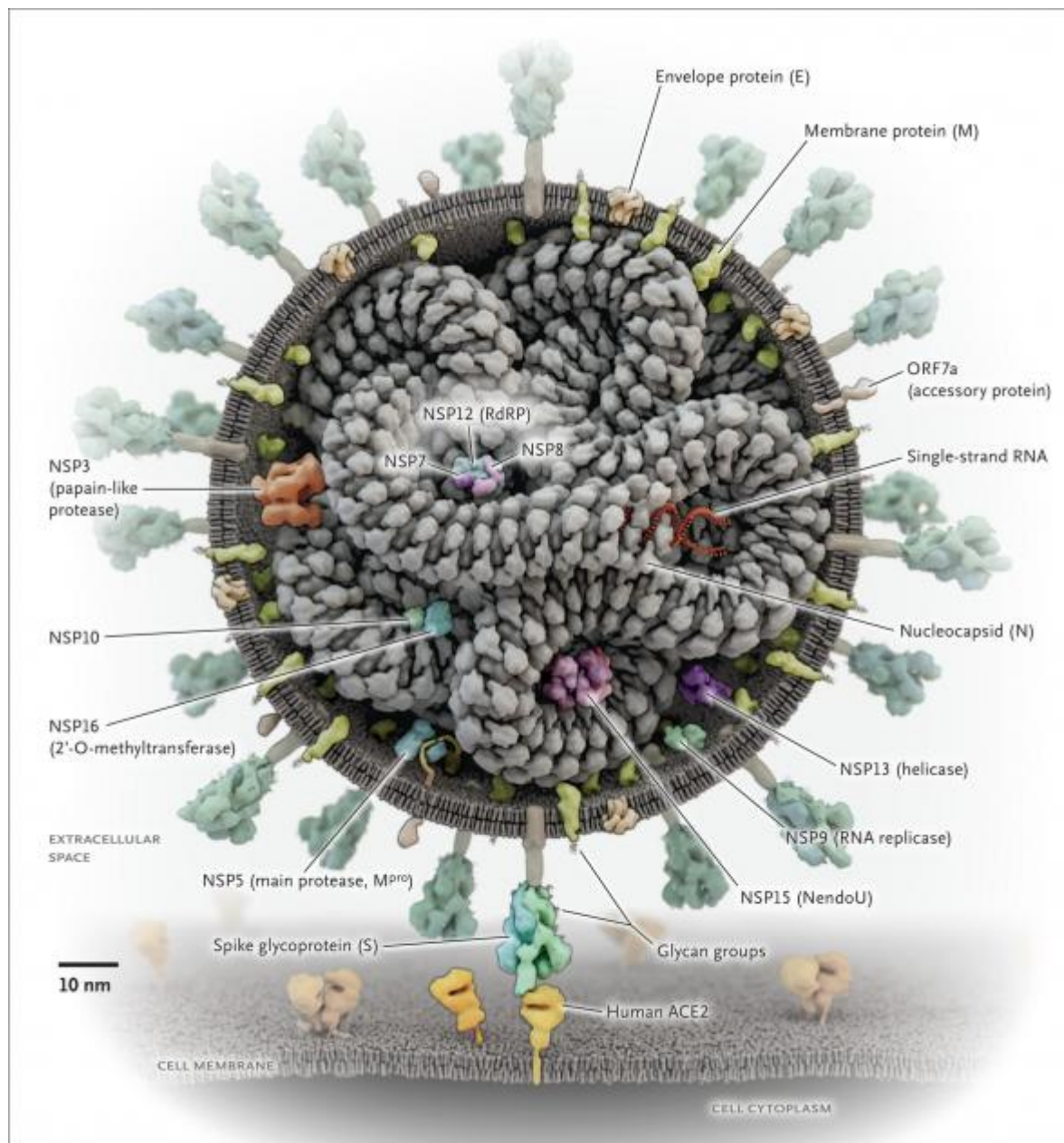


## Una mirada cercana al ejército más efectivo del mundo: El coronavirus

Medicina, 21/05/2020



Ni la OTAN con los cascos azules pudo crear un ejercicio tan fuerte y efectivo, como el creado por la naturaleza con el coronavirus

Miren este monstruo que arrojó al mundo

Los investigadores no han parado para poder conocer, los mecanismos que conllevan al coronavirus a ser un efectivo agente, las investigaciones avanzan de manera vertiginosa, pero aún no se ha encontrado su cura.

