

Jordi Reina

Remdesivir, la esperanza antiviral frente al SARS-CoV-2

Unidad de Virología, Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca.

Article history

Received: 4 March 2020; Accepted: 23 March 2020; Published: 1 April 2020

RESUMEN

El 31 de diciembre de 2019 se detectó en la ciudad de Wuhan (China) un brote neumonía causado por un nuevo coronavirus (SARS-CoV-2). Debido a la elevada capacidad de difusión e infección humana se ha convertido en una nueva pandemia zoonótica. La ausencia de una vacuna ha determinado la búsqueda de fármacos antivirales con capacidad para inhibir la replicación del nuevo virus. De entre ellos, remdesivir, un análogo de la adenosina, es el que parece tener un futuro más prometedor. Este fármaco ha mostrado in vitro y en animales una elevada capacidad para bloquear la infección y replicación viral con unas concentraciones alcanzables en el plasma humano. Aunque todos los estudios se han realizado con el SARS-CoV y el MERS-CoV, parece que por analogía virológica y funcional, remdesivir es de los pocos antivirales con demostrada eficacia. Sin embargo, se precisan estudios y ensayos clínicos en humanos para conocer el resultado de su aplicación en los mismos.

Palabras clave: SARS-CoV-2; remdesivir; tratamiento.

Remdesivir, the antiviral hope against SARS-CoV-2

ABSTRACT

On December 31, 2019 a pneumonia outbreak caused by a new coronavirus (SARS-CoV-2) was detected in the city of Wuhan (China). Due to the high capacity of diffusion and human infection it has become a new zoonotic pandemic. The absence of a vaccine has determined the search for antiviral drugs

with the capacity to inhibit the replication of the new virus. Among them, remdesivir, an analogue of adenosine, is what seems to have a more promising future. This drug has shown in vitro and in animals a high capacity to block infection and viral replication with attainable concentrations in human plasma. Although all studies have been carried out with SARS-CoV and MERS-CoV, it seems that by virological and functional analogy, remdesivir is one of the few antiviral drugs with proven efficacy. However, studies and clinical trials in humans are required to know the result of their application in them.

Keywords: SARS-CoV-2; remdesivir; treatment.

El 31 de diciembre de 2019 se detectó en la ciudad de Wuhan (China) un brote neumonía de etiología desconocida que fue rápidamente comunicado a la OMS. Una semana después, el 7 de enero de 2020 se aisló de estos pacientes un nuevo coronavirus, designado inicialmente como 2019-nCov [1, 2]. El 11 de Febrero de 2020 la OMS estableció el nombre de la enfermedad como COVID-19 (*coronavirus disease-2019*) y se designó provisionalmente al coronavirus causante como SARS-CoV-2 [1-3].

El SARS-CoV-2 es un nuevo virus que pertenece a la subfamilia *Orthocoronavirinae*, género *Coronavirus* y al subgénero *Sarbecovirus* (beta-coronavirus, beta-2b) y dentro de ellos al clado o linaje 2, que está mucho más próximo genéticamente a los coronavirus de los murciélagos que del SARS humano. El genoma del SARS-CoV-2 está formado por un ARN de una sola cadena de unos 30.000 nucleótidos y seis ORF (open reading frames), idénticos al resto de coronavirus, y varios genes adicionales. La mayoría de estos genes sólo presentan una homología del 80% con el antiguo virus SARS-CoV; sin embargo los genes implicados en la replicación (ORF1ab) presentan una homología del 94% con este virus [2-4]. A pesar de ello la secuenciación completa de los genomas de los coronavirus detectados en pacientes, y especialmente el gen de la ARN-polimerasa ARN-dirigida (RpRd) y el gen S (espícula externa), muestran que las

Correspondencia:

Jordi Reina

Unidad de Virología, Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Son Espases, Facultad de Medicina (UIB). Carretera Valldemossa 79, 07120 Palma de Mallorca.

E-mail: jorge.reina@ssib.es

cepas humanas constituyen un linaje distinto del SARS-CoV, pero muy cercano al linaje detectado en algunos murciélagos (BatCoV RaTG13)[4].

