

# Potenciales estrategias terapéuticas basadas en péptidos para mitigar la infección por SARS-CoV-2

## Potential Peptide-Based Therapeutic Strategies to Mitigate SARS-COV-2 Infection

Lozano Jiménez Yenny Yolanda<sup>1</sup>, Sánchez Mora Ruth Mélida<sup>2</sup>, Giraldo Quintero Sara Emilia<sup>3</sup>

### Resumen

La nueva pandemia por SARS-CoV-2 ha incentivado la búsqueda de alternativas terapéuticas que reduzcan los índices de mortalidad. Dentro de estas, el uso de péptidos se destaca por su facilidad de síntesis, fácil producción a gran escala, especificidad en la respuesta inmunológica, versatilidad en la dosificación, alta pureza, economía, entre otros. Esto ofrece una excelente opción al enfoque tradicional, con lo que se resta la evaluación de su eficacia, eficiencia y seguridad a nivel clínico.

**Palabras claves:** SARS-CoV-2, péptidos, estrategia terapéutica, vacuna.

### Abstract

The new pandemic by SARS-CoV-2 has encouraged the search for therapeutic alternatives that reduce mortality rates; within these, the use of peptides stands out for its ease of synthesis; easy production on a large scale, specificity in the immune response, versatility in dosage, high purity, economy, among others; offering an excellent option to the traditional approach, failing to evaluate its effectiveness, efficiency and safety at clinical level.

**Keywords:** SARS-CoV-2, peptide, therapeutic strategy, vaccine.

---

1. Docente del Departamento de Ciencias Básicas, Universidad de La Salle.  
Correo electrónico: jylozano@unisalle.edu.co  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5419-2971>

2. Docente de la Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca.  
Correo electrónico: rmsanchezm@unicolmayor.edu.co  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0572-8418>

3. Docente del Departamento de Ciencias Básicas, Universidad de La Salle.  
Correo electrónico: sgiraldo@unisalle.edu.co  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6652-8869>

Correo electrónico de correspondencia: jylozano@unisalle.edu.co

## Introducción

En diciembre de 2019, se identificaron los primeros casos de neumonía atípica en la provincia de Hubei en China (1). Su agente causal se identificó como un nuevo coronavirus denominado SARS-CoV-2, caracterizado por una alta tasa de propagación y ser capaz de producir manifestaciones graves a nivel respiratorio o muerte, por lo que la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró el brote de este coronavirus como una pandemia (2).

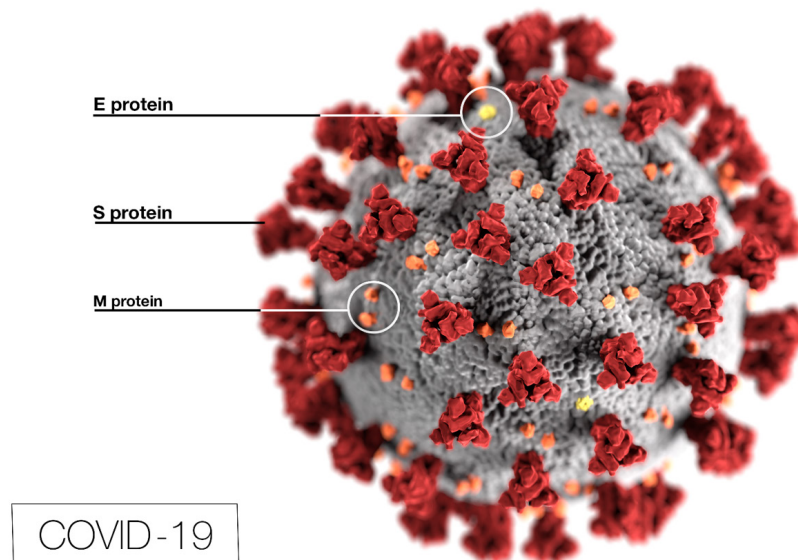
A la fecha, varios grupos de investigación trabajan en la búsqueda de un tratamiento efectivo contra este nuevo virus. Sus esfuerzos están encaminados al desarrollo de vacunas, evaluación de la eficiencia de fár-

macos ya conocidos y la búsqueda de estrategias basadas en péptidos.

## Características moleculares de SARS-CoV-2

El SARS-CoV-2 es un virus de la familia *Coronaviridae*, que presenta una estructura esférica con una glicoproteína de espiga (*S, spike protein*), responsable de la unión inicial del virus a la célula pulmonar (3). Junto con la proteína de membrana (*M*), cooperan para el ingreso del virus a la célula; ambas constituyen la mayoría de las proteínas presentes en la envoltura viral. También, se encuentra la proteína de envoltura (*E*), responsable de la morfogénesis y patogénesis del virus (4) (figura 1).

**Figura 1.** Morfología estructural del coronavirus. Se observan las proteínas características del virus, Proteína S, color rojo; proteína E, color amarillo y proteína M, color naranja. Imagen tomada del Centro del Control de Enfermedades y Prevención CDC.

