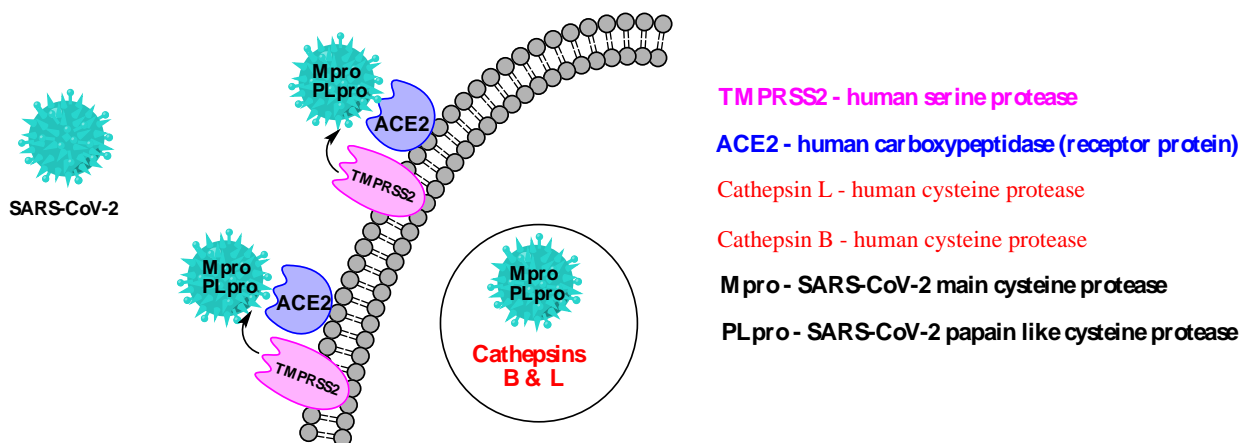


Kierownik projektu: prof. dr hab. Marcin Drağ

Tytuł projektu: **Retargetowanie znanych leków w kierunku proteaz uczestniczących w rozwoju choroby COVID-19**

W grudniu 2019 r. w Wuhan w prowincji Hubei w Chinach wystąpiła ciężka choroba układu oddechowego o nieznanym pochodzeniu. Objawy pierwszych pacjentów były grypopodobne i obejmowały gorączkę, kaszel i bóle mięśni, ale z tendencją do rozwoju potencjalnie śmiertelnej duszności i zespołu ostrej niewydolności oddechowej. Analiza genetyczna potwierdziła betakoronawirusa jako czynnik ją wywołujący. Wirus został początkowo nazwany nowym koronawirusem 2019 (2019-nCoV), ale wkrótce potem został przemianowany na SARS-CoV-2. Obecnie nie ma zatwierdzonej szczepionki ani leczenia COVID-19. Chociaż efektywne opracowanie szczepionki może potrwać kilka miesięcy (prognozy optymistyczne przewidują wiosnę/lato 2021 r.), jedną z najbardziej obiecujących strategii jest przekierowanie znanych już leków na leczenie COVID-19. Jedną z najciekawszych grup celów molekularnych do retargetowania leków są enzymy proteolityczne zaangażowane w infekcję wirusową. Badania poprzedniego SARS (2002/03) i badania z obecnym wirusem pokazują, że w zakażeniu i replikację SARS-CoV-2 zaangażowane są cztery ludzkie (ACE2, TMPRSS2, katepsyny L i B) i dwie wirusowe (Mpro i PLpro) proteazy. Właśnie opublikowane badania dotyczące retargetowania znanych leków na Mpro potwierdzają, że strategia ta może prowadzić do identyfikacji obiecujących kandydatów, które hamują replikację wirusa. Dlatego postulujemy, aby to samo podejście zastosować w przypadku pozostałych pięciu proteaz. Ludzki enzym konwertujący angiotensynę 2 (ACE2) jest karboksypeptydazą i został zidentyfikowany jako krytyczny receptor dla SARS-CoV-2 dla wejścia do komórki. Ludzka proteaza transbłonowa, (TMPRSS2) jest proteazą serynową odpowiedzialną za procesowanie białka SPIKE (S) wirusa. Również ludzkie endosomalne proteazy cysteinowe, katepsyny B i L, są wykorzystywane przez wirusa do procesowania białka S. Badania pokazują, że hamowanie obu katepsyn jest wymagane do silnej blokady wirusa. Wirusowa proteaza cysteinowa PLpro ma działanie deubikwitynujące i szeroką swoistość wobec innych substratów i jest również uważana za atrakcyjny cel dla rozwoju leków.

Celem projektu jest przeszukanie biblioteki kilku tysięcy zaakceptowanych przez FDA i inne agencje leków wobec pięciu proteaz (ACE2, TMPRSS2, katepsyn B i L, SARS-CoV-2-PLpro) w celu znalezienia cząsteczek, które mogą hamować którąkolwiek z tych proteaz zaangażowanych w inwazję SARS-CoV-2 i rozwój COVID-19. Identyfikacja takich cząsteczek natychmiast dostarczy informacji o kandydatach do retargetowania leków.



Schemat. Proteazy uczestniczące w rozwoju COVID-19.

Uzyskane informacje będą mogły być natychmiast wykorzystane przez lekarzy do badań nad retargetowaniem leków, ale także przez wirusologów do pracy nad modelami wirusów w celu lepszego zrozumienia mechanizmu ich działania. Co więcej, wiążące struktury zidentyfikowane dla każdego enzymu mogą być bardzo przydatne dla chemików medycznych oraz do obliczeń *in silico* i dokowania w celu dalszej optymalizacji struktury, co może skutkować opracowaniem nowych struktur leków. Ponadto biologowie molekularni i biologowie mogą wykorzystać uzyskane informacje do zbadania interakcji między lekiem a docelowym enzymem.