

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

Nada garantiza nuestro éxito en ningún lapso temporal.
Pero, la combinación de racionalidad, reflexión científica e ingenuidad,
en conjunto con las herramientas más poderosas disponibles,
serán nuestros mejores aliados.

Parks y Smith, 2020 ⁽³⁾

Desde mediados de diciembre la situación global de salud está convulsionada. Una nueva enfermedad infecciosa, ahora por todos conocida, la Covid-19, desafía la estabilidad de los sistemas de salud, así como la cultural, social y económica mundial. A fines de mayo repetimos lo mencionado hace aproximadamente un mes ⁽¹⁾: no existe un tratamiento eficaz para esta enfermedad. Vivimos en una guerra de titanes.

Muy temprano en este año 2020, a comienzos de enero, el genoma completo del SARS-CoV-2, identificado fehacientemente como el agente causal de la neumonía severa que se inició en Wuhan, China, se hizo público vía on-line. Un grupo de científicos, que ya en 2003 y 2012 había establecido un duelo a muerte con este tipo de virus durante la epidemia de SARS (*severe acute respiratory syndrome*) y MERS (*Middle East respiratory syndrome*) reingresó al terreno de batalla. El nuevo adversario los puso en guardia. Su titánica labor era desenmascararlo y conocerlo a profundidad. Computadoras, laboratorios, instituciones y voluntades, a lo largo y ancho de la geografía mundial, se pusieron en sintonía. Un ejército de investigadores, estudiantes graduados y técnicos, entre otros, conformaron una red con el objetivo de resolver la estructura del SARS-CoV-2 ⁽²⁾.

Y comenzó la carrera. Científicos de todos los extremos de la geografía mundial aunaron -y siguen aunando- esfuerzos titánicos para comprender a profundidad la organización del virus y sus proteínas, con la finalidad de diseñar compuestos que interactúen específicamente con alguna(s) de esas proteínas e interrumpir así la infección, una cura para la Covid-19, un rompecabezas de múltiples piezas en tres dimensiones.

La estructura de una proteína desconocida puede, en condiciones normales, tardar años en ser descifrada; afortunadamente, el 70-80% del genoma del SARS-CoV-2 es similar al de su hermano mayor, el SARS-CoV; debido a ello, el análisis ha avanzado relativamente rápido; tanto, que, en apenas varias semanas, los investigadores han empezado a discutir 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. Su fortaleza es tal que tiene al mundo paralizado. Los datos descritos -en muy corto tiempo- para varias de las proteínas han sido cruciales para continuar avanzando en este reto. Una de ellas, la denominada proteasa principal (Mpro), enzima encargada, igual que un sastre, de “cortar” una larga cadena de péptidos que el virus produce al invadir la célula y así producir proteínas funcionales. El “oficio” de Mpro es esencial para la replicación del virus. Y afortunadamente los humanos no expresamos ni utilizamos esa enzima. ¡Bingo! Un compuesto o fármaco enfocado contra ella podría ser efectivo y eficiente en interrumpir la infección. Estos resultados estaban ya disponibles en los primeros días de febrero 2020, a un mes escaso de comenzar este duelo de titanes. Los investigadores lograron desentrañar la estructura de esta proteína en dos condiciones claves, Mpro sola, y Mpro unida a un inhibidor específico. Esto les permitió discernir más integralmente su comportamiento ^(5, 6).

Estando todavía a inicios de febrero fue descrita otra proteína esencial para el SARS-CoV-2, la que le da el nombre a estos virus debido a lo parecido de sus superficies con una “corona”, la denominada *three-pronged Spikes* (o simplemente Spikes). De nuevo, la suerte estaba de nuestro lado. La similitud estructural de Spikes con sus homólogas de SARS-CoV y MERS, permitió que su análisis haya resultado “relativamente” fácil. A la misma velocidad que los investigadores trabajaban con Mpro, los grupos ocupados con Spikes lograron discernir su estructura por microscopía electrónica ^(7, 8). Spikes es de las primeras proteínas en interactuar y estimular al sistema inmune ⁽⁹⁾. Por ello, su comprensión es fundamental para el diseño de vacunas ⁽¹⁰⁾. Para mediados de febrero Spikes estaba en manos de Moderna Therapeutics, una compañía ubicada en Cambridge, Massachusetts y dedicada al descubrimiento de fármacos, que

trabaja en conjunto con el Centro de Investigación en Vacunas de Maryland y el Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas en Bethesda en un proyecto de anticipación a momentos de pandemia.

