회선신경망 기반 SARS-CoV-2 (COVID-19) 치료제 약물 재창출 및 세포 실험 결과로서의 Peroxisome Proliferator-Activated Receptors-Gamma Agonist의 효과

김남희, 동재준*

연세대학교 의과대학 가정의학교실

Recurrent Neural Network Based Drug Repurposing to Address SARS-CoV-2 (COVID-19), and the in vitro Antiviral Efficacy of Peroxisome Proliferator-Activated Receptors-Gamma Agonist

Nam Hee Kim, Jae June Dong*

Department of Family Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: Acute respiratory distress syndrome resulting from coronavirus (COVID-19) infection is triggered by cytokine storms, so activation of inhibitory modulators of inflammatory pathways has become a new candidate modality for COVID-19 treatment. This study utilized artificial intelligence (A.I.) to search databases, and compiled a list of 50 drugs deemed plausible candidates for COVID-19 treatment. We then designed a cell-based in vitro assay to evaluate the efficacy of PPAR- γ agonists against viral induced inflammation.

Methods: We applied RNN screening to Drugbank and CORD-19 databases, and selected as the top 50 drug candidates those compounds that have the highest docking energy with the main protease produced by SARS-CoV-2 infected cells. We then designed an in vitro study including chloroquine, lopinavir, and remdesivir treated cells as controls, and cells treated with two PPAR- γ agonists as experimental groups. SARS-CoV-2 infected cells were administered a range of concentrations of each drug, and inhibition-normalized infection ratios were derived using an immunofluorescence method.

Results: The positive control groups' SI's were >1 (chloroquine SI=9.28, remdesivir SI=4.56, lopinavir SI=3.5), confirming their inhibitory effects against SARS-CoV-2 infection. However, chloroquine and lopinavir displayed high cytotoxicity, and Remdesivir displayed low cytotoxicity. The two PPAR- γ agonist SIs indicated that they possess no inhibitory effect against SARS-CoV-2 infection, but are clinically safe.

Conclusion: The PPAR- γ agonists did not reduce numbers of SARS-CoV-2 infected cells. Nevertheless, this study has significance in that we introduced the use of A.I. for rapid new drug development during the COVID pandemic.

Keywords: COVID-19; Artificial Intelligence; Peroxisome Proliferator-Activated Receptors; in vitro

서론

Coronavirus disease 2019 (COVID-19)는 coronaviridae에 속하는 RNA virus로 병원체는 Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

(SARS-CoV-2)이다(Figure 1). 이 바이러스는 감염자의 비말을 통해 전파되어 감염 시 경증에서 중증까지 다양한 호흡기 감염증이 나타나며 폐렴 및 급성 호흡곤란 증후군으로 진행할 수 있다.¹⁾ 급성 호흡곤란 증후군은 사이토카인 폭풍에 의해 촉발되며 다발성 장기부

Received June 18, 2021 Accepted July 13, 2021

Corresponding author Jae June Dong

Tel: +82-2-2019-3484, Fax: +82-2-2019-3484

E-mail: s82tonight@yuhs.ac

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2420-2155>

Copyright © 2021 The Korean Academy of Family Medicine

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Figure 1. Exposure of cell membrane protein of SARS-CoV-2 infected cell and replication of SARS-CoV-2 infection. S1, spike 1; S2, spike 2; ER, endoplasmic reticulum; N, nucleocapsid; S, spike; E, envelope; M, membrane.

전, 패혈성 쇼크 등으로 악화될 수 있다. 사이토카인 폭풍은 염증성 사이토카인의 비정상적인 과다 생산에 의해 발생하는데 이는 인플루엔자 감염으로 인한 폐의 중증 손상을 일으키는 치명적인 매개자로 알려져 있으며, COVID-19에서도 같은 작용을 할 것으로 예상된다.²⁾ 따라서 과활성화된 염증성 사이토카인을 억제하는 면역 조절자를 활성화하여 사이토카인 폭풍을 억제하는 방법이 새로운 COVID-19 치료제로 떠오르고 있다.³⁾

