

[Domicile](#) > [Diététique](#) > [Compléments alimentaires](#) > [Médicament](#) > [Nutrition et diététique](#) > [Bromélaïnes](#)Article [PDF disponible](#)

La combinaison de bromélaïne et d'acétylcystéine (BromAc) inactive de manière synergique le SRAS-CoV-2

Mars 2021 · [Virus](#) 13(3):425DOI : [10.3390/v13030425](#)Licence · [CC PAR 4.0](#)Projet : [Virus](#)

Auteurs:

**Ahmed Mekawy**  
Hôpital Saint-Georges**Javed Akter**  
UNSW Sydney**Grégory Queromès**  
CIRI - Centre International de Recherche en Infectiologie**Krishna Pillai**  
UNSW Sydney[Afficher les 9 auteurs](#)[Télécharger le texte intégral en PDF](#)[Lire le texte intégral](#)[Télécharger la citation](#)[Copier le lien](#)[Citations \(19\)](#)[Références \(52\)](#)[Chiffres \(4\)](#)

## Résumé et figures

L'infection par le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2) est à l'origine d'une pandémie mondiale, avec actuellement des options thérapeutiques limitées. La glycoprotéine de pointe et la protéine d'enveloppe du SRAS-CoV-2, contenant des ponts disulfure pour la stabilisation, représentent une cible attrayante car elles sont essentielles pour se lier au récepteur ACE2 dans les cellules hôtes présentes dans la muqueuse nasale. La bromélaïne et l'acétylcystéine (BromAc) ont une action synergique contre les glycoprotéines par rupture des liaisons glycosidiques et des liaisons disulfure. Nous avons cherché à déterminer l'effet de BromAc sur les protéines de pointe et d'enveloppe et son potentiel à réduire l'infectivité dans les cellules hôtes. Les protéines recombinantes de pointe et d'enveloppe SARS-CoV-2 ont été perturbées par BromAc. Les liaisons disulfure des protéines de pointe et d'enveloppe ont été réduites par l'acétylcystéine. Dans une culture de virus entier in vitro de mutants de type sauvage et de pointe, le SRAS-CoV-2 a démontré une inactivation dépendante de la concentration du traitement au BromAc mais pas d'agents uniques. Les tests cliniques par administration nasale chez les patients présentant une infection précoce par le SRAS-CoV-2 sont imminents.



(A) La bromélaïneLes essais de Valeurs de Valeurs de  
et l'acétylcysté... lyse cellulaire o... réduction log 1... réduction log10...

Chiffres - disponible via licence : [Creative Commons Attribution 4.0 International](#)

Le contenu peut être soumis au droit d'auteur.

## Découvrez la recherche mondiale

- 20+ millions de membres
- 135+ millions de publications
- [Rejoignez gratuitement](#)

[Texte intégral public](#) <sup>1</sup>

Disponible via licence : [CC BY 4.0](#)  
Le contenu peut être soumis au droit d'auteur.

Article

# La combinaison de bromélaïne et d'acétylcystéine (BromAc) Inactive de manière synergique le SARS-CoV-2

Javed Akter<sup>1,2,†</sup>, Grégory Quéromès<sup>3,†</sup>, Krishna Pillai<sup>2,†</sup>, Vahan Kepenekian<sup>1,4,†</sup>, Samina Badar<sup>1,5</sup>, Ahmed H. Mekawy<sup>1,2,†</sup>, Emilie Frobert<sup>3,†</sup>, Sarah J. Valle<sup>2,†</sup> et David L. Morris<sup>\*</sup>

<sup>1</sup> Département de Chirurgie St. Hôpital George, Sydney NSW 2217, Australie; Javed.Akhter@health.nsw.gov.au (JA); vahan.kepenekian@chu-lyon.fr (V.K.); samina.badar@unsw.edu.au (SB); z3170073@ad.unsw.edu.au (AHM); sarah.valle@mucpharm.com (SJV)  
<sup>2</sup> Mucpharm Pty Ltd., Sydney, NSW 2217, Australie; panthera6444@yahoo.com.au  
<sup>3</sup> CIRI, Centre International de Recherche en Infectiologie, Equipe VirPatH, Univ Lyon, Inserm, U11 Université Claude Bernard Lyon 1, CNRS, UMR5308, ENS de Lyon, F-69007 Lyon, France; gregory.queromes@univ-lyon1.fr (GQ); emilie.frobert@chu-lyon.fr (EF)  
<sup>4</sup> Hospices Civils de Lyon, EMR 3738 (CICLY), Université Lyon 1, F-69921 Lyon, France  
<sup>5</sup> St. George & Sutherland Clinical School, Université de Nouvelle-Galles du Sud, Sydney, NSW 2217  
<sup>6</sup> Laboratoire de Virologie, Institut des Agents Infectieux (IAI), Hospices Civils de Lyon, France  
<sup>\*</sup> Correspondance : david.morris@unsw.edu.au ; Tél. : +61-(02)-91132590  
<sup>†</sup> Ces auteurs ont équitablement contribué à ce travail.  
<sup>‡</sup> Ces auteurs ont équitablement contribué à ce travail.

check for updates

**Citation** : Akhter, J.; Quéromès, G.; Pillai, K.; Kepenekian, V.; Badar, S.; Mecque, AH; Frobert, E.; Valle, SJ; Morris, DL La combinaison de Bromélaïne et Acétylcystéine (BromAc) inactive de manière synergique SRAS-CoV-2. *Viruses* **2021**, *13*, 425. <https://doi.org/10.3390/v13030425>

Rédacteurs académiques : Kenneth Lundstrom et Alaa A. A. Aljabali

Reçu : 31 janvier 2021  
 Accepté : 1 mars 2021  
 Publié : 6 mars 2021

**Note de l'éditeur** : MDPI reste neutre en ce qui concerne les revendications juridictionnelles dans cartes publiées et affiliation institutionnelles cations.

