

Una Guerra de Titanes, la Ciencia contra el SARS-CoV-2

Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela

Miembro Correspondiente electo, Academia de Ciencias Físicas, Matemáticas y Naturales

aiponte@gmail.com

Desde finales de diciembre la Covid-19 desafía la estabilidad de los sistemas de salud, culturales, sociales y económicos mundiales. No existe un tratamiento eficaz para la Covid-19 como dijimos hace como un mes ⁽¹⁾. Una guerra de titanes.

A comienzos de enero de 2020, el genoma completo del SARS-CoV-2, agente causal de la neumonía severa que comenzó en Wuhan, China, se publicó on-line. Un grupo de científicos, que ya en 2003 y 2012 había establecido un duelo a muerte con estos virus durante la epidemia de SARS (*severe acute respiratory syndrome*) y MERS (*Middle East respiratory syndrome*) reingresó al terreno de batalla. El SARS-CoV-2 los puso en guardia. Su titánica labor, conocerlo a profundidad. Así una amplia red institucional y de investigadores, estudiantes graduados y técnicos se organizaron para resolver la estructura del SARS-CoV-2 ⁽²⁾.

Científicos de todo el mundo aunaron -y siguen aunando- esfuerzos para comprender la organización del virus y sus proteínas, y eventualmente diseñar compuestos que inhiban alguna(s) de estas proteínas e interrumpir así la infección, una cura para la Covid-19, un rompecabezas de múltiples piezas en tres dimensiones.

Gracias a que el 70-80% del genoma del SARS-CoV-2 es similar al de su hermano mayor, el SARS-CoV, el análisis ha avanzado relativamente rápido; en apenas varias semanas, los investigadores ya discuten cuáles de los inhibidores disponibles en su arsenal podrían ser efectivos en contra de este potente adversario ^(2, 3).

Unas 25 a 29 proteínas conforman el virus ⁽⁴⁾, infinitamente pocas comparadas con el incalculable número de proteínas humanas. Los datos descritos -en muy corto tiempo- han sido cruciales para avanzar en este reto. La proteasa principal (Mpro), es una enzima encargada de cortar una larga cadena de péptidos que el virus produce al invadir la célula, para producir proteínas funcionales. Mpro es esencial para la replicación del virus, los humanos no expresamos ni utilizamos esa enzima. Un compuesto enfocado contra ella podría ser efectivo y eficiente en interrumpir la infección. Estos resultados estaban disponibles a un mes escaso de comenzar este duelo de titanes. Los investigadores desentrañaron la estructura de esta proteína en dos condiciones claves, lo que les permitió discernir más integralmente su comportamiento ^(5, 6).

A inicios de febrero fue descrita otra proteína esencial para el SARS-CoV-2, la que le da el nombre a estos virus por el parecido de su superficie con una "corona", la *three-pronged*

Spikes (o simplemente Spikes). La similitud estructural de Spikes con sus homólogas de SARS-CoV y MERS, facilitó el análisis de la misma. Así, los grupos de investigadores ocupados con Spikes lograron discernir su estructura por microscopía electrónica ^(7, 8). Spikes interactúa y estimula al sistema inmune ⁽⁹⁾. Su comprensión es fundamental para el diseño de vacunas ⁽¹⁰⁾. A mediados de febrero Spikes fue enviada a Moderna Therapeutics, compañía dedicada al descubrimiento de fármacos, que trabaja con el Centro de Investigación en Vacunas de Maryland y el Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas en Bethesda en proyectos de anticipación a pandemias.

Para este momento el mecanismo de entrada de SARS-CoV-2 a las células había sido descrito: es similar al usado por SARS-CoV, el receptor específico en humanos de la enzima convertidora de angiotensina-2 (ACE-2). La unión entre Spikes (SARS-CoV-2) y ACE-2 es 110 veces más potente que la de Spikes (SARS-CoV) y ACE-2 ⁽⁸⁾.

A mediados de marzo, varias proteínas virales estaban listas para comenzar a probar inhibidores de ellas. Además, un prospecto de vacuna había sido probado en un ensayo en una sola persona ⁽²⁾. Sin embargo, los investigadores están convencidos de que el (re)-uso de un compuesto, anteriormente utilizado para otra(s) enfermedad(es) o la búsqueda de un nuevo compuesto, es un camino más expedito que diseñar una vacuna. Esta puede tardar meses o años en lograrse. De hecho, los resultados parciales de la vacuna de Moderna Therapeutics son muy preliminares ⁽¹¹⁾. Así, los investigadores están enfocados en miles de compuestos cuya farmacocinética y farmacodinamia en humanos ya había sido analizada o que estaban a nivel de ensayos clínicos ⁽²⁾, a fin de evaluar su efecto sobre Mpro, Spikes y una tercera proteína (una proteasa) de SARS-CoV-2.