Ya en este momento, los investigadores habían descrito que el mecanismo de entrada de SARS-CoV-2 a las células es similar al usado por SARS-CoV, es decir, el receptor específico en humanos de la enzima convertidora de angiotensina-2 (ACE-2) y que la unión entre Spikes de SARS-CoV-2 y ACE-2 tiene una fuerza 10 veces superior a la de Spikes de SARS-CoV y ACE-2⁽⁸⁾.

Para mediados de marzo, varias proteínas virales estaban analizadas y listas para comenzar a probar inhibidores de ellas. Y para ese momento, un prospecto de vacuna había sido probado en un ensayo en una sola persona⁽²⁾. Sin embargo, los investigadores están convencidos de que, dada la urgencia de la situación, la descripción del uso de un compuesto que hubiese sido anteriormente utilizado para otra(s) enfermedad(es) o la búsqueda de un nuevo compuesto, es un camino más expedito que el diseño de una vacuna. La vacuna puede tardar muchos meses e incluso años en lograrse. De hecho, al día de hoy, Moderna Therapeutics ha anunciado resultados parciales de la vacuna que han estado probando en ensayos de fase I, que son aún muy preliminares⁽¹¹⁾. Por ello, los investigadores se han enfocado en 12.000 compuestos cuya farmacocinética y farmacodinamia en humanos ya había sido analizada, a fin de evaluar su efecto sobre Mpro, Spikes y una tercera proteína (proteasa) de SARS-CoV-2. Simultáneamente, 10.000 compuestos, que estaban a nivel de ensayos clínicos fueron puestos a la disposición de estos grupos con el mismo fin⁽²⁾.

Es evidente que el camino tradicional que implica más de una década para el descubrimiento de un nuevo fármaco no parece ser el apropiado en estos momentos de carrera pandémica⁽³⁾. Para este proyecto, cuyo *deadline* es la vida de muchos millones de seres humanos, ha sido fundamental el uso de herramientas de supercomputación. En otras palabras, de lo que se denomina *computational structure-based drug discovery*, imitando la unión de los compuestos a los sitios activos y calculando la energía y la afinidad de unión de los mismos. Esta herramienta permite rápidamente escoger los compuestos *top* y utilizarlos en experimentos *in vitro* e *in vivo* para determinar su capacidad de disminuir la infectividad del SARS-CoV-2 en células aisladas y/o en

modelos animales. Esto se denomina *high-throughput* virtual -tan efectivo como el experimental- y puede, velozmente, identificar los compuestos que se unen con gran afinidad a las diversas proteínas ⁽¹²⁾. Además, el uso de supercomputadoras, que realizan múltiples cálculos simultáneos y simulaciones dinámicas moleculares en paralelo de la diana escogida, cada una explorando un espacio molecular diferente, permite obtener valiosos resultados en un solo día ⁽¹³⁾. En el acelerado y surrealista mundo de la Covid-19 estas herramientas son cruciales; los potenciales avances se hacen obsoletos con una velocidad de vértigo, tanto que nuevos experimentos deben ejecutarse con mucha rapidez. Un ejemplo es el uso del remdesivir en pacientes severamente enfermos.

El remdesivir es un compuesto desarrollado para tratar la infección por el virus del Ebola ⁽¹⁴⁾. Es capaz de contener la infección en animales, no es mejor que otros dos compuestos en aumentar la sobrevivencia de pacientes enfermos de Ebola. A tres meses (desde comienzos de abril) de emprender esta ardua carrera para el caso de la Covid-19 ya está publicada la estructura del complejo de replicación de SARS-CoV-2, es decir, la RNA polimerasa dependiente de RNA (RdRp, o nsp12), en conjunto con las proteínas nsp7 y nsp8, que forman parte del complejo. La unión del remdesivir a esta proteína ha sido modelada por computadora ⁽¹⁵⁾. Remdesivir está en ensayos de fase III para Covid-19.