**Copyright** : © 2021 par les auteurs. Licencié MDPI, Bâle, Suisse. Cet article est un article en libre accès distribué selon les termes et conditions des Creative Commons Licence d'attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

**Résumé** : Coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2) l'infection est la une pandémie mondiale, avec actuellement des options thérapeutiques limitées. La glycop protéine d'enveloppe du SRAS-CoV-2, contenant des ponts disulfures pour la stabilisation, repré cible car ils sont essentiels pour se lier au récepteur ACE2 dans les cellules hôtes présentes dans La bromélaïne et l'acétylcystéine (BromAc) ont une action synergique contre les glycoprotéines des liaisons glycosidiques et des liaisons disulfure. Nous avons cherché à déterminer l'effet du et les protéines d'enveloppe et leur potentiel à réduire l'infectiosité dans les cellules hôtes. Sp enveloppe SARS-CoV-2 ptes otéines ont été perturbées par le BromAc. Disulfure de protéine les liaisons ont été réduites par l'acétylcystéine. Dans la culture de virus entier de type sauvage et é mutants, le SRAS-CoV-2 a démontré une inactivation dépendante de la concentration frtraitement mais pas d'agents uniques. Essais cliniques par voie nasale chez des patients atteints de L'infection par le SRAS-CoV-2 est imminente.

**Mots-clés** : SARS-CoV-2 ; BRomeline; Acétylcystéine; BromAc; la réutilisation des médicament

## 1. Introduction

Le syndrome respiratoire aigu sévère récemment apparu comme coronavirus 2 (SARS est l'agent causal de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19), qui peut aller de formes asymptomatiques à sévères et létales avec un syndrome de réponse inflammato Au 21 février 2021, plus de 111 millions de cas confirmés ont été signalés, avec un mortalité globale estimée à 2,2 % [ 1]. Il existe actuellement peu d'agents thérapeutic être bénéfique pour réduire la progression de la maladie à un stade précoce et quand heureusement de nombreux vaccins candidats, leur large disponibilité pour la vacc pas immédiate, la durée de la protection immunitaire peut être limitée [2], et l'efficacité d les vaccins peuvent être réduits par le nouveau SRAS-CoV-2 variantes. La poursuite d des traitements efficaces sont donc toujours nécessaires.

Structurellement, le SRAS-CoV-2 contient des protéines de pointe de surface, d protéines d'enveloppe, ainsi que des nucléoprotéines internes qui conditionnent l' la protéine est un complexe de glycoprotéine homotrimère avec différents rôles accor

modifications conformationnelles dynamiques, basées en partie sur des liaisons disulfure. L'infection des cellules cibles par liaison à l'enzyme de conversion de l'angiotensine II aux récepteurs, entre autres, qui déclenchent la protéolyse par la protéase transmembranaire (TMPRSS2), la furine et peut-être d'autres protéases, conduisant au virion et à la membrane fusion [ 6, 7 ].

L'entrée de virus dans les cellules de mammifères, ou « internalisation du virus », est le premier pas de l'infection par le virus enveloppé et est basé sur des changements conformationnels des glycoprotéines de surface, notamment médiée par la réduction du pont disulfure et oxydoréductases et protéases de surface cellulaire [ 5, 11 ]. L'entrée du SRAS-CoV-2 dans les cellules a été démontré qu'elle commence par la déstabilisation de la protéine de pointe pré-fusionnelle, qui induit un changement conformationnel de l'état fermé "down" à l'état ouvert "up" du domaine de liaison au récepteur (RBD) de la protéine de pointe [ 12, 13 ]. Les changements conformationnels de la RBD et de la liaison virale sont induits par TMPRSS2, qui déclenchent la transition de l'état pré-fusion à l'état post-fusion [ 5, 12, 13 ]. L'énergie libérée par la réduction du pont disulfure augmente la flexibilité des protéines, qui est l'état réduit est complet [ 8 ], permettant ainsi la fusion des membranes hôte-virus, est autrement impossible en raison des forces d'hydratation répulsives présentes avant la fusion.

La bromélaïne est extraite principalement de la tige de l'ananas (*Ananas comosus*) et contient un certain nombre d'enzymes qui lui confèrent la capacité d'hydrolyser les liaisons glycosidiques en glucides complexes [ 14 ]. Des études antérieures ont indiqué que Bromélaïne agit sur les protéines de pointe et d'hémagglutinine du virus de la forêt de Semliki, du virus corona trinitien, virus de l'encéphalomyélite hémagglutinante et grippe H1N1 virus [ 15, 16 ]. Molécule thérapeutique, elle est utilisée pour le traitement des brûlures et est également utilisé comme agent hépatoprotecteur en cas de surdosage de paracétamol. Dans le contexte actuel, l'acétylcystéine réduit les liaisons disulfures. De plus, l'association des protéines de pointe et d'enveloppe par leurs motifs respectifs de triple cystéine suggère une hypothèse d'impact sur la stabilité du virion suite à la rupture du pont disulfure par l'acétylcystéine [ 18 ]. La combinaison de bromélaïne et d'acétylcystéine (BromAc) présente un effet mucolytique synergique qui est utilisé dans le traitement des tumeurs [ 10, 16 ], comme chimiosensibilisant de plusieurs médicaments anticancéreux. Ces différents effets sont dus à la capacité de BromAc à déplier les structures moléculaires des glycoprotéines, ce qui permet la liaison de se produire en raison de la haute affinité entre RBD et ACE2.

Par conséquent, dans la présente étude, nous avons cherché à déterminer si Bromélaïne affecte l'intégrité du pic et de l'enveloppe du SRAS-CoV-2 protéines et ensuite examiner son potentiel d'inactivation contre la réplique in vitro de deux souches virales, dont une avec une altération mutante de la pointe du nouveau site de clivage S1/S2.

## 2. Matériels et méthodes

### 2.1. Matériaux

L'API de bromélaïne a été fabriquée par Mucpharm Pty Ltd (Kogarah, Australie) sous forme de poudre stérile. L'acétylcystéine a été achetée auprès de Link Pharma (Cat # AUST R 040001, Arriewood, Australie). La protéine de pointe recombinante SARS-COV-2 a été obtenue auprès de SinoBiological (Cat# 40589-V08B1; Pékin, Chine). La protéine d'enveloppe recombinante a été obtenue auprès de MyBioSource (Cat # MBS8309649; San Diego, CA, USA). Tous les réactifs étaient de la plus haute qualité commerciale (Sigma Aldrich (St. Louis, MO, USA)).

