

Záverečná karta projektu

Názov projektu

Evidenčné číslo projektu **PP-COVID-20-0007****Cielená inhibícia SARS-CoV-2 pomocou RNA inhibítora novej generácie**Zodpovedný riešiteľ **Mgr. Veronika Némethová, PhD., MPH**Príjemca **SELECTA BIOTECH SE****Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený**

Selecta Biotech SE

Zoznam spolupracujúcich organizácií zo zahraničia, ktoré sa zapojili do riešenia projektu (uved'te názov, sídlo, štát a identifikačné číslo ak je dostupné)

-

Udelené patenty/podané patentové prihlášky, vynálezy alebo úžitkové vzory, ktoré sú výsledkami projektu

-

Najvýznamnejšie publikácie (knihy, články, prednášky, správy a pod.) zhrňujúce výsledky projektu – uved'te aj publikácie prijaté do tlače

Némethová V, Mazancová P, Uhelská L, Némethová B, Bábelová A, Šelc M, Jakič K, Poturnayová A, Drgoňa L, Rázga F. RNA inhibitor against SARS-CoV-2. 17th Annual meeting of the Oligonucleotide Therapeutics Society, September 26-29, 2021

Uplatnenie výsledkov projektu

V sumáre možno konštatovať, že špecifický RNA inhibítor vyvinutý proti SARS-CoV-2 úspešne prešiel principiálnou early-stage validáciou na úrovni in vitro a ex vivo a nepochybne preukázal sľubný potenciál pre priamu transláciu do klinickej praxe. Exkluzívne rozpoznanie cieľovej RNA, spontánna bunková internalizácia, schopnosť efektívne redukovať množstvo cieľovej RNA, a čo je najdôležitejšie, schopnosť selektívne terapeuticky pôsobiť výlučne v bunkách obsahujúcich cieľovú RNA - to všetko jednoznačne kvalifikuje a legitimizuje predmetný RNA inhibítor pre jeho utilizáciu v boji proti koronavírusu SARS-CoV-2. S ohľadom na mimoriadne sľubné výsledky projektu ASCOVIDA bol zároveň podaný nadväzujúci APVV projekt VALERIA (21-0220), ktorý si kladie za cieľ ďalší krok predklinickej validácie, a totiž potvrdiť bezpečnosť a funkčnosť predmetného RNA inhibítora v experimentálnych zvieratách.

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu v slovenskom jazyku (max. 20 riadkov)

Predmetný projekt ASCOVIDA priniesol funkčný RNA inhibítor špecifický voči SARS-CoV-2, ktorého účinnosť bola úspešne validovaná in vitro a ex vivo.

Prvým principiálnym výsledkom bol in silico dizajn samotného inhibítora, ktorý slúžil ako prerekvizita k jeho syntéze. Štruktúra inhibítora bola navrhnutá tak, aby zabezpečila maximálnu selektivitu jeho väzby na vírusovú RNA bez nežiadúcich interakcií s transkriptomom hostiteľskej bunky.

Druhým principiálnym výsledkom bola samotná viackroková syntéza RNA inhibítora.

Tretím principiálnym výsledkom bolo potvrdenie väzby RNA inhibítora na cieľový úsek SARS-CoV-2 ako esenciálny predpoklad pre jeho funkčnosť.

Štvrtým principiálnym výsledkom bola potvrdená spontánna internalizácia RNA inhibítora do pľúcnych buniek. Množstvo internalizovaného inhibítora pritom dosahovalo hodnôt 30 miliónov molekúl na jednu bunku, čo predstavuje viac ako 100-násobnú hodnotu v porovnaní so súčasne používanými oligonukleotidmi. Takáto miera bunkovej internalizácie navyše nespôsobovala žiadne pozorovateľné negatívne dopady na viabilitu testovaných buniek

Finálnym principiálnym výsledkom bolo potvrdenie schopnosti RNA inhibítora zredukovať množstvo SARS-CoV-2 v bunkových líniiach ako aj vo vzorkách odobratých pacientom hospitalizovaných s ťažkou formou COVID-19 o viac ako 98% v priebehu 24 hodín.

V sumáre tak možno zhodnotiť, že všetky plánované Fázy projektu ako aj hlavný cieľ projektu boli úspešne zvládnuté a zrealizované v plnej miere.

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu v anglickom jazyku (max. 20 riadkov)

The ASCOVIDA project provided a functional RNA inhibitor specific for SARS-CoV-2, the efficacy of which was successfully validated in vitro and ex vivo.

The first principal result was the in silico design of the inhibitor itself, which served as a prerequisite for its subsequent synthesis. The structure of the inhibitor was designed to ensure maximum selectivity for its binding to viral RNA without undesired interactions with the host cell transcriptome.

The second principal result was the multistep synthesis of the RNA inhibitor.

The third principal result was the confirmation of the binding of the RNA inhibitor to the target site of SARS-CoV-2 RNA being essential for its functionality.

The fourth principal result confirmed spontaneous internalization of the RNA inhibitor into lung cells. The amount of internalized inhibitor reached values of 30 million molecules per cell, which is more than a 100-fold increase compared to common oligonucleotides. At the same time, such intracellular concentration did not cause any observable negative effects on the viability of the tested cells.

The final principal result was to confirm the ability of the RNA inhibitor to reduce the amount of SARS-CoV-2 RNA level in cell lines as well as in samples obtained from patients hospitalized with severe COVID-19 by more than 98% within 24 hours.

In summary, it can be assessed that all planned phases of the project as well as the main goal of the project have been successfully managed and implemented in full.