El camino tradicional que implica más de una década para el descubrimiento de un nuevo fármaco no parece ser apropiado en estos momentos de carrera pandémica ⁽³⁾. El *deadline* es la vida de muchos millones de seres humanos. Por ello se ha recurrido al uso de la supercomputación o lo que se denomina *computational structure-based drug discovery*, imitando la unión de los compuestos a los sitios activos y calculando la afinidad de unión de los mismos. Con esta herramienta se pueden escoger rápidamente escoger los compuestos *top* para usarlos en experimentos *in vitro* e *in vivo* y determinar su capacidad de disminuir la infectividad del SARS-CoV-2. Esto se denomina *high-throughput* virtual -tan efectivo como el experimental-, e identifica rápidamente compuestos que se unen con gran afinidad a las proteínas ⁽¹²⁾. Además, las supercomputadoras realizan cálculos simultáneos y simulaciones dinámicas en paralelo de la

diana escogida y permiten obtener valiosos resultados rápidamente ⁽¹³⁾. En el acelerado y surrealista mundo de la Covid-19 estas herramientas son cruciales; los avances se hacen obsoletos velozmente y nuevos experimentos deben ejecutarse con mucha rapidez, como lo ocurrido con el remdesivir en pacientes severamente enfermos.

El remdesivir fue desarrollado para tratar la infección por el virus del Ebola ⁽¹⁴⁾. Detiene la infección en animales, pero no es mejor que otros compuestos en aumentar la sobrevivencia de pacientes enfermos de Ebola. A tres meses de emprender esta ardua carrera contra la Covid-19 la estructura del complejo de replicación de SARS-CoV-2 ya está publicada y la unión del remdesivir a este complejo ha sido analizada ⁽¹⁵⁾.

Los datos del primer ensayo clínico de fase III de remdesivir contra Covid-19 informaron que el compuesto reducía el tiempo de recuperación de los enfermos por unos pocos días. Tiempo no suficiente para poder denominarlo “curativo”, pero sí para aliviar la presión sobre los sistemas de salud sobresaturados ⁽¹⁶⁾. Se dio entonces luz verde para la producción de este medicamento.

Inmediatamente surgió el próximo reto en esta guerra de titanes: en la línea de producción del medicamento. Este es posiblemente uno de los desafíos más grandes de la historia de la farmacología mundial, para el remdesivir y para los otros medicamentos que se están utilizando en contra de la Covid-19, los que son descubrimientos recientes ⁽¹⁴⁾, y los que han sido usados en el tratamiento de otras enfermedades ⁽¹⁷⁾. Todos, los sencillos y los menos sencillos desde el punto de vista químico, requieren de reactivos, a veces, complejos de producir y conseguir. Es decir, que al identificar el compuesto estrella, el paso limitante se transfiere a la manufactura de cientos de millones de dosis para el mundo global, sin contar con el costo potencial del medicamento ⁽¹⁸⁾.

Variedad de compuestos, desde la hidroxiclороquina hasta pequeñas moléculas como el remdesivir, anticuerpos para controlar la desbordada respuesta inmune que se dispara en algunos de los pacientes, entre otros están incluidos en este espectro. Cada cual con su propio reto en la escala de producción. Necesitamos estar conscientes de ello. De hecho, la empresa Gilead ha estado por meses buscando la forma de reducir el tiempo de producción de remdesivir, pasarlo de unos 14 a unos 8 meses. No ha sido exitoso. A pesar de ello, Gilead piensa que para finales del 2020 pueden tener suficiente remdesivir para tratar 1.000.000 de casos. Este medicamento imita el funcionamiento de uno de los elementos cruciales de producción del RNA. Al incorporarse a la enzima en su sitio activo, la bloquea y se inhibe la

replicación viral ⁽¹⁴⁾. El paso limitante en su producción es, a su vez, la síntesis de la materia prima necesaria para su elaboración.

Esto ocurre también para la hidroxiclороquina. Muchos laboratorios farmacéuticos han decidido recientemente almacenar menor cantidad de material esencial para producir medicamentos y mantener un inventario menor de los mismos. Esto reduce costos y va en aras de ser más amigables con el ambiente, pero potencia los riesgos, especialmente en medio de la pandemia, y si los proveedores de los compuestos base están en países como India o China, con eficiencia comprometida como consecuencia de la pandemia. Esto ocurre incluso con productos de ensamblaje muy económicos de costo cercano a los centavos ⁽¹⁸⁾.

