

Proyecto COVID-PHYM

Ayúdanos a bloquear la maquinaria
de replicación del virus SARS-CoV-2

Actualizado el 23 de abril de 2020



CSIC
CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS

Proyecto COVID-PHYM

Ayúdanos a bloquear la maquinaria de replicación del virus SARS-CoV-2

El proyecto COVID-PHYM evaluará la capacidad de varios fármacos para inhibir la multiplicación del virus SARS-Cov-2, causante de la enfermedad COVID-19. La participación ciudadana en el proyecto es fundamental. Quienes se unan de forma voluntaria cederán la capacidad de cálculo de su ordenador en los momentos en los que esté en reposo, creando, entre todos, una plataforma de supercomputación. El proyecto es un vehículo de información y de implicación de la sociedad en la tarea acuciante de investigación contra esta pandemia.



¿Qué es un virus?

Los virus son microorganismos muy simples y de un tamaño muy pequeño, entre 0.02 y 0.75 micras, cientos o miles de veces más pequeños que el diámetro de un pelo. No son células, ni siquiera se podría decir que son organismos vivos. **Su estructura está formada por un recubrimiento proteico, denominado cápsida, que envuelve y protege su material genético** (genoma), ARN o ADN dependiendo del tipo de virus. Otra función de la cápsida es facilitar la liberación del material genético para la replicación del virus dentro de la célula huésped. Además, algunos virus presentan una envoltura lipídica que contiene las llamadas glicoproteínas, cuya función es facilitar la introducción del virus a través de las membranas celulares del huésped.

SARS-CoV-2

El acrónimo SARS viene del inglés *Severe Acute Respiratory Syndrome*, en castellano: Síndrome Respiratorio Agudo Grave. CoV-2 significa Coronavirus 2, ya que un primer CoV surgió en China en 2002.

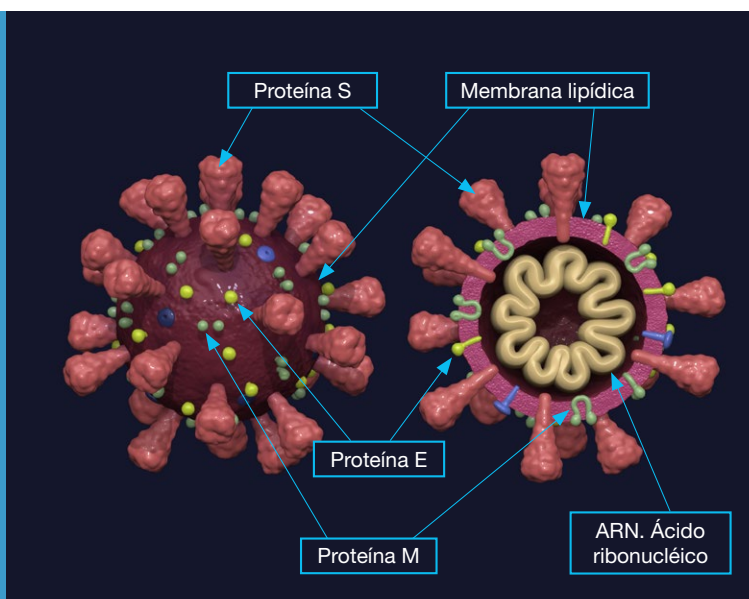


Ilustración de la forma y estructura del coronavirus.

Los virus son partículas inertes hasta que logran infectar a una célula viva de un huésped. De este modo, **el virus se puede ver como un parásito que necesita utilizar la maquinaria celular del huésped** (ribosomas, mitocondrias, u otros orgánulos celulares) para poder replicarse.

Aunque vivimos inmersos en un mar de virus, afortunadamente no todos causan problemas en nuestra salud. Algunos son beneficiosos cuando, por ejemplo, atacan bacterias patógenas o células tumorales. En muchas otras ocasiones nuestro potente sistema inmunitario es capaz de protegernos de la infección.



Coronavirus

Los coronavirus son virus con envoltura y un genoma compuesto por una única hebra de ARN. Reciben este nombre por su estructura exterior, que vista al microscopio muestra un halo o corona.

