

Partículas virales

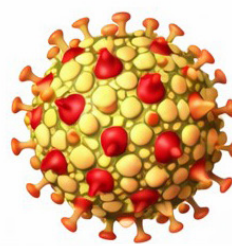
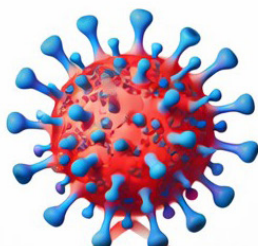


Imagen de Nuvia Kantún Moreno

(Imagen de portada generada con apoyo de inteligencia artificial)

Estructuras G-cuádruples en genomas virales: prometedoras dianas moleculares para fines terapéuticos

G-quadruplex structures in viral genomes: Promising molecular targets for therapeutic purposes

Joseline Ontiveros-Euán, Stefano Decle-Carrasco, Nuvia Kantún-Moreno*

RESUMEN

Las G-cuádruples (G4s) son estructuras secundarias de ácidos nucleicos presentes en todos los reinos biológicos. En humanos, han sido identificadas principalmente en los telómeros y en los promotores de oncogenes. En virus, las G4s han sido evidenciadas en genomas de ADN y ARN, aunque su relevancia funcional en los procesos infectivos y de patogénesis permanece escasamente caracterizada. El objetivo del presente trabajo fue dar a conocer el estado del arte actual de las estructuras G4s en virus, abarcando su identificación, características estructurales, interactores (proteínas virales y celulares), y su implicación en la regulación del ciclo viral. La evidencia actual demuestra que las estructuras G4s están presentes en todos los grupos de la clasificación de Baltimore y participan en la regulación de procesos esenciales, como la replicación, transcripción y traducción de proteínas. Los hallazgos científicos posicionan a las G4s como prometedoras dianas moleculares con miras a ser consideradas como una opción innovadora y viable para fines terapéuticos.

PALABRAS CLAVE: G-cuádruples, virus de humanos, genomas, antivirales, dianas moleculares.

ABSTRACT

G-quadruplexes (G4s) are secondary structures of nucleic acids present in all biological kingdoms. In humans, they have been identified mainly in telomeres and oncogene promoters. In viruses, G4s have been found in DNA and RNA genomes, although their functional relevance in infection and pathogenesis processes remains poorly characterized. The aim of this paper is to present the current state of the art of G4s structures in viruses, including their identification, structural features, interactors (viral and cellular proteins), and their involvement in the viral cycle regulation. Current evidence shows that G4s structures are present in all Baltimore classification groups and participate in the regulation of essential processes, such as replication, transcription, and protein translation. These scientific findings position G4s as promising molecular targets with a view to being considered as an innovative and viable option for therapeutic purposes.

KEYWORDS: G-quadruplexes, human viruses, genomes, antivirals, molecular targets.

*Correspondencia: nuvia.kantun@correo.uady.mx/Fecha de recepción: 26 de agosto de 2025/Fecha de aceptación: 16 de enero de 2026/ Fecha de publicación: 29 de enero de 2026.

Universidad Autónoma de Yucatán, Centro de Investigaciones Regionales, Dr. Hideyo Noguchi, Laboratorio de Virología, calle 43 núm. 613 x calle 90, col. Inalámbrica, Mérida, Yucatán, México, C. P. 97069.

INTRODUCCIÓN

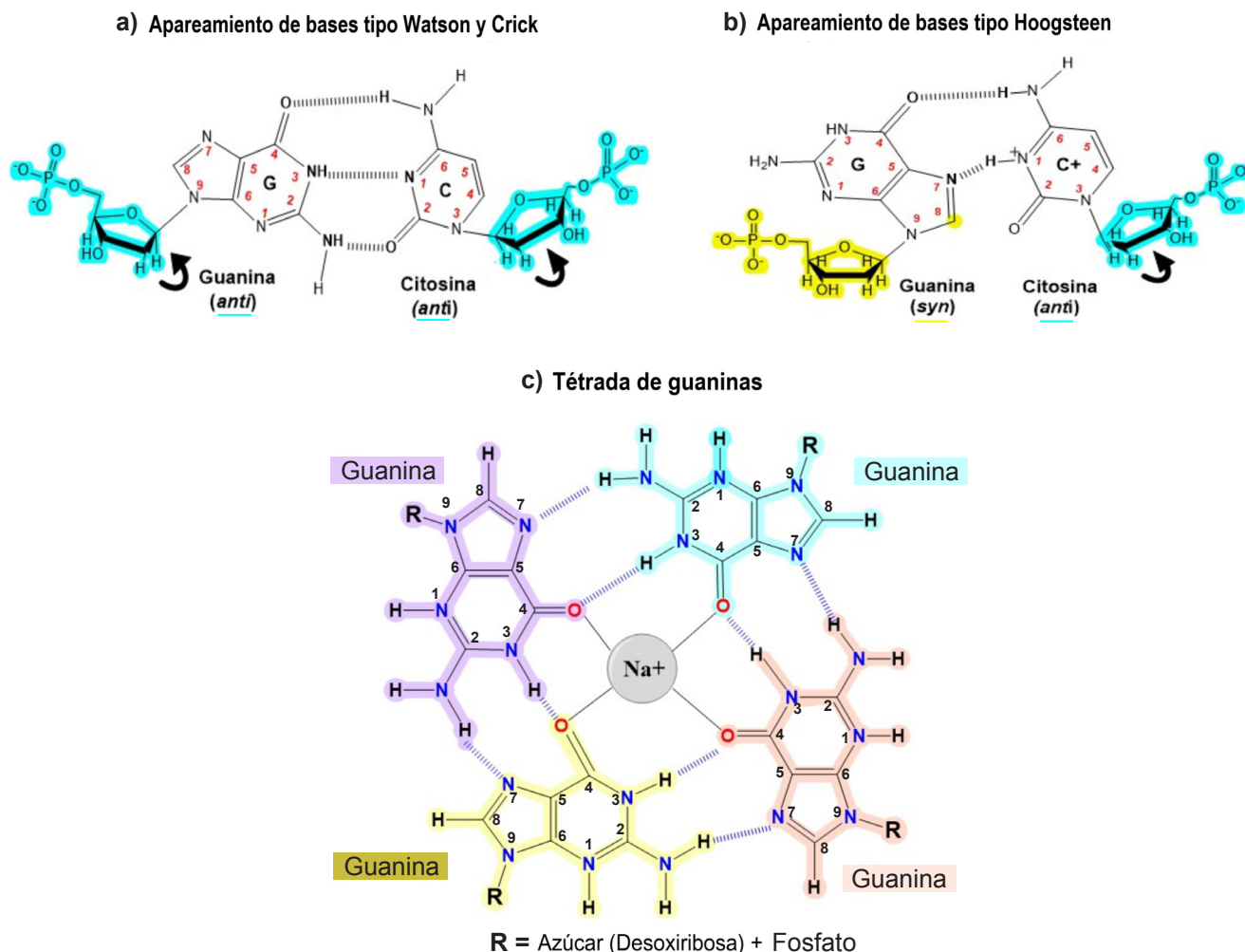
Los virus son agentes infecciosos submicroscópicos que dependen de organismos huéspedes para replicarse. Su estructura básica consiste en material genético, ya sea ácido desoxirribonucleico (ADN) o ácido ribonucleico (ARN) encapsulado en una cubierta proteica (Ruggiero y Richter, 2020). Estos parásitos moleculares, considerados las entidades biológicas más abundantes y diversas de la tierra, infectan a todos los tipos de organismos, desde bacterias y hongos hasta plantas y animales, incluidos los humanos, evolucionando simultáneamente con la vida misma (Koonin y col., 2020). Se caracterizan en términos de su morfología, tamaño y naturaleza del genoma, pero al no replicarse por sí mismos, necesitan de la maquinaria biosintética celular de otros organismos para propagarse; en consecuencia, infectan al hospedero, y con ello, son los responsables de brotes, epidemias y pandemias que afectan a la salud humana y otras especies (Edwards y col., 2022).