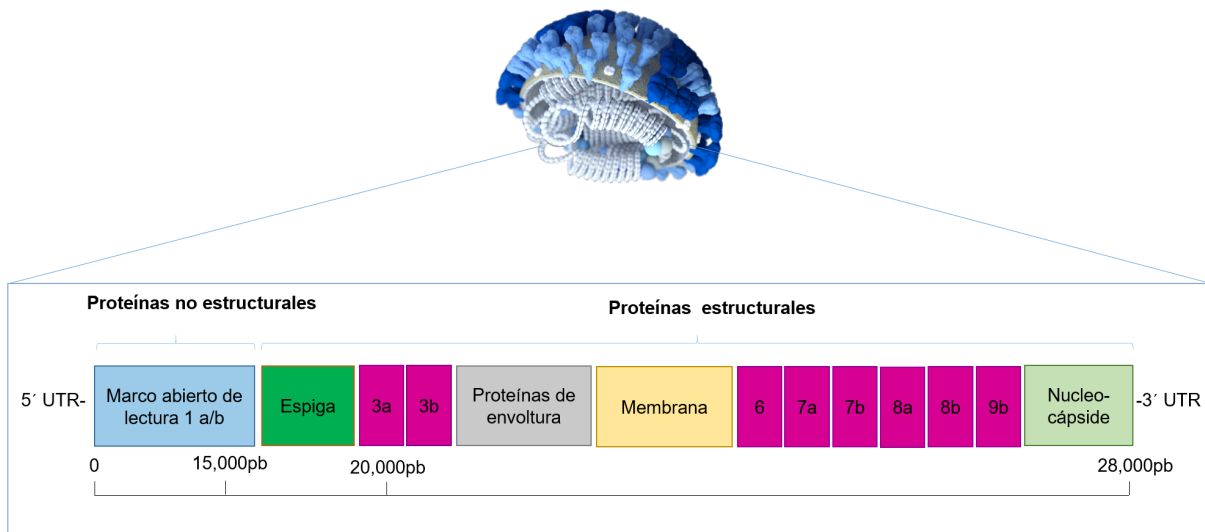


**Fuente:** Librería de imágenes públicas (PHIL) (5).

La envoltura viral encapsula el genoma ARN monocatenario (+ ssARN) de aproximadamente 30 Kb, el cual se encuentra rodeado de proteínas de la nucleocápside (N). Su genoma codifica cuatro proteínas estructurales (S, M, E, N) y 16 proteínas no estructurales o *nsp* por los ORF1a/b, donde se codifican las proteasas virales: *nsp3* (pro-

teasa similar a la papaína) y *nsp5* (proteasa principal), *nsp12* (ARN polimerasa dependiente de ARN) y *nsp13* (helicasa); además de ocho proteínas accesorias ORF3a, 3b, 6, 7a, 7b, 8a, 8b, 9b (5). En la figura 2 se observa la organización de su genoma y el tipo de proteínas codificadas.

**Figura 2.** Organización del genoma de SAR- CoV-2. El genoma se compone de regiones que codifican para proteínas estructurales y no estructurales, en morado se identifican las proteínas accesorias. Imagen del virus tomada del Centro del Control de Enfermedades y Prevención CDC.



**Fuente:** Librería de imágenes públicas (PHIL) (5).

### **Mecanismo de ingreso de SARS-CoV-2 a la célula**

Al ingresar al torrente respiratorio, el virus se une a los receptores de las células diana del huésped por la proteína S, constituida por dos subunidades S1 y S2, las cuales son escindidas por proteasas celulares. La subunidad S1 se enlaza al dominio peptidasa

de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) (6), mientras que la subunidad S2 se escinde y es activada por TMPRSS2 (serina proteasa transmembranal tipo II), lo cual permite la fusión de las membranas (7). Por su papel durante la infección las proteínas S, ACE2 y TMPRSS2 se han convertido en blancos terapéuticos.

## ***Estrategias terapéuticas basadas en péptidos***

Los péptidos son moléculas pequeñas de fácil diseño y síntesis que pueden actuar desde dos perspectivas principalmente, como péptidos miméticos que interactúan con los receptores de la célula o del virus para bloquear su interacción, o como vacunas, donde se sintetizan péptidos basados en epítopes como agentes inmunogénicos.

### *Péptidos como inhibidores de la interacción de proteínas*

Las proteínas interactúan entre sí por un número limitado de aminoácidos que son críticos para la activación de una señal celular. Los péptidos se diseñan para imitar la estructura de una proteína y actuar como “interferentes”, de manera que enmascaran u ocultan un sitio de interacción proteica.

Para el caso del SARS-CoV-2 se están diseñando péptidos que impiden la unión, escisión y activación de proteínas fundamentales para la infección. Dutta (8) diseñó péptidos análogos a la glicoproteína S; en su trabajo se destacan las moléculas Seq12 y Seq12m por su baja toxicidad y capacidad de interferir con la proteína M de la membrana viral.

Asimismo, el grupo de Xia et al. (9) demostró que el péptido EK1C4, inhibe la fusión de membranas mediada por SARS-CoV-2. En esta misma dirección, Zhang et al 2020

realizó el diseño de un inhibidor  $\alpha$ -cetoamida, denominado 13b, similar a un péptido que bloquea la función de la proteasa principal (10) . Todos estos estudios evidencian el potencial terapéutico de los péptidos sintéticos, pues son hasta el momento altamente efectivos en modelos murinos e infecciones *in vitro*.

