

Badania prowadzone w ramach projektu Exscalate4CoV¹, dowiodły, że lek Raloksyfen zaproponowany i wykorzystany w badaniach klinicznych, podczas badań testowych wykazał hamowanie wirusa SARS-CoV-2 in vitro / w komórkach.

Exscalate4CoV, prywatno-publiczne konsorcjum wspierane przez unijny program „Horyzont 2020”, zrzesza 18 partnerów z Europy (w tym Międzynarodowy Instytut Biologii Molekularnej w Warszawie), poprosiło o dostęp do badań klinicznych, dotyczących stosowania Raloksyfenu u pacjentów chorych na Covid19.

Raloksyfen, którego skuteczność udowodniono we wcześniejszych badaniach przedklinicznych przeciwko MERS i SARS, został wskazany również jako skuteczny przeciwko SARS-CoV2 w badaniach *in-silico*, przeprowadzonych przez konsorcjum. Wykazały one skuteczność w przeciwdziałaniu replikacji wirusa w komórkach. Raloksyfen byłby stosowany u pacjentów z łagodnym przebiegiem COVID19, aby powstrzymać rozprzestrzenianie się infekcji.

Raloksyfen jest lekiem o znanym profilu bezpieczeństwa, wykorzystywanym w leczeniu osteoporozy. Został zatwierdzony przez Europejską Agencję Leków (EMA) do użytku klinicznego. Obecnie, trwają rozmowy konsorcjum z EMA ws. jak najszybszego dopuszczenia leku do badań klinicznych na ludziach.

Obiecujące wyniki działania Raloksyfenu w kontekście COVID19, to efekt pierwszego wirtualnego (*in silico*) poszukiwania potencjalnych leków przeprowadzonego na superkomputerach konsorcjum wśród ponad 400 000 cząsteczek (tj. bezpiecznych leków i produktów naturalnych), udostępnionych konsorcjum przez koordynatora projektu - Dompé farmaceutici oraz Instytut Fraunhofer (IME). Przetestowano ponad 7.000 cząsteczek o obiecujących właściwościach.

Trzon projektu stanowi Exscalate (EXaSCale smArt pLatform Against paThogEns), obecnie najmocniejsza i najbardziej efektywna inteligentna platforma superkomputerowa na świecie. Exscalate wykorzystuje „bibliotekę chemiczną” złożoną z 500 miliardów cząsteczek i ma zdolność

¹ Konsorcjum Exscalate4Cov (www.exscalate4cov.eu), wspierane przez unijny program „Horyzont 2020” w zakresie badań naukowych i innowacji, koordynowane jest przez Dompé farmaceutici i składa się z 18 instytucji członkowskich z siedmiu krajów europejskich: Politecnico di Milano (Dept. of Electronics, Information and Bioengineering), Consorzio Interuniversitario CINECA (Supercomputing Innovation and Applications), Università degli Studi di Milano (Department of Pharmaceutical Sciences), **Międzynarodowy Instytut Biologii Molekularnej i Komórkowej w Warszawie (Warszawa, Polska)**, KU Leuven, Elettra Sincrotrone Trieste, Fraunhofer Institute for Molecular Biology and Applied Ecology, BSC Barcelona Supercomputing Centre, Forschungszentrum Jülich, Università degli Studi Federico II di Napoli (Department of Pharmacy), Università degli Studi di Cagliari, SIB Swiss Institute of Bioinformatics, KTH Royal Institute of Technology (Department of Applied Physics), Associazione Big Data, Istituto Nazionale di Fisica Nucleare (INFN), Istituto nazionale per le malattie infettive Lazzaro Spallanzani and Chelonia Applied Science.

przetwarzania ponad 3 milionów cząsteczek na sekundę. Proces badań przesiewowych Exscalate4Cov dopasowuje zasoby superkomputerów (o mocy ponad 122 Petaflopów), z czterech głównych maszyn w UE (Marconi w CINECA - 50 Petaflopów; HPC5 w ENI - 51,7 Petaflopów i MareNostrum4 w Barcelonie - 13,7 Petaflopów oraz Juwels w Julich - 7 Petaflopów), z zasobami centrum obliczeniowego INFN-CNAF oraz zasobami najlepszych laboratoriów obliczeniowych i grup prowadzących badania w dziedzinie nauk przyrodniczych w Europie. Uzyskiwane wyniki poddawane są walidacji, zarówno w kierunku określenia struktur atomowych kompleksów inhibitor-białko, jak i w kierunku wyjaśnienia mechanizmu działania inhibitorów na poziomie biochemicznym i komórkowym.

W drugiej fazie testów prace konsorcjum Exscalate4CoV nadal będą wykorzystywać wysokowydajną platformę obliczeniową (HPC) i mają na celu znalezienie wysoce specyficznych nowych cząsteczek do opracowania terapii przeciw SARS-CoV-2 po wyjściu z fazy krytycznej obecnego kryzysu.

Zgodnie z umową konsorcjum z Komisją Europejską, wyniki uzyskane w projekcie są objęte ochroną własności intelektualnej. Celem promowania powszechnego dostępu, wszystkie dane naukowe wytworzone przez konsorcjum zostaną opublikowane i udostępnione w domenie publicznej.

Projekt Exscalate4Co jest dotowany przez UE kwotą w wysokości 3 mln EUR w ramach programu badań i innowacji „Horyzont 2020”. Cel E4C jest dwójaki: zidentyfikowanie cząsteczek zdolnych do hamowania nowego koronawirusa (SARS-CoV2) oraz opracowanie skutecznego rozwiązania w przeciwdziałaniu przyszłym pandemiom. W szczególności E4C ma na celu:

1. Opracować możliwie możliwy do utrzymania mechanizm szybkiej odpowiedzi naukowej na potencjalne przyszłe pandemie. Mechanizm ten opierałby się na wysokowydajnej platformie obliczeniowej HPC użytej do wygenerowania i analizy trójwymiarowych modeli atomowych oraz doświadczalnego określenia struktur krystalograficznych białek z patogenów wywołujących pandemie.
2. Prowadzić szybką wirtualną identyfikację znanych leków (zmiany przeznaczenia) lub zastrzeżonych / komercyjnych cząsteczek będących kandydatami na leki, celem dalszej charakterystyki doświadczanej.
3. Opracować metodologię dla biochemicznych i komórkowych testów przesiewowych dla weryfikacji cząsteczek zidentyfikowanych w poprzednich etapach i potwierdzenie ich działania w doświadczeniach fenotypowych i genetycznych.
4. We współpracy z Europejską Agencją Leków (EMA) opracować plan rozwoju badań i testów na ludziach lub zwierzętach oraz badań pomostowych;
5. Zidentyfikować regiony genomu SARS-CoV-2 zaangażowane w adaptację do infekcji nowych organizmów, patogenności i powstawania mutacji.

MIBMiK bierze udział w eksperymentalnej części projektu i odpowiada za określenie struktur przestrzennych białek koronawirusa ze związanymi inhibitorami, w celu określenia mechanizmu ich działania. Ze strony MIBMiK projekt prowadzi prof. Marcin Nowotny, kierownik Laboratorium Struktury Białka.