

PROGETTAZIONE, STUDI DI DOCKING MOLECOLARE E SINTESI DI NUOVE MOLECOLE CAPACI DI INTERAGIRE CON IL VIRUS RESPONSABILE DELLA SARS-COVID 19

Federica Giuzio*, Maria Grazia Bonomo*, Giovanni Salzano*, Camillo Rosano, Stefano Aquaro^{oo}, Domenico Iacopetta^{oo}, Jessica Ceramella^{oo}, Pasquale Longo***, Maria Stefania Sinicropi^{oo} e Carmela Saturnino***

* Dipartimento di Scienze, Università degli Studi della Basilicata, viale dell'Ateneo Lucano, Potenza.

**Unità di Proteomica e Spettrometria di Massa. IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Largo R. Benzi 10, 16132 Genova.

***Dipartimento di Chimica e Biologia, Università degli Studi di Salerno, 84084 Fisciano, Salerno.

^{oo}Dipartimento di Farmacia e SSN, Università della Calabria, 87036 Rende, Cosenza.

s.sinicropi@unical.it (M.S.S.); carmela.saturnino@unibas.it (C.S.); jessicaceramella@gmail.com (J.C.)

Introduzione

Il Sars-Cov-2, responsabile dell'infezione Sars-Covid-19, è un virus ad RNA appartenente alla famiglia dei Coronavirus (CoV) [1,2]. Al microscopio elettronico, esso appare come una corona (da qui il nome corona-virus), questa caratteristica è data dalla presenza sull'involucro esterno di glicoproteine spike (S) che sono le responsabili dell'ingresso nelle cellule dell'ospite (uomo).

In particolare, è stato dimostrato che il virus utilizza l'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2) come recettore di ingresso e le serin-proteasi TMPRSS2 per l'attivazione della proteina S [3]. L'ACE2 è uno degli enzimi centrali nel sistema renina-angiotensina (RAS) in quanto regola la pressione arteriosa, i liquidi, l'equilibrio elettrolitico e le resistenze vascolari sistemiche.

Il recettore ACE2 è coinvolto nella regolazione dei processi di vasocostrizione delle arterie ed essendo presente sulle cellule dell'epitelio dei polmoni le protegge da danni che possono essere causati da infezioni ed infiammazioni [4].

