

**Propuesta de tesis**  
**Búsqueda de fármacos vs Covid-19 por medio de simulación**  
**de dinámica molecular**

**J. Jesús Acosta Elias**  
**Facultad de Ciencias**  
**Universidad Autónoma de San Luis Potosí**

## **1. Resumen**

La pandemia originada por el virus SARS-CoV-2 (COVID-19) ha ocasionado un poco más de 532 millones de personas contagiadas y alrededor de 6.31 millones de muertos en todo el mundo. Desde el inicio de la pandemia se han usado tratamientos con fármacos diversos (hidroxicloroquina, azitromicina, ivermectina, algunos antivirales, etc), la mayoría de ellos sin contar con suficiente evidencia clínica que justifique su uso contra el SARS-CoV-2. El ácido fólico parece tener actividad anti-viral contra el virus causante del Covid-19[1, 2] y en el caso de pacientes infectados en los cuales el proceso de replicación se encuentra avanzado, puede reducir la severidad de algunos síntomas[3]. También se ha encontrado que los pacientes de Covid-19 que poseen niveles altos de ácido fólico en plasma no desarrollan síntomas fuertes [4]. Se han propuesto diversos mecanismo por medio de los cuales el ácido fólico podría evitar la infección del virus SARS-CoV-2. Por ejemplo Zahra Sheybani y colegas [2] proponen que el ácido fólico y el ácido folínico inhiben la acción de la endoproteasa furina, la cual es indispensable para la activación de este virus. Una propuesta diferente la hacen Talia Serseg y colegas, ellos encontraron que el ácido fólico puede inactivar la proteasa 3CL<sup>pro</sup>[5], la cual es necesaria para la replicación de este virus. Y en una tercera propuesta Vipul Kumar y colegas [6] proponen que el ácido fólico impide la unión del RBD del virus al receptor ACE2. Estas tres propuestas se han basado en estudios in silico.

En este proyecto de tesis se planea estudiar la capacidad que pueda tener el ácido fólico o algunos de sus metabolito para inhibir la unión del RBD de la variante silvestre del virus SARS-CoV-2 al receptor ACE2. Este estudio se realizará de simulación de dinámica molecular usando el software GROMACS y los recursos de supercómputo del Centro Nacional de Supercómputo del IPICYT.

## 2. Antecedentes

La pandemia producida por el SARS-CoV-2 (COVID-19) surgida en la ciudad de Wuhan, China a fines del 2019 ha ocasionado cerca de 532 millones de personas contagiadas y alrededor de 6.3 millones de muertos en todo el mundo. Aunque se esperaba que las vacunas contra el COVID-19, que comenzaron a producirse y comercializarse a fines del 2020, lograran detener la pandemia, también es muy necesario combatir la infección una vez establecida.

Desde el inicio de la pandemia se han usado tratamientos con fármacos diversos (hidroxicloroquina, azitromicina, ivermectina, algunos antivirales, etc), la mayoría de ellos sin contar con suficiente evidencia clínica que justifique su uso contra el SARS-CoV-2.

### 2.1. El ácido fólico

El folato es una vitamina hidrosoluble que se le clasifica como parte del complejo B, se encuentra de forma abundante en la naturaleza, una alimentación balanceada provee los requerimientos diarios necesarios para una persona sana. Sin embargo algunos cultivos como las papas, el maíz, el arroz, que son la base de la alimentación de diversos pueblos poseen bajas concentraciones de folatos, originando una prevalencia alta de su deficiencia[7]. El folato es fundamental para el metabolismo del ácido nucleico ADN y de diversos aminoácidos.

El ácido fólic(AF) es una forma sintética del folato, que raramente se encuentra en la naturaleza. Para su incorporación al organismo, después de su absorción intestinal, que además es muy eficiente, primero se reduce a 7,8-dihydrofolate (DHF) y posteriormente a su forma activa el tetrahydrofolato (THF).

Además de las cuestiones alimentarias, la disponibilidad de folato en los humanos se ve modulada por cuestiones genéticas. Se conocen varios polimorfismos que modifican el ciclo del folato, incluyendo el 677C→T y el 1298A3C. La alteración genética 677C→T origina una enzima MTHFR termolábil con capacidad disminuida para catalizar la conversión de 5,10-methylene-THF a 5-methyl-THF, un paso necesario para obtener metionina a partir de la homocisteína.