기존 신약개발에는 수년 이상의 시간이 소요되는 단점이 있어, 현재와 같은 신종 전염병의 세계적 유행(pandemic) 사태에 인공지능을 활용하여 신약 개발에 소요되는 시간을 줄이고자 하는 시도가 많이 진행되고 있다. 본 연구에서는 COVID-19 치료제를 선정하기 위해 공개 database인 Pubchem (약 1억 1천만개의 화합물), Drugbank (약 59,000여종 약물 정보), COVID-19 Open Research Dataset (COVID-19 치료에 임상시험 진입 혹은 진입 대기중인 400여종의 약물에 관한 database)를 활용하여 약물 구조 기반의 인공지능 분류 모델을 사용하였다.⁴⁻⁶⁾ Pubchem에 등록되어 있는 화합물을 대상으로 분류처리속도를 향상시키기 위해 1차원 약물 구조 표현 모델인 simplified molecular-input line-entry system (SMILES)을 입력 값으로 하여 recurrent neural network (RNN) 기법을 이용해 스크리닝을 진행하였다(Figure 2).⁷⁾

위와 같은 스크리닝 과정을 거쳐 Peroxisome proliferator-activated receptors gamma agonist 2종을 선정하여 COVID-19 치료 효과를 증명하기 위한 세포 실험을 계획하였다.⁸⁾ Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs)은 alpha, delta/beta, gamma 세 개의 동형 핵 수용체로 이루어진 핵 전사체 그룹으로 peroxisome proliferator-activated receptors response element에 결합하여 특정 유전자의 전사를 억제한다. PPAR- γ 는 염증반응시 대식세포에서 분비되는 사이토카인인 TNF- α , IL-6, IL-1 β 등의 유전자 전사를 억제하여 염증 반응을 감소시킨다.⁹⁾ 그 예로 PPAR- γ 가 인플루엔자 A, RSV 감염 시 폐 실질에서 일어나는 대식세포의 염증 반응을 억제하여 폐렴의 회복을 촉진하는 것을 2019년 발표된 논문에서 증명하였다.¹⁰⁾

본 논문에서는 PPAR- γ agonist의 항염증 메커니즘에 착안하여, SARS-CoV-2에 대한 PPAR- γ agonist 화합물의 항바이러스 효과를 평가하는 세포 실험을 설계하였다. SARS-CoV-2 감염 세포에 상기 화합물 및 기준 화합물을 처리하여 각 화합물의 바이러스 감염 저해 효과를 면역형광법을 이용하여 용량반응곡선(dose response curve; DRC) 실험으로 도출하였다.

Figure 2. Process of data conversion by simplified molecular-input line-entry system (SMILES). EOS, end of stream; LSTM, long short term memory.

Figure 3. Molecular docking simulation between SARS-CoV-2 main protease and RNA-dependent RNA polymerase using autodock vina. (A) Binding site of SARS-CoV-2 main protease. (B) Binding site of RNA-dependent RNA polymerase.

방법

1. 바이러스 및 세포주

COVID-19 감염 세포주인 Vero 세포는 ATCC (ATCC-CCL81)로부터 구입하여 배양하였고 감염원인 SARS-CoV-2는 한국질병관리본부(KCDC)에서 제공받았다.

2. 인공지능을 이용한 화합물의 선정

Pubchem과 Drugbank에 등록되어 있는 화합물을 SMILES를 입력값으로 하여 RNN 기법을 이용해 스크리닝하여 일반 화합물과 의료 화합물의 차이점을 분석하여 학습한 1차 사전학습모델(pre-trained model)을 개발하였다.¹¹⁾ 이를 CORD-19 (COVID-19 Open Research Dataset)에 등록되어 있는 400여 종의 약물과 Drugbank에

등록되어 있는 약물에 적용하여 2차 전이학습(fine tuning)을 시행하였다.¹²⁾ Autodock vina를 이용해 화합물과 SARS-CoV-2 감염 세포에서 발현되는 main protease 사이의 docking simulation을 시행하여 결합 에너지 값이 큰 상위 50개의 약물을 선정하였고, PPAR- γ agonist의 2종이 포함되었다(Figure 3).

