

# PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM

Biológiai és Sportbiológiai Doktori Iskola

**Gyógyszerhatóanyagok, újonnan szintetizált vegyületek és  
fragmensek SARS-CoV-2 elleni hatékonyságának vizsgálata *in***

***vitro***

***PhD értekezés***

**Papp Henrietta**

Témavezető:

**Prof. Dr. Jakab Ferenc**

Egyetemi tanár



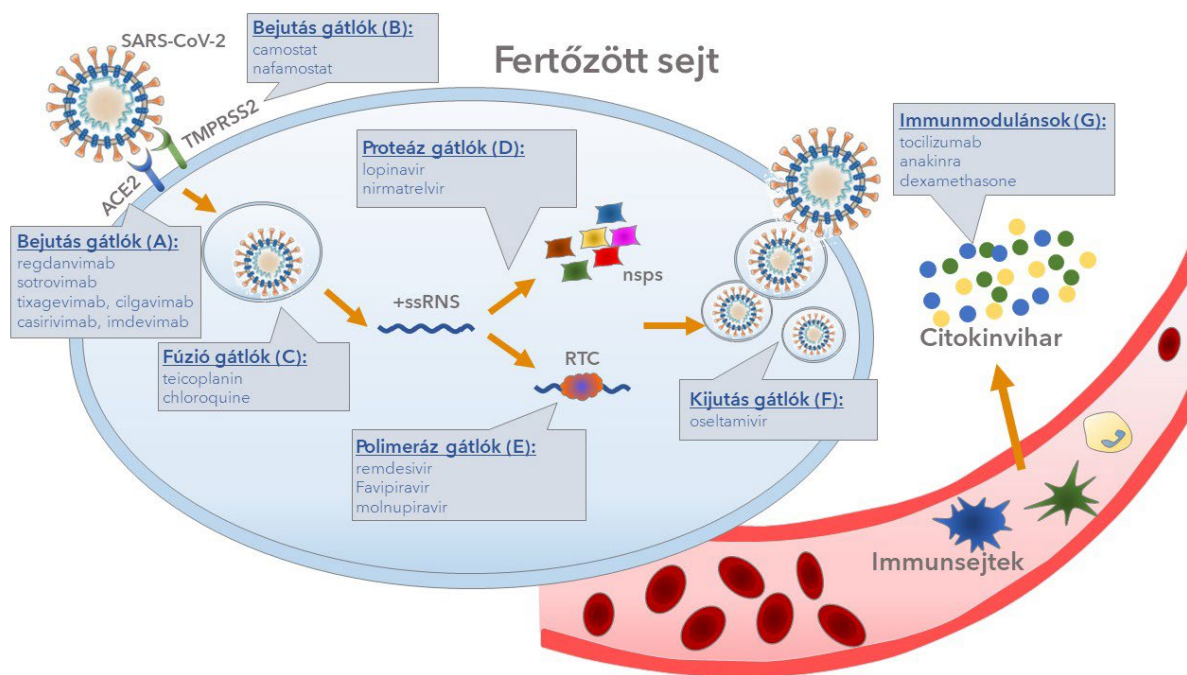
**PÉCS, 2023.**

## 1. IRODALMI BEVEZETŐ

2019 decemberében Vuhanban (Hubei tartomány, Kína) megnövekedett a súlyos tüdőgyulladással járó kórházi kezelések száma. Később bebizonyosodott, hogy a betegek egy újonnan megjelent zoonótikus kórokozóval, a súlyos akut légúti szindróma koronavírus-2-vel (SARS-CoV-2) fertőződtek meg. A SARS-CoV-2 rövid időn belül az egész világon elterjedt, és emberek százait, sőt ezreit fertőzte meg. 2020. március 11-én a WHO világjárványnak nyilvánította a koronavírus-betegség-19-et (COVID-19). A regisztrált pozitív esetek száma percről percre nőtt. Sok beteg került az intenzív osztályra, a halálesetek riasztó méreteket öltöttek <sup>1,2</sup>.