El SARS-CoV-2 ha infectado en estos momentos muchas más personas que sus predecesores (>95.000). Varios factores parecen haber favorecido esta rápida expansión; por una parte que el epicentro del brote, la ciudad de Wuhan presenta unos 11 millones de habitantes y es el principal nudo de comunicaciones de la provincia de Hubei, lo cual facilita los contactos persona-persona y la exportación de casos a otras ciudades. Los datos estimados de su R_0 están en 2-3.5, de modo que cada paciente puede infectar a 2 ó 3 personas nuevas. Este valor es parecido al SARS (R_0 2-5) y mucho mayor que el del MERS ($R_0 < 1$), pero el número de personas infectadas por nuevo coronavirus por transmisión interhumana es unas 3-10 veces superior que los virus previos [1-3].

La ausencia de un fármaco antiviral de demostrada eficacia frente a los diferentes coronavirus obliga a utilizar diferentes estrategias para optimizar aquellos ya conocidos. La primera de ellas sería probar, utilizando los ensayos clásicos, los antivirales de amplio espectro conocidos que se utilizan para otras infecciones víricas. Estos métodos establecen el efecto de este fármaco en las diferentes fases de replicación viral y formación de placas en los cultivos celulares. Como ejemplos de este tipo de fármacos serían los diferentes interferones tipo I (IFN-alfa, beta, kappa, etc...) o tipo II (IFN-gamma). Estos fármacos poseen la ventaja de conocerse de antemano todas sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas y sus posibles efectos adversos. Sin embargo, ninguno de ellos ha demostrado eficacia ni efecto, cuando se administran en solitario, sobre los diferentes coronavirus estudiados, además de provocar ciertas reacciones adversas en algunos pacientes [5-9].

La segunda metodología sería la de utilizar la librería múltiple de compuestos químicos que se conocen y probar algunos de ellos, de acuerdo con su fórmula química, a la búsqueda del azar funcional. Parece evidente que este sistema, que ha funcionado para otras patologías, no sería demasiado útil para obtener un fármaco anti-coronavirus sintético eficaz en un breve espacio de tiempo [5-7].

La tercera posibilidad sería el desarrollo de fármacos específicos basados en el conocimiento y análisis del genoma y del ciclo replicativo de los diferentes coronavirus [4, 5]. Hasta la fecha se han probado muchos compuestos químicos capaces de bloquear *in vitro* esta actividad en los coronavirus; sin embargo la mayoría de ellos no son eficaces clínicamente por comportar situaciones de inmunosupresión del huésped o porque su dosis efectiva es muy superior a la obtenida a nivel plasmático [4, 6, 7].

Frente al SARS-CoV-2 y de acuerdo con las primeras guías terapéuticas chinas, los únicos compuestos inicialmente recomendados serían el IFN-alfa (5 millones unidades) y la combinación lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg)[10]. El IFN-alfa es un antiviral de amplio espectro que se ha utilizado para el tratamiento de la hepatitis B. Por su parte lopinavir es un inhibidor de la proteasa que se emplea para el tratamiento del VIH.

Este fármaco, por sí mismo o en combinación con ritonavir, ha mostrado actividad anti-coronavirus *in vitro*. Frente al SARS los pacientes tratados con esta combinación, frente al grupo tratado con ribavirina, presentaron un menor riesgo de desarrollar distress respiratorio o fallecimiento [11,12].

Otro grupo de antivirales de posible utilidad serían los análogos de los diferentes nucleósidos que han mostrado capacidad para bloquear la actividad replicativa de diferentes virus tanto ADN como ARN [13]. Sin embargo, en el grupo de los coronavirus existe una dificultad biológica frente a estos compuestos, que es la síntesis de una 3'-5'-exoribonucleasa (ExonN) que interactúa con ellos e inhibe su actividad [13-15]. Gracias a este enzima compuestos como el 5-fluorouracilo y la ribavirina carecen de eficacia *in vitro* por evasión de su capacidad para interferir en la síntesis del nuevo ARN viral [13, 14].

