

PLANTILLA DE EXPRESIÓN DE INTERÉS PARA LA BÚSQUEDA DE COLABORADORES PARA EL DESARROLLO DE PROYECTOS DE INNOVACIÓN EN RESPUESTA A LA PANDEMIA DEL SARS-COV-2 Y LA ENFERMEDAD COVID19

Si tienes una idea de proyecto de innovación en relación con la pandemia ocasionada por el SARS-COV-2 y la Enfermedad COVID19 y necesitas un socio/a de otra entidad (Universidad, Fundación Hospitalaria, etc.) por favor, mándanos brevemente la idea, con el perfil del socio/a que necesitas, y te pondremos en contacto con los/as investigadores/as que correspondan, con el objetivo de que podáis colaborar en el desarrollo del proyecto, ya sea con fondos propios o solicitar las ayudas vigentes en materia de COVID19 lanzadas por el ISCIII y otros organismos nacionales e internacionales.

Toda la información debe ser NO confidencial puesto que va a ser publicada en un repositorio web a excepción de los Datos del Solicitante.

TÍTULO DE LA IDEA
INHIBIDORES DE CISTEÍNA PROTEASAS CONTRA EL SARS-COV-2
RESUMEN (Información NO confidencial)
<p>- En nuestro grupo venimos preparando desde hace unos años inhibidores de cisteína proteasas que han resultado ser muy potentes in vitro (subnanomolar) contra cisteína proteasas parasitarias. Se han identificado dos cisteína proteasas en SARS-CoV-2 como dianas terapéuticas. En esta propuesta deseamos ensayar nuestros compuestos contra SARS-CoV-2 empleando alguna plataforma de ensayo disponible. Adaptando la síntesis química de estos inhibidores ya descrita en el grupo, se desean preparar nuevas moléculas más selectivas para las dianas del virus y con una farmacocinética adecuada para el covid-19. Las moléculas candidatas serían finalmente preparadas a nivel de planta piloto para su posterior escalado a nivel industrial, si fuera el caso.</p>
IMPACTO ESPERADO
<p>-La comunidad científica está de acuerdo que inhibidores de proteasas representan una herramienta válida para combatir el virus, por ejemplo así fue en el caso del SIDA. Ahora bien las proteasas son muy diversas y la aspartil proteasa del virus del SIDA no es las cisteína proteasas del SARS-CoV-2. De esta forma si empleamos inhibidores activos y selectivos para las proteasas propias del SARS-CoV-2 aumentaremos la eficacia de la terapia. Muy recientemente se ha publicado la estructura de rayos-X de la proteasa 3CLpro del SARS-CoV-2 y también inhibidores de la misma los cuales están en desarrollo. Esta propuesta representa la puesta en marcha de inhibidores más específicos de la familia de la papaína (PLpro) la segunda proteasa del SARS-CoV-2.</p>
¿DISPONE DE RESULTADOS PREMILINARES? (Información NO confidencial)
<p>En nuestro grupo hemos publicado y patentado moléculas pequeñas que actúan como inactivadores selectivos y potentes de cisteína proteasas de la familia de la papaína que se encuentran en protozoos causantes de enfermedades infecciosas y/o de las catepsinas humanas B y L. Nuestros inhibidores poseen una estructura dipeptídica que es reconocida eficazmente por los residuos del centro activo del enzima y un "warhead" o trampa electrofílica que reacciona con el tiolato de la cisteína del centro activo. La primera familia de inhibidores fue publicada en 2007 y poseían una estructura de tipo dipeptidil epoxiester (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2007, 17, 6697). Estos inhibidores poseen un epoxiéster en el extremo carboxi que reacciona con el tiolato de la cisteína del enzima, y una estructura dipeptídica que es reconocida por los residuos del centro activo del enzima. La síntesis de los compuestos fue estereoselectiva y se prepararon ambos epóxidos isoméricos. Estos compuestos eran inhibidores irreversibles potentes de cisteína proteasas con valores de IC50 para la rodesaína de hasta 3,5 nM</p>