Los datos del primer ensayo clínico publicado informaron que el remdesivir reducía el tiempo de recuperación de los enfermos con Covid-19 por unos pocos días. Este tiempo no era suficiente para que lo ocurrido pudiera ser denominado “curación”, pero sí para aliviar la presión sobre los sistemas de salud sobresaturados ⁽¹⁶⁾. Se dio entonces luz verde para la producción de este medicamento.

Así la carrera continuó, e inmediatamente surgió el próximo reto en esta guerra de titanes, es decir, en la línea de producción del medicamento. Especialmente, en medio del torbellino de la pandemia. Este es posiblemente uno de los desafíos más grandes de la historia de la farmacología mundial, no sólo para el remdesivir sino para los otros medicamentos que se están utilizando en contra de la Covid-19. Algunos de ellos, como hemos visto, son innovaciones y descubrimientos recientes ⁽¹⁴⁾, otros son compuestos que han sido usados por décadas en el tratamiento de otras enfermedades ⁽¹⁷⁾. En cualquier caso, 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 el paso

limitante, se transfiere, una vez identificado el compuesto estrella, 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 desbocada respuesta inmune que se dispara en algunos de los pacientes, entre otros elementos, están incluidos en este espectro. Cada uno de ellos tendrá su propio reto en la escala de producción, y es necesario estar conscientes de ello. De hecho, y en el caso de remdesivir, la empresa Gilead ha estado por meses buscando la forma de reducir el tiempo de producción, pasarlo de unos 14 meses a 8 meses, lamentablemente sin éxito, incluso contratando empresas extranjeras para lograr su cometido. 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.

Este problema es también cierto para la hidroxiclороquina. Muchos laboratorios farmacéuticos, en años recientes, han decidido almacenar menor cantidad de material esencial para producir los medicamentos y mantener un inventario menor de los mismos. Esto ciertamente reduce costos y adicionalmente va en aras de ser más amigables con el ambiente, pero potencia los riesgos, especialmente al hablar de una pandemia y si los proveedores de los compuestos base están localizados en países como India o China, cuya eficiencia está comprometida como consecuencia de la pandemia. Esto ocurre incluso con productos de ensamblaje muy económicos y de costos cercanos a los centavos ⁽¹⁸⁾.

Para ofrecer un medicamento en el mercado, los laboratorios farmacéuticos llevan a cabo tres procedimientos sucesivos: uno dirigido exclusivamente al proceso de producción en sí misma del compuesto, el segundo, aquel que garantiza la estabilidad del medicamento en la presentación escogida, y por último, el que se refiere al proceso de empaque y distribución. Todos estos pasos son estrictamente supervisados y regentados por agencias internacionales muy rigurosas, 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 pueden tener este proceso andando continuamente. Hay incluso ejemplos que ilustran cómo esto puede ser aún más complejo: la producción de anticuerpos, que normalmente proceden de cultivos celulares y deben cumplir con normativas y regulaciones incluso más estrictas ⁽¹⁸⁾. Además, si la historia de las enfermedades infecciosas es en algo útil, posiblemente vamos a necesitar usar terapia combinada para interrumpir pasos sucesivos del proceso de infección y tener una curación exitosa. Un reto adicional a considerar.

Supongamos que todos los pasos mencionados serán exitosos y logramos tener *the magic bullet* en contra del SARS-CoV-2 y, de esta forma, 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⁾.

Estamos a finales de mayo, casi 5.000.000 de personas han sido infectadas con SARS-CoV-2 a nivel mundial. En sólo cuatro meses los investigadores han desentrañado mucho de la intimidad del SARS-CoV-2, pero queda aún mucho por explorar. La academia sigue trabajando con ahínco y contra reloj. Está claro que no hay forma de bajar la guardia y disminuir la velocidad de vértigo con la que hay que trabajar, especialmente porque al bajar la guardia los países, e intentar retornar a la vida usual y normal, el minúsculo titán atacará de nuevo. Hay que ser rápidos, para en ese momento 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