

Proyecto UCREA-UCR

Mentes ticas de la ciencia e ingeniería se unen a la búsqueda de antivirales contra el SARS-CoV-2

El cuerpo investigador está en la búsqueda de un inhibidor para todos los coronavirus. Si esto se logra, el país tendrá un inhibidor muy efectivo y con poca posibilidad de que el virus, por variación de su material genético, genere resistencia.
Laura Rodríguez Rodríguez

Un total de 100 000 compuestos serán analizados mediante una innovadora plataforma biocomputacional y un sensor molecular

25 AGO 2020 Salud

¿Se imagina descubrir que existen compuestos ya creados que podrían funcionar contra el SARS-CoV-2 y que no se utilizaron porque, simplemente, a nadie se le ocurrió esa posibilidad? Cinco investigadores y una científica de la Universidad de Costa Rica (UCR) sí lo pensaron y, en estos momentos, **están liderando un proyecto único en el país.**

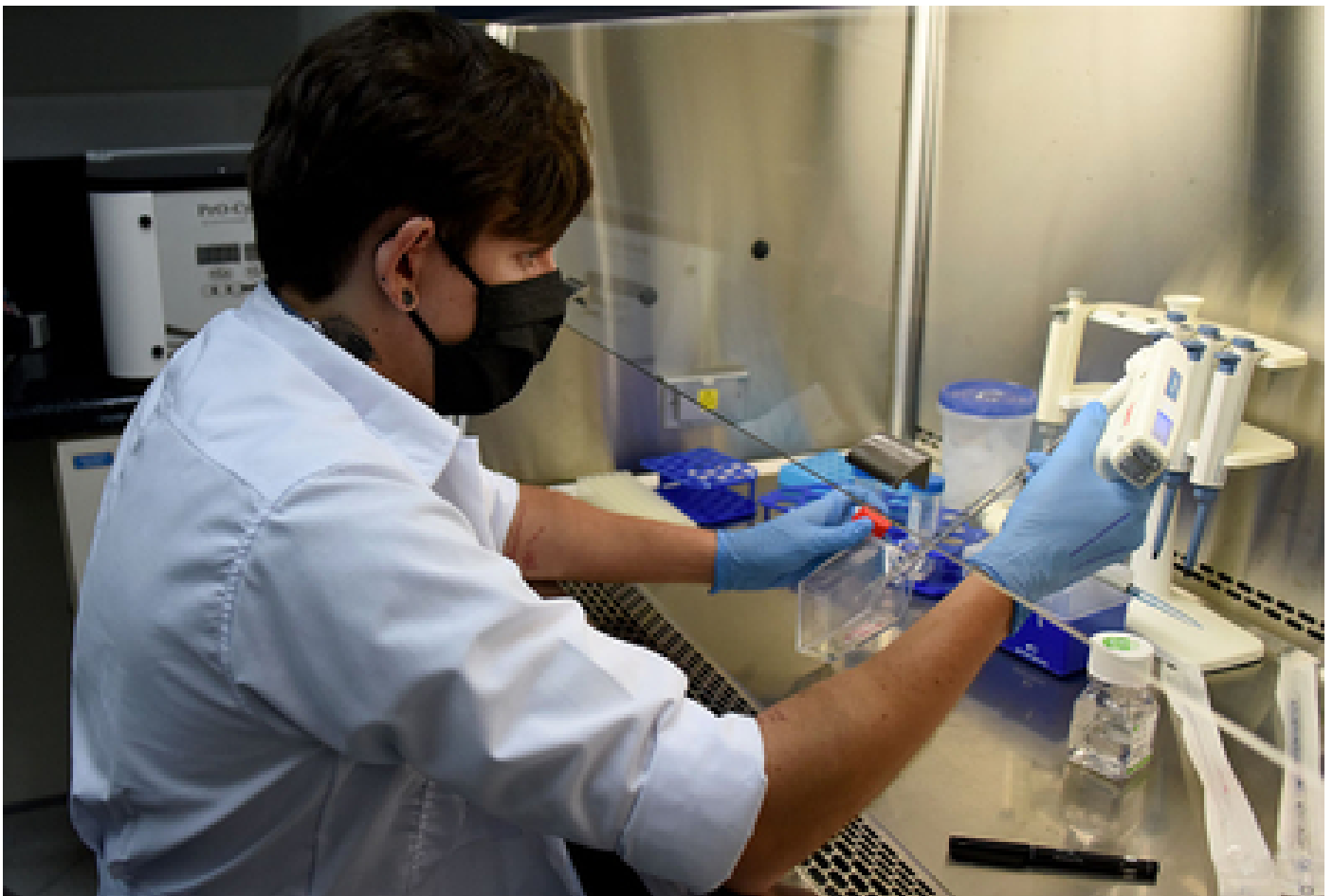
¿Su propósito? Identificar de forma rápida la existencia de **moléculas inhibitoras de un componente clave que constituye el talón de Aquiles de todos los coronavirus**, incluido el SARS-CoV-2: la proteasa Mpro, también llamada 3CLpro.

