

Innowacyjne badania nad wirusem

Obecne testy diagnostyczne (RNA SARS-CoV-2, testy antygenowe lub przeciwciała anty-SARS-CoV-2) dostępne w świeżej infekcji SARS-CoV-2 mają liczne ograniczenia i czułość na poziomie nieprzekraczającym 70–80 proc. lub pojawiają się późno od pojawienia się objawów choroby. Z drugiej strony przebieg kliniczny COVID-19 jest bardzo zmienny i wciąż poszukuje się czynników ryzyka infekcji COVID o ciężkim przebiegu.

W swoich badaniach naukowcy skupili się na proteazach wirusa SARS-CoV-2. Naukowcy zauważyli, że tam, gdzie identyfikuje się aktywny enzym, proteazę SARS-CoV-2 Mpro, to te komórki są zakażone.

– Zakażona wirusem SARS-CoV-2 komórka jest zmuszona do produkowania enzymów wirusowych. Część z nich występuje tylko w zakażonej komórce, a nie ma ich w samym dojrzałym wirusie, tymi właśnie białkami się zajmujemy – tłumaczy prof. Wojciech Młynarski – Robiliśmy wymazy pacjentom i na podstawie znakowania, byliśmy w stanie stworzyć obrazy w mikroskopii konfokalnej oraz wskazać, która z komórek jest zakażona, a która nie. Tego nikt na świecie nie zrobił. Wyniki naszych badań zostały właśnie opublikowane w „Nature Chemical Biology” (<https://www.nature.com/articles/s41589-020-00689-z>), jednym z najbardziej prestiżowych czasopism naukowych.

Proteazy Mpro i PLpro są niezbędne do prawidłowej replikacji wirusa, co w konsekwencji prowadzi do infekowania kolejnych komórek. Bez niego wirus nie może się namnażać. Zakażone komórki są przez wirusa „ogłuszane”, czyli układ odporności przez jakiś czas nie rozpoznaje zakażenia.

– To daje wirusowi czas na to, żeby się namnożyć i właśnie w ten proces są zaangażowane między innymi proteazy SARS-CoV-2 – tłumaczy prof. W. Młynarski i dodaje: – Wykorzystując wysoce czułe i specyficzne znaczniki wiążące się wyłącznie z aktywnym białkiem Mpro, po raz pierwszy na świecie pokazaliśmy nie tylko proces zakażenia wirusem SARS-CoV-2 w komórkach od pacjentów, ale również przebieg aktywnej infekcji.

Badania zespołu niosą za sobą szereg perspektyw na przyszłość. Wiązanie znaczników z białkiem wirusa jest trwałe i blokuje jego funkcje, co umożliwia zaprojektowanie skutecznych inhibitorów molekularnych. Detekcja proteazy wirusowej jest szybka i nie wymaga dużych nakładów finansowych. Możliwe jest zatem również opracowanie nowego

testu diagnostycznego.

Kolejnym etapem badań będzie ocena pacjentów w różnej fazie choroby, zarówno z ciężkim, jak i łagodnym przebiegiem COVID19. W projekcie weźmie udział również zespół lekarzy chorób zakaźnych pod kierownictwem prof. Anny Piekarskiej ze Szpitala im. Biegańskiego w Łodzi oraz pracownicy Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego w Zgierzu. W planach jest przeprowadzenie prospektywnego longitudinalnego badania obserwacyjnego w grupie 110 osób z COVID19 tak, aby stworzyć model naturalnego przebiegu choroby opartego na wizualizacji proteaz wirusa SARS-CoV-2 w komórkach pacjenta.

– W praktyce może to oznaczać, że będziemy w stanie rozpoznać zakażoną komórkę, nawet zanim rozpozna ją układ odpornościowy – mówi prof. W. Młynarski - Będziemy wiedzieli również, czy wirus zostaje dłużej w lokalizacji wewnątrzkomórkowej niż do czasu, gdy nie wykrywa się go za pomocą obecnie dostępnych testów diagnostycznych. Ponadto okazało się, że za pomocą hamowania enzymów jesteśmy w stanie zahamować zakaźność wirusa. W badaniach *in vitro* uzyskujemy podobny efekt hamowania wirusa, jak przy podawaniu remdesiviru. Być może, w bliskiej przyszłości, proteazy wirusa staną się celem terapeutycznym.

W związku z powyższym badania prowadzone przez zespół lekarzy i biologów z Uniwersytetu Medycznego z Łodzi i chemików z Politechniki Wrocławskiej, będą obejmowały również analizę potencjalnej inhibicji proteaz wirusa SARS-CoV-2 przez często stosowane leki w chorobach współwystępujących u pacjentów z COVID-19 pozwoli w sposób obiektywny na stratyfikację grup w zależności od ryzyka wystąpienia zakażenia SARS-CoV-2 o ciężkim przebiegu. Badania te będą prowadzone *in vitro* i będą obejmowały ponad 100 najczęściej stosowanych leków. Zaproponowane podejście stratyfikacyjne może mieć charakter uniwersalny i stać się przydatne w leczeniu pacjentów z COVID-19 na całym świecie. Projekt „Aktywność proteaz SARS-CoV-2 a naturalny przebieg kliniczny infekcji Covid 19” będzie finansowany przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju.

Powyższy projekt badawczy potrwa rok i właśnie się zaczyna.

opr. Patrycja Proc

Panaceum 11/2020

Wyniki badań prof. Wojciecha Młynarskiego oraz prof. Marcina Drąga zostały właśnie opublikowane w „Nature Chemical Biology”.