



مستقبلات خادعة للحماية ومعالجة العدوي الفيروسيه

إعداد

رامي خلف الخالدي

رسالة مقدمة لاستكمال متطلبات الحصول على درجة الماجستير في العلوم في الصيدلة

إشراف

د. محمد أحمد الفالح

كلية الصيدلة

جامعة الملك عبد العزيز

المملكة العربية السعودية

١٤٤٤هـ - ٢٠٢٢م

فيروسات عائلة كورونا، مثل متلازمة الشرق الأوسط التنفسية وفيروس كورونا المرتبط بالمتلازمة التنفسية الحادة الشديدة النوع الثاني وهي من الفيروسات الجهاز التنفسي شديدة العدوى للإنسان. يرتبط فيروس كورونا بالمستقبلات بجسم الانسان عن طريق البروتين s ويسبب العدوى عن طريق مستقبلات محددة ففي حالة الفيروس التنفسي للشرق الأوسط فيدخل عن طريق المستقبل DPP4 و بالنسبة لفيروس المتلازمة التنفسية الحادة الشديدة النوع الثاني فيدخل عن طريق المستقبل ACE2 فعن طريق خداع الفيروس يجعله ينجذب لمستقبلات مشابهة للمستقبلات لجسم الإنسان فيرتبط بها فبإمكاننا منع حدوث العدوى ويتم ذلك عن طريق ما يعرف بالبروتين المركب متصلاً بجزء من الاجسام المضادة وهناك ادوية تم صنعها مؤخراً وتم اعتمادها من إدارة الدواء والغذاء الأمريكية لعلاج حالات مرضيه مختلفة تستخدم هذه التقنية. تمت صنعها بداية بتركيب الجين وادخاله بالبلازميد والتأكد من التسلسل الجيني من ثم إنتاج هذا البروتين وتنقيته وتصفيته ومن ثم إختباره علي الفيروس. في هذه الدراسة تمت صناعة هذه البروتينات المركبة متصلة بجزء من الاجسام المضادة للفيروس التنفسي بالشرق الأوسط وايضاً لفيروس المتلازمة التنفسية الحادة الشديدة النوع الثاني بحيث تم اختبار البروتين المركب للمتلازمة التنفسية الحادة النوع الثاني و أظهر نتائج تثبط العدوي الفيروسية وايضاً تم اختبار البروتين المركب لمتلازمة الشرق الأوسط التنفسية وأظهر نتائج تثبط العدوى الفيروسية. وتم تأكيد مفهوم البروتين المركب المتصل بجزء من الجسم المضاد ويمكن صناعته للفيروسات ذا مستقبلات معروفه، مما يلغي الحاجة لأخذ عينات اجسام مضادة من المرضى حديثي الإصابة بالمستقبل مما يؤدي إلى استجابة علاجه أسرع.



**Retooling immunoadhesins as trap receptor to
treat and prevent coronavirus infection**

By Rami Khalaf Alkhalidi

**A thesis is submitted for the partial fulfilment of the Master
Degree in Pharmaceutics**

Supervised By

Dr. Mohamed Ahmed Alfaleh

**FACULTY OF PHARMACY
KING ABDULAZIZ UNIVERSITY
JEDDAH – SAUDI ARABIA
1444 H / 2022 G**

The severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) and the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) are highly pathogenic human coronaviruses (CoVs). Anti-CoVs mAbs and vaccines may be effective, but the emergence of neutralization escape variants is inevitable. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) and dipeptidyl peptidase 4 enzyme (DPP4) are the gateway receptors for SARS-CoV-2 and MERS-CoV, respectively. We tested recombinant ACE2-Fc and DPP4-Fc decoy receptors in parallel with mAbs against several pseudotyped SARS-CoV-2 variants and MERS-CoV. The generated Fc-based decoy receptors exhibited strong inhibitory effect against all pseudotyped CoVs. The generated data also showed that although mAbs can be effective antiviral drugs, yet they might rapidly lose their efficacy against highly mutated viruses, as shown against some of the SARS-CoV-2 variants. Thus, we suggest that receptor traps can be engineered as Fc-fusion proteins for highly mutated viruses with known entry receptors, for a faster and more effective therapeutic response even against virus harboring antibodies escape mutations.