

Estudio de propiedades “tipo-fármaco” de moléculas cribadas como potenciales agentes anti-SARS-CoV2

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

Ante la pandemia causada por SARS-CoV-2 nuestro grupo de investigación planteó el cribado fenotípico de compuesto de la Quimioteca del Grupo de Química Orgánica Medicinal y del Área de Radiofarmacia (QGQOMAR) de la Facultad de Ciencias-UdelaR en la búsqueda de nuevos farmacóforos anti-SARS-CoV2. Así, siguiendo criterios químico-médico (máxima inclusión de quimiodiversidad basada en: 1) farmacóforos; 2) grupos funcionales; y 3) potenciales mecanismos de acción), se seleccionó un porcentaje representativo de compuestos de la QGQOMAR y se los evaluó: 1) frente a diferentes biosistemas aislados u organismos enteros relacionados con la patología; 2) por su citotoxicidad frente a células mamíferas HRT-18 (adenocarcinoma colo-rectal, Homo sapiens); 3) en su estabilidad química y biológica.

Los quimiotipos fueron seleccionados por su similitud estructural: con los agentes anti-SARS-CoV-2 cloroquina (i), nitazoxanida (ii); con los inhibidores covalentes de Mpro ebselen (iii), cinanserina (iv); con el inhibidor de CXCR4 (interacción mamífero-virus) AMD3451 (v); con el agente antiviral adamantilamina (vi). También se seleccionaron por mecanismos de acción: liberadores de NO (vii); liberadores de H₂S (viii); inhibidores de proteasas (ix).

De los ensayos biológicos de actividad anti-SARS-CoV-2 surgieron prometedores prototipos (tasa de resultados positivos: 15%, quimiotipos (i) y (vi)). A estos compuestos se los desafió frente a células HRT-18. Esta línea, presenta propiedades de la célula diferenciada del borde en cepillo de las vellosidades intestinales y en las mismas se replican espontáneamente y con alta eficiencia ciertos tipos de coronavirus (coronavirus entérico bovino). Los datos de selectividad muestran que el 80% de los prototipos no posee citotoxicidad inespecífica. Los resultados de estabilidad química (disoluciones acuosas a diferentes pHs) muestran una alta estabilidad de los prototipos. La estabilidad metabólica, estudiada sobre fracciones citosólicas y microsomales de hepatocitos de rata, evidenció que ciertos prototipos muestran inestabilidad. Actualmente, se realizan estudios de HPLC/MS para caracterizar estructuralmente los principales metabolitos in vitro.

Palabras clave

cribado fenotípico, citotoxicidad, estabilidad metabólica

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: CERECETTO, Hugo (UdelaR); Dr. AGUILERA, Elena (UdelaR); Sra. DÁVILA, Belén (UdelaR); Sr. RODRÍGUEZ, Gonzalo (UdelaR); Dr. ROMERO, Ángel (UdelaR); Dr. GARCÍA, Fernanda (UdelaR); Dr. FLÓ, Martín (IPMont); Sr. RUATTA, Santiago (IPMont); Dr. MEDEIROS, Andrea (UdelaR, IPMont); Sra. LORENZELLI, Franca (IPMont); Dr. LÓPEZ, Virginia (UdelaR, IPMont); Dr. SHUM, David (Institut Pasteur Korea); Dr. COMINI, Marcelo (IPMont); Dr. MIRAZO, Santiago (UdelaR); Dr. COUTO, Marcos (UdelaR)

Presentador: CERECETTO, Hugo (UdelaR)

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

Clasificación de pistas: .