

10. Aprile

PF-07321332 contro Coronavirus M_{pro}

*E tu, tu la chiami guerra.
E non sai che cos'è.
Fabrizio De André*

Il rapido sviluppo dei vaccini è stato fondamentale per *combattere la pandemia* di COVID-19 in corso. Tuttavia, permangono problemi di accesso, si verificano *infezioni rivoluzionarie* e le varianti emergenti presentano un rischio maggiore.

Lo sviluppo di terapie antivirali è quindi una priorità assoluta per il trattamento del COVID-19. Alcuni farmaci candidati negli studi clinici agiscono contro la RNA polimerasi virale RNA-dipendente, ma ci sono altri enzimi virali che sono stati considerati *buoni bersagli* per l'inibizione da parte dei farmaci.

Il genoma SARS-CoV-2 codifica per due poliproteine, pp1a e pp1ab, e quattro proteine strutturali. Le poliproteine vengono scisse dalla proteasi principale *SARS-CoV-2 coronavirus M_{pro}* in 11 siti diversi per produrre proteine più brevi e non strutturali vitali per la replicazione virale.

Il *coronavirus M_{pro}* è una proteasi della cisteina a tre domini che presenta una diade catalitica Cys145-His41 situata nella fessura tra i domini I e II.

Diverse caratteristiche comuni sono condivise tra i substrati *M_{pro}*, inclusa la presenza di un residuo Gln in P1.

Poiché nessuna proteasi della cisteina umana nota si scinde dopo Gln, *coronavirus M_{pro}* *una potenziale selettività per questo bersaglio virale* rispetto al proteoma umano. Le proteasi virali sono bersagli trattabili per terapie orali a piccole molecole nel trattamento dell'HIV e dell'HCV.

Dato il ruolo fondamentale di *SARS-CoV-2 M_{pro}* nella replicazione virale, il suo potenziale per la sicurezza meccanicistica e la prevista mancanza di sfide di resistenza alle varianti della proteina spike, *SARS-CoV-2 M_{pro}* l'inibizione rappresenta un interessante approccio a piccole molecole per una terapia antivirale orale per il trattamento di COVID-19.

Il team di **Dayfed Owen** della *Pfizer Worldwide Research, Development & Medical, Cambridge* nell'ambito di una ricerca per identificare gli inibitori del *SARS-CoV-1 M_{pro}* ha scoperto e caratterizzato un farmaco contro la principale proteasi coinvolta nella scissione delle poliproteine coinvolte nella replicazione virale.

Il farmaco, **PF-07321332**, può essere somministrato per via orale, ha una buona selettività e profili di sicurezza e protetto contro le infezioni in un modello murino. In uno studio clinico di fase 1, il farmaco ha raggiunto le concentrazioni che dovrebbero inibire il virus sulla base di studi in vitro. Ha anche inibito altri coronavirus, tra cui il coronavirus 1 della sindrome respiratoria acuta grave e il coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale, e potrebbe essere un *arma contro le future minacce virali...*

A chi legge:

A questo punto mi sto rendendo conto che sto usando il linguaggio metaforico della guerra e poiché mentre sto scrivendo sento e vedo le immagini del massacro ucrainico, penso che oggi è la Domenica delle Palme, un giorno di pace. Pertanto ho deciso che per oggi può bastare e chiudo il report nell'illusione di una giornata di pace.

In guerra mi facevano più impressione i vivi, che i morti. I morti mi sembravano dei recipienti usati e poi buttati via da qualcuno, li guardavo come se fossero bottiglie rotte. I vivi, invece, avevano questo terribile vuoto negli occhi: erano esseri umani che avevano guardato oltre la pazzia, e ora vivevano abbracciati alla morte.



Raccolta video