

Има седем известни типа КоронаВируси (CoVs), които включват 229E и NL63 (Genfa Alphacoronavirus), OC43, HKU1, MERS и SARS (Genus Betacoronavirus). Докато 229E, NL63, OC43 и HKU1 често заразяват хората, епидемията от SARS и MERS през 2002 г. и 2012 г. възниква съответно при преминаване на вируса от животни към хора, причинявайки значителна смъртност. Появилият се в Китай патоген 2019-nCoV (COVID-19) се характеризира като нов член на бета-коронавирусния род, тясно свързан с няколко коронавируса на прилеп, както и тежък остър респираторен синдром - коронавирус (SARS-CoV). В сравнение със SARS-CoV изглежда, че COVID-19 се предава по-лесно от човек на човек, разпространява се на множество континенти и доведе до декларацията на СЗО за извънредна ситуация в областта на общественото здраве, а към днешна дата и обявяване на **пандемия**, което е международен проблем. Еволюцията на 2019-nCoV остава неуловима. Най-близката прилика с корона вирусите причинили на инфекциите през 2002г. и 2012г. е голяма, 97.8%, но разликата за важните за функциите на протеина части е повече от 17% , което го прави различен.

В момента учените по света работят интензивно за разгадаване на характеристиките и особеностите на новия вирус, което ще спомогне за намирането на лечение и ваксина. Цялостната структурата на COVID-19 беше получена буквално преди дни, чрез криогенна електронна микроскопия и публикувана в едно от най-престижните списания в света, *Science* 04 Mar 2020. Тя отваря много възможности за учените за създаването на ваксина и лекарство.

Micar Innovation (Micar21) има солиден опит в областта на разработката на лекарствени молекули, които се свързват с така наречените хемокинови рецептори и в частност рецепторите CCR2, CCR5, CCR6, CCR7 и CCR9. На базата на излезлите по-ранно научни доклади за прилика на действието и навлизането в клетката на COVID-19 с вируса ХИВ, учените от Micar21 пренасочиха усилията си от разработка на мощен антагонист само на CCR7 към такъв, който да има двойно действие включващо инхибиране и на CCR5. Последният е отговорен за навлизането на вируса на ХИВ в клетката. Повечето инфекции с ХИВ започват, когато вирусът се притисне към CD4 протеина гликопротеина на повърхността на CD4-положителните Т клетки. *Но за да настъпи инфекция, вирусът също трябва да се прикрепи към протеин от втора клетъчна повърхност. Този втори протеин е CCR5.* Когато ХИВ-1 е свързан както с CD4, така и с CCR5 той се слива в клетката. ***В момента Micar21 е открила, има в наличност и патент на лекарствена молекула, която е добър антагонист на CCR5.*** Предстои нейното оптимизиране, а именно постигането на още по-добро свързване и селективност към прицелните протеини и подобряване на фармакологичните свойства.

От друга страна след публикуването на спомената по-горе научна публикация, както и тази от 24 февруари в списанието *Cell Discovery* става ясно, че COVID-19 вероятно

най-вече навлиза в клетката и чрез друг мембранен протеин, а именно Ангиотензин-конвертиращият ензим-2 (ACE2). Съществуват множество одобрени лекарства, които инхибират хомоложния ACE протеин. Те са предназначени предимно за сърдечно-съдови заболявания и високо кръвно, но не са селективни към ACE2 и не могат да бъдат използвани за лечение на вирусни инфекции. Освен това само преди няколко дни беше спешно докладвано, че хората които приемат ACE инхибитори трябва да ги спрат защото инхибирането на ACE води до увеличаване на количествата на ACE2 протеина с 3 до 5 пъти, а от там по-доброто навлизане на вируса в клетките и увеличаване на смъртността при пациентите. Следователно, на базата на получената вече структура на вируса трябва да се разработи специфичен инхибитор, който само да пречи/инхибира взаимодействието на COVID-19 и ACE2 и да не засяга други физиологични процеси. **Научният екип на Micar21 се заангажира в рамките на 30-45 дена да открие подходящ и специфичен инхибитор, който да попречи на ACE2 да се свързва с COVID-19, което би било цялостно решение и за други вирусни инфекции.** Предвижда се молекулата да бъде оптимизирана и подадена за клинични изследвания в рамките на няколко месеца. Възможно е, обаче да бъде използвана като основа вече създадената, но не лекарствена, молекула MLN-4760, която да бъде модифицирана посредством платформата на Micar21 до такава, която да бъде използвана като основна лекарствена съставка. **В този случай Micar21 може да генерира набор от лекарствени молекули само за няколко седмици,** които в последствие ще е нужно да се тестват директно върху вируса, на база клетъчни тестове, в подходяща лаборатория в или извън България. За последното вероятно ще е необходима помощ от съответните ресорни министерства.

Друга ключова информация от научните изследвания от последните дни е, че ACE2 най-вероятно кооперативно действа с протеина B⁰AT1 известен също като *SLC6A19*. **В момента Micar21 разполага с молекула, която се свързва и инхибира структурния хомолог *SLC6A14* както и *SLC6A5* (*ACS Med Chem Lett.* 2019 May 22;10(6):904-910).** Тази молекула е възможно да инхибира и *SLC6A19*, ако не тя лесно може да бъде оптимизирана за това.

След първите случаи на инфекция на територията на Р. България учените от Micar21 започнаха интензивна програма за създаване на лекарство за COVID-19. Обобщено на базата на по-горната информация плана на действие на компанията е следния:

- 1) Оптимизиране до клиничен стадий на вече откритата от Micar21 лекарствена молекула антагонист на CCR5.
- 2) Оптимизиране до клиничен стадий на вече откритата от Micar21 лекарствена молекула инхибитор на SLC6A5 до такава за SLC6A19.

3) Откриване на подходящ инхибитор на взаимодействията на COVID-19 с ACE2 или, може би по-удачно, трансформиране на вече съществуващата молекула (MLN-4760), до нова лекарствена такава, която да модифицира това взаимодействие.

Д-р Филип Фратев
София, 12.03.2020г.