

Η χαρτογράφηση των αλληλεπιδράσεων των πρωτεϊνών του κορωνοϊού αποκαλύπτει στόχους για την ανάπτυξη φαρμάκων για την COVID-19

Ένας τρόπος για την καταπολέμηση της COVID-19 είναι με φάρμακα που στοχεύουν άμεσα τον ιό SARS-CoV-2 που προκαλεί την ασθένεια. Αυτός είναι ο στόχος του remdesivir, του μόνου αντιϊικού φαρμάκου που έχει εγκριθεί σήμερα από την Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων για τη θεραπεία της COVID-19. **Μια άλλη πολλά υποσχόμενη στρατηγική είναι η χρήση φαρμάκων που στοχεύουν πρωτεΐνες στα ανθρώπινα κύτταρα που μολύνει ο ιός και τις οποίες χρησιμοποιεί για να πολλαπλασιαστεί.** Με στόχο την ανάπτυξη τέτοιων αντιϊικών φαρμάκων, μια μεγάλη, διεθνής ομάδα ερευνητών, που χρηματοδοτήθηκε εν μέρει από το NIH, έχει χαρτογραφήσει με ακρίβεια και έχει εξαντλήσει όλες τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των πρωτεϊνών του SARS-CoV-2 και των πρωτεϊνών των ανθρώπινων κυττάρων που έχει βρεθεί ότι μολύνονται από τον ιό. Επιπλέον, έκαναν το ίδιο για συγγενικούς κορονοϊούς: τον SARS-CoV-1, τον ιό που ευθύνεται για το σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο (SARS), το οποίο έληξε το 2004, και για τον MERS-CoV, τον ιό που προκαλεί το σπάνιο πλέον τώρα αναπνευστικό σύνδρομο της Μέσης Ανατολής (MERS). Ο στόχος αυτών των αναλύσεων, όπως αναφέρεται στο περιοδικό Science, ήταν να χρησιμοποιηθούν αυτό το «δίκτυο αλληλεπιδράσεων μεταξύ των πρωτεϊνών» (interactome) για να αποκαλυφθούν αδυναμίες και ευάλωτα σημεία που μοιράζονται και οι τρεις κορωνοϊοί. Η ελπίδα είναι τα νέα δεδομένα σχετικά με αυτές τις κοινές πρωτεΐνες και τις οδούς στις οποίες ανήκουν, θα βοηθήσει τις προσπάθειες για την ανάπτυξη νέων ειδών αντιϊικών φαρμάκων ευρέος φάσματος για χρήση στις τρέχουσες και μελλοντικές επιδημίες/πανδημίες από κορωνοϊούς. Οι Καθηγητές της Θεραπευτικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, **Ευστάθιος Καστρίτης** και **Θάνος Δημόπουλος** (Πρύτανης ΕΚΠΑ), συνοψίζουν τα δεδομένα αυτά.

Η ερευνητική ομάδα από τις ΗΠΑ, σε συνεργασία με εκατοντάδες εξερευνητές από όλο τον κόσμο, χαρτογράφησαν με επιτυχία σχεδόν 400 αλληλεπιδράσεις μεταξύ του SARS-CoV-2 και ανθρώπινων πρωτεϊνών. Έτσι για παράδειγμα περιγράφουν αλληλεπιδράσεις της πρωτεΐνης Orf9b του SARS-CoV-2, η οποία συνήθως αποτελείται από δύο συνδεδεμένα μόρια. Οι ερευνητές ανακάλυψαν ότι η Orf9b διαχωρίζεται σε ένα μόνο μόριο όταν αλληλεπιδρά με την ανθρώπινη πρωτεΐνη TOM70. Μέσω λεπτομερούς δομικής ανάλυσης χρησιμοποιώντας κρυο-ηλεκτρονική μικροσκοπία (cryo-EM), η ομάδα συνέχισε να προβλέπει ότι αυτή η αλληλεπίδραση μπορεί να διαταράξει μια βασική αλληλεπίδραση μεταξύ της TOM70 και μιας άλλης ανθρώπινης πρωτεΐνης που ονομάζεται HSP90.

Ενώ απαιτείται περαιτέρω μελέτη για την κατανόηση όλων των λεπτομερειών και των συνεπειών τους, τα δεδομένα αυτά δείχνουν ότι αυτή η αλληλεπίδραση μπορεί να επηρεάσει σημαντικές πτυχές της ανοσοολογικής απόκρισης, συμπεριλαμβανομένου του αποκλεισμού των σημάτων μέσω της ιντερφερόνης, που είναι ζωτικής σημασίας για την έκλυση «συναγερμού» από το ανοσοποιητικό. Αν και δεν υπάρχει άμεσα διαθέσιμο φάρμακο για την στόχευση της Orf9b ή της TOM70, τα ευρήματα δείχνουν

ότι αυτή η αλληλεπίδραση θα μπορούσε να είναι δυνητικός στόχος για τη θεραπεία της COVID-19 και άλλων ασθενειών που προκαλούνται από κορωνοϊούς.

