Перегляд застосування цефуроксиму при лікуванні COVID-19: систематичний огляд симулятивних досліджень

Науковці в усьому світі шукають засоби, ефективні проти SARS-CoV-2, збудника COVID-19. Широко прийнятим способом швидкого визначення можливих терапевтичних опцій є перегляд застосування і перепрофілювання вже відомих ліків (Ciliberto & Cardone, 2020; Ekins et al., 2020; Parks & Smith, 2020). Добре відомий метод виявлення лікарських засобів (ЛЗ) для перепрофілювання полягає в комп'ютерному моделюванні (симуляції) експерименту. Такі дослідження називають симулятивними, або дослідженнями *in silico*. Дані про структуру вірусних білків SARS-CoV-2 були охарактеризовані й опубліковані на початку лютого 2020 р., відтоді спостерігається сплеск симулятивних досліджень, направлених на пошук ліків, потенційно ефективних для лікування COVID-19 (Mohamed et al., 2020).

Одним із таких препаратів є цефуроксим. Метою даної роботи є визначення й узагальнення доказів щодо можливої молекулярної основи активності цефуроксиму проти SARS-CoV-2, отриманих у процесі симулятивних досліджень.

Ключові слова: *цефуроксим, SARS-CoV-2, COVID-19, антибіотики, симулятивні дослідження, М-протеїн, in silico, RdRp, ACE_2-спайк.*

Стратегія пошуку

Пошук проводився з використанням PRISMA-ScR (Tricco et al., 2018). Відповідні дослідження були визначені шляхом пошуку статей, опублікованих у базах Medline, Embase, Scopus, Web of Science і Google Scholar за період з 1 лютого по 15 травня 2020 року. Використовували такі ключі пошуку: («in silico», або «віртуальний скринінг», або «обчислювальний»), («SARS-CoV-2», або «коронавірус», або «COVID-19») і («ліки» або «перепрофілювання ліків»). З огляду на те що Google Scholar дає можливість здійснювати пошук у повнотекстовому форматі, ми застосували стратегію спрямованого пошуку, використовуючи ключі пошуку: «Цефуроксим» і («Coronavirus», або «COVID-19», або «SARS-CoV-2») і «перепрофілювання ліків».

Підбір досліджень

До огляду увійшли статті, написані англійською мовою, які відповідали таким критеріям:

- у дослідженні оцінювали потенційні інгібітори будь-яких структурних або неструктурних білків SARS-CoV-2;
- скринінг охоплював потенційні препарати-інгібітори з бібліотеки ЛЗ, схвалених FDA, або попередньо створеного переліку, до якого входив цефуроксим;
- цефуроксим був визначений потенційним препаратом-інгібітором (топ X препаратів, де X ≤20).

З огляду були виключені статті за такими критеріями:

- відсутність повідомлень про результати первинного дослідження;
- не англійська мова написання;
- у дослідженнях оцінювали лише ЛЗ рослинного походження або традиційні;
- у дослідженнях оцінювали конкретні препарати або препарати з попередньо створеного переліку, до якого не входив цефуроксим;
- цефуроксим не був визначений потенційним препаратом-інгібітором найвищого рангу.

Кінцеві точки, що становлять інтерес

Первинною кінцевою точкою дослідження було виявлення та узагальнення доказів, отриманих у результаті експериментів *in silico*, які свідчать про можливу молекулярну основу активності цефуроксиму проти SARS-CoV-2.

Результати

Усього після первинного пошуку було знайдено 165 робіт, із яких, після ідентифікації та видалення дублікатів, залишилося 83 унікальні статті. Із решти досліджень 56 виявилися нерелевантними, а 27 були відібрані для подальшої оцінки. Після огляду повного тексту 21 дослідження було виключене з огляду, оскільки в них цефуроксим не визначався головним препаратом-кандидатом. У результаті в огляд увійшло 6 досліджень (Al-Khafaji et al., 2020; Almeciga-Diaz et al., 2020; Dar'ya et al., 2020; Galvez J. et al., 2020; Koulgi et al., 2020; Wu et al., 2020).