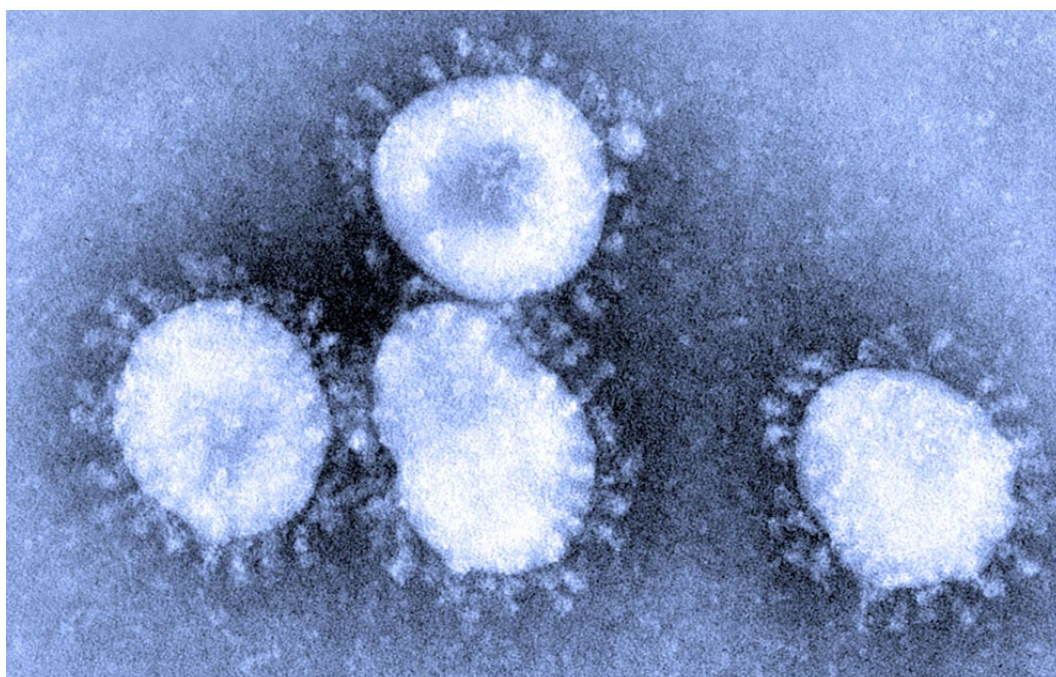


Imagen del virus SARS-CoV-2 tomada con microscopio electrónico (Foto: Center for Disease Control/epa/dpa).

Este tipo de virus causan principalmente infecciones en aves y mamíferos silvestres, pero **se pueden transmitir entre especies infectando también a los humanos**. Pueden causar diversas infecciones respiratorias, desde simples resfriados comunes a infecciones más graves como la bronquitis y la neumonía.

En la actualidad se conocen siete coronavirus que infectan a humanos. Cuatro de ellos son muy frecuentes, ya que se hallan implicados en el resfriado común. Los otros tres se denominan **SARS-CoV**, **MERS-CoV** y el actual **SARS-CoV-2**.

El brote de **SARS-CoV** apareció en noviembre de 2002 en el sur de China, causando unos 800 muertos en Asia, Europa y América. Desde el año 2004 no se han conocido nuevos casos.

En 2012 apareció el **MERS-CoV** en la península arábiga. A pesar de su bajo índice de contagio, causó un total de 850 muertos, alcanzando una tasa de letalidad del 34.5%. El último brote de MERS-CoV apareció en Corea del Sur en 2015.

En diciembre de 2019, las autoridades chinas anunciaron un brote de un nuevo virus, el **SARS-CoV-2**, en la ciudad china de Wuham, causante de la enfermedad COVID-19. Los datos disponibles hasta la fecha indican que es un virus muy eficaz en la transmisión entre humanos. La Organización Mundial de la Salud ha alertado de que su letalidad puede ser mucho mayor a la causada por la gripe estacional. Como aspecto favorable en la lucha contra la infección, se subraya que **el SARS-CoV-2 permanece relativamente estable (sin mutar) durante su expansión mundial, lo que sugiere que una potencial vacuna podría ofrecer protección a largo plazo**, tal y como ocurre con el sarampión o la varicela.

El análisis del código genético del SARS-CoV-2, la secuencia molecular de su ARN, ha demostrado que tiene un 77% y 50% de semejanza con el SARS-CoV y el MERS-CoV, respectivamente. El huésped originario de ambos fueron los murciélagos y posiblemente también lo sea el del SARS-CoV-2, ya que comparte un 96% del genoma con el de un coronavirus presente en murciélagos.



