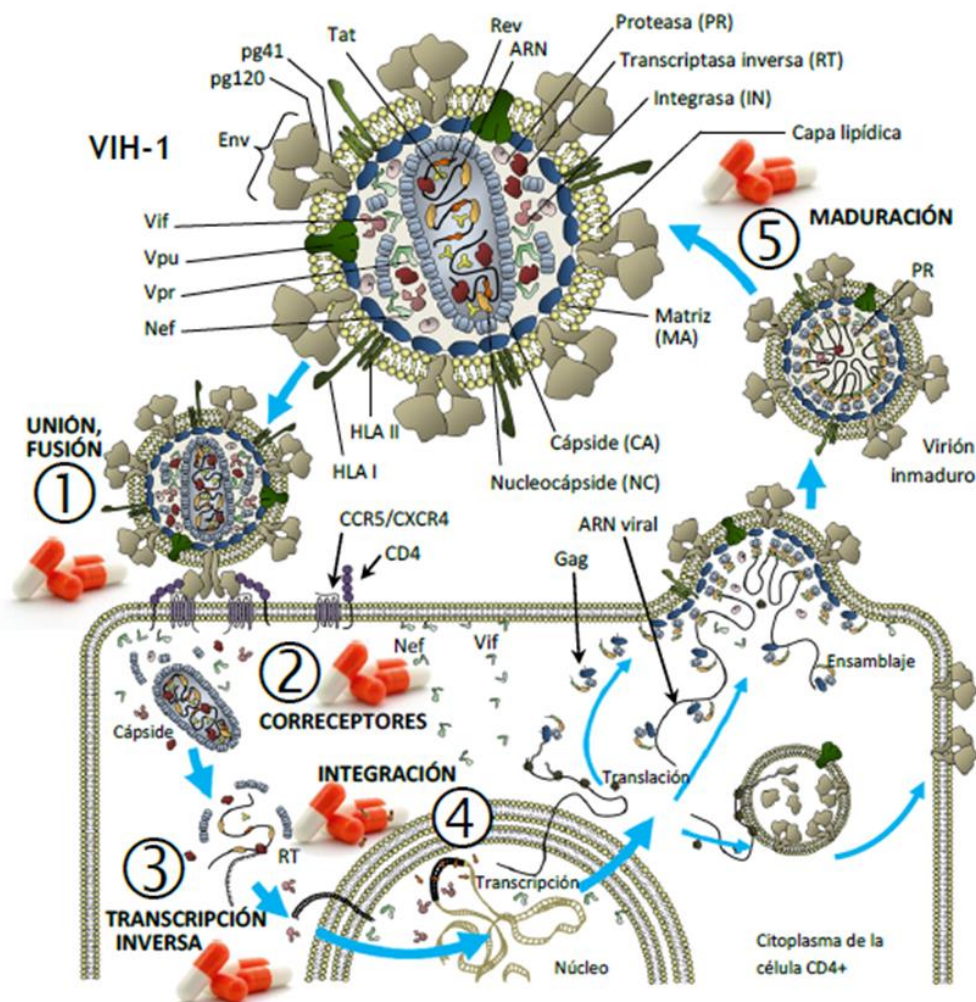


Figura 1. Ciclo biológico del VIH (10).

### Fase tardía.

Una vez producida la integración, el provirus, puede permanecer latente o utilizar la maquinaria molecular de la célula huésped produciendo partículas virales

infecciosas por la generación de ARN mensajero (ARNm) viral. Es esta latencia en los linfocitos T la que permite que se establezcan reservorios virales, responsables de la ineficacia de la terapia antirretroviral actual en la erradicación de la infección.

- Transcripción del ADN proviral, una vez activada la célula, produciendo cadenas de ARNm viral, por expresión del genoma viral, y nuevas hebras de ARN viral.

- Transporte al citoplasma del ARNm, para lo que es fundamental una proteína reguladora *rev* capaz de activar la traducción de algunos tipos de ARNm.