Потенційна активність цефуроксиму проти М-протеїну

Чотири дослідження (Al-Khafaji et al., 2020; Almeciga-Diaz et al., 2020; Galvez J. et al., 2020; Koulgi et al., 2020) повідомили, що цефуроксим є найбільш вірогідним інгібітором М-протеїну SARS-CoV-2. Galvez та співавт. (Galvez J. et al., 2020) використовували методологію молекулярної топології (МТ), яка передбачає представлення структури, а потім і фармакологічної активності ЛЗ або молекул набором чисел, які називають топологічними індексами. На основі топологічних індексів ЛЗ можна розділити на групи зі схожими математичними патернами. Після валідації топологічну модель можна використовувати для пошуку препарату в бібліотеках ЛЗ і виявлення інших препаратів із бажаним математичним патерном, а отже, бажаною фармакологічною активністю (Galvez J. et al., 2012; Galvez J. et al., 2020). Galvez та співавт. прийняли за золотий стандарт лопінавір, протеаза ВІЛ-1, яка, за даними деяких досліджень, має активність проти М-протеїну. За допомогою МТ було перевірено приблизно 15 тис молекул із двох бібліотек ЛЗ та ідентифіковано 22 інших препарати, у тому числі цефуроксим, які, за прогнозами, зв'язують білок міцніше за лопінавір. Передбачена інгібувальна ефективність цих препаратів виражалася довільним індексом. Лопінавір мав індекс 2,9, тоді як для цефуроксиму він становив 3,9.

Для перевірки підгрупи препаратів, які можуть активно зв'язуватися з М-протеїном, Almeciga-Diaz та співавт. (Almeciga-Diaz et al., 2020) з бібліотеки ліків ZINC використовували власний алгоритм (Almeciga-Diaz et al., 2019). Перед перевіркою автори продемонстрували, що їхній алгоритм точно передбачив зв'язувальну здатність низки інгібіторних молекул, які, як повідомлялося, були активними щодо М-протеїну, у тому числі інгібітори на основі N3 і α-кетонаміду. Спостерігалася дуже сильна кореляція (R^2=0,89) між зв'язувальною здатністю і відомою концентрацією напівмаксимального інгібування (IC_{50}) цих препаратів. Таким чином, на основі зв'язувальної здатності передбачили IC_{50}. За результатами огляду понад 11 тис препаратів було виявлено 10 потенційних інгібіторів (у тому числі цефуроксим) із меншою зв'язувальною здатністю, ніж інгібітори, про які повідомлялося раніше. Цефуроксим посів 8-ме місце, він потенційно зв'язується з М-протеїном з афінністю -9,2 ккал/моль і IC_{50} 2,09 мМ. Препарат із найвищим рейтингом мав афінність -9,8 ккал/моль і IC_{50} 1,84 мМ.

Koulgi та співавт. (Koulgi et al., 2020) використовували методи прямого і ансамблевого докінгу. Прямий докінг полягав у прямому стикуванні потенційних препаратів із кристалічною структурою М-протеїну, тоді як ансамблевий підхід передбачав стикування з різними конформаціями активного центру М-протеїну, що зазвичай дає кращі результати. Як і очікувалося, ансамблевий метод дав кращі результати стикування. Цефуроксим був ідентифікований як другий кращий препарат із бібліотеки препаратів FDA з оцінкою, отриманою за допомогою ансамблевого методу, -49,33. Ця оцінка була краща за отриману під час прямого докінгу -46,05 для найкращого препарату.

Al-Khafaji та співавт. (Al-Khafaji et al., 2020) застосували метод ковалентного докінгу для виявлення потенційних ліків, які можуть зв'язуватися ковалентно, а отже, незворотно, із Cys145 активного сайту М-протеїну. Cys145 М-протеїну був ідентифікований як основна складова, яка може ковалентно зв'язуватися з ліками, що призводить до інгібування активності М-протеїну (Dai et al., 2020; Xue et al., 2008; Zhang et al., 2020). Автори дійшли висновку, що 8 препаратів демонструють більшу спорідненість до утворення ковалентного необоротного зв'язку із Cys145 активного центру М-протеїну. Цефуроксим посів 5-те місце в цьому рейтингу, його зв'язувальна здатність становила -54,25 ккал/моль, тоді як ремдесивір зі зв'язувальною здатністю -65,19 ккал/моль посів 3-тє місце.

Потенційна активність цефуроксиму проти RdRp

Дослідження Wu та співавт. (Wu et al., 2020) на момент написання цієї роботи було одним із найбільш ранніх і цитованих з експериментів *in silico* щодо SARS-CoV-2. Автори вивчали ліки, схвалені FDA, із бази даних ZINC і бази даних відомих противірусних засобів проти активних сайтів усіх білків SARS-CoV-2. Оцінювання препаратів-кандидатів проводили на основі добре відомої внутрішньої координатної механіки (ICM) (Abagyan et al., 1994). Зв'язувальну здатність потенційних кандидатів виражали в показниках ICM і mfICM (середня оцінка сили). Показник ICM – це оцінка загальної емпіричної функції передбачуваної фізичної взаємодії, тоді як mfICM – це незалежний показник сили взаємодії ліків із рецепторами (Abagyan et al., 2020; Muegge&Martin, 1999; Neves et al., 2012). Згідно з посібником користувача показник ICM вважається найкращою оцінкою для аналізу результатів стикування, а показники ICM <-32 зазвичай вважають хорошими (Abagyan et al., 2020). Wu та співавт. вважали, що препарати-кандидати з оцінками ICM <-30 або показниками mfICM <-110 мали потенційну активність проти цільових білків SARS-CoV-2. За прогнозами, цефуроксим був одним із препаратів із найвищим рейтингом, що пригнічує RdRp. Цефуроксим мав показник ICM проти Rdrp -41,30, що було найвищою оцінкою, і показник mfICM -63,04. Ремдесивір мав показники -27,4 і -113 відповідно.

Потенційна активність проти комплексу ACE_2-спайк

Dar'ya та співавт. (Dar'ya et al., 2020) передбачили, що цефуроксим може інгібувати комплекс ACE_2-спайк. Спочатку вони створили ресурс під назвою PolypharmDB, який містив прогнозовані профілі зв'язування понад 10 тис схвалених і експериментальних препаратів. Потім було зроблено запит у PolypharmDB на наявність потенційних препаратів, які могли б інгібувати відповідні білки SARS-CoV-2; це внесло цефуроксим у топ-5 препаратів, що можуть інгібувати білковий комплекс ACE_2-спайк.

Висновки

Отримані результати свідчать про те, що є підстави для подальшого вивчення активності цефуроксиму щодо SARS-CoV-2. Хоча раніше не повідомлялося про противірусну активність цефуроксиму, але з огляду на дані, що свідчать про його потенційно міцне зв'язування з 3 білками SARS-CoV-2 *in silico*, цефуроксим може бути багатоцільовим інгібітором SARS-CoV-2. Багатоцільові препарати є потенційно більш надійними і перспективними, оскільки на них, як правило, менше впливають індивідуальні відмінності, зміни в ключових біологічних шляхах, пов'язані з хворобою, та активація компенсаторних механізмів (Talevi, 2015; Xie et al., 2012; Zimmermann et al., 2007).

Окрім потенційного пригнічувального впливу на SARS-CoV-2 застосування цефуроксиму при COVID-19 може мати додаткові переваги. Оскільки цефуроксим є антибіотиком широкого спектра дії, що має високу активність проти багатьох збудників інфекцій дихальних шляхів, доцільно розглядати його як варіант емпіричної терапії в разі підозри на бактеріальну суперінфекцію/коінфекцію, особливо в пацієнтів із легким перебігом хвороби (негоспіталізовані або госпіталізовані пацієнти без ознак дихальної недостатності) до виділення конкретного збудника.

Реферативний огляд Ashimiyu B. et al. Repurposing cefuroxime for treatment of COVID-19: a scoping review of in silico studies. J Biomol Struct Dyn. 2021: V. 39, Is.12. https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1777904.

Підготувала ***Ганна Кирпач***