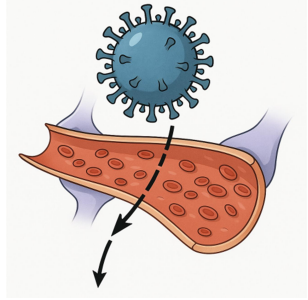


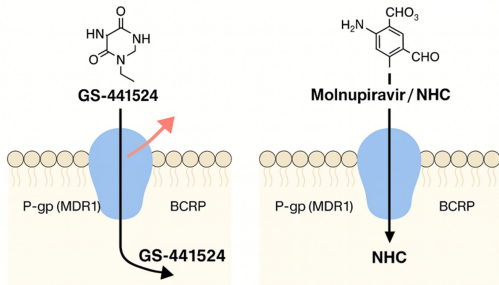
FIPV'nin Nörolojik Formunda Molnupiravir'in Antiviral Etkinliği



Feline coronavirus (FCoV), özellikle FIPV formuna mutasyon geçirdiğinde, santral sinir sisteminde (SSS) replikasyon yapabilmektedir (Pedersen, 2014a; Rissi, 2018). Bu süreçte virüs, monosit-makrofaj kökenli hücreleri enfekte eder ve bunlar aracılığıyla beyin dokusuna ulaşır (Dewerchin et al. 2005). Özellikle meninksler, beyin sapı ve optik sinir çevresinde belirgin vaskülit, ödem ve pirogranüloamatöz inflamasyon gelişir (Mesquita et al., 2016; Rissi, 2018; Tasker et al., 2023). Bu lezyonlar sonucunda nöronal iletim bozulur; klinik olarak ataksi, nistagmus, körlük ve davranış değişiklikleri gözlenir (Foley et al., 1998; Rissi, 2018). FCoV genellikle kan-beyin bariyerini sınırlı oranda geçebilse de, FIPV formunda inflamasyon aracılığıyla bariyer geçirgenliği artar ve virüsün replikasyonu kolaylaşır (Pedersen, 2014b; Dickinson, 2020).

Chang et al. (2023) tarafından yapılan mikrodializ temelli farmakokinetik çalışmada, sıçanlara intravenöz 100 mg/kg dozda molnupiravir uygulanmasının ardından hem molnupiravir hem de aktif metaboliti β -D-N4-hidroksisitin (NHC)'nin beyin dokusunda saptandığı bildirilmiştir. İlacın sistemik dolaşımda hızla NHC'ye dönüştüğü, NHC'nin 20–40 dakika içinde beyin dokusuna ulaştığı ve beyin/kandaki dağılım oranının (AUC_{brain}/AUC_{blood}) yaklaşık %0,8 olduğu saptanmıştır.

Molnupiravir'in beyin dokusuna geçiş oranı, sistemik dolaşımdaki toplam maruziyetin yaklaşık %0,8'i düzeyindedir. Bu oran, ilacın uygulanan dozun küçük bir kısmının beyin dokusuna geçtiğini ancak bu geçişin antiviral etki oluşturabilecek düzeyde anlamlı olduğunu ortaya koymaktadır. Nitekim NHC'nin beyin dokusundaki en yüksek konsantrasyonu ($C_{max} \approx 0,7 \mu\text{g/mL}$), koronavirüslerde bildirilen etkin doz aralığının (IC_{50} : 0,08–0,3 μM) üzerinde bulunmuştur; bu da ilacın merkezi sinir sistemi düzeyinde terapötik etki potansiyeline sahip olduğunu düşündürmektedir (Chang et al., 2023).



Kan-beyin bariyeri (BBB) endotelial hücrelerinin apikal yüzeyinde yer alan ATP-bağımlı effluks pompaları — başta P-gp (MDR1, ABCB1) ve BCRP (ABCG2) — birçok farmasötik bileşiğin ve ilacın endotelial hücreye girdikten sonra ATP hidrolizi ile yeniden lümeneye taşınmasını sağlar ve böylece intrabariyer konsantrasyonunu düşürür (Begley, 2004; Abbott et al., 2010). Bu pompalar, özellikle de nükleozid analoglarının, beyin dokusuna geçişini sınırlandırır (Wang et al., 2022).

Molnupiravir ve aktif metaboliti NHC effluks taşıyıcılarının substratı değildir; bu özellik, ilacın merkezi sinir sistemi ve diğer doku bariyerlerini daha etkin şekilde aşabilmesine olanak tanır. Chang et al. (2023) çalışmasının bulguları P-gp (MDR1) ve BCRP inhibitörlerinin uygulanmasının NHC'nin beyin/plazma oranını anlamlı şekilde değiştirmedikçe göstermiştir. Bu, NHC'nin effluks taşıyıcılarının substratı olmadığını veya bu pompalar tarafından anlamlı düzeyde dışa atılmadığını göstermektedir. Avrupa İlaç Ajansı'nın (EMA) değerlendirme raporuna göre de molnupiravir effluks bağımlı kısıtlamaya uğramadan hücre içi düzeyde yüksek biyoyararlanım gösterebilmektedir (EMA, 2022).