- Traducción del ARNm viral por los ribosomas del citoplasma. La traducción de los genes *gag*, *pol* y *env* genera cadenas polipeptídicas que serán cortadas por la proteasa vírica dando lugar a proteínas esenciales para virus. Posteriormente se produce el ensamblaje de los nuevos viriones a la membrana celular, tras lo cual, se origina la salida del virión inmaduro de la célula, por gemación.

- Finalmente, se lleva a cabo la maduración del virión.

### **Terapéutica actual.**

Para hacer frente a la infección por VIH hay distintos medicamentos con diferentes mecanismos de acción que actúan en diferentes fases del ciclo viral y se clasifican en siete grupos (11):

- **Inhibidores de la fusión**, con distintos “puntos de ataque”, como son los inhibidores de la unión de *gp120* al receptor *CD4* (enfuvirtida, se une a *gp41* de forma muy afín impidiendo que cambie de conformación y bloqueando la fusión VIH-célula huésped). Existen otras moléculas, todavía en vías de desarrollo clínico, tales como: PRO-542 (similar a un anticuerpo monoclonal humano que impide la unión del VIH a *gp120*), imalizumab (TNX-355, anticuerpo monoclonal humanizado que se une al receptor *CD4* e impide el cambio de conformación de *gp120* y, por tanto, que se una a los correceptores), cosalano (molécula no proteica que inhibe la interacción de *gp120* con *CD4*) o cianovirina (proteína de origen bacteriano con elevada afinidad por *gp120*).
- **Antagonistas de los correceptores**, donde encontramos a maraviroc (antagonista del correceptor *CCR5*, lo cual impide la penetración del VIH

sólo cuando su tropismo es CCR5), y otras moléculas que se encuentran en vías de desarrollo como son inhibidores de estructura biciclamo con disponibilidad oral modificada, como potentes antagonistas del receptor CXCR4.

- **Inhibidores de la retrotranscriptasa: Nucleosídicos** (NRTIs), se trata de análogos nucleosídicos (2',3'-dideoxynucleótidos) que inhiben la actividad de esta enzima vírica al incorporarse a la doble cadena de ADN viral una vez se transforman en su derivado trifosfato por acción de una quinasa, impidiendo que el ADN siga elongándose (zidovudina, lamivudina, abacavir, entre otros). **Nucleotídicos** (NtRTIs), éstos, a diferencia de los anteriores, contienen ya un grupo fosfato y, sólo necesitan dos fosforilaciones para su activación (tenofovir). **No nucleosídicos** (NNRTIs), tienen la peculiaridad de que se unen a un sitio alostérico, cercano al catalítico, de tal manera, que su inhibición es no competitiva (nevirapina, efavirenz, etravirina, entre otros), de manera que evitan la aparición de resistencias asociadas a mutaciones en la zona de fijación de los derivados nucleosídicos. Estos últimos, no son "terminadores de cadena" y, por tanto, su acción se debe, exclusivamente, a su unión al enzima.
- **Inhibidores de la integrasa**. La integrasa del VIH se sirve de cuatro pasos consecutivos para incorporar el genoma del VIH en el de la célula huésped (linfocitos T) que son: el ensamblaje, el procesamiento en 3', la transferencia de hebras y la reparación, aunque ésta sólo cataliza los 3 primeros. Entre los inhibidores a este nivel se encuentra raltegravir que inhibe de forma específica la transferencia de hebras y el elvitegravir que impide que el ADN viral se integre en el ADN del huésped bloqueando la formación de provirus y la propagación de la infección. Son medicamentos selectivos para VIH-1 que se usan siempre combinados con inhibidores de proteasa.
- **Inhibidores de la proteasa**, interfieren en la última fase del ciclo viral previniendo la formación de nuevas partículas víricas que propaguen la infección al impedir la escisión de las poliproteínas precursoras *gag* y *pol* que daría lugar a la formación de las proteínas estructurales y funcionales del virus (indinavir, ritonavir, saquinavir, lopinavir, tipranavir, amprenavir, entre otros muchos).