Sheahan et al. [16] fueron los primeros en 2017 en comunicar que el profármaco monofosforamido, un análogo del nucleósido C-adenosina (1'-ciano-4-aza-7,9-dideazaadenosine) (GS-5734 y GS-441524, posteriormente designado como remdesivir) presentaba capacidad para inhibir la infección y replicación del SARS-CoV, MERS-CoV y de algunas cepas de los Bat-CoV en cultivos de células epiteliales del tracto respiratorio humano [13,14]. Además, remdesivir presentaba eficacia terapéutica y profiláctica frente al SARS-CoV en el modelo murino [13,17].

Remdesivir, en su forma de trifosfato, es un análogo de la adenosina (figura 1) que compite preferentemente por el ATP viral y se incorpora como falso nucleósido a la nueva cadena del ARN viral determinando una terminación o interrupción prematura, primeras 2 horas post-infección, de la síntesis del ARN y de la replicación viral, por ello también se le considera un inhibidor de la ARN-polimerasa viral ARN-dirigida (RpRd) [4,13,16,18]. Gordon et al. [19] han demostrado *in vitro* que remdesivir interactúa de forma directa con las proteínas nsp8 y nsp12 de la RpRd del MERS-CoV, siendo esa su diana terapéutica. Además, confirman que los nucleósidos externos, aportados en este caso en forma de remdesivir, se incorporan mucho más eficientemente al proceso replicativo viral que los existentes en el propio citoplasma de la célula infectada [16].

El estudio de Wang et al. [20] ha mostrado que la concentración efectiva-90 (CE_{90}) de este antiviral frente al SARS-CoV-2 en cultivo de células Vero-E6, es de 1.76 μ M, sugiriendo que esta misma concentración podría alcanzarse en el ser humano sin dificultad. También han comprobado como remdesivir inhibe eficientemente la infección por el SARS-CoV-2 en cultivos celulares (células HuH-7 procedentes de cáncer hepático humano) [15,18].

Remdesivir ha demostrado *in vitro* capacidad para inhibir la replicación de un beta-coronavirus animal (mouse hepatitis virus) interfiriendo con la RpRd a pesar de la presencia de la exoribonucleasa [14]; este enzima viral (nsp14, ExonN) se encargaría de escindir el antiviral y determinar la disminución de la sensibilidad o resistencia al mismo [16, 19]. Destaca, además, que los coronavirus parcialmente resistentes a este antiviral, obtenidos *in vitro* tras >20 pases en presencia del GS-441524

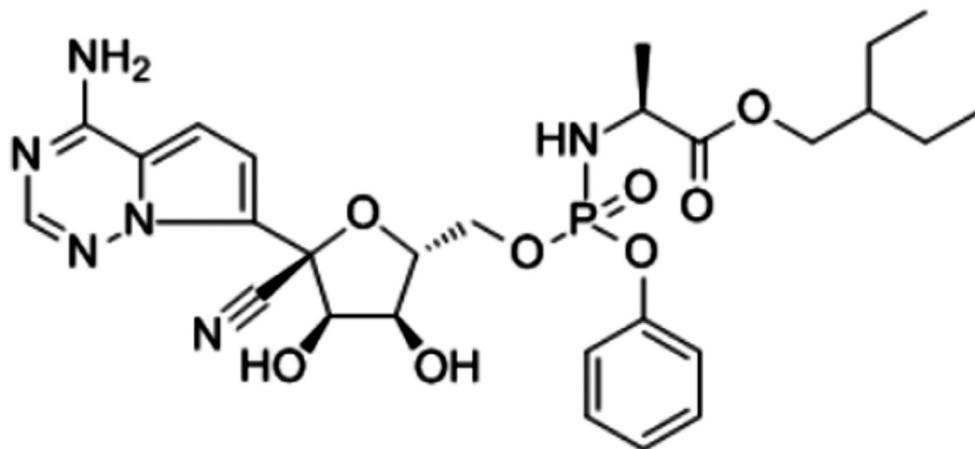


Figura 1 Estructura química del análogo de la adenosina remdesivir (1'-ciano-4-aza-7,9-dihidroadenosine) (GS-5734) [6].

