

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

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

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-3-ona, 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  $\mu$ 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  $\mu$ M), todos los compuestos presentaron baja citotoxicidad contra células de pulmón (CC50 >100  $\mu$ M) y colon (CC50 >50  $\mu$ M) humano. Ocho de los compuestos más activos contra MPro (IC50 < 1,5  $\mu$ M) inhibieron la replicación viral a concentraciones (EC50 = 10-50  $\mu$ M) en el mismo orden de magnitud que distintos fármacos de referencia (Lopinavir, Remdesivir y Cloroquina EC50 = 10-14  $\mu$ M) y el EbSe (EC50 = 10  $\mu$ 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

## Este trabajo fue presentado ante la Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos

No corresponde

## Este trabajo fue presentado ante la Comisión de Experimentación Animal

No corresponde

**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)

**Session Classification:** Posters y Ponencias Virtuales Breves: Sesión II

**Track Classification:** .