

<https://ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7996102/>

- [Lista de revistas](#)
- PMC7996102

Como biblioteca, NLM proporciona acceso a la literatura científica. La inclusión en una base de datos NLM no implica la aprobación o el acuerdo con los contenidos del NLM o de los Institutos Nacionales de Salud.

Aprender más: [Descarga de responsabilidad de PMC](#) - [Aviso de Derechos de Autor PMC](#)

Virología futura

Diversos editores

[Futuro Virol.](#) 2021 Mar; 10.2217/fvl-2020-0342.

Publicado en línea 2021 Mar 25. doi:

PMCID:

Explorar la eficacia de unión de la ivermectina contra las proteínas clave de la patogénesis SARS-CoV-2: un enfoque *in silico*

[Abhigyan Choudhury](#), ^{‡,1} [Nabarun C Das](#), ^{‡,1} [Ritwik Patra](#), ^{‡,1} [Manojit Bhattacharya](#), ² [Pratik Ghosh](#), ³ [Bidhan C Patra](#), ³ y [Suprabhat Mukherjee](#) ¹

[Autor Notas del artículo](#) [Información de Derechos y Licencia PMC](#) [Descarga de responsabilidad](#)

Datos asociados

[Materiales complementarios](#)

[Ir a:](#)

Resumen

Objetivo: COVID-19 es actualmente la mayor amenaza para la humanidad. Recientemente, la ivermectina (un medicamento antiparasitario aprobado por la FDA de EE.UU.) ha sido explorada como un agente anti-SARS-CoV-2. Aquí hemos estudiado el posible mecanismo de acción de la ivermectina utilizando *en enfoques silico*. **Materiales y métodos:** Interacción de la ivermectina contra las proteínas clave involucradas en la patogénesis SARS-CoV-2 se investigó a través del acoplamiento molecular y la simulación dinámica molecular. **Resultados:** Ivermectina fue encontrado como un bloqueador de réplicas virales, proteasa y TMPRSSS humanos, que podría ser la base biofísica detrás de su eficiencia antiviral. La acción antiviral y el perfil ADMET de ivermectina estaban a la par con los medicamentos anticorona usados actualmente como la hidroxicloraquina y remdesivir. **Conclusión:** Nuestro estudio ilumina la candidatura de la ivermectina como un fármaco eficaz para el tratamiento del COVID-19.

Palabras clave: : : ivermectina, docking molecular, protease, replicase, SARS-CoV-2, spike glycoproteína

La familia de virus de Coronaviridae ha grabado su nombre en la historia maldiciendo a la humanidad con tres golpes principales - el síndrome respiratorio agudo severo (SARS) causado por SARS-CoV, síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS) causado por MERS-CoV, y el último brote de pandemia en forma de COVID-19 causado por el SARS-CoV-2 [1](#)[1]. Hasta el momento, hay más de 21,29 millones de casos confirmados de COVID-19 a nivel mundial, que ya se han cobrado 0,76 millones de vidas hasta mediados de agosto de 2020 [2](#)[2]. El SARS-CoV-2 pertenece al género de un grupo 2B de la familia

Coronaviridae. Esta cepa viral consta de cuatro proteínas estructurales importantes como la proteína S, que abarca el pico, E formando la envoltura, M para la membrana y N para el nucleocapsido. Este nucleocapsido contiene un genoma de ARN de una sola cadena de 29.933 de base de largo y sentido positivo [3]. El virus transmite de persona a persona principalmente a través del contacto físico cercano y de aerosoles respiratorios que se producen durante la tos, estornia e incluso hablando [4]. Se supone que el virus también puede propagarse a través de asuntos fecales y por transmisión de fomite, que ocurre cuando una persona entra en contacto con una superficie contaminada [5]. Los viajes aéreos nacionales e internacionales sin restricciones desde los puntos calientes de COVID también se consideran contribuyentes significativos a la propagación global de esta infección viral [6].

Hasta la fecha, se dispone de varias postulaciones con respecto al mecanismo de la patogénesis del virus en un huésped humano. Sin embargo, el camino mecanicista real sigue sin definirse. En general, las gotas de aerosol que contienen la partícula del virus obtienen acceso al sistema respiratorio humano, precisamente las membranas alveolares [7]. Después de su entrada en el sistema respiratorio, el ectodominio de glicoproteína de espiga presente en el capsid viral se une a la proteína receptor transmembrana de la enzima desconvención de la angiotensina-2 (ACE2), por lo tanto, el genoma del ARN entra en las células alveolares por endocitosis mediada por receptores [8]. La RNA polimerasa viral (RDRP; replicase) dependiente de ARN se traduce finalmente de su hebra de ARNm con la ayuda de su enzima principal proteasa, y la enzima replicasa cataliza la rápida replicación del genoma viral junto con otras proteínas estructurales necesarias para reconstruir nuevas partículas virales [8]. Además de estos, las interacciones entre los antígenos virales y las células inmunes huésped se consideran como un factor determinante crucial de los atributos inmunopatológicos de COVID-19 [9]. Las respuestas inflamatorias inducidas por las interacciones huésped-virus desencadenan la vasodilatación, la acumulación de factores humorales que en última instancia resultan en fiebre, intercambio anormal alveolar y dificultad para respirar, lo que conduce a la muerte de pacientes [10].

Si bien la pandemia se está extendiendo más rápido que los incendios forestales, la indisponibilidad de medicamentos ratificados y de vacunas contra ellos ha hecho que la situación sea más alarmante. En este contexto, estudios recientes sobre el uso de hidroxiquina (112 medicano antipalúdico) en combinación con el antibiótico azitromicina [11] y medicamentos antirretrovirales como remdesivir, EIDD-2801 o favipiravir han demostrado eficacia contra SARS-CoV-2 [12]. Sobre esta base, la ivermectina ha sido reportada recientemente como el agente más activo contra el COVID-19 entre los medicamentos aprobados por la FDA en el ensayo *in vitro* [13]. La Ivermectina es una lactona macrocíclica que se usa de manera nativa para tratar un amplio espectro de infestaciones parasitarias, incluyendo filariasis linfática y oncocerciasis [14]. Curiosamente, un estudio reciente afirma que el fármaco inhibe la replicación de SARS-CoV-2 en condición *in vitro* y puede reducir la propagación del virus en aproximadamente 5000 veces dentro de 48 h mientras se prueba *in vitro* utilizando líneas de células primates [13]. Considerando la promesa terapéutica de la ivermectina contra COVID-19 [15], el presente estudio se ha llevado a cabo para representar la eficacia de este fármaco frente a las cuatro proteínas funcionales más cruciales de SARS-CoV-2 utilizando enfoques biocomputacionales avanzados. Además, se ha comparado la eficacia de la ivermectina con dos de los fármacos anticorona de uso reciente, a saber, hidroxiquina y remdesivir.

[Ir a:](#)

Materiales y métodos

Minería de datos

La formulación comercial de ivermectina se compone de una mezcla racémica de -O-dimetil-22,23-dihidroaivermectina B1a (ivermectin B1a) y 5-O-dimetil-22,23-diaivermectina B1b (ivermectin B1b) y ambas estructuras se utilizaron en este estudio. Las estructuras 3D de los homólogos de ivermectina, hidroxiquina y remdesivir fueron recuperadas de la biblioteca del complejo de PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>). Las estructuras se convirtieron en formato .pdb para su uso posterior. La estructura de cada ligando de ivermectina obtenida de la biblioteca de Pubchem se convirtió en conizador 3D ([Suplemento Figura 1A](#)) con una energía mínima utilizando el servidor Frog2. Los conformadores 3D de remdesivir y hidroxiquina se descargaron de la biblioteca de PubChem. Todos estos conformantes 3D se utilizaron en el estudio de acoplamiento de proteínas y atraque.

Secuencias de aminoácidos de longitud completa de la proteína de los receptores ACE2 humanos (Accession ID: [term-id": "48525714"-AAT45083.1](#)), TMRSS2 (Accesión [termoid": "303995"-AAH51839](#), SARS-CoV-2 Spike S1 dominio de unión a receptor (RBD; Accession ID: pdb-6M17-F) y SARS-CoV-2 NSP9 [enzima](#) replicasa (ID de aplicación: pdb-6W4B-A) fueron recuperados de la base de datos de proteínas NCBI (www.ncbi.nlm.nih.gov). Además, la estructura cristalina de SARS-CoV-2 protease (Protein Data Bank [PDB] ID: 6Y2E [DOI: 10.2210/pdb6Y2E/pdb]) se obtuvo del RCSB PDB (www.rcsb.org). La estructura del cristal se generó *ab initio* mediante el uso de técnicas de difracción de rayos X con una resolución de 1,75o. Una resolución por debajo de 3.0 sugiere un buen detalle estructural que es deseable para los estudios de ataque molecular. Esta estructura fue introducida en la aplicación de software PyMOL, mediante la cual las moléculas de agua presentes en la estructura original del cristal fueron separadas y eliminadas de la estructura nativa de la proteína tal para evitar interferencias indeseables. Por otro lado, la estructura de la subunidad S2 de proteína de pico se modeló por separado mediante el uso de la secuencia de aminoácidos de S2 y PDB ID 6VYB como plantilla. Estructura de cristal del SARS-CoV-2 en forma nativa, el RDRP fue adquirido de PDB (ID: 6M71). Estructura 3D de proteínas dial de SARS-CoV-2 y humanos están representados en [la Figura Supcional 1B-H](#).