La probabilidad de que un individuo presente uno de estos polimorfismos parece depender de su grupo étnico, por ejemplo en los USA los Mexico-Americanos tienen una probabilidad del 29.9 de estar libres de este polimorfismo, en contraste la probabilidad de no poseer este polimorfismo es de 45.8 en los Blancos No-Hispanos[8].

También se pueden distinguir diferencias en concentración de folato en plasma y eritrocitos en diferentes grupos étnicos. Por ejemplo en eritrocitos los Blancos No-Hispanicos poseen 1140 nmol/L, Latinos = 1020 nmol/L y Africa-Americanos = 924. Como se puede observar los Latinos y Africa-Americanos poseen las concentraciones más bajas de folato en eritrocitos[8].

## 2.2. El ácido fólico y el Covid-19

Un segmento de la población (Embarazadas) que toma AF se ve muy poco afectado por esta pandemia. Por ejemplo en un reporte de pacientes de COVID-19 en el Reino Unido, se encontró que de todas las mujeres en edad reproductiva hospitalizadas había 908 mujeres no embarazadas y solo 55 mujeres embarazadas[9].

En contraste en la pandemia de Influenza A-H1N1 del 2009, en un reporte del Departamento de Salud Pública de California en los Estados Unidos, se encontró que de todas las mujeres en edad reproductiva hospitalizadas, había 137 no embarazadas y 94 embarazadas[10].

Estos datos originaron que en [1] se planteara la hipótesis que la suplementación de AF podría ser el factor que reduce la probabilidad de que las mujeres embarazadas se enfermen de Covid-19 y las que se llegan a enfermar tienen una probabilidad muy baja de desarrollar síntomas severos.

Además, en un reporte de un hospital israelí[4] se encontró que los enfermos por Covid-19 con necesidad de respiración asistida tenían la mitad de concentración en plasma de ácido fólico que los enfermos con síntomas leves.

También se ha propuesto que en el caso de pacientes infectados en los cuales el proceso de replicación se encuentra avanzado, puede reducir la severidad de algunos síntomas[3].

## 2.3. Mecanismos de acción del ácido fólico sobre el virus SARS-CoV-2

A la fecha se conocen tres mecanismo moleculares diferente por medio de los cuales el ácido fólico podría bloquear la infección del virus SARS-CoV-2: El primero de ellos es propuesto por Zahra Sheybani y colegas [2], mediante simulaciones de dinámica molecular han demostrado que el ácido fólico puede unirse con alta estabilidad a la endoproteasa furina [11] y por lo tanto sugieren que la puede inactivar. El virus SARS-CoV-2 requiere de furina para infectar las células huésped[12]. Por lo tanto inactivarla podría ser una estrategia efectiva para reducir el ingreso del virus a la célula huésped y su posterior replicación. La segunda propuesta es realizada por Talia Serseg y colegas[5], ellos encontraron que el ácido fólico puede inactivar la proteasa 3CL<sup>pro</sup>, la cual es necesaria para la replicación de este virus y de todos los coronavirus. En una tercera propuesta Vipul Kumar y colegas [6] encontraron por medio docking con autock vina que tanto el ácido fólico como sus metabolitos tetrahydrofolic acid y 5-methyltetrahydrofolic acid poseen alta afinidad para unirse como ligando al ACE2 y por lo tanto supusieron que estos metabolitos pueden impedir la unión RBD-ACE2. Esta unión es fundamental para que el virus pueda invadir la célula huésped.

## 3. Hipótesis

Se ha elegido estudiar la hipótesis que afirma que el ácido fólico o alguno de sus metabolitos inhibe la unión del RBD del SARS-CoV-2 con su receptor ACE2, debido a que los otros dos mecanismos parecen

mucho menos probables, ya que si el ácido fólico inhibiera a furina, las mujeres embarazadas que toman ácido fólico exhibirían serios problemas y el bloqueo de la proteasa 3CLpro también es poco probable porque esta proteasa la utilizan todos los coronavirus y no se ha reportado que el ácido fólico redujera las probabilidades de infección de otros coronavirus.

## 4. Objetivo general

Por medio de simulación de dinámica molecular estudiar la distancia de interacción, la energía de interacción Lennard Jones de rango corto (LJ-SR) y los puentes de hidrógeno entre el RBD de la variante silvestre del SARS-CoV-2 y su receptor ACE2 en presencia y en ausencia del AF o alguno de sus metabolitos.