### 2.2. Électrophorèse recombinante sur gel de pointe et d'enveloppe

Les protéines de pointe ou d'enveloppe ont été reconstituées dans de l'eau distillée selon les instructions du fabricant, et les aliquotes ont été congelées à -20 °C. Deux et dix microgrammes de protéine de pointe ou d'enveloppe ont été incubés avec 50 ou 100 µg/mL d'acétylcystéine, ou une combinaison des deux dans de l'eau Milli-Q. Le contrôle sans drogues. Le volume total de réaction était de 15 µL. Après 30 min d'incubation à 37 °C, 5 µL de tampon d'échantillon a été ajouté dans chaque réaction. Un total de 20 réactifs

ont été colorées au bleu de Coomassie.

### 2.3. Détection spectrale UV des liaisons disulfure dans les protéines de pointe et d'enveloppe

La méthode de Iyer et Klee pour la mesure du taux de réduction du disulfure liaisons a été utilisée pour détecter les liaisons disulfure dans les protéines de pointe SRAS-CoV recombinant et protéines de pointe à une concentration de 10 µg/mL en solution saline tamponnée (PBS) (pH 7,0) contenant 1 mM d'acide éthylènediamine. Elle a été incubée avec 0, 10, 20, 40 et 50 µL d'acétylcystéine (0,5 M), agitée à 37 °C pendant 30 min suivi d'un ajout équivalent de dithiothréitol (DTT) (0,5 M), et agitée pendant un encore 30 min à 37 °C. La protéine de pointe a été incubée en parallèle uniquement a comme avant sans acétylcystéine et agitée à 37 °C pendant 30 min. L'absorbance a été lue à 310 nm. La détection spectrale UV des liaisons disulfure dans la protéine d' effectué de manière similaire.

### 2.4. Inactivation du virus entier SARS-CoV-2 avec Bromac

Respectant pleinement les directives provisoires de l'Organisation mondiale de la Santé liées à la maladie à coronavirus, le SARS-CoV-2 tests d'inactivation du virus entier ont été réalisés avec une souche de type sauvage (WT) représentative d'Europe (numéro d'accès GISAID EPI\_ISL\_578176). Une deuxième SRAS-CoV-2 souche (noté ΔS), signalée dans le cadre de la surveillance génomique de routine en Auvergne-Rhône-Alpes de France, a été ajoutée aux tests d'inactivation en raison d'une mutation rare dans le site de clivage et sa disponibilité en culture au laboratoire (numéro d'accès GISAID EPI\_ISL\_578177).

Ces tests ont été menés avec des concentrations incrémentielles de bromélaïne (50, 100 et 250 µg/mL), l'acétylcystéine seule (20 mg/mL) et la réaction croisée de différentes concentrations de bromélaïne combinées à une constante de 20 mg/mL de bromélaïne et 20 mg/mL d'acétylcystéine. Les conditions de culture virale à 10<sup>5,5</sup> et 10<sup>4,5</sup> TCID<sub>50</sub>/mL. Suivant l'exposition à la drogue à 37 °C, dans les conditions, y compris le contrôle, ont été dilués pour éviter la cytotoxicité inoculé en quatre exemplaires sur confluent Vero cellules (CCL-28 Manassas, VA, USA), et incubé pendant 5 jours à 36 °C avec 5 % de CO<sub>2</sub>. Ces cellules étaient contenues dans le milieu essentiel minimal d'Eagle (EMEM) avec 2 % de pénicilline-streptomycine, L-glutamine et 2 % de sérum bovin fœtal inactivé. Les résultats ont été obtenus par observations de microscopie, un essai de coloration de lyse cellulaire au point final, et une réaction en chaîne par polymérase (RT-PCR) d'extraits d'ARN surnageant. Bref, le test de coloration de lyse cellulaire consistait à ajouter un colorant rouge neutre (AlamarBlue, Invitrogen, Carlsbad, CA, États-Unis) aux monocouches cellulaires, incubé pendant 45 min, laver avec du tampon PBS, et l'ajout d'éthanol citrate avant la mesure de la densité optique (DO) à 540 nm (Labsys 9600, Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, États-Unis). OD est proportionnel aux cellules viables, donc une DO faible signifierait une lyse cellulaire. De plus, l'ARN des surnageants de puits a été extrait par le système semi-automatisé (BioMérieux, Lyon, FR), et SARS-CoV-2 RdRp RdRp ciblé (Applied Biosystems, Foster City, Californie, États-Unis) RT-PCR a été réalisée sur un QuantStudio 5 Système (Applied Biosystems, Foster City, Californie, États-Unis). Les résultats de la réplique virale ont été calculés par la différence entre les puits d'alimentation et de condition divisée par 3,3 (comme 1 log<sub>10</sub> ≈ 3,3 Seuils du cycle PCR (Ct)).

### 2.5. Cinétique de réplique par analyse cellulaire en temps réel

Pour comparer le in vitro capacité de réplique de WT et ΔS souches de SARS-CoV-2, la cinétique de réplique a été déterminée en mesurant l'impédance d'électrode de microcapteurs sur la xCELLigence Real-Time Cell Analyzer (RTCA) DP Instrument (ACEA Biosciences, Inc., San Diego, Californie, États-Unis). Vero cellules ont été ensémençées sur une E-Plate 16 (ACEA Biosciences, Inc., San Diego, CA, USA) et incubé avec les mêmes conditions de support que celles décrites précédemment à 36 °C avec 5 % de CO<sub>2</sub>. Apr

