

COVID-19: KLOOROKVIN, CINK ÉS KVERCETIN

Szerző: Peter D'Adamo

<https://dadamo.com/dangerous/2020/04/07/covid-19-chloroquine-zinc-and-quercetin/>

A **klorokvin** egy maláriaellenes gyógyszer, amelyet először 1934-ben fedeztek fel. Még mindig használják a malária kezelésére, bár a maláriát okozó organizmusok leggyakoribb fajtái már régen rezisztensek vele szemben. A hidroxiklorokvinnak (Plaquenil) is van maláriaellenes hatása, bár sokkal inkább használják bizonyos autoimmun rendellenességek, köztük a reumatoid artritist és a szisztémás lupus erythematosus (LSE) kezelésére. Strukturálisan mindkét gyógyszer a kininhez, a híres „jezsuita kéreghez” (*Chinchona* spp.) kapcsolódik, amely a malária első hatásos kezelése volt (és ez az a kémiai anyag, amely a tonik egyedülálló ízét adja). A két gyógyszer már régóta nem áll szabadalmi oltalom alatt, így generikus változataik széles körben hozzáférhetőek. A helytől függően egy átlagos, egy hónapig tartó hidroxiklorokvinnal történő kezelés egy havi költsége a fejlődő világban körülbelül US \$ 4,65 körül van. Mindkét gyógyszer fenn van az Egészségügyi Világszervezet Alapvető Gyógyszerek listáján.

Minden kinin-analóg gyógyszer esetén fennáll a mellékhatások lehetősége. Néhány ezek közül enyhe (hasmenés, hányinger, fülzúgás), míg mások egészen súlyosak is lehetnek (a retina gyulladása, vérszegénység, szív instabilitás). A klorokvin és a hidroxiklorokvin leginkább a tüdőben gyűlik össze, ami segít növelni potenciálját kisebb adagok esetén is. Azonban a kockázat egy része a miatt áll fenn, hogy a gyógyszer inkább a melanint tartalmazó sejtekben gyűlik össze, ami magában foglalja a bőr- és szemsejteket. Fennáll a szemkárosodás veszélye nagy dózis esetén vagy akkor, ha használatát kiterjesztjük a malária vagy az autoimmun betegség kezelésére. Szívproblémákkal rendelkező embereknél még inkább fennáll a káros szívreakciók kockázata. Jelentős kockázata van annak, hogy kölcsönhatások lépnek fel más gyógyszerekkel, ha egy időben veszik/adják be őket. E miatt, mind a klorokvin, mind pedig a hidroxiklorokvin csak receptre kapható.

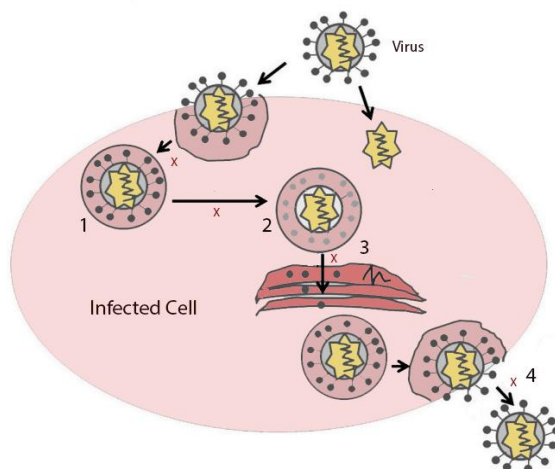
A klorokvinnak és a hidroxiklorokvinnak mint vírusellenes szereknek kiterjedt kutatási bázisa van. Ezek a gyógyszerek két ismert mechanizmuson keresztül fejtik ki antivirális hatásukat

I. mechanizmus: endoszóma lúgosító

A vírus bejutásának folyamata során a vírus genomja átjut a gazdasejt membránján és a vírus genom ezt követően felszabadul a gazdasejt testében (citoplazma). A burkolt vírusok, mint amilyen a SARS-CoV-2 is, genomjaik szállítását a gazdasejt citoplazmájába úgy hajtják végre, hogy hozzákötődnek a fogékony sejtek külső membránján lévő felszíni molekulákhoz és egybeolvasztják külső burkolatukat a gazdasejt membránjával. Ez ahhoz vezet, hogy a vírus buborék-szerű (vezikulum) zárványokba internalizálódik, amelyek **endoszómaként** ismertek.

Ahhoz, hogy elkezdődjön a replikáció, a vírusnak szüksége van arra, hogy az endoszóma pH értéke alacsony (savas) legyen. Mindkét gyógyszer gyenge bázisú (lúgos pH) és gyorsan bejut az endoszómába, ahol megemelik a pH-t egy olyan pontig, ahol a vírus replikációja már nem

tud végbemenni. A vírus ezért nem képes kibocsátani genetikai anyagát a sejtbe és replikálódni.



A vírusfertőzés gátlása a klorokvin analógok révén a pH növelésével. Lépések: 1. Endoszóma létrejötte; 2. Fúzió; 3. Poszt-transzlációs modifikáció; 4. A vírus elveszti a burkolatát. Az „X” jelek mutatják a folyamatban azt, ahol a klorokvin/hidroxiklorokvin kifejti vírusblokkoló hatását. (egyszerűsített ábra, Al-Bari-tól, 2017).