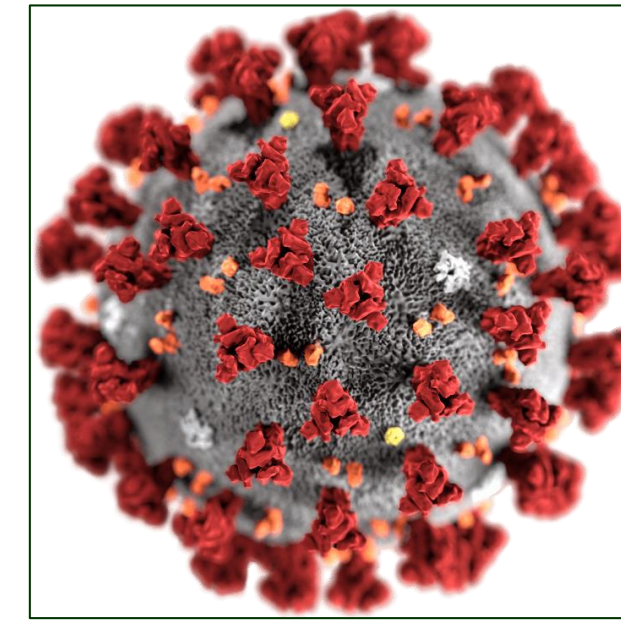
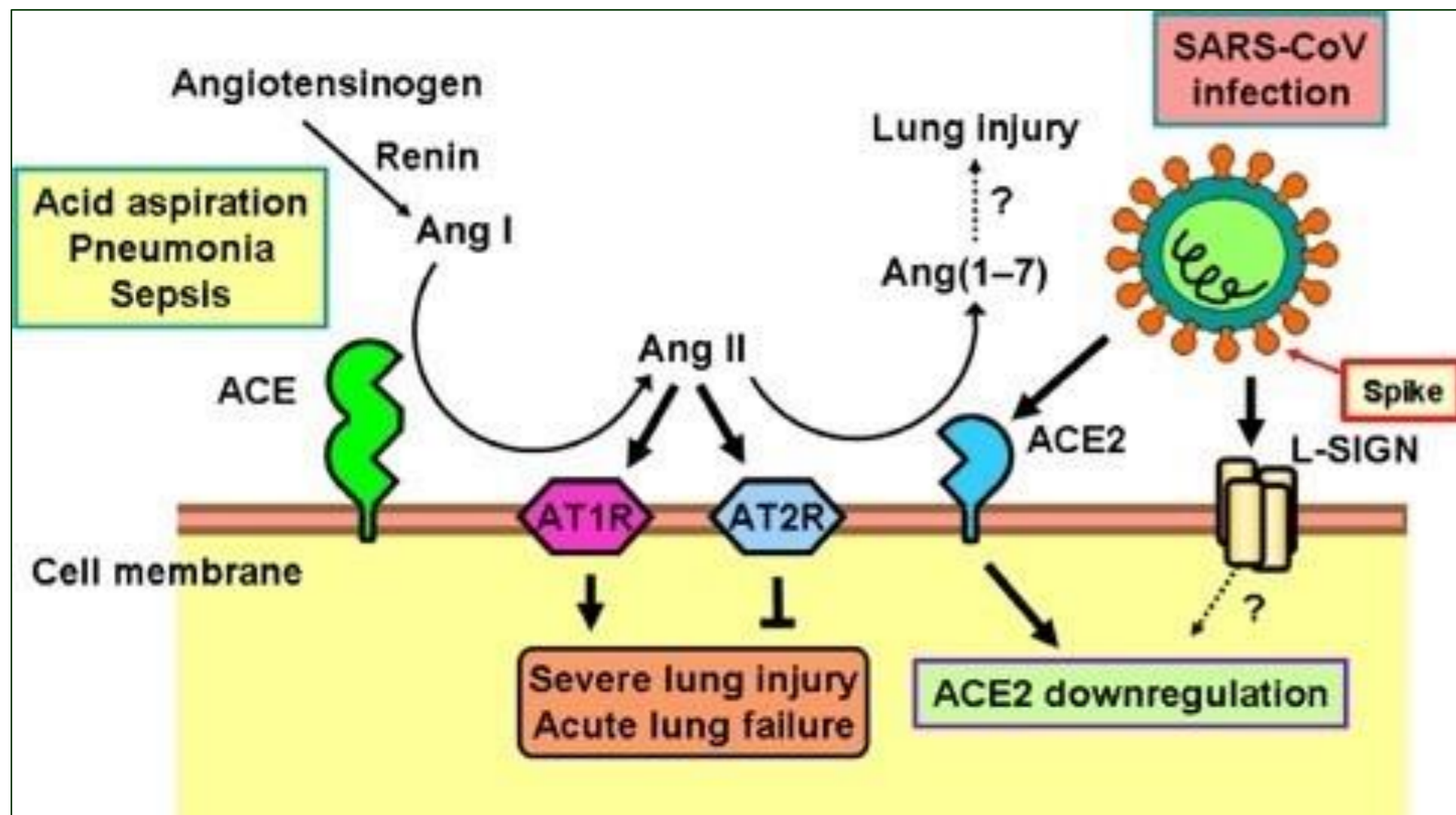


Figura 1. Raffigurazione del coronavirus SARS-CoV-2.



Il virus Sars-COV2, può provocare una grande infiammazione dell'epitelio delle vie respiratorie tale da provocare la morte di chi ne è colpito. Nei casi più gravi, infatti, l'infezione da SARS-CoV-2, può causare una infiammazione acuta nei tessuti polmonari provocando la polmonite interstiziale, in cui si riscontra una riduzione degli scambi gassosi a livello degli alveoli.

In condizioni di ipossia acuta, si formano radicali liberi (ROS) e quindi un conseguente stato infiammatorio dovuto ad una riduzione di apporto di ossigeno (alterazione della parete dei vasi a partire dall'endotelio, alterazione cardiaca).

Figura 2. Meccanismo d'azione del SARS-CoV-2.

Focus della ricerca

Considerata la molteplicità dei fattori coinvolti e responsabili della malattia Covid 19, potrebbe essere quindi vantaggiosa una strategia terapeutica antivirale multitarget e multidrug che includa un trattamento farmacologico sostenuto da un razionale che preveda l'uso di più farmaci in combinazione.

Il progetto di ricerca prevede la progettazione di molecole che impediscono il legame con il recettore ACE2, insieme alla progettazione e sintesi di molecole capaci di ridurre i processi di ossidazione ed infiammazione.

Parallelamente si svolgerà uno studio di docking molecolare su più classi di molecole e su selezionati target coinvolti (proteina Spike, recettore ACE2, serin-proteasi TMPRSS2).