En términos simples, **la proteasa Mpro es una molécula esencial para que cualquier coronavirus se replique en el cuerpo humano.** Si se logra hallar un compuesto que la inhiba, existe la esperanza de frenar el avance de la enfermedad.

“Lo que deseamos con esta investigación en la UCR es analizar en tiempo récord información masiva de distintos compuestos de muchos tipos ya inventados que, si bien se destinan para otras enfermedades, **podrían tener el potencial de neutralizar la replicación del virus**”, indicó el Dr. Rodrigo Mora, microbiólogo de la UCR e investigador principal.

Al día de hoy, ya se han encontrado medicamentos orientados a tratar otras enfermedades que, al ser probados, muestran efectos iniciales positivos para frenar la replicación del SARS-CoV-2. Algunos de ellos solo están a la espera de resultados clínicos concluyentes, **como lo es el remdesivir** (creado inicialmente para tratar el ébola) y **el favipiravir** (antiviral japonés contra la influenza).

Así como se han identificado dichos medicamentos, podrían haber más compuestos con una mayor capacidad de reprimir el avance del virus. Esto es lo que justamente los investigadores de la UCR desean encontrar mediante dos acciones muy concretas: **la creación de un sensor molecular y el desarrollo de una innovadora plataforma biocomputacional.**



Los compuestos seleccionados por la plataforma computacional se probarán experimentalmente en el laboratorio, sin necesitar el virus completo ni un laboratorio de bioseguridad tipo 3. El Dr. Jorge Arias diseñó el sensor molecular fluorescente para la detección de la actividad proteasa de los coronavirus.

Laura Rodríguez Rodríguez

Las tijeras

Para entender el porqué los científicos costarricenses desarrollan un sensor molecular y cuál es su función, lo primero es saber qué son las proteasas. En palabras sencillas, a estas moléculas la llamaremos las **“tijeras”**, porque son enzimas encargadas de cortar a otras proteínas.

Los virus, cuando infectan a las células humanas, muchas veces generan proteínas en cadena (poliproteínas). Estas son como una familia con muchos miembros en la cual todos están tomados de la mano.

Para poder replicarse, el virus necesita cortar a su gran familia de proteínas y es cuando la tijera, la proteasa Mpro, aparece. ¿El propósito de realizar el corte? Que los diferentes elementos de esa poliproteína viral puedan adquirir su función individual para **“secuestrar” a la célula humana**, ensamblar su maquinaria de de copiado y así iniciar su replicación.

Ahora bien, la idea de los científicos costarricenses es desarrollar un reportero molecular (un gen sintético) que produce proteínas sensoras para detectar fenómenos dentro de las células. En este caso, el reportero está diseñado para ser cortado por la Mpro y cuando eso suceda generará una luz fluorescente. **La luz emitida quiere decir que la replicación del virus está en proceso.**

“El gen reportero que estamos desarrollando es, básicamente, un sensor para los coronavirus. Hay una versión que ya veníamos trabajando entre la UCR y la Universidad de Massachusetts que fue diseñado para detectar los flavivirus: dengue, zika y fiebre amarilla. El material genético que nosotros creamos lo insertamos en unas células y produce una proteína reportera, una proteína sensora”, ahondó el Dr. Mora, en referencia a ese trabajo publicado en la prestigiosa revista internacional Journal of Biological Chemistry: [DOI:10.1074/jbc.RA119.011319](https://doi.org/10.1074/jbc.RA119.011319).

