**Leki na chorobę COVID-19 – obiecująca strategia w walce z koronawirusem**

SARS-CoV-2 - koronawirus wywołujący chorobę COVID-19 atakuje komórki w nowatorski sposób. Ponieważ może on mieć mutacje podobne do tych, które mają wirusy HIV czy Ebola, a które istotnie ułatwiają mu wnikanie do komórek ludzkiego organizmu, stąd mechanizm infekcji obecnego koronawirusa może być znacząco inny i bardziej groźniejszy niż w przypadku SARS-CoV z lat 2002-2003. Zdaniem badaczy wirus wywołujący COVID-19 może mieć nawet tysiąc razy większe możliwości atakowania człowieka niż wirus SARS-CoV. Naukowcy wiedzą, że SARS-CoV, który doprowadził do epidemii zespołu ostrej niewydolności oddechowej (SARS) w latach 2002-2003 wnikał do komórek przyłączając się do ludzkiego białka receptorowego ACE2. Wstępne spostrzeżenia w przypadku obecnej pandemii koronawirusa SARS-CoV-2 wskazywały, że tym razem jest podobnie, oba wirusy dzielą mianowicie więcej niż 80% materiału genetycznego. Białko ACE2 nie występuje jednak u ludzi zdrowych w dużej ilości, co mogło odpowiadać za stosunkowo szybkie wygaśnięcie epidemii SARS, a na całym świecie zakażonych było jedynie przeszło 8 tysięcy osób, zanotowano nieco więcej niż 700 przypadków śmiertelnych wśród ludzi w 17 krajach.

**Tym razem jest niestety jednak znacząco inaczej!**

Każdy wirus jest inny, podobnie jak leki stosowane w leczeniu chorób, które powodują. Dlatego ciągle brak leku na zwalczenie nowego koronawirusa, który pojawił się pod koniec 2019 roku. Zajmując się w latach 90. ubiegłego wieku badaniami nad biologią wirusów, zastanawiałam się często, i tak pozostało zresztą do dzisiaj, dlaczego znalezienie słabych punktów na tym polu i opracowanie leku do leczenia choroby zwykle trwa latami. Jednak obecnie nowy koronawirus nie daje światu takiego czasu. W sytuacji, gdy większość świata jest zablokowana i miliony osób są zagrożone śmiercią, naukowcy muszą znacznie szybciej znaleźć skuteczny lek.

Ta sytuacja stawia badaczom wyzwanie i szansę na całe życie, niesienia pomocy w rozwiązaniu tego wielkiego kryzysu zdrowia publicznego i kryzysu gospodarczego, spowodowanego globalną pandemią SARS-CoV-2.

W obliczu tego kryzysu na całym świecie tworzą się mniejsze i większe zespoły naukowe dla stawienia czoła temu wyzwaniu. Jedną z takich grup jest zespół badaczy z Quantitative Biosciences Institute (QBI), pracujący na Uniwersytecie Kalifornijskim w San Francisco w USA. Uczeni tego zespołu próbują dowiedzieć się, w jaki sposób ten konkretnie wirus atakuje komórki ludzkie. Zamiast próbować stworzyć nowy lek na podstawie tych informacji, naukowcy sprawdzają, czy są dziś dostępne jakieś leki, które mogą zakłócić ścieżkę infekcji i zwalczyć koronawirusa. QBI to zespół 22 laboratoriów, nazwany QCRG, który pracuje w zawrotnym tempie - dosłownie przez całą dobę i na zmianę – siedem dni w tygodniu, mając nadzieję rozbroić wroga jakim jest koronawirus, poprzez zrozumienie jego działania w ludzkich komórkach gospodarza, to jest w komórkach płucnych człowieka - pneumocytach.

**Wirus - Ukryty przeciwnik**

W porównaniu z komórkami ludzkimi, wirusy są bardzo małe i same nie mogą się rozmnażać. Koronawirus ma około 30 białek, podczas gdy komórka ludzka ma ponad 20 000. Wirus mając ograniczony zestaw narzędzi w postaci własnych kilkudziesięciu białek, sprytnie przełącza ludzkie ciało dla własnych potrzeb propagacji. Drogi do ludzkiej komórki są zwykle zablokowane dla zewnętrznych najeźdźców, ale koronawirus używa własnych białek jako „kluczy” do otwierania „zamków” dla odblokowania i wniknięcia do komórek danej osoby. We wnętrzu komórki gospodarza wirus wiąże się z białkami komórkowymi, które normalnie wykorzystuje ona do własnych funkcji, zasadniczo przejmując w ten sposób kontrolę nad komórką i przekształcając ją w fabrykę do powielania koronawirusów. Gdy zasoby i mechanika zainfekowanych komórek zostaną przełączone na potrzeby wirusa, aby wytwarzać tysiące i tysiące jego cząstek potomnych, pneumocyty zaczynają umierać, pogrążając człowieka w chorobie. Komórki płucne są na to szczególnie podatne, ponieważ produkują duże ilości białek „zamków”, które SARS-CoV-2 wykorzystuje do wejścia do wnętrza pneumocytów. Duża liczba umierających komórek płucnych człowieka powoduje objawy ze strony układu oddechowego człowieka związane z chorobą COVID-19.