(comparable al valor para el inhibidor de referencia K11777 que es de 5 nM) y con valores de k_{inact}/K_I de hasta 330.000 M⁻¹s⁻¹ para cruzaina, en estos estudios realizados en California por J. H. McKerrow. En 2015 publicamos una nueva familia de inhibidores irreversibles de cisteína proteasas con un grupo aceptor de Michael (Chem. Med. Chem. 2015, 10, 1484) que también fueron patentados (EP14382283). Muestran una estructura de dipéptido con un enoato como “warhead”. Estos compuestos fueron incluso más activos que la primera generación, inhibiendo las cisteína proteasas en el rango nanomolar y con valores de las constantes cinéticas de hasta k_{inact}/K_I de hasta 1.610.000 M⁻¹s⁻¹. Los estudios inhibitorios se realizaron en colaboración con la profesora Tanja Schirmeister de la Universidad de Mainz. Más recientemente hemos realizado un estudio más general de estos compuestos (Bioorg. Med. Chem. 2018, 26, 4624). Estos inhibidores se han ensayado contra los parásitos Trypanosoma brucei causante de la Tripanosomiasis Africana Humana, contra Trypanosoma cruzi que causa la enfermedad de Chagas, y contra Plasmodium falciparum que causa malaria. Algunos inhibidores también se probaron contra Leishmania donovani, que causa kala-azar, también llamada leishmaniasis visceral. Los valores de IC₅₀ variaron de nanomolar a micromolar, dependiendo del organismo y la estructura química del inhibidor. FGA44 mostró la mejor actividad inhibitoria contra T. brucei (IC₅₀ = 0.93µM). FGA75 también fue activo contra P. falciparum (IC₅₀ = 6.81µM). El inhibidor FGA47 resultó ser muy activo con un valor de IC₅₀ de 1.6 µM contra P. falciparum, y aún más interesantemente inhibió L. donovani con un valor IC₅₀ de 90 nM. Además, la selectividad de los inhibidores se evaluó mediante el ensayo de compuestos seleccionados para determinar la viabilidad de las células humanas en el cultivo in vitro. Todos los compuestos analizados permitieron una viabilidad del 100% a 1 µM, mostrando baja citotoxicidad en un rango micromolar bajo. También en 2015, se preparó otro tipo de inhibidores de catepsinas en nuestro laboratorio. Eran aminoacil epoxisulfonas y eran inhibidores selectivos de las catepsinas humanas. (J. Org. Chem. 2015, 80, 7752). Este trabajo se realizó en colaboración con el profesor Hermen Overkleeft de la Universidad de Leiden. Recientemente, hemos publicado y patentado los dipeptidil nitroalquenos como un nuevo tipo de inhibidores reversibles selectivos y altamente potentes de cisteína proteasas con K_i hasta 0.44nM (ACS Med. Chem. Lett. 2016, 12, 1073) (patente EP14382307). Estos compuestos son una alternativa a las vinilsulfonas puesto que son reversibles en lugar de irreversibles. En los ensayos contra protozoos dieron EC₅₀ de hasta subnanomolar. Finalmente cabe comentar que una nueva familia de inhibidores acaba de ser preparada y ensayada contra cisteína proteasas con valores de K_i^* subnanomolar (resultados no publicados).

PERFIL DEL SOCIO COLABORADOR BUSCADO

-Grupo, servicio o institución con capacidad para realizar ensayos de moléculas antivirales contra SARS-CoV-2.

ÁMBITO/ALCANCE

Técnicas de diagnóstico virológico rápido del SARS-CoV-2, escalables industrialmente y aplicables a la asistencia sanitaria, con orientación prioritaria hacia el diagnóstico de los estadios precoces de la infección en humanos y que permitan predecir gravedad con fines de estratificación asistencial.

Caracterización clínica-biológica-molecular de la enfermedad COVID19, estadios, estratificación pronóstica y complicaciones.

Desarrollo de terapias innovadoras, nuevas moléculas antivirales, antisépticos y desinfectantes frente al SARS-CoV-2. Estudios de resistencia antiviral. Efectividad de intervenciones no farmacológicas, profilácticas y terapéutica

Caracterización del virus SARS-CoV-2, conocimiento de la variación genética y antigénica del SARS-CoV-2 así como de la respuesta inmunológica al virus SARS-CoV-2 y de la interacción virus-huésped.

Desarrollo de vacunas, eficacia y aplicabilidad.

<input type="checkbox"/> Vigilancia epidemiológica del SARS-CoV-2 y epidemiología molecular: incidencia de la mortalidad y morbilidad. Factores ambientales y sociales de la propagación. Factores de riesgo y dinámica poblacional de la infección por el SARS-CoV-2.
<input type="checkbox"/> Impacto socio-económico de la enfermedad COVID19. Utilización de recursos de atención primaria, recursos hospitalarios generales, y recursos de cuidados críticos.
<input type="checkbox"/> Inteligencia artificial y análisis masivo de datos integrados orientados al control epidemiológico de la enfermedad COVID19
<input type="checkbox"/> Dispositivos médicos de ayuda al tratamiento de la enfermedad (por ejemplo respiradores) o equipos de protección
<input type="checkbox"/> Otras consecuencias de la pandemia

Con el envío de este formulario acepto la cesión, el uso y tratamiento de los datos por parte de las instituciones participantes únicamente para facilitar la conformación de equipos en torno a expresiones de interés. Las instituciones se comprometen a cumplir en todo momento con la legislación vigente en materia de protección de datos de carácter personal.

Envía tu Expresión de Interés al punto de contacto de tu institución:

FISABIO: innovacion_fisabio@gva.es

IIS LA FE: innovacion@iislafe.es / 618730095 (485607)

UPV: promocionidi@upv.es / 963877000 (ext:78396)

UJI: ocit@uji.es /964 387485