En la actualidad, se han logrado avances significativos en la identificación de dianas terapéuticas y desarrollo de antivirales específicos contra algunos virus humanos. Sin embargo, aún existen desafíos de salud pública debido a la falta de vacunas o tratamientos eficaces contra diversos virus humanos (Hargrave y col., 2021). Un caso emblemático es el del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), para el cual existen antirretrovirales que controlan la infección, pero aún no se dispone de una vacuna aprobada. Esta necesidad se ve acentuada por la rápida evolución viral, que exige reevaluar fármacos existentes (reposicionamiento) e investigar nuevas dianas moleculares (Yan y col., 2023). Precisamente, en dicho punto, las estructuras no canónicas de ácidos nucleicos (aquellas diferentes a la doble hélice) como las G-cuádruples, han sido de interés científico ante la extraordinaria diversidad de los genomas virales. Estas se pueden encontrar en forma monocatenaria o bicatenaria de ADN y ARN, empaquetados en segmentos o en una sola pieza y de manera lineal, segmentado o circular (Koonin y col., 2022).

El ADN es una macromolécula de mucha importancia biológica, puesto que contiene la información genética que hace únicos a los organismos vivos, y a los virus. Además, ésta es la base para la construcción del ARN. Cabe destacar que el ADN es una molécula altamente polimórfica o con una elevada flexibilidad conformacional (Pont y González-García, 2022). El ADN- β es la forma estructural más común en las células, la cual fue descrita por Watson y Crick en 1958 (Figura 1a). Sin embargo, este puede ser susceptible a estrés torsional que puede dar lugar a cambios conformacionales por la presencia de regiones ricas en guaninas (G) y citocinas (C), alteraciones en la concentración intracelular de iones, modificaciones de las bases (mutaciones) y la presencia de ciertos fármacos, entre otros. Todos esos factores pueden causar que el ADN- β adopte una conformación diferente. A dichas estructuras se les reconoce como “formas no canónicas del ADN”. Una de estas estructuras de importancia actual son las G-cuádruples (G4s) (Teng y col., 2021; Pont y González-García, 2022; Sato y Knipscheer, 2023).

Las G4s representan interesantes dianas de estudio, ya que se forman en el ADN o ARN, en específico, en regiones ricas en G. Abundan en los organismos vivos, e incluso en los virus, por lo que su localización en el genoma y su función son de interés científico. El ADN-G4 fue presentado por primera vez por Gellert y col. (1962), pero no fue hasta hace algunos años que estas estructuras llamaron la atención de la comunidad científica debido a su relación con diversos procesos biológicos como la transcripción, traducción, replicación del ADN y en la inestabilidad genómica de genes, y por su potencial en aplicaciones terapéuticas como dianas moleculares para el cáncer, sistemas de administración de fármacos y de enfermedades, y como antivirales (Abiri y col., 2021; Artusi y col., 2021; Datta y col., 2021; Debbarma y Acharya, 2022).

Los primeros estudios consistieron en la identificación de estas estructuras tetracatenarias



■ Figura 1. Representación esquemática del apareamiento de bases en el ADN dúplex a la forma G-cuádruple.
Figure 1. Schematic representation of base pairing in duplex DNA to the G-quadruplex form.

en el genoma humano, luego en el diseño de ligandos específicos para la búsqueda de medicamentos contra el cáncer, y no mucho tiempo después se mapearon mediante el uso de técnicas moleculares en el genoma de algunos virus, en donde todavía se están elucidando sus funciones biológicas (Ruggiero y col., 2021).

Diferentes estudios han evidenciado la presencia de estas estructuras en células vivas. Summers y col. (2021) emplearon anticuerpos específicos para visualizar G4s teloméricos en

Stylonychia lemnae y anticuerpos de alta afinidad para G4s de ADN y ARN en células de mamíferos por medio de inmuno-fluorescencia. Recientemente, diseñaron sondas para el estudio *in vivo* de la dinámica molecular de las G4s en tiempo real, utilizando DAOTA-M2, una sonda fluorescente que identifica G4s en células vivas, para estudiar dichas estructuras y sus interacciones con aglutinantes en células epiteliales del osteosarcoma óseo humano (U2OS). Otro ejemplo, es el trabajo de Di-Antonio y col. (2020) con la sonda fluorescente específica SiR-PyPDS, la cual com-

bina el fluoróforo rojo de silicónrodamina (SiR) con un análogo del ligando G4 piridos-tatina (PyPDS). Estas nuevas metodologías podrían ser de utilidad para estudiar su función y dinámica ante infecciones virales.

En este contexto, la investigación de G4s en virus humanos es una opción muy atractiva de estudio, puesto a que se le ha relacionado con la replicación y la recombinación viral, en la regulación de la virulencia a través de la expresión génica y en pasos claves en el ciclo infectivo que es muy particular de cada virus estudiado.

El objetivo del presente trabajo fue dar a conocer el estado del arte actual de las estructuras G4s en genomas virales, abarcando su identificación, características estructurales intrínsecas, interactores como proteínas virales y celulares, y su implicación en la regulación del ciclo viral.

Procedimiento de búsqueda de información

La búsqueda bibliográfica se realizó en la base de datos PubMed, desarrollada por el Centro Nacional de Información Biotecnológica (NCBI, por sus siglas en inglés: National Center for Biotechnology Information) de los Estados Unidos. La estrategia consistió en el empleo de términos clave en inglés: “estructura y función de las G-cuádruples” (G-quadruplex structural and functions), “G-cuádruples en virus” (G-quadruplex in virus), “actividad antiviral de G-cuádruples” (antiviral activity of G-quadruplex) y “aplicaciones de las G-cuádruples” (applications of G-quadruplex). Se incluyeron tanto artículos originales como revisiones científicas publicadas en los últimos 15 años y algunas referencias clásicas y relevantes en virus, dando mayor énfasis a aquellos trabajos publicados en los últimos 5 años. Posteriormente, se clasificó y revisó la información, destacando en este trabajo sus aspectos estructurales y los estudios actuales en virus de importancia médica, considerándose su función demostrada.

Aspectos estructurales de las G4s

Las G4s fueron propuestas por primera vez por Gellert y col. (1962), quienes publicaron la pri-

mera estructura de un tetrámero planar de G (G-tétradas) formando un gel; posteriormente, Henderson y col. (1987) caracterizaron la estructura completa de una ADN-G4 en los telómeros humanos. Este hallazgo fue el inicio de múltiples investigaciones para identificarlas en el genoma humano (incluyendo promotores de oncogenes), sus funciones biológicas y posibles aplicaciones, debido a que, su localización no es aleatoria; más adelante, los estudios se enfocaron en otros organismos, incluyendo virus. A partir del descubrimiento de G4 en papovirus SV-40 (Tuesuwan y col., 2008), las investigaciones han ido en aumento, asociadas al creciente interés en la elucidación de estas estructuras en genomas virales, la interacción de las G4s con las proteínas del hospedero y su función en células infectadas.

