

Madrid, miércoles 2 de agosto de 2023

Investigadores del CSIC identifican una nueva clase de antivirales frente a la covid-19

- Los nuevos antivirales actúan bloqueando la entrada del virus a la célula huésped mediante su interacción con la proteína 'spike'
- En el estudio participan científicos integrantes de la PTI+ Salud Global que trabajan en el Instituto de Química Médica, el Instituto de Biología Integrativa de Sistemas y el Instituto de Biomedicina de Valencia



En el estudio se han evaluado distintos derivados del triptófano para caracterizar nuevos antivirales. / iStock

Investigadores del Consejo Superior de Investigaciones Científicas en el [Instituto de Química Médica](#) (IQM-CSIC), el [Instituto de Biología Integrativa de Sistemas](#) (I2SysBio-CSIC-UV) y el [Instituto de Biomedicina de Valencia](#) (IBV-CSIC), miembros de la [Plataforma Temática Interdisciplinaria \(PTI\) Salud Global](#), han identificado y caracterizado una nueva

clase de antivirales frente al SARS-CoV-2. Estos actúan bloqueando la entrada del virus a la célula huésped mediante su interacción con la proteína *spike* (proteína S). El trabajo, fruto de la colaboración interdisciplinar de los autores en el marco de la PTI+ Salud Global, se publica en la revista [Journal of Medicinal Chemistry](#).

En las etapas iniciales del ciclo replicativo del SARS-CoV-2, agente causante de la covid-19, se produce la interacción entre la proteína S viral y el receptor primario de la célula huésped, la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ACE2), seguido de la interiorización del virus. Estas etapas iniciales de la infección son especialmente atractivas en la búsqueda de antivirales ya que compuestos que actúen a este nivel podrían ser utilizados tanto en terapéutica como en profilaxis. Estudios anteriores realizados por investigadores del IQM-CSIC indicaban que los derivados del triptófano (un aminoácido esencial) son buenos candidatos para utilizarse como antivirales, ya que presentan la capacidad de inhibir la entrada de diferentes virus y tienen baja citotoxicidad.

En este estudio se han realizado ensayos de cribado a partir de una colección de distintos derivados multivalentes del triptófano, con posible actividad antiviral. Mediante el uso de pseudopartículas de VSV (virus de la estomatitis vesicular), capaces de expresar la proteína S del SARS-CoV-2, se evaluó la interacción de los compuestos de la colección con la proteína *spike* vírica.

Tras dicho proceso de cribado, los científicos han identificado un compuesto *hit*, molécula con la actividad farmacológica buscada, que ha sido objeto de estudio y optimización, obteniéndose un trímero de tiofeniltriptófano C-2, activo y útil para estudios clínicos más avanzados. Entre los estudios a los que se ha sometido a este compuesto, se incluye la validación de la actividad antiviral frente al SARS-CoV-2 genuino. Además, otros análisis con Thermofluor y termoforesis a microescala demuestran la interacción de estos compuestos con el dominio de unión al receptor RBD de la proteína S, impidiendo la interacción con ACE2.

Por último, los investigadores emplearon criomicroscopía electrónica de alta resolución para caracterizar la estructura de la proteína S en presencia y ausencia del compuesto *hit* ensayado, lo que ha contribuido a esclarecer el mecanismo de acción de esta nueva clase de compuestos antivirales.

Marta Gargantilla *et al.* **C-2 Thiophenyl Tryptophan Trimers Inhibit Cellular Entry of SARS-CoV-2 through Interaction with the Viral Spike (S) Protein.** *Journal of Medicinal Chemistry*. DOI: [10.1021/acs.jmedchem.3c00576](https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.3c00576)

CSIC Comunicación

comunicacion@csic.es