

基于2019-nCoV转录组的 药物重定位研究

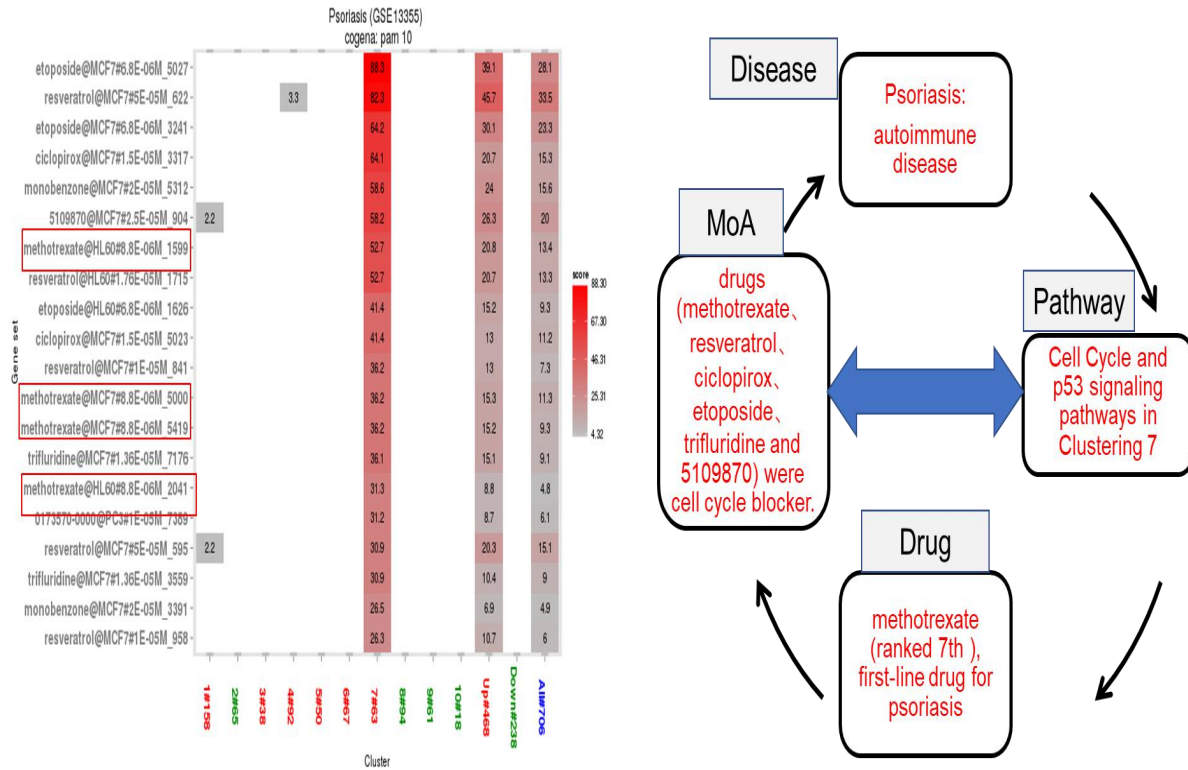
解放军总医院

贾志龙

zhilongjia@qq.com

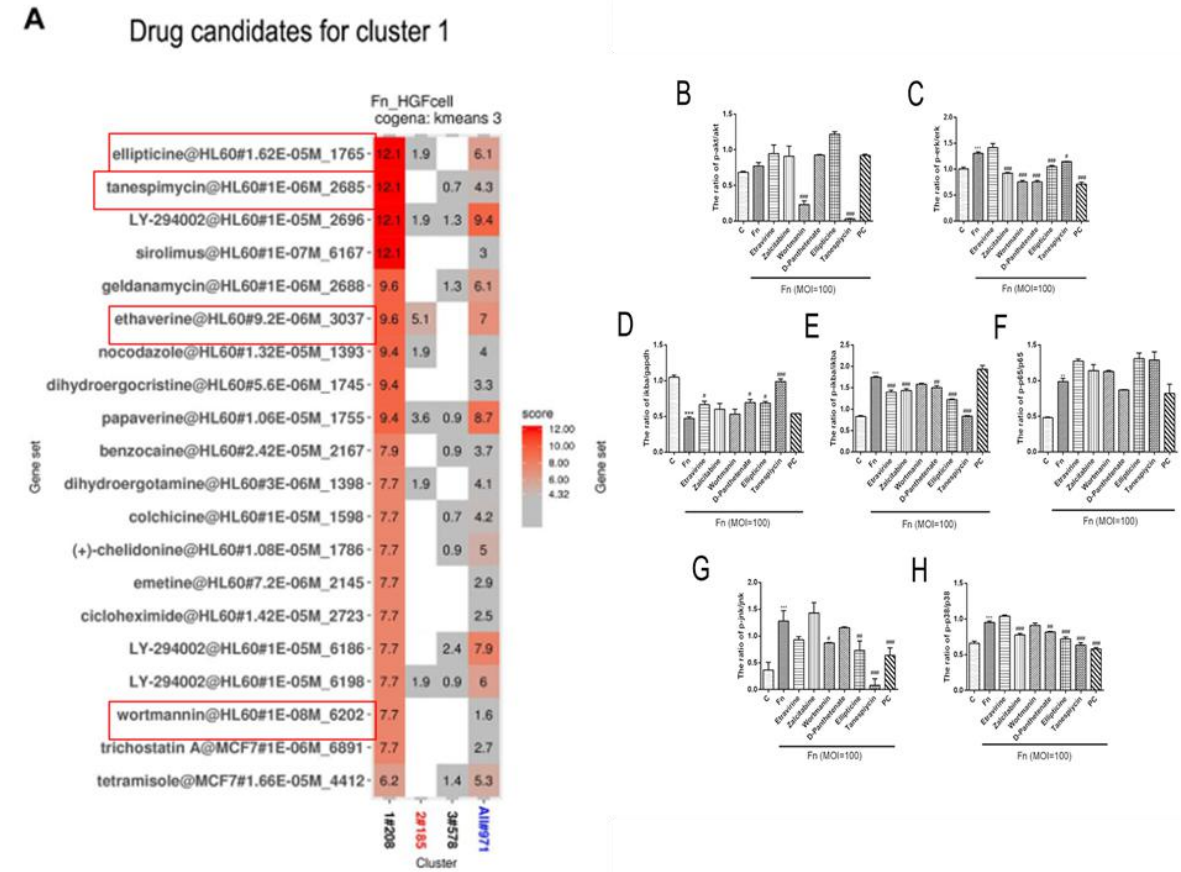
2020年2月4日

Cogena-based drug repositioning for psoriasis and periodontal diseases



Most drugs in cluster 7 are cell cycle blockers and probably could be promising candidate drugs for psoriasis and even more generally autoimmune diseases.

Jia, Zhilong, et al. "Cogena, a novel tool for co-expressed gene-set enrichment analysis, applied to drug repositioning and drug mode of action discovery." *BMC genomics* 17.1 (2016): 414.



Six drugs (etravirine, zalcitabine, wortmannin, calcium D-pantothenate, ellipticine, and tanespimycin) could significantly decrease FV-induced ROS generation and block the PKB/AKT/MAPK signaling pathways.

