

## Campana de descubrimiento de moléculas diana-dirigidas contra SARS-CoV2

miércoles, 27 de julio de 2022 9:30 (15 actas)

La actual pandemia causada por SARS-CoV-2 puso en evidencia la necesidad imperiosa de contar con fármacos antivirales que contribuyan a mitigar las consecuencias fatales de las infecciones respiratorias agudas. El genoma de SARS-CoV-2 codifica para dos proteasas de cisteína (MPro: endopeptidasa con plegamiento tipo quimotripsina, y PLPro: proteasa tipo papaína) que son indispensables para la replicación del virus y/o subvertir la respuesta inmune del huésped.

Este proyecto multi-institucional y -disciplinario tuvo por objetivo la identificación de compuestos con actividad inhibitoria contra MPro y SARS-CoV2 a partir de una quimioteca generada por contribuciones de las instituciones participantes. Se aplicaron las siguientes estrategias de cribado: i) in silico (extendidas a quimiotecas de fármacos) complementada con la validación experimental de los hits y ii) dirigido a inhibidores mecanísticos. Se identificaron 122 hits de MPro ( $IC_{50} \text{ MPro} \leq 25 \mu\text{M}$ ) de un total de 457 moléculas analizadas (tasa de positividad del 29%), los cuales incluyen compuestos pertenecientes a 8 familias diferentes y varios singletons (incluyendo fármacos de reposicionamiento). Los análisis de relación estructura-actividad permitieron identificar los determinantes moleculares responsables de la inhibición enzimática. Ciertos inhibidores mecanísticos de la MPro inhibieron también a la PLPro. La mayoría de los compuestos (77%) presentaron baja citotoxicidad contra células de epitelio pulmonar o intestinal humano ( $CC_{50} > 100\text{-}200 \mu\text{M}$ ).

A la fecha se estudió la actividad anti-viral de 96 de los 122 hits de MPro. De 37 moléculas que afectaron la replicación de SARS-CoV2 (cepa Wuhan) en células de mamífero, 24 de ellas lo lograron a concentraciones comparables o inferiores a las de los fármacos control: Lopinavir, Remdesivir y Cloroquina ( $IC_{50} = 10\text{-}14 \mu\text{M}$ ). Para gran parte de los inhibidores mecanísticos se observó una buena correlación entre inhibición del blanco molecular y actividad anti-viral.

Estos resultados sientan las bases para la optimización bio-guiada de inhibidores de las proteasas de SARS-CoV2.

### Palabras clave

inhibidores, actividad antiviral, proteasas

### 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. FLÓ, Martín (Institut Pasteur de Montevideo); Dr. RUATTA, Santiago (Universidad Nacional del Litoral, Santa Fé, Argentina); Dr. MEDEIROS, Andrea (Universidad de la República); Dr. LÓPEZ, Virginia (Universidad de la República); PERELMUTER, Karen (Institut Pasteur de Montevideo); Dr. INCERTI, Marcelo (Universidad de la República); LORENZELLI, Franca (Institut Pasteur de Montevideo); Dr. SERRA, Gloria (Universidad de la República); Dr. MAHLER, Graciela (Universidad de la República); IRABUENA, Camila (Universidad de la República); Dr. SCARONE, Laura (Universidad de la República); MARCO, Micaela (Universidad de la República); Dr. OTERO, Lucía (Universidad de la República); ROSTÁN, Santiago (Universidad de la República); Dr.

MANTA, Eduardo (Universidad de la República); Dr. ALVAREZ, Guzman (Universidad de la República); AGUILERA, Elena (Universidad de la República); Dr. ROMERO, Ángel (Universidad de la República); MELÍAN GARCÍA, Fernanda (Universidad de la República); COUTO, Marcos (Universidad de la República); Dr. CERECETTO, Hugo (Universidad de la República); Dr. PORCAL, Williams (Universidad de la República); Dr. BONILLA, Mariana (Institut Pasteur de Montevideo); Dr. BOLLATI-FOGOLÍN, Mariela (Institut Pasteur de Montevideo); Dr. SZILÁGYI, László (University of Debrecen, Hungría); Dr. ALBERCA, Lucas (Laboratorio de Investigación y Desarrollo de Bioactivos, Universidad Nacional de la Plata, Argentina); PRADA, Denis (Laboratorio de Investigación y Desarrollo de Bioactivos, Universidad Nacional de la Plata, Argentina); Dr. LLANOS, Manuel (Laboratorio de Investigación y Desarrollo de Bioactivos, Universidad Nacional de la Plata, Argentina); RODRIGUEZ, Santiago (Laboratorio de Investigación y Desarrollo de Bioactivos, Universidad Nacional de la Plata, Argentina); GARTNER, Melisa (Laboratorio de Investigación y Desarrollo de Bioactivos, Universidad Nacional de la Plata, Argentina); Dr. GAVERNET, Luciana (Laboratorio de Investigación y Desarrollo de Bioactivos, Universidad Nacional de la Plata, Argentina); Dr. BELLERA, Carolina (Laboratorio de Investigación y Desarrollo de Bioactivos, Universidad Nacional de la Plata, Argentina); Dr. TALEVI, Alan (Laboratorio de Investigación y Desarrollo de Bioactivos, Universidad Nacional de la Plata, Argentina); Dr. PARK, Soonju (Institut Pasteur Korea); Dr. LEE, Nakyung (Institut Pasteur Korea); Dr. BYUN, Sooyoung (Institut Pasteur Korea); Dr. KYUHO, Paul Park (Institut Pasteur Korea); Dr. SHUM, David (Institut Pasteur Korea); COMINI, Marcelo (Institut Pasteur de Montevideo)

**Presentador:** COMINI, Marcelo (Institut Pasteur de Montevideo)

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

**Clasificación de pistas:** .