Modelado de Homología y validación de modelos

Las estructuras 3D de las proteínas/péptidos objetivo se construyeron a través de la estrategia de modelado homologado utilizando el software MODELLER (Ver. 9.24 x64 Windows). Las cualidades estereoquímicas de los modelos generados se evaluaron determinando Ramachandran Plots utilizando la herramienta de evaluación estructural proporcionada por el servidor web SWISS-MODEL (<https://swissmodel.expasy.org/>).

Atraque y visualización molecular

Las estructuras moleculares resueltas obtenidas del modelado homologado de péptidos postwords fueron sometidas a proteína-ligand acoplando usando paquete de software Hex 8.0.0. Hex 8.0.0 es un programa de acoplamiento de proteínas basado en Transformación de Fourier (FFT) donde las estructuras receptoras y ligand fueron alimentadas en el programa en términos de archivos PDB para la interacción basado en la forma y los parámetros de correlación electrostática. La salida del estudio de acoplamiento para cada experimento también fue sometida a análisis postproceso utilizando potenciales optimizados para simulacros líquidos fuerzan la minimización del campo para optimizar la salida E_{Tot} global. Los valores de energía (valores electrónicos) se registraron para cada complejo acoplado de salida. Las estructuras de los complejos de receptores acoplados se transviritaron y visualizaron más tarde utilizando la suite de software Visual Molecular Dynamics (Ver. 1.9.3) e interpretado en consecuencia.

Interacciones de meta de drogas

Las interacciones proteínodrogas fueron determinadas analizando los complejos atracantes utilizando el servidor Perfil de Interacción Proteína (PLIP) (<https://projects.biotec.tu-dresden.de/>). PLIP es un software de código abierto basado en Python que proporciona un análisis completo y visualización de las interacciones proteico novalente y incluso a nivel de un solo átomo que incluye siete tipos de interacción prime como enlaces de hidrógeno, contactos hidrofóbicos, apilamiento, interacciones de localización, puentes de sal, puentes de agua y enlaces halógenos.

Simulación dinámica molecular

La dinámica molecular de los complejos fuertemente acoplados entre los fármacos y proteínas dial (por ejemplo, ivermectina y SARS-CoV-2 proteasa o ivermectina y receptor ACE2 [hACE2] humano) se realizaron a través del servidor iMODS para explicar el movimiento de proteínas habitual dentro de las coordenadas internas a través del análisis de modo normal (NMA) [16](#)[16]. iMODS es un servidor fácil de usar, altamente personalizable y revela varios niveles de grano (CG) de grano. El servidor calcula las coordenadas dihedral de los átomos de C de grandes macromoléculas. Además, el iMODS calcula el factor B, la deformabilidad estructural y calcula el valor de los etígenos.

Determinación de la energía libre de unión

La molécula activa más alta de ivermectin B1b fue examinada por su eficacia de unión contra el objetivo más favorable. La energía libre de encuadernación se calculó usando el software AutoDock utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{formulae}\{\Delta G \times 1000 RT\}$$

En análisis silico de la farmacocinética

Se analizaron atributos farmacocinéticos comparativos como la absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME) y citotoxicidad, así como otras propiedades farmacocómicas (propiedades fisicoquímicas, lipoficidad, resolubilidad del agua y fármaco-similaridad) de los tres fármacos de elección. www.swissadme.ch/

[Ir a:](#)

Resultados

Estudios de atraque molecular

En el presente estudio, se utilizó el atraque molecular para explorar las dianas de la ivermectina en SARS-CoV-2 y para determinar la eficacia terapéutica comparativa con la hidroxiclороquina y remdesivir, que actualmente están en uso para el tratamiento de COVID-19. Mientras trabaja con los modelos moleculares, se sabe que la calidad de la emulación de la mecánica molecular depende de la característica de los modelos utilizados para el acoplamiento [17]. Por lo tanto, comprobamos la calidad estereoquímica de cada modelo. Se encontró que todos los modelos tenían más del 92% de los residuos en regiones favorecidas, y puede indicar una calidad estereoquímica óptima que se puede utilizar para estudios posteriores ([Suministración Figura 2](#)). Los estudios de atraque realizados con Hex proporcionan valor E para cada conformación vinculante, que es inversamente proporcional a la eficiencia unificada de la estructura caracterizada por el valor E negativo. Suspirando la confianza de la evaluación anterior, se realizaron estudios de acoplamiento de proteínas y atraque para conocer las conformaciones de unión más probables y eficientes de la ivermectina con las proteínas de interés. Los resultados se han proporcionado en las subsecciones posteriores mencionadas en el siguiente.

Interacción de la ivermectina con la espiga de glucoproteína de SARS-CoV-2

Nuestros datos experimentales sobre el acoplamiento de ivermectina en la proteína de pico SARS-CoV-2 (en forma nativa) revelaron una fuerte unión del compuesto con un valor de energía de -261,74 y -287, respectivamente, para los homólogos B1a y B1b. La proteína Spike es una proteína homotrimerí con dos subunidades T1 funcionales y una subunidad T2 estructural [18]. Por lo tanto, comprobamos el sitio de unión real de isómeros de ivermectina en la proteína de pico a través de acoplamiento separado usando subunidades S1 y S2. Los resultados del atraque molecular usando el programa de software Hex se muestran en [la Figura 1 A](#) y [en la Tabla 1](#). Se observó que los homólogos de ivermectina pueden unirse con las subunidades de escopa S1 (el dominio de unión de receptores de la proteína de pico) y S2 de la proteína de pico SARS-CoV-2. Pero, la fuerza de la unión de isómeros de ivermectina fue más intensa en la subunidad S2 ([Figura 1 A](#) & [Tabla 1](#)). El valor de la energía (valor E_{Tot} - valores) para la interacción de B1a y B1b fueron de -372.99 y -393.29 para la proteína S1, mientras que -395.9 y -411.6. Por lo tanto, se puede inferir que la unión de ivermectina en la subunidad S2 de proteína de pico puede causar un efecto alostérico, que a su vez puede inducir un cambio conformacional en toda la subunidad de proteínas o receptores S1. Se ha encontrado que Ivermectin B1a es la mejor molécula en la proteína de pico apuntando a la proteína de pico o sus subunidades que el isómero B1b. También examinamos la estabilidad del complejo de proteínas de pico ivermectin-SARS-CoV-2 a través del análisis de acoplamiento molecular declarado en la parte posterior del manuscrito.

