

Vývoj a testování nových perspektivních antivirotik a jejich proléčiv aktivních proti viru klíšťové encefalitidy

NV16-34238A

Řešitel: prof. RNDr. Daniel Růžek, Ph.D.

Příjemce: Biologické centrum AV ČR, v. v. i.

Spolupříjemce: Ústav organické chemie a biochemie Akademie věd ČR, v.v.i.

Spolupracovníci: Mgr. Radim Nencka, Ph.D.; RNDr. Luděk Eyer, Ph.D.

Cílem projektu byla identifikace nových látek s antivirovým účinkem a testování možnosti použití imunomodulátorů, případně kombinace imunomodulátory a antivirotik při terapii klíšťové encefalitidy. Byla provedena syntéza nových unikátních nukleosidových a nukleotidových analogů a od nich odvozených proléčiv.

Klíšťová encefalitida je jednou z nejvýznamnějších a nejzávažnějších virových neuroinfekcí v Evropě a severovýchodní Asii. Česká republika patří k zemím s nejvyšší incidencí klíšťové encefalitidy na světě. Specifická antivirová terapie klíšťové encefalitidy neexistuje, léčba je prozatím pouze symptomatická.

V rámci projektu se podařilo identifikovat několik skupin látek s vysokým antivirovým účinkem, který byl pozorovaný nejen v podmínkách in vitro, ale v některých případech i u laboratorních zvířat infikovaných letální dávkou viru. Jednalo se především o nukleosidové analogy, u kterých se podařilo popsat i jejich mechanismus účinku a mechanismus vzniku antivirové resistance. Kromě toho bylo identifikováno několik látek schválených ke klinickému užití pro jiné aplikace, které jsou proti viru klíšťové encefalitidy účinné, a mohou být za určitých okolností užity „off-label“ pro terapii pacientů s těžkým průběhem infekce. Dále bylo zjištěno, že látka minocyklin, která má protizánětlivé, protiapoptotické a neuroprotektivní účinky, zmírňuje rozvoj zánětu v mozku při klíšťové encefalidě a zvyšuje tak míru přežití a prodlužuje střední dobu přežití infikovaných myší. Byly též testovány imunomodulační a imunoterapeutické účinky vysokých dávek lidského imunoglobulinu (IVIG). Byly vyvinuty nové metody pro testování antivirových látek, ať již založené na in silico výpočetních analýzách či in vitro testování s využitím rekombinantní virové RNA-dependentní RNA polymerázy.

V době zahájení projektu nebyly známy prakticky žádné molekuly, které by vykazovaly antivirový účinek proti viru klíšťové encefalitidy. Tento projekt identifikoval celou řadu látek s vysokým inhibičním účinkem proti viru klíšťové encefalitidy, které se současně vyznačovaly nízkou toxicitou. Některé z těchto látek byly mimořádně účinné i v případě experimentální terapie klíšťové encefalitidy na laboratorních zvířatech, či dokonce již vstoupily do první nebo druhé fáze klinického testování proti flavivirovým infekcím.

Zdroj: brožura MZ ČR vydaná u příležitosti udílení Ceny ministra zdravotnictví za zdravotnický výzkum a vývoj, 2020