Las G4s son estructuras de ácido nucleico no canónicas que son ubicuas y que pueden formarse en secuencias ricas en G del ADN y ARN. Se conforman por más de dos unidades planas cuadradas, denominadas G-tétradas, que están apiladas una sobre otra. Cada tétrada se forma con cuatro G que se mantienen en una disposición plana a través de puentes de hidrógeno de tipo Hoogsteen (Figura 1b) con un catión monovalente central, preferentemente K^+ o Na^+ (Figura 1c); la presencia de dichos iones estabiliza a las G4s. Dependiendo del tamaño del catión, este puede situarse en el mismo plano de la G-tétrada, formando 4 enlaces covalentes coordinados con los átomos de oxígeno de las G4s (en el caso del Na^+ , Figura 1c) u 8 enlaces con el K^+ , localizándose entre dos tétradas en un arreglo bipiramidal anti prismático (Pont y González-García, 2022).

Las G4s se forman a partir de secuencias con el motivo $G_{2-5}N_{L1}G_{2-5}N_{L2}G_{2-5}N_{L3}G_{2-5}$, de las que de 2 G a 5 G son separadas por horquillas (en inglés, *loops*) de hasta 7 nucleótidos mixtos (Puig-Lombardi y Londoño-Vallejo, 2020). Sin embargo, esta definición ha sido ampliada para integrar G4s con imperfecciones, como lo son protuberancias (*bulges*) y apareamientos

erróneos (*mismatches*), que resultan de la presencia de bases distintas a la G en una o más G-tétradas, diferenciándose del motivo G4 canónico (Das y col., 2021). La existencia de G4s atípicas ha sido validada mediante experimentos *in vitro* e *in vivo* y actualmente se consideran en la identificación *in silico* con programas bioinformáticos (Puig-Lombardi y Londoño-Vallejo, 2020).

Las estructuras G4s pueden adoptar múltiples conformaciones en los ácidos nucleicos (Pont y González-García, 2022). Al ser polimórficas, su topología se basa en el tipo de *loop*, la orientación y el número de hebras. En este contexto, se clasifican en G4s intramoleculares o intermoleculares. El primer tipo se forma a partir de una hebra y el segundo tipo contiene más de dos hebras que pueden ser G4s bimoleculares (dos hebras ricas en G) o tetramoleculares (cuatro hebras) (Figura 2). De acuerdo con la orientación de las hebras pueden adoptar conformaciones de tipo: paralela, antiparalela o mixta (Figura 2). En las G4s paralelas, todas las hebras están orientadas en la misma dirección (4 + 0) mientras que, en las conformaciones antiparalelas, la orientación es opuesta para la mitad del total de las hebras (2 + 2). Por su parte, las G4s mixtas o híbridas tienen una hebra en dirección opuesta a las tres restantes (3 + 1) (Biver, 2022). De igual manera, estas estructuras se conectan por diferentes tipos de *loops*; el tipo hélice conecta las hebras paralelas, la lateral puede conectar hebras antiparalelas adyacentes y la diagonal une hebras antiparalelas a través del núcleo de la G-tétrada.

En el caso de las G4s de ARN, son estructuras mucho más estables termodinámicamente en comparación con las de ADN (Fay y col., 2017). La presencia del grupo 2'-hidroxilo en la ribosa del ARN posibilita más interacciones intramoleculares dentro de la misma molécula, formándose enlaces de hidrógeno extras, favoreciendo así a la hidratación molecular y a su estabilidad (Caterino y Paeschke, 2022). Estas mismas propiedades biofísicas promueven que las G4s sean menos polimór-

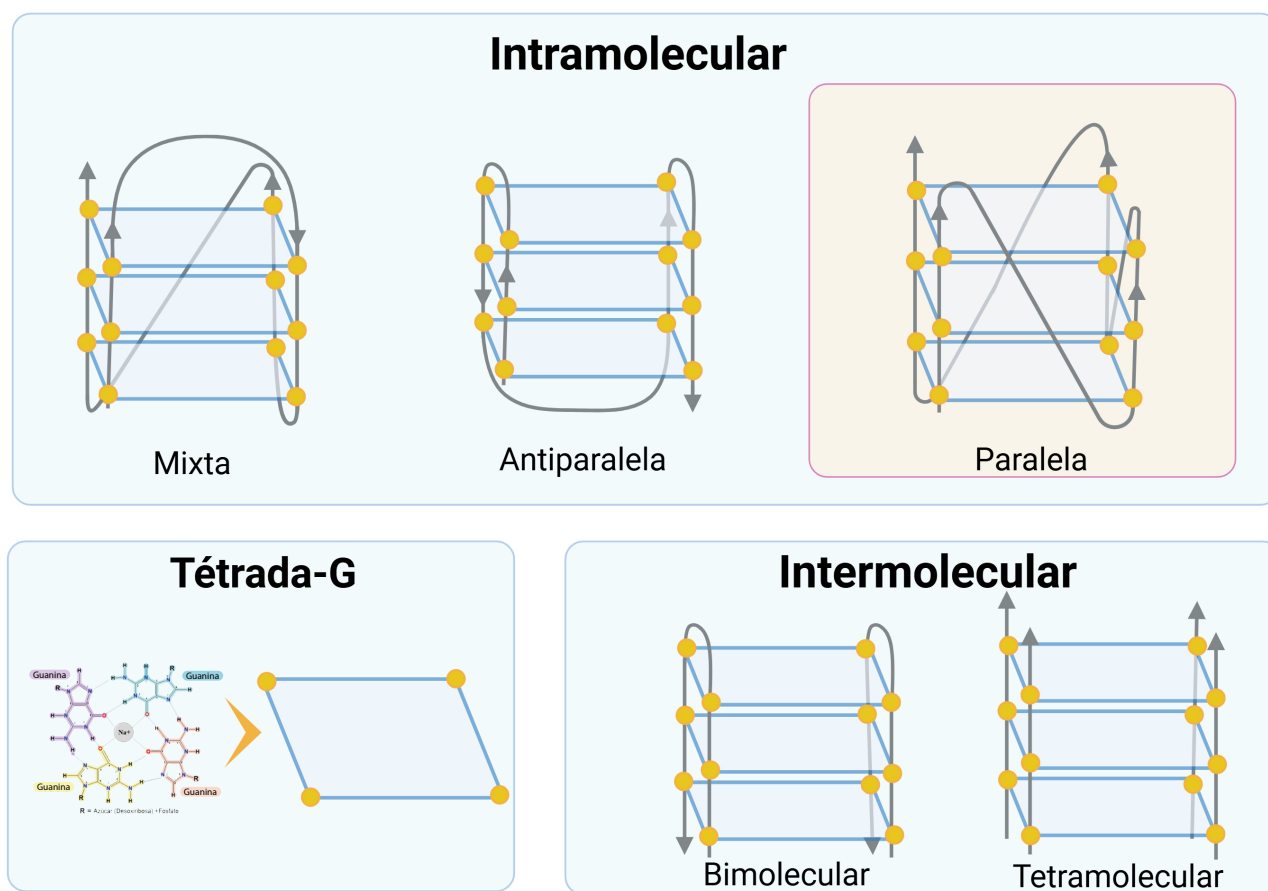
ficas en el ARN. Se considera que la conformación G4 paralela es la más predominante y se debe a la conformación *anti* (Figura 2) de los enlaces glicosídicos en los ribonucleótidos del ARN (Lyu y col., 2021).

