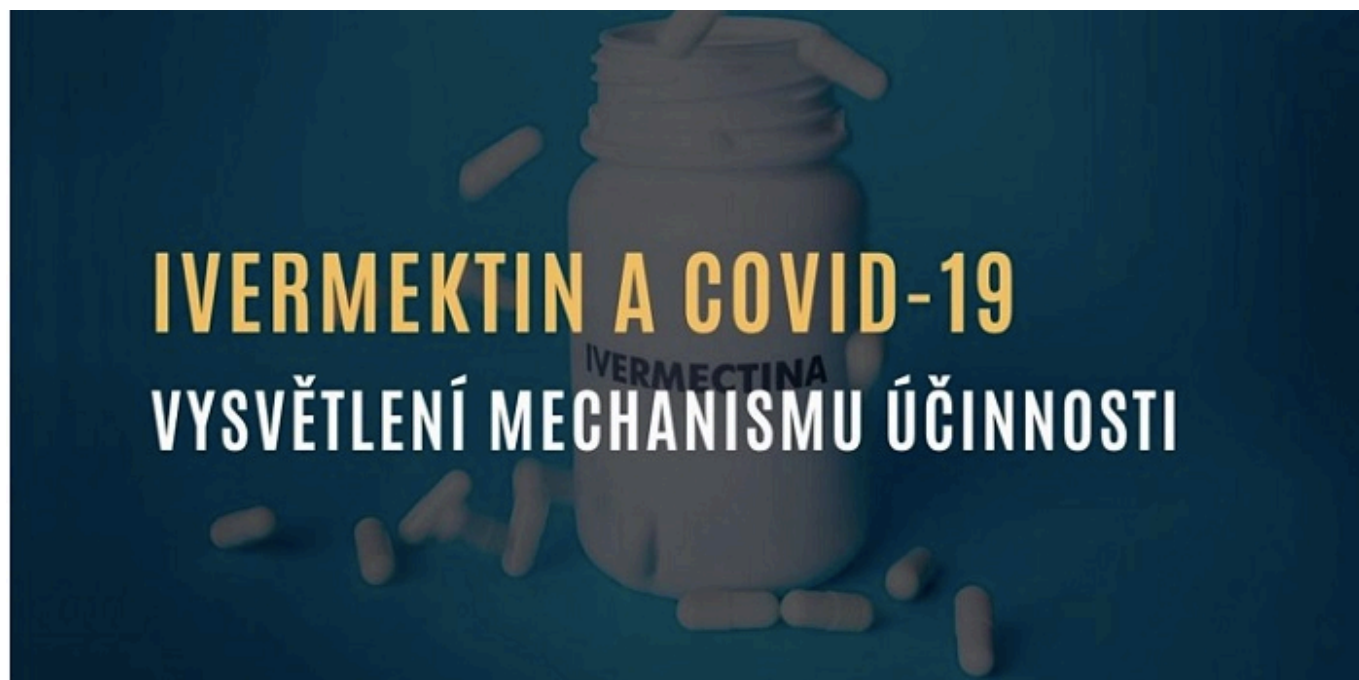


IVERMEKTIN A COVID-19: VYSVĚTLENÍ MECHANISMU ÚČINNOSTI (VIDEO, CZ Titulky + PŘEPIS)

- CZ24 News | 1. dubna 2021



Co je vlastně ivermektin, jak funguje a jakou má účinnost proti covidu-19? Poslechněte si podrobné vysvětlení fungování tohoto léku v našem těle.