## 5. Habilidades necesarias

Tener conocimientos básicos de programación de computadoras, uso de sistemas operativos, principalmente linux, fundamentos de química y biología.

## Referencias

- [1] Jesus Acosta-Elias and Ricardo Espinosa-Tanguma. The folate concentration and/or folic acid metabolites in plasma as factor for covid-19 infection. *Frontiers in Pharmacology*, 11:1062, 2020.
- [2] Zahra Sheybani, Maryam Heydari Dokoohaki, Manica Negahdaripour, Mehdi Dehdashti, Hassan Zolghadr, Mohsen Moghadami, Seyed Masoom Masoompour, and Amin Reza Zolghadr. The role of folic acid in the management of respiratory disease caused by covid-19. *ChemRxiv*, 2020.
- [3] Esko Wiltshire, Alexia Sophie Peña, Karen MacKenzie, Geoffrey Shaw, and Jennifer Couper. High dose folic acid is a potential treatment for pulmonary hypertension, including when associated with covid-19 pneumonia. *Medical Hypotheses*, 143:110142, 2020.
- [4] Edward Edward Itelman, Yishay Wasserstrum, Amitai Segev, Chen Avaky, Liat Negru, Dor Cohen, Natia Turpashvili, Sapir Anani, Eyal Zilber, Nir Lasman, Ahlam Athamna, Omer Segal, Tom Halevy, Yehuda Sabiner, Yair Donin, Lital Abraham, Elisheva Berdugo, Adi Zarka, Dahlia Greidinger, Muhamad Agbaria, Noor Kitany, Eldad Katorza, Gilat Shenhav-Saltzman, and Gad Segal. Clinical characterization of 162 covid-19 patients in israel: Preliminary report from a large tertiary center. *Israel Medical Association Journal*, 22(5):271–274, 2020.

- [5] Talia Serseg, Khedidja Benarous, and Mohamed Yousfi. Hispidin and lepidine e: Two natural compounds and folic acid as potential inhibitors of 2019-novel coronavirus main protease (2019-ncovmpro), molecular docking and sar study. *Current Computer-Aided Drug Design*, 2020.
- [6] Vipul Kumar, Sudhakar Kancharla, and Manoj Kumar Jena. In silico virtual screening-based study of nutraceuticals predicts the therapeutic potentials of folic acid and its derivatives against covid-19. *Virus Disease*, 32:29–37, 2021.
- [7] Vera Gorelova, Lars Ambach, Fabrice Rébeillé, Christophe Stove, and Dominique Van Der Straeten. Folates in plants: Research advances and progress in crop biofortification. *Frontiers in Chemistry*, 5:21, 2017.
- [8] Quan-He Yang, Lorenzo D Botto, Margaret Gallagher, JM Friedman, Christopher L Sanders, Deborah Koontz, Stanimila Nikolova, and J David Erickson. Prevalence and effects of gene-gene and gene-nutrient interactions on serum folate and serum total homocysteine concentrations in the United States: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey DNA Bank. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 88(1):232–246, 07 2008.
- [9] Marian Knight, Kathryn Bunch, Nicola Vousden, Edward Morris, Nigel Simpson, Christopher Gale, Patrick O'Brien, Maria Quigley, Peter Brocklehurst, and Jennifer J Kurinczuk. Characteristics and outcomes of pregnant women hospitalised with confirmed sars-cov-2 infection in the uk: a national cohort study using the uk obstetric surveillance system (ukoss). *medRxiv*, 2020.
- [10] Janice K. Louie, Meileen Acosta, Denise J. Jamieson, and Margaret A. Honein. Severe 2009 h1n1 influenza in pregnant and postpartum women in california. *N Engl J Med*, 362:27–35, 2010.
- [11] Gary Thomas. Furin at the cutting edge: From protein traffic to embryogenesis and disease. *Nature reviews. Molecular cell biology*, 3(10):753–766, 2002.
- [12] B. Coutard, C. Valle, X. [de Lamballerie], B. Canard, N.G. Seidah, and E. Decroly. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-ncov contains a furin-like cleavage site absent in cov of the same clade. *Antiviral Research*, 176:104742, 2020.