Αυτό είναι ένα μόνο ενδιαφέρον παράδειγμα από τις 389 αλληλεπιδράσεις μεταξύ πρωτεϊνών του SARS-CoV-2 και ανθρώπινων πρωτεϊνών που αποκαλύφθηκαν στη μελέτη. Οι ερευνητές εντόπισαν επίσης 366 αλληλεπιδράσεις μεταξύ ανθρώπινων πρωτεϊνών και πρωτεϊνών του SARS-CoV-1 και 296 του MERS-CoV. Επιπλέον οι ερευνητές ενδιαφέρονταν ιδιαίτερα για κοινές αλληλεπιδράσεις μεταξύ ορισμένων ανθρώπινων πρωτεϊνών και των αντίστοιχων πρωτεϊνών και στους τρεις κορωνοϊούς.

Για να μάθουν περισσότερα σχετικά με τη σημασία αυτών των αλληλεπιδράσεων πρωτεΐνης με πρωτεΐνη, οι ερευνητές διεξήγαγαν μια σειρά επιπλέον μελετών για να κατανοήσουν πώς η διαταραχή καθεμιάς από τις ανθρώπινες πρωτεΐνες επηρεάζει την ικανότητα του SARS-CoV-2 να μολύνει τα ανθρώπινα κύτταρα. Αυτές οι μελέτες περιόρισαν τον κατάλογο των «σημαντικών» πρωτεϊνών σε 73 ανθρώπινες πρωτεΐνες από τις οποίες εξαρτάται ο ιός για την αναπαραγωγή του.

Μεταξύ αυτών των πρωτεϊνών ήταν ο υποδοχέας ενός μορίου σηματοδότησης της φλεγμονώδους απόκρισης που ονομάζεται IL-17 (ιντερλευκίνη-17). Η IL-17 έχει προταθεί επίσης ως δείκτης της σοβαρότητας της COVID-19. Δύο άλλες ανθρώπινες πρωτεΐνες – η PGES-2 και η SIGMAR1 - είχαν ιδιαίτερο ενδιαφέρον επειδή είναι στόχοι υπαρχόντων φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένης του αντιφλεγμονώδους ινδομεθακίνη για την PGES-2 και αντιψυχωσικών όπως η αλλοπεριδόλη για την SIGMAR1.

Για να συνδέσουν τα δεδομένα από την ανάλυση σε μοριακό επίπεδο με υπάρχουσες κλινικές πληροφορίες σε ασθενείς με COVID-19, οι ερευνητές εξέτασαν ιατρικά δεδομένα από την συνταγογράφηση περίπου 740.000 Αμερικανών που έλαβαν θεραπεία για COVID-19. Στη συνέχεια επικεντρώθηκαν σε εκείνα τα άτομα που λάμβαναν φάρμακα που στόχευαν την PGES-2 ή την SIGMAR1, και τα αποτελέσματα ήταν αρκετά εντυπωσιακά.

Διαπίστωσαν ότι οι ασθενείς με COVID-19 που λάμβαναν ινδομεθακίνη (ένα κοινό μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο) ήταν λιγότερο πιθανό να χρειαστούν θεραπεία σε νοσοκομείο από εκείνους που λάμβαναν άλλα αντιφλεγμονώδη που δεν στοχεύουν την PGES-2. Παρομοίως, οι ασθενείς με COVID-19 που λάμβαναν αντιψυχωσικά φάρμακα όπως η αλλοπεριδόλη που στοχεύουν την SIGMAR1 εμφάνισαν μειωμένη πιθανότητα, στο μισό, να χρειαστούν μηχανικό αερισμό (διασωλήνωση) σε σύγκριση με αυτούς που λάμβαναν άλλους τύπους αντιψυχωσικών φαρμάκων.

Φυσικά απαιτείται πολύ περισσότερη έρευνα προτού μπορέσουμε να σκεφτούμε τη δοκιμή αυτών ή παρόμοιων φαρμάκων κατά της COVID-19 σε κλινικές μελέτες σε ανθρώπους. **Ωστόσο, αυτά τα ευρήματα παρέχουν μια απόδειξη του πώς μοριακά και δομικά βιολογικά ευρήματα μπορούν να συνδυαστούν με κλινικά δεδομένα για να δώσουν πολύτιμες νέες πληροφορίες και ενδείξεις για τη θεραπεία του**

COVID-19 και άλλων ιογενών ασθενειών, ίσως με την επανατοποθέτηση και επαναξιολόγηση υπαρχόντων φαρμάκων.