

Nowe strategie przeciwwirusowe oparte o hamowanie procesu wnikania wirusów do wnętrza komórki, na przykładzie SARS-CoV-2 i wirusa grypy typu A

Rafał Nowak

Streszczenie

Infekcje dróg oddechowych są jednymi z najczęstszych powodów zgonów na świecie, natomiast do patogenów najczęściej wywołujących wspomniane zakażenia należą między innymi: wirus grypy typu A (IAV, ang. *influenza A virus*) oraz drugi koronawirus ciężkiego ostrego zespołu oddechowego (SARS-CoV-2, ang. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*). Do zakażenia komórki gospodarza, gdzie zachodzi cykl replikacyjny wirusów, niezbędne jest przyłączenie się wirusa do receptora na powierzchni komórki, a następnie wniknięcie do wnętrza komórki, na przykład na drodze endocytozy, oraz uwolnienie wirusowego materiału genetycznego do cytoplazmy. Wirusy, takie jak SARS-CoV-2 i IAV, wykorzystują czynniki komórkowe gospodarza do wnikania do wnętrza komórek i inicjowania infekcji. Zatem inhibicja wykorzystywanych przez wirusy czynników może posłużyć do opracowania nowych strategii przeciwwirusowych o wysokiej skuteczności, co jest kluczowe dla powstrzymania rozprzestrzeniania się nowo pojawiających się wirusów o potencjale epidemicznym/pandemicznym.

Celem pracy doktorskiej było opracowanie różnych strategii przeciwwirusowych opartych o hamowanie procesu wnikania wirusów do wnętrza komórki, a co za tym idzie: przerwanie cyklu replikacyjnego wirusów. Podstawą niniejszej pracy doktorskiej są trzy oryginalne publikacje naukowe, z których każda przedstawia odmienną, nowatorską metodę blokowania wnikania wirusów do komórki gospodarza.

Pierwsza publikacja, *Novel Molecular Consortia of Cannabidiol with Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Inhibit Emerging Coronaviruses' Entry*. **Pawelczyk A.*, Nowak R.*, et al., „Pathogens”, 2023**, wykazała, że koniugaty kannabidiolu (CBD) z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) mogą wpływać hamująco na pierwszy etap cyklu replikacyjnego SARS-CoV-2. Koniugaty CBD-Naproksen i CBD-Ibuprofen zmniejszyły zdolność wnikania SARS-CoV-2 do komórek w większym stopniu niż sam CBD, poprzez zakłócanie interakcji białka kolca SARS-CoV-2 z receptorem komórkowym ACE2.

W drugiej publikacji, *TMPRSS2-specific antisense oligonucleotides inhibit host cell entry of emerging viruses*. **Nowak R., et al., „Virology”, 2024**, określono strukturę

drugorzędową mRNA *TMPRSS2*, na podstawie której zaprojektowano oligonukleotydy antysensowe (ASO). ASO prowadziły do skutecznego wyciszenia ekspresji genu *TMPRSS2* w komórkach gospodarza. W rezultacie zaobserwowano wyraźny spadek wnikania SARS-CoV-2 do komórek oraz obniżenie replikacji IAV. Wyniki te potwierdziły, że *TMPRSS2* jest nie tylko niezbędna do skutecznej infekcji, ale również stanowi atrakcyjny cel dla terapii przeciwwirusowej opartej na modyfikacji ekspresji genów.

Trzecia praca, *Organometallic–Erlotinib Conjugates Active against Lung Cancer Cells and as Emerging Virus Entry Inhibitors*, **Biegański P.***, **Gazecka M.*** **Nowak R., et al., „Organometallics”, 2024**, przedstawia nowatorskie podejście wykorzystujące koniugaty erlotynibu z resztami organometalicznymi. Te hybrydowe związki obniżały skuteczność infekcji SARS-CoV-2 i IAV poprzez pośrednie zahamowanie *TMPRSS2*-zależnych procesów aktywacyjnych białek powierzchniowych wirusów. Dodatkowo, w ramach niniejszej publikacji zidentyfikowaliśmy nowy, dotąd nieznany czynnik oddziałujący z *TMPRSS2*, tj. EGFR, będący kolejnym potencjalnym celem dla nowych terapii przeciwwirusowych.

Wyniki uzyskane w ramach mojej pracy doktorskiej wskazują na dużą skuteczność różnych strategii blokowania wnikania wirusów do komórek poprzez zahamowanie funkcji albo aktywności czynników komórkowych. Badania te otwierają nowe perspektywy dla rozwoju terapii przeciwwirusowych o szerokim spektrum działania i ukierunkowanych na wspólne mechanizmy molekularne wykorzystywane przez różne wirusy oddechowe. Zidentyfikowane związki i podejścia terapeutyczne mogą stanowić fundament do dalszych badań przedklinicznych i klinicznych nad nowymi lekami przeciwwirusowymi.