

## **Η στρατηγική για την ταχεία ανάπτυξη φαρμάκων εναντίον του SARS-CoV-2**

Αν και οι περισσότεροι ασθενείς με νόσο COVID-19 αναρρώνουν εντός 1 έως 3 εβδομάδων, ένα ποσοστό αναπτύσσει σοβαρή νόσο. Επί του παρόντος διαθέτουμε σχεδόν μόνο υποστηρικτικές και όχι ειδικές αντιϊκές θεραπείες που οι ασθενείς χρειάζονται άμεσα. Μία προσέγγιση για την ταχεία ανάπτυξη νέων θεραπειών είναι η χρησιμοποίηση ήδη εγκεκριμένων φαρμάκων που έχουν αναπτυχθεί για άλλες χρήσεις, ως θεραπείες για την COVID-19 (repurposing of drugs). Αυτή η στρατηγική εκμεταλλεύεται τα υπάρχοντα δεδομένα σχετικά με τη φαρμακολογία και την τοξικότητα στον άνθρωπο αυτών των φαρμάκων και μπορεί να επιταχύνει τις κλινικές δοκιμές και τον κανονιστικό έλεγχο. Οι Καθηγητές του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών **Ευστάθιος Καστρίτης** και **Θάνος Δημόπουλος** (Πρύτανης ΕΚΠΑ), συνοψίζουν τα δεδομένα.

### ***Οι κορωνοϊοί***

Με την εμφάνιση του SARS-CoV-2, υπάρχουν πλέον **επτά κορωνοϊοί που είναι γνωστό ότι μολύνουν τον άνθρωπο**. Τέσσερις από αυτούς (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 και HCoV-HKU1) ευθύνονται για περίπου **30% των περιπτώσεων κοινού κρυολογήματος** στους ανθρώπους. Δύο από αυτούς ο SARS-CoV-1 και ο MERS-CoV προκάλεσαν επίσης πρόσφατες επιδημίες με σημαντική θνησιμότητα. Οι δύο επιδημίες (SARS & MERS) επηρέασαν έναν μικρό αριθμό ασθενών σε σύγκριση με τον COVID-19, ο οποίος είναι πιο μεταδοτικός. Καθώς πριν από τον COVID-19, μόνο ο SARS-CoV-1 και ο MERS-CoV προκάλεσαν σοβαρή ασθένεια, δεν είχε δοθεί βαρύτητα στην ανακάλυψη φαρμάκων έναντι των κορωνοϊών, αντίθετα π.χ. με την προσπάθεια για άλλες ιογενείς λοιμώξεις όπως η γρίπη. Ο κύκλος ζωής του κορωνοϊού περιλαμβάνει μια σειρά από στάδια τα οποία δυνητικά θα μπορούσαν να αποτελέσουν στόχο για θεραπεία. **Οι ιοί δεν μπορούν να αναπαραχθούν από μόνοι τους και πρέπει να εισέλθουν σε κύτταρα για να μπορέσουν να πολλαπλασιαστούν, χρησιμοποιώντας τους μηχανισμούς του κυττάρου-στόχου**. Αυτή η διαδικασία γίνεται σε στάδια. Εκτός από τους στόχους όμως που κωδικοποιεί ο ιός, υπάρχουν και πολλοί στόχοι μέσα στο κύτταρο-ξενιστή που είναι απαραίτητοι για την αντιγραφή του ιού και την πρόοδο της νόσου.