La formación de estas estructuras depende de la composición de los nucleótidos de las hebras y de otros factores externos como la fuerza iónica o la temperatura. Es importante señalar que, a la hora de evaluar el potencial de la formación de las G4s y sus posibles funciones, es necesario tener en cuenta sus propiedades termodinámicas y cinéticas. Ellas pueden interactuar específicamente con proteínas o incluso con ligandos más pequeños, que pueden competir con las proteínas o imitar algunas de sus funciones (Caterino y Paeschke, 2022).

Estructuras G4s en virus

Los virus se pueden clasificar por diferentes características, como la estructura de la cápside, tipo de ácido nucleico y polaridad, presencia de envoltura o tipo de infección. La taxonomía de los virus es dada por el Comité Internacional de Taxonomía de Virus (ICTV) (<https://ictv.global/taxonomy/>) y toma en consideración la clasificación de Baltimore, la cual se basa en el tipo de genoma viral y la ruta por el cual su información genética se transfiere (Ruggiero y Richter, 2020). Se categorizan en 7 grupos o clases; grupo 1: ADN bicatenario (ADNbc); grupo 2: ADN monocatenario (ADNmc); grupo 3: ARN bicatenario (ARNbc); grupo 4: ARN monocatenario positivo (ARNmc⁺); grupo 5: ARN monocatenario negativo (ARNmc⁻); grupo 6: ARNmc retrotranscrito (ARNmcRT) y grupo 7: ADNbc retrotranscrito (ADNbcRT) (Koonin y col., 2021).

Se ha descrito la presencia de G4s en la mayoría de los grupos de Baltimore, evidenciando que son una característica de cada familia viral (Lavezzo y col., 2018). Los primeros estudios identificaron G4s en genomas virales de importancia médica mediante programas bioinformáticos, seguidos de validaciones *in vitro*. Sin embargo, pocos trabajos han



■ Figura 2. Representaciones topológicas de una estructura de ADN G-cuádruple.
Figure 2. Topologic representations of a G-quadruplex DNA structure.

confirmado experimentalmente las G4s predichas en virus humanos y su función biológica. Revisiones recientes destacan algunas interacciones entre las G4s y sus funciones en virus (Lavezzo y col., 2018; Abiri y col., 2021; Zareie y col., 2024).

La alta densidad y ubicación de las G4s en los genomas virales sugieren un papel clave en la replicación, recombinación, regulación de la virulencia y expresión génica (Abiri y col., 2021; Zareie y col., 2024). Por ejemplo, en el virus del herpes simple 1 (VHS-1), su genoma rico en Guanina-Citosina (GC) contiene secuencias repetidas que forman G4s estables, favoreciendo la replicación del ADN viral (Frasson y col., 2019). En el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1), el promotor LTR presenta una región rica en G

conservadas en la región U3, generando G4s funcionales que regulan la replicación y transcripción viral. Debido a su relevancia, las G4 son consideradas blancos terapéuticos en virus de ADN y ARN como Zika, Virus de la hepatitis B (VHB), Ébola, Herpesvirus, SARS-CoV-2 y Nipah (Ruggiero y Richter, 2020). A continuación, se presentan ejemplos de su caracterización en virus patógenos humanos, clasificados según su composición genómica.

G4s en virus de ADN

Entre los virus ADNbc, la familia Herpesviridae presenta una alta frecuencia de motivos G4s en regiones reguladoras y repetidas del genoma (Ruggiero y Richter, 2020). Los VHS-1 y VHS-2 son los que presentan una mayor cantidad de G4s detectadas hasta el mo-

mento. Muchas de estas se encuentran en los genes de expresión inmediata temprana (IEGs, por sus siglas en inglés: Immediate Early Gene), sugiriendo que actúan como moduladores de la transcripción a nivel del promotor (Frasson y col., 2019). Por su parte, se han identificado 36 motivos G4s dispersos en todo el genoma de los citomegalovirus, 20 de ellos entre los genes inmediatos, tempranos y tardíos. Estos, en su mayoría, adoptando una conformación G4 paralela y actuando en el control de la expresión génica viral, por lo que se especula que participan en el establecimiento de la infección latente en esos virus (Ravichandran y col., 2018).

También, se ha demostrado la presencia de estructuras G4s conservadas en muchas de las especies de la familia Adenoviridae, pero con mayor porcentaje en cepas que infectan al humano. Cabe destacar, el papel de estos virus en la biotecnología roja (centrada en la medicina y salud humana), por su papel como vectores de transferencia en terapia génica. La caracterización funcional de dichas estructuras evidenció la presencia de 15 G4s conservadas en varias cepas de adenovirus, las cuales están situadas en genes esenciales (E1B, E2B, L3, entre otros) para su ciclo infectivo (Bohállová y col., 2021). La estabilización de los motivos G4s en estos virus permiten la producción de viriones (Majee y col., 2020). Varios estudios apoyan firmemente la existencia de estructuras G4s en el genoma de los adenovirus humanos (HAdV) que afectan a la multiplicación del virus y plantean que dichas estructuras pueden influir en la eficacia de los vectores de liberación del gen o incluso en el ciclo de vida de los HAdV (Majee y col., 2020).

En los papilomavirus humanos, se ha detectado la presencia de G4s en solo 8 genotipos, 2 de ellos son de alto riesgo oncogénico. Estas estructuras se encontraron en la región larga de control (LCR, por sus siglas en inglés: Long Control Region) de los virus del papiloma humano (VPH) 52 y 58 (Marušič y Plavec, 2019), en el gen L1 de VPH 57, en el

gen E1 de los VPH 32 y 42, y en el gen E4/E2 de los VPH 3, 9 y 25; su posición sugiere que la formación de estas estructuras en el genoma viral está relacionada con la transcripción y pueden ser zonas de interés para el diseño de antivirales (Tlučková y col., 2013). Por su parte, Marušič y col. (2017) evidenciaron el potencial de 8 secuencias ricas en G en los genomas de los VPH de alto riesgo 16, 18, 52 y 58. También indicaron la formación de una G4 inestable en L2 de VPH 16, debido a una alta cantidad de polimorfismos estructurales que favorecen la competencia con la formación de horquillas. Además, determinaron que las G4s de los VPH 52 y 58 eran las más estables.

Existe poca información de los virus de ADNmc; sin embargo, se reportó la existencia de G4s en virus adenoasociados y las han relacionado con nucleofosmina, una proteína encargada de la estabilidad del genoma, reparación y replicación del ADN. En dicho contexto, se reportó que su interacción con esta podría resultar en la inhibición de la replicación del ADN viral y hasta celular (Satkunanthan y col., 2017).

El VHB es el único virus humano perteneciente al grupo de ADNbcRT que presenta estructuras G4s en su genoma. Se identificó una G4 conservada tipo mixta en el promotor preS2 del gen S, y se observó que la estabilización de esta, mediante ligandos, incrementa la transcripción viral, lo que resultó en una mayor expresión del antígeno de superficie (HBsAg) del virus de la hepatitis B y en una mayor secreción de viriones (Biswas y col., 2017). También, se han identificado estructuras G4s en el promotor preC del VHB mediante ensayos biofísicos y experimentos *in vitro* en células HepG2 infectadas con este virus, reportándose un efecto inhibitorio en la replicación viral. Dicha región promotora es esencial para la transcripción del gen C y la posterior traducción de proteínas de la nucleocápside (Meier-Stephenson y col., 2021). En la Tabla 1, se presentan algunas G4s reportadas de distintos virus de ADN.

