

ÁREA TEMÁTICA: Antivirales.

<https://dx.doi.org/10.14482/sun.01.813.449>

ACV-2025-123

Determinantes estructurales en derivados diclorados de L-tirosina: metilaciones que definen la actividad y mecanismo antiviral *in vitro* frente a CHIKV

VANESSA LOAIZA-CANO¹, DANIEL PARDO-RODRÍGUEZ²,
MARÍA JOSÉ SANTANDER ZÁRATE², MANUEL RESTREPO³, ELKIN GALEANO³,
MÓNICA PATRICIA CALA MOLINA², MARLÉN MARTÍNEZ-GUTIÉRREZ^{1,4}

¹ Grupo de Investigación en Ciencias Animales (GRICA), Universidad Cooperativa de Colombia, Bucaramanga (Colombia).

² Metabolomics Core Facility - MetCore, Universidad de Los Andes, Bogotá (Colombia).

³ Grupo de Productos Naturales Marinos, Universidad de Antioquia, Medellín (Colombia).

⁴ Grupo de Investigación en Microbiología Básica y Aplicada (MICROBA), Universidad de Antioquia, Medellín (Colombia).

Correspondencia: Marlén Martínez-Gutiérrez. marlen.martinezg@campusucc.edu.co

RESUMEN

Introducción: Históricamente, los cambios estructurales en las moléculas han sido fundamentales para la identificación y mejora de diferentes actividades biológicas. Compuestos dihalogenados derivados de L-tirosina, han demostrado actividad frente a HIV-1 y a arbovirus como dengue y Zika. El virus chikungunya (CHIKV), es un arbovirus que ha causado múltiples epidemias alrededor del mundo. En los últimos tres años (especialmente en 2025), la incidencia de casos y brotes causados por este virus ha aumentado, sin embargo, no existen antivirales aprobados. El objetivo fue evaluar la actividad antiviral y mecanismo de acción de compuestos diclorados de L-tirosina (dCTyr) frente a CHIKV.

Métodos: Cuatro compuestos sintéticos dCTyr de tipo amina terciaria con diferentes patrones de metilación en los grupos hidroxilo de la molécula fueron evaluados. Las estrategias antivirales *in vitro* fueron realizadas en células Vero contra CHIKV/Col. Las partículas virales infecciosas (PVI) fueron cuantificadas por plaqueo, la expresión de proteína viral por Cell-ELISA, las copias genómicas por RT-qPCR y las rutas metabólicas por metabolómica no dirigida por LC-MS/MS2.

Resultados: En tratamiento combinado, los compuestos 1C y 2C redujeron significativamente la producción de PVI, 3C las aumentó y 4C no tuvo actividad. El posible mecanismo de 1C y 2C fue evaluado. Ninguno tuvo actividad virucida; solo 1C tuvo actividad posterior a la infección, sin inhibición de proteína ni genoma viral, relacionado posiblemente con etapas tardías; y ambos compuestos tuvieron actividad en el tratamiento previo a la infección, pero solo 1C tuvo actividad en etapas tempranas de la infección (adhesión e internalización). Se planteó entonces el posible mecanismo de 2C, dirigido a la modulación del metabolismo celular, y se encontraron cambios, principalmente en los niveles de lípidos y aminoácidos de las células pretratadas-infectadas frente a las células infectadas sin tratar.

Conclusiones: Se evidenció entonces que el patrón de metilación de compuestos dCTyr, determina la actividad anti-CHIKV y su mecanismo de acción.

Palabras claves: chikungunya virus, antivirales, *in vitro*, estructura-actividad, mecanismo de acción, metabolómica.