### ***Οι πιθανοί στόχοι και οι θεραπείες***

**Ο κυτταρικός υποδοχέας για τον SARS-CoV-2 είναι το ένζυμο ACE2 που βρίσκεται στην επιφάνεια του κυττάρου (κυρίως σε κύτταρα στην μύτη και στον πνεύμονα)**. Έχει αναπτυχθεί ανασυνδυασμένο ανθρώπινο ένζυμο ACE2 (ονομάζεται rhACE2 ή APN01) που βρίσκεται υπό διερεύνηση ως θεραπεία για οξεία πνευμονική βλάβη και πνευμονική αρτηριακή υπέρταση. Αυτή η θεραπεία φαίνεται να είναι καλά ανεκτή σε μια δοκιμή φάσης 1 σε υγιείς εθελοντές. Το rhACE2 ότι μειώνει σημαντικά και την είσοδο ιού SARS-CoV-2 σε οργανοειδή που προέρχονται από ανθρώπινα κύτταρα, πιθανώς ενεργώντας ως «δόλωμα» για τη σύνδεση του ιού. **Έτσι, κλινικές δοκιμές διερευνούν τον αποκλεισμό της εισόδου του ιού με την χορήγηση του rhACE2 σε ασθενείς με COVID-19.**

**Η επιτυχής είσοδος του ιού στα κύτταρα απαιτεί τη σύνδεση της πρωτεΐνης-ακίδας του ιού με τον υποδοχέα ACE2. Αυτό απαιτεί την «ενεργοποίηση» της πρωτεΐνης-ακίδας (ουσιαστικά αποκόπτεται ένα κομμάτι της) η οποία γίνεται από το ένζυμο TMPRSS2, που επίσης βρίσκεται στην επιφάνεια των κυττάρων (συχνά μαζί και με τον ACE2). Το φάρμακο camostat αναστέλλει το ένζυμο TMPRSS2 και έχει εγκριθεί στην Ιαπωνία για τη θεραπεία της χρόνιας παγκρεατίτιδας και της μετεγχειρητικής γαστρικής παλινδρόμησης. Τόσο το camostat όσο και το συγγενικό nafamostat, φαίνεται ότι μπορούν να σταματήσουν την αντιγραφή του SARS-CoV-2 σε ανθρώπινα κύτταρα που εκφράζουν το ένζυμο TMPRSS2. Το Camostat έχει αποδειχθεί ότι εμποδίζει τη μόλυνση με SARS-CoV-2 σε ένα μοντέλο ποντικίου. Έτσι έχουν ξεκινήσει σχετικές κλινικές δοκιμές στην Ολλανδία και τη Γερμανία.**

**Οι κορωνοϊοί χρησιμοποιούν τα ενδοσώματα για να εισέλθουν στο κύτταρο (αφού συνδεθούν με τον υποδοχέα ACE2). Η χλωροκίνη και η υδροξυχλωροκίνη είναι γνωστά και παλιά ανθελονοσιακά φάρμακα που επηρεάζουν τη λειτουργία των ενδοσωμάτων. Και τα δύο φάρμακα έχουν δείξει ότι αναστέλλουν την αντιγραφή του SARS-CoV-2 στο εργαστήριο. Η αζιθρομυκίνη είναι ευρέως χρησιμοποιούμενο αντιβιοτικό και μπλοκάρει επίσης την κάθαρση των αυτοφαγοσωμάτων στα ανθρώπινα κύτταρα. Στο εργαστήριο, μπλοκάρει επίσης την αντιγραφή του ιού Zika και του ιού της γρίπης. Αν και τα προκαταρκτικά αποτελέσματα από μικρές δοκιμές με υδροξυχλωροκίνη σε ασθενείς με COVID-19 έδειξαν κάποια ενθαρρυντικά αποτελέσματα δεν υπάρχουν αποδείξεις αποτελεσματικότητας, ενώ υπάρχει κίνδυνος τοξικότητας (π.χ καρδιακές αρρυθμίες). Πολύ πρόσφατα δημοσιεύθηκε στο περιοδικό Lancet μια μετα-ανάλυση που δείχνει ότι πιθανόν η χρήση της αυξάνει τελικά την θνητότητα.**