Para ofrecer un medicamento en el mercado, los laboratorios farmacéuticos llevan a cabo tres procedimientos sucesivos: el proceso de producción en sí misma del compuesto, el proceso que garantiza la estabilidad del medicamento en la presentación escogida, y el proceso de empaque y distribución. Estos pasos son estrictamente supervisados y regentados por rigurosas agencias internacionales que controlan que las normas se cumplan de forma fehaciente. Cualquier desvío de la norma se traduce en el cierre de la planta. Pocos lugares a nivel mundial tienen estos procesos andando continuamente. Esto puede ser aún más complejo: la producción de anticuerpos, - normalmente proceden de cultivos celulares- debe cumplir con regulaciones incluso más estrictas ⁽¹⁸⁾. Además, la historia de las enfermedades infecciosas nos enseña que posiblemente vamos a necesitar terapia combinada para interrumpir pasos sucesivos del proceso de infección y tener una curación exitosa. Un reto adicional a considerar.

Supongamos que los pasos mencionados serán exitosos y tenemos *the magic bullet* en contra del SARS-CoV-2 y la posibilidad de mitigar y controlar la Covid-19. Queda un reto adicional, cómo escoger quién(es) será(n) el(los) primero(s) en recibir los medicamentos, cómo seleccionar las poblaciones en riesgo o no, quién(es) serán las primeras beneficiadas, cómo lograr equidad en este punto álgido por demás. Debemos prepararnos para que este tipo de disyuntiva nos acompañe por muchos años ⁽¹⁸⁾.

A finales de mayo, más de 5.000.000 de personas han sido infectadas con SARS-CoV-2 a nivel mundial. En cuatro meses los investigadores han desentrañado mucho de la intimidad del SARS-CoV-2; queda mucho por explorar. La academia sigue trabajando con ahínco y contra reloj. No hay forma de bajar la guardia y disminuir la velocidad de vértigo de trabajo, porque al bajar la guardia los países, e intentar retornar a la vida usual y normal, el minúsculo

titán atacará de nuevo. Debemos ser rápidos, para tener a mano medicamentos específicos para luchar de igual a igual en esta guerra de titanes contra un ser que ni siquiera sabemos si puede ser considerado como ser vivo.

Agradecimiento: a María Margarita Salazar-Bookaman por la lectura crítica de este resumen y sus acertados comentarios.

Referencias consultadas

1. Ponte-Sucre A, 2020. Avances de la farmacopea contra Covid-19 al 02 de mayo de 2020, breves comentarios. Comunicación personal.
2. Scudellari M, 2020. Coronavirus piece by piece. *Nature* 581:252
3. Parks J and Smith JC, 2020. How to Discover Antiviral Drugs Quickly. *N Engl J Med* DOI: 10.1056/NEJMcibr2007042
4. Tan Z et al., 2020. A novel coronavirus genome identified in a cluster of pneumonia cases- Wuhan, China 2019-2020. weekly.chinacdc.cn/cn/article/doi/10.46234/cdcccw2020.017
5. Jin Z. et al., 2020. Structure of M^{pro} from SARS-CoV-2 and discovery of its inhibitors. *Nature* <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2223-y>
6. Zhang L et al., 2020. Crystal structure of Sars-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved α -ketaoamide inhibitors. *Science* 368:409. doi: 10.1126/science.abb3405
7. Kirchdoerfer RN et al., 2016. Pre-fusion structure of a human coronavirus spike protein. *Nature* 531:118.
8. Wrapp D et al., 2020. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in prefusion conformation. *Science* 367:1260.
9. Pallesen J et al., 2017. Immunogenicity ad structures of a rationally designed prefusion MERS-CoV spike antigen. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 114:E7348.
10. McLellan JS et al., 2013. Structure based design of a fusion glycoprotein vaccine for respiratory syncytial virus. *Science* 342:592.
11. Moderna announces positive interim phase 1 data for its Mrna vaccine (Mrna 1273) against novel coronavirus. Moderna, Inc. 2020. <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-announces-positive-interim-phase-1-data-its-mrna-vaccine>
12. Gorgulla C et al., 2020. An open-source drug discovery platform enables ultra-large virtual screens *Nature* 580:663.
13. Amaro RE et al., 2018. Ensemble docking in drug discovery. *Biophys J* 114:2271.
14. Brown AJ et al., 2019. Broad spectrum antiviral remdesivir inhibits human endemic and zoonotic delta-coronaviruses with a highly divergent RNA dependent RNA polymerase. *Antiviral Res* 169:104541
15. Gao Y et al., 2020. Structure of the RNA-dependent RNA polymerase from COVID-19 virus. *Science* 368:779.
16. Wang Y et al., 2020. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9).
17. Cortegiani A et al., 2020. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care* <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020>
18. Ledford H, 2020. Dozens of coronavirus drugs are in development —what happens next? *Nature*, 581:427