

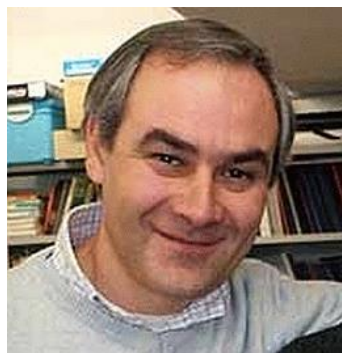
Padova, 10 ottobre 2022

## **ATTUALI FARMACI E NUOVE MUTAZIONI DEL SARS-COV-2 LO STUDIO COMPUTAZIONALE DELL'UNIVERSITÀ DI PADOVA**

**Tutti i mutanti che hanno sperimentalmente dimostrato una riduzione di attività nei confronti dei farmaci antivirali analizzati sono stati correttamente “predetti” dalla ricerca computazionale della Sezione di Modellistica Molecolare del Dipartimento di Scienze del Farmaco dell'Università di Padova**

Una delle domande più insidiose nell'ambito del trattamento terapeutico antivirale di SARS-CoV-2 è relativa a quanto gli attuali farmaci in uso possano essere efficaci sulle nuove mutazioni che la “macchina virale” potrebbe mettere in campo nel corso del tempo.

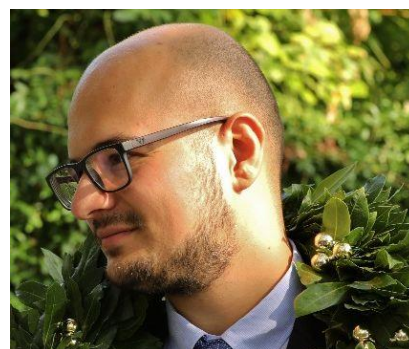
Per rispondere al quesito il gruppo di ricerca internazionale coordinato dalla prof.ssa Dorothee von Laer della Divisione di Virologia della Innsbruck Medical University ha pensato di precorrere i tempi andando a costruire in laboratorio tutte le possibili variazioni (mutazioni) di una delle proteine bersaglio di una importante famiglia di farmaci antivirali contro la proteasi principale del virus, denominata 3CL<sup>pro</sup>.



*Stefano Moro*

L'efficacia dei farmaci in uso, come nirmatrelvir o ensitrelvir, è stata quindi determinata sperimentalmente per anticipare quali, tra le possibili nuove mutazioni, potrebbe ridurre o eliminare la loro efficacia terapeutica. Alla ricerca dal titolo “[SARS-CoV-2 3CL<sup>pro</sup> mutations selected in a VSV-based system confer resistance to nirmatrelvir, ensitrelvir, and GC376](#)” pubblicata su «**Science Translational Medicine**» ha partecipato la Sezione di Modellistica Molecolare del Dipartimento di Scienze del Farmaco dell'Università di Padova, coordinata dal Professor Stefano Moro, che ha come missione lo sviluppo e l'applicazione di metodologie informatico-computazionali con l'obiettivo principale di supportare la progettazione, identificazione e ottimizzazione di nuovi candidati farmaci.

Parallelamente al lavoro sperimentale svolto dai colleghi austriaci, **il gruppo di ricerca padovano ha effettuato lo stesso studio utilizzando delle tecniche computazionali**: sia tutti i mutanti della proteina 3CL<sup>pro</sup> che le loro interazioni con i farmaci antivirali sono stati simulati con l'obiettivo di avere un riscontro sulla capacità predittiva di questi metodi che consentirebbero, qualora si dimostrassero accurati, una importante riduzione dei tempi di accesso a queste informazioni ed una conseguente riduzione dei costi della ricerca.



*Matteo Pavan*

Un importante **risultato** ottenuto da questo studio è che **tutti i mutanti che hanno sperimentalmente dimostrato una riduzione di attività nei confronti dei farmaci antivirali analizzati sono stati correttamente predetti dallo studio computazionale padovano**, consentendo

inoltre di interpretarne a livello molecolare le motivazioni analizzando le singole interazioni tra farmaco e proteina che venivano a modificarsi nei vari mutanti.



*Davide Bassani*

«La buona capacità predittiva dei metodi computazionali utilizzati in questo studio – **dicono gli autori del team del Dipartimento di Scienze del Farmaco Matteo Pavan, Davide Bassani e Stefano Moro** – apre alla possibilità del loro utilizzo anche per altri bersagli molecolari di interesse terapeutico, per i quali l'aspetto della resistenza rappresenta un problema clinico rilevante, fornendo un supporto alle tecniche sperimentali di biologia molecolare e biochimica utilizzate di routine nella identificazione di nuovi candidati farmaci».

La Sezione di Modellistica Molecolare del Dipartimento di Scienze del Farmaco dell'Università di Padova che ha come missione lo sviluppo e l'applicazione di metodologie informatico-computazionali con l'obiettivo principale di supportare la progettazione, identificazione e ottimizzazione di nuovi candidati farmaci. Esso costituisce l'interfaccia tra i laboratori biologici/farmacologici e chimici del Dipartimento aggiungendo le proprie competenze computazionali in base alle necessità di sintesi organica, fitochimica, biochimica, biologia molecolare e farmacologia. L'obiettivo è quello di affrontare i problemi della chimica medicinale e della medicina in collaborazione con gli esperti del settore sviluppando nuove strategie per la progettazione e la scoperta di farmaci integrando informatica, chimica, biologia e medicina. Attualmente MMS utilizza strategie chimiche e strutturali per comprendere i meccanismi di base delle malattie umane e scoprire una nuova generazione di farmaci.

Link alla ricerca: <https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.abq7360>

Titolo: “SARS-CoV-2 3CLpro mutations selected in a VSV-based system confer resistance to nirmatrelvir, ensitrelvir, and GC376” - «Science Translational Medicine» 2022

Autori: Emmanuel Heilmann, Francesco Costacurta, Arad Moghadasi, Chengjin Ye, Matteo Pavan, Davide Bassani, Andre Volland, Claudia Ascher, Alexander Kurt, Hermann Weiss, David Bante, Reuben S. Harris, Stefano Moro, Bernhard Rupp, Luis Martinez-Sobrido and Dorothee von Laer.