[VIDEO ZDE](#)

Přepis:

Ivermektin je antiparazitikum, o kterém se v poslední době hovoří jako o potenciálním použití k jinému účelu, tj. k léčbě Covidu-19. V několika příštích minutách se podíváme na biochemický mechanismus ivermektinu v případě infekce parazity, a také na studie účinnosti proti SARS-COV-2 a na teoretický mechanismus toho, jak působí vůči viru jako takovému. Začneme krátkým úvodem do historie. Ivermektin je příbuzný s rodinou složek avermektinu, která byla poprvé objevena v roce 1970, kdy její název vlastně indikuje jejich funkci. Latinské „A“ znamená „BEZ“ a „VERMIS“ znamená „ČERV (PARAZIT)“. Vyskytuje se v přírodní formě z kmene bakterie *Streptomyces* následně pojmenovaná jako *Streptomyces avermitis*, izolovaná sloučenina vylučovaná bakterií, u které bylo zjištěno, že odstraňuje červy z infikovaných myší.

Pro vylepšení farmaceutických vlastností byla vyvinuta syntetizovaná a modifikovaná forma avermektinu s kombinací 80/20 % dvou těchto syntetizovaných sloučenin s obecným názvem ivermektin, který nám byl představen v roce 1981. Mechanismus účinku ivermektinu v případě parazitární infekce je interference funkce nervů a svalů v červu a hmyzu prostřednictvím hyperpolarizace nervové buněčné membrány vedoucí k smrtelné paralýze a následnému usmrcení parazita. Abychom tomu všemu porozuměli, pojďme se nejprve podívat na to, jak se elektrochemický signál přenáší normální nervovou buňkou, a jak se tento signál šíří do dalších buněk podél

neuronového řetězce.

Nerv se skládá z buněčného těla s krátkými dendrity poskytujícími elektrický vstup do těla buňky. Dominantní a nejdelší část tohoto celku se nazývá axon, který je na povrchu pokryt segmentovými částicemi sestávající z izolátoru bílkovin a fosfolipidů nazývaný jako myelinová pochva. Elektrický impuls se šíří dolů po axonu a prochází segmenty myelinové pochvy jako funkční vodivá jednotka. Proto elektrický signál přeskakuje mezi jednotlivými segmenty a je tak zesílen v ne-myelinizovaných částech axonu, kterým říkáme uzly Ranvier.

Pomocí zakončení axonů se signál šíří dále do další buňky jako po lince pomocí synapse. Elektrický impuls způsobuje de-granulaci nebo otevření malých vezikul v koncích axonů a tím uvolní chemické neuro-přenašeče uvnitř synapse, které se následně navážou na receptory na dendritu další buňky. Je tam mnoho rozdílných neuro-přenašečů s různými inhibičními účinky a excitačními funkcemi, ale pro účely naší diskuze o ivermektinu se zaměříme na glutamát. Glutamát je převážně excitační neuro-přenašeč, který se hojně vyskytuje v centrální nervové soustavě lidí. Když se glutamát váže na postsynaptický receptor dendritu, způsobí depolarizaci buňky šířením elektrického impulsu do dalšího neuronu. Podívejme se teď na podrobnosti generování neuronových impulsů v uzlech Ranvier a postsynaptických dendritech. V klidové nervové buňce bi-lipidová membrána těla buňky a axon udržuje osmotický gradient iontů sodíku a draslíku s vysokou koncentrací iontů draslíku uvnitř buňky a vyšší koncentrací iontů sodíku mimo buňku, kde jsou oba ionty kladně nabitě.

Nicméně díky tomu, že koncentrace kladně nabitých iontů sodíku je větší než koncentrace kladně nabitých iontů draslíku uvnitř buňky, činí čistý gradient buněčné membrány měřením mínus 70 milivoltů uvnitř klidové buňky. Nyní si přiblížíme jeden uzel a uvidíme, jak se tyto iontové gradienty používají ke skutečnému šíření elektrického signálu směrem dolů po axonu.