Istnieją dwa sposoby walki z koronawirusem. Po pierwsze, leki mogą atakować własne białka wirusa, uniemożliwiając im wykonywanie zadań, takich jak wchodzenie do komórki gospodarza i kopiowanie wirusowego materiału genetycznego, gdy znajdą się w środku pneumocytu. Tak działa np. remdesivir, będący obecnie w fazie badań klinicznych COVID-19. Problem z takim podejściem polega na tym, że wirusy mutują i zmieniają się w czasie. W przyszłości koronawirus może ewoluować w taki sposób, że lek ten będzie bezużyteczny. Ten wyścig zbrojeń między lekami a wirusami jest powodem, dla którego każdego roku pojawia się potrzeba nowej szczepionki przeciw grypie. Alternatywnie, lek może działać, blokując białko wirusowe służące interakcji z białkiem ludzkim, którego potrzebuje. **To podejście blokady „zamków” gospodarza - zasadniczo chroniące maszynerię gospodarza, ma dużą zaletę nad pierwszym podejściem opisanym powyżej, tj. wyłączeniem samego wirusa poprzez atakowanie jego białek, ponieważ ludzka komórka nie zmienia się tak szybko. Gdy znajdzie się zatem dobry lek, powinien on dalej działać. Co więcej, może także działać przeciwko innym wirusom.**

**Poznanie planów wroga**

Pierwszą rzeczą, którą trzeba zrobić, jest identyfikacja każdej części fabryki stanowiącej komórkę gospodarza, na której reprodukcji opiera się koronawirus. Trzeba dowiedzieć się, jakie białka przejmuje na swoją służbę wirus. Aby to zrobić, warto dokonać połowów molekularnych w ludzkich komórkach. Jest to nowatorskie podejście i właśnie takie zastosowali badacze z USA. Zamiast robaka na haczyku używa ono białek wirusowych z przymocowanymi do nich małymi znacznikami chemicznymi, określanymi jako „przynęta”. Umieszcza się te przynęty w hodowanych w laboratorium ludzkich komórkach, a następnie wyciąga je w określonych odstępach czasu, aby zobaczyć, co złapano. Wszystko, co utknęło, było białkiem ludzkim, które wirus przechwytuje podczas infekcji. W ten sposób udało się już zebrać listę ludzkich białek, których potrzebuje koronawirus. Były to pierwsze wskazówki, których można było użyć do kolejnych łowów. Po dokonaniu pierwszej iteracji były tylko 3 przynęty… kolejne 5 przynęt nadchodziło, itd. Połów trwał.

**Kontratak**

Gdy otrzymano już listę celów molekularnych, które wirus potrzebuje, aby przetrwać, rozpoczął się pościg dla zidentyfikowania znanych związków, które mogą się wiązać z tymi celami i uniemożliwić wirusowi wykorzystanie ich do własnej replikacji i powielenia się. Jeśli związek może zapobiec kopiowaniu się wirusa w ciele gospodarza, infekcja ustaje. Ważny jest jednak fakt, iż nie można przy tym ingerować w procesy komórkowe gospodarza do woli, by nie powodować potencjalnych szkód dla organizmu. Trzeba też upewnić się, że zidentyfikowane leki będą bezpieczne i nietoksyczne dla ludzi.

Stosując tradycyjne techniki, opisane powyżej, podejście wymagałoby wieloletnich badań przedklinicznych i prób klinicznych kosztujących miliony dolarów. Istnieje jednak szybki i zasadniczo darmowy sposób: obejrzenie 20 000 leków zatwierdzonych przez FDA, które zostały już przetestowane pod kątem bezpieczeństwa. Być może na tej długiej liście znajdują się leki, które mogą zwalczać koronawirusa. Swój udział w tych badaniach obok biologów mają też chemicy i informatycy, którzy wykorzystują ogromną bazę danych, aby dopasować zatwierdzone leki i białka, z którymi wchodzą w interakcje, z białkami z listy powstałej w wyniku opisanego powyżej eksperymentu. Chociaż nie da się przewidzieć, w jaki sposób dany lek może wpłynąć na wirusa, ma on jednak bardzo dużą szansę na zrobienie czegoś w krótkim czasie. Dzięki tego typu testom dowiemy się, czy pomaga on pacjentom.

Laboratoria zespołu QCRG, które pracują z żywymi próbkami koronawirusa sprawdzają, czy „wyłowione” leki zapobiegają rozmnażaniu się wirusa.

**Komunikaty z pola bitwy**

Poprzez taka współpracę ośrodków badawczych można będzie stwierdzić, czy którykolwiek z tych pierwszych proponowanych leków działa efektywnie przeciwko zakażeniom SARS-CoV-2. W międzyczasie zespół QBI na Uniwersytecie Kalifornijskim w San Francisco kontynuuje „połowy” przynętami wirusowymi, znajdując setki dodatkowych ludzkich białek, z którymi współdziała koronawirus. Wkrótce zostaną opublikowane wyniki. **Na tę chwilę, bardzo dobra wiadomość jest taka, że do tej pory zespół QBI znalazł 50 istniejących leków, które wiążą zidentyfikowane białka ludzkie. Ta duża liczba sprawia, że będziemy w stanie znaleźć lek/leki do leczenia COVID-19.** Jeśli zostanie znaleziony zatwierdzony lek, który choćby spowalnia progresję wirusa, lekarze powinni mieć możliwość szybkiego dostarczenia go pacjentom i ratowania życia.

prof. Magdalena Gabig-Cimińska

Pracownia Molekularnych i Komórkowych Podstaw Strategii Nutraceutycznych

Katedra Biologii i Genetyki Medycznej

Wydział Biologii UG

Na podstawie: <https://qbi.ucsf.edu>