■ Tabla 1. Motivos G4s predichos y/o validados experimentalmente en algunos virus de ADN de importancia médica.
Table 1. Predicted and/or experimentally validated G4s motifs in some medically important DNA viruses.

Familia	Genoma	Virus	G4s-P ¹	Región génica	G4s-V ²	Función	Estructura	Ref.
Herpesviridae	ADNbc 152 Kb	VHS-1	21	Genes tempranos inmediatos	21	Ajustan la actividad de los promotores IEGs	G4s paralelas y mixtas, de hasta 5 islas de 3 o 4 guaninas	Frasson y col. (2019)
	ADNbc 154 Kb	VHS-2	318	Genes tempranos y tardíos	5*	Representan el mimetismo del virus de los elementos reguladores del huésped. Participan en la regulación de genes tempranos inmediatos	G4s atípicas de 3 a 5 G en cada isla	Biswas y col. (2017)
			12	Genes tempranos inmediatos	12	Ajustan la actividad de los promotores IEGs	G4s paralelas y mixtas, de hasta 5 islas de 3 G	Frasson y col. (2019)
	ADNbc 124 Kb	VZV	6	Genes tempranos inmediatos	6	Influyen en la transcripción	G4 paralelas y mixtas de hasta 5 islas de 2 a 4 G	Frasson y col. (2019)
	ADNbc 172 Kb	EBV	31	ORF de ARNm de EBNA1	1	Responsable de la regulación que actúa en cis de la traducción del ARNm viral. Impiden la actividad ribosomal durante la elongación en la traducción	G4s intramoleculares paralelas	Dinh y col. (2023)
Papillomavirus	ADNbc ~ 8Kb	VPH 52	n.d	LCR	1	n.d	G4s de 5 tétradas ricas en guanina con bucles tipo V. ID PDB: 5O4D.	Marušič y Plavec (2017)
Hepadnaviridae	Parcial ADNbc ~ 3.2 Kb	VHB	n.d	Gen presS2/S	1	Regula la transcripción	G4s mixtas con tétradas de 3 G	Biswas y col. (2017)

Continúa...

Adenoviridae	ADNbc 35.341 Kb	HAdV	n.d	E1B, gen estructural hexon, VII, E2B	15	Presentan un papel regulador en las funciones del virión	n.d	Majee y col. (2020)
--------------	--------------------	------	-----	---	----	--	-----	---------------------------

¹G4s-P: Motivos G4s predichos por softwares bioinformáticos.

²G4s-V: Estructuras G4s validadas experimentalmente.

n.d: no determinado.

*Seleccionadas de manera aleatoria.

G4s en virus de ARN

Se ha reportado una mayor cantidad de motivos de G4s en virus de ARNmc de hebra positiva y negativa (Fay y col., 2017). Sin embargo, en los virus de ARNbc no hay información reportada y en los virus de ARNmcRT son pocas las G4s descritas (Ruggiero y Richter, 2020; Abiri y col., 2021).

Entre los virus ARNmc- se ha detectado una G4 en el gen L del virus del ébola. Este gen codifica para la ARN polimerasa dependiente del ARN viral, responsable de la replicación y transcripción; la estabilización de esta G4 por medio de ligandos puede disminuir la actividad de la polimerasa e inhibir la replicación viral (Wang y col., 2016b). En el virus de la influenza H1N1 también se ha detectado, con mayor frecuencia, posibles secuencias formadoras de G4 (SFG4) en el segmento NP del genoma viral. Dicho gen codifica una nucleoproteína que se encarga de la replicación viral y, por lo tanto, la formación de esta G4 podría ser una posible diana molecular (Brázda y col., 2023).

Existe una gran variedad de virus de ARNmc⁺ en los que se ha reportado la presencia de G4s, pertenecientes a familias como *Flaviviridae* y *Coronaviridae* (Lavezzo y col., 2018; Ji y col., 2021; Cui y Zhang, 2020). En la familia *Flaviviridae*, se descubrieron 4 G4s paralelas en el genoma del virus del Zika, 2 se localizaron en la región codificante del gen NS5, y las otras 2, en los genes NS2 y NS4B, dichos datos implican a estas estructuras en la patogénesis del virus (Gemmill y col., 2024). En VHC se identificaron 6 SFG4, siendo la más estable una G4 en el gen de la proteína C

o de la cápside. Un estudio *in vivo* reveló que el derivado de piridostatina (PDP), un ligando G4, puede estabilizar esta G4 e inhibir la replicación intracelular y la traducción (Wang y col., 2016a). Otro estudio demostró que la unión de la proteína celular, nucleolina, con esta estructura G4 puede frenar la replicación viral. Ambos, actuando como un posible mecanismo de inmunidad antiviral (Bian y col., 2019).

En los *Coronaviridae*, se han detectado G4s en tres de los virus más patógenos en humanos, raros y altamente contagiosos de dicha familia, responsables de emergencias sanitarias a nivel mundial. En el virus SARS-CoV se identificó que el subdominio SUD-M de la proteína no estructural multidominio 3 (Nsp3) interacciona con una G4 y este es esencial para su actividad de replicación/transcripción. También, el mismo subdominio, se ha encontrado en el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (Mers-CoV) (Kusov y col., 2015). Por medio de un análisis *in silico*, se elucidaron G4s en la región codificante de la proteína S en 5 coronavirus, incluyendo al SARS-CoV, SARS-CoV-2 y MERS-CoV (Cui y Zhang, 2020). En el SARS-CoV-2 se identificaron 25 (Ji y col., 2021).

Aunque no hay trabajos que describan la existencia G4 en virus de ARNbc, Lavezzo y col. (2018) mencionaron que, en los virus de ese grupo pudieron determinar pocas SFG4 potenciales, sin embargo, todas ellas se encontraban altamente conservadas, sugiriendo un potencial interés biológico. Bohálová y col. (2021) reportaron que los virus responsables de enfermedades agudas, como el rotavirus,

un virus que pertenece a este grupo, presenta frecuencias muy bajas de motivos de G4s (0.68 por 1000 nt).

El VIH, agente etiológico del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) pertenece al grupo de los virus ARNmcRT. En el genoma de este virus, se han reportado secuencias que pueden formar G4s en la región gag, la cual codifica para formar sus proteínas estructurales del virus (Piekna-Przybylska y col., 2014). Además, se han encontrado múltiples G4s en la región U3, situada en el extremo 5' de la forma proviral del VIH-1, superpuestas con los tres sitios de unión de Sp1 del promotor viral, en las formas de ARN y ADNmc. Ello sugiere que, cuando ocurre la infección viral, las G4s se pliegan en el genoma del ARN como en el promotor del provirus del VIH-1 y tienen un papel importante en la regulación del virus (Piekna-Przybylska y col., 2014; Amrane y col., 2022). Diversas G4s han sido localizadas en el promotor LTR proviral, en esta región se pueden formar 3 estructuras superpuestas: LTR-II, LTR III y LTR-IV. La región LTR III puede formar G4s híbridas con una conformación cuádruplex-dúplex y la región LTR-IV presenta una G4 paralela en el final 3'. La estabilización de la primera G4 suprime la transcripción viral, y la segunda, realiza todo lo contrario, es decir, incrementa la actividad transcripcional (De-Nicola y col., 2016; Butovskaya y col., 2018). En la Tabla 2, se presenta información de algunas G4s de virus de ARN.