El ciclo viral del VIH es ampliamente conocido y cada vez se encuentran más moléculas con una potencial actividad antirretroviral. Sin embargo, la prevención del contagio va cobrando mayor importancia. Por ello, la comunidad científica se afana en conseguir una vacuna eficaz, pero hasta el momento, el mayor éxito conseguido ha sido de un 31% de prevención en contactos sexuales, según un ensayo realizado en Tailandia en 2009 (12). Esto es así debido a la gran variabilidad del VIH que hace muy difícil la elaboración de una vacuna realmente eficaz (13).

Mientras tanto, otras presentaciones farmacológicas van adquiriendo relevancia para reducir el riesgo de infección por VIH como son los geles microbicidas tópicos. En este sentido, encontramos el ensayo clínico CAPRISA004, en el que participaron 900 mujeres sudafricanas y, donde se usó un gel de tenofovir que consiguió disminuir el riesgo de infección en relaciones heterosexuales en un 39% (9).

## **OBJETIVOS.**

En esta revisión lo que se pretende es dar a conocer compuestos de origen natural con actividad antirretroviral que puedan llegar a utilizarse en la prevención de la transmisión y el contagio del VIH.

Siguiendo la línea del estudio CAPRISA 004 (9), y dada la relevancia que pueden llegar a tener, la revisión se centrará en el análisis de geles microbicidas cuya composición sea natural, más concretamente, en geles microbicidas a base de lectinas.

## **METODOLOGÍA.**

Para la realización de esta revisión bibliográfica se consultaron tres bases de datos electrónicas: PubMed, Google Académico, Scielo, entre Enero y Mayo de 2015. Los términos buscados fueron: VIH, SIDA, compuestos naturales anti-VIH, DC-SIGN, lectinas, lectinas anti-VIH, geles microbicidas anti-VIH. Todas estas búsquedas se hicieron tanto en inglés como en español y se excluyeron artículos publicados antes del 2005.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

Las lectinas son proteínas, de origen no inmunológico, capaces de reconocer fracciones de carbohidratos o glucoconjugados, a los cuales se unen de forma reversible y con elevada especificidad sin alterar la estructura covalente de ninguno de sus ligandos (9, 14). Estas lectinas se pueden encontrar en diversidad de especies, tales como virus, bacterias, algas, hongos, plantas y animales, donde su contenido varía de forma importante siendo mayor en plantas y algas (15). Así, podemos encontrarlas participando en las interacciones huésped-patógeno, la inducción de la apoptosis y la comunicación celular, entre otros (9). Además, una elevada cantidad de lectinas presentan la capacidad de estimular a los linfocitos para que crezcan y se dividan, es decir, tienen actividad mitógena, gracias al reconocimiento e interacción entre éstas y determinados carbohidratos de la superficie celular de los linfocitos (16).

Debido a la interacción de las lectinas con carbohidratos se han investigado, desde la primera mitad del siglo XX, las posibles alternativas de uso que podrían tener (16). Una de ellas es el reconocimiento de los carbohidratos de la envuelta de virus como el VIH entre otros, por lo que se descubrió que podrían inhibir la replicación de estos virus (9). Por ello, la revisión se centrará en su estudio.

Para la detección y caracterización de lectinas se utiliza un proceso de aglutinación con eritrocitos, a los cuales se unen por reconocimiento de los carbohidratos de su superficie originando la precipitación de estos aglutinados. Al añadir el azúcar por el que tienen especificidad las lectinas se inhibe la aglutinación y, por tanto, la precipitación (16).

