

P8. A ciklodextrinek gátolják a SARS-CoV-2 tüskefehérje ACE2 receptorhoz történő kötődését és felvételét

Kovács Tamás, Kurtán Kitti, Varga Zoltán, Nagy Péter, Panyi György, Zákány Florina

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Biofizikai és Sejtbiológiai Intézet

A SARS-CoV-2 által okozott COVID-19 betegségben az első elfogadott gyógyszer a remdesivir volt, amelyet porként (Veklury® P) vagy koncentrált oldatként (Veklury® S) infúzióban alkalmaznak a klinikumban. Azonos mennyiségű remdesivir mellett mindkét formuláció jelentős mennyiségű (3-6 g) szulfobutiléter-béta-ciklodextrint (SBECD) tartalmaz, melynek vérbeli koncentrációja a mM-os nagyságrendet is elérheti. A SARS-CoV-2 sejtekbe történő tüskefehérje által mediált bejutásának kapui a lipidtutajok, amelyekben a tüskefehérje receptoraként szolgáló ACE2 receptor és a sejtbe jutást segítő TMPRSS2 proteáz dúsul.

A ciklodextrinek koleszterinkivonó képességük révén a tutajok roncsolásával képesek csökkenteni számos fehérje tutajbeli lokalizációját. Azt vizsgáltuk, hogy különböző CD-ek (M β CD, HP β CD, SBECD), remdesivir formulációk (Veklury® P és S) és a sejtek koleszterin töltése hogyan befolyásolja az ACE2 és a TMPRSS2 lipidtutajokkal való asszociációját, továbbá a Wuhan-Hu-1 (WT) és a delta variánsú SARS-CoV-2 tüskefehérje ACE2R-hoz történő kötődését és sejtbe történő felvételét.

Kísérleteinket az ACE2-t és TMPRSS2-t stabilan expresszáló HEK sejteken végeztük. Konfokális mikroszkópiával kimutattuk, hogy különböző ciklodextrinek és remdesivir formulációk terápiásan releváns koncentrációkban alkalmazva szignifikánsan csökkentik az ACE2 és TMPRSS2 lipidtutajokkal és egymással való kolokalizációját, míg a remdesivir önmagában nincs hatással ezekre. Áramlási citometria során a ciklodextrinek és remdesivir formulációk dóziszfüggően csökkentették a fluoreszcensen jelölt WT és delta variánsú tüskefehérje ACE2 kötését, hasonlóan a tüskefehérjék felvételéhez, amelyet konfokális mikroszkópiával kvantifikáltunk.

A ciklodextrinek terápiásan releváns koncentrációban alkalmazva az ACE2, TMPRSS2 és lipidtutajok asszociációjának csökkentése révén gátolják a különböző variánsú SARS-CoV-2 tüskefehérjék ACE2 kötését és felvételét. Kétszeres ciklodextrin tartalma révén a Veklury® S hatékonyabban gátolja a fenti folyamatokat, ami felhívja a figyelmet a ciklodextrinek eddig kiaknázatlan terápiás potenciáljára, valamint a kétféle remdesivir formuláció esetleges *in vivo* hatékonyságbeli különbségeire.

ÚNKP-22-4-II-DE-69, OTKA FK143400, OTKA K138075, OTKA ANN133421, OTKA K132906, OTKA K143071, OTKA SNN139532