

Análise de Potenciais Fármacos contra o COVID-19

Resultados Preliminares

Erick Braga Ferrão Galante¹, Tanos Celmar Costa França², Joyce Sobreiro Francisco Diz de Almeida¹, Rodrigo Leonard Barboza Rodrigues¹, Marcelo Carneiro dos Santos¹, Monique Cardozo³, Leandro Alegria Vieira⁵, Daniel Kitagawa⁵, Fernanda Diniz Botelho⁵, Raphael Salles Ferreira da Silva¹, Samir Frontino de Almeida Cavalcante¹, Felipe Rodrigues de Souza⁴, Leonardo Costa Bastos¹, Mariana de Oliveira Tonelli Nogueira⁵, Priscila Ivo Rubim de Santana⁵, Juliana de Oliveira Carneiro Brum⁵

¹Professor, Instituto Militar de Engenharia, Seção de Ensino de Engenharia de Química, Praça General Tibúrcio, 80, Praia Vermelha, 22290-270, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

²Pesquisador, University of Hradec Králové - Rokitsanského 62 - 500 03 Hradec Králové - Czech Republic

³Pesquisador, Instituto de Defesa Química, Biológica, Radiológica e Nuclear - Av. das Américas, 28.705 – Guaratiba, 23020-470 - Rio de Janeiro – RJ, Brasil

⁴Pontifícia Universidade Católica - R. Marquês de São Vicente, 225 - Gávea, Rio de Janeiro - RJ, 22451-900

⁵Aluno, Instituto Militar de Engenharia, Seção de Ensino de Engenharia de Química, Laboratório de Modelagem, Praça General Tibúrcio, 80, Praia Vermelha, 22290-270, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

O Laboratório de Modelagem Molecular Aplicada à Defesa Química e Biológica (LMDQB), da Seção de Engenharia Química, integra os esforços do Instituto Militar de Engenharia no enfrentamento à COVID-19, por meio da proposição de potenciais fármacos capazes de combater o vírus. Em parceria com o Laboratório de Síntese Orgânica (LSO), do Instituto de Defesa Química, Biológica, Radiológica e Nuclear (IDQBRN), o LMDQB emprega duas abordagens. Na primeira delas, são avaliados medicamentos já existentes, empregados para fins diversos, que possam ser úteis contra a COVID-19. Esta estratégia, conhecida como reposicionamento de fármacos, tem a vantagem de lidar apenas com substâncias já administradas como medicamentos, o que garante que tenham sido aprovadas nos testes que antecedem seu emprego em seres humanos. Uma eventual liberação para o combate ao novo vírus, neste caso, seria quase imediata. A segunda linha de ação amplia os horizontes da busca inicial, envolvendo moléculas ainda não utilizadas como medicamentos. Se por um lado represente uma abordagem mais tradicional, esta linha de ação tem o óbice de que potenciais substâncias encontradas deste modo vão requerer etapas adicionais antes de sua efetiva administração como fármaco.

A primeira etapa do trabalho consistiu em extensa uma pesquisa bibliográfica sobre o SARS-CoV-2 e sobre os demais tipos de coronavírus, buscando identificar proteínas do vírus que são essenciais aos seus mecanismos de entrada nas células humanas e de replicação. Como resultados desta busca, foram definidas como alvos moleculares as seguintes proteínas do SARS-CoV-2, cujas estruturas tridimensionais se encontram disponíveis na literatura científica:

- Main protease (Mpro);
- RBD/ACE2-B0AT1;
- RNA dependent RNA Polimerase (RdRp); e
- Nsp9 replicase.

Em seguida, foram escolhidas as moléculas (ligantes) a serem avaliadas, com base em estruturas de novas moléculas propostas pelo LSO e buscas em bibliotecas de fármacos públicas [como o da *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA] e privadas fornecidas por algumas indústrias farmacêuticas. Por meio das técnicas conhecidas como

Ligand-Based Virtual Screening (LBVS) e *Receptor-based Virtual Screening (RBVS)*, foi selecionado um total de mais de 20 mil moléculas com potencial de interação com os alvos selecionados.

Os resultados obtidos com os procedimentos adotados até o presente momento mostram que há grande diversidade estrutural entre os ligantes selecionados na triagem inicial frente aos respectivos alvos. Essas moléculas serão agora submetidas a segunda etapa de triagem na qual serão aplicados critérios de seleção com base nas energias obtidas e interações com partes relevantes para a ação de cada alvo. Espera-se nessa segunda triagem selecionar pelo menos 20 potenciais inibidores de cada alvo para as etapas seguintes dos estudos teóricos.

As moléculas selecionadas na segunda etapa de triagem virtual serão estudadas por meio de outras técnicas de modelagem molecular, como a dinâmica molecular, com a finalidade de corroborar resultados e, quando necessário, passarão por avaliação virtual de toxicidade e de viabilidade como fármaco.

As moléculas apontadas pelos estudos teóricos serão propostas para síntese no LSO ou aquisição para a realização da avaliação experimental frente ao SARS-CoV-2 em eventual parceria com o Instituto de Biologia do Exército (IBEx) e a Fundação Oswaldo Cruz.