Cím

Viroplazin: széles spektrumú antivirális szer, amely egy új szupramolekuláris komplexen keresztül serkenti az endogén hipotiocianit-termelést

Összefoglaló

A vírusrezisztencia növekvő veszélye, valamint az újonnan megjelenő kórokozókra adott gyors válasz iránti igény alternatív antivirális stratégiák kidolgozását teszi szükségessé mind az állatgyógyászatban, mind a humán gyógyászatban.

A Viroplazin egy új szupramolekuláris komplex, amely egy mandelonitril-glikozid izomerből és nátrium-tioszulfátból áll. Ez a molekuláris komplex gazdaszervezet-függő antivirális mechanizmussal rendelkezik azáltal, hogy serkenti az endogén hipotiocianit ($OSCN^-$) termelődését, amely a veleszületett immunrendszer egyik fontos effektormolekulája.

Ez a széles spektrumú antivirális hatás független a vírusok enzimatikus útvonalaitól, és *in vivo* hatékonyságot mutatott több víruscsaládd szemben, beleértve az influenzavírusokat, coronavírusokat, paramyxovírusokat, parvovírusokat, calicivírusokat, norovírusokat és herpeszvírusokat.

Az állatgyógyászati klinikai tapasztalatok és az indikáción túli humán alkalmazásból származó megfigyelések arra utalnak, hogy a készítmény csökkentheti a vírusterhelést és a tünetek súlyosságát anélkül, hogy károsítaná az adaptív immunválaszt.

Ezek az eredmények indokolják, hogy a Viroplazin nagyobb figyelmet kapjon mint a veleszületett immunrendszert aktiváló új terápiás osztály lehetséges képviselője, mind terápiás alkalmazás, mind járványügyi felkészülés szempontjából.

Bevezetés

A hagyományos antivirális készítmények, köztük a neuraminidáz- és polimerázgátlók, vírusspecifikus enzimeket céloznak. Bár hatékonyak lehetnek, alkalmazásukat gyakran korlátozzák a vírusmutációk, a rezisztencia kialakulása, valamint a gyakori vagy súlyos mellékhatások.

A gazdaszervezet immunválaszát moduláló széles spektrumú antivirális szerek ígéretes alternatívát jelenthetnek e korlátok leküzdésére.

A Viroplazin egy szupramolekuláris hibrid, amely egy specifikus mandelonitril-glikozid izomerből – amely a barackmagban található vegyületekhez hasonló – és nátrium-tioszulfátból áll.

Antivirális aktivitása a hipotiocianit ($OSCN^-$) termelődésének serkentésén alapul. Az $OSCN^-$ egy reaktív oxigénvegyület, amelyet a nyálkahártyákban található laktoperoxidáz-rendszer termel.

Az $OSCN^-$ széles körű virucid aktivitást mutat mind burkos, mind burokkal nem rendelkező vírusokkal szemben, ezért ígéretes célpontot jelent az antivirális terápiában.

Anyagok és módszerek

Kémiai szintézis és komplexképződés

A mandelonitril-glikozid – egy cianogén glikozid – és a tioszulfát közötti szupramolekuláris komplexképződés nem kovalens, koordinációs kölcsönhatások révén megy végbe vizes közegben.

A folyamat során a mandelonitril-glikozid nitrilcsoportja protonálódik, és pozitív töltést vesz fel. A negatív töltésű tioszulfátion – amely kéntartalmú kettős kötéssel és hidrofób régióval rendelkezik – elektrosztatikusan koordinálódik a protonált nitrilcsoporthoz.
Ez a szupramolekuláris komplex fokozott stabilitást és enzimatikus hidrolízissel szembeni ellenállást biztosít. Ennek eredményeként toxicitása igen alacsony a nem komplexált glikozidhoz képest, így magasabb koncentrációk mellett is biztonságos terápiás alkalmazást tehet lehetővé.
A szervezetben a Viroplazin-komplexet specifikus enzimrendszerek, például a rodanáz és a laktoperoxidáz metabolizálják. Ennek során tiocianát képződik, amely ezt követően hipotiocianittá oxidálódik.
Ez az enzimrendszer az evolúció korai szakaszában alakult ki, és jelen van a madarakban, valamint valamennyi emlősben.
In vivo antivirális vizsgálatok
A Viroplazint az alábbi kórokozókkal szemben vizsgálták:

- Influenza A/B
- SARS-CoV-2
- Kutya parvovírus
- Macska calicivírus
- Macska rhinotracheitis vírusa
- Sertésinfluenza-vírus (SIV)
- Sertés circovírus 2-es típusa (PCV2)
- Sertések reprodukciós és légzőszervi szindrómájának vírusa (PRRSV)

Állatgyógyászati esetsorozat: 187, vírusfertőzés miatt Viroplazinnal kezelt állat, dokumentált klinikai válaszokkal.
Retrospektív humán értékelés: 43 indikáción túli eset, amelyekben COVID-19, RSV- és Influenza A/B-fertőzések kezelésére alkalmazták.
Eredmények

- A Viroplazin *in vivo* modellekben **6–8-szorosára növelte az $OSCN^-$ szintjét**.
- Dózisfüggő vírusreplikáció-gátlást mutatott Influenza A/B, SARS-CoV-2 és RSV esetén, **2–4 napon belüli antigén-negativizálódással és gyors tünetcsökkenéssel**.
- Az állatgyógyászati esetekben a betegek **82%-ánál 2–5 napon belül megszűntek a tünetek**; rezisztencia kialakulását nem figyelték meg, és a korai stádiumban megkezdett kezelés **100%-os túléléssel** társult.
- A humán megfigyelésekben a COVID-19, RSV és Influenza A/B enyhe és súlyos eseteiben gyors tüneti javulást és víruskiürülést figyeltek meg.

Megbeszélés
A Viroplazin gazdaszervezet-központú hatásmechanizmusa elkerüli a vírusrezisztencia tipikus útvonalait, és a vírusreplikáció közvetlen gátlása mellett megőrzi az adaptív immunrendszer működését.
Ennek következtében az immunrendszer nem kerül kimerülési fázisba.
A kiterjedt klinikai tapasztalatok arra utalnak, hogy a Viroplazin hatékony kiegészítő vagy első vonalbeli terápiaként alkalmazható lehet járványok és pandémiák során, mind állatgyógyászati, mind humán felhasználásban.

Következtetés

A Viroplazin új korszakot képviselhet az antivirális terápiában azáltal, hogy az $OSCN^-$-termelés serkentésével fokozza a szervezet saját nyálkahártya-immunitását.

A különböző fajokból származó biztonságossági és hatékonysági adatok arra utalnak, hogy a készítmény jelentős potenciállal rendelkezhet mind az állatgyógyászati, mind a humán antivirális alkalmazás területén.