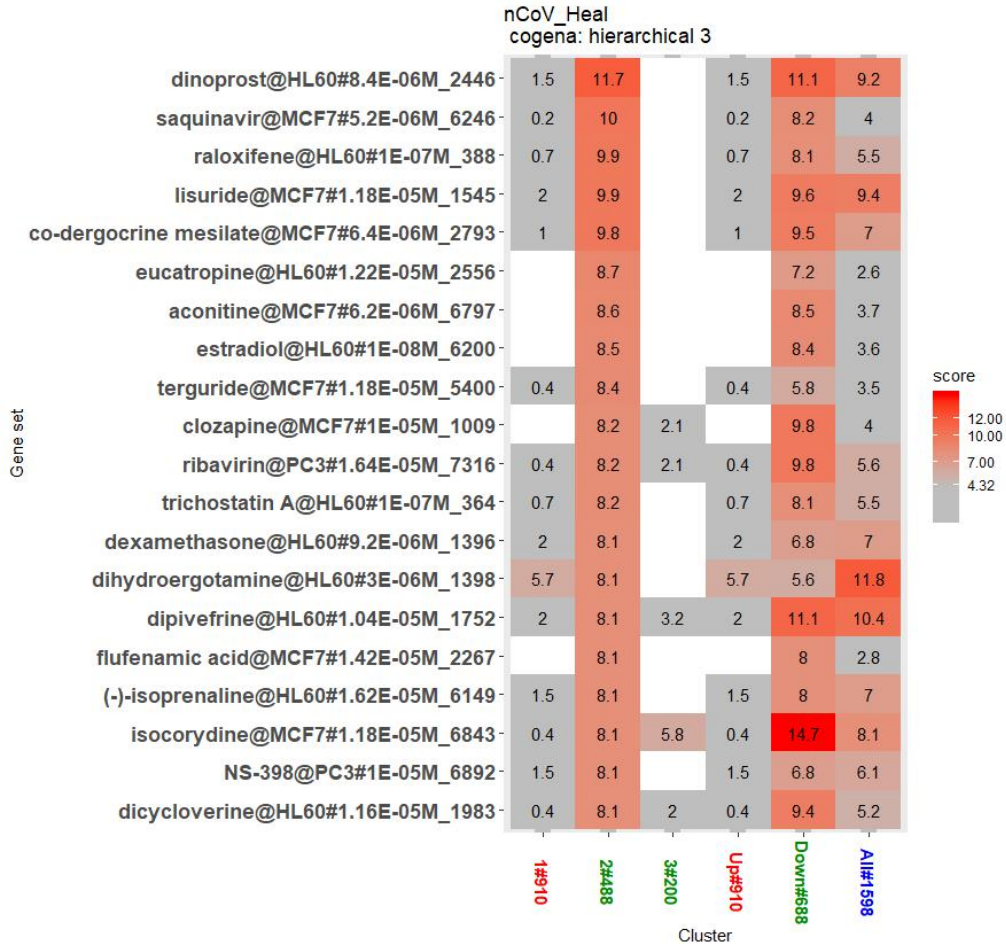
Kang, Wenyan, et al. "Time-course Transcriptome Analysis for Drug Repositioning in *Fusobacterium nucleatum*-infected Human Gingival Fibroblasts." *Frontiers in Cell and Developmental Biology* 7 (2019): 204.

2019-nCoV 数据简介

- 样本类型：肺泡灌洗液
- 基于二代测序的转录组数据：
 - 8例 严重的nCoV肺炎患者
 - 20例 健康对照

采样日期	样本采集量	入院日期	性别	年龄	密接	重症或死亡	icu	死亡
2019.12.30	8	2019-12-29	female	49			1	1
2019.12.30	8	2019-12-29	female	52			1	1
2019.12.30	15	2019-12-29	male	40			1	1
2020.1.1	12	2019-12-31	male	61	couple	Y	1	0
2019.12.30	8	2019-12-29	male	40			1	1
2019.12.30	10	2019-12-30	male	56			1	1
2019.12.30	4	2019-12-30	male	41			无数据	无数据
2020.1.1	7	2019-12-31	female	53	couple		0	0

nCoV vs Healthy (cogena_CMap_Up Cluster 2)



Dinoprost (地诺前列素) can be used for first-trimester and midtrimester abortion.

Saquinavir (沙奎那韦) is an **antiviral** medicine that prevents human immunodeficiency virus from multiplying in your body.