A SARS-CoV-2 körülbelül 30 kb méretű, pozitív, egyszálú, nem szegmentált RNS örökítőanyaggal (+ssRNS) rendelkezik, amely 16 nem strukturális (nsps), számos járulékos és 4 szerkezeti fehérjét (tüske (S), vírus membrán (M), vírus burok (E) és örökítőanyagot körülölelő (N) fehérjék) kódol. A járulékos fehérjék módosíthatják a gazdasejt anyagcseréjét és a veleszületett immunválaszt. Az Nsp-k kulcsfontosságú szerepet töltenek be a vírus sokszorozódásának különböző lépéseiben, például replikációs és transzkripciós komplexeket (RTC) képeznek, kiváltják a különböző kettős membránú hólyagok képződését, GpppA véget generálnak a vírusgenom 5' végén, és ellenőrzik az átírt RNS-t. Az Nsp-k a veleszületett immunválaszok módosításában is fontosak. A strukturális fehérjék beburkolják a vírusgenomot. A replikáció során az E és M fehérjék segítik az új vírusok összeszerelődését. Az N fehérje segíti a vírusgenom kitekerését a gazdasejtbe történő bejutást követően. A vírus felszínén lévő S fehérjék elhelyezkedése egy koronára emlékeztető, innen kapta a *Coronaviridae* víruscsalád a nevét. Az S fehérjének két, funkcionálisan elkülönülő alegysége van. Az egyik a vírus gazdasejthez való kötődéséért (S1), a másik pedig a vírus és a gazdasejt membránjának egyesülését segíti elő (S2). A sejtekbe való bejutáshoz a vírus tüskeproteinjét proteolitikusan hasítani kell a gazda proteázoknak, például a transzmembrán szerin proteáz 2-nek (TMPRSS2), a katepszin L-nek és a furinnak (1. ábra). A konformációs változásokat a vírus és a gazdaszervezet membránjainak egyesülése követi (1. ábra). A gazdasejt sejtplazmájába kijutott vírus RNS ezután először két poliproteinné, a pp1a-ba és a pp1ab-re fordítódik. Ezt a két poliproteint az nsp3 és az nsp5 több nem strukturális fehérjévé hasítja (1. ábra). A felszabaduló nsp-k ezután RTC-t alkotnak, és elősegítik az immunrendszerrel való elrejtőzést. Az Nsp-k különböző membránstruktúrákat is kialakítanak (kettős membrán vezikula, csavart membránok), hogy védő mikrokörnyezetet hozzanak létre a vírusgenom replikációjához és transzkripciójához. Az újonnan létrejött vírus RNS-ek kölcsönhatásba lépnek az N fehérjével.

Ezután az S, M és E fehérjékkel együtt új vírusokat képeznek az endoplazmatikus retikulum és Golgi membrán között lévő rekeszekben. Végül az újonnan összeállított, érett vírusok exocitózis útján távoznak a gazdasejtekből, és megfertőznek más fogékony sejteket (1. ábra). A SARS-CoV-2 fertőzés lehet tünetmentes, enyhe, közepesen súlyos és súlyos. A betegség leggyakrabban 1-14 napos lappangási idő után jelentkezik. A leggyakoribb tünetek közé soroljuk a torokfájást, fáradtságot, lázat, száraz köhögést, fejfájást, valamint a szaglás és az ízelelés zavarait. Hányás és hasmenés is előfordul több esetben. Szöveti elváltozásokat főként SARS-CoV-2-fertőzött beteg tüdejében mutattak ki. Az egyik legsúlyosabb reakció a citokinvihar-szindróma, amelyet a COVID-19 okozta vezető halálokként tartanak számon. A citokinvihar során a különböző szövetek és sejtek túlságosan sok gyulladáscsökkentő citokint termelnek (1. ábra). Ez a többi immunsejtet a gyulladás helyére tereli, ezáltal a gyulladáscsökkentő válasz exponenciális növekedését idézi elő, ami akut légzési distressz szindrómához és több szervi elégtelenséghez vezethet <sup>2-4</sup>.



**1. ábra: Engedélyezett és néhány javasolt COVID-19 elleni gyógyszerhatóanyag és azok célpontjai**

A SARS-CoV-2 elleni vírusellenes szerek főként nem strukturális fehérjéket, például az RNS-függő RNS-polimeráz (RdRp), a fő proteáz (Mpro) és a papain-szerű proteáz (PLpro), valamint a tüske és a gazdafehérjék, például az ACE2, TMPRSS2 és a katepszinek közötti kölcsönhatást célozzák (1. ábra). Már jelenleg számos gyógyszert engedélyeztek a COVID-19 kezelésére. Az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) engedélyezte az Evusheld®

(tixagevimab, cilgavimab), a Regkirona® (regdanvimab), a REGEN-COV® (casirivimab, imdevimab), a Xevudy® (sotrovimab), a Kineret® (anakinra), a RoActemra® (tocilizumab), a Veklury® (remdesivir) és a Paxlovid™ (nirmatrelvir, ritonavir) használatát (1. ábra) <sup>5</sup>. Jelenleg is még számos vizsgálat folyik számos gyógyszer biztonságosságának és hatékonyságának feltérképezésére, különböző betegcsoportok esetén. Azok az immunhiányos emberek, akik nem tudnak megfelelő immunválaszt kialakítani az oltásra, az oltástól való félelem és az újonnan megjelenő vírusvariánsok, az védőoltási kampány sikertelenségéhez vezethetnek. A hosszú-COVID-19 szindróma is veszélyt jelenthet a fertőzött betegekre. Ezért a hatékony terápiák kidolgozása továbbra is rendkívül fontos a COVID-19 megfelelő kezeléséhez.

## 2. CÉLKITŰZÉSEK

A munka fő célja olyan vegyületek felkutatása volt, amelyek hatékonyan gátolják az újonnan megjelent koronavírus, a SARS-CoV-2-t *in vitro*. Célunk az volt, hogy új ismereteket szerezzünk, illetve, hogy tovább bővítsük a SARS-CoV-2 ellen erős antivirális hatással rendelkező vény nélküli vagy vényköteles hatóanyagok, illetve újonnan szintetizált vegyületek listáját. Kutatócsoportunk jól felszerelt laboratóriumokhoz férhetett hozzá, sőt egy legmagasabb biológiai biztonsági szintű laboratóriumban (BSL-4) is dolgozhattunk; így garantált volt a biztonságos munkavégzés a fertőző vírussal. A vírusellenes kutatás megkezdése előtt a SARS-CoV-2 sikeres felsokszorozását és a keletkezett vírusszuspenzió fertőző víruspartikula számának meghatározását kellett elvégeznünk. Ezenkívül egy megbízható antivirális tesztelési rendszert is ki kell alakítanunk. Miután megbizonyosodtunk arról, hogy a hatóanyag tesztelési módszerünk megbízható eredményt adhat, elkezdtünk a vizsgálatainkat a különböző vegyületekkel:

1. Olyan vegyületek tesztelésére összpontosítottunk, amelyekről *in silico* elemzések vagy irodalmi adatok hatékonyak véltek,
2. A már jól ismert farmakológiai profillal rendelkező gyógyszerek is prioritába kerültek a vizsgálatainknál, mivel ezek alkalmazása a COVID-19 kezelésében gyorsabban megvalósulhat,
3. Megvizsgáltuk a megbízhatóságát egy új fragmens-alapú gyógyszerkutatói módszernek,
4. Glikopeptid antibiotikumok különböző újonnan szintetizált származékait is megvizsgáltuk, hogy megállapítsuk, hogy melyek a legmegfelelőbb módosítások az antivirális aktivitás eléréséhez.

### **3. ANYAG ÉS MÓDSZER**

#### **3.1. VÍRUS ÉS SEJTVONALAK**

Kísérleteink során Magyarországon detektált SARS-CoV-2 izolátumot használtunk. A B.1.5 (G) izolátum (GISAID hozzáférési szám: EPI\_ISL\_483637) a D614G mutációt tartalmazza a tüskéjében. Mikoplazma-mentes emlős, letapadó sejteket használtunk a kísérleteinknél, Vero E6-ot (ECACC, UK) és A549 Dual™ hACE2-TMPRSS2 sejteket (InvivoGen, USA), amelyek fokozottan fejezik ki a felszínükön az emberi ACE2 receptort és a TMPRSS2-t. A sejteket 4,5 g/l glükózt, L-glutamint és nátrium-piruvátot (Lonza Group Ltd, Svájc) tartalmazó Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM) táptalajban tartottuk, amelyet 10 %-os (v/v %) hővel inaktivált szérummal (HI FBS) (Gibco, Thermo Fisher Scientific Inc., USA) egészítettünk ki. A HI FBS mellett különböző antimikrobiális szereket adtunk a sejtenyészethez a bakteriális vagy gombás fertőzések elkerülése érdekében (1 % (v/v) penicillin-sztreptomycin (PS) (Lonza Group Ltd, Svájc)), illetve a genetikailag módosított A549 sejtek esetében, 100 µg/ml higromicin (InvivoGen, USA) és 0,5 µg/ml puromicin (InvivoGen, USA), melyek a hACE2 és TMPRSS2 túlzott termelődése céljából kerültek a tápoldatba. Mindkét sejtvonalat sejtenyészető inkubátorban tartottuk 37 °C-on, 5% CO<sub>2</sub> mellett.

#### **3.2. ANTIVIRÁLIS HATÉKONYSÁG MEGHATÁROZÁSA**

Egy nappal a fertőzés előtt a sejteket sejtenyészető lemezre oltottuk. Amikor a sejtek 80%-ban benőtték a lemez alját, bekerültek a Pécsi Tudományegyetem Szentágothai János Kutatóközpontjában található BSL-4 laboratóriumába. A sejteket különböző vegyületekkel kezeltük, olyan koncentrációtartományban, mely nem károsította a sejteket. A vegyületekkel kezelt sejteket egyidejűleg fertőztük a magyar SARS-CoV-2 izolátumunkal (MOI: 0,01). 30 perces, 37 °C-on, 5% CO<sub>2</sub> mellett végzett fertőzést követően a sejtekről eltávolítottuk a vírust tartalmazó tápoldatot és vegyületekkel kiegészített sejtenyészető tápoldattal (DMEM (Lonza Group Ltd, Svájc), 1% PS (Lonza Group Ltd, Svájc). és 2% HI FBS (Gibco, Thermo Fisher Scientific Inc., USA)) inkubáltok azokat tovább. A fertőzést követően, 48 órával később, a vírus által kiváltott citopátiás hatást megvizsgáltuk fénymikroszkóp használatával (Eclipse Ti2-U, Nikon, Japán). Ezután a minták felülúszójából teljes RNS kivonást végeztünk. Ezt követően, a mintákból meghatároztuk az RdRp gén kópiaszámát QX200 Droplet-Digital PCR rendszerrel (Bio-Rad Laboratories, USA). A kapott adatokból IC<sub>50</sub> értéket határoztunk meg, mely azt a koncentrációt jelöli, amelynél a vegyület 50%-os gátlást fejt ki. Az IC<sub>50</sub> meghatározásához GraphPad Prism 8 szoftvert (GraphPad Software, USA) használtunk.

## 4. ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK

Több mint 500 vegyület érkezett a kutatócsoportunkhoz *in vitro* antivirális tesztek elvégzésére. Köztük számos, az állat-, és humán egészségügyben alkalmazott vényköteles vagy vény nélkül kapható gyógyszer, újonnan szintetizált szintetikus, félszintetikus és természetes vegyületek is helyet kaptak nagy számmal. Ezenkívül olyan vegyületeket is vizsgáltunk, melyek, mint építőegységek lehetnek az alapvegyületek módosítására.

### 4.1. RUKAPARIB *IN VITRO* AKADÁLYOZZA A SARS-COV-2 SOKSZOROZÓDÁSÁT

A rukaparib (Rubraca®) egy FDA/EMA által engedélyezett poli-(ADP-ribóz) polimeráz (PARP) inhibitor, melyet jelenleg daganatellenes terápiákban használnak <sup>6</sup>. Bebizonyítottuk, hogy gátolja a SARS-CoV-2 sokszorozódását Vero E6 sejtekben. Legjobb tudomásunk szerint erről a megfigyelésről mi számoltunk be először. Méréseink azt mutatták, hogy 40  $\mu\text{M}$  alatt a rukaparib nem toxikus a sejtekre,  $\text{CC}_{50}$  értéke 64,8  $\mu\text{M}$  volt. A rukaparib nem károsító koncentrációjának meghatározása után megvizsgáltuk a SARS-CoV-2 elleni hatását. A rukaparib  $\text{IC}_{50}$  értéke 27,5  $\mu\text{M}$  volt, ami  $\sim 8,7$  mg/l-nek felel meg. Az egészségügyben jelenleg alkalmazott dozírozás mellett (600 mg naponta kétszer), a rukaparib nem éri el a 8,7 mg/l-t a humán szérumban<sup>7</sup>. Feltételezhetően a jelenleg alkalmazott dozírozással és a bejuttatási móddal közvetlen vírusellenes hatás nem lenne elérhető. A rukaparib *in vitro* antivirális aktivitásának további tanulmányozása érdekében aktivitását A549 Dual™ hACE2-TMPRSS2 sejtekben is teszteltük. A sejtek, kezelést követő életképességi vizsgálatai rámutattak arra, hogy a humán ACE2-t és TMPRSS2-t túltermelő A549 sejtek érzékenyebbek a rukaparibra, mint a Vero E6 sejtek. A rukaparib 10  $\mu\text{M}$  feletti koncentrációban már toxikusnak bizonyult. Tíz  $\mu\text{M}$  rukaparib viszont nem gátolta a SARS-CoV-2 replikációt A549 Dual™ hACE2-TMPRSS2 sejtekben. További vizsgálatok szükségesek lennének ahhoz, hogy a rukaparib javasolható legyen, mint közvetlen vírusgátló gyógyszer a SARS-CoV-2 esetében. Több sejttes modellt kellene alkalmazni, továbbá aeroszolos formulázás vagy kombinációs vizsgálatok elvégzése ajánlatos lenne.

### 4.2. AZELASZTIN HIDROKLORID GÁTOLJA A SARS-COV-2 *IN VITRO* SOKSZOROZÓDÁSÁT

Egy sejtszignalizációs útvonalakat vizsgáló számítógépes megközelítés vezetett az azelasztin-HCl lehetséges polifarmakológiai tulajdonságainak felfedezéséhez. A vény nélkül kapható azelastine HCl tartalmú orrspray és szemcsepp a szénanátha és az allergiás tünetek (például

orrduugulás vagy orrfolyás, viszketés, tüsszögés, orrcseppek) kezelésére szolgál. A sejtek életképességének vizsgálata kimutatta, hogy 25 µM azelasztin HCl nem okoz károsodást a Vero E6 metabolizmusában és morfológiai változások sem voltak detektálhatóak. Két különböző megközelítést alkalmaztunk a SARS-CoV-2 elleni azelasztin-HCl aktivitás mérésére; egyidejű kezelés és fertőzés, illetve terápiás. Abban az esetben, amikor az sejtek egyidejűleg voltak kezelve azelasztin-HCl-al és fertőzve, 2,2 µM IC<sub>50</sub>-értéket kaptunk. Emellett megvizsgáltuk az antivirális aktivitást abban az esetben is, ha a sejteket csak a kezdeti fertőzés után kezeltük (terápiás beállítás). Az azelasztin-HCl vírusellenes hatást fejtett ki, bár valamennyire kevésbé volt hatékony; az IC<sub>50</sub>-érték 6,5 µM volt. Ezek a SARS-CoV-2 gátló koncentrációk alacsonyabbak voltak, mint a kereskedelemben kapható azelasztin-HCl-tartalmú gyógyszerekben található koncentrációk. A kereskedelemben kapható orrspray 3,6 mM és 2,5 mM azelasztin-HCl-t tartalmaz (0,15 % és 0,1 % orrspray). Ígéretes eredményeink az Innsbrucki Egyetem kutatóinak eredményeivel együtt egy II-es fázisú klinikai vizsgálat (CARVIN) kiindulópontját is jelentették <sup>8</sup>.

#### **4.3. METILÉNKÉK *IN VITRO* GÁTOLJA A SARS-COV-2 SOKSZOROZÓDÁSÁT**

A metilénkéket methemoglobinémia kezelésére, idős betegek húgyúti fertőzéseinek megelőzésére és intraoperatív vizualizációra használják. Ezenkívül a metilénké és a fényel aktivált metilénké inaktíválhatja például a hepatitis C vírust, a nyugat-nílusi vírust, a humán immunhiány vírus 1-et, a herpes simplex vírust, humán parvovírus B19-et és a majomvírus 40-et. Emiatt transzfúzió előtt vérkészítmények kezelésére is használják. A metilénké erősen gátolta a fehérje-fehérje kölcsönhatást a humán ACE2 és a SARS-CoV-2 tüskefehérje receptorkötő doménje között egy ELISA vizsgálatban<sup>9</sup>. Célunk volt a megfigyelt gátló potenciál megerősítése, fertőző SARS-CoV-2 alkalmazásával. Vizsgálataink kimutatták, hogy a metilénké hatékonyan blokkolja (IC<sub>50</sub> 1,70 µM) a SARS-CoV-2 (B.1.5) sokszorozódását Vero E6 sejtekben. Munkánk alapján a metilénké alkalmazható lehetne a COVID-19 kezelésére. Az alacsony jövedelmű országokban is előnyösebb lenne, mivel a metilénké viszonylag olcsó gyógyszer.

#### **4.4. FRAGMENTEK ALAPÚ GYÓGYSZERKUTATÁS SORÁN TALÁLT BIZONYOS**

##### **FRAGMENTEK *IN VITRO* SARS-COV-2 GÁTLO AKTIVITÁSSAL**

##### **RENDELKEZNEK**

Bajusz és munkatársai kifejlesztettek egy új algoritmust (SpotXplorer), hogy azonosítsák az Achilles-sarkát a betegséget okozó fehérjéknek. Az emlősejteken és a kórokozókön fontos

támadáspontok (ún. hotspotok) találhatóak. A SpotXplorer technológia felhasználásával kis molekulákból olyan fragmens-könyvtárakat hoztak létre, amelyek lefedték a SARS-CoV-2 fő proteázának és az nsp3 makrodoménjének farmakoforjait. A farmakoforok szterikus és elektronikus jellemzők, amelyek elengedhetetlenek a biológiai célpont (például enzim, receptor) és ligandumai közötti molekuláris kölcsönhatások kialakulásához, melyek egy specifikus biológiai válasz kiváltását vagy gátlását eredményezik. Az azonosított kis molekulákat *in vitro* teszteltük a SARS-CoV-2 ellen. A SpotXplorer fragmenskönyvtár átvizsgálása egy fragmenst eredményezett a 3CLpro ellen és öt találatot az nsp3 makrodomén ellen. Három fragmens blokkolta a SARS-CoV-2 (B.1.5) sokszorozódását *in vitro* magas mikromoláris koncentrációk mellett. A 3CLpro kötő aril-piperazin fragmens  $EC_{50}$  értéke 304  $\mu\text{M}$  volt. Az nsp3 makrodomén inhibitorok találatai közül kettő bizonyult hatékonynak,  $EC_{50}$  értékeik 135,8  $\mu\text{M}$  és 242,3  $\mu\text{M}$  volt. Ez a két erős fragmens az nsp3 makrodomén és természetes liganduma, az ADP-ribóz közötti kölcsönhatást utánozza. Vizsgálatok alapján a makrodomén adenzin-kötő zsebébe ágyazódnak be. A két fragmens az ADP-ribóz adenin-proximális ribóz helyeivel fedik egymást, és a disztális ribóz hely felé további lehetőségeket kínálnak más vegyületek beépülésére. Ezen fragmensek további optimalizálása lehetővé tenné nagyon specifikus vírusellenes szerek előállítását.

#### **4.5. GLIKOPEPTID ANTIBIOTIKUM-SZÁRMAZÉKOK KÉPESEK GÁTOLNI A SARS-COV-2 *IN VITRO* SOKSZOROZÓDÁSÁT**

Gram-pozitív bakteriális fertőzések kezelésére glikopeptid antibiotikumokat, például teikoplanint, dalbavancint, oritavancint, vankomicint és telavancint is alkalmazhatnak a klinikumban. Számos tanulmány kimutatta, hogy a glikopeptid antibiotikumok és származékaik vírusellenes hatással bírnak a vírusok széles skálája ellen<sup>10</sup>. Különböző glikopeptid antibiotikum származékokat is teszteltünk, amelyeket Prof. Borbás Anikó csoportja állított elő. A teikoplanin pszeudo-aglikon, a risztocetin-aglikon és az apocaroteoidokkal konjugált teikoplanin hasonló vírusellenes hatást mutatott Vero E6 sejtekben. A SARS-CoV-2 elleni legerősebb antivirális aktivitást a teikoplanin bixin konjugátuma fejtette ki ( $IC_{50}$  1,8  $\mu\text{M}$ ). Eredményeink azt mutatták, hogy a lipofil csoportok előnyösek a glikopeptid-származékok vírusellenes hatásának eléréséhez. Érdekes módon két apokarotinoid, a bixin és a  $\beta$ -apo-8'-karotinsav is gátolta a SARS-CoV-2 sokszorozódását *in vitro*. A bixin és a  $\beta$ -apo-8'-karotinsav  $IC_{50}$  értéke 5,9 és 15  $\mu\text{M}$  volt. A bixin és a  $\beta$ -apo-8'-karotinsav etil-észtere engedélyezett, széles körben használt, olcsó, biztonságos, természetes eredetű vegyületek (sárga/narancs pigmentek), melyeket élelmiszer-adalékanyagként használnak. Glikopeptid antibiotikumok különféle



származékaival végzett további tanulmányok előnyösek lennének a megfelelő antimikrobiális terápiák során alkalmazható gyógyszerhatóanyagok kifejlesztéséhez.

## 5. IRODALOMJEGYZÉK

1. Koelle, K., Martin, M. A., Antia, R., Lopman, B. & Dean, N. E. The changing epidemiology of SARS-CoV-2. *Science* (1979) 375, 1116–1121 (2022).
2. Hu, B., Guo, H., Zhou, P. & Shi, Z. L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature Reviews Microbiology* 2020 19:3 19, 141–154 (2020).
3. Kung, Y.-A. et al. Molecular Virology of SARS-CoV-2 and Related Coronaviruses. *Microbiology and Molecular Biology Reviews* (2022) doi:10.1128/MMBR.00026-21.
4. V'kovski, P., Kratzel, A., Steiner, S., Stalder, H. & Thiel, V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nature Reviews Microbiology* 2020 19:3 19, 155–170 (2020).
5. COVID-19 treatments | European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/covid-19-treatments>.
6. Curtin, N. et al. Repositioning PARP inhibitors for SARS-CoV-2 infection(COVID-19); a new multi-pronged therapy for acute respiratory distress syndrome? *Br J Pharmacol* 177, 3635–3645 (2020).
7. Shapiro, G. I. et al. Pharmacokinetic Study of Rucaparib in Patients With Advanced Solid Tumors. *Clin Pharmacol Drug Dev* 8, 107–118 (2019).
8. Klussmann, J. P. et al. Early intervention with azelastine nasal spray may reduce viral load in SARS-CoV-2 infected patients. *Scientific Reports* 2023 13:1 13, 1–12 (2023).
9. Bojadzic, D., Alcazar, O. & Buchwald, P. Methylene Blue Inhibits the SARS-CoV-2 Spike–ACE2 Protein-Protein Interaction—a Mechanism that can Contribute to its Antiviral Activity Against COVID-19. *Front Pharmacol* 11, 2255 (2021).
10. Acharya, Y., Bhattacharyya, S., Dhanda, G. & Haldar, J. Emerging Roles of Glycopeptide Antibiotics: Moving beyond Gram-Positive Bacteria. *ACS Infect Dis* 8, 1–28 (2022).

## 6. PUBLIKÁCIÓS JEGYZÉK

### 6.1. AZ ELJÁRÁS TÉMAKÖRÉBEN KÉSZÜLT PUBLIKÁCIÓK

**Papp, H.,** Lanszki, Zs., Keserű, G.M., Jakab, F. Favipiravir for the treatment of COVID-19 in elderly patients—what do we know after 2 years of COVID-19? *GeroScience* 2022. <https://doi.org/10.1007/s11357-022-00582-8>

**Papp, H.;** Bóvári-Biri, J.; Bánfai, K.; Juhász, P.; Mahdi, M.; Russo, L.C.; Bajusz, D.; Sipos, A.; Petri, L.; Kemény, Á.; et al. Rucaparib blocks SARS-CoV-2 virus binding to cells and interleukin-6 release in a model of COVID-19. medRxiv 2022., 2022.06.30.22277079, doi:10.1101/2022.06.30.22277079.

Berezki, I.; **Papp, H.;** Kuczmog, A.; Madai, M.; Nagy, V.; Agócs, A.; Batta, G.; Milánkovits, M.; Ostorházi, E.; Mitrović, A.; et al. Natural Apocarotenoids and Their Synthetic Glycopeptide Conjugates Inhibit SARS-CoV-2 Replication. Pharm. 2021., Vol. 14, Page 1111 2021, 14, 1111, doi:10.3390/PH14111111.