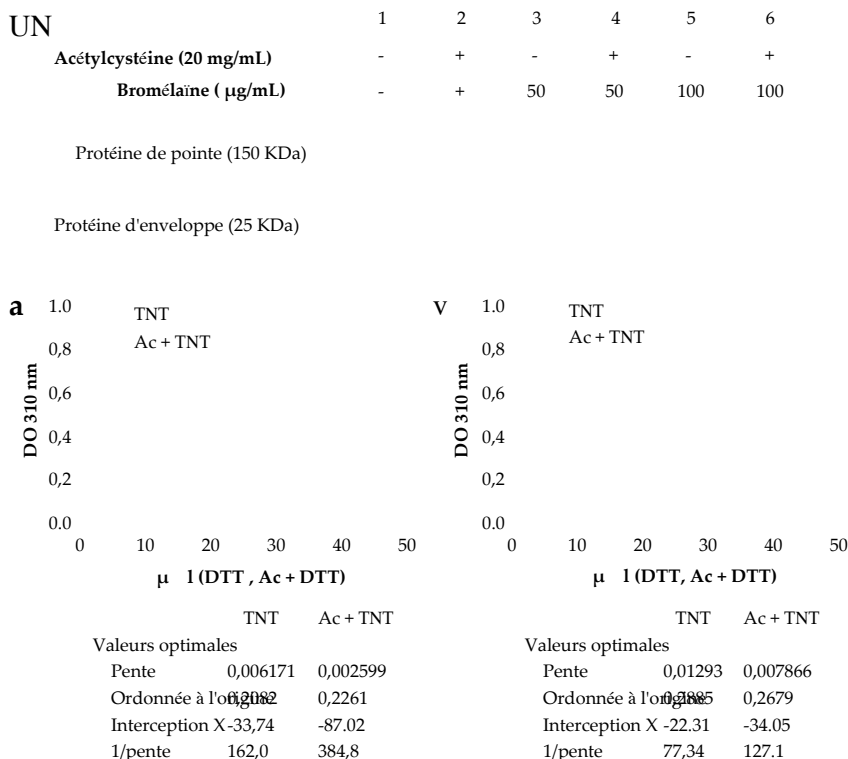
To compare the in vitro replication capacity of both WT and ΔS SARS-CoV-2 strains, replication kinetics were determined by measuring the electrode impedance of microelectronic cell sensors on the xCELLigence Real-Time Cell Analyzer (RTCA) DP Instrument (ACEA Biosciences, Inc., San Diego, CA, USA). Vero cells were seeded at 20,000 cells per well on an E-Plate 16 (ACEA Biosciences, Inc., San Diego, CA, USA) and incubated with the same media conditions as described previously at 36°C with 5% CO<sub>2</sub>. After 24 hours, SARS-CoV-2 culture isolates were inoculated in triplicate at a multiplicity of infection of 10<sup>-2</sup>. Mock infections were performed in quadruplicate. Electronic impedance data (cell index) were continuously collected at 15-minute intervals for 6 days. Area under the curve analysis of normalized cell index, established at time of inoculation, was then calculated (index) ont été recueillis en continu à des intervalles de 15 minutes pendant 6 jours. . . At each interval, cell viability was determined by normalizing against

(PDF) La combinaison de bromélaïne et d'acétylcystéine (BromAc) inactive de manière synergique le SRAS-CoV-2  
 the corresponding cellular viability was compared to the uninfected control cells. At 12-hour intervals, the cellular viability was determined by a corresponding cell viability assay. Multiple comparisons of Tukey test were performed on GraphPad Prism (version 9.0; San Diego, CA, USA).

**3. Résultats**

**3.1. Altération des protéines de pointe et d'enveloppe du SRAS-CoV-2**

Le traitement de la protéine de pointe avec de l'acétylcystéine seule n'a montré aucune altération de la protéine, alors que les concentrations de bromélaïne à 50 et 100 µg/mL et Brom. à 50 et 100 µg/20 mg/mL a entraîné une altération des protéines (Figure 1 A). L'acétylcystéine sur la protéine d'enveloppe n'a pas modifié la protéine, alors que le Bromélaïne à 50 et 100 µg/mL et BromAc à 50 et 100 µg/20 mg/mL a également entraîné une fragmentation presque complète et complète, respectivement (Figure 1 A).



**Figure 1.** (A) La bromélaïne et l'acétylcystéine présentent un effet synergique sur la protéine de pointe et d'enveloppe du SRAS-CoV-2. SDS-PAGE du SRAS-CoV recombinant 2 protéines de pointe (150 kDa) et protéine d'enveloppe (25 kDa). Les protéines ont été traitées avec 20 mg/mL d'acétylcystéine (Ac) seule, et une combinaison de 100 et 50 µg /20 mg/mL BromAc. (B) Réduction du disulfure du SRAS-CoV recombinant 2 protéines de pointe par l'acétylcystéine. Le dosage différentiel entre l'acétylcystéine (Ac) et le dithiothréitol (DTT) pour la réduction des liaisons disulfure trouvées sur la protéine de pointe indique que l'acétylcystéine réduit de 42% des ponts disulfures avant ajout de DTT. Les liaisons restantes sont réduites par DTT pour produire le chromogène détecté à 310 nm. (C) Réduction disulfure du SRAS-CoV recombinant 2 protéines d'enveloppe par l'acétylcystéine. Le dosage différentiel entre l'acétylcystéine (Ac) et le dithiothréitol (DTT) pour la réduction des liaisons disulfure trouvées sur l'enveloppe indique que l'acétylcystéine réduit de 40 % les liaisons avant l'ajout de DTT.

**3.2. La détection spectrale UV démontre l'altération des liaisons disulfure dans les pointes et Protéines d'enveloppe**

La réduction comparative des liaisons disulfure sur la protéine de pointe entre le DTT avec acétylcystéine ont démontré une différence de 42 % (Figure 1 B), basée sur les graphiques [0,002599/0,006171 (100) = 42 %]. L'acétylcystéine a ainsi pu réduire de 42% les liaisons disulfures dans l'échantillon, après quoi les liaisons disulfures restantes

réduit par le DTT pour produire le chromogène qui a été contrôlé dans les spectres. le dosage différentiel entre l'acétylcystéine et le DTT pour la réduction des liaisons dis trouvé dans la protéine d'enveloppe [0,007866/0,01293 (100) = 60%] indique que l'acétyl réduit de 40% les liaisons disulfure avant l'ajout de DTT (Figure 1 C).

