

Identificación de compuestos químicos que bloqueen la interacción Spike-ACE2

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

La proteína espícula de los coronavirus (*Spike*) es esencial para la adhesión, fusión e ingreso de la partícula viral a la célula huésped. Este mecanismo involucra una interacción de alta afinidad entre el dominio de unión a receptor o RBD de la proteína *Spike* y el dominio extracelular peptidasa de la proteína ACE2 que se expresa en diferentes células de tejidos humanos. La neutralización efectiva de esta interacción por anticuerpos es la base de la acción inmunoproláctica de las vacunas.

En este trabajo nos propusimos identificar compuestos químicos capaces de interferir en el reconocimiento de Spike (de SARS-CoV-2)/ACE2 y caracterizar su citotoxicidad y actividad antiviral.

En primer lugar, mediante una búsqueda bibliográfica se identificaron moléculas reportadas a partir de estudios *in silico* o experimentales como ligandos de *Spike*/ACE2. Luego se procedió a detectar moléculas estructuralmente análogas a éstas en la quimioteca local. Para el primer conjunto de compuestos candidatos se estudió su potencial inhibitorio de la interacción *Spike*/ACE2 mediante técnica de ELISA. Esta primera ronda de cribado resultó en la identificación de varios hits pertenecientes a diferentes familias químicas. Los estudios de cribado se extendieron a los análogos de cada serie de hits, lo cual en algunos casos permitió identificar las funciones o sustituyentes responsables de la inhibición. Para algunos de los hits se pudo confirmar su efecto on-target mediante ensayos con células que expresan ACE2 humana. La gran mayoría de los compuestos presentó una baja citotoxicidad contra células de epitelio pulmonar humano (CC50 >100 µM). Unos pocos hits de la primera tanda de cribado, que también resultaron ser inhibidores de la principal proteasa viral (MPro), mostraron inhibir la infección de células Vero por SARS-CoV-2 (cepa Wuhan).

Las moléculas identificadas pueden servir para el estudio de la interacción ligando/receptor o como andamios para el diseño de derivados con mayor afinidad.

Palabras clave

Spike, ACE2, ELISA, antiviral

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

Si

Interdisciplina

Si

Autores primarios: LORENZELLI, Franca (Institut Pasteur de Montevideo); PERELMUTER, Karen (Institut Pasteur de Montevideo); ABREU, Cecilia (Institut Pasteur de Montevideo); FAGUNDEZ, Catherine (Universidad de la República); Dr. POSADAS, Laura (Universidad de la República); Dr. SERRA, Gloria (Universidad de la República); Dr. ALVAREZ, Guzman (Universidad de la República); VILLAMIL, Valentina (Universidad de la República); Dr. SAIZ, Cecilia (Universidad de la República); Dr. MAHLER, Graciela (Universidad de la República); Dr. COUTO, Marcos (Universidad de la República); Dr. CERECETTO, Hugo (Universidad de la República)

República); Dr. PORCAL, William (Universidad de la República); Dr. BOLLATI-FOGOLÍN, Mariela (Institut Pasteur de Montevideo); Dr. PARK, Soonju (Institut Pasteur Korea); Dr. LEE, Nakyung (Institut Pasteur Korea); Dr. SHUM, David (Institut Pasteur Korea); Dr. COMINI, Marcelo (Institut Pasteur de Montevideo); Dr. LÓPEZ, Virginia (Universidad de la República)

Presentador: LORENZELLI, Franca (Institut Pasteur de Montevideo)

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

Clasificación de pistas: .