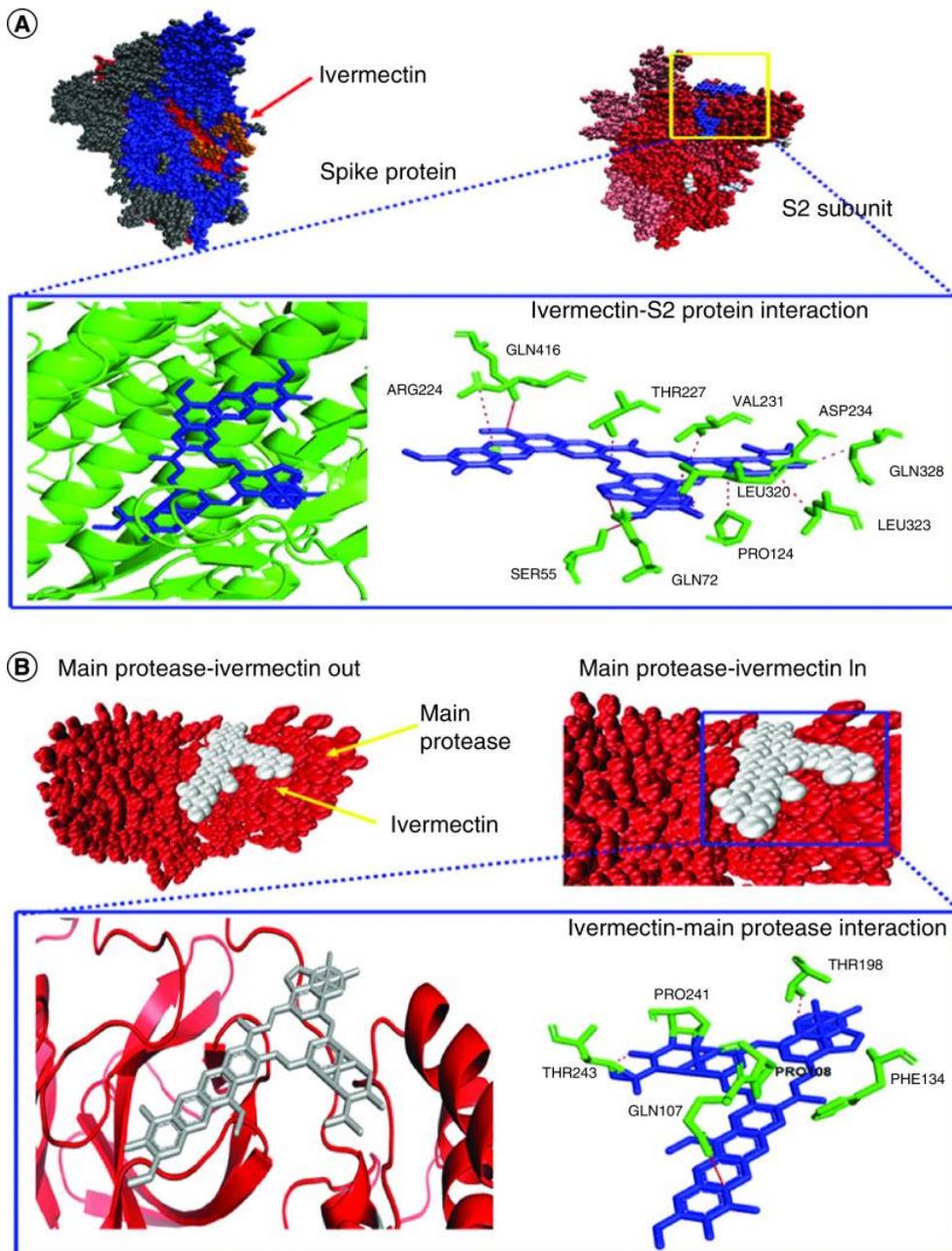


Figura 1.

Interacciones moleculares entre la subunidad S2 de proteína de pico y proteasa principal con ivermectina, respectivamente.

El acoplamiento molecular posa exhibiendo la conformación vinculante en modelos de llenado de espacio e interacciones no covalentes analizadas por el servidor PLIP, entre la proteína de subunidad S2 y la (B)proteasa principal y la ivermectina y la ivermectina principal.

PLIP: Protein-ligand perfil de interacción.

Cuadro 1.

Interacciones de proteína-ligand entre los homólogos de ivermectina y la proteína de pico SARS-CoV-2.

dominio de unión a receptores S1

Ivermectina B1a

Ivermectina B1b

Interacción hidrofóbica

Residue	Distancia (a)	Ligand átomo no.	Atom de proteínas no.	Residue	Distancia (a)	Ligand átomo no.	Atom de proteínas no.
TYR51	3,87	6618	513	VAL185	3.01	6625	6174
ALA54	3.57	6593	542	TYR187	2.94	6624	4009
LYS60	3.27	6620	599				
PRO66	3,61	6618	653				
GLU88	3.58	6644	5224				
ARG90	3.51	6643	5241				
TYR187	3.71	6633	6190				

[Abrir en una ventana separada](#)

Acoplamiento de hidrógeno

Residue	Distancia (a)	Ligand átomo no.	Atom de proteínas no.	Residue	Distancia (a)	Ligand átomo no.	Atom de proteínas no.
SER55	2.62	6639	547	SER57	3.26	6618	4927
ASP87	4.09	6584	5217	ASN119	4.06	6621	5521
THR97	2,80	6616	55310				
TYR187	3.18	6641	6192				

[Abrir en una ventana separada](#)

Puentes de la sal

Residue Distancia (a) Ligand átomo no. Atom de proteínas no.

ARG85	3,37	6585, 6584	5156
ARG90	4.00	6605, 6607	5241

[Abrir en una ventana separada](#)

Subunidad S2

Ivermectina B1a

Ivermectina B1b

Interacción hidrofóbica

Residue	Distancia (a)	Ligand átomo no.	Atom de proteínas no.	Residue	Distancia (a)	Ligand átomo no.	Atom de proteínas no.
THR182	3.00	16.986	7255	ARG224	3.25	16.964	13.252
GLU239	3,88	17,001	13.395	ALA225	3.59	16,957	13.267
LYS245	3,86	17.004	13.453	VAL231	3,96	16.960	13.312
ALA485	3.13	17,001	15.696	GLU232	3,90	16,963	133119
ASP500	3,94	16.948	10.223	ASP409	2,99	16.980	9358
				GLN413	3,42	16.967	9395

[Abrir en una ventana separada](#)

Acoplamiento de hidrógeno

Residue	Distancia (a)	Ligand átomo no.	Atom de proteínas no.	Residue	Distancia (a)	Ligand átomo no.	Atom de proteínas no.
THR183	4.01	16.983	7258	ARG224	4.06	16.992	13.253
GLU239	3,80	17.000	13.399	GLU232	4.06	16.998	13.151
ASP500	3.83	16.945	10.226	ASN412	3,92	17,001	9386
LYS504	4.08	16.960	10.252	GLN413	3.47	16.996	9398
				GLU476	3.81	16.997	10.00 horas 10,002

[Abrir en una ventana separada](#)

SARS-CoV-2 principal proteasa

Ivermectina B1a

Ivermectina B1b

Interacción hidrofóbica

Residue	Distancia (a)	Ligand átomo no.	Atom de proteínas no.	Residue	Distancia (a)	Ligand átomo no.	Atom de proteínas no.
---------	---------------	------------------	-----------------------	---------	---------------	------------------	-----------------------

SARS-CoV-2 principal proteasa**Ivermectina B1a****Ivermectina B1b****Interacción hidrofóbica**

Residue	Distancia (a)	Ligand átomo no.	Atom de proteínas no.	Residue	Distancia (a)	Ligand átomo no.	Atom de proteínas no.
THR25	3,35	3258	221	THR169	3,70	2924	1605
MET165	3,80	3211	1565	ASN238	2,67	2946	2263
GLU166	3,56	3243	1579	TYR239	3,88	2933	2278
GLU166	3,43	3219	1578	LEU287	3,70	2944	2700
GLN189	de las	3209	1787				

[Abrir en una ventana separada](#)**Acoplamiento de hidrógeno**

Residue	Distancia (a)	Ligand átomo no.	Atom de proteínas no.	Residue	Distancia (a)	Ligand átomo no.	Atom de proteínas no.
ASN142	3,12	3259	1357	THR169	3,79	2923	1606
GLY143	3,94	3202	1361	ALA194	3,77	2923	1827
GLU166	3,43	3217	1574	GLY195	2,61	2920	1833
				TYR239	de la	2945	2281
				LEU287	3,67	2694	2889

[Abrir en una ventana separada](#)**Replicase****Ivermectina B1a****Ivermectina B1b****Interacción hidrofóbica**

Residue	Distancia (a)	Ligand átomo no.	Atom de proteínas no.	Residue	Distancia (a)	Ligand átomo no.	Atom de proteínas no.
PRO87	3,92	2173	732	ASP51	2,88	2180	384
LYS88	3,12	2144	741	LYS88	3,03	2176	740
				LYS88	3,12	2150	741
				VAL89	3,74	2178	753

[Abrir en una ventana separada](#)**Acoplamiento de hidrógeno**

ASP51 4,04 2189 380

VAL89 3,87 2157 748

[Abrir en una ventana separada](#)**ARN de ARN polimerasa****Ivermectin B1A****Ivermectina B1B****Interacción hidrofóbica**

Residue	Distancia (a)	Ligand átomo no.	Atom de proteínas no.	Residue	Distancia (a)	Ligand átomo no.	Atom de proteínas no.
ASN496	3,69	10,471	4272	ASN496	3,81	10,450	4272
LYS500	3,99	10,461	4314	LYS500	3,04	10,431	4313
VAL557	3,76	10,457	4900	LYS545	3,30	10,460	4771
ALA685	3,91	10,464	6107	VAL557	2,96	10,459	4900

[Abrir en una ventana separada](#)**Acoplamiento de hidrógeno**

Residue	Distancia (a)	Ligand átomo no.	Atom de proteínas no.	Residue	Distancia (a)	Ligand átomo no.	Atom de proteínas no.
ASN496	2,60	10,470	4275	ASN497	3,68	10,452	4286
ASN497	3,33	10,468	4286	LEU544	3,58	10,471	4760

Acoplamiento de hidrógeno

Residue	Distancia (a)	Ligand átomo no.	Atom de proteínas no.	Residue	Distancia (a)	Ligand átomo no.	Atom de proteínas no.
LYS500	2.83	10,472	4316	TYR546	3,60	10,471	4779
ILE548	de la	10.450	10.450				
ARG555	4.06	10.450	4878				

[Abrir en una ventana separada](#)

Puentes de la sal

Residue Distancia (a) Ligand átomo no. Atom de proteínas no.