3.3. SRAS-CoV *in vitro*-2 Potentiel d'inactivation de la bromélaïne, de l'acétylcystéine et du 1

Pour les deux souches de SARS-CoV-2 testées, le virus non traité contrôl produit des effets cytopathiques typiques (CPE), et aucune cyto servi pour l'une des combinaisons de médicaments sur Vcellules éro. Les résultats opti confirmé par la coloration des globules rouges neutres au point final. Dans l'ensembl le traitement seul n'a montré aucune inhibition virale, tous avec un CPE compar puits, tandis que les combinaisons de BromAc affichaient une inactivation du vii manière dépendante (Figure 2 ). Traitement sur 10<sup>4,5</sup> TCID<sub>50</sub> /mL titres de virus (Figur a donné une inhibition plus cohérente du CPE pour les quadruples que sur 10<sup>5,5</sup> TCID<sub>50</sub>/ titres de virus (Figure 2 A, C).

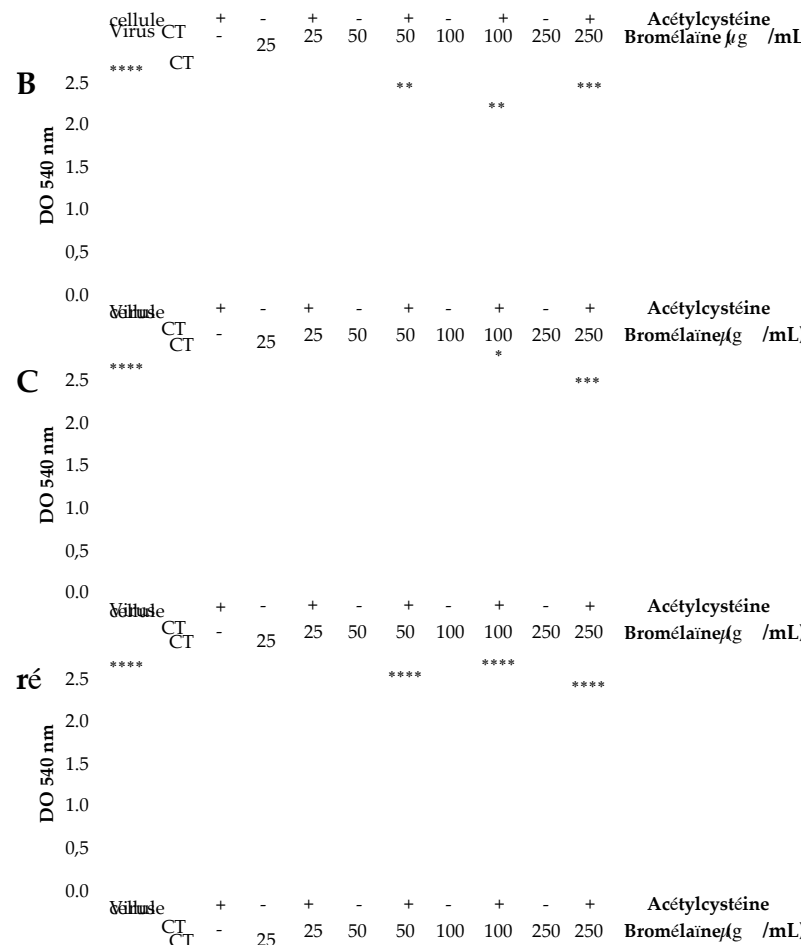
Sur la base des lignes directrices sur l'inactivation du virus établies par l'OMI processus fiable d'inactivation sera en mesure de réduire répliation par au moins 4 log valeur de réduction (LRV) = (RT-traitement T-PCR Ct – RT-Contrôle PCR Ct) / log<sub>10</sub> ; comme Ainsi, RT-PCR a été réalisée sur les extraits d'ARN pour mesurer directement la réplia Pour la souche de type sauvage (WT) 10<sup>4,5</sup> TCID<sub>50</sub>/mL, LRV réussie > 4 ont été observ avec 1 puits sur 4, 2 puits sur 4, 3 puits sur 4 et 4 puits sur 4 pour 25, 50, 100 et 250 µg/20 mg/mL BromAc, respectivement (Figure 3 ). Il est à noter qu' 10<sup>5,5</sup> TCID<sub>50</sub> /mL, LRV étaient légèrement en dessous du seuil à, en moyenne, 3,3, ave 4 puits et 2 puits sur 4 pour 100 et 250 µg/20 mg/mL BromAc, respectivement. Pour le mutant de la protéine de pointe ΔS 10<sup>4,5</sup> TCID<sub>50</sub> /mL, aucune LRV réussie > 4 n'a été c pour 25 µg/20 mg/mL de BromAc, mais il a été observé dans 4 puits sur 4 pour 50, 250 µg/20 mg/mL BromAc (Figure 3 ). A noter, à 10<sup>5,5</sup> TCID<sub>50</sub>/mL, les LRV étaient sous le seuil à, en moyenne, 3,2, avec 1 puits sur 4, 2 puits sur 4 et 4 puits sur de 4 puits pour 50, 100 et 250 µg/20 mg/mL BromAc, respectivement (Icapable 1 *in vitro* inactivation des deux souches de SARS-CoV-2' rcapacité d'éplication a été d'une manière dose-dépendante, plus fortement démontrée à 100 et 250µg/20 mg, BromAc contre 10<sup>4,5</sup> TCID<sub>50</sub> /mL de virus.

Icapable 1 Enregistreurs de réduction (LRV) *in vitro* répliation du virus 96 h après le traitement WT et ΔS Souches de SRAS-CoV-2 à 5,5 et 4,5 log<sub>10</sub> TCID<sub>50</sub> /mL titres. LRV ont été calculés avec formule suivante : LRV = (RT-PCR Ct de tmanger – RT-PCR Ct virus control) / 3,3 ; comme 10<sup>4,5</sup> TCID<sub>50</sub> /mL titres. Chaque répétition est décrite. TCID<sub>50</sub> /mL = dose infectieuse médiane de culture tissulaire type : ΔS = mutant de pointe S1/S2.