Le classi di molecole da noi scelte per questi studi, hanno le seguenti caratteristiche chimiche:

- ❖ beta-carboline (**1**), guanidine (**2,3**) e precursori indolici (**4,5**), in quanto strutturalmente simili al Gabesato, inibitore *in vivo* di proteasi seriniche, che mostra proprietà anticoagulanti e inibisce citochine infiammatorie (TNF-alfa ed IL-6).
- ❖ analoghi sintetici del Resveratrolo (**6,7**), più biodisponibili rispetto a questo, valutandone l'attività antiossidante ed antiinfiammatoria [5].
- ❖ complessi a base di Au (I) che presentano un legame carbenico N-eterociclico (**8**), in quanto strutturalmente simili all'Aurofin, farmaco adoperato per il trattamento dell'artrite reumatoide ma dotato di attività antivirale, antiossidante ed antiinfiammatoria [6].

La sintesi delle molecole selezionate è in corso e su queste verranno eseguiti studi *in vitro* sul virus e studi di citotossicità su cellule umane non infettate.

Si selezioneranno le molecole più attive di ogni classe al fine di realizzare una formulazione farmaceutica unica con principi attivi a rilascio controllato.

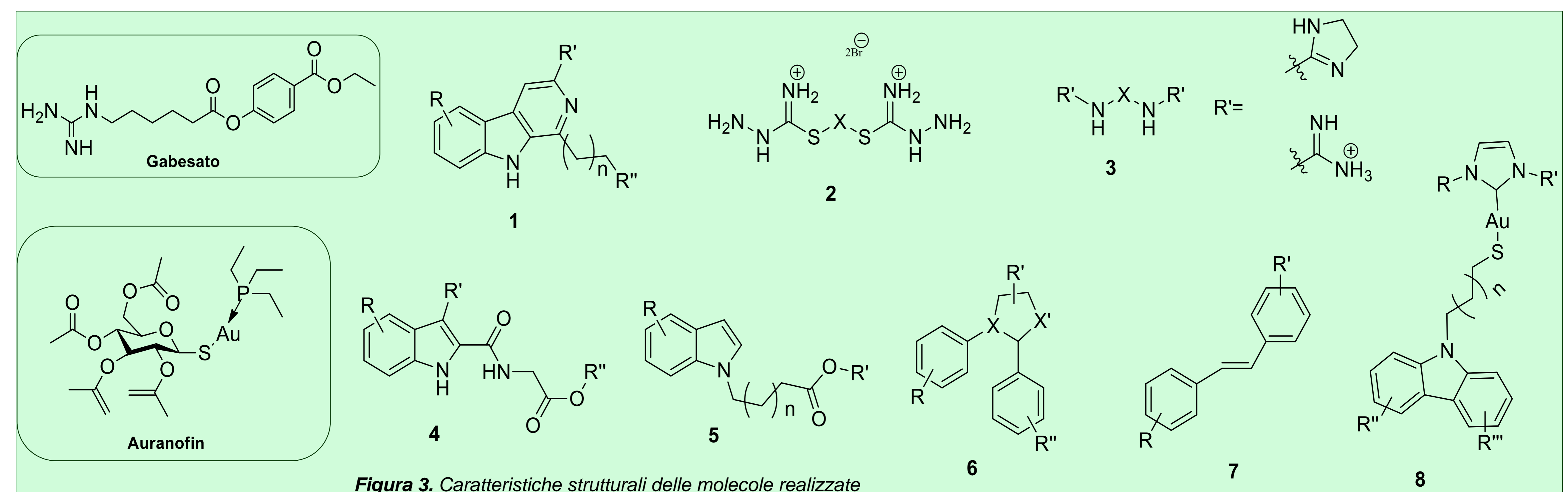


Figura 3. Caratteristiche strutturali delle molecole realizzate

Questo progetto è supportato dai fondi PRIN 2017M8R7N9_004 del MIUR (responsabile prof. Stefano Aquaro).

[1] Chen, Y. et al. J. Med. Virol. 2020, 92 (4), 418-442; [2] Chan, J.F. et al. Emerg Microbes Infect. 2020, 9 (1), 221-223; [3] Hoffmann, M. et al. SARS-CoV-2 Cell. 2020, 181, 271-280.; [4] Zhao, Y. et al. BioRxiv. 2020, 2020.01.26.919985; [5] Li, g. et al. Nature Rev Drug Disc. 2020, 19, 149-150; [6] Rothan, H. A. et al. Virology. 2020, 547, 7-11