A continuación les presento un artículo interesante publicado en el The new England journal of medicine:

## IMPLICACIONES CLÍNICAS DE LA INVESTIGACIÓN BÁSICA

Cómo descubrir medicamentos antivirales rápidamente

Listado de autores.

Jerry M. Parks, Ph.D.,

y Jeremy C. Smith, Ph.D.

20 de mayo de 2020

DOI: 10.1056 / NEJMcibr2007042

Editores

Elizabeth G. Phimister, Ph.D.

Necesitamos urgentemente medicamentos efectivos para la enfermedad por coronavirus 2019 (Covid-19), pero ¿cuál es la forma más rápida de encontrarlos? Un enfoque que a veces parece similar a un pase de "Ave María" en el fútbol americano es esperar que las drogas que han funcionado contra un virus diferente (como la hepatitis C o el Ébola) también funcionen contra Covid-19. Alternativamente, podemos ser racionales y dirigir específicamente las proteínas del coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) para interrumpir su ciclo de vida.

El genoma del SARS-CoV-2 codifica aproximadamente 25 proteínas que el virus necesita para infectar a los humanos y replicarse. Entre estos se encuentran la notoria proteína espiga (S), que reconoce la enzima convertidora de angiotensina humana 2 en la etapa inicial de la infección; dos proteasas, que escinden proteínas virales y humanas; la ARN polimerasa, que sintetiza ARN viral; y la endoribonucleasa de corte de ARN. Encontrar medicamentos que puedan unirse a las proteínas virales e impedir que funcionen es un camino lógico hacia adelante y la prioridad de muchos laboratorios de investigación.

Un enfoque hacia este objetivo implica imitar la naturaleza con el uso del descubrimiento de fármacos basado en la estructura computacional. En este proceso, las computadoras "atraca" compuestos de prueba en sitios de unión en modelos tridimensionales de los objetivos proteicos. Las afinidades de unión de los compuestos se calculan con el uso de ecuaciones basadas en la física que cuantifican las interacciones entre el fármaco y su objetivo. Los compuestos mejor clasificados luego se prueban experimentalmente para ver si realmente se unen y tienen los efectos posteriores necesarios (como detener la infectividad viral) en las células y en modelos animales.

El descubrimiento de fármacos basado en la estructura ha sido importante para encontrar fármacos antivirales, un ejemplo es

el nelfinavir, descubierto en la década de 1990, para tratar la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Sin embargo, desafortunadamente, en ese momento el proceso era relativamente ineficiente: los cálculos eran inexactos y las computadoras eran tan débiles que solo se podían atracar alrededor de 100 compuestos a la vez. Además, tanto el objetivo como la droga tuvieron que mantenerse rígidos en el proceso de ataque en un enfoque de cerradura y llave. El acoplamiento rígido a menudo no tiene lugar en la vida real, porque las proteínas se someten a movimientos internos impulsados térmicamente que conducen a formas fluctuantes del sitio de unión.

Desde la década de 1990, el poder de las supercomputadoras ha aumentado en un factor de aproximadamente un millón. El acoplamiento rígido de más de mil millones de compuestos ahora se puede realizar en unos pocos días. Por lo tanto, el cribado virtual de alto rendimiento supera al cribado experimental equivalente de alto rendimiento y puede identificar rápidamente compuestos que se unen muy estrechamente.<sup>1</sup> Además, se pueden realizar simulaciones de dinámica molecular para calcular los movimientos de proteínas internas, y los fármacos candidatos se pueden cribar a través de un proceso que utiliza las diferentes formas formadas por el sitio de unión en un procedimiento conocido como "acoplamiento conjunto".<sup>2</sup> Este enfoque es más realista que el acoplamiento rígido y ha tenido éxito, por ejemplo, en servir a los esfuerzos de descubrimiento de fármacos contra el VIH desde la década de 2000 en adelante. En nuestro propio laboratorio, el acoplamiento de conjuntos ha producido éxitos validados experimentalmente contra cada uno de los 16 objetivos de proteínas que se nos presentaron en los últimos años.

