

Una ricerca su una prestigiosa rivista dell'American Chemical Society. Nello studio identificati nuovi potenziali inibitori della principale proteasi SARS-CoV-2 per il trattamento di COVID-19 e fronteggiare nuove pandemie.

La proteasi principale SARS-CoV-2 (Mpro) è un enzima essenziale per la replicazione virale e rappresenta un interessante bersaglio terapeutico per il trattamento della COVID-19. In uno studio scientifico di rilevanza internazionale, condotto dal laboratorio di Chimica Computazionale dell'Università "Magna Græcia" di Catanzaro in stretta collaborazione con l'Università di Roma Tor Vergata e l'Università di Cagliari, sono state impiegate tecniche di virtual screening per identificare nuovi composti inibitori della Mpro tra oltre 8000 farmaci approvati dalla FDA.

I risultati degli studi computazionali hanno evidenziato 17 potenziali candidati promettenti, caratterizzati biologicamente per la loro capacità di inibire l'attività della Mpro. Tra questi, 7 cefalosporine e l'anticoagulante orale betrixaban hanno dimostrato di poter bloccare l'enzima a concentrazioni micromolari, senza evidenziare effetti citotossici alla massima concentrazione testata.

Successivamente, è stata valutata l'attività dei ligandi sulla replicazione del virus SARS-CoV-2, considerando la conservazione dei residui della Mpro coinvolti nell'interazione con i ligandi studiati. È emerso che il betrixaban, grazie al suo effetto antitrombotico, è in grado di influenzare la replicazione del virus, aprendo la strada al suo possibile utilizzo nel trattamento dei pazienti ospedalizzati affetti da COVID-19.

Questa ricerca rappresenta un esempio di successo nell'impiego di tecniche in silico, completamente eco-sostenibili, per il riposizionamento dei farmaci. L'approccio ha portato all'individuazione di 8 promettenti inibitori della Mpro tra i farmaci approvati dalla FDA e in fase di studio. Tra i 17 migliori candidati predetti, 7 cefalosporine hanno inibito l'attività della Mpro a concentrazioni micromolari (con una percentuale di successo del 47%), mentre il composto più potente, l'anticoagulante orale betrixaban, è stato in grado di inibire anche la replicazione virale a concentrazioni sub-micromolari.

La Mpro, in virtù della sua elevata conservazione, come dimostrato dall'analisi di oltre 13 milioni di sequenze di SARS-CoV-2, potrebbe rappresentare un bersaglio adatto per terapie antivirali finalizzate a contrastare l'evoluzione genetica che il virus ha subito durante la pandemia e potrebbe subire in futuro. In particolare, sono stati identificati residui della proteasi con una conservazione superiore al 99,5%, considerati fondamentali per l'attività enzimatica e il legame dei composti antivirali individuati nello studio, evidenziando il loro potenziale per garantire un'efficacia ad ampio spettro contro tutte le varianti di SARS-CoV-2.

Ricerche recenti hanno confermato che la Mpro presenta un significativo grado di conservazione in tutta la famiglia dei coronavirus, supportando il suo ruolo come bersaglio per composti dotati di un'ampia attività antivirale pancoronavirus. Questo è di vitale importanza per affrontare l'emergere di nuovi coronavirus.

È interessante notare che l'effetto del betrixaban sull'influenza della replicazione del virus SARS-CoV-2 potrebbe essere combinato con la sua già nota capacità di prevenire eventi trombotici venosi, apportando un contributo positivo all'evoluzione dei pazienti affetti da COVID-19. Pertanto, considerando la sua capacità di ridurre il carico virale del virus e prevenire eventi trombotici e

tromboembolici, i nostri risultati potrebbero aprire la strada a un possibile utilizzo del betrixaban nel trattamento dei pazienti ospedalizzati affetti da COVID-19.

In conclusione, i dati ottenuti attraverso gli approcci in silico e in vitro possono fornire informazioni utili per orientare progetti di chimica farmaceutica finalizzati all'individuazione di derivati più promettenti e/o alla valutazione delle combinazioni con altri farmaci anti-SARS-CoV-2 per potenziarne gli effetti rispetto ai loro benefici originali.

La pubblicazione di questo studio sulla rivista Journal of Chemical Information and Modeling rappresenta un importante traguardo per la nostra ricerca scientifica. Questa prestigiosa rivista è ampiamente riconosciuta e rispettata nella comunità scientifica internazionale per la sua rigorosa selezione e diffusione di ricerche di alta qualità nel campo dell'informazione chimica e della modellistica molecolare.

La rivista ha scelto di dedicare la copertina al nostro articolo, con il prezioso contributo del Dipartimento di Scienze della Salute per il pagamento delle spese editoriali.

Link all'articolo: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jcim.3c00282>