

Análisis computacionales presentan candidatos para tratamiento de Covid19.

La infección con SARS-CoV-2 ha llevado al desarrollo de la pandemia Covid-19 y con ella al estado de emergencia sanitaria mundial. Esto ha generado la urgencia de encontrar tratamientos eficaces mientras se desarrolla una vacuna efectiva para este virus. Diversos medicamentos utilizados en otras patologías están siendo objeto de numerosos estudios clínicos. En general se han encontrado fármacos capaces de inhibir *in vitro* las proteínas de la envoltura viral, en particular la glicoproteína de la envoltura viral “spike”, y en menor medida otras proteínas dentro de la cápside viral. Sin embargo, aún es muy pronto para conocer los resultados robustos de los estudios clínicos que analizan estos medicamentos.

Científicos de la Universidad de Drexel, en Filadelfia, han decidido estudiar varios tratamientos disponibles para tratar Covid-19 utilizando la información de secuencia disponible y usando modelos computacionales de homología y acoplamiento molecular *in silico*. Los análisis se hicieron utilizando los medicamentos que pueden ser efectivos en inhibir el virus a través de su interacción con la glicoproteína spike y con la proteasa 3CL viral.

Ambas proteínas, spike y 3CL, son esenciales para la transmisión y virulencia viral. La inhibición de una de ellas, o de ambas, permitiría reducir ampliamente la severidad de la infección. La proteína spike es capaz de unirse al receptor de membrana celular denominado ACE2 (receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2). Dado que no se cuenta con la estructura en forma de cristal de la proteína spike de SARS-CoV-2, para el modelo de homología los científicos utilizaron la estructura cristalina de la proteína spike de SARS-CoV, ya que comparten un 73% de homología. Utilizaron también la secuencia original de SARS-CoV-2, y con la estructura cristalina y la secuencia pudieron modelar la interacción entre esta proteína y los medicamentos estudiados.

Por otra parte, el modelo de acoplamiento molecular *in silico* se utilizó para estudiar la proteasa 3CL, la cual es responsable de controlar las principales funciones virales como la replicación. Como base de datos utilizaron “Zinc15 database”, que contiene información de diversos antivirales aprobados por agencias de alta vigilancia como FDA.

Los fármacos que se analizaron para estudiar su efectividad en inhibir SARS-CoV-2 fueron NADH, Zanamivir, Bortezomib, Idinavir, Saquinavir, FAD Adeflavin, Coenzima A, Tiludronato, Iomperol, Cangrelor, Carfilzomib y Remdesivir. Los estudios de modelos de homología estudiaron la interacción entre los fármacos y los sitios de unión entre la proteína spike y el receptor ACE2. Pudieron observar que los medicamentos Cangrelor, NADH, Iomeprol, Coenzima A, Tiludronato y FAD Adeflavina (inhibiendo dos sitios de interacción entre ambas moléculas). Estos resultados han sido sorprendentes para los investigadores del proyecto, ya que según el modelo utilizado FAD Adeflavina, que se utiliza para deficiencia de vitamina B2, y Coenzima A, una coenzima, puede ser potencialmente útil para el tratamiento de Covid-19.

Los estudios de acoplamiento molecular *in silico* demostraron que los antivirales Zanamivir, Idinavir, Saquinavir y Remdesivir son capaces de inhibir la proteasa viral 3CL. Si bien son análisis de modelos computacionales, los resultados parecen ser prometedores ya que estos antivirales están aprobados para su

tratamiento de otros virus ARN. Por ejemplo, Zanamivir está aprobado para el tratamiento de Influenza A y B; y por otra parte Indinavir y Sequinavir han sido utilizados para tratar y prevenir el SIDA. Remdesivir ha sido utilizado para tratar SARS, ébola y se está utilizando actualmente para tratar pacientes infectados con SARS-CoV-2.

Sucesivas investigaciones serán requeridas para comprobar lo demostrado por estos modelos computacionales; pero son un buen puntapié para iniciar la búsqueda de evidencia de acción contra SARS-CoV-2 de medicamentos ya utilizados y registrados en las distintas agencias sanitarias del mundo.

Bibliografía:

Hall D et al. A Search for Medications to Treat COVID-19 via in silico Molecular Docking Models of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein and 3CL Protease. Travel Medicine. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101646>