



PRÓ-REITORIA  
DE EXTENSÃO E CULTURA

**Título original:** Insights from nanomedicine into chloroquine efficacy against COVID-19

**Título traduzido:** Percepções da nanomedicina sobre a eficácia da cloroquina contra a COVID-19

**Autores:** Tony Y. Hu <sup>1</sup>, Matthew Frieman <sup>2</sup> & Joy Wolfram <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Escola de medicina da Universidade Tulane, Nova Orleans, Estados Unidos

<sup>2</sup> Escola de medicina da Universidade de Maryland, Maryland, Estados Unidos

<sup>3</sup> Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular, Clínica Mayo, Flórida, Estados Unidos

### **Projeto Covid-19 e a Matemática das Epidemias - Fazendo a Ponte entre Ciência e Sociedade**

Tradução: Danillo Barros de Souza e Jonatas Teodomiro

Síntese: Camila Sousa e Júlia Lyra

Coordenação: Felipe Wergete Cruz

#### **Introdução**

Diante da atual pandemia do novo coronavírus, todos esperam pelo desenvolvimento de uma vacina. Entretanto, apesar das últimas notícias serem promissoras, até que uma vacina segura e eficaz seja produzida e distribuída em larga escala, pode levar tempo. Enquanto a imunização não se torna uma realidade, drogas sabidamente seguras em humanos têm sido testadas para verificar sua efetividade no combate ao vírus.

Entre elas, os antimaláricos hidroxicloroquina (HCQ) e cloroquina (CQ) ganharam os holofotes ao redor do mundo. Mas será que eles são mesmo eficazes no tratamento da Covid-19? Um estudo desenvolvido por pesquisadores dos EUA e publicado pela conceituada Revista *Nature* demonstrou que as drogas possuem potencial antiviral em ambientes *in vitro* - ou seja, em culturas de células misturadas com o vírus - mas que testes clínicos precisam ser realizados a fim de comprovar tais efeitos profiláticos em pacientes.

#### **Destrinchando**

De acordo com o estudo, o potencial tanto da CQ quanto da HCQ está na desestruturação que elas promovem no interior das células do vírus ao alterarem o pH da vesícula das células, deixando-as mais alcalinas. A cloroquina é uma base fraca que fica presa em organelas (estruturas que ficam dentro das células) de baixo pH que estão fechadas por membranas.

As especulações sobre os efeitos antivirais induzidos pela cloroquina incluem inibição da fusão/replicação viral que depende do pH e a prevenção contra a glicoproteína de cápsulas virais (proteínas que criam a camada mais externa de diversos tipos de vírus). A cloroquina também pode inibir a montagem completa da partícula viral sob certas condições.

Além disso, é possível que a cloroquina apresente efeitos no hospedeiro independentes da ação viral. Isso acontece porque ela é capaz de atenuar fatores pró-inflamatórios que podem induzir a síndrome do desconforto respiratório agudo, principal responsável pela mortalidade associada ao coronavírus.