Las supercomputadoras modernas, como la supercomputadora Summit en el Laboratorio Nacional de Oak Ridge, que actualmente es la más poderosa del mundo, realizan un procesamiento masivo en paralelo en el que se realizan muchos cálculos al mismo tiempo. Esto permite que las simulaciones de dinámica molecular de muchas réplicas del objetivo se ejecuten en paralelo, cada una explorando un espacio conformacional ligeramente diferente. Por lo tanto, se puede obtener un modelo de simulación completo de un objetivo de fármaco de proteína SARS-CoV-2 con el uso de Summit en un día, mientras que tomaría meses con el uso de un grupo informático típico. Las supercomputadoras también se utilizan en el acoplamiento paralelo rápido de grandes bases de datos de compuestos. El campo de descubrimiento de fármacos basado en la estructura está preparado para obtener resultados rápidos.

Entonces, ¿qué está pasando ahora? La laboriosa ruta clásica de una década para el descubrimiento y la aprobación de nuevos medicamentos difícilmente podría ser menos adecuada para la pandemia actual. La reutilización de los medicamentos existentes ofrece un mecanismo de despliegue potencialmente rápido, ya que se conocen los perfiles de seguridad. Por lo tanto, a mediados de febrero se publicó en un servidor de preimpresión un informe preliminar de un estudio de acoplamiento de conjuntos impulsado por supercomputadora de una base de datos de compuestos reutilizados para la proteína S viral, con 8000 compuestos clasificados de acuerdo con la afinidad de unión calculada al dominio de unión al receptor de la proteína S.<sup>3</sup> Los compuestos mejor clasificados de la pantalla virtual de proteína S original se están probando para determinar su actividad contra el virus vivo. Los resultados informarán los cálculos futuros en un proceso rápido e iterativo.

Sin embargo, en el mundo surrealista y acelerado de la investigación de Covid-19, los avances están rápidamente desactualizados. Muchas nuevas estructuras tridimensionales experimentales de la proteína S y otros objetivos virales se informan en rápida sucesión, un proceso que requiere que las simulaciones y el acoplamiento se refinen y repitan. La inteligencia artificial se está utilizando para predecir la unión de drogas. Se han establecido diferentes tipos de programas experimentales de detección de laboratorio en todo el mundo y están aumentando. Mientras tanto, para varias proteínas SARS-CoV-2, la tubería virtual de detección de alto rendimiento y acoplamiento de conjuntos está en modo de producción completa, tanto en supercomputadoras como con el uso de vastos recursos de computación en la nube. Nada de esto garantiza el éxito dentro de un período de tiempo determinado, pero una combinación de racionalidad, conocimiento científico e ingenio con las herramientas más poderosas disponibles nos dará nuestra mejor oportunidad.

## Referencia

1.Gorgulla C, Boeszoermyeni A, Wang ZF, et al. An open-source drug discovery platform enables ultra-large virtual screens.

[Crossref. opens in new tab](#)

[Web of Science. opens in new tab](#)

[Medline. opens in new tab](#)

[Google Scholar. opens in new tab](#)

**2.**Amaro RE, Baudry J, Chodera J, et al. Ensemble docking in drug discovery. *Biophys J* 2018;114:2271-2278.

[Crossref. opens in new tab](#)

[Web of Science. opens in new tab](#)

[Medline. opens in new tab](#)

[Google Scholar. opens in new tab](#)

3.Smith MD, Smith JC. Repurposing therapeutics for COVID-19: supercomputer-based docking to the SARS-CoV-2 viral spike protein and viral spike protein-human ACE2 interface. ChemRxiv. March 11, 2020 ([https://chemrxiv.org/articles/Repurposing\\_Therapeutics](https://chemrxiv.org/articles/Repurposing_Therapeutics) opens in new tab).

[Google Scholar. opens in new tab](#)

May 20, 2020

DOI: 10.1056/NEJMcibr2007042

May 20, 2020DOI: 10.1056/NEJMcibr2007042