3. 세포 실험의 설계

PPAR- γ agonist의 효과를 비교하기 위해 기존에 COVID-19에 치료 효과가 있다고 알려진 chloroquine과 lopinavir, remdesivir를 기준 화합물로 이용하였으며 시약은 각각 Sigma-Aldrich, SelleckChem, MedChemExpress에서 구입하였다.¹³⁾ SARS-CoV-2 감염 세포에서 발현되는 단백질에 결합하는 Anti-SARS-CoV-2 nucleocapsid (N) 항체를 처리하여 세포의 감염 유무 및 바이러스 발현 억제도를 계산하였으

며 nucleocapsid에 결합하는 1차 항체는 Sino Biological, 2차 항체인 Alexa Fluor 488 goat anti-rabbit IgG와 Hoechst 33342는 Molecular Probes에서 구입하였다.

384-조직배양 plate에 well당 1.2×10^4 개의 Vero 세포를 배양하였다. 배양 24시간 후, 각 화합물을 DMSO에 2배 연속 희석하여 10포인트 씩 최대 50 μ M을 최고 농도로 하여 세포에 처리하였다. Chloroquine은 충분한 효과를 얻기 위해 예외적으로 150 μ M까지의 농도로 처리하였다. 화합물 처리 약 1시간 후, 세포에 SARS-CoV-2 (0.0125 Mole)를 감염시키고 37°C에서 24시간 동안 배양하였다. 이후 4% paraformaldehyde로 세포를 고정하여 투과성을 확립하였다. 그 후 anti-SARS-CoV-2 nucleocapsid (N) 1차 항체를 처리하고, Alexa Fluor 488-conjugated goat anti-rabbit IgG 2차 항체와 Hoechst 33342를 처리하여 세포를 면역 형광 염색하였다.

4. 면역 형광법에 의한 이미지 분석 및 용량반응곡선 분석

감염 세포의 형광 이미지는 대용량 이미지 분석 기기인 Operetta (Perkin Elmer, Waltham, MA, USA)를 이용하여 획득하였고 이미지 분석은 Columbus 소프트웨어를 이용하였다. Well당 총 세포수는 Hoechst로 염색된 핵의 개수로 산출하였고, 감염된 세포수는 SARS-CoV-2 nucleocapsid (N)를 발현하는 세포수로 산출하였다. 감염도 (infection ratio)는 N 단백질을 발현하는 세포수/총 세포수로 계산하였다. 각 well당 감염도는 동일한 plate에서 감염되지 않은 세포를 포함한 well의 평균 감염도와 0.5% DMSO가 처리된 감염세포를 포함한 well들의 평균 감염도로 표준화하였다. 화합물의 세포 독성은 각

well의 세포수를 감염되지 않은 세포 그룹 well의 평균 세포수로 표준화하여 그래프에 'cell number to mock'으로 표기하였다. IC50은 전체 세포의 50%가 반응을 나타내는 약물의 농도, CC50은 전체 세포의 50%에서 세포 독성이 나타나는 약물의 농도이며, 약물 농도에 따른 반응 곡선과 IC50, CC50 값은 XLFit 4 (IDBS) 소프트웨어의 $Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + (\text{IC}_{50}/X)^{\text{Hillslope}})$ 수식을 활용해 도출하였다. 모든 IC50, CC50 값은 두 번의 반복 실험을 거쳐 얻은 결과로 적합용량반응곡선(fitted dose-response curve)에 대입하여 산출하였고, 선택 지수(selectivity index; SI) 값은 CC50/IC50으로 계산하였다.