Replicación del SARS-CoV-2 en células humanas

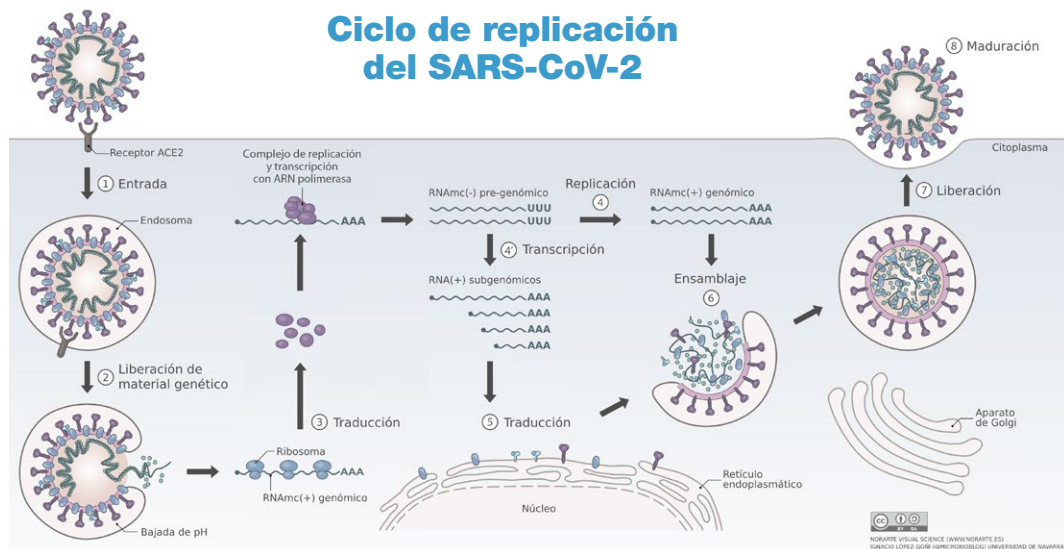
Es de vital importancia **entender tanto la forma como la estructura del virus a nivel molecular para identificar las posibles dianas que permitirán diseñar fármacos y vacunas eficaces**. A día de hoy se conocen 110 estructuras moleculares de diferentes proteínas del coronavirus.

En la superficie del coronavirus encontramos una serie de proteínas denominadas proteínas estructurales S, M y E. **El virus entra en la célula huésped por interacción entre la proteína S (llave) con la proteína ACE2 (cerradura)** que se encuentra en las membranas de las células de diferentes órganos, como los pulmones, arterias, o en el corazón.

Una vez dentro, las proteasas presentes en la célula degradan la cápsida del virus, liberando su ARN. Los ribosomas de la célula infectada siguen las instrucciones del ARN viral para fabricar un conjunto de proteínas, entre ellas la ARN-Polimerasa, una enzima capaz de generar miles de copias iguales del ARN viral. Parte de ese nuevo ARN servirá para producir las proteínas estructurales (S, M y E) de las nuevas cápsidas y otra parte se replicará de nuevo para producir nuevas cadenas

de ARN de partículas virales. Finalmente, los nuevos virus se ensamblan dentro de la célula invadida y salen de ella destruyéndola para infectar otras células. **Un solo coronavirus puede generar hasta 100.000 copias de sí mismo en menos de 24 horas.**

La estructura molecular de la ARN-Polimerasa del SARS-Cov-2 ha sido conocida

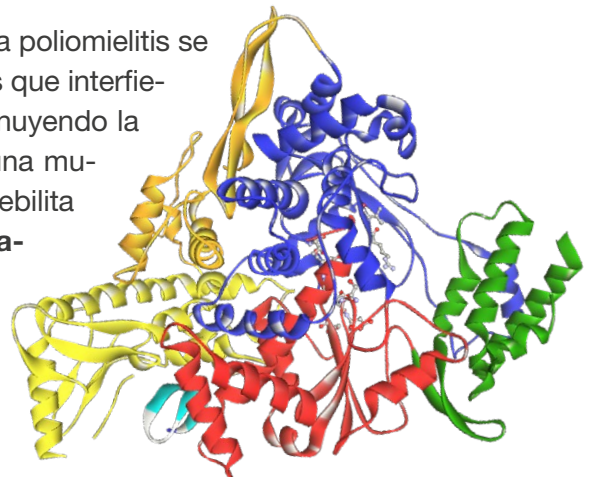


Ciclo de replicación del SARS-CoV-2 (Imagen modificada de Vega Asentio e Ignacio Lopez-Goñi, bajo licencia CC BY-SA).

recientemente usando microscopios electrónicos.

