

## Preusmeravanje antivirusnog leka ribavirina ka novim terapijskim indikacijama: primer multiple skleroze i neoplastičnih transformacija

Danijela Savić<sup>1</sup>, Irena Lavrnja<sup>1</sup>, Ivana Bjelobaba<sup>1</sup>, Sanja Dacić<sup>2</sup>, Danijela Laketa<sup>2</sup>, Iva Božić<sup>1</sup>, Marija Jakovljević<sup>1</sup>, Nadežda Nedeljković<sup>2</sup>, Ljubisav Rakić<sup>3</sup>, Sanja Peković<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institut za biološka istraživanja "Siniša Stanković", Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija, [danisto@ibiss.bg.ac.rs](mailto:danisto@ibiss.bg.ac.rs)

<sup>2</sup>Univerzitet u Beogradu - Biološki fakultet, Beograd, Srbija

<sup>3</sup>Srpska akademija nauka i umetnosti, Beograd, Srbija

Ribavirin je purinski nukleozidni analog, otkriven pre više decenija i odobren kao lek protiv virusa hepatitisa C. Sa otkrićem direktnih antivirusnih agenasa, nastupila je revolucija u lečenju hepatitisa C, a terapijska uloga ribavirina je marginalizovana. Međutim, ribavirin ima širok spektar dejstva što je otvorilo mogućnost da se ovaj lek preusmeri ka tretmanu drugih oboljenja. Naime, osim što deluje antivirusno (inhibicija virusne RNK polimeraze i izazivanje letalne mutageneze) ribavirin je i inhibitor eukariotskog faktora za inicijaciju translacije e4E, što je zaslužno za njegov anti-tumorski efekat, pokazan u leukemiji i na ćelijama glioma. Njegova druga opšte poznata unutarćelijska meta jeste enzim inozin-5'-monofosfat dehidrogenaza (IMPDH), koji predstavlja ključni faktor u *de novo* sintezi guaninskih nukleotida. Ćelije koje se isključivo na ovaj način snabdevaju purinskim nukleotidima, kao što su aktivirani limfociti i neke proliferišuće ćelije, izuzetno su senzitivne na delovanje ribavirina. Inhibicija IMPDH odgovorna je za imunosupresivno i imunomodulatorno dejstvo ribavirina, pokazano u *in vitro* i *in vivo* modelima neuroinflamacije. Dakle, iako ribavirin gubi centralnu ulogu koju je imao u terapiji infekcije virusom hepatitisa C, njegova multipotentna priroda koja se ogleda u različitim mehanizmima delovanja, predstavlja potencijal za preusmeravanje ka novim terapijskim indikacijama, kao što su kancer ili multipla skleroza.

Zahvalnica: Ovaj rad je finansiran od strane Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije, projekat III41014.