

Inhibición de MPro y de la replicación de SARS-CoV2 por benzoisotiazolonas

jueves, 28 de julio de 2022 14:45 (15 actas)

Desde la irrupción de la pandemia causada por SARS-CoV-2 se han realizado numerosas investigaciones tendientes a hallar quimioterapias antivirales. En diciembre 2021, la FDA aprobó el uso clínico de Paxlovid-Pfizer (una combinación de nirmatrelvir, un inhibidor de la proteasa principal o MPro de SARS-CoV2, y ritonavir, un inhibidor de la proteasa de VIH) y de Molnupiravir-Merck (ribonucleósido análogo de la citidina). Actualmente, el ensitrelvir-Shionogi, un inhibidor no covalente y no peptídico de la MPro se encuentra en estudios clínicos de fase 3. El Ebselen (2-fenil-1,2-benzoselenazol-3ona, EbSe) ha sido identificado como inhibidor de la MPro y atraviesa estudios clínicos de fase 2 en pacientes con COVID-19. Estos hallazgos destacan a la MPro como un blanco molecular atractivo para el desarrollo de fármacos anti-SARS-CoV2 efectivos y selectivos. Con ese objetivo, nos propusimos evaluar la actividad contra blanco molecular y biológico de una serie benzoisotiazolonas, análogos sulfurados del EbSe. La mayoría de las benzoisotiazolonas (34 de 39) inhibieron de manera marcada a la MPro (>50 % inhibición a 10 μ M), siendo todos sus precursores inactivos. Varios de los hits inhibieron también a la proteasa de papaína de SARS-CoV2. El análisis de relación estructura-actividad combinado con estudios de docking y dinámica molecular dio lugar a una segunda serie de derivados con al menos una molécula que equiparó la potencia del EbSe contra MPro. Excepto por un derivado sulfurado y el EbSe (CC50 < 50 μ M), todos los compuestos presentaron baja citotoxicidad contra células de pulmón (CC50 >100 μ M) y colon (CC50 >50 μ M) humano. Ocho de los compuestos más activos contra MPro (IC50 < 1,5 μ M) inhibieron la replicación viral a concentraciones (EC50 = 10-50 μ M) en el mismo orden de magnitud que distintos fármacos de referencia (Lopinavir, Remdesivir y Cloroquina EC50 = 10-14 μ M) y el EbSe (EC50 = 10 μ M).

*igual contribución

Palabras clave

benzoisotiazolonas, inhibidores de MPro, anti SARS-CoV-2.

Características de la colaboración

Este trabajo se generó a partir de autores y coautores que ya colaboraban antes de la pandemia

Interinstitucionalidad

Si

Interdisciplina

Si

Autores primarios: Dr. MEDEIROS, Andrea (Laboratorio de Biología Redox de Tripanosomátidos, Institut Pasteur de Montevideo/Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina); Dr. FLÓ, Martín (Departamento de Inmunobiología, Facultad de Medicina/Laboratorio de Inmunovirología, Institut Pasteur de Montevideo); Dr. INCERTI, Marcelo (Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química); Dr. RUATTA, Santiago (Laboratorio de Biología Redox de Tripanosomátidos, Institut Pasteur de Montevideo); PERELMUTER, Karen (Unidad de Biología Celular, Institut Pasteur de Montevideo); QUIROGA, Cristina (Laboratorio de Biología Redox de Tripanosomátidos, Institut Pasteur de Montevideo); RODRÍGUEZ, Santiago (Laboratorio de Investigación y Desarrollo de Bioactivos (LIDeB), Universidad de la Plata); GANTNER, Melisa (Laboratorio de Investigación y Desarrollo de

Bioactivos (LIDeB)); LLANOS, Manuel (Laboratorio de Investigación y Desarrollo de Bioactivos (LIDeB),); GAVERNET, Luciana (Laboratorio de Investigación y Desarrollo de Bioactivos (LIDeB),); BONILLA, Mariana (Laboratorio de Biología Redox de Tripanosomátidos, Institut Pasteur de Montevideo); MANTA, Eduardo (Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química); Dr. BOLLATI, Mariela (Unidad de Biología Celular, Institut Pasteur de Montevideo,); Dr. PARK, Soonju (Screening Discovery Platform, Institut Pasteur of Korea); Dr. LEE, Nakyung (Screening Discovery Platform, Institut Pasteur of Korea); Dr. BYUN, Sooyoung (Screening Discovery Platform, Institut Pasteur of Korea); Dr. PARK, Kyuho Paul (Screening Discovery Platform, Institut Pasteur of Korea); Dr. SHUM, David (Screening Discovery Platform, Institut Pasteur of Korea); Dr. LÓPEZ, Gloria (Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química/Laboratorio de Biología Vascular y Desarrollo de Fármacos, Institut Pasteur de Montevideo); Dr. TALEVI, Alan (Laboratorio de Investigación y Desarrollo de Bioactivos (LIDeB),); Dr. COMINI, Marcelo (Laboratorio de Biología Redox de Tripanosomátidos, Institut Pasteur de Montevideo)

Presentador: Dr. MEDEIROS, Andrea (Laboratorio de Biología Redox de Tripanosomátidos, Institut Pasteur de Montevideo/Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina)

Clasificación de la sesión: Posters y Ponencias Virtuales Breves: Sesión II

Clasificación de pistas: .