Entre las lectinas con actividad anti-VIH, incidiremos en aquellas que tengan capacidad de reconocer los carbohidratos de *gp120* y que, por tanto, interfieran en la adsorción del VIH a la célula diana, así como la infección de la misma (17). Además, estas lectinas con actividad anti-VIH también son capaces de prevenir la infección de las células dendríticas y evitar la presentación de la partícula viral a los linfocitos T. Este es el motivo por el que las lectinas son interesantes candidatas microbidas dado que, como hemos explicado anteriormente, la captura del VIH por las células DC-SIGN<sup>+</sup> y posterior presentación a los linfocitos T, es uno de los primeros pasos durante la infección viral por contacto sexual (16).



En resumen, las lectinas y aquellos compuestos, que como ellas, interaccionan con *gp120*, pueden inhibir la replicación viral de forma doble: por un lado, bloqueando la entrada y fusión del VIH en la célula de forma directa y, por el otro, y de forma indirecta, generando cepas resistentes que podrían ser reconocidos de forma eficaz por el sistema inmune (20).

Por todo lo expuesto hasta el momento, las lectinas son adecuadas para aplicaciones tópicas en terapias profilácticas de VIH. Entre las propiedades de las lectinas se encuentran su baja toxicidad, la resistencia al pH bajo y a las altas temperaturas, así como su falta de olor. Todo ello hace de las lectinas potenciales fármacos en la terapia antirretroviral (21).

Al presentar *gp120* un alto contenido en manosa, las lectinas que más nos interesan son aquellas con especificidad por este azúcar y con actividad anti-VIH. Entre ellas, las más interesantes son las que se exponen a continuación.

#### **Lectinas de algas.**

***Griffithsina*** → es una proteína aislada del alga roja *Griffithsia* que contiene 121 aminoácidos y presenta tres sitios de unión a manosa que son esenciales para su actividad anti-VIH. Inhibe de forma potente la entrada del VIH en la célula ya que bloquea la unión de *gp120* al receptor CD4 al inhibir la unión de *gp120* a DC-SIGN y la posterior presentación a células T CD4<sup>+</sup>. Su mecanismo de acción no sólo dificulta la actividad de *gp120* sino que además produce un cambio en su estado oligomérico lo que desemboca en una pérdida de infectividad de VIH. La unión de griffithsina a *gp120* es inhibida por manosa, glucosa y N-acetilglucosamina. Esta lectina se une a residuos terminales de manosa de la superficie de VIH-1, VIH-2, Ébola, Hepatitis C y varios coronavirus productores del síndrome respiratorio agudo. La interacción entre *gp120* y griffithsina se basa en la “torre de azúcar” trímica de esta lectina. Aunque tiene actividad mitógena de células T humanas, no promueve la secreción de citoquinas proinflamatorias. Su administración subcutánea produce cierta afectación esplenohepática. Presenta actividad sinérgica con enfuvirtida, maraviroc y tenofovir frente a los subgrupos B y C del VIH, así como con otros agentes de unión a carbohidratos con actividad anti-VIH (21). Griffithsina ya ha sido probada en explantes celulares humanos viendo que tienen un perfil de seguridad apto (9).

***Aglutinina de *Oscillatoria agardhii* (OAA)*** → lectina de unión a manosa, procedente de este alga verde, capaz de inhibir la replicación del VIH, la formación de sincitios y la presentación del VIH a células T CD4<sup>+</sup> tras su unión a DC-SIGN. Tanto OAA, como su homólogo y un híbrido de diseño tienen estas mismas funciones y son inhibidores competitivos de 2G12, un anticuerpo monoclonal capaz de unirse a un epítipo de *gp120*. Presenta efecto sinérgico con otras lectinas de unión a carbohidratos (21).

