

## РЕПОЗИЦИОНИРОВАНИЕ ЛЕКАРСТВ: УРОКИ ПАНДЕМИИ COVID-19

В. В. Поройков ✉

Институт биомедицинской химии им. В. Н. Ореховича, Москва, Россия

В статье обсуждаются возможности и ограничения репозиционирования лекарств в условиях пандемии COVID-19 и пути для снижения опасности новых биогенных угроз в будущем. Репозиционирование лекарств — выявление новых показаний у разрешенных к медицинскому применению лекарственных препаратов — является естественным оперативным ответом на вирусную инфекцию SARS-CoV-2/COVID-19. Рассмотрено современное состояние поиска и разработки лекарственных препаратов для терапии COVID-19 с применением *in silico* и *in vitro* методов. В заключение отмечается, что в современных условиях создание инновационных лекарственных средств, несмотря на успехи трансляционной медицины, занимает достаточно много времени. В силу этого для отбора наиболее перспективных препаратов крайне необходима интеграция и анализ всей доступной информации, полученной с применением всех выше обозначенных методов.

**Ключевые слова:** SARS-CoV-2, COVID-19, фармакологические мишени, репозиционирование лекарств, виртуальный скрининг, молекулярное моделирование, машинное обучение, исследования *in vitro*

**Благодарность:** работа выполняется при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках Межведомственной рабочей группы по вопросам разработки лекарственных препаратов с прямой противовирусной активностью в отношении SARS-CoV-2 (проект № 121102900156–6).

✉ **Для корреспонденции:** Владимир Васильевич Поройков  
ул. Погодинская, д. 10, стр. 8, г. Москва, 119121, Россия; vladimir.poroikov@ibmc.msk.ru

**Статья поступила:** 16.10.2021 **Статья принята к печати:** 27.11.2021 **Опубликована онлайн:** 30.12.2021

**DOI:** 10.24075/medet.2021.027

## DRUG REPOSITIONING: LESSONS FROM THE COVID-19 PANDEMIC

Poroikov VV ✉

Orekhovich Institute of Biomedical Chemistry, Moscow, Russia

We overview the possibilities and limitations of drug repositioning in the context of the COVID-19 pandemic and ways to reduce the new biogenic threats in the future. Drug repositioning — identifying new indications for approved drugs — is a natural prompt response to SARS-CoV-2 / COVID-19 viral infection. The current state of the research and development of drugs for the therapy of COVID-19 using *in silico* and *in vitro* methods is considered. In conclusion, it is noted that nowadays, the creation of innovative medicines, despite the success of translational science, takes a lot of time. Therefore, in order to select the most promising pharmaceutical agents, it is essential to integrate and analyze entire available information obtained using *in silico*, *in vitro* and *in vivo* methods.

**Key words:** SARS-CoV-2, COVID-19, pharmacological targets, drug repositioning, virtual screening, molecular modeling, machine learning, *in vitro* studies

**Acknowledgement:** the study is supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation in the framework of the Interdepartmental Working Group on the Development of Drugs with Direct Antiviral Activity against SARS-CoV-2 (project No. 121102900156–6).

✉ **Correspondence should be addressed:** Vladimir V. Poroikov  
ul. Pogodinskaya, 10, Str. 8, Moscow, 119121, Russia; vladimir.poroikov@ibmc.msk.ru

**Received:** 16.10.2021 **Accepted:** 27.11.2021 **Published online:** 30.12.2021

**DOI:** 10.24075/medet.2021.027

Под репозиционированием лекарств понимают выявление новых показаний для разрешенных к медицинскому применению препаратов. Наличие информации о фармакологических и токсикологических характеристиках известного препарата обеспечивает условия для его быстрого применения по новой нозологии [1]. Необходимость оперативного реагирования на пандемию COVID-19 стимулировала масштабные исследования в этом направлении. Поиск в *Google* по запросу «COVID-19 AND drug repurposing» дает свыше 6 миллионов документов. Лекарственные препараты Ремдесивир, Фавипиравир и Умифеновир (Арбидол) исходно разрабатывались для других показаний и были репозиционированы для терапии инфекции SARS-CoV-2. Сюда же можно отнести препараты Триазавирин, Нобазит, Нафамостат и ряд других, для которых в настоящее время проводятся клинические испытания на пациентах с COVID-19.

Для поиска новых фармакологических эффектов у известных лекарств проводят исследования *in silico* и *in vitro*. Компьютерные оценки получают путем

моделирования взаимодействия анализируемых соединений с молекулярными мишенями, идентификацией аналогов на основе структурного сходства, анализом зависимостей «структура-активность» методами машинного обучения, установлением ассоциаций методами сетевой фармакологии [2]. Первоначальный отбор «хитов» проводят с помощью методов *in silico*, которые могут применяться к виртуальным (еще не синтезированным) молекулам, с последующей экспериментальной валидацией компьютерных предсказаний *in vitro*. Определение антикоронавирусной активности *in vitro* осуществляют с использованием биохимических и клеточных модельных систем [3, 4]. Предварительный отбор потенциально активных соединений на основе оценок *in silico* существенно повышает шансы на успех [5].