	BromAc (µg / 20 mg/mL)	Virus Titérer	
		5,5 log <sub>10</sub> TCID <sub>50</sub> /mL	4,5 log <sub>10</sub> TCID <sub>50</sub> /h
WT	25	0,033 0,104 0,250 0,213	0,463 0,356 4,390 0,1
	50	0,050 0,304 0,446 0,698	0,471 4,378 0,404 4,6
	100	3,415 3,323 0,360 3,313	4,418 4,463 0,423 4,5
	250	0,033 3,423 0,200 3,389	4,496 4,370 4,419 4,5
	25	0,010 0,153 ND 0,414	0,330 0,313 0,172 0,0
ΔS	50	3,252 0,297 0,278 0,275	4,762 4,612 4,618 4,5
	100	3,191 3,260 0,210 0,301	6,054 4,518 5,155 4,7
	250	3,287 3,298 3,308 3,308	4,333 4,302 4,410 4,3







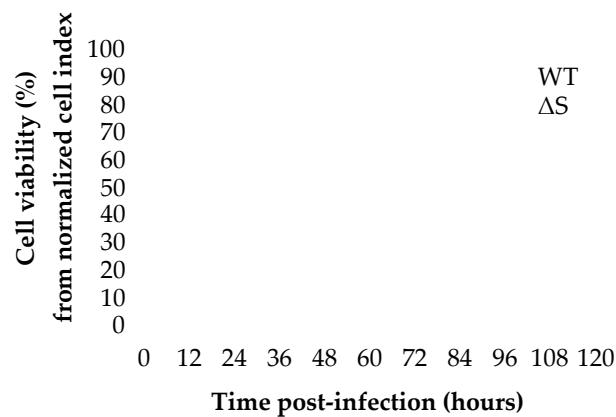
**Figure 2.** Essais de lyse cellulaire démontrant in vitro le potentiel d'inactivation de l'acétylcystéine et de la bromélaïne combinée (BromAc) contre le SRAS-CoV-2. La viabilité cellulaire a été mesurée par coloration au rouge neutre, où la densité optique (DO) est directement proportionnelle aux cellules viables. Une faible DO signifie une importante lyse cellulaire due à la réplication virale. Les souches de SRAS-CoV-2 de type sauvage (WT) à des titres de  $5.5 \log_{10} \text{TCID}_{50}/\text{mL}$  (A et B, respectivement) ont montré aucune inhibition de l'effet cytopathique (CPE) pour un traitement à un seul agent, comparé au contrôle de la cellule infectée par un virus. Les combinaisons de BromAc ont été capables d'inhiber le CPE, comparé aux contrôles de la cellule infectée par un virus. Le traitement d'une souche de SRAS-CoV-2 d'un variant de protéine de pointe (ΔS) avec une mutation à la jonction S1/S2 à des titres de  $5.5 \log_{10} \text{TCID}_{50}/\text{mL}$  (C et D, respectivement) a montré des résultats similaires. Les barres représentent la moyenne de chaque quadruplicate par condition, illustrée par des cercles blancs. Une ANOVA à une voie ordinaire a été effectuée, utilisant le contrôle de la cellule infectée par un virus comme condition de contrôle (\*\*\*\*  $p < 0.0001$ , \*\*\*  $p < 0.001$ , \*\*  $p < 0.003$ , et \*  $p < 0.05$ ).

BromAc (μg/20mg/mL)	5.5 log <sub>10</sub> TCID <sub>50</sub> /mL		4.5 log <sub>10</sub> TCID <sub>50</sub> /mL		Virus Titer	
	WT	ΔS	WT	ΔS	250 μg/mL	50 μg/mL
25	0.033	0.104	0.250	0.213	0.463	0.356
					0.356	4.390
						0.173

WT 0 1 2 3 4 / 4 0.018 LRV 3.94 0.446 0.698 0.471 4.378 0.404 4.651

**Figure 3.** Threshold matrix of  $\log_{10}$  reduction values (LRV) of in vitro virus replication 96 h BromAc treatment on WT and  $\Delta S$  SARS-CoV-2 strains at 5.5 and 4.5  $\log_{10}$  TCID<sub>50</sub>/mL titers. were calculated with the following formula:  $LRV = (RT\text{-}PCR\text{ Ct of treatment} - RT\text{-}PCR\text{ Ct of control}) / 3.3$ ; as  $1 \log_{10} \approx 3.3$  Ct. The color gradient matrix displays the number of quadrupli per condition yielding an LRV > 4, corresponding to a robust inactivation according to the V WT = wild-type;  $\Delta S$  = S1/S2 spike mutant.

Real-time cell analysis demonstrated comparable replication kinetics for both WT  $\Delta S$  SARS-CoV-2 strains (Figure 4). No significant difference in cell viability was observed between WT and  $\Delta S$  at any time point. From 48 h post-infection, WT and  $\Delta S$  cell viability were significantly different compared to the mock infection ( $p < 0.05$ ).



**Figure 4.** SARS-CoV-2 replication capacity of WT and  $\Delta S$  SARS-CoV-2 measured by Real-Time Analysis. Data points correspond to area under the curve analysis of normalized cell index (electrical impedance of RTCA established at time of inoculation) at 12-h intervals. Cell viability was determined by normalizing against the corresponding cell control. WT = wild-type;  $\Delta S$  = S1 spike mutant.

#### 4. Discussion

The combination of Bromelain and Acetylcysteine, BromAc, synergistically inhibits the infectivity of two SARS-CoV-2 strains cultured on Vero cells. Protein confirmation its molecular properties are dependent on its structural and geometric integrity, which are dependent on both the peptide linkages and disulfide bridges. Acetylcysteine, a good reducing agent, tends to reduce the disulfide bridges and hence alter the molecular properties of most proteins. This property has been widely exploited in the development of several therapies (chronic obstructive pulmonary disease, allergic airways disease, cystic fibrosis, pseudomyxoma peritonei, etc.) [20, 23–27]. More recently, Acetylcysteine has been used in the development of therapies for respiratory infections such as influenza

COVID-19 [28–30], where the integrity of the spike protein is vital for infection [12,13] hypothesized mechanism of action could be the unfolding of the spike glycoprotein through the reduction of its disulfide bonds.