#### **Lectinas de cianobacterias.**

***Cianovirina-N (CVN)*** → es una proteína de 101 aminoácidos con una secuencia interna duplicada y presenta cuatro residuos de Cys que dan lugar a dos puentes disulfuro, todo ello indispensable para su actividad. Es producida por *Nostoc ellipsosporum* y muestra actividad antiviral frente a muchos virus. CVN es capaz de inhibir los efectos citopáticos de VIH-1, VIH-2 y VIS (virus de inmunodeficiencia en simios), *in vitro*. También previene la fusión entre células y la transmisión del virus desde células infectadas a células sanas, para lo cual, es imprescindible que interactúe con las uniones críticas entre los receptores de la superficie celular y *gp120*, de esta manera impide que se produzca la fusión del virus con la célula y su entrada a la misma con éxito. Se ha observado que el pretratamiento de viriones de VIH con CVN reduce su infectividad sin producir toxicidad en las células del huésped, cualidad que le convierte en un importante candidato como microbicida tópico por vía vaginal (21). *In vitro*, produce cierto efecto mitogénico tras 3 días de exposición asociado a un ligero aumento de interferón- $\gamma$  y de interleucina 4. Sin embargo, se ha visto que altera la morfología de las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) tras el mismo periodo de incubación aunque el rango de efecto proinflamatorio observado es bajo (9).

***Lectina de *Microcystis viridis**** → esta lectina impide la fusión del VIH-1 con la célula al producirse numerosos contactos intermoleculares entre sus ligandos y los carbohidratos de la envoltura viral. Se trata de un polipéptido de 113 aminoácidos (21).

***Microvirina*** → se trata de una lectina con una potente actividad inhibitoria del VIH-1 y muy baja toxicidad. A pesar de tener una especificidad similar con cianovirina por su unión a *gp120*, combinaciones de ambas indican un reconocimiento diferente de glicanos y/o de conformaciones de glicanos. Aunque presenta un perfil de seguridad mejor que el de cianovirina, ésta tiene una potencia inhibitoria de VIH mayor (9, 21).

**Scytovirina (SVN)** → es una proteína con actividad antiviral que presenta una secuencia duplicada y diez Cys que dan lugar a cinco puentes disulfuro. Se extrae de *Scytonema varium*. Presenta dos dominios homólogos, uno de los cuales presenta menor actividad anti-VIH. Su actividad, como la del resto de lectinas, se fundamenta en su capacidad de unirse a carbohidratos (21).

### **Lectinas de hongos.**

**Actinohivina** → es una lectina de actinomiceto formada por tres segmentos y que tiene tres bolsillos de unión a glicanos ricos en manosa así como elevada especificidad por *gp120*. *In vitro*, presenta una potente actividad anti-VIH dado que impide la entrada del VIH-1 a las células diana gracias a la unión cooperativa de sus tres segmentos a *gp120*. Su actividad mejora tras la dimerización debido al incremento del número de sitios de unión a glicanos ricos en manosa (21). Además, es capaz de inhibir la formación de sincitios, prevenir la captura directa de VIH por DC-SIGN y evitar la consiguiente transmisión de éste a células CD4<sup>+</sup> no infectadas. Aunque puede unirse también a *gp41*, presenta mayor afinidad por *gp120*. Se ha visto, que al someter a altas concentraciones de actinohivina al VIH, éste pierde una parte significativa de glicanos de su envoltura, lo cual produciría la exposición de ciertos epítomos inmunogénicos que serían reconocidos y atacados por el sistema inmunitario del hospedador (22).

### **Lectinas de plantas.**

**Concanavalina A** → es una proteína de unión a carbohidratos aislada de *Canavalia ensiformis*, una leguminosa con alta concentración de ureasa. Las judías de esta planta son ligeramente tóxicas y no se deben consumir de forma abundante. Concanavalina A se une tanto a *gp120* del VIH-1 como del VIH-2, al menos por un mecanismo directo (mutaciones en los sitios de N-glicosilación que hacen que se pierdan los “glicanos clave” para la neutralización mediada por lectina, bien impidiendo la unión del VIH al receptor celular o bien alterando *gp120* tras la unión al virus) y un mecanismo indirecto (la pérdida de sitios de N-glicosilación deja más expuestos otros glicanos produciendo cambios en la configuración de glicosilación y el plegamiento de proteínas) que evitan la entrada de VIH a la célula diana (21).

