



La ivermectina como clave para enfrentar la COVID-19

Ivermectin as a key to confront COVID-19

Una parte esencial del ciclo de replicación de muchos virus es la importación y/o exportación nuclear de proteínas virales en las células infectadas para llevar a cabo actividades críticas de replicación, integración o transcripción de ADN, además de amortiguación de las respuestas inmunitarias de la célula huésped, que permiten la supervivencia del virus.⁽¹⁾ La importación de tales proteínas requiere del reconocimiento de señales para la localización nuclear (NLS) en la proteína de carga -por parte de los receptores de importación nuclear-, los cuales son miembros de la familia de proteínas importinas (IMP).⁽²⁾ De ellos hay múltiples tipos α y β . Las NLS son comúnmente reconocidos por la subunidad IMP α del heterodímero IMP α/β , mientras que la subunidad IMP β media el acoplamiento y la translocación a través del complejo de poros nucleares (NPC).⁽³⁾

Wagstaff y otros⁽⁴⁾ identificaron que la ivermectina es capaz de inhibir la importación nuclear mediada por IMP α/β , en varios virus.

Los estudios sobre las proteínas de COVID-19 han revelado un papel potencial para IMP α/β 1 durante la infección, en el cierre del núcleo citoplasmático dependiente de la señal en la proteína nucleocápside, que puede afectar la división celular. Además, se ha demostrado que la ORF6 -proteína accesoria de la COVID-19, antagoniza la actividad antiviral del factor de transcripción STAT1, al secuestrar IMP α/β 1 en la membrana rugosa del retículo endoplasmático/aparato de Golgi.⁽⁵⁾

Según la hipótesis de Caly y otros,⁽⁵⁾ IMP α/β 1 se une a la proteína de carga del coronavirus en el citoplasma y la transloca a través del NPC al núcleo donde el complejo se desmorona. Entonces la carga viral puede reducir la respuesta antiviral de la célula huésped, lo que provoca una infección mejorada. La ivermectina se une y desestabiliza el heterodímero IMP α/β 1, lo cual evita que IMP α/β 1

Cómo citar este artículo

Piango Morales A, García Rojas M. La ivermectina como clave para enfrentar la COVID-19. Arch Univ "Gen Calixto García". 2020;8(2):120-122. Acceso: 00/mes/2020. Disponible en: <http://www.revcalixto.sld.cu/index.php/ahcg/article/view/496>

se una a la proteína viral e ingrese al núcleo. Esto probablemente da como resultado una inhibición reducida de las respuestas antivirales, lo que puede inducir una respuesta antiviral normal y más eficiente.

Caly y otros⁽⁵⁾ comprobaron *in vitro* que con un tratamiento único de ivermectina, se redujo en alrededor de 5 000 veces el virus en cultivo celular, a las 48 horas de aplicado.

Desde 1982, se conoce que la ivermectina tiene actividad contra *Onchocerca Volvulus*⁽⁶⁾ y por ello, el Programa de Eliminación de la Oncocercosis la administra en seres humanos, bajo un esquema de distribución masiva en áreas endémicas.⁽⁷⁾ Su seguridad en personas se encuentra bien documentada, por lo cual sería recomendable iniciarle un ensayo clínico a la mayor brevedad posible. Resulta muy urgente resolver la alta demanda de medicamentos eficaces que permitan el control de la pandemia, así como la reducción de muertes por COVID-19

REFERENCIAS

1. Ghildyal R, Ho A, Wagstaff KM, Dias MM, Barton CL, Jans P, et al. Nuclear import of the respiratory syncytial virus matrix protein is mediated by importin beta1 independent of importin alpha. *Biochemistry*. 2005;44(38):12887-95. DOI: 10.1021/bi050701e. Access: 14/05/2020. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/bi050701e>
2. Forwood JK, Lam MH, Jans DA. Nuclear import of Creb and AP-1 transcription factors requires importin-β1 and Ran but is independent of importin-α *Biochemistry (Moscow)*. 2001;40(17):5208-17. DOI: 10.1021/bi002732+. PMID: 11318643. Access: 14/05/2020. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/bi002732%2B>
3. Pemberton LF, Paschal BM. Mechanisms of receptor-mediated nuclear import and nuclear export. *Traffic* 2005;6(3):187-98. DOI: 10.1111/j.1600-0854.2005.00270.x. Access: 14/05/2020. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1600-0854.2005.00270.x>
4. Wagstaff KM, Sivakumaran H, Heaton SM, Harrich D, Jans DA. Ivermectin is a specific inhibitor of importin α/β-mediated nuclear import able to inhibit replication of HIV-1 and dengue virus. *Biochem J*. 2012;443(3):851-6. doi:10.1042/BJ20120150. Access: 14/05/2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3327999/>
5. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 *in vitro*. *Antiviral Research*. 104787. DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104787. Access: 14/05/2020. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166354220302011?via%3Dihub%20-%20bib6>
6. Omura S, Crump A. The life and times of ivermectin - a success story. *Nat Rev Microbiol*. 2004;2(12):984-9. DOI: 10.1038/nrmicro1048. Access: 14/05/2020. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrmicro1048>



7. Hopkins A. *Onchocerciasis then and now: achievements, priorities and challenges*. *Community Eye Health*. 2017;30(100):92-5. Access: 14/05/2020. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5820636/>

Alberto Piamo Morales^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-6913-4275>

Milagros García Rojas² <https://orcid.org/0000-0002-6629-908X>

¹Hospital General "Dr. José Gregorio Hernández", Departamento de Anatomía Patológica.
Puerto Ayacucho, Venezuela.

²Instituto Autónomo, Hospital Universitario de Los Andes, Servicio de Terapia y Cuidados Críticos.
Mérida, Venezuela.

*Autor para la correspondencia: b51amazonas@gmail.com