Několik trans-membránových struktur naplní uzel včetně sodíkového kanálu, draslíkového kanálu a pump sodíku s draslíkem. Elektrický signál se šíří dolů po axonu přes předchozí myelinovou pochvu, což způsobí otevření sodíkových kanálů v axonu buněčné membrány v oblasti uzlů Ranvier, které kvůli upadajícímu koncentračnímu gradientu způsobuje, že ionty sodíku míří dovnitř axonu, tím zvýší počet kladných nábojů a sníží elektrický gradient na nulu. Tomuto se říká depolarizace. Depolarizace způsobuje, že více iontů sodíku rychle vniknou do buňky, čímž zvrátí gradient na přibližně +40 milivoltů, což spouští akční potenciál a tím rozšíří nervový signál skrze další signál myelinové pochvy k následnému uzlu Ranvier, kde daný proces znovu začne. K okamžitému zastavení šíření elektrického signálu nyní kladný gradient uzavře sodíkové kanály a způsobí otevření draslíkových kanálů, čímž umožní odliv iontů draslíku.

Znovu... jelikož koncentrace draslíku je uvnitř buňky vyšší než venku, tento proud iontů draslíku směřující ven je pasivní ve směru gradientu. Nicméně, jelikož buňku opouští kladné ionty, membránový potenciál se sníží na nulu a zastaví akční potenciál v nervu. Jak se gradient sníží na nulu, draslíkové kanály se uzavřou a proud iontů je zastaven. Aby se membránový potenciál vrátil do svého výchozího bodu mínus 70 milivoltů, je k tomu třeba energie, která zatlačí ionty sodíku a draslíku proti jejich gradientům.

Toho se dosáhne trans-membránovou pumpou sodíku s draslíkem. Za použití energii uchovávací molekuly ATP, pump sodíku s draslíkem, se ionty posunou proti jejich příslušným gradientům. S každým cyklem pumpy se tři ionty sodíku z buňky uvolní a dva ionty draslíku vniknou do buňky. S tímto asymetrickým pohybem iontů se obnoví výchozí bod mínus 70 milivoltů membránového potenciálu a buňka je nyní připravena proces zopakovat. Teď se v rychlosti vraťme k synapsi a na to, jak se signál přenáší mezi nervovými buňkami.

Jak jsme už uvedli, aktivní potenciál v terminálu axonu naruší malé vezikuly, které do synapse

vypustí chemikálie neuro-přenašečů, v tomto případě glutamát, což je nejhojněji se vyskytující excitační neuro-přenašeč v centrální nervové soustavě lidí. Na post-synaptických dendritech, tak jako na axonu, jsou iontové kanály, které umožňují trans-membránový průchod iontů sodíku, draslíku, vápníku a někdy chloridu, ale na rozdíl od axonu tyto kanály reagují na ligandové vázání a ne membránovou depolarizaci. Glutamát, co se naváže na receptory kanálu, způsobí, že kanál se otevře a umožní iontům sodíku vniknout do buňky a depolarizovat membránu.

Jestli do buňky vnikne dostatek sodíku a vyvolá se akční potenciál, signál se rozšíří dolů po linii. Jelikož receptory glutamátu umožňují průchod iontů přes buněčnou membránu, tento typ kanálu se nazývá ionotropický. Glutamát je v parazitech a helmintech ve skutečnosti inhibiční neuro-přenašeč, který působí na chloridové kanály obalené glutamátem, zkráceně Glu-Cl. Tento transmurální ionotropický kanál se skládá z pěti pod-jednotek, kdy každá má ligandový receptor glutamátu. Konfirmační změna v pod-jednotkách při jejich aktivaci otevře kanál a umožní průchod záporně nabitým iontům chloridu, což způsobuje hyperpolarizaci nervové buněčné membrány a tudíž činí obtížné depolarizovat a rozšířit nervový impuls.

Tyto kanály v helmintech podle všeho mají několik rolí: usnadňování pohybu, krmení a zprostředkování smyslových vjemů do chování. Ivermektin se protlačí mezi pod-jednotkami chloridového kanálu, čímž zabráni jeho uzavření, a umožní volný průchod iontů chloridu do nervové buňky, a udrží hyperpolarizaci nervové buněčné membrány, čímž zabráni šíření nervového signálu. Doprovázející paralýza vede ke smrti parazita. Teď když jsme sedm minut zkoumali elektricko-chemický proces šíření signálů skrze nervové buňky, a efekt ivermektinu na chloridové kanály obalené glutamátem, vím, že budete zklamáni, když vám povím, že tohle vše nemá nic společného s navrhovanými mechanismy účinku na virus SARS-CoV-2.