Raloxifene is a prescription drug used by women to prevent and treat bone loss (osteoporosis) after menopause.

Lisuride (麦角乙脞), is an **antiparkinson** agent

Codergocrine Mesylate (甲磺酸双氢麦角毒碱) is used in the treatment of **Alzheimer's** disease, Stroke, Dementia in **Parkinson's** disease, Age related memory loss, Head injury.

Ribavirin (利巴韦林) is used in combination with other **antiviral** medications (such as interferon, sofosbuvir) to treat chronic (long-lasting) hepatitis C.

Dipivefrine is a Ophthalmologic Agent that is FDA approved for the treatment of of intraocular pressure in chronic open-angle glaucoma (慢开角青光眼).

aconitine is also used in small doses as an analgesic and blood coagulant.

Terguride (特麦角脞): 肺动脉高压

Isoprenaline (异丙基肾上腺素), or isoproterenol, is a medication used for the treatment of bradycardia (心搏缓慢), heart block, and rarely for **asthma (哮喘)**.

Clozapine (氯氮平) is an **antipsychotic** medication Flufenamic acid (FFA) is a class of NSAID drugs, a COX inhibitor and prevents formation of prostaglandins.

与基于分子对接的比较

上海药物所、上海科技大学

候选药物包括蛋白酶抑制剂茚地那韦 (Indinavir)、沙奎那韦 (Saquinavir)、洛匹那韦 (Lopinavir)、卡非佐米 (Carfilzomib)、利托那韦 (ritonavir) 等12种抗HIV药物, 2种抗呼吸道合胞病毒药物, 1种抗人巨噬病毒药物, 1种抗精神分裂症药物, 1种免疫抑制剂以及2种其他类药物; 发现含有“二苯乙烯”结构的孟鲁司特 (Montelukast, 哮喘的预防和长期治疗) 以及植物药活性成分虎杖苷和脱氧土大黄苷与2019-nCoV水解酶Mpro结合较好, 可能对病毒有抑制作用

晶泰科技

Com.	Name	Indication
1	Carfilzomib	用于多发性骨髓瘤患者的治疗
2		用于消化道疾病的诊断
3		用于成人生长激素缺乏症(AGHD)的诊断
4	Saquinavir	用于HIV-1治疗
5		用于预防急性冠脉综合征, 和心肌梗死, 心脏病的治疗
6		用于胃酸分泌功能评价的辅助诊断
7		血清素合成抑制剂
8		降低非瓣膜性房颤患者发生卒中风险
9		DNA聚合酶抑制剂, 用于标记疱疹
10		用于牙周袋深度的减少
11		用于治疗免疫缺陷, 结肠癌
12		用于的光毒性预防
13		用于黑色素瘤的治疗
14		用于高血压的治疗
15		用于慢性病毒丙肝的治疗

MedChemExpress

抗 HIV 药物沙奎那韦 (Saquinavir)、蛋白酶抑制剂卡非佐米 (Carfilzomib), 以及洛匹那韦 (Lopinavir) 的打分值分别处于 FDA 化合物库的第三名、第五名和第七名。

图6: 对3CLpro靶点可能有抑制作用的活性排序靠前的已上市药物分子。其中, Carilzomib和Saquinavir与中科院上海药物所和上海科技大学联合研究团队发现的潜在药物列表重合

结论

- 防治2019-nCoV肺炎的候选药物（需要进一步的细胞和动物实验验证）
 - Saquinavir（沙奎那韦）、Ribavirin（利巴韦林）
 - Lisuride（麦角乙脞）、Codelergocrine Mesylate（甲磺酸双氢麦角毒碱）、Terguride（特麦角脞）
 - Isoprenaline（异丙基肾上腺素）、Clozapine（氯氮平）、Dinoprost（地诺前列素）
- 如有其他2019-nCoV相关转录组数据，可以进一步的分析验证。