LYS500	5.37	10,415; 10,416	4314
LYS545	4.65	10.436; 10.438	4762
LYS545	3,97	10.441; 10.443	4762
ARG555	5.03	10.441; 10.443	4878

[Abrir en una ventana separada](#)

Proteína TMPRSS2 humana

Ivermectina B1a

Ivermectina B1b

Interacción hidrofóbica

Residue	Distancia (a)	Ligand átomo no.	Atom de proteínas no.	Residue	Distancia (a)	Ligand átomo no.	Atom de proteínas no.
PRO369	de las	3336	2167	VAL298	3,67	3337	1468
ASP482	3.16	3368	3210	VAL331	3,99	3334	1799
TRP483	3,79	3361	3219	VAL331	2,64	3337	1800
				SER333	2.49	3340	1816

[Abrir en una ventana separada](#)

Acoplamiento de hidrógeno

Residue	Distancia (a)	Ligand átomo no.	Atom de proteínas no.	Residue	Distancia (a)	Ligand átomo no.	Atom de proteínas no.
ASP220	4.05	3342	751	VAL331	3.62	3381	1798
ASP482	3,90	3365	3213				
ASP482	3,61	3365	3206				
TRP483	4.02	3353	3215				

[Abrir en una ventana separada](#)

Puentes de la sal

Residue	Distancia (a)	Ligand átomo no.	Atom de proteínas no.	Residue	Distancia (a)	Ligand átomo no.	Atom de proteínas no.
ARG486	5.47	3353, 3355	3251				

[Abrir en una ventana separada](#)

Interacción de ivermectina con SARS-CoV-2 principal proteasa

Después de comprobar la interacción con la proteína de pico, examinamos la eficacia de la ivermectina contra la proteasa viral principal. Los resultados del ataque molecular siguiendo la interacción de la proteína-lig y la interacción se dan en [la Figura 1 B](#) y [Tabla 1](#). Hemos documentado una unión intensa tanto de ivermectina B1a como del isómero B1b a la proteasa principal con valores de energía posterior (E_{Tot}) de -384.56 y -408.6. Para explorar los residuos de interacción del objetivo, una herramienta PLIP analizó un complejo ataque compuesto por proteasa y ivermectina. Se observó que los residuos Pro108, Phe134, Thr198, Pro241 y Thr243 de la proteasa SARS-CoV-2 estaban involucrados en la formación de interacciones hidrofóbicas con la ivermectina, mientras que el Gln107 estaba involucrado en la unión de hidrógeno con el elemento ligando, el homólogo B_{1B} ([Figura 1 B](#) & [Tabla 1](#)).

Interacción de ivermectina con la replicasa SARS-CoV-2 y RDRP

La Habilidad de transcribir ARN usando réplicas y/o RDRP es una de las características patógenas únicas de SARS-CoV-2. En este sentido, hemos investigado si la ivermectina podría unirse a la maquinaria que sensing de ARN, en otras palabras, la réplica viral y/o la enzima RDRP o no. Nuestros datos revelaron que los homólogos 5-O-dimetil-22,23-dihidroavectina B1a y ivermectin B1b son capaces de unirse con réplicas virales (NSP9) con un valor energético respectivo de -327.47 y -352.2 (1). Además, también hemos encontrado que esta fuerte interacción entre replicarse y ivermectina se debe a la unión intensa de la ivermectina en el dominio RDRP (Figura 2 B). El isómero Ivermectin B1b se encontró que es la mejor molécula para formar una interacción fuerte con ambas réplicas y que reveló una interacción muy débil con la ivermectina, aunque se encontró que ambos isómeros de ivermectina interactúan con la proteína diana (Figura 2 A-B & Tabla 1). Los principales residuos de ivermectina formando enlaces no covalentes con réplica y RDRP se presentan en la Figura 2 A.B. Al igual que otros objetivos proteicos, la afinidad de unión de la ivermectina B1b para replicar y/o RDRP fue mayor que la unión de ivermectina B1a (Figura 2 A & B).

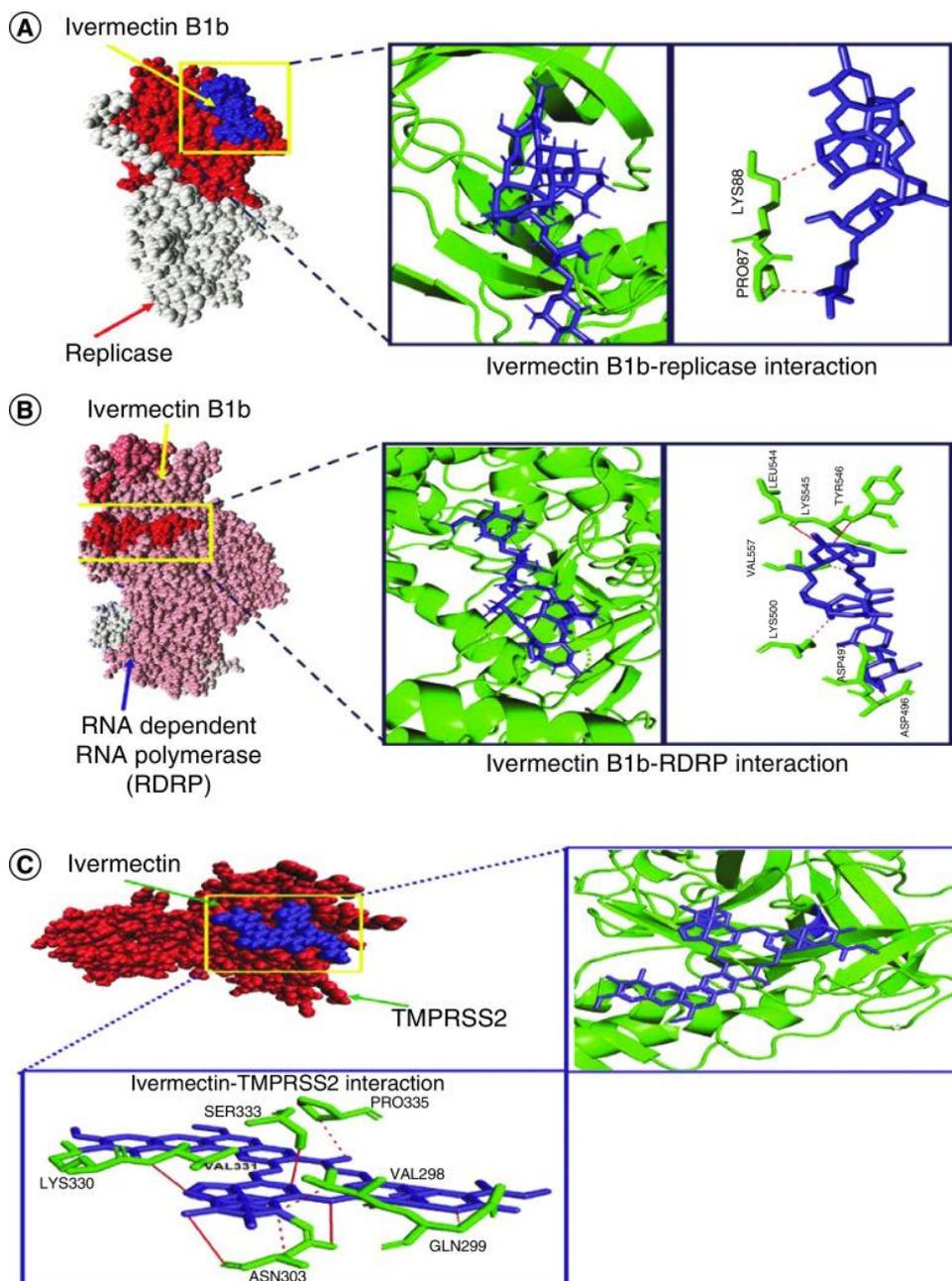


Gráfico 2.

Interacciones vinculantes de réplica viral, polimerasa de ARN dependiente del ARN y TMPRSS2 humano con ivermectina.

Configuraciones de acoplamiento que muestran modos de unión en modelos de llenado de espacio e interacciones no covalentes analizadas por el servidor PLIP entre la proteína de replicación viral (A) y el holoigmo ivermectina B1b, (B) RDRP y ivermectin B1b homolog y (C) ivermectina y TMPRSS2 humanos.

PLIP: Protein-ligand perfil de interacción; RDRP: RNA-dependiente de ARN polimerasa.

Interacción de la ivermectina con la proteína humana de los receptores ACE2

Objetos de proteína de pico SARS-CoV-2 para utilizar ACE2 humano para la unión y la entrada viral. Sin embargo, ACE2 también es importante para mantener la función fisiológica normal en el cuerpo humano. Atraje molecular de ivermectina con la proteína ACE2 mostró una débil unión de la ivermectina B1a (valor E: -81.85) y B1b (valor E: -91.4) ([Tabla 1](#); [Cuadro 1](#) y [Suplemento Gráfico 3](#)). Estudios sobre las interacciones protein-ligand de los complejos de atraje exploraron más a fondo hACE2-Ivermectina está regulada principalmente por interacciones hidrofóbicas en las que se trataron principalmente los residuos de Asp299, Val298 y Ala301 de HACE2 ([Pis Tabla 1 de Suministro 1](#)). La inferencia obtenida del atraje molecular se verificó más por la dinámica de simulación (establecía en la sección posterior).