**Jacalina** → es la mayor proteína de las semillas de *Artocarpus heterophyllus*, de la familia Moraceae. Presenta la propiedad de unirse a la IgA humana, con mayor

especificidad por la subclase IgA1. El mecanismo de acción de jacalina se demuestra porque los azúcares que se unen al sitio lectínico de ésta, inhiben la unión de la misma al receptor CD4, lo que impide la infección de las células CD4<sup>+</sup> por VIH-1 (21).

**Lectina de banana (BanLec)** → esta lectina procedente de *Musa acuminata*, impide la entrada del VIH-1 en la célula por unión a su cubierta glicosilada rica en manosa y, por tanto, evita la infección viral, con una actividad anti-VIH comparable a maraviroc y a griffithsina (21). Su capacidad de unión a estructuras con alto contenido en manosa derivó en diversos estudios para determinar su posible actividad anti-VIH. De estos estudios se extrajo que es un potente inhibidor del VIH dado que es capaz de reducir el rango de replicación del mismo a bajas concentraciones. Al igual que la lectina de *Oscillatoria agardhii*, BanLec compite por el epítipo de unión de *gp120* al anticuerpo monoclonal 2G12, por un mecanismo dosis-dependiente (23).

**Lectinas relacionadas con Aglutinina de Galanthus Nivalis (GNA)** → se relacionan con GNA por su actividad de unión a carbohidratos y por exhibir acción anti-VIH, anti-VSH y antitumoral. Salvo la lectinas de *Polygonatum cyrtonema* y *Ophiopogon japonicas* que tienen también afinidad por el ácido siálico, el resto de lectinas relacionadas con GNA presentan actividad de unión a manosa. Parece que estas lectinas se unen directamente a los glicanos intactos de la envuelta vírica, lo cual podría comprometer la entrada del virus en la célula (mecanismo directo). Sin embargo, también presentan un segundo mecanismo de acción antiviral, en este caso indirecto, producido por la delección de glicanos de la envuelta del virus que dejaría al descubierto epítipos inmunogénicos, previamente ocultos, que pueden ser reconocidos por el sistema inmune. Las lectinas vegetales específicas de manosa como las aglutininas de *Galanthus nivalis* o de *Urtica dioica* eliminan la adhesión específica a DC-SIGN dirigida por la captura de VIH-1 y la consiguiente presentación a linfocitos T (21).

**Lectina de Myrianthus holstii** → se obtiene de las raíces de este árbol de la familia *Urticaceae*, protege a las células de los efectos citopáticos del VIH inhibiendo la formación de sincitios, de tal manera que es capaz de inhibir de forma reversible la infección por VIH (dado que una vez que deja de someterse al virus a la presión de esta lectina, éste sigue su ciclo) (21).

*Lectina de Narcissus pseudonarcissus* → se trata de una proteína dimérica obtenida de las semillas de esta planta de la familia Amaryllidaceae. Presenta especificidad por manosa, es utilizada en la caracterización de las primeras etapas de la apoptosis y presenta actividad mitógena sobre los linfocitos humanos. Otras especies de *Narcissus* también presentan lectinas de unión a manosa con actividad anti-VIH similar (21).

*Aglutinina de Urtica dioica* → procede de una planta herbácea perenne y presenta una actividad mitógena diferente de otros mitógenos clásicos. Es capaz de reconocer a la población de células CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup> además de inducir tanto la producción como la activación de un patrón original de citoquinas de células T. Esto desemboca en la proliferación y activación de los linfocitos (21).

