

Madrid, jueves 17 de octubre de 2024

Investigadores generan moléculas con actividad neutralizante frente a las nuevas variantes del virus SARS-CoV-2 utilizando el diseño computacional

- Las moléculas, un tipo de péptidos pequeños llamados miniACE2, han sido diseñados computacionalmente por el Centro de Biología Molecular y el IDCBIS para engañar al sistema de entrada en las células del virus SARS-CoV-2
- Tras sintetizarlos en el laboratorio, se ha demostrado su efectividad frente a las variantes circulantes de SARS-CoV-2 en ensayos ‘in vitro’



Imagen artística de varios péptidos miniACE2 (en verde) unidos a espículas del virus SARS-CoV-2 (en rojo)
/ Paulino Gómez Puertas

Un trabajo con participación del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), organismo dependiente del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades (MICIU), ha diseñado computacionalmente unas moléculas con la capacidad de neutralizar *in vitro* las últimas sub-variantes de SARS-CoV-2. Estas moléculas son péptidos, un tipo de proteína muy pequeño. Al haberse diseñado tomando como molde el propio receptor celular para el virus (ACE2), estos péptidos, llamados miniACE2, podrían ser también capaces de neutralizar cualquier otra nueva variante del virus que pudiera surgir en el futuro. Estos péptidos son susceptibles de ser usados en terapia externa en vías respiratorias superiores y en terapia celular, y han sido objeto de patente. El estudio, que se publica en la revista [International Journal of Molecular Sciences](#), es fruto de la colaboración entre científicos del grupo de **Paulino Gómez-Puertas**, del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa ([CBM-CSIC-UAM](#)) y del de **César Ramírez-Segura**, del Instituto Distrital de Ciencia, Biotecnología e Innovación en Salud ([IDCBIS](#), Bogotá, Colombia).

La pandemia de la covid-19 desbordó los sistemas sanitarios en 2020-2021, desencadenando una recesión económica mundial. Aunque las vacunas han reducido la tasa de letalidad del SARS-CoV-2 al 0,9% en octubre de 2024, la continua evolución del virus, con variantes emergentes que exhiben una amplia evasión inmunológica, desafía la eficacia de las vacunas actuales.

Para el diseño de estos péptidos se han usado técnicas computacionales de diseño 3D, que han unido diferentes partes de la estructura del receptor celular ACE2 para generar una serie de fragmentos con capacidad de unirse a la espícula de SARS-CoV-2. Usando también sistemas computacionales, cada uno de estos péptidos se ha sometido a simulación por dinámica molecular frente a la espícula viral, escogiendo aquellos que mostrasen una energía de unión teórica más favorable. Una vez seleccionados, esos péptidos se han sintetizado *in vitro* y se han ensayado frente al antígeno viral de nuevas variantes en circulación. Al menos dos de los péptidos ensayados arrojaron resultados muy prometedores, siendo capaces de neutralizar la infectividad viral.

Versatilidad y capacidad de neutralizar otros virus

Las principales ventajas de este hallazgo son dos: por un lado, la versatilidad de estos péptidos para ser incorporados en sistemas de inhalación en vías respiratorias superiores y en receptores de antígenos quiméricos (CAR) que utilizarían la secuencia de los péptidos miniACE2 para dirigirse a las células infectadas por el SARS-CoV-2. Y, por otro lado, los péptidos miniACE2 también pueden tener el potencial de neutralizar otros Sarbecovirus (la familia de virus al que pertenece SARS-CoV-2) que utilizan ACE2 como receptor de entrada, subrayando el potencial de los péptidos miniACE2 como inhibidores pan-coronavirales de amplio espectro.

La investigación realizada es un claro ejemplo de sinergia entre el diseño computacional y las técnicas *in vitro*. Por un lado, se han utilizado técnicas de diseño 3D, simulación de dinámica molecular y cálculo de energía de unión teórica para diseñar y filtrar los péptidos miniACE2 con potencial de unirse a la espícula viral. Por otro, se han utilizado técnicas de laboratorio para sintetizar los péptidos seleccionados y testarlos en

condiciones controladas frente a diferentes variantes circulantes en 2024 de SARS-CoV-2, comprobando su capacidad neutralizante.

Todo ello, además, fruto de la colaboración entre dos laboratorios situados en continentes diferentes, ejemplo también de la sinergia positiva de la colaboración científica internacional.

Tras la vacunación masiva de la población mundial frente a las primeras variantes de SARS-CoV-2, hay algunas posibles amenazas que están todavía pendientes. Por un lado, la protección de personas que no pudieron ser vacunadas y que, por la razón que sea, no pueden ser vacunadas en la actualidad (por ejemplo, personas inmunocomprometidas). Por otro lado, la aparición de variantes del virus que puedan escapar de la protección vacunal previa y la aparición de nuevos virus de la misma familia para los que las vacunas sean inefectivas.

Los péptidos miniACE2, con potencial de ser usados en terapia de vías respiratorias o incorporados a sistemas de terapia celular, darían respuesta a estas tres amenazas, con la capacidad de disminuir la carga viral mediante la neutralización de partículas virales infectivas. Además, al estar basados en la estructura del receptor celular, estos péptidos podrían neutralizar cualquier otro virus que utilice la misma vía de entrada, como podrían ser nuevas variantes de SARS-CoV-2 o nuevos virus de la familia de los Sarbecovirus o, incluso, otros coronavirus que utilicen el mismo receptor.

Serían así un sistema de respuesta temprana para ser utilizados frente a nuevas epidemias en el futuro, al tiempo que una solución para los casos actuales que las vacunas no han cubierto.

Arévalo-Romero, J.A., López-Cantillo, G., Moreno-Jiménez, S., Marcos-Alcalde, I., Ros-Pardo, D., Camacho-Rodríguez, B., *Gómez-Puertas, P. & *Ramírez-Segura, C.A. In **Silico Design of miniACE2 Decoys with In Vitro Enhanced Neutralization Activity against SARS-CoV-2, Encompassing Omicron Subvariants**. *International Journal of Molecular Sciences*. DOI: [10.3390/ijms251910802](https://doi.org/10.3390/ijms251910802)

CBM-CSIC Comunicación

comunicacion@csic.es