El objetivo de los científicos de la UCR es agilizar el hallazgo de antivirales capaces de quitarle el filo a esa “tijera” (la proteasa Mpro), a fin de frenar la replicación del virus.

Con el sensor consolidado, se tendrán células que se vuelven fluorescentes ante la presencia de Mpro. Después, en un laboratorio, los científicos aplicarán los potenciales tratamientos inhibidores sobre estas células.

Si la luz fluorescente disminuye, significa que la proteasa Mpro está siendo reprimida (algo así como quitarle filo a la tijera) y, por lo tanto, la replicación del virus está siendo inhibida. Entonces, ¡eureka! **Los científicos hallaron otro posible tratamiento que podría contrarrestar el virus.**

¿Cuál es el principal aporte del sensor? La Dra. Silvia Molina lo detalla en este audio.



Declaración de la Dra. Silvia Molina

▶ 0:00 / 0:35 🔊 🔽



La Dra. Molina contribuye con los experimentos para la validación experimental del sensor. Fotografía de Laura Rodríguez.

Sin embargo, en todo esto hay un gran reto. **Uno de los objetivos del equipo investigador es evaluar 100 000 compuestos.** ¿Se pueden probar todos en un laboratorio experimental de la UCR? La respuesta vuelve a ser clara: no.

Entonces, ¿cómo lo lograrán? Con el apoyo de la ingeniería, que dará vida a una plataforma computacional de análisis masivo al cual llamaremos “el detective”.



La plataforma computacional realiza un docking (algoritmos de acople). Lo que hacen esos algoritmos es probar diferentes combinaciones tridimensionales para ver cuál calza mejor. Este proyecto es parte de los fondos del Espacio Universitario de Estudios Avanzados (UCREA).

Laura Rodríguez Rodríguez

El detective


La plataforma computacional de alto desempeño será como un detective que incorporará la estructura de la proteasa Mpro y las estructuras químicas de medicamentos antivirales provenientes de bases de datos internacionales.

Lo que hará la plataforma será una simulación, algo parecido a unir legos tridimensionales por computadora. Un lego es la proteasa Mpro y el otro lego es el potencial compuesto. Si ambos calzan, estamos frente a un potencial fármaco inhibidor.

“La plataforma computacional será capaz de probar miles de compuestos por medio del docking molecular y análisis farmacodinámico para así identificar potenciales drogas candidatas. Si estos compuestos tuvieran que analizarse uno por uno, duraríamos un año. Esto retrasaría el trabajo. **Lo que se busca con la parte computacional es hacer una selección de los mejores compuestos inhibidores de esta proteasa para que luego sean probados en el laboratorio**”, indicó el Dr. Francisco Siles Canales, ingeniero eléctrico de la UCR y codirector del proyecto de investigación.

Para lograrlo, **se usará un clúster computacional** (conjunto de computadoras independientes conectadas entre sí), que permite correr varios procesos al mismo tiempo. La investigación analizará nueve bibliotecas internacionales; es decir, cerca de 100 000 compuestos.

“Hasta ahora se han descargado dos de esas bibliotecas. Una es llamada Bently y otra Green Pharma que contemplan compuestos naturales y unos específicos contra el SARS-CoV-2. Ya los primeros resultados los generamos. Tardamos en el primero 18 horas y en el segundo 24 horas. **Con el resto de los compuestos vamos a tardar días en lugar de un año. Es una de las ventajas de hacerlo de forma computacional**”, manifestó Siles.

 **Lo que se ve de color verde es la proteasa MPro y el elemento rosa es el posible fármaco inhibidor. Así es como se observa en la plataforma computacional. Video cortesía de Francisco Siles Canales.**

Lo que se ve de color verde es la proteasa MPro y el elemento rosa es el posible fármaco inhibidor. Así es como se observa en la plataforma computacional. Video cortesía de Francisco Siles Canales.