Aunque estas lectinas tienen un gran potencial como moléculas microbidas de uso tópico (en geles, cremas, etc.) frente a VIH, es muy importante que se desarrollen estudios sobre su seguridad *in vivo*. Esto es necesario puesto que, en estudios anteriores, otros microbidas, con actividad anti-VIH *in vitro*, al pasar a la fase de ensayos clínicos, produjeron un incremento en el riesgo de transmisión del virus debido a que esas moléculas producían daño en el epitelio vaginal y rectal favoreciendo la entrada del virus (21, 24).

Por ejemplo, cianovirina-N como mitógeno que es, induce la producción de altas cantidades de citoquinas, sin embargo, griffithsina no tiene propiedades inmunoestimuladoras pero sí una potente actividad antiviral, lo cual le hace ganar puntos como candidato (9). En este sentido, Féir y colaboradores (25) han combinado griffithsina con tenofovir (inhibidor de la retrotranscriptasa), con maraviroc (antagonista del co-receptor CCR5 y con enfuvirtida (inhibidor de la fusión de gp41) y todas estas combinaciones resultaron en un sinergismo de su actividad frente a VIH-1.

## **CONCLUSIONES.**

Todas y cada una de estas lectinas podrían convertirse en candidatos microbidas en la prevención de la infección por VIH dado que interactúan con los glicanos de *gp120*. Sin embargo presentan distinta actividad antiviral debido al distinto número de sitios de unión a carbohidratos y por su diferente especificidad por los mismos.



Existe acción sinérgica entre algunas de estas lectinas, lo que hace que sus combinaciones sean muy interesantes como agentes microbicidas tópicos (dado que la mayoría evitan la entrada del virus en la célula durante el contacto sexual) para evitar la transmisión del VIH. Esto sería posible gracias a que cada una de estas lectinas tiene un patrón de unión a *gp120* distinto y que no producen impedimento estérico entre ellos en su competición por unirse a los glicanos de su envuelta.

Como se explica previamente en el texto, algunas de estas lectinas presentan actividad antiviral también frente a otros virus con envuelta como el virus del Herpes Simple o el de la Hepatitis C (que son agentes causales de otras enfermedades de transmisión sexual). Estas enfermedades facilitan la adquisición de VIH y empeoran el curso clínico de la enfermedad. Por ello son tan interesantes estas lectinas con actividad antiviral múltiple, como son cianovirina-N o griffithsina.

En resumen, las lectinas son llamativas para el desarrollo de microbicidas exitosos siendo imprescindible asegurar su seguridad y eficacia para cumplir con las altas expectativas que han generado. Además, es importante tener en cuenta que su extracción no es demasiado costosa, por lo que su uso no debería tener unos costos muy elevados.

Las lectinas tienen un gran potencial, por lo que es de esperar que lleguen a conseguir convertirse en componentes de microbicidas seguros, eficaces y económicos.