(análogo de remdesivir) desarrollan dos mutaciones temporales (F476L y V553L) en el gen de la RdRp, pero permanecen sensibles a concentraciones elevadas del mismo, mientras que se observa una disminución evidente del fitness y de su transmisibilidad en comparación con la cepa salvaje del MERS-CoV [13]. Este descenso del fitness se debe fundamentalmente a la alteración en la replicación del genoma viral, escasa fidelidad de copia de la RpRd, errores en la incorporación de los nucleótidos a la nueva cadena viral y baja estabilidad de las proteínas derivadas de estos genomas [13,16].

Estos datos indican que para la obtención de la máxima actividad antiviral los análogos de los nucleósidos, incluido remdesivir, precisan inhibir de forma directa la expresión del gen ExonN (exoribonucleasa), lo cual les permite obtener concentraciones intracelulares más elevadas [13]. A pesar de todo ello parece evidente la elevada capacidad de remdesivir para inhibir de forma directa y eficiente la replicación del ARN de la inmensa mayoría de coronavirus, incluyendo muy probablemente el nuevo SARS-CoV-2 [13, 14, 19].

Los estudios experimentales en animales demuestran que, comparado con el grupo control, este antiviral reduce de forma significativa la replicación y la carga viral, disminuye el daño pulmonar y esta actividad es mejor que la obtenida con la utilización de lopinavir/ritonavir combinado con IFN-beta en los ratones infectados por el MERS-CoV [16, 21-23]. Este antiviral ha completado el ensayo clínico fase III en el tratamiento de la infección por el virus Ébola y se conocen los datos de farmacocinética y seguridad para los humanos [7,8]. En algunos estudios la combinación de remdesivir + IFN-beta ha mostrado superior a la combinación lopinavir/ritonavir frente al MERS-CoV tanto in vitro como in vivo [11, 12, 23]. Según comunicaciones de casos aislados la combinación de remdesivir con/sin IFN-beta sería superior a la triple combinación lopinavir/ritonavir/IFN-beta [11, 12].

El estudio de de Wit et al. [22] demuestra la eficacia profiláctica de remdesivir en las personas expuestas al MERS-CoV, es-

pecialmente el personal sanitario. Como terapia en esta entidad debería administrarse lo antes posible (primeras 48 horas) ya que la replicación viral es máxima al inicio de la sintomatología y con ello se acortaría el tiempo de excreción del mismo y su transmisibilidad. Por ello este antiviral podría tener utilidad terapéutica en los pacientes infectados por el SARS-CoV-2 [5, 6, 22].

Sin embargo, en estos momentos, los pocos datos de eficacia y actividad antiviral se han realizado sólo frente al SARS-CoV o MERS-CoV, por ello todavía se desconoce la eficacia y seguridad de remdesivir en pacientes infectados por el SARS-CoV-2. Sin embargo, según los datos obtenidos hasta el momento remdesivir podría ser la esperanza antiviral frente al SARS-CoV-2 que se expande pandémicamente por el planeta.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Perlman S. Another decade, another coronavirus. *N Engl J Med* 2020. doi: 10.1056/NEJMe2001126.
2. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W et al. Discovery of a novel coronavirus associated with the recent pneumonia outbreak in humans and its potential bat origin. *BioRxiv* 2020. doi: 10.1101/2020.01.22.914952.
3. Guarnier J. Three emerging coronaviruses in two decades. *Am J Clin Pathol* 2020. doi: 10.1093/ajcp/aqaa029.
4. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
5. Lu H. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). *BioSci Trends* 2020. Doi:10.5582/bst.2020.01020.