La participación de las estructuras G4s en procesos virales esenciales, las vuelve de interés como blancos moleculares para el diseño de antivirales. Se han estudiado diversos ligandos, particularmente moléculas de bajo peso molecular, de naturaleza predominantemente aromática y planar, lo que les confiere que puedan intercalarse o apilarse sobre las tétradas de G de las G4s (Abiri y col., 2021). El mecanismo de acción más estudiado es la estabilización de estas estructuras, impidiendo que proteínas celulares actúen sobre las G4s e interfiriendo así procesos como la replicación, transcripción de genes o traducción

de proteínas virales. En otras palabras, se "bloquea" la estructura y se impide que enzimas celulares esenciales para la replicación viral, como las helicasas (p. ej., DHX36, DHX9, FANCI, PIF1) y polimerasas (tanto de ADN como de ARN), la desenrollen. Sin embargo, también se propone el empleo de ligandos para revertir la estructura G4 a una forma monocatenaria y regular negativamente la persistencia viral (Zareie y col., 2024).

Entre los ligandos de estructuras de G4s más investigados por su potencial actividad antiviral se encuentran: 1) las porfirinas y sus derivados, como TMPyP4 y N-metil mesoporfirina IX (NMM), que se han evaluado frente a una amplia gama de virus, como el de la viruela símica (MPXV), el virus Zika, el SARS-CoV-2, VHS-1 y VIH, no obstante, es importante señalar que, algunas porfirinas también han sido propuestas como compuestos con potencial carcinogénico; 2) compuestos de bisquinolinio, como PhenDC3, que han demostrado eficacia contra el virus de Epstein-Barr (VEB), el de la hepatitis B (VHB), el citomegalovirus humano (HCMV) y el VPH; 3) las acridinas, entre las que destaca BRACO-19, ligando que ha demostrado capacidad para regular la expresión viral por sí solo en diversos patógenos, como el VIH-1, MPXV, SARS-CoV-2 y VPH; 4) PDS y sus derivados, que han sido activos contra virus como el VPH, HCMV, VIH y SARS-CoV-2 (Ruggiero y col., 2021; Zareie y col., 2024).

Un desafío crítico actual, en el desarrollo de estas terapias, es la selectividad. En dicho contexto, se están explorando estrategias terapéuticas alternativas y más selectivas en algunos virus para evitar los efectos fuera de diana (por sus siglas en inglés: *off-target effects*), como la unión inespecífica a los G4s del hospedero que podría desencadenar efectos adversos (p. ej., citotoxicidad). Entre estas estrategias se incluyen el diseño de oligonucleótidos antisentido, la estabilización de G4 mediada por el sistema CRISPR-Cas9, el empleo de ARN de interferencia (ARNi) y el desarrollo de aptámeros (Zareie y col., 2024).

■ Tabla 2. Motivos G4s predichos y/o validados experimentalmente en algunos virus de ARN de importancia médica.
Table 2. Predicted and/or experimentally validated G4s motifs in some medically important RNA viruses.

Familia	Genoma	Virus	G4s-P ¹	Región génica	G4s-V ²	Función	Estructura	Ref.
Retroviridae	ARNmc+ 9.75 Kb	VIH-1	12	LTR U3	2	Actúa como un elemento represor en la activación transcripcional	G4s paralelas intramoleculares de 3 islas con al menos 3 G	De-Nicola y col. (2016)
			10	LTR Sp1, región Env/Rev y región tat	8	Actúan como elementos silenciadores para regular la transcripción viral	G4s de 3 islas que contienen, al menos, 3 G o G4s que, a parte, contienen una isla de 2 G	Amrane y col. (2022)
Flaviviridae	ARNmc+ 9.6 Kb	VHC	6	UTR del extremo 3' del ARN (-)	1	Participan en la replicación viral y en la síntesis de ARN.	n.d	Wang y col. (2016a)
	ARNmc+ 10.49 Kb	ZikV	64-78	prM, E, NS1, NS3, NS5 y UTR del extremo 3'	4	Inhiben la replicación viral	G4s paralelas	Gemmill y col. (2024)
Coronaviridae	ARNbm+ 29.9 Kb	SARS-Cov-2	25	ORF1 ab, spike (S), ORF3a, membrana (M), nucleocápside (N) gen	2	Inhibe la elongación en la traducción y podría desempeñar un papel fundamental en la replicación, ensamblaje y modulación de la respuesta inmune.	G4s paralelas con tétradas de 2 G consecutiva	Ji y col. (2021)
Paramyxoviridae	ARNmc- 18.2 Kb	Nipah	43	Genes G y L	2	Tienen potencial para la replicación viral, ya que podrían regular la maquinaria de transcripción viral. Implicación directa en la traducción	G4s con tétradas de 2 G consecutivas	Majee y col. (2020)
Orthomyxoviridae	ARNmc- 13.3 Kb	H1N1	571	Segmentos NP, NA, PB2, M y HA	5	Regulan la replicación viral	n.d	Brázda y col. (2023)

¹G4s-P: Motivos G4s predichos por softwares bioinformáticos.
²G4s-V: Estructuras G4s validadas experimentalmente.
n.d: no determinado.

CONCLUSIONES

El estudio de las estructuras G4s en virus representa un campo de investigación en constante crecimiento, con un enorme potencial en biomedicina. Comprender su biología estructural y funcional no solo permite desentrañar los mecanismos que regulan procesos clave en el ciclo infectivo de los virus, sino que también abre la puerta al desarrollo de nuevas aplicaciones en la virología. Se han propuesto con un doble propósito, ya sea como dianas terapéuticas para el desarrollo de nuevos tratamientos o como herramientas biotecnológicas en sistemas de diagnóstico de enfermedades y administración de fármacos. Así, estas fascinantes estructuras no canónicas de ácido nu-

cleico están redefiniendo la manera en que se entiende al ADN o ARN en la virología moderna.

AGRADECIMIENTOS

Al proyecto Ciencia de frontera CF-2023-I-600 “Evidenciando G-cuádruples en el virus del papiloma humano tipo 16: Una nueva visión estructural de su ADN como blanco terapéutico”, el cual es financiado por SECIHTI, antes CONAHCYT.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declararon no tener conflictos de intereses de ningún tipo.