Interacción de la ivermectina con la proteína humana del receptor TMPRSS2

TMPRSS2 desempeña un papel crucial en la entrada mediada por ACE2 en células humanas y patogénesis de SARS-CoV-2. Por lo tanto, TMPRSS2 podría ser una diana terapéutica y hemos estudiado la interacción entre la ivermectina y la proteína TMPRSS2. Como se muestra en [la Tabla 1](#), se encontró que la ivermectina B1a y B1b se unen con TMPRSS2 con un valor energético respectivo de -392.75 y -382.9. La unión de la ivermectina está orquestada en su mayor parte por la formación de enlaces de hidrógeno e interacciones hidrofóbicas ([Figura 2 C & Tabla 1](#)). Curiosamente, la unión de ivermectina a hTMPRSS2 también reveló que la ivermectina se dirige preferiblemente a la zona de unión cuando la proteína S1 ocupa [19](#)[19]. Una interacción tan fuerte indicaba hacia el potencial de la ivermectina para interrumpir la interacción host-virus. La estabilidad de la interacción fue verificada por simulación dinámica molecular.

Simulación dinámica molecular

El estudio de la dinámica molecular jugó un papel crítico para validar la unión de la proteínaligand, que se puede demostrar comparando la dinámica de proteínas de su modo normal. En el estudio actual, también se empleó dinámica molecular esencial al número seleccionado de modos normales de proteína para determinar su estabilidad y movilidad a través del servidor iMODS. Hemos estudiado la dinámica de unión de dos complejos atracos significativos que comprenden la replicación ivermectina B1b-viral y ivermectin B1b-RDRP ([Figura 3](#)). El resultado de iMODS dirigieron la movilidad de dominios entre sí presentado como flechas en [la Figura 3 A y B](#) mostró los modelos de interacción 3D de ivermectin B1a-SARS-CoV-2 complejos y complejos ivermectin B1b-replicase. Los valores del factor B revelaron la amplitud relativa de los desplazamientos atómicos alrededor del estado de equilibrio y también inferidos vía NMA equivalía a RMS ([Figura 3 E & F](#)). Mientras que el cálculo de la deformabilidad basado en la distorsión individual de cada residuo, las bisagras de la parcela representan una región de alta deformabilidad de la cadena ([Figura 3 C & D](#)). La rigidez del movimiento de los átomos de C calculada a través de eigenvalue junto con el modelo de modo normal verificado, el valor eigene inferior indicó que la deformación más fácil era necesaria a medida que se requiere energía más baja para deformar la compleja estructura. Los respectivos valores de eigenvalores para el complejo de réplicas de ivermectina B1a-SARS-CoV-2 y el complejo de replicasas ivermectin B1a-SARS-CoV-2 se encontraron en $2.179033 \cdot 10^{-4}$ y $7.466426 \cdot 10^{-7}$, respectivamente, que indicaba una estabilidad muy alta de los complejos ([Figura 3 G & H](#)). La varianza aliada a cada modo normal (aquí se seleccionó 20 modos normales para el cálculo) que está inversamente relacionado con el eigenvalue, las varianzas individuales representadas por color rojo y las varianzas acumuladas indicadas por el color verde se muestran en [la Figura 3 I y J](#). La matriz de covarianza mostró la conexión entre pares de residuos, ya que los colores rojo, blanco y azul indican los pares correlacionados, no correlacionados y anticorrelateds de residuos, respectivamente, mostrados en [la Figura Complementaria 4A & B](#). Mientras que un gráfico de red elástico representa los pares de átomos conectados por resortes y cada punto en el gráfico caracterizó un resorte entre el par correspondiente de átomos. En el gráfico, los grises más oscuros especifican los muelles más duros mostrados en [la Figura Complementaria 4C y D](#).

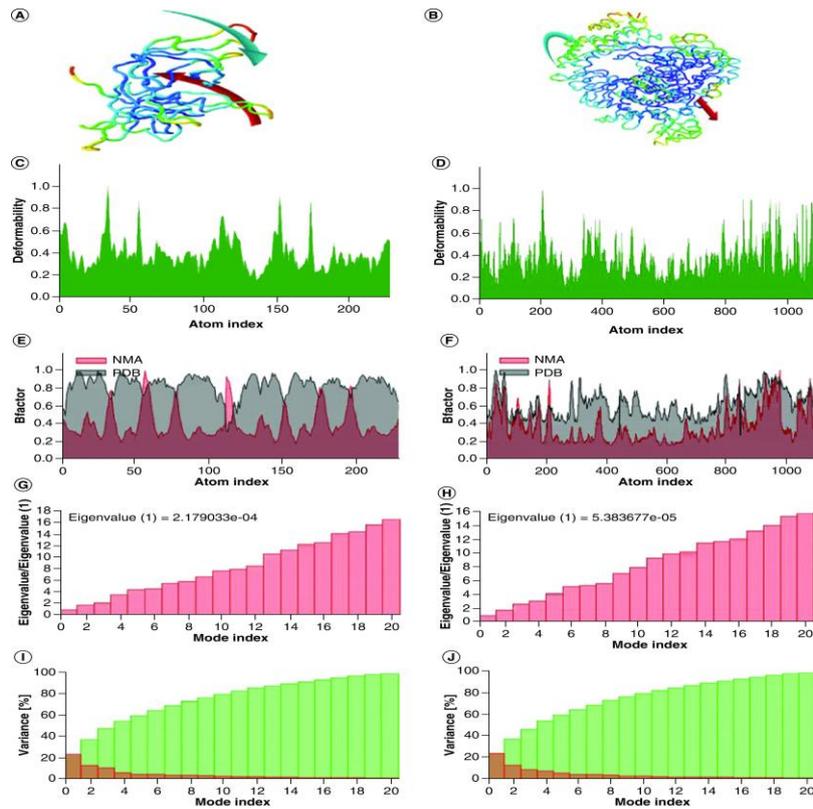


Figura 3.

Análisis de simulación de la dinámica molecular de las interacciones ivermectin-replicase y dependiente de ARN de ARN de la ivermectina-ARN.

Resultados de la simulación de la dinámica molecular de la replicasa de ivermectina y proteína ivermectina y RDRP proteína ivermectina y RDRP, respectivamente (A & B) movilidad, (C & D) deformabilidad, (E & F) factor B, (G & H) varianza (I & J) varianza (observaciones de color rojo varianzas individuales y color verde indica variaciones acumuladas).

RDRP: RNA dependiente de ARN polimerasa.

Comparación de la eficacia de la ivermectina con hidroxiclороquina y remdesivir

Dado que la formulación farmacológica sintética de la ivermectina consiste esencialmente en una mezcla de dos homólogos Ivermectin B_{1a} (80%) y B_{1a} (20%), comprobamos los efectos de los homólogos en la mezcla y por separado (Tabla 2). Nuestros datos indicaron que el cofrade B1b es más eficaz que B1a. Además, hemos comparado la eficacia *silico* de la ivermectina con hidroxiclороquina y remdesivir en términos de unión a las proteínas clave implicadas en la patogénesis del SARS-CoV-2 (tabla 2). Nuestros datos de acoplamiento molecular sugieren que la ivermectina posee un mejor potencial que remdesivir para unirse con proteína de pico, RBD, S2 subunidad y RDRP de SARS-CoV-2 (Tabla 2). Sin embargo, se encontró que la hidroxiclороquina tenía la afinidad de unión más alta en comparación con la ivermectina y remdesivir (Tabla 2). Intrigantemente, se encontró que la ivermectina era el mejor compuesto en la unión de la replicasa viral (Tabla 2). Ivermectin-hACE2 se indujo como la unión más débil en comparación con la de la hidroxiclороquina y remdesivir. Por otro lado, se encontró que la interacción de la ivermectina con TMPRSS2 humano era mayor que remdesivir, pero menor a la de la hidroxiclороquina (Tabla 2). Los estudios de dinámica de simulación comparada apoyaron aún más las inferencias extraídas del estudio del atraque molecular y la ivermectina iluminada como compuesto potencial de ancorona (Figura 4).

Cuadro 2.

Eficiencia de unión comparativa de ivermectina, remdesivir y hidroxiclороquina contra las proteínas clave involucradas en la patogénesis SARS-CoV-2.

Proteína objetivo

E_{Tot} - valor

Ivermectina Remdesivir †HCQ

B1a B1b

SARS-CoV-2

proteína de pico SARS-CoV-2	-261,74	-287.0	-245.5	-812,00
SARS-CoV-2 Spike Ecom-dominio de unión al receptor S1	-372,99	-395.9	-353.1	378,8
SARS-CoV-2 Spike Subunit S2	-393.29	-411,6	-340.8	-1301.2
SARS-CoV-2 principal proteasa	-384.56	-408.6	-320.2	-981.8
SARS-CoV-2 NSP9 réplica	-327.47	-352.2	-312,55	145,9
SARS-CoV-2 RNA-ARN polimerasa	-365.52	-428.6	-329.9	-1087.4

Humano

Proteína receptora ACE2	-81.85	-91.4	-79.9	-1360.8
TMPRSS2	-392,75	-382.9	-313.30	-564.6

[Abrir en una ventana separada](#)

†Hidroxicloroquina.

