

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

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

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 ( $IC_{50}$  MPro  $\leq 25 \mu M$ ) 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 ( $CC_{50} > 100-200 \mu M$ ).

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 ( $IC_{50} = 10-14 \mu M$ ). 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

### 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 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); MELIÁN 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)

**Session Classification:** Eje 7\_2 Investigación básica. Presentaciones orales

**Track Classification:** .