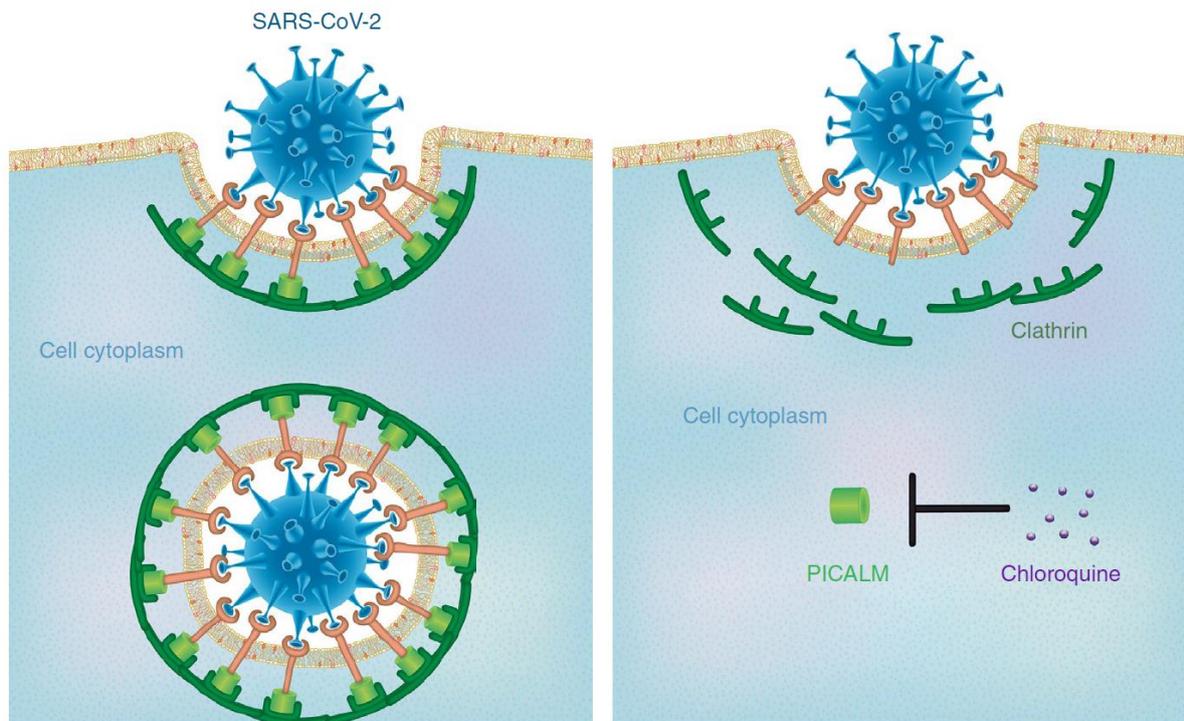
### **Notas explicativas + gráfico**

O vírus SARS-CoV-2 está no mesmo intervalo de tamanho (60-140 nm) e forma (esférica) que nanopartículas sintéticas frequentemente estudadas. Logo, é possível que um dos mecanismos responsáveis pelos efeitos da cloroquina contra o vírus seja uma diminuição na capacidade das células de realizar endocitose (englobamento de partículas) de estruturas nanométricas (Fig. 1). Sabe-se que outros tipos de coronavírus entram na célula do hospedeiro através da endocitose, entretanto também foi reportado fusão direta com a membrana plasmática.

Os mecanismos de endocitose mediados pela *clatrina* (tipo de proteína) e clatrina-caveolina independente foram descritos para a entrada de SARS-CoV em células humanas. O SARS-CoV-2 pode utilizar um mecanismo similar através da enzima ECA2 (enzima conversora da angiotensina 2) para entrar na célula. Entretanto, estudos prévios em cultura celular revelam que a cloroquina tem ação terapêutica contra SARS-CoV, mas não altera os níveis de ECA2 na superfície celular.

Além disso, doses terapêuticas de cloroquina não mudaram a *biossíntese* (fenômeno em que são produzidos compostos químicos complexos, como proteínas e ácidos nucleicos) da glicoproteína da *espícula* (picos localizados na superfície da cápsula viral) da SARS-CoV. A cloroquina tem mostrado ação anti SARS-CoV em cultura celular mesmo quando administrada após o contágio, sugerindo que múltiplos mecanismos benéficos possam estar envolvidos.

Após a entrada do vírus na célula via endocitose, a proteína da espícula deve ser separada por *proteases* (enzimas que quebram ligações entre os aminoácidos das proteínas) endossômicas, que são ativadas após acidificação do *endossomo* (compartimentos membranosos formados pela endocitose). Essa separação induz uma mudança de conformação na proteína do espículo, trazendo a cápsula viral e a membrana endossômica juntas para permitir a fusão. Uma inibição da acidificação endossômica induzida pela cloroquina pode, possivelmente, alterar essa fusão, parando o vírus nos endossomos.



**Fig. 1. Potencial mecanismo pelo qual a cloroquina exerce efeito terapêutico contra a COVID-19.** O mecanismo proposto envolve supressão da proteína PICALM induzida pela cloroquina, que previne a entrada do SARS-CoV-2 através da endocitose.

## Referências

1. Gao, J., Tian, Z. & Yang, X. *Biosci. Trends* <https://doi.org/10.5582/bst.2020.01047> (2020).
2. Wang, M. et al. *Cell Res.* **30**, 269–271 (2020).
3. Zhu, N. et al. *N. Engl. J. Med.* **382**, 727–733 (2020).
4. Haladyj, E., Sikora, M., Felis-Giemza, A. & Olesinska, M. *Reumatologia* **56**, 164–173 (2018).
5. Savarino, A., Boelaert, J. R., Cassone, A., Majori, G. & Cauda, R. *Lancet Infect. Dis.* **3**, 722–727 (2003).
6. Keyaerts, E. et al. *Antimicrob. Agents Chemother.* **53**, 3416–3421 (2009).
7. Vincent, M. J. et al. *Viol. J.* **2**, 69 (2005).
8. Hempelmann, E. *Parasitol. Res.* **100**, 671–676 (2007).
9. Pelt, J. et al. *Pharmacol. Ther.* **191**, 43–49 (2018).
10. Wolfram, J. et al. *Sci Rep* **7**, 13738 (2017).
11. Miller, S. E. et al. *Dev. Cell* **33**, 163–175 (2015).
12. Wolfram, J. & Ferrari, M. *Nano Today* **25**, 85–89 (2019).
13. Gentile, E. et al. *Future Oncol.* **9**, 1849–1859 (2013).
14. Wu, K., Li, W., Peng, G. & Li, F. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **106**, 19970–19974 (2009).
15. Li, W. et al. *Nature* **426**, 450–454 (2003).
16. Wang, H. et al. *Cell Res.* **18**, 290–301 (2008).
17. Inoue, Y. et al. *J. Virol.* **81**, 8722–8729 (2007).
18. Wrapp, D. et al. *Science* **367**, 1260–1263 (2020).
19. Yao, X. et al. *Clin. Infect. Dis.* <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa237> (2020).

- 20.** Liu, J. et al. *Cell Discov.* 6, 16 (2020).
- 21.** Dowall, S. D. et al. *J. Gen. Virol.* 96, 3484–3492 (2015).
- 22.** Madrid, P. B. et al. *PLoS One* 8, e60579 (2013).
- 23.** Roques, P. et al. *Viruses* 10, 268 (2018).