결 과

1. RNN (Recurrent Neural Network) 기법을 이용해 도출한 COVID-19 치료제의 선정

RNN 기법으로 산출된 약물 중 vina score의 절대값이 7 이상을 기준으로 약물을 선정하였고, 결합 에너지 값이 클수록 치료 효과가 높을 것이라 판단하였다. PPAR- γ agonist는 현재 임상에서 혈당강하제로 사용되고 있는 thiazolidinediones의 구조물로 안정성이 확립되어 있어 치료 효과가 확인될 경우 빠르게 임상 적용이 가능하다는 장점이 있어 실험군으로 선정되었다(Figure 4).¹⁴⁾ 실험에 사용한 2가지 PPAR- γ agonist의 vina score는 각각 GSK-376501가 -6.8, 2-[5-[3-(6-BENZOYL-1-PROPYLNAPHTHALEN-2-YLOXY)PROPOXY]INDOL-1-YL]ETHANOIC ACID가 -7.8이다. Autodock vina의 docking

Figure 4. Chemical structure of peroxisome proliferator-activated receptors-gamma agonist. (A) GSK-376501 (DB12654). (B) 2-[5-[3-(6-BENZOYL-1-PROPYLNAPHTHALEN-2-YLOXY)PROPOXY]INDOL-1-YL]ETHANOIC ACID (DB04689).

energy 값의 신뢰도를 확인하기 위해 다른 docking tool인 GOLD를 이용해 CHEMPLP score를 함께 계산하였다(Appendix 1).

2. 세포 실험을 이용한 화합물의 용량반응곡선(DRC) 분석

SARS-CoV-2 감염 세포에 5가지의 화합물을 처리하였으며 각 화합물의 농도별 SARS-CoV-2 감염저해율(inhibition-normalized infection ratio) 및 표준화한 세포독성(cell number to mock), IC50, CC50, SI 값은 다음 표와 같다(Tables 1, 2). 실험 결과 값을 용량반응곡선으로 도식화하였으며, 파란색 그래프는 해당 화합물의 SARS-CoV-2의 감염저해율을 나타내며, 붉은색 그래프는 해당 화합물의 세포독성을 의미한다(Figure 5). 선택 지수(SI) 값은 CC50/IC50으로 계산하였고 선택지수가 1 이상일 때 해당 화합물이 효과가 있는 것으로 판단하였다. PPAR- γ agonist의 효과를 비교하기 위해 선정된 기준 화합물인 chloroquine (SI=9.28), remdesivir (SI=4.56), lopinavir

(SI=3.5) 모두 SARS-CoV-2 감염 저해 효과가 있는 것으로 확인되었다. Chloroquine은 기준 화합물 중에서 SI 값이 가장 높지만 SARS-CoV-2 감염 저해 효과가 보이는 농도에서 CC50 값이 크게 증가하여 세포독성이 높아 실제 임상에서 사용하기에 부적합한 약물로 판단된다. Lopinavir는 SI 값이 1 이상으로 SARS-CoV-2 감염 저해에 효과적이거나 CC50 값이 높아 chloroquine과 마찬가지로 임상 적용에는 제한적이다. 반면 실제 COVID-19 치료제로 사용중인 remdesivir의 경우 SI=4.56으로 바이러스 감염 저해 효과가 높으면서 적정 치료 약물 농도에서 CC50 값이 증가하지 않아 임상적으로 사용하기에 안정적인 약물임을 확인할 수 있었다.

실험군으로 쓰인 PPAR- γ agonist 2종 모두 IC50>50, CC50>50, SI=1로 코로나 바이러스 감염 저해 효과는 적고 약물 농도 증가에 따른 세포 독성은 증가하지 않는 것이 확인되었다.

Table 1. Inhibition effect of SARS-CoV-2 and survival cell ratio by concentration in comparison group