II. mechanizmus: Cink transzporter

Az ásványi cink szerepet játszik számos különböző celluláris folyamatban és kulcsfontosságúnak bizonyult a megfelelő fehérje hajtásban, számos celluláris enzim aktivitásában és a legtöbb genetikai transzkripció faktorban. Olyan oldatokban, mint amilyen a víz, a cink ionos formában létezik (Zn^{2+}) létezik, ahol két elektronját elveszítve képez Zn^{2+} iont. Ez az ionok felőli szempont az, ami a cinket vírusellenes aspektusból olyan érdekessé teszi.

Ironikus, hogy bár a cink sokféle döntő fontosságú funkciót lát el, a sejt nem igazán érdekelt abban, hogy magas szintekben halmozza fel.

A szabad Zn^{2+} intracelluláris koncentrációját a **metallotioneinek** viszonylag alacsony szinten tartják, amelyek kis molekulák, amelyek olyan fémeket kötnék meg, mint a cink, a réz és más nehézfémek. A sejt agresszíven gátolja a Zn^{2+} -t, mivel megemelkedett koncentrációknál egy intracelluláris jelátvivő molekulaként működhet és beindíthatja a sejt öngyilkosságát (apoptózis), sőt még a fehérje szintézist is blokkolhatja. Ha ez nem lenne elég visszatartó erejű, maga a sejtmembrán is hajlamos arra, hogy megakadályozza a cink ionok kötődését, nagyjából ugyanúgy, mint ahogyan két mágnes taszítja egymást, amikor ugyanazokat a pólusokat közel visszük egymáshoz.

A cink kifejezetten vírusellenes ásványi anyag. A magas intracelluláris koncentrációk gátolják az olyan RNS típusú vírusok replikációját, mint a SARS-CoV-2. A cink az **RNS-függő RNS polimeráz (RdRp)** blokkolásával éri el ezt, ami a vírusok multiprotein replikációs és

transzkripció komplexének fő enzime, és ami döntő fontosságú a virális RNS másolása szempontjából.

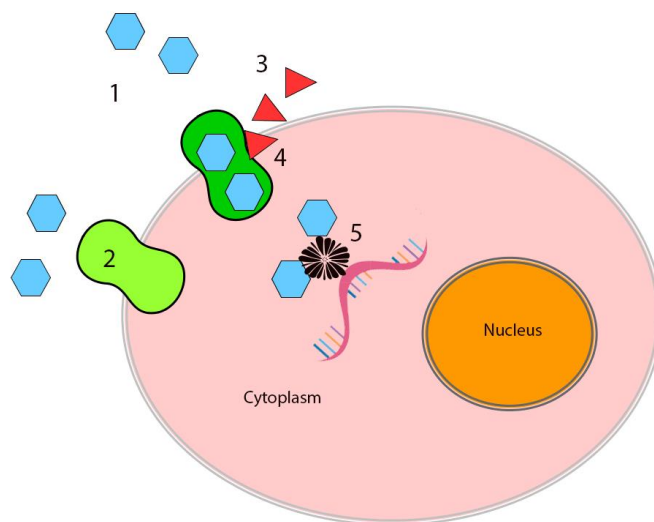
És ez itt a megoldásra váró kérdés. Magas koncentrációkban a cink blokkolhatja a koronavírus reprodukcióját, de a sejt általában nem hajlamos tolerálni a magas cink szinteket az egyéb hatásai miatti aggályok miatt.

Juttassunk be a cink ionofórokat.

Szerencsére, vannak olyan molekulák, amelyek elősegíthetik és fokozhatják a cink bejutását a sejtbe. Ezek **cink ionoforokként** ismertek és itt van az eredmény: az endoszóma PH-ra gyakorolt hatásai mellett a klorokvinről azt is kimutatták, hogy cink ionofór.

De ezzel még nincs vége a történetnek. A klorokvin mellett a kvercetin (bioflavonoid) és az epigallokatekin-gallát (zöld tea polifenol) gyógy tápanyagok szintén cink ionofórok. A kvercetin+cinket vírusellenesként tesztelték humán klinikai kísérletekben a Covid-19 kezelésére. A kombináció már átesett állatkísérleteken az Ebolával és a SARS-CoV1-gyel szemben történő alkalmazásra, és az FDA jóváhagyta humán klinikai kísérletekre. A tervek már készülöben vannak egy nagyléptékű kísérletre Kínában Covid-19-es betegek számára.

Úgy tűnik, hogy az ivermektin parazitaellenes gyógyszernek, és az antioxidáns rezveratrolnak is van ionofór aktivitása.



Hogyan működnek a cink ionofórok? 1. A cink ionok (kék hatszögek) a sejten kívül, oldott formában vannak jelen. 2. A sejt membránja és kötő molekulái korlátozzák a azon képességét, hogy speciális nyílásokon keresztül be tudjon hatolni a sejt citoplazmába (világoszöld alakzatok). 3. A cink ionofór (piros háromszög) aktiválja a nyílást (sötétzöld alakzat, hogy a cink be tudjon lépni a sejtbe. 4. Amikor már a sejtben van, a cink képes blokkolni az RNS-függő RNS polimeráz enzimet (fekete alakzat), ami kikapcsolja a vírus replikációját.

A cink bejutása a sejtbe nyilvánvalóan függ attól, hogy megfelelő-e cink szint a sejten kívül. Legtöbbünkénél ez nem probléma. Azonban a cink felszívódás egyénenként változik. Az olyan fiziológiai stresszorok, mint a fertőzés és a gyulladás általában meglehetősen gyorsan kiürítik a cinket. Szerencsére, a legtöbb kórház, amely tapasztalat alapján előírja a klorokvint az aktív Covid-19-re, cinkkel történő táplálék-kiegészítést is végez.