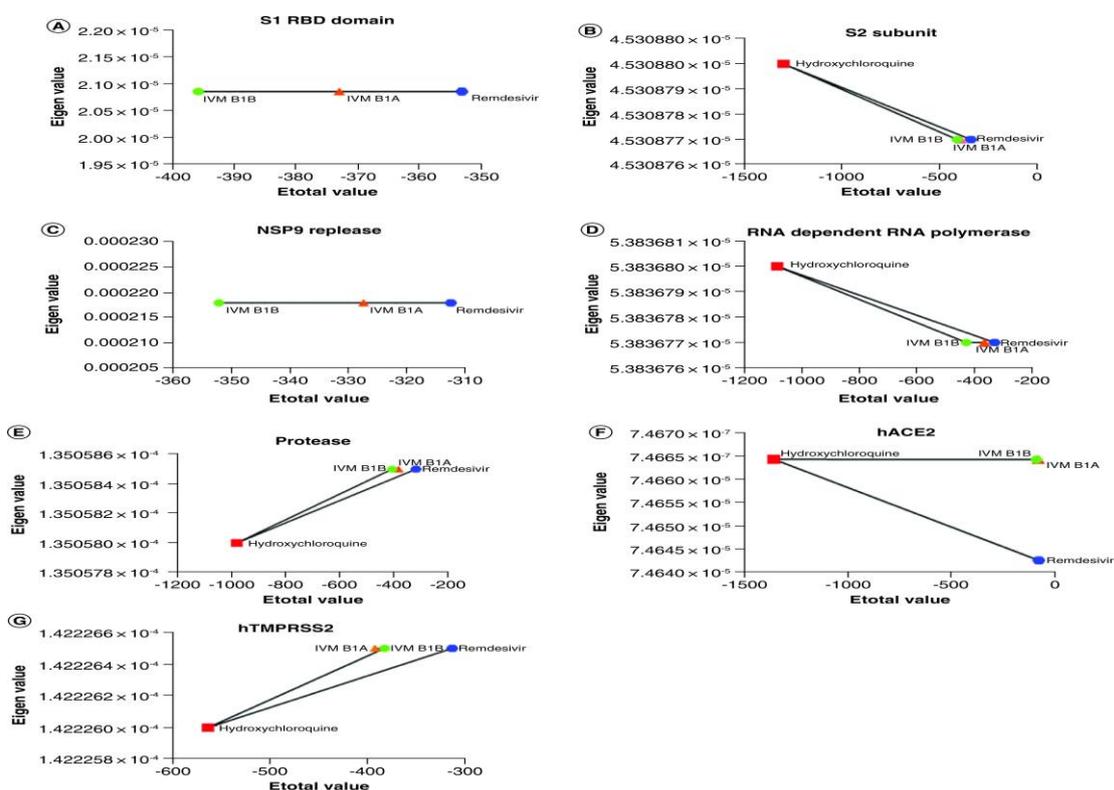


Figura 4.

Análisis comparativos de la simulación de la dinámica molecular de las interacciones de la ivermectina, la hidroxiclороquina y remdesivir con las proteínas virales, la ACE2 humana y la TMPRSS2.

(A) Dinámica vinculante de isómeros de ivermectina y remdesivir al viral S1 RBD. (B) Dinámica de unión comparativa de isómeros de ivermectina, remdesivir y hidroxiclороquina a proteína viral S2. (C) Cambios dinámicos en la unión de isómeros de ivermectina y remdesivir a la réplica de SARS-CoV-2. Valores de Eigen que muestran la estabilidad unímen de los isómeros de ivermectina, remdesivir y hidroxiclороquina a (D) RNA-dependiente de ARN polimerasa y (E) enzimas de la proteasa del virus. Eficacia de unión comparativa del receptor ivermectina isómeros, remdesivir y hidroxiclороquina a (F) receptor ACE2 y (G) TMPRSS2 de humano.

Energía vinculante de ivermectina B1b

Hemos determinado la energía libre de unión de la ivermectina B1b contra RDRP, ya que RDRP parece ser el objetivo más eficaz de la ivermectina. Energía libre de unión en el mismo bolsillo de RDRP con Ivm B1b es -9.67 kcal/mol y la afinidad de unión calculada K_d es de 76,89 nM (nanomolar).

Análisis comparativo de los atributos farmacocinéticos de ivermectina, hidroxicloroquina y remdesivir

El análisis del perfil de ADME-Tox reveló que todos los fármacos tienen una respuesta negativa a la inhibición de la citocromo P450 y p-glucoproteína y positiva a la absorción intestinal humana. El valor de la lipofobicidad de la ivermectina se encontró en 5,74, lo que parece ser ideal para la absorción y la permeación. La permeabilidad cutánea ($\log K_p$ es -7.14 cm/s) se encontró que es la más alta, mientras que otra propiedad farmacológica importante - semejanza de medicamentos, estaba a la par con remdesivir y mejor que la hidroxicloroquina ([Pis Tabla Complementaria 2](#)).

[Ir a:](#)

Debate

Ivermectina es una opción popular de la droga para tratar varias infecciones parasitarias hasta hoy. Desde 1987, este fármaco se ha utilizado para tratar a más de 3.700 millones de pacientes con oncocercosis a través del Programa de Donación Mectizan patrocinado por Merck para eliminar la oncocercosis [20](#)[20]. Además, en 1998 [se](#) incluyó en este programa filariasis linfáticas. Ivermectina es también miembro de la terapia combinatoria de tres fármacos junto con el albendazol y la dietilcarbamazina [22](#)[22]. Ivermectina también es eficaz contra los *Strongyloides*, la sarna y los helminths transmitidos por el suelo [23](#)[23]. Además, la ivermectina también ha sido explorada como endectocidio para reducir los vectores de malaria para reducir la transmisión de la enfermedad [24](#)[24]. Ivermectina ejerce su acción parasitocida a través de la unión y bloqueando los canales iónicos de anión/ Cl^- localizados en la membrana celular, causando así la interrupción del sistema neuromuscular que conduce a la parálisis y la muerte [23](#)[23]. Una ventaja importante de usar este fármaco aprobado por [25](#) la FDA es su naturaleza relativamente benigna a dosis de tratamiento en humanos [25]. Recientemente, se ha notificado ivermectina para actividad antiviral hacia SARS-CoV-2 *in vitro* [13](#)[13]. El estudio muestra que una dosis baja de ivermectina (5 micromolar) puede inducir una reducción del 93% en el ARN viral de la virión [13](#) liberada y una reducción del 99,8% en la virión celular/inédita después de 24 h de incubación [13]. Curiosamente, se encontró que la reducción del ARN viral se incrementó hasta 5000 veces después de 48 h de tratamiento [13](#)[13]. Los investigadores han hipotecado que la ivermectina se une y perjudica al heterodímero, que juega un papel clave en la unión de la proteína de carga del coronavirus y facilita su translocación hacia el núcleo [13](#)[13]. Además, los investigadores también han afirmado que las moléculas de ivermectina pueden actuar como ionóforos y ser capaces de producir lisis osmótico de la membrana viral [26](#)[26]. Considerando la alta y rápida actividad viríca de la ivermectina, la participación de un objetivo específico es una cuestión. Por lo tanto, el presente estudio se llevó a cabo *en silico* para explorar las posibles dianas moleculares de la ivermectina en SARS-CoV-2 y el posible mecanismo de interacciones entre la ivermectina y las proteínas involucradas en la patogénesis viral. Tales interacciones moleculares entre la ivermectina y las proteínas diana se pueden mediar probablemente en la eficacia antiviral rápida e intensa de la ivermectina.

Spike glucoproteína ha sido la principal molécula viral involucrada en la unión de los receptores de la superficie de células huésped y el establecimiento [1](#) de una infección [1]. Nuestros datos de acoplamiento molecular y la contradicción mediante simulación dinámica molecular evidenciaron colectivamente que la ivermectina se dirige a la subunidad S2 de proteína de pico y puede causar un cambio conformacional, que puede interferir con la interacción de la proteína-ACE2 ([Figura 1 A](#), [Tabla 1](#) y [Tabla suplementaria 1](#)). El SARS-CoV-2 utiliza una enzima de proteasa, a saber, la proteasa similar a la quimotripsina (3CLpro) o proteasa principal (Mproproprosa), que desempeñan una función importante para la unión mediada por proteína al ACE humano [2](#) y la entrada del virus [3](#)[3]. Aquí, comprobamos la interacción entre la ivermectina y la proteasa viral y encontramos una fuerte interacción hidrofóbica entre estos dos ([Figura 1 B](#) & [Tabla 1](#)). Curiosamente, la eficacia de unión de la ivermectina a la replicación SARS-CoV-2/RDRP se encontró que era relativamente alta ([Figura 2 A-B](#) & [Table 1](#)). De hecho, se encontró que la ivermectina era la mejor de las tres drogas en unión con réplica viral ([Pis Tabla](#)

[Complementaria 2](#)). Tomando pista de la hipótesis sobre el efecto de la ivermectina en los objetivos virales, comprobamos además si la ivermectina podría tener alguna interacción con los socios relacionados presentes en el humano. Estudios anteriores sobre la patogénesis viral demostraron la importancia de los receptores ACE2 humanos y de las proteínas TMPRSS2 y por esta razón se estudió el efecto de la ivermectina en estos dos objetivos. Hemos documentado una unión relativamente débil de isómero de ivermectin B1A con ACE2 del estudio biocomputacional ([Figura Complementaria 3](#)), orquestada principalmente por los residuos de Asn61 y Asn64 en ACE2 ([Figura Complementaria 1](#)). Sin embargo, se encontró que el isómero de ivermectina B1B ejerce una unión de hidrógeno fuerte e interacción hidrofóbica con el receptor ACE2 de humano ([Figura Tabla Complementaria 1](#)). Estos datos son alentadores a medida que ACE2 media varias funciones fisiológicas importantes en el cuerpo humano, incluyendo la regulación de la presión arterial y por lo tanto un efecto en este receptor podría inducir un desequilibrio fisiológico severo. Sin embargo, se encontró que la ivermectina se une con TMPRSS2 con una mejor afinidad y estabilidad ([Figura 2 C](#)).

En los últimos tiempos, la hidroxiquina se ha probado para determinar la eficacia frente al SARS-CoV-2 [11](#)[11] y se ha notificado que inhibe la función de la proteína de espiga mediante la unión con el residuo de ácido de sílice de la ganglioside de membrana [27](#). Por otro lado, remdesivir también ha salido como otra opción de fármaco para tratar a los pacientes corona-pactos [28](#) severos y se ha informado que inhibe la replicación del SARS-CoV-2 a través de la unión directa con el RDRP viral [28](#). Pero, este *estudio en silico* es un informe de primera necesidad para comparar el potencial relativo de unión de estos dos fármacos con la ivermectina y presentar la ivermectina como un potencial agente anti-SARS-CoV-2 para su uso generalizado en un futuro cercano. En un estudio anterior, se ha descrito claramente que el efecto inhibitorio de la ivermectina en el SARS-CoV-2 está mediado por su unión directa a los residuos activos del sitio SARS-CoV-2 RdRp como Ser759, Asp760 y -Asp761 que están presentes en el sitio activo de la enzima [29](#)[29]. Curiosamente, nuestros datos indicaron que la ivermectina se une fuerte y establemente con la réplica viral en comparación con la hidroxiquina y remdesivir, mientras que se encontró que la estabilidad de los complejos de proteínas ivermectina-viral, incluyendo S1 RBD, proteína S2, RDRP, TMPRSS2 fue mejor que la de remdesivir. Se ha encontrado que la eficacia de ivermectina B1b es mayor que la de su isómero B1a. En los últimos tiempos, los estudios sobre la proteómica comparativa de las líneas celulares tratadas con ivermectin SARS-CoV-2 y SARS-CoV-2- también apoyaron la acción multidirigida de la ivermectina [30,31](#). Eweas *et al.* [30](#)[30] sugirió una fuerte afinidad de la ivermectina hacia la fosfoproteína N y nsp14, que se ha postulado para estar involucrada en la inhibición de la replicación viral y el ensamblaje). Un estudio realizado por Lehrer *et al.* [31](#)[31] también proporcionó evidencia sobre la fuerte interacción de la ivermectina con la proteína de pico existente en una forma unida con ACE2. Estudio de proteómica cuantitativa reciente de Li *et al.* [32](#)[32] reveló alteraciones en la expresión de 52 proteínas relacionadas con SARS-CoV-2/COVID-19 en la línea celular cancerígena de ovario después del tratamiento con ivermectina y tales alteraciones en las proteínas inducidas por la ivermectina influyeron en el evento de señalización que involucra mayormente citoquinas y la familia de los factores de crecimiento, la familia de la quinasa MAP y la familia G-proteínas y proteínas de clase HLA. Todas estas evidencias apoyan los hallazgos del presente estudio que indican la ivermectina como un fármaco antiviral de amplio espectro para tratar el COVID-19. Además, nuestros análisis *in silico* sobre los perfiles farmacocinéticos de estos tres fármacos de interés también revelaron ivermectina como un candidato adecuado a medicamentos. En comparación con la hidroxiquina y remdesivir, la ivermectina tiene una solubilidad y lipoflicidad de agua relativamente mayor, además, con una menor permeación cutánea por otro lado ([Figura Tabla Complementaria 2](#)). Los tres fármacos incluidos en el estudio son medicamentos aprobados por la FDA y utilizados para tratar diversas infecciones parasitarias (ivermectina e hidroxiquina) e virales (remdesivir) de humanos. Sin embargo, para presentar la idoneidad de la ivermectina para el tratamiento del COVID-19, hemos comparado las propiedades farmacológicas de la ivermectina con los otros dos fármacos.

En conjunto, nuestros datos sobre la interacción entre la ivermectina y las proteínas virales indicaron que la ivermectina actúa en gran medida interfiriendo con la entrada viral inhibiendo la función de la proteína de pico y la proteasa. Estos estudios también indican que la ivermectina también puede dirigirse a ACE2 y TMPRSS2 en humanos para ejercer su acción inhibitoria sobre SARS-CoV-2. Sin embargo, todos estos *estudios en silico* requieren una validación experimental posterior, que podría permitir a Ivermectina como un fármaco de dependencia para contrarrestar el crecimiento viral.

[Ir a:](#)

Conclusión

El desarrollo de una terapia eficaz contra el COVID-19 es actualmente el máximo interés para las comunidades científicas. El presente estudio describe la eficacia de unión comparativa de un prometedor fármaco aprobado por la FDA, ivermectina, contra las principales proteínas patógenas de SARS-CoV-2 y sus contrapartes humanas involucradas en la interacción host-patógeno. Aquí, nuestros datos *en silico* han indicado que la ivermectina utiliza eficientemente la proteína de pico viral, la proteasa principal, la replicasa y los receptores TMPRSS2 humanos como los objetivos más posibles para ejecutar su eficiencia antiviral. Por lo tanto, la ivermectina explota las dianas de virus y humanos, lo que podría ser la razón detrás de su excelente eficacia *in vitro* contra el SARS-CoV-2 según lo reportado por Caly *et al.* [13](#)[13]. Los isómeros Ivermectin B1b han sido encontrados como la molécula más eficaz de los dos homólogos. Intrigantemente, la comparación de la eficiencia *en silico* de la ivermectina con fármacos anticorona usados actualmente, como hidroxiclороquina y remdesivir, indicó hacia el potencial de la ivermectina para dirigirse a las principales proteínas patógenas de SARS-CoV-2. Ivermectina es un medicamento antiparasitario popular y también es seguro en niños, adultos más pequeños, embarazadas y señoras lactantes. Recientemente se ha notificado el desarrollo de la administración pulmonar de la ivermectina mediante la síntesis de una mejor formulación de ivermectina y se espera que esto acorte la duración del tratamiento y conduzca a mejores resultados [33](#)[33]. Cabe mencionar que muchos anti-SARS-CoV-2 están siendo probados ahora por su eficacia en la configuración de la respuesta inmune de los seres humanos, a través de la dirección de la superficie celular así como de los receptores intracelulares similares a los peaos de peonamiento [\[34,35\]](#). En este contexto, la ivermectina también podría ser una opción eficaz. Considerando todos estos hechos, el presente estudio explora las dianas terapéuticas de la ivermectina contra el SARS-CoV-2 e ilustra la posibilidad de usar este fármaco en los ensayos clínicos COVID-19 en breve.

Puntos de resumen

- El presente *estudio en silico* presenta la eficacia terapéutica de la ivermectina contra el SARS-CoV-2 en comparación con dos fármacos antisérbicos de reciente uso, a saber, remdesivir y hidroxiclороquina.
- El ataque molecular se realizó utilizando los fármacos de interés y varias proteínas involucradas en el ciclo de infección del SARS-CoV-2, como la glucoproteína de pico, proteasa principal, replicación, polimerasa de ARN dependiente del ARN, receptor ACE2 humano y proteasa serina transmembrana humana. La dinámica de la interacción fue analizada aún más mediante estudios de simulación de dinámica molecular y se determinó la unión de la energía libre de unión de la unión de la ivermectina a cada proteína.
- Los atributos farmacocinéticos de ivermectina se compararon con otros dos fármacos antiSARS-CoV-2 y se encontró que la ivermectina era un fármaco seguro.
- Se encontró que Ivermectina era un inhibidor eficiente de Mpro, replicase e hTMPRSS2 y el estudio manifiesta un terreno superior para la candidatura de la ivermectina para ser una opción terapéutica eficiente anti-SARS-CoV-2.

[Ir a:](#)

Material complementario

[Haga](#) (539K, docx)

[Ir a:](#)

Datos complementarios

Para ver los datos complementarios que acompañan a este artículo, [visite](#) el sitio web de la revista en:

[Ir a:](#)

Contribuciones de autor

A Choudhury, NC Das y R Patra realizaron todos los experimentos; A Choudhury, M Bhattacharya y S Mukherjee analizaron los datos y escribieron el manuscrito: NC Das, R Patra, P Ghosh y BC Patra editó el borrador; S Mukherjee finalizó el manuscrito, diseño y supervisó el estudio.

[Ir a:](#)

Reconocimientos

Los autores reconocen los esfuerzos de todos los médicos, trabajadores de la salud, científicos e investigadores que participan actualmente en el tratamiento y la investigación sobre COVID-19. R Patra agradece al Departamento de Educación Superior, gobernador de Bengala Occidental por su beca Méritos. Han incorporado un cierto número de referencias debido a la limitación en el espacio con tener un respeto prodigioso a todos los artículos no citados sobre Coronavirus.

[Ir a:](#)

Divulgación de intereses financieros y contrapuestos

Todos los autores han leído y aprobado la presentación. Este manuscrito ha sido sometido únicamente a esta revista. Los autores no tienen afiliaciones relevantes ni participación financiera con ninguna organización o entidad con un interés financiero o conflicto financiero con el objeto o materiales discutidos en el manuscrito. Esto incluye empleo, consultorías, honorarios, propiedad o opciones de acciones, testimonios periciales, subvenciones o patentes recibidas o pendientes, o regalías.

No se utilizó ninguna ayuda escrita en la producción de este manuscrito.

[Ir a:](#)

Realidad ética de la investigación

Este artículo no contiene ningún estudio con participantes humanos o animales realizados por cualquiera de los autores.

[Ir a:](#)

Disponibilidad de datos y material

Disponible en el autor correspondiente a petición.

[Ir a:](#)

Referencia

1. Rothan HA, Byrareddy SN. La epidemiología y patogénesis del brote de la enfermedad coronavirus (COVID-19). *J. Autoimmun.* 109, 102433 (2020). [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
2. AQUIL. OMS Coronavirus Disease (COVID-19) Situation Reports-209. (2020). www.who.who/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports
3. Mousavizadeh L, Ghasemi S. Genotipo y fenotipo del COVID-19: sus roles en la patogénesis. *J. Microbiol. Immunol. Infectado.* 1182(2020), 30082o 30087 (2020). [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Peng X, Xu X, Li Y, Cheng L, Zhou X, Ren B. Rutas de transmisión de 2019-nCoV y controles en la práctica dental. *Int. J. Scisión oral* 12(11), 9 (2020). [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Ong SWX, Tan YK, Chia PY et al. Contaminación de equipos de aire, superficial y de protección personal mediante coronavirus 2 (SARS-CoV-2) de un paciente sintomático. *JAMA* 323(1616), 1610-1612 (2020). [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Lau H, Khosrawipour V, Kocbach P et al. La asociación entre el tráfico aéreo internacional y nacional y el brote de coronavirus (COVID-19). *J. Microbiol. Immunol. Infectos* 53(33'3), 467-472 (2020). [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Mason RJ. Patogénesis de COVID-19 desde una perspectiva de biología celular. *Eur. Respir. J.* 55(4), 2000607 (2020). [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

8. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Reconocimiento de receptor por el novedoso coronavirus de Wuhan: un análisis basado en estudios estructurales de una década de duración del coronavirus SARS. *J. Virol.* 94.(77). e00127-20 (2020). [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Cao X. COVID-19: inmunopatología y sus implicaciones para la terapia. *Nat. Rev. Immunol* 20(55), 269-270 (2020). [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Yi Y, Lagniton PNP, Ye S, Li E, Xu R-H. COVID-19: lo que se ha aprendido y que se ha aprendido sobre la novedosa enfermedad de los coronavirus. *Int. J. Biol. Sci.* 16 10(10), 1753-1766 (2020). [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Gautret P, Lagier J-C, Parola P et al. La hidroxiclороquina y la azitromicina como tratamiento del COVID-19: resultados de un ensayo clínico abierto no aleatorio. *Int. J. Antimicrob. Agents* 56(11), 105949 (2020). [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Beigel JH, Nam HH, Adams PL et al. Avances en la terapia del virus respiratorio - un informe de reunión de la VI Conferencia del Grupo Antiviral ISIRV. *Res antiviral.* 167, 45o67 (2019). [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. El fármaco aprobado por la FDA ivermectina inhibe la replicación de SARS-CoV-2. *Res antiviral.* 178, 104787 (2020). [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)]
14. Laing R, Gillan V, Devaney E. Ivermectin - vieja droga, nuevos trucos? *Tendencias Parasitol.* 33(6), 463-472 (2017). [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Heidary F, Gharebaghi R. Ivermectina: una revisión sistemática de los efectos antivirales al régimen complementario COVID-19. *J. Antibiot. (Tokio)* 73-99, 593-602 (2020). [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
16. López-Blanco JR, Aliaga JI, Quintana-Ortí ES, Chacón P. iMODS: coordenadas internas servidor de análisis de modo normal. *Ácidos Nucleicos Res.* 42(W1W1), W271-W276 (2014). [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Daisuke Kihara, Hao Chen, Yifeng David Yang. Evaluación de la calidad de los modelos de estructura de proteínas. *Curr. Proteína Pept. Ciscia* 10,3 3y 216-228 (2009). [[PubMed](#)]
18. Walls AC, Park Y-J, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Estructura, función y antigenicity de la glucoproteína de pico SARS-CoV-2. *Células* 1812, 142-292,6 (2020). [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Choudhury A, Mukherjee S. *En estudios silico* sobre la caracterización comparativa de las interacciones de la glucoproteína de pico SARS-CoV-2 con homólogos de receptores ACE-2 y TLRs humanos. *J. - Med. Virol.* 92 10(10), 2105-2113 (2020). [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
20. FDA. Merck STROMECTOL (IVERMECTIN). (2009). www.accessdata.fda.gov/drugsatfda/docs/label/2009/050742s026lbl.pdf
21. Mectizan. Archivos de Reflejas Anuales - Programa de Donación Mectizan. (2017). <https://mectizan.org/news-resources/hub-cat/annual-highlights/>
22. Thomsen EK, Sanuku N, Baea M et al. Eficacia, seguridad y farmacocinética de la dietilcarbamazina coadministrada, albendazol y ivermectina para el tratamiento de Bancroftian Filariasis. *Clin. Infectado. Des des.* 62(353), 334-341 (2016). [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Mukherjee S, Mukherjee N, Gayen P, Roy P, Babu SPS. Inhibidores metabólicos como medicamentos antiparasitarios: perspectivas farmacológicas, bioquímicas y moleculares. *Curr. Metab de drogas.* 17 10(10), 937-970 (2016). [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Chaccour CJ, Kobylinski KC, Bassat Q et al. Ivermectina para reducir la transmisión de la malaria: una agenda de investigación para una nueva herramienta prometedora para la eliminación. *Malar. J* 12(11), 153 (2013). [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Nicolas P, Maia MF, Bassat Q et al. Seguridad de la ivermectina oral durante el embarazo: una revisión sistemática y metaanálisis. *Lancet. Glob. Curar* 8(11), e92o100 (2020). [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
26. Rizzo E. Ivermectina, propiedades antivirales y COVID-19: un posible nuevo mecanismo de acción. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 393(77), 1153-1156 (2020). [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
27. Fantini J, Di Scala C, Chahinian H, Yahi N. Estudios de modelado estructural y molecular revelan un nuevo mecanismo de acción de la cloroquina y la hidroxiclороquina contra la infección SARS-CoV-2. *Int. J. Antimicrob. Agents* 55(5), 5105960 (2020). [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
28. Gordon CJ, Tchesnokov EP, Woolner E et al. Remdesivir es un antiviral de acción directa que inhibe la polimerasa de ARN de ARN de la coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo 2 con alta potencia. *J. Biol. Chem.* 295, 206785-6797 (2020). [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
29. Swargiary A. Ivermectina como un prometedor inhibidor de la ARN de ARN dependiente del ARN y un fármaco terapéutico contra el SARS-CoV2: evidencia de *estudios silico*. Plaza de la Investigación (2020).

30. Eweas AF, Alhossary AA, Abdel-Moneim AS. El ataque molecular revela ivermectina y remdesivir como posibles fármacos reutilizados contra SARS-CoV-2. *Frente. Microbiol.* 11(3602), 592908 (2021). [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
31. Lehrer S, Rheinstein PH. Ivermectin atraca al dominio de unión de receptores de espiga SARS-CoV-2 unidos a ACE2. *In vivo (Atenas, Grecia)* 34(05)5, 3023-3026 (2020). [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
32. Li N, Zhao L, Zhan X. La proteómica cuantitativa revela una propiedad antiviral de amplio espectro de ivermectina, que se beneficia para el tratamiento COVID-19. *J. Celular. Físicol.* 236(4), 2959-2975 (2020). [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
33. Formiga FR, Leblanc R, De Souza Rebous J, Farias LP, De Oliveira RN, Pena L. Ivermectina: un fármaco premiado con actividad antiviral esperada contra COVID-19. *J. Control. - Rel.* 329329, 758-761 (2020). [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
34. Patra R, Chandra Das N, Mukherjee S. Diocion de TLRs humanos para combatir el COVID-19: una solución? *J. - Med. Virol.* 93(2).22, 615-617 (2020). [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
35. Choudhury A, Das NC, Patra R, Mukherjee S. *En silico* análisis sobre la detección comparativa del ARNA SARS-CoV-2 por las TLRs intracelulares de los humanos. *J. - Med. Virol.* 93, 2476-242686 (2021). [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]