Substance	Concentration (μ M)	Inhibition-normalized infection ratio		Cell number to mock (%)		IC50	CC50	SI
		1st	2nd	1st	2nd			
Chloroquine	150.00	100.19	99.06	2.00	2.34	9.38	87.04	9.28
	75.00	99.75	100.19	78.24	78.12			
	37.50	100.16	99.87	91.32	90.90			
	18.75	99.84	98.05	97.63	98.61			
	9.38	42.77	55.77	99.33	102.68			
	4.69	3.45	6.65	95.49	95.49			
	2.34	-0.41	1.70	95.02	94.94			
	1.17	-0.26	-0.36	93.64	94.33			
	0.59	0.23	0.15	96.10	93.39			
	0.29	-0.31	-1.60	94.77	92.36			
Remdesivir	50.00	98.08	98.04	105.93	107.88	10.96	>50	4.56
	25.00	91.62	96.11	107.21	107.78			
	12.50	61.28	63.00	106.05	105.44			
	6.25	12.27	8.18	104.53	99.62			
	3.13	2.63	6.05	97.68	98.74			
	1.56	0.69	2.51	97.33	98.93			
	0.78	0.61	2.76	98.34	98.24			
	0.39	1.50	2.36	98.00	93.02			
	0.20	2.97	0.18	99.67	98.42			
	0.10	-0.83	1.26	97.83	98.59			
Lopinavir	50.00	100.19	100.14	50.55	52.03	14.27	>50	3.50
	25.00	100.13	100.19	86.30	82.65			
	12.50	4.74	12.55	89.97	88.78			
	6.25	-1.76	1.09	94.89	90.31			
	3.13	0.24	0.14	96.77	92.41			
	1.56	-0.40	-0.27	95.66	94.55			
	0.78	-0.19	0.99	93.47	97.55			
	0.39	-0.58	0.22	91.59	94.82			
	0.20	1.63	0.63	94.23	90.85			
	0.10	0.59	0.12	94.23	91.57			

IC, inhibitory concentration; CC, cytotoxic concentration; SI, selectivity index.

Table 2. Inhibition effect of SARS-CoV-2 and survival cell ratio by concentration in experimental group

Substance	Concentration (μM)	Inhibition-normalized infection ratio		Cell number to mock (%)		IC50	CC50	SI
		1st	2nd	1st	2nd			
PPAR-γ agonist-1	50.00	0.07	-0.36	101.20	101.37	>50	>50	1.0
	25.00	-1.42	1.80	101.18	101.57			
	12.50	-1.27	2.14	102.75	102.43			
	6.25	0.33	1.29	104.11	99.55			
	3.13	1.85	0.29	101.00	98.76			
	1.56	1.09	0.41	103.81	98.93			
	0.78	0.02	-0.22	103.12	96.27			
	0.39	1.16	1.26	100.88	101.20			
	0.20	1.03	-0.52	100.12	101.42			
	0.10	0.82	-0.93	102.26	100.86			
PPAR-γ agonist-2	50.00	3.19	13.50	102.75	108.47	>50	>50	1.0
	25.00	1.57	3.98	106.69	104.77			
	12.50	3.00	4.83	107.19	108.02			
	6.25	0.56	3.59	106.33	109.06			
	3.13	0.86	5.18	105.61	105.93			
	1.56	2.34	1.92	106.87	107.80			
	0.78	4.01	4.17	109.95	107.04			
	0.39	1.15	1.46	106.69	105.91			
	0.20	2.76	0.50	105.49	107.14			

PPAR-γ, peroxisome proliferator-activated receptors-gamma; IC, inhibitory concentration; CC, cytotoxic concentration; SI, selectivity index.

Figure 5. Results of inhibition of SARS-CoV-2 and cell cytotoxicity. IC, inhibitory concentration; CC, cytotoxic concentration; SI, selectivity index; PPAR-γ, peroxisome proliferator-activated receptors-gamma.

고 찰

본 연구는 COVID-19 치료제를 개발하기 위해 인공지능을 활용하여 세포 실험에 사용할 화합물을 선정하였다는 점에 의의가 있다. 급변 인공지능을 이용해 실험군을 선정하는 데는 약 5주의 시간이 소요되어 기존 방식과 비교하여 시간이 크게 단축되었다. 또한 인공지능 활용 시 네트워크를 통해 누구나 자유롭게 database를 얻을 수 있어 신약 개발이 특정 집단에서만 이루어지던 단점을 보완할 수 있다. 인공지능을 이용하여 COVID-19뿐만 아니라 새로운 질병이 발생했을 때에도 빠르게 치료 약물을 개발할 수 있을 것이다.