REFERENCIAS

- Abiri, A., Lavigne, M., Rezaei, M., Nikzad, S., Zare, P., Mergny, J. L., & Rahimi, H. R. (2021). Unlocking G-Quadruplexes as Antiviral Targets. *Pharmacological Reviews*, 73(3), 897-923. <https://doi.org/10.1124/PHARMREV.120.000230>
- Amrane, S., Jaubert, C., Bedrat, A., Rundstadler, T., Recordon-Pinson, P., Aknin, C., Guédin, A., De-Rache, A., Bartolucci, L., Diene, I., Lemoine, F., Gascuel, O., Pratviel, G., Mergny, J. L., & Andreola, M. L. (2022). Deciphering RNA G-quadruplex function during the early steps of HIV-1 infection. *Nucleic Acids Research*, 50(21), 12328-12343. <https://doi.org/10.1093/NAR/GKAC1030>
- Artusi, S., Ruggiero, E., Nadai, M., Tosoni, B., Perro-ne, R., Ferino, A., Zanin, I., Xodo, L., Flamand, L., & Richter, S. N. (2021). Antiviral activity of the g-quadruplex ligand tmpyp4 against herpes simplex virus-1. *Viruses*, 13(2). <https://doi.org/10.3390/V13020196>
- Bian, W. X., Xie, Y., Wang, X. N., Xu, G. H., Fu, B. S., Li, S., Long, G., Zhou, X., & Zhang, X. L. (2019). Binding of cellular nucleolin with the viral core RNA G-quadruplex structure suppresses HCV replication. *Nucleic Acids Research*, 47(1), 56-68. <https://doi.org/10.1093/NAR/GKY1177>
- Biswas, B., Kandpal, M., & Vivekanandan, P. (2017). A G-quadruplex motif in an envelope gene promoter regulates transcription and virion secretion in HBV genotype B. *Nucleic Acids Research*, 45(19), 11268-11280. <https://doi.org/10.1093/NAR/GKX823>
- Biver, T. (2022). Discriminating between Parallel, Anti-Parallel and Hybrid G-Quadruplexes: Mechanistic Details on Their Binding to Small Molecules. *Molecules*, 27(13). <https://doi.org/10.3390/MOLECULES27134165>
- Bohálová, N., Cantara, A., Bartas, M., Kaura, P., Štastný, J., Pečinka, P., Fojta, M., Mergny, J. L., & Brázda, V. (2021). Analyses of viral genomes for G-quadruplex forming sequences reveal their correlation with the type of infection. *Biochimie*, 186, 13-27. <https://doi.org/10.1016/J.BIOCHI.2021.03.017>
- Brázda, V., Valková, N., Dobrovolná, M., & Mergny, J. L. (2023). Abundance of G-Quadruplex Forming Sequences in the Hepatitis Delta Virus Genomes. *ACS Omega*, 9(3), 4096-4101. <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c09288>
- Butovskaya, E., Heddi, B., Bakalar, B., Richter, S. N., & Phan, A. T. (2018). Major G-Quadruplex Form of HIV-1 LTR Reveals a (3 + 1) Folding Topology Containing a Stem-Loop. *Journal of the American Chemical Society*, 140(42), 13654-13662. <https://doi.org/10.1021/jacs.8b05332>
- Caterino, M. & Paeschke, K. (2022). Action and function of helicases on RNA G-quadruplexes. *Methods (San Diego, Calif.)*, 204, 110-125. <https://doi.org/10.1016/J.YMETH.2021.09.003>

- Cui, H. & Zhang, L. (2020). G-Quadruplexes Are Present in Human Coronaviruses Including SARS-CoV-2. *Frontiers in Microbiology*, 11. <https://doi.org/10.3389/FMICB.2020.567317>
- Das, P., Winnerdy, F. R., Maity, A., Mechulam, Y., & Phan, A. T. (2021). A novel minimal motif for left-handed G-quadruplex formation. *Chemical Communications*, 57(20), 2527-2530. <https://doi.org/10.1039/D0CC08146A>
- Datta, A., Pollock, K. J., Kormuth, K. A., & Brosh, R. M. (2021). G-Quadruplex Assembly by Ribosomal DNA: Emerging Roles in Disease Pathogenesis and Cancer Biology. *Cytogenetic and Genome Research*, 161(6-7), 285-296. <https://doi.org/10.1159/000516394>
- De-Nicola, B., Lech, C. J., Heddi, B., Regmi, S., Frasson, I., Perrone, R., Richter, S. N., & Phan, A. T. (2016). Structure and possible function of a G-quadruplex in the long terminal repeat of the proviral HIV-1 genome. *Nucleic Acids Research*, 44(13), 6442-6451. <https://doi.org/10.1093/NAR/GKW432>
- Debbarma, S. & Acharya, P. C. (2022). Targeting G-Quadruplex DNA for Cancer Chemotherapy. *Current Drug Discovery Technologies*, 19(3). <https://doi.org/10.2174/1570163819666220214115408>
- Di-Antonio, M., Ponjavic, A., Radzevičius, A., Ranasinghe, R. T., Catalano, M., Zhang, X., Shen, J., Needham, L. M., Lee, S. F., Klenerman, D., & Balasubramanian, S. (2020). Single-molecule visualization of DNA G-quadruplex formation in live cells. *Nature Chemistry*, 12(9), 832-837. <https://doi.org/10.1038/S41557-020-0506-4>
- Dinh, V. T., Loaëc, N., Quillévéré, A., Le-Sénéchal, R., Keruzoré, M., Martins, R. P., Granzhan, A., & Blondel, M. (2023). The hide-and-seek game of the oncogenic Epstein-Barr virus-encoded EBNA1 protein with the immune system: An RNA G-quadruplex tale. *Biochimie*, 214(Pt A), 57-68. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2023.07.010>
- Edwards, A. M., Baric, R. S., Saphire, E. O., & Ulmer, J. B. (2022). Stopping pandemics before they start: Lessons learned from SARS-CoV-2. *Science*, 375(6585), 1133-1139. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.ABN1900>
- Frasson, I., Nadai, M., & Richter, S. N. (2019). Conserved G-Quadruplexes Regulate the Immediate Early Promoters of Human Alphaherpesviruses. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 24(13). <https://doi.org/10.3390/MOLECULES24132375>
- Fay, M. M., Lyons, S. M., & Ivanov, P. (2017). RNA G-Quadruplexes in Biology: Principles and Molecular Mechanisms. *Journal of molecular biology*, 429(14), 2127-2147. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2017.05.017>
- Gellert, M., Lipsett, M. N., & Davies, D. R. (1962). Helix formation by guanylic acid. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)*, 48(12), 2013-2018. <https://doi.org/10.1073/pnas.48.12.2013>
- Gemmill, D. L., Nelson, C. R., Badmalia, M. D., Pereira, H. S., Kerr, L., Wolfinger, M. T., & Patel, T. R. (2024). The 3' terminal region of Zika virus RNA contains a conserved G-quadruplex and is unfolded by human DDX17. *Biochemistry and Cell Biology*, 102(1), 96-105. <https://doi.org/10.1139/BCB-2023-0036>
- Hargrave, A., Mustafa, A. S., Hanif, A., Tunio, J. H., & Hanif, S. N. M. (2021). Current Status of HIV-1 Vaccines. *Vaccines*, 9(9). <https://doi.org/10.3390/VACCINES9091026>
- Henderson, E., Hardin, C. C., Walk, S. K., Tinoco, I., & Blackburn, E. H. (1987). Telomeric DNA oligonucleotides form novel intramolecular structures containing guanine-guanine base pairs. *Cell*, 51(6), 899-908. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(87\)90577-0](https://doi.org/10.1016/0092-8674(87)90577-0)
- Ji, D., Juhas, M., Tsang, C. M., Kwok, C. K., Li, Y., & Zhang, Y. (2021). Discovery of G-quadruplex-forming sequences in SARS-CoV-2. *Briefings in Bioinformatics*, 22(2), 1150-1160. <https://doi.org/10.1093/BIB/BBAA114>
- Koonin, E. V., Dolja, V. V., & Krupovic, M. (2022). The logic of virus evolution. *Cell Host and Microbe*, 30(7), 917-929. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2022.06.008>
- Kusov, Y., Tan, J., Alvarez, E., Enjuanes, L., & Hilgenfeld, R. (2015). A G-quadruplex-binding macrodomain within the "SARS-unique domain" is essential for the activity of the SARS-coronavirus replication-transcription complex. *Virology*, 484, 313-322. <https://doi.org/10.1016/J.VIROL.2015.06.016>
- Lavezzo, E., Berselli, M., Frasson, I., Perrone, R., Palù, G., Brazzale, A. R., Richter, S. N., & Toppo, S.