Buna karşın, GS-441524'nin kan-beyin bariyeri gibi effluks pompalarının (örneğin P-gp, BCRP) yoğun olarak bulunduğu bölgelerde bu pompaların substratı olduğu gösterilmiştir (Wang et al., 2022). P-gp aşırı ekspresyonu, GS-441524'nin hücre içi nükleotid trifosfat düzeylerini düşürür (Vangeel et al., 2021; Wang et al., 2022). Bu, antiviral etkinin azalmasına neden olur (Liu et al., 2018) ancak bu bir konak hücre direnci, viral direnç değildir (Vangeel et al., 2021). Benzer mekanizma, kemoterapi ilaçlarında da MDR1 aracılı çoklu ilaç direnci (MDR) olarak bilinir (Sharma et al., 2022). Bu durum, GS-441524'nin bu bariyerlerde yeterli doku konsantrasyonuna ulaşmasını sınırlandırabilir (Wang et al., 2022).

Kaynakça

- Abbott, N. J., Patabendige, A. A., Dolman, D. E., Yusof, S. R., & Begley, D. J. (2010). Structure and function of the blood–brain barrier. *Neurobiology of Disease*, 37(1), 13–25.
- Begley, D. J. (2004). ABC transporters and the blood–brain barrier. *Current Pharmaceutical Design*, 10(12), 1295–1312.
- Chang, C.-H., Peng, W.-Y., Lee, W.-H., Yang, L., Lin, T.-Y., Yang, M.-H., & Tsai, T.-H. (2023). Transporter modulation of molnupiravir and its metabolite β -D-N4-hydroxycytidine across the blood–brain barrier in a rat. *Communications Medicine*, 3(1), 383.
- Dewerchin, H.L., Cornelissen, E., & Nauwincx, H.J. (2005). Replication of feline coronaviruses in peripheral blood monocytes. *Archives of Virology*, 150(12), 2483–2500.
- European Medicines Agency (EMA). (2022, January 27). Assessment report: Use of molnupiravir for the treatment of COVID-19 (Procedure under Article 5(3) of Regulation (EC) No 726/2004). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EMA/719664/2021 Rev.1.
- Foley, J. E., Lapointe, J. M., Koblik, P., Poland, A., Pedersen, N. C. (1998). Diagnostic features of clinical neurologic feline infectious peritonitis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 12(6), 415–423.
- Dickinson, P.J. (2020). Coronavirus infection of the CNS: animal models. *Frontiers in Veterinary Science*, 7:584673.
- Mesquita, L. P., Oliveira, E. C., Pedrosa, C., Figuera, R. A., & Barros, C. S. L. (2016). Glial response in the central nervous system of cats with feline infectious peritonitis. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 18(10), 1023–1030.
- Pedersen, N.C. (2014a). An update on feline infectious peritonitis: Diagnostics and therapeutics. *The Veterinary Journal*, 201(2), 133–141.
- Pedersen, N.C. (2014b). An update on feline infectious peritonitis: Virology and immunopathogenesis. *The Veterinary Journal*, 201(2), 123–132.
- Rissi, D.R. (2018). A retrospective study of the neuropathology and diagnosis of naturally occurring FIP. *J Vet Diagn Invest*, 30(3), 392–399.
- Sharma, M., Bakshi, A. K., Mittapelly, N., Gautam, S., Marwaha, D., Rai, N., Singh, N., Tiwari, P., Agarwal, N., Kumar, A., & Mishra, P. R. (2022). Recent updates on innovative approaches to overcome drug resistance for better outcomes in cancer. *Journal of Controlled Release*, 346, 43–70.
- Tasker, S., Addie, D. D., Egberink, H., Hofmann-Lehmann, R., Hosie, M. J., Truyen, U., Belák, S., Boucraut-Baralon, C., Frymus, T., Lloret, A., Marsilio, F., Pennisi, M. G., Thiry, E., Möstl, K., & Hartmann, K. (2023). *Feline infectious peritonitis: ABCD guidelines on prevention and management*. *Viruses*, 15(9), 1847.
- Wang, A. Q., Hagen, N. R., Padilha, E. C., Yang, M., Shah, P., Chen, C. Z., Huang, W., Terse, P., Sanderson, P., Zheng, W., & Xu, X. (2022). Preclinical pharmacokinetics and in vitro properties of GS-441524, a potential oral drug candidate for COVID-19 treatment. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 918083.