

COMPLEJOS METÁLICOS CON POTENCIAL ACCIÓN CONTRA SARS-COV-2: UN ABORDAJE RACIONAL

Marco, Micaela¹; **Rostán, Santiago**^{1,2}; **Ruatta, Santiago**³; **Fló, Martín**⁴; **Comini, Marcelo**³; **Mahler, Graciela**³; **Otero, Lucía**¹

1 Área de Química Inorgánica, Laboratorio Estrella Campos, Facultad de Química, Universidad de la República, Uruguay.

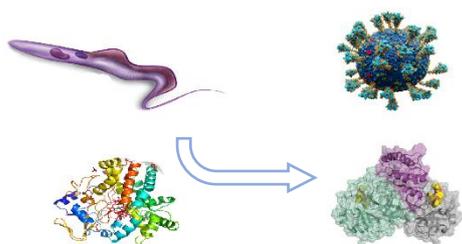
2 Programa de Posgrado en Química, Facultad de Química, Universidad de la República, Uruguay.

3 Laboratorio de Biología Redox de Tripanosomas, Institut Pasteur de Montevideo, Montevideo, Uruguay.

4 Unidad de Inmunovirología, Institut Pasteur de Montevideo, Montevideo, Uruguay.

5 Laboratorio de Química Farmacéutica, Facultad de Química, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

Con la aparición del virus SARS-CoV-2 y la consiguiente pandemia causada por este desde fines de 2019 y principios de 2020, y a la par de la carrera por la obtención de una vacuna, cobró fuerzas el enfoque en el diseño y reposicionamiento de fármacos para el tratamiento del síndrome respiratorio severo causado por este virus. La proteasa principal (MPro) del virus se ha establecido desde principios de 2020 como uno de los principales objetivos para el diseño racional de nuevos fármacos [1]. En este trabajo presentamos una serie de compuestos orgánicos desarrollados previamente por nuestro grupo, y sus complejos de coordinación. Originalmente, estos complejos se habían diseñado como posibles fármacos antiparasitarios, centrándose en la cisteína proteasa principal del parásito *T. cruzi*, la cruzipaína. Los compuestos se han probado en un ensayo de inhibición de MPro *in vitro* y en ciclos de rediseño estructural, varios de ellos presentaron concentraciones de inhibición del 50 % (IC₅₀) en el rango bajo a submicromolar. Adicionalmente, se han realizado estudios de toxicidad para los compuestos que se perfilaron como candidatos. Los compuestos que han presentado un mejor perfil fueron enviados al Institut Pasteur de Corea donde se ha realizado un ensayo en un modelo de infección viral *in vitro*. En estos ensayos se han obtenido resultados de IC₅₀ de 10,9 μM y con un índice de selectividad de 4,5. Los resultados obtenidos han retroalimentado el ciclo de diseño, con el cual constantemente se han generado nuevos compuestos que son evaluados ante la enzima MPro.



Palabras clave: SARS-CoV-2, Complejos metálicos, inhibición enzimática

[1] L. Hong *et al.*, *Science*. **368** (2020) 1331.

Agradecimientos: Todos los autores agradecen a la ANII por el apoyo financiero (FCE_3_2020_1_162617) SR agradece a la ANII por la beca de doctorado (POS_NAC_D_2020_1_164085)

Figura 1: Representación esquemática del diseño racional utilizado para el diseño de potenciales compuestos anti SARS-CoV-2