

Proteínas multiparatópicas de unión a Spike de SARS-CoV-2: inhibidores eficientes y versátiles

miércoles, 27 de julio de 2022 9:00 (15 actas)

Las proteínas de unión de alta afinidad por la glicoproteína de superficie Spike del SARS-CoV-2 pueden tener diversas aplicaciones, desde su uso en dispositivos de diagnóstico hasta su utilización en estrategias terapéuticas. Sin embargo, la afinidad de las proteínas de unión de un solo dominio puede verse altamente comprometida por la aparición de mutaciones espontáneas en su blanco molecular.

Buscando desarrollar moléculas más robustas hemos diseñado un polipéptido termoestable que consta de un dominio de multimerización central, capaz de auto-ensamblarse e incorporar diversas proteínas de unión fusionadas a sus extremos N- y C-terminal. Generamos diferentes construcciones incorporando mini-proteínas y nano-anticuerpos diseñados y reportados en la literatura con capacidad para neutralizar el ingreso de SARS-CoV-2 a la célula hospedadora. El oligómero multiparatópico maximiza la avidéz, inhibiendo la unión de RBD (cepa Wuhan y otras variantes) a ACE2 en concentraciones picomolares en ensayos in vitro y nanomolares bajas en ensayos de infección viral.

El innovador diseño modular permite intercambiar las subunidades de unión a blanco molecular sin comprometer el andamio estructural multimérico. Esto ofrece la posibilidad de actualizar su configuración mediante la incorporación de mini-proteínas o nano-anticuerpos con afinidad por las nuevas variantes de virus que hayan surgido.

Palabras clave

Proteínas de unión a Spike, oligómero, neutralización

Características de la colaboración

Este trabajo se generó a partir de autor/es y coautor/es clave que comenzaron a colaborar a consecuencia de la pandemia

Interinstitucionalidad

No

Interdisciplina

Si

Autor primario: ABREU, Cecilia (Institut Pasteur de Montevideo)

Coautores: ORTEGA, Claudia (Unidad de Proteínas Recombinantes, Institut Pasteur de Montevideo); OLIVERO, Natalia (Laboratorio de Inmunovirología, Institut Pasteur de Montevideo); FEDERICO, Carrión (Laboratorio de Inmunovirología, Institut Pasteur de Montevideo); PRITSCH, Otto (Departamento de Inmunobiología, Facultad de Medicina, Universidad de la República-Laboratorio de Inmunovirología, Institut Pasteur de Montevideo); COMINI, Marcelo (Laboratorio de Biología Redox de Tripanosomátidos - Programa de Tecnología Molecular, Celular y Animal, Institut Pasteur de Montevideo.); PANTANO, Sergio (Laboratorio de Simulaciones Moleculares, - Programa de Tecnología Molecular, Celular y Animal, Institut Pasteur de Montevideo.)

Presentador: ABREU, Cecilia (Institut Pasteur de Montevideo)

Clasificación de la sesión: Eje 7_2 Investigación básica. Presentaciones orales