6. Morse JS, Lalonde T, Xu S, Liu WR. Learning from the past: posible urgent prevention and treatment options for severe acute respiratory infections caused by 2019-nCoV. *Chem BioChem* 2020. doi:10.1002/cbic.202000047.
7. Stebbing J, Phelan A, Griffin I, Tucker C, Oechsle O, Smith D et al. COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments. *Lancet* february 27, 2020. doi:10.1016/S1473-3099(20)30132-8.
8. Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: a systemic review. *J Med Virol* 2020. doi:10.1002/jmv.25707.
9. Tsang K, Zhong NS. SARS:pharmacotherapy. *Respirology* 2003; 8:S25-30. doi:10.1046/j.1440-1843.2003.00525.x.
10. National Health Commission of the People's Republic of China. Notice on printing and distributing the diagnosis and treatment plan of pneumonia with new coronavirus infection (trial versión 3). <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202001/f492c9153ea9437bb-587ce2ffcbee1fa.shtml> (acceso 8 de febrero 2020).
11. Chu CM, Cheng VC, Hung IF, Wong MM, Chan KS, Kao RY et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax* 2004; 59:252-6. doi: 10.1136/thorax.2003.012658.
12. Kim UJ, Won EJ, Kee SJ, Jung SI, Jang HC. Combination therapy with lopinavir/ritonavir, ribavirin and interferon-alpha for Middle East respiratory síndrome. *Antivir Ther* 2016; 21:455-9. Doi: 10.3851/IMP3002.
13. Agostini ML, Andres EL, Sims AC, Graham RL, Sheahan TP, Lu X et al. Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease. *mBio* 2020. doi: 10.1128/mBio.00221-18.
14. Smith EC, Blanc H, Vignuzzi M, Denison MR. Coronavirus lacking exoribonuclease activity are susceptible to lethal mutagenesis: evidence for proofreading and potential therapeutics. *PLoS Pathog* 2013 9:e1003565. doi: 10.1371/journal.ppat.1003565.
15. Brown AJ, Won JJ, Graham RL, Dinnon KH, Sims AC, Feng JY et al. Broad spectrum antiviral remdesivir inhibits human endemic and zoonotic deltacoronaviruses with a highly divergent RNA dependent RNA polymerase. *Antiviral Res* 2019; 169:104541. doi: 10.1016/j.antiviral.2019.104541.
16. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, Menachery VD, Gralinski LE, Case JB et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med* 2017; 9:1-11. doi:10.1016/j.bmcl.2012.02.105.
17. Vastag B. Old drugs for a new bug: influenza, HIV drugs enlisted to fight SARS. *JAMA* 2003; 290:1695-6. PMID 14519691.
18. Siegel D, Hui HC, Doerffler E, Clarke MO, Chun K, Zhang L et al. Discovery and synthesis of a phosphoramidate prodrug of a pyrrolo(2,1-f)(triazin-4-amino) adenine C-nucleoside (GS-5734) for the treatment of Ebola and emerging viruses. *J Med Chem* 2017; 60:1648-61. doi: 10.1021/acs.jmedchem.6b01594.
19. Gordon CJ, Tchesnokov EP, Feng JY, Porter DP, Götte M. The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNA-dependent RNA polymerase from Middle East respiratory síndrome coronavirus. *J Biol Chem* 2020. doi:10.1074/jbc.AC120.013056.
20. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020; 0:1-3. doi:10.1038/s41422-020-0282-0.
21. Yao TT, Qian JD, Zhu WY, Wang GQ. A systematic review of lopinavir therapy for SARS coronavirus and MERS coronavirus. A posible reference for coronavirus disease-19 treatment option. *J Med Virol* 2020. Doi:10.1002/jmv.25729.
22. de Witt E, Feldmann F, Cronin J, Jordan R, Okumura A, Thomas T et al. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the Rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *PNAS* 2020. doi:10.1073/pnas.1922083117/-/DCSupplemental.
23. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schäfer A, Won J, Brown AJ et al. Comparative efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir and interferón beta against MERS-CoV. *Nat Commun* 2020; 11:222. doi:10.1038/s41467-019-13940-6.