세포실험 결과 대조군인 chloroquine, remdesivir, lopinavir는 항바이러스 효과가 확인되었으나 chloroquine, lopinavir는 세포독성도 함께 증가하여 임상에 적용하기에는 제한적이었다. 그에 반해 remdesivir는 FDA에서 COVID-19 치료제로 최초로 승인을 받은 의약품으로, 본 실험에서도 적정 치료 약물 농도에서 세포독성이 증가하지 않아 임상에서 안전함을 확인할 수 있었다.¹⁵⁾ 실험군으로 쓰인 PPAR- γ agonist 2종은 세포 독성은 없으나 SI 값이 1로 COVID-19 치료제로서는 한계가 있음을 확인할 수 있었다.

세포 실험을 통해 실험군의 유의미한 결과값을 얻지는 못했으나 COVID-19 치료제로서 새로운 화합물인 PPAR- γ agonist를 감염 세포 모델을 이용하여 치료 효과를 입증하려는 시도를 했다는 데에 본 연구의 의의가 있다. PPAR- γ 는 다양한 구조 화합물을 가지며, 본 실험에 사용된 것은 그중 2가지로 다른 구조물의 항바이러스 효과를 확인하지 못해 다른 PPAR- γ 의 아형이 치료 효과가 있을 가능성을 배제하지 못하는 한계점이 있다. 또한 세포에 처리된 PPAR- γ agonist의 최고 농도는 50 μ M로, 실험 화합물의 적정 치료 농도에 충분히 미치지 못했을 가능성이 있다. 따라서 PPAR- γ agonist를 50 μ M보다 고농도로 처리했을 시 SARS-CoV-2 감염 저해 효과가 나타날 수 있는 가능성을 완전히 배제할 수 없다. 이번 실험은 in vitro cell model로 진행하여 생체 내 환경과 차이가 있는 실험 모델로서의 한계점도 있다. 세포 단위에서는 PPAR- γ agonist가 뚜렷한 항바이러스 효과를 나타내지 못했으나 생체 내에서는 사이토카인 폭풍을 억제하여 SARS-CoV-2의 증식을 억제하는 효과를 나타낼 가능성이 있다.

결론적으로 본 연구에서는 인공지능의 RNN screening을 통해 COVID-19 치료 후보군을 선정하고, SARS-CoV-2 감염 세포를 이용해 해당 화합물의 효과를 증명하는 세포 실험을 진행하였다. PPAR- γ agonist 2종은 유의미한 SARS-CoV-2 감염 세포수의 저해 효과가 없고 세포 독성도 증가하지 않아 COVID-19에 효과적인 치료제로 개발되기에는 제한적임을 확인할 수 있었다.

요 약

연구배경: Coronavirus disease 2019 (COVID-19) 감염 시 발병하는 급성 호흡곤란 증후군은 사이토카인 폭풍에 의해 촉발되며 이를 억제하는 면역 조절자를 활성화하는 방법이 COVID-19의 새로운 치료제로 떠오르고 있다. 본 연구에서는 인공지능을 이용하여 COVID-19 치료 가능성이 있는 약물 50가지를 선정하였고 이중 면역 증반응을 억제하는 역할을 하는 PPAR- γ agonist 2종의 항바이러스 효과를 평가하는 세포 실험을 설계하였다.

방법: Drugbank와 CORD-19 database에 RNN 스크리닝을 적용하여 화합물과 SARS-CoV-2 감염 세포에서 발현되는 main protease 구조물 사이의 결합 에너지 값이 높은 상위 50개의 치료제 후보군을 선정하였다. 세포 실험은 chloroquine, lopinavir, remdesivir를 처리한 대조군과 PPAR- γ agonist 2종을 처리한 실험군으로 나누어 진행하였으며 각 약물을 농도별로 처리하여 SARS-CoV-2 감염 세포 저해율을 면역 형광법을 이용하여 구했다.

결과: 기존 화합물로 사용된 chloroquine (SI=9.28), remdesivir (SI=4.56), lopinavir (SI=3.5) 모두 SI 값이 1 이상으로 항바이러스 효과가 확인되었다. Chloroquine, lopinavir는 SARS-CoV-2 감염 저해 효과를 보이는 농도에서 세포독성이 크게 증가하였고 remdesivir는 세포독성이 증가하지 않았다. 반면 실험군으로 쓰인 PPAR- γ agonist 2종 모두 SI=1로 SARS-CoV-2 감염 저해 효과가 미미하고 세포 독성도 증가하지 않는 것이 확인되었다.