Jak vidíte, na koronaviru nejsou žádné nervy nebo ionotropické kanály obalené ligandem, které by mohly být ivermektinem nebo jeho deriváty ovlivněny. Virus nejspíše není o moc větší než samotný kanál. K pochopení možné role ivermektinu jako terapeutické léčby pro Covid-19, ve zkratce si projdeme proces nákazy a replikace virového hostitele. Virus přes povrch spike proteinu se dostane do hostitelské buňky buď skrze membránovou fúzi nebo endocytózu. Endocytóza se spojí s cytoplazmatickými lyzozomy a proteázy lyzozomů rozloží povrchové proteiny a odhalí virový genom pro replikaci pomocí hostitelských ribozomů. Některé virové, antigenní proteiny se během procesu uvolní do cytoplazmy.

Ty pak hostitelská buňka může rozložit a strávit nebo, na základě in vitro studií, je pak můžou zachytit proteiny jaderného transportu Importin-alfa a Importin-beta1. Tyto proteiny jaderného transportu pak vedou virový protein skrze jaderné pórovité komplexy neboli anatomické kanály jaderné membrány. Tyto importované proteinové komplexy teoreticky mohou vyvolat produkci cytokinů a chemokinů, které potlačují lokální imunitní odpověď, což viru umožňuje se nekontrolovaně replikovat. Jsou alespoň dva teoretické mechanismy účinku ivermektinu na SARS-CoV-2.

Steven Leher a Peter Rheinstein v roce 2020 použili počítačový model a podařilo se jim ukázat možnou chemickou oblast, kterou by ivermektin mohl přemostit, mezi spike proteinem SARS-CoV-2 a sousedním ACE-2 proteinem hostitele. Tohle přemostění může vyústit v konfirmační změny ve spike glykoproteinu, které by mohly narušit vstup viru do hostitelské buňky a tudíž zabránit replikaci viru.

Autoři své výsledky zveřejnili v časopise In Vivo v říjnu 2020. Yang a spol. v květnu 2020 zveřejnili článek v časopise Antiviral Research, ve kterém popisovali možnou schopnost ivermektinu zablokovat molekulu jaderného transportu Importin-alfa a beta1 a tudíž zabránit jadernému transportu virových proteinů do buňky hostitele, a tím odstranit imunitní potlačení a umožnit plnou imunologickou odpověď hostitele. Obě studie zkoumají ivermektin a SARS-CoV-2 in vitro neboli „mimo tělo“. Podle některých kritiků mají omezenou důležitost pro klinickou účinnost, jelikož

požadované dávky k získání dostatečných lokálních koncentrací léku jsou zakázané jako možná léčba pro lidi.

Některé studie ukazují, že ivermektin může jednoduše být silně protizánětlivý, což může vysvětlit pozorovanou klinickou odpověď. Většina klinických tvrzení o účinnosti, i když působivě dramatická, jsou neoficiální nebo pozorovací. A víme, že „korelace neprokazuje kauzalitu“. Probíhá několik dvojité zaslepených klinických studií, které vyhodnocují účinnost ivermektinu na SARS-CoV-2.

Jedna z těchto studií od Ahmed, et. al. z Bangladéše publikovaná v únoru 2021 v Mezinárodním časopise infekčních onemocnění zjistila, že pětidenní kúra s ivermektinem podávaná včasné u klinicky příznakových pacientů s covidem-19 může zkrátit trvání onemocnění. Jak více studií hlásí svá zjištění, v dalších měsících bychom měli mít jasnější obrázek o roli ivermektinu, jestli nějaké, jako potenciální léčbě pro SARS-CoV-2. Děkuji za sledování a uvidíme se příště.

Překlad: David Formánek a Radek Pech

Zdroj: <https://otevrisvoumysl.cz>

Zdroj: <https://otevrisvoumysl.cz>