- (2018). G-quadruplex forming sequences in the genome of all known human viruses: A comprehensive guide. *PLoS Computational Biology*, 14(12), e1006675. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1006675>
- Lyu, K., Chow, E. Y. C., Mou, X., Chan, T. F., & Kwok, C.K. (2021). RNA G-quadruplexes (rG4s): genomics and biological functions. *Nucleic Acids Research*, 49(10), 5426-5450. <https://doi.org/10.1093/NAR/GKAB187>
- Majee, P., Kumar-Mishra, S., Pandya, N., Shankar, U., Pasadi, S., Muniyappa, K., Nayak, D., & Kumar, A. (2020). Identification and characterization of two conserved G-quadruplex forming motifs in the Nipah virus genome and their interaction with G-quadruplex specific ligands. *Scientific Reports* 10(1), 1-12. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58406-8>
- Marušič, M., Hošnjak, L., Krafčikova, P., Poljak, M., Viglasky, V., & Plavec, J. (2017). The effect of single nucleotide polymorphisms in G-rich regions of high-risk human papillomaviruses on structural diversity of DNA. *Biochimica et Biophysica Acta. General Subjects*, 1861(5 Pt B), 1229-1236. <https://doi.org/10.1016/J.BBAGEN.2016.11.007>
- Marušič, M. & Plavec, J. (2019). Towards understanding of polymorphism of the g-rich region of human papillomavirus type 52. *Molecules*, 24(7). <https://doi.org/10.3390/MOLECULES24071294>
- Meier-Stephenson, V., Badmalia, M. D., Mrozowich, T., Lau, K. C. K., Schultz, S. K., Gemmill, D. L., Osioy, C., van Marle, G., Coffin, C. S., & Patel, T. R. (2021). Identification and characterization of a G-quadruplex structure in the pre-core promoter region of hepatitis B virus covalently closed circular DNA. *The Journal of Biological Chemistry*, 296. <https://doi.org/10.1016/J.JBC.2021.100589>
- Pont, I. & González-García, J. (2022). Beyond the double helix: Structure of DNA G-quadruplexes. *Metode Science Studies Journal*, (12), 6-13. <https://doi.org/10.7203/metode.12.16505>
- Piekna-Przybylska, D., Sullivan, M. A., Sharma, G., & Bambara, R. A. (2014). U3 region in the HIV-1 genome adopts a G-quadruplex structure in its RNA and DNA sequence. *Biochemistry*, 53(16), 2581-2593. <https://doi.org/10.1021/BI4016692>
- Puig-Lombardi, E. & Londoño-Vallejo, A. (2020). A guide to computational methods for G-quadruplex prediction. *Nucleic Acids Research*, 48(1), 1-15. <https://doi.org/10.1093/NAR/GKZ1097>
- Ravichandran, S., Kim, Y. E., Bansal, V., Ghosh, A., Hur, J., Subramani, V. K., Pradhan, S., Lee, M. K., Kim, K. K., & Ahn, J. H. (2018). Genome-wide analysis of regulatory G-quadruplexes affecting gene expression in human cytomegalovirus. *PLoS Pathogens*, 14(9). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PPAT.1007334>
- Ruggiero, E. & Richter, S. N. (2020). Viral G-quadruplexes: New frontiers in virus pathogenesis and antiviral therapy. *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, 54, 101-131. <https://doi.org/10.1016/BS.ARM.2020.04.001>
- Ruggiero, E., Zanin, I., Terreri, M., & Richter, S. N. (2021). G-quadruplex targeting in the fight against viruses: An update. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(20). <https://doi.org/10.3390/IJMS222010984>
- Satkunanathan, S., Thorpe, R., & Zhao, Y. (2017). The function of DNA binding protein nucleophosmin in AAV replication. *Virology*, 510, 46-54. <https://doi.org/10.1016/J.VIROL.2017.07.007>
- Sato, K. & Knipscheer, P. (2023). G-quadruplex resolution: From molecular mechanisms to physiological relevance. *DNA Repair*, 130. <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2023.103552>
- Summers, P. A., Lewis, B. W., Gonzalez-Garcia, J., Porreca, R. M., Lim, A. H. M., Cadinu, P., Martin-Pintado, N., Mann, D. J., Edel, J. B., Vannier, J. B., Kuimova, M. K., & Vilar, R. (2021). Visualising G-quadruplex DNA dynamics in live cells by fluorescence lifetime imaging microscopy. *Nature Communications*, 12(1), 1-11. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20414-7>
- Teng, F. Y., Jiang, Z. Z., Guo, M., Tan, X. Z., Chen, F., Xi, X. G., & Xu, Y. (2021). G-quadruplex DNA: a novel target for drug design. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 78(19-20), 6557-6583. <https://doi.org/10.1007/S00018-021-03921-8>
- Tlučková, K., Marušič, M., Tóthová, P., Bauer, L., Šket, P., Plavec, J., & Viglasky, V. (2013). Human papillomavirus G-quadruplexes. *Biochemistry*, 52(41), 7207-7216. <https://doi.org/10.1021/BI400897G>

- Tuesuwan, B., Kern, J. T., Thomas, P. W., Rodriguez, M., Li, J., David, W. M., & Kerwin, S. M. (2008). Simian virus 40 large T-antigen G-quadruplex DNA helicase inhibition by G-quadruplex DNA-interactive agents. *Biochemistry*, 47(7), 1896-1909. <https://doi.org/10.1021/BI701747D>
- Wang, S. R., Min, Y. Q., Wang, J. Q., Liu, C. X., Fu, B. S., Wu, F., Wu, L. Y., Qiao, Z. X., Song, Y. Y., Xu, G. H., Wu, Z. G., Huang, G., Peng, N. F., Huang, R., Mao, W. X., Peng, S., Chen, Y. Q., Zhu, Y., Tian, T., ..., & Zhou, X. (2016a). A highly conserved G-rich consensus sequence in hepatitis C virus core gene represents a new anti-hepatitis C target. *Science Advances*, 2(4), e1501535. <https://doi.org/10.1126/SCIADV.1501535>
- Wang, S. R., Zhang, Q. Y., Wang, J. Q., Ge, X. Y., Song, Y. Y., Wang, Y. F., Li, X. D., Fu, B. S., Xu, G. H., Shu, B., Gong, P., Zhang, B., Tian, T., & Zhou, X. (2016b). Chemical Targeting of a G-Quadruplex RNA in the Ebola Virus L Gene. *Cell Chemical Biology*, 23(9), 1113-1122. <https://doi.org/10.1016/J.CHEMBIOL.2016.07.019>
- Yan, M. P., Wee, C. E., Yen, K. P., Stevens, A., & Wai, L. K. (2023). G-quadruplex ligands as therapeutic agents against cancer, neurological disorders and viral infections. *Future Medicinal Chemistry*, 15(21), 1987-2009. <https://doi.org/10.4155/fmc-2023-0202>
- Zareie, A. R., Dabral, P., & Verma, S. C. (2024). G-Quadruplexes in the Regulation of Viral Gene Expressions and Their Impacts on Controlling Infection. *Pathogens*, 13(1). <https://doi.org/10.3390/PATHOGENS13010060>