## BIBLIOGRAFÍA.

1. Hernández DE. La infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH): Estudio descriptivo y experimental del compromiso de órganos y sistemas, infecciones y neoplasias: CDCH UCV; 2000.
2. Chilpa RR, Reyes MEH. Compuestos naturales de plantas de la familia clusiaceae: inhibidores del virus de inmunodeficiencia humana tipo 1. *Interciencia: Revista de ciencia y tecnología de América*. 2009;34(6):385-92.
3. Consejo General de Colegios Oficiales Farmacéuticos. Avances en Terapéutica Antirretroviral. *Portalfarma*; 10/01/2011; Available from: <http://www.portalfarma.com/Profesionales/campanaspf/categorias/Documents/Revision%20antirretrovirales%20SIDA.pdf>.
4. Singh IP, Bharate SB, Bhutani K. Anti-HIV natural products. *Current science-bangalore*-. 2005;89(2):269.
5. De Clercq E. Antiviral therapy for human immunodeficiency virus infections. *Clinical microbiology reviews*. 1995;8(2):200-39.
6. Carrasco L. El virus del SIDA: un desafío pendiente: Editorial Hélice; 1996.
7. Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW. *Campbell-Walsh Urología*: Ed. Médica Panamericana; 2008.
8. Roitt I, Delves, Martin, Burton. *Inmunología: Fundamentos*. 12 ed. Buenos Aires: Editorial Panamericana; 2014.
9. Huskens D, Schols D. Algal lectins as potential HIV microbicide candidates. *Mar Drugs*. 2012 Jul;10(7):1476-97.
10. Callies O. Estructuras privilegiadas de especies de la familia Celesteraceae. Fuente para el diseño de nuevos agentes terapéuticos: La Laguna; 2014.
11. Mehellou Y, De Clercq E. Twenty-six years of anti-HIV drug discovery: where do we stand and where do we go? *J Med Chem*. 2010;53(2):521-38.
12. Rerks-Ngarm S, Pitisuttithum P, Nitayaphan S, Kaewkungwal J, Chiu J, Paris R, et al. Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to prevent HIV-1 infection in Thailand. *N Engl J Med*. 2009 Dec 3;361(23):2209-20.
13. Kindt TJ, Goldsby RA, Osborne BA. *Inmunología de Kuby*. 6 ed: McGraw-Hill; 2007.

14. Lam SK, Ng TB. Lectins: production and practical applications. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2011 Jan;89(1):45-55.
15. González León S, Caso de Armas D, González Chávez A. Lectina: una biomolécula que promete en las ciencias biomédicas. *Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río.* 2011;15(2):3-12.
16. Lozano Rosas V. Compuestos polifuncionales basados en el anillo de 1,3,5-triazina. Síntesis y estudio de sus propiedades anti-VIH: Universidad Complutense de Madrid; 2011.
17. Balzarini J. Inhibition of HIV entry by carbohydrate-binding proteins. *Antiviral Res.* 2006 Sep;71(2-3):237-47.
18. Balzarini J. Targeting the glycans of glycoproteins: a novel paradigm for antiviral therapy. *Nat Rev Microbiol.* 2007 Aug;5(8):583-97.
19. Balzarini J, Van Laethem K, Hatse S, Froeyen M, Van Damme E, Bolmstedt A, et al. Marked depletion of glycosylation sites in HIV-1 gp120 under selection pressure by the mannose-specific plant lectins of *Hippeastrum hybrid* and *Galanthus nivalis*. *Mol Pharmacol.* 2005 May;67(5):1556-65.
20. Balzarini J. Targeting the glycans of gp120: a novel approach aimed at the Achilles heel of HIV. *Lancet Infect Dis.* 2005 Nov;5(11):726-31.
21. Akkouh O, Ng T, Singh S, Yin C, Dan X, Chan Y, et al. Lectins with Anti-HIV Activity: A Review. *Molecules.* 2015;20(1):648-68.
22. Hoorelbeke B, Huskens D, Ferir G, Francois KO, Takahashi A, Van Laethem K, et al. Actinohivin, a broadly neutralizing prokaryotic lectin, inhibits HIV-1 infection by specifically targeting high-mannose-type glycans on the gp120 envelope. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010 Aug;54(8):3287-301.
23. Swanson MD, Winter HC, Goldstein IJ, Markovitz DM. A lectin isolated from bananas is a potent inhibitor of HIV replication. *J Biol Chem.* 2010 Mar 19;285(12):8646-55.
24. Van Damme L, Ramjee G, Alary M, Vuylsteke B, Chandeying V, Rees H, et al. Effectiveness of COL-1492, a nonoxynol-9 vaginal gel, on HIV-1 transmission in female sex workers: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002 Sep 28;360(9338):971-7.
25. Ferir G, Palmer KE, Schols D. Synergistic activity profile of griffithsin in combination with tenofovir, maraviroc and enfuvirtide against HIV-1 clade C. *Virology.* 2011 Sep 1;417(2):253-8.