Несколько масштабных экспериментальных исследований посвящены скринингу *in vitro* на одну или несколько мишеней от 1400 до 12000 лекарственных препаратов, что позволило отобрать ряд «кандидатов» для репозиционирования. Во многих случаях полученные для

одних и тех же лекарственных препаратов в различных тест-системах результаты не согласуются друг с другом [3, 4, 6], что объясняется отсутствием стандартизации тест-систем, которые разрабатываются различными исследователями независимо друг от друга, и общепринятых препаратов сравнения.

Как было отмечено авторами опубликованного недавно в журнале *Chemical Society Reviews* аналитического обзора по поиску антикоронавирусных соединений компьютерными методами: «... современные методы *in silico* дают возможность генерации экспериментально проверяемых гипотез, которые позволяют открывать новые лекарственные препараты и их комбинации, а открытая наука и быстрый обмен результатами исследований имеют решающее значение для ускорения разработки новых,

столь необходимых терапевтических средств для борьбы с COVID-19» [2].

В заключение следует отметить, что в современных условиях вопросы репозиционирования лекарств становятся особенно актуальными. Это связано с тем, что в условиях пандемии создание инновационных лекарственных средств, несмотря на успехи трансляционной медицины, занимает достаточно много времени. Вместе с тем для отбора наиболее перспективных препаратов с целью экспериментальной оценки возможностей их репозиционирования при SARS-CoV-2/COVID-19 на основе анализа обширных доступных данных необходимы интеграция и анализ всей доступной информации, полученной с применением всей совокупности *in silico*, *in vitro* и *in vivo* методов.

### Литература

1. Poroikov V, Druzhilovskiy D. Drug repositioning: New opportunities for older drugs. In: *In Silico Drug Design*, 1st Edition. Repurposing Techniques and Methodologies. Chapter 1. Editor: Kunal Roy. Amsterdam: Elsevier, Academic Press, 2019; 3–17 p.
2. Muratov EN, Amaro R, Andrade CH, Brown N, Ekins S, Fourches D, Isayev O, Kozakov D, Medina-Franco J, Merz KM, Oprea TI, Poroikov V, Schneider G, Todd MH, Varnek A, Winkler DA, Zakharov A, Cherkasov A, Tropsha A. A critical overview of computational approaches employed for COVID-19 drug discovery. *Chem Soc Rev*. 2021; 50 (16): 9121–9151.
3. Savosina PI, Druzhilovskiy DS, Poroikov VV. COVID-19: Analysis of drug repositioning practice. *Pharm Chem J*. 2021; 54(10): 989–996.
4. Mslati H, Gentile F, Perez C, Cherkasov A. Comprehensive consensus analysis of SARS-CoV-2 drug repurposing campaigns. *J Chem Inf Model*. 2021; 61 (8): 3771–3788.
5. Gentile F, Agrawal V, Hsing M, Ton AT, Ban F, Norinder U, Gleave ME, Cherkasov A. Deep docking: A deep learning platform for augmentation of structure-based drug discovery. *ACS Cent Sci*. 2020; 6(6): 939–949.
6. Ionov N, Pogodin P, Poroikov V. Assessing the prediction quality of the anti-SARS-CoV-2 activity using the D3Targets-2019-nCoV web service. *Biomed Chem Res & Meth*. 2020; 3(4): e00140.

### References

1. Poroikov V, Druzhilovskiy D. Drug repositioning: New opportunities for older drugs. In: *In Silico Drug Design*, 1st Edition. Repurposing Techniques and Methodologies. Chapter 1. Editor: Kunal Roy. Amsterdam: Elsevier, Academic Press, 2019; 3–17 p.
2. Muratov EN, Amaro R, Andrade CH, Brown N, Ekins S, Fourches D, Isayev O, Kozakov D, Medina-Franco J, Merz KM, Oprea TI, Poroikov V, Schneider G, Todd MH, Varnek A, Winkler DA, Zakharov A, Cherkasov A, Tropsha A. A critical overview of computational approaches employed for COVID-19 drug discovery. *Chem Soc Rev*. 2021; 50 (16): 9121–9151.
3. Savosina PI, Druzhilovskiy DS, Poroikov VV. COVID-19: Analysis of drug repositioning practice. *Pharm Chem J*. 2021; 54(10): 989–996.
4. Mslati H, Gentile F, Perez C, Cherkasov A. Comprehensive consensus analysis of SARS-CoV-2 drug repurposing campaigns. *J Chem Inf Model*. 2021; 61 (8): 3771–3788.
5. Gentile F, Agrawal V, Hsing M, Ton AT, Ban F, Norinder U, Gleave ME, Cherkasov A. Deep docking: A deep learning platform for augmentation of structure-based drug discovery. *ACS Cent Sci*. 2020; 6(6): 939–949.
6. Ionov N, Pogodin P, Poroikov V. Assessing the prediction quality of the anti-SARS-CoV-2 activity using the D3Targets-2019-nCoV web service. *Biomed Chem Res & Meth*. 2020; 3(4): e00140.