**Μετά την είσοδο του ιού, αυτός απελευθερώνει το γενετικό του υλικό (το RNA του) μέσα στο κύτταρο, όπου χρησιμοποιείται για την μετάφραση και την παραγωγή των πρωτεϊνών του. Αυτή η διαδικασία εξαρτάται και από μια πρωτεΐνη του ιού που ονομάζεται RdRp και δύο άλλες που ανήκουν στις λεγόμενες πρωτεάσες. Υπάρχουν πολλά αντιϊκά φάρμακα που δρουν στις πρωτεάσες του HIV και άλλων ιών. Όμως οι πρωτεάσες του SARS-CoV-2 διαφέρουν αρκετά. Ο συνδυασμός των αναστολέων της πρωτεάσης του HIV, λοπιναβίρης και ριτοναβίρης, αποδείχθηκε αναποτελεσματικός για τη νόσο COVID-19. Η επαναχρησιμοποίηση αυτής της κατηγορίας φαρμάκων δεν φαίνεται χρήσιμη σε αυτή τη φάση. Βέβαια υπάρχουν άλλοι αναστολείς πρωτεάσης που κατευθύνονται ειδικά προς τις πρωτεάσες του κορωνοϊού, σε αρχικό στάδιο ανάπτυξης.**

**Η πρωτεΐνη του μηχανισμού αντιγραφής του γονιδιώματος του ιού, που συμπεριλαμβάνει την πρωτεΐνη ελικάση και την πρωτεΐνη RdRp. Η ελικάση είναι ένας ελκυστικός στόχος, αλλά διαφέρει από ελικάσες άλλων ιών και οι αναστολείς της ελικάσης του ιού του απλού έρπητα (αμεναβίρη και πρετελιβίρη) δεν είναι αποτελεσματικές έναντι των κορωνοϊών. Η πρωτεΐνη RdRp εκτελεί τόσο την αντιγραφή όσο και τη μεταγραφή του RNA του ιού, και αποτελεί**

**σαφή στόχο για την διακοπή του κύκλου ζωής του ιού. Η RdRp είναι μια κρίσιμη πρωτεΐνη για πολλούς ιούς και υπάρχουν αναστολείς έναντι της RdRp είτε εγκεκριμένοι είτε σε κλινικές δοκιμές. Τέτοια φάρμακα είναι το remdesivir και το favipiravir.** Το remdesivir αναπτύχθηκε αρχικά για τη θεραπεία του Ebola και αποδείχθηκε ότι είναι ενεργό έναντι τόσο του SARS-CoV-1 και του MERS-CoV σε ζωικά μοντέλα. Το Favipiravir αναπτύχθηκε για τη γρίπη και εγκρίθηκε στην Ιαπωνία το 2014. Στο εργαστήριο, τόσο το remdesivir όσο και το favipiravir είναι δραστικά έναντι του SARS-CoV-2 σε ανθρώπινα κύτταρα. Το remdesivir έχει προχωρήσει ταχύτατα σε αρκετές κλινικές δοκιμές για το COVID-19 και τα πρώιμα δεδομένα δείχνουν ότι το remdesivir έχει κάποια αποτελεσματικότητα. Περαιτέρω τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές με το remdesivir (και το favipiravir) συνεχίζονται.

Εξετάζονται επίσης ορισμένα άλλα φάρμακα, αν και με λιγότερα στοιχεία. Επιπλέον, χρησιμοποιώντας στρατηγικές του λεγόμενου φαινοτυπικού ελέγχου γίνεται προσπάθεια εντοπισμού ήδη γνωστών (και ασφαλών) φαρμάκων που μπορεί να είναι δραστικά. Πρόκειται για μια στρατηγική για τον εντοπισμό μορίων με την ικανότητα να αλλάξουν τον φαινότυπο ενός κυττάρου (πως φαίνεται, πως συμπεριφέρεται ή αλλαγές σε κάποιο άλλο χαρακτηριστικό που μπορεί να απεικονιστεί). Έτσι γίνεται μαζικός έλεγχος όπου καταγράφεται αν ο ιός μπορεί τελικά να εισέλθει ή να αντιγραφεί στα κύτταρα κατά την έκθεση σε κάποιο ήδη γνωστό φάρμακο ή χημική ουσία και καταγράφεται με ειδικά συστήματα απεικόνισης πως αλλάζει το κύτταρο όταν έρθει σε επαφή με τον ιό.