### *Los péptidos como vacunas*

Las vacunas administran componentes específicos que buscan generar inmunidad a través de la respuesta inmune terapéutica. Para ello se han empleado diferentes rutas como la administración de microorganismos vivos atenuados, inactivados o fracciones de sus proteínas; sin embargo, muchos microorganismos son de difícil cultivo y, por lo tanto, se reduce la posibilidad de tenerlos atenuados o inactivados. Además, al inyectar microorganismos atenuados o inactivados, la especificidad de la respuesta inmune puede desencadenar respuestas inmunológicas no deseadas. Por lo anterior, considerar una estrategia que se limite al uso de segmentos antigénicos es una ventaja considerable tanto en facilidad de producción como en seguridad (11,12).

Los péptidos basados en determinantes antigénicos o epítopes, que solo representan una porción inmunogénica mínima y que permiten una dirección precisa de la respuesta inmune, son candidatos para vacunas. El grupo de Pant et al. (13) evaluó más de 300 compuestos y reportó que moléculas

pequeñas tipo péptido pueden actuar como inhibidores de la proteasa principal del virus y convertirse en candidatos promisorios (12). Abdelmageed *et al* 2020, emplearon un enfoque inmunoinformático con genómica comparativa y determinaron diez péptidos basados en epítopes de las proteínas de envoltura E, también potenciales candidatos para el diseño de vacunas (14). De acuerdo a la OMS, a la fecha se cuentan con 11 proyectos orientados al diseño, síntesis y evaluación de péptidos para el desarrollo de una vacuna (15).

## Perspectivas

Aunque son muchos los desafíos para implementar el uso de péptidos, estos constituyen una herramienta que ofrece enormes posibilidades, especialmente su fácil producción y seguridad. Actualmente, más de 70 fármacos están aprobados en Estados Unidos y 200 se encuentran en ensayos clínicos, lo que evidencia el potencial de los péptidos como alternativa a los enfoques tradicionales de tratamiento para esta infección.

## Referencias

- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
- World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports. Situation report—55. 2020 [citado el 17 de junio]. Disponible en: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/transcripts/who-audio-emergencies-coronavirus-press-conference-full-and-final-11mar2020.pdf?sfvrsn=cb432bb3\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/transcripts/who-audio-emergencies-coronavirus-press-conference-full-and-final-11mar2020.pdf?sfvrsn=cb432bb3_2)
- Vankadari N, Wilce JA. Emerging COVID-19 coronavirus: glycan shield and structure prediction of spike glycoprotein and its interaction with human CD26. *Emerg Microbes Infect* [Internet]. 2020 Jan 1;9(1):601–4. DOI: <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1739565>
- Venkatagopalan P, Daskalova SM, Lopez LA, Dolezal KA, Hogue BG. Coronavirus envelope (E) protein remains at the site of assembly. *Virology*. 2015;478:75–85.
- Chan JF-W, Kok K-H, Zhu Z, Chu H, To KK-W, Yuan S, *et al.* Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):221–36.
- Li F, Li W, Farzan M, Harrison SC. Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor. *Science* (80). 2005; 309(5742):1864–8.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, *et al.* SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020.
- Dutta K. A novel peptide analogue of spike glycoprotein shows antiviral properties against SARS-CoV-2. 2020. DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-32796/v1>
- Xia S, Liu M, Wang C, Xu W, Lan Q, Feng S, *et al.* Inhibition of SARS-CoV-2 (previously 2019-nCoV) infection by a highly potent pan-coronavirus fusion inhibitor targeting its spike protein that harbors a high capacity to mediate membrane fusion. *Cell Res*. 2020;30(4):343–55.
- Zhang L, Lin D, Sun X, *et al.* Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved  $\alpha$ -ketoamide inhibitors. *Scien-*

ce. 2020;368(6489):409-412. doi: <https://doi.org/10.1126/science.abb3405>

11. Pérez Escoda MT. Diseño y síntesis de péptidos para el diagnóstico de la infección por el virus de la hepatitis G (GBV-C/HGV). Universitat de Barcelona; 2007.
12. Purcell AW, McCluskey J, Rossjohn J. More than one reason to rethink the use of peptides in vaccine design. *Nat Rev Drug Discov.* 2007;6(5):404–14.
13. Pant S, Singh M, Ravichandiran V, Murty USN, Srivastava HK. Peptide-like and small-molecule inhibitors against Covid-19. *J Biomol Struct Dyn.* 2020;1–10.
14. Abdelmageed MI, Abdelmoneim AH, Mustafa MI, Elfadol NM, Murshed NS, Shantier SW, et al. Design of a Multiepitope-Based Peptide Vaccine against the E Protein of Human COVID-19: An Immunoinformatics Approach. *Biomed Res Int.* 2020.
15. World Health Organization. Proyecto de panorama de las vacunas candidatas COVID-19 [Internet]. 2020 [citado el 17 de junio]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>