The SARS-CoV-2 spike protein is the cornerstone of virion binding to host cells and hence represents an ideal therapeutic target. A direct mechanical action against this protein is a different treatment strategy in comparison to most of the existing antiviral drugs, which prevents viral entry in host cells rather than targeting the replication machinery. BromAc acts as a biochemical agent to destroy complex glycoproteins. Bromelain, with its multipotent enzymatic competencies, dominated by the ability to disrupt glycosidic linkages, usefully complements Acetylcysteine's strong power to reduce disulfide bonds. Amino acid sequence analysis of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein identified several predetermined sites where BromAc could preferentially act, such as the S2' site rich in disulfide bonds [31], together with three other disulfide bonds in RBD [32]. In parallel,



role of the glycosidic shield in covering the spike, which is prone to being removed. BromAc, has been highlighted as a stabilization element of RBD conformation transit as well as a resistance mechanism to specific immune response [5,33,34].

Mammalian cells exhibit reductive functions at their surface that are capable of closing disulfide bonds, and the regulation of this thiol-disulfide balance has been proved to impact the internalization of different types of viruses, including SARS-CoV-2 [8,35]. Both ACE2 and spike proteins possess disulfide bonds. When all the spike protein I disulfide bonds were reduced to thiols, ACE2 receptor binding to spike protein became less favorable [8]. Interestingly, the reduction of ACE2 disulfide bonds also induced a decrease in binding [8]. Moreover, other reports suggested that Bromelain alone could inhibit SARS-CoV-2 infection in VeroE6 cells through an action on disulfide links [35]. As such, the loss of SARS-CoV-2 infectivity observed after pre-treatment with BromAc could be correlated to the cumulative unfolding of the spike and envelope proteins, with a significant reduction of their disulfide bonds by Acetylcysteine, demonstrated in vitro.

Interestingly, a similar effect of BromAc was observed against both WT and  $\Delta S$  SARS-CoV-2. The main difference in amino acid sequences between SARS-CoV-2 and previous SARS-CoV is the inclusion of a furin cleavage site between S1 and S2 domains [41]. This distinct site of the spike protein and its role in host spill-over and virus fitness is a topic of much debate [41–44]. Of note,  $\Delta S$ , which harbors a mutation in this novel S1/S2 cleavage site and alters the cleavage motif, exhibits no apparent difference in replication capacity compared to the WT strain. The slightly increased sensitivity of  $\Delta S$  to BromAc treatment is therefore not due to a basal replication bias, but the mutation could perhaps be involved in enhancing the mechanism of action of BromAc. These results would nevertheless suggest that, from a threshold dose, BromAc could potentially be effective on spike mutant strains. This may be a clear advantage for BromAc over specific immunologic mechanisms such as spike-specific vaccination [3,4].

To date, different treatment strategies have been tested, but no molecules have demonstrated a clear antiviral effect. In addition, given the heterogeneous disease outcomes in COVID-19 patients, the treatment strategy should combine several mechanisms of action and be adapted to the stage of the disease. Thus, treatment repurposing remains an ideal strategy against COVID-19, whilst waiting for sufficient vaccination coverage worldwide [45,46]. In particular, the development of early nasal-directed treatment prior to decreasing a patient's infectivity and preventing the progression towards severe respiratory forms is supported by a strong rationale. Hou et al. demonstrated that the site of infection is the nasopharyngeal mucosa, with secondary movement to the lungs by aspiration [47]. Indeed, the pattern of infectivity of respiratory tract cells follows ACE2 receptor expression, decreasing from the upper respiratory tract to the alveolar tissue. The ratio for ACE2 was five-fold greater in the nose than in the distal respiratory tract [40]. Other repurposing treatments as a nasal antiseptic have been tested in vitro, such as Povidone-Iodine, which has shown activity against SARS-CoV-2 [48]. In the present study, we showed the in vitro therapeutic potential of BromAc against SARS-CoV-2.

a threshold efficient dose at 100  $\mu$ g/20 mg/mL. As animal airway safety models in species to date have exhibited no toxicity (unpublished data), the aim is to test nasal administration of the drug in a phase I clinical trial (ACTRN12620000788976). Such treatment could help mitigate mild infections and prevent infection of persons regularly in contact with the virus, such as health-care workers.

Although our results are encouraging, there are a number of points to consider regarding this demonstration. Namely, the in vitro conditions are fixed and could be different from in vivo. Any enzymatic reaction is influenced by the pH of the environment and even more so when it concerns redox reactions such as disulfide bond reduction [9]. The nasal mucosal pH is, in physiological terms, between 5.5 and 6.5 and increases in rhinitis to 7.2–8.3 [49]. Advanced age, often encountered in SARS-CoV-2 symptomatic infections, also induces a nasal mucosa pH increase [49]. Such a range of variation, dependent on modifications typically induced by a viral infection, may challenge our treatment strategy. Further in vitro experiments to test various conditions are ongoing, but ultimately, only clinical studies will be able to assess this point.

experiments were led on a monkey kidney cell line known to be highly permissively for SARS-CoV-2 infectivity. With the above hypothesis of S protein lysis through disulfide bond disruption, BromAc efficacy on SARS-CoV-2 should not be influenced by the membrane protease pattern. Reproducing this experimental protocol with the human pulmonary epithelial Calu-3 cell line (ATCC® HTB-55™) would allow these points to be addressed. Virus entry is TMPRSS2-dependent and pH-independent, as in airway epithelium, while virus entry in Vero cells is Cathepsin L-dependent, and thus pH-dependent [50].

Overall, results obtained from the present study in conjunction with complementary studies on BromAc properties and SARS-CoV-2 characterization reveal a strong indication that BromAc can be developed into an effective therapeutic agent against SARS-CoV-2.

## 5. Conclusions

There is currently no suitable therapeutic treatment for early SARS-CoV-2 aimed at preventing disease progression. BromAc is under clinical development by the authors for mucinous cancers due to its ability to alter complex glycoprotein structures. The potential of BromAc on SARS-CoV-2 spike and envelope proteins stabilized by disulfide bonds was examined and found to induce the unfolding of recombinant spike and envelope proteins by reducing disulfide stabilizer bridges. BromAc also showed an inhibitory effect on wild-type and spike mutant SARS-CoV-2 by inactivation of its replication capacity *in vitro*. Hence, BromAc may be an effective therapeutic agent for early SARS-CoV-2 infection, despite mutations, and even have potential as a prophylactic in people at high risk of infection.