La ARN-Polimerasa presenta una estructura con una cavidad en la que tiene lugar la entrada del molde de ARN viral y de nuevas moléculas (nucleósidos tri-fosfatos) para la formación de la nueva hebra de ARN. Esta cavidad es una importante diana terapéutica para el desarrollo de fármacos.

Para virus como el Ebola, la hepatitis C y la poliomielitis se han desarrollado medicamentos antivirales que interfieren la acción de la ARN-Polimerasa disminuyendo la producción del ARN viral o provocando una mutación en el mismo ARN del virus que lo debilita o lo inactiva. En particular, **en enfermedades de expansión rápida como la COVID-19 es muy importante investigar la acción de medicamentos eficaces contra otros virus y cuya seguridad para la salud humana ya se ha comprobado.**



Estructura de la ARN-Polimerasa del SARS-CoV-2 (PDB Id: 6M71).



¿En qué consiste el proyecto COVID-PHYM?

En la lucha contra nuevas enfermedades es común usar métodos informáticos para encontrar nuevos medicamentos y adaptar otros que ya existen. La disponibilidad de la estructura experimental de alta resolución de la ARN-Polimerasa permite la realización de ensayos virtuales entre diversos fármacos y la diana en esa proteína vírica. **Los programas informáticos prueban millones de posibilidades en las que la molécula del fármaco puede interactuar con la molécula diana.** Lo que el ordenador nos ofrece es un cálculo de las energías de esos posibles enlaces. Cuanto menor sea la energía, más estable será el enlace y habrá más opciones de que el fármaco quede ligado a la proteína del virus, paralizando la creación de nuevo ARN y, por tanto, la replicación del virus. Estos resultados aumentan la probabilidad de identificar potenciales inhibidores frente al SARS-CoV-2, proporcionando información que se puede utilizar en la elección de fármacos para ensayos en laboratorio o clínicos (en personas).

El proyecto científico diseñado por el **grupo Biophym del Instituto de Estructura de la Materia del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)**, contempla diversas etapas de trabajo que incluyen tanto la generación de datos como su análisis e interpretación posterior. A lo largo de este trabajo se analizarán, entre otros medicamentos, el **Remdesivir** (usado en el tratamiento del Ebola), el **Favipiravir** (usado en el tratamiento de la gripe) y el **Tenofovir** (usado en el tratamiento del SIDA y la hepatitis B) como posibles candidatos a inhibidores de la ARN-Polimerasa.



¿Cómo colaborar?

La participación ciudadana en este proyecto se va a llevar a cabo a través de una plataforma de computación distribuida llamada BOINC que es gestionada por la fundación Ibercivis. Toda persona interesada en ceder voluntariamente la capacidad de cálculo de los procesadores de su ordenador puede entrar en la plataforma a través de **<https://boinc.ibercivis.es>** y configurar de forma sencilla el modo en el que quiere participar. Solo hay que definir el tipo de recursos que cede y el tiempo en el que la plataforma podrá hacer uso de ellos. Inmediatamente después, su ordenador recibe la colección de datos que analizará y las instrucciones para hacerlo.

Una persona voluntaria puede definir su participación cediendo la potencia de cálculo de su ordenador doméstico durante sus tiempos de pausa, por ejemplo, cuando salte su salvapantallas. Decenas de miles de ordenadores trabajando al unísono conseguirán una potencia de cálculo inmensa, similar a la de los grandes supercomputadores, y arrojarán datos muy valiosos para su estudio.



Equipo de trabajo

- **Consejo Superior de Investigaciones Científicas**

Grupo Biophym del Instituto de Estructura de la Materia

Javier Martínez de Salazar, Víctor Cruz y Javier Ramos

Vicepresidencia adjunta de Cultura Científica

- **Fundación Ibercivis**

Francisco Sanz y Daniel Lisbona

- **Universidad de Harvard, Escuela de Salud Pública**

Pablo Martínez de Salazar

Con la colaboración del **Canal BOINC** y la **Asociación para el Fomento de la Investigación Científica en Casa**.

Participación ciudadana en el Proyecto COVID-PHYM

» <https://boinc.ibercivis.es/>

Grupo Biophym del Instituto de Estructura la Materia del CSIC

» <http://www.biophym.iem.csic.es/>

Fundación Ibercivis

» <https://ibercivis.es/>

Vicepresidencia adjunta de Cultura Científica del CSIC

» <https://www.csic.es/es/ciencia-y-sociedad>



CSIC
CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS