

Madrid, lunes 21 de diciembre de 2020

## Prueban cócteles antivirales para bloquear posibles mutantes del coronavirus SARS-CoV-2

- Un proyecto del CSIC empleará combinaciones de fármacos antivirales dirigidos a distintas dianas del virus para evitar la selección de mutantes resistentes a un solo medicamento



Recreación artística de un coronavirus. / Pixabay

Un estudio internacional con participación del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) se centra en combinar los beneficios de distintos fármacos frente al SARS-CoV-2: por un lado, el empleo de nuevos antivirales que impidan la entrada del virus en la célula, y por otro, el uso de inhibidores de la enzima que replica el genoma y la transcripción de los genes del virus. El efecto sinérgico de estas terapias dirigidas a distintas dianas del SARS-CoV-2 podría evitar la selección de mutantes resistentes a un solo medicamento y, por tanto, impediría que se produzca un fallo en la terapia.

Los virus ARN son capaces de modificar su espectro de mutantes para adaptarse a nuevos ambientes, alterar su virulencia o incluso generar cambios significativos que les permitan saltar a otras especies. “Los coronavirus, incluso con una actividad correctora de errores, mutan y replican con mecanismos similares a otros virus ARN altamente variables, como el de la hepatitis C, el virus de la gripe o el del VIH”, explica **Nuria Verdaguer**, investigadora del Instituto de Biología Molecular de Barcelona (IBMB-CSIC), que dirige el proyecto.

Basándose en procedimientos previamente establecidos en otros virus, los investigadores utilizarán diferentes fármacos dirigidos a distintas dianas del Covid-19. El primer objetivo consiste en el diseño computacional de nuevas proteínas que bloquen la unión de la proteína S, también conocida como proteína de las espículas del virus, con el receptor celular ACE2, lo que le permite entrar en la célula. Los mejores diseños computacionales, creados por **Enrique Marcos**, del IBMB-CSIC, ya se están probando experimentalmente en el laboratorio. “La capacidad inhibitoria de estos candidatos se cuantificará después en ensayos con cultivos celulares. Serán necesarias varias rondas de diseño y optimización para obtener los mejores inhibidores”, señala **Verdaguer**.

A esta estrategia se une el segundo objetivo del proyecto: añadir agentes inhibidores de la proteína que replica el genoma del virus, la ARN polimerasa. Entre ellos, el conocido fármaco remdesivir, una molécula que actúa como *terminadora* al incorporarse a la cadena de ARN de nueva síntesis, así como otros que actúan como *mutágenos letales*, es decir, se incorporan en las cadenas de ARN nacientes a medida que el virus replica y hacen que este mute por encima de un umbral de error, superado el cual, la población viral se extingue por pérdida de información genética viable.

## Combinaciones antivirales con éxito en virus ARN

La aplicación de terapias parecidas de combinación de fármacos se ha llevado a cabo con éxito frente a otros virus altamente variables, como el virus del sida o de la hepatitis C. El gran descubrimiento con el virus del sida fue ver que era necesaria una terapia de combinación para evitar la selección de mutantes resistentes a un antirretroviral cuando se administraba en monoterapia y que conducía generalmente a un fallo terapéutico y a la muerte del paciente. Desde finales de los años noventa, la implementación de las terapias de combinación convirtió al sida en una enfermedad crónica sin apenas mortalidad, aunque hasta el momento no se ha encontrado la manera de eliminar por completo el virus del organismo. Otro precedente de éxito de las terapias de combinación ha sido el tratamiento contra la hepatitis C, especialmente gracias a los nuevos antivirales de acción directa (sofosbuvir, daclatasvir, etc.), que permiten eliminar el virus en un 98% de los pacientes. Recientemente se ha demostrado que la combinación de la ribavirina y el favipiravir, dos *mutágenos letales* que se están probando ahora contra el coronavirus, son capaces de extinguir este virus.

“Nuestro proyecto se basa en utilizar una estrategia parecida frente al SARS-CoV-2, extendiendo la sinergia a los inhibidores de entrada”, explica **Verdaguer**. Se trata de la primera vez que se realiza un diseño de este tipo en España, dado que la *mutagénesis letal sinérgica* fue descubierta por los investigadores **Esteban Domingo** en el Centro de

Biología Molecular Severo Ochoa (CBMSO-CSIC-UAM) y **Celia Perales** de la Fundación Jiménez Díaz (FJD) —ambas instituciones participantes en este estudio— hace poco más de un año.

También son novedosas en España la estrategia de combinar mutágenos letales con inhibidores y la aproximación al diseño computacional de proteínas para bloquear la entrada del virus a la célula. “La combinación de fármacos se ha diseñado para evitar la selección de mutantes resistentes a un solo tratamiento, como el remdesivir, actualmente aprobado para su uso en pacientes de SARS-CoV-2. Una terapia capaz de reducir la carga viral en el paciente infectado también debería atenuar los efectos secundarios de la infección”, concluye **Verdaguer**.

**Gema de la Asunción / CSIC Comunicación**