

Vývoj nových terapeutik proti viru klíšťové encefalitidy a dalším flavivirům

NU20-05-00472

Řešitel: Mgr. Radim Nencka, Ph.D.

Příjemce: Ústav organické chemie a biochemie AV ČR, v. v. i.

Náš grantový projekt byl původně zaměřen na výzkum nových potenciálních terapeutik proti závažným onemocněním způsobeným flaviviry. Primárně jsme se soustředili na boj proti viru klíšťové encefalitidy, která představuje závažné zdravotní riziko i na území České republiky. Naším cílem však bylo také vyvinout širokospektré látky, které by zabraňovaly množení i dalších virových onemocnění způsobených flaviviry, jako jsou například horečka dengue nebo žlutá zimnice. V důsledku probíhající pandemie covid-19 jsme však přeměřovali naše úsilí na naléhavou potřebu vývoje terapeutik proti SARS-CoV-2.

Během trvání grantu jsme se zaměřili na tři hlavní oblasti. Dva podprojekty se věnovaly inhibitorům virových proteinů, konkrétně RNA-dependentních RNA polymeráz a virových methyltransferáz. Třetí podprojekt se soustředil na přípravu nových agonistů STING, lidského proteinu, který hraje klíčovou roli v imunitním systému, zejména v obraně proti virovým infekcím a rozpoznávání nádorových buněk. Naším cílem bylo identifikovat látky účinné jak proti flavivirům, tak i koronaviřům.

Jako první jsme prokázali, že aktivní forma remdesiviru, prvního antivirotika používaného proti covid-19, efektivně zabraňuje i replikaci virové RNA flavivirů, včetně viru klíšťové encefalitidy a dalších zástupců této skupiny. S nástupem pandemie jsme přesunuli pozornost k vývoji nenukleosidových inhibitorů RNA-dependentní RNA polymerázy (RdRp) specifických pro SARS-CoV-2 a k analýze strukturně-aktivitních vztahů zaměřených na inhibitory koronavirových methyltransferáz. Výsledky studie odhalily účinné inhibitory cílící na nsp14 a nsp16 proteiny SARS-CoV-2, což představuje slibný směr pro další vývoj antivirových látek.

Náš výzkum agonistů STING navíc vedl k vytvoření unikátních cyklických dinukleotidů, které mají potenciální využití nejen proti onemocněním způsobeným flaviviry, ale i proti dalším virovým a nádorovým onemocněním.

U inhibitorů nsp14 jsme podali patentovou přihlášku na rozsáhlou skupinu látek, které vykazují slibnou účinnost proti SARS-CoV-2. V oblasti výzkumu agonistů STING jsme již získali dva patenty na dvě různé skupiny těchto sloučenin. Tyto inovace představují významný krok směrem k novým možnostem antivirové terapie a imunoterapie, s potenciálem pro široké klinické uplatnění, zejména při léčbě virových a nádorových onemocnění.