

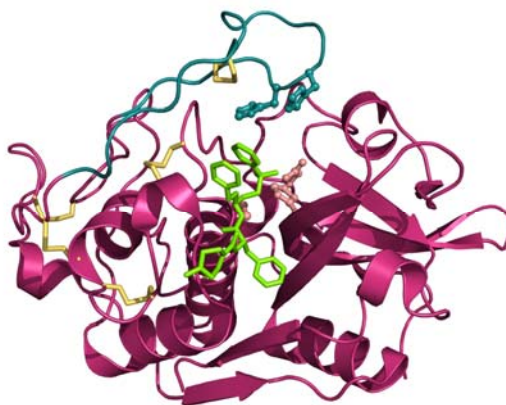


Od hladovějících parazitických červů k léčbě tropické schistosomózy

Přes 200 miliónů lidí v tropech a subtropích trpí schistosomózou, kterou způsobují parazitické krevničky (schistosomóza je spolu s malárií nejvýznamnějším parazitárním onemocněním a globálním zdravotním problémem). Vědci z Ústavu organické chemie a biochemie AV ČR a z Kalifornské univerzity v San Francisku mají klíč k potlačení životaschopnosti krevničky. Podařilo se jim vyřešit 3D strukturu trávicího enzymu krevničky a najít způsob, jak tento enzym vypnout a krevničku vyhladovět.

Krevničky rodu *Schistosoma* jsou původcem závažného parazitárního onemocnění schistosomózy (dříve bilharziózy), kterým je infikováno přes 200 milionů lidí v tropických a subtropických oblastech. Představují globální zdravotní problém týkající se 74 zemí. Tyto parazitické motolice (velké několik milimetrů) žijí v cévách hostitele a živí se jeho krví. K nákaze dochází při kontaktu kůže člověka s vodou kontaminovanou larvami krevniček. V současnosti je dostupný pouze jediný lék a vznik rezistence nutí vědce hledat nové účinné látky pro boj se schistosomózou.

Vědci z Ústavu organické chemie a biochemie AV ČR ve spolupráci se Sandlerovým centrem na Kalifornské univerzitě v San Francisku prostudovali enzym, který hraje klíčovou úlohu v metabolismu krevničky. Tento enzym označený SmCB1 je nezbytný k tomu, aby krevnička byla schopná trávit proteiny z krve hostitele. Metodou rentgenové krystalografie se vědcům podařilo vyřešit 3D strukturu SmCB1 (viz obrázek). Díky tomuto prostorovému modelu pak popsali způsob, jakým mohou syntetické inhibitory (malé inhibiční molekuly) blokovat aktivitu SmCB1 a vyřadit tento enzym z činnosti. Bylo zjištěno, že inhibitory narušují funkci trávicího systému a jsou pro živé krevničky toxické (paraziti ve zkumavce hynuli do tří dnů). „*Naše výsledky otevírají cestu pro vývoj nového typu inhibičních chemoterapeutik pro léčbu schistosomózy*“, říká Dr. Michael Mareš, vedoucí výzkumné laboratoře na ÚOCHB AV ČR



Obrázek:

Vlevo: Pár dospělých červů krevničky střešní (*Schistosoma mansoni*) (menší je samička).

Vpravo: 3D struktura enzymu SmCB1, pomocí kterého krevnička tráví proteiny z krve hostitele. Funkci enzymu blokuje syntetický inhibitor (zvýrazněný zeleně), který je pro krevničku toxický. (Autoři obrázku: A. Jílková a C. R. Caffrey.)

Původní články:

Horn M, Jílková A, Vondrášek J, Marešová L, Caffrey CR, Mareš M. Mapping the pro-peptide of the *Schistosoma mansoni* cathepsin B1 drug target: modulation of inhibition by heparin and design of mimetic inhibitors. *ACS Chemical Biology* 6, 609-17 (2011).

Jílková A, Řezáčová P, Lepšík M, Horn M, Váchová J, Fanfrlík J, Brynda J, McKerrow JH, Caffrey CR, Mareš M. Structural basis for the inhibition of the cathepsin B drug target from the human blood fluke *Schistosoma mansoni*. *Journal of Biological Chemistry* 286, 35770–81 (2011).