결론: PPAR- γ agonist는 유의미한 SARS-CoV-2 감염 세포수의 저해를 보이지 않아 COVID-19 치료제로는 한계가 있으나 인공지능을 신약 개발에 활용하였다는 점에 본 연구의 의의가 있다.

중심단어: 코로나바이러스감염증-19; 인공지능; Peroxisome Proliferator-Activated Receptors; 시험관내 실험

감사의 글

본 논문의 세포 실험은 한국파스퇴르연구소의 인수공통바이러스 연구팀에 의뢰하여 도움을 받았다.

CONFLICT OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

ORCID

Nam Hee Kim, <https://orcid.org/0000-0001-8287-5131>

Jae June Dong, <https://orcid.org/0000-0002-2420-2155>

REFERENCES

1. Torres Acosta MA, Singer BD. Pathogenesis of COVID-19-induced ARDS: implications for an ageing population. *Eur Respir J* 2020; 56: 2002049.
2. Hu B, Huang S, Yin L. The cytokine storm and COVID-19. *J Med Virol* 2021; 93: 250-6.
3. Soy M, Keser G, Atagündüz P, Tabak F, Atagündüz I, Kayhan S. Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment. *Clin Rheumatol* 2020; 39: 2085-94.
4. ChEMBL Database [Internet]. Cambridgeshire: EMBL-EBI; c2018 [cited 2020 Nov 2]. Available from: <https://www.ebi.ac.uk/chembl/>.
5. DrugBank Release Version 5.1.7 [Internet]. Alberta: DrugBank Online; 2020 [cited 2020 Nov 2]. Available from: <https://go.drugbank.com/releases/latest>.
6. CORD-19 [Internet]. Seattle: Semantic Scholar; 2020 [cited 2020 Nov 2]. Available from: <https://www.semanticscholar.org/cord19>.
7. Wallach I, Dzamba M, Heifets A. AtomNet: a deep convolutional neural network for bioactivity prediction in structure-based drug discovery. *arXiv:1510.02855v1* [Preprint]. 2015 [cited 2015 Oct 10] : [11 p.]. Available from: <http://arxiv.org/abs/1510.02855>.
8. Ciavarella C, Motta I, Valente S, Pasquinelli G. Pharmacological (or synthetic) and nutritional agonists of PPAR- γ as candidates for cytokine storm modulation in COVID-19 disease. *Molecules* 2020; 25: 2076.
9. Martin H. Role of PPAR-gamma in inflammation. Prospects for therapeutic intervention by food components. *Mutat Res* 2010; 690: 57-63.
10. Huang S, Zhu B, Cheon IS, Goplen NP, Jiang L, Zhang R, et al. PPAR- γ in macrophages limits pulmonary inflammation and promotes host recovery following respiratory viral infection. *J Virol* 2019; 93: e00030-19.
11. Rifaioğlu AS, Nalbat E, Atalay V, Martin MJ, Cetin-Atalay R, Doğan T. DEEPScreen: high performance drug-target interaction prediction with convolutional neural networks using 2-D structural compound representations. *Chem Sci* 2020; 11: 2531-57.
12. Chenthamarakshan V, Das P, Hoffman SC, Strobelt H, Padhi I, Lim KW, et al. CogMol: target-specific and selective drug design for COVID-19 using deep generative models. *arXiv:2004.01215v2* [Preprint]. 2020 [cited 2020 Apr 2] : [29 p.]. Available from: <https://arxiv.org/abs/2004.01215>.
13. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA* 2020; 323: 1824-36.
14. Filardi T, Morano S. COVID-19: is there a link between the course of infection and pharmacological agents in diabetes? *J Endocrinol Invest* 2020; 43: 1053-60.
15. Rubin D, Chan-Tack K, Farley J, Sherwat A. FDA approval of remdesivir - a step in the right direction. *N Engl J Med* 2020; 383: 2598-600.