La idea de los científicos **es escoger los 100 mejores compuestos** y, adicionalmente, hacer otros procesos de filtración para seleccionar formulaciones seguras, que puedan ser usadas en humanos y que tengan una toxicidad baja.

Las formulaciones que muestren los mejores resultados se traerán al país. En ese momento, el Dr. Rodrigo Mora, junto con su equipo, realizará validaciones experimentales en el laboratorio para definir, finalmente, si los fármacos seleccionados pueden inhibir o no la proteasa.

“En el laboratorio de la UCR vamos a tener listas esas células con la señal fluorescente constante. Entonces, sobre las células, pondremos el compuesto seleccionado por la parte computacional. **Si vemos una disminución de la fluorescencia, es porque hay inhibición de la proteasa y un posible fármaco que podría usarse contra la enfermedad**”, amplió el Dr. Mora.

¿De qué manera el descubrir potenciales antivirales contra el SARS-CoV-2 se diferencia de la labor que efectúa el Instituto Clodomiro Picado de la UCR? El Dr. Rodrigo Mora lo explica

en el siguiente audio.

Declaración del Dr. Rodrigo Mora

Duración:



Primeros resultados

De acuerdo con Siles, **ya la UCR avanzó con el análisis de 31 500 compuestos**. Lo que se necesita ahora es concluir el algoritmo de validación automático.

“En otras partes del mundo se ha realizado docking computacional. Sin embargo, **nosotros estamos creando una métrica totalmente nueva, a nivel biológico y computacional**. Las simulaciones de la dinámica molecular también llevan un proceso arduo de análisis. Por ejemplo, los compuestos pueden ser que calzen muy bien con la proteasa, pero ese acople podría ser temporal. Entonces, esa formulación serviría para bloquear a la Mpro menos de un segundo, cuando lo que deseamos es bloquearla de manera permanente. Adicional al algoritmo, también estamos ajustando en hardware para agilizar la corrida”, explicó Siles.

Otra de las mejoras informáticas será incorporar **una unidad de procesamiento gráfico (GPU)** para acelerar el proceso computacional.

Por otra parte, desde el ámbito de la microbiología, se nivelará la toxicidad de la proteasa en el mismo sensor. Esto es para que, en el laboratorio, **la formulación no mate a las células de prueba**.

“Ya hemos probado tres versiones para que la toxicidad de la proteasa no se sobreexpresen y mate a las células. Entonces, estamos modulando esto para que el compuesto no sea tóxico y pueda generar una línea celular estable. **Esperamos tener el sensor en tres meses y con las células listas para empezar a probar compuestos**”, indicó el Dr. Mora.

Los investigadores incluirán otros reporteros adicionales para crear un sistema multireportero muy sensible capaz de detectar efectos sobre otros blancos no deseados.

Cuando se concluya la plataforma, **el recurso estará de manera permanente al servicio de la ciencia nacional e internacional**. De manera tal que, si ocurren otras pandemias a futuro o mutaciones en los coronavirus, la plataforma y el sensor serán aliados ya consolidados para sumarse inmediatamente a la búsqueda de soluciones.

Conozca los integrantes del equipo científico

Rodrigo Mora Rodríguez. Microbiólogo e investigador principal. Centro de Investigación en Enfermedades Tropicales (CIET-UCR).

Francisco Siles Canales. Ingeniero Eléctrico de la UCR.

Guy V. Lamoureux. Químico de la UCR.

Silvia Molina Castro. Microbióloga de la UCR. Escuela de Medicina e Instituto de Investigaciones en Salud de la UCR.

Jorge Arias-Arias. Microbiólogo de la UCR. Centro de Investigación en Enfermedades Tropicales (CIET-UCR).

Marco Villalta Fallas. Ingeniero Eléctrico.

Luis Bermúdez-Guzmán. Biólogo de la UCR.

Clemencia Cruz Dyachkov. Estudiante de la Maestría de Bioinformática.



[Jennifer Jiménez Córdoba](#)

Periodista, Oficina de Divulgación e Información

Área de cobertura: ciencias de la salud

jennifer.jimenezcordoba@ucr.ac.cr

Etiquetas: [sars-cov-2](#), [covid-19](#), [sensor](#), [fluorescencia](#), [ucrea](#).