**Author Contributions:** Conceptualization, J.A., K.P., S.J.V., and D.L.M.; methodology, J.A., G.Q., S.B., and A.H.M.; validation, J.A., G.Q., K.P., V.K., S.B., and A.H.M.; investigation, J.A., G.Q., V.K., S.B., and A.H.M.; writing—original draft preparation, G.Q., K.P., V.K., A.H.M., E.F., and S.J.V.; supervision, D.L.M. and E.F.; project administration, S.J.V.; funding acquisition, S.J.V. and D.L.M. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research is partly funded by Mucpharm Pty Ltd., Australia.

**Data Availability Statement:** A preprint of this manuscript was archived on [www.biorxiv.org/](https://www.biorxiv.org/) (accessed on 31 January 2021) due to the emergency of COVID-19.

**Conflicts of Interest:** David L. Morris is the co-inventor and assignee of the Licence for this study and director of the spin-off sponsor company, Mucpharm Pty Ltd. Javed Akhter, Krishna Iyer, and Ahmed Mekkawy are employees of Mucpharm Pty Ltd. Sarah Valle is partly employed by Mucpharm for its cancer development and is supported by an Australian Government Research Training Program Scholarship. Vahan Kepenekian thanks the Fondazione Nuovo Soldati for a fellowship and was partly sponsored for stipend by Mucpharm Pty Ltd.

Citations (19)

[References \(52\)](#)

... Anti-inflammatory + antiviral antibody Synergistic [164] GRFT + EK1 An antiviral + spike S2 subunit Strong synergistic effect [165] Bromelain + acetylcysteine Virus glycoproteins Synergistically weakened the infectivity [166, 167] Bromelain + curcumin Prevent entry of SARS-CoV-2 into cells and interfere with viral replication A proposal [168] of them was conceived to test its effect on SARS-CoV-2-related ARDS. And the results showed that patients treated with the combination obtained significant improvement in respiratory symptoms and radiographic pulmonary lesions and reduction in circulating D-dimer concentrations compared to the best available therapy group. ...

... Bromelain and acetylcysteine combination regimen (BromAc) showed synergistic action against glycoproteins by breakage of glycosidic linkages and disulfide bonds. Thus the combination therapy, BromAc, synergistically weakened the infectivity of SARS-CoV-2 cultured on Vero cells [166]. Further study indicated strong mucolytic and anti-inflammatory effect of BromAc ex vivo in tracheal aspirates from severe patients with COVID-19 [167]. ...

**Combination Therapies against COVID-19**[Article](#)

Sep 2022

Qunfeng Luo · Yunxi Zheng · Jin Zhang

[View](#) [Show abstract](#)

... Tallei et al. [53] revealed that a fruit bromelain-derived peptide DYGAVNEVK interacts with several critical SARS-CoV-2 spike glycoprotein receptor-binding domain binding residues responsible for the adhesion of the receptor-binding domain to human angiotensin-converting enzyme 2 receptors and restrains its attachment. Akhter et al. [54] revealed that bromelain and acetylcysteine (BromAc) have synergistic action against glycoproteins of SARS-CoV-2 by breakage of its glycosidic linkages and disulfide bonds. ...

... It aids tumor dissociation and enables for swallowing when injected directly into mucinous illness. As previously mentioned, Akhter et al. [54] revealed that bromelain and acetylcysteine (BromAc) has synergistic action against glycoproteins of SARS-CoV-2 by breakage of its glycosidic linkages and disulfide bonds. ...

**Bromelain: A Potent Phytomedicine**[Article](#)

Aug 2022

● Paridhi Agrawal · ● Pradnya Nikhade · ● Aditya Patel · Shweta Sedani

[View](#) [Show abstract](#)

... Reducing the disulfide stabilizer bridges of the SARS-CoV-2 spike protein induces the unfolding of recombinant spike protein and leads to spike protein destabilization [33]. Therefore, to determine whether the cleavage of the disulfide bridges affects spike protein destabilization, we assessed spike protein alteration in cell lysates following PAA treatment. ...

**Direct Inhibition of SARS-CoV-2 Spike Protein by Peracetic Acid**[Article](#)[Full-text available](#)Dec 2022 · [INT J MOL SCI](#)

Yuichiro Yamamoto · Yoshio Nakano · Mana Murae · Kohji Noguchi

[View](#) [Show abstract](#)

... In wake of the global health crisis, many forms of biological samples potentially carrying infectious SARS-CoV-2 need to be handled, such as culture isolates and more complex specimen including sputum, plasma, and stool, etc. [25][26][27]. The methods to inactivate these different samples can vary greatly, but the most common are heat and detergents [20,21,[28][29][30][31]. Numerous studies have even described SARS-CoV-2 inactivation efficacy with less traditional protocols including ophthalmic solutions, repurposed therapeutic agents or ultraviolet C irradiation [28,[32][33][34]. While these efforts contribute to our growing knowledge on SARS-CoV-2, not all protocols may be readily available options to many medical or non-medical institutions and facilities. ...

**Sars-Cov-2 Inactivation by a Panel of Commercialized Buffers and by Traditional Protocols (Heat or SDS)**[Preprint](#)

Mar 2022

● Grégory Quémès · Emilie Frobert · Maude Bouscambert-Duchamp · ● Alexandre Gaymard

[View](#) [Show abstract](#)

... Cotreatment with NAC and other agents was also investigated. Akhter et al. [10] tested a combination of NAC with Bromelain (Brom). As assessed by UV spectral detection, NAC reduced the disulfide bonds in the recombinant SARS-CoV-2 spike protein and envelope proteins. ...

#### Inhibition of the Cell Uptake of Delta and Omicron SARS-CoV-2 Pseudoviruses by N Acetylcysteine Irrespective of the Oxidoreductive Environment

Article [Full-text available](#)

Oct 2022

● Sebastiano La Maestra · ● Silvano Garibaldi · ● Roumen Mirtchev Balansky · ● Silvio De Flora