Konrat, R., **Papp, H.;** Kimpel, J., Rössler, A., Szijártó, V., Nagy, G., Madai, M., Zeghib, S., Kuczmog, A., Lanszki, Z., Gesell, T., Helyes, Z., Kemenesi, G., Jakab, F., Nagy, E. The Anti-Histamine Azelastine, Identified by Computational Drug Repurposing, Inhibits Infection by Major Variants of SARS-CoV-2 in Cell Cultures and Reconstituted Human Nasal Tissue. Frontiers in Pharmacology, 2022., <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2022.861295>

Chuang, S.T.; **Papp, H.;** Kuczmog, A.; Eells, R.; Condor Capcha, J.M.; Shehadeh, L.A.; Jakab, F.; Buchwald, P. Methylene Blue Is a Nonspecific Protein–Pro Interaction Inhibitor with Potential for Repurposing as an Antiviral for COVID-19. Pharmaceuticals 2022., 15, 621, doi:10.3390/PH15050621/S1.

Berezki, I.; Vimberg, V.; Lőrincz, E.; **Papp, H.;** Nagy, L.; Kéki, S.; Batta, G.; Mitrović, A.; Kos, J.; Zsigmond, Á.; et al. Semisynthetic teicoplanin derivatives with dual antimicrobial activity against SARS-CoV-2 and multiresistant bacteria. Sci. Reports 2022., 121 2022, 12, 1–15, doi:10.1038/s41598-022-20182-y.

Bajusz, D.; Wade, W.S.; Satała, G.; Bojarski, A.J.; Ilaš, J.; Ebner, J.; Grebien, F.; **Papp, H.;** Jakab, F.; Douangamath, A.; et al. Exploring protein hotspots by optimized fragment pharmacophores. Nat. Commun. 2021., 121 2021, 12, 1–10, doi:10.1038/s41467-021-23443-y.

Jakab, F., Kemenesi, G., Lanszki, Zs., **Papp, H.** A “járványok korának” hajnalán. A SARS-2 koronavírus-világjárvány kialakulása, előzményei és hosszú távú tapasztalatai In: Czeferner, D., Fedeles, T. (szerk.): DÖGVÉSZKALAUZ Járványok és gyógyításuk története az ókortól napjainkig 2021, Kronosz Könyvkiadó, Pécs-Budapest, 211-226.

## **6.2. AZ ELJÁRÁS TÉMAKÖRÉBEN KÉSZÜLT KONFERENCIA-ÖSSZEFOGLALÓK**

**Papp, H.**; Bereczki, I.; Kuczmog, A.; Madai, M.; Nagy, V.; Agócs, A.; Batta, G.; Mitrović, A.; et al. Anti- SARS-CoV-2 activity of natural apocarotenoids and their synthetic glycopeptide conjugates *Intelligens szakosodás stratégiai megvalósítása a Pécsi Tudományegyetemen* 2022. Március 21-23., Online konferencia

**Papp, H.**; Faisal, M.; Russo, L. C.; Tőzsér, J.; Hoch, N.; Juhász, P.; Bohus, P.; Méhes, G.; Lanszki, Zs.; Kuczmog, A.; Madai, M.; Curtin, N. J.; Helyes, Zs.; Jakab, F.; Bai, P. Unravelling the mode of action against the SARS-CoV-2 of an EMA/FDA approved anti-cancer drug *Viruses 2022- At the Leading Edge of Virology Research* 05- 2022. Április 5-8., Online konferencia

**Papp, H.**; Kuczmog, A.; Madai, M.; **Jakab, F.** Szintetikus és félszintetikus vegyületek SARS-CoV-2 elleni antivirális hatásának in vitro vizsgálatai a Virologiai Nemzeti Laboratóriumban *A Magyar Mikrobiológiai Társaság 2022. évi Nagygyűlése és a XV. Fermentációs Kollokvium* 2022. Október 12-14., Kecskemét, Magyarország

**Bereczki, I.**; **Papp, H.**; Nagy, V.; Agócs, A.; Jakab, F.; Herczegh, P.; Borbás, A. Natural apocarotenoids and their semisynthetic glycopeptide conjugates against SARS-CoV-2 *9th BBBB International Conference on Pharmaceutical Sciences* 15-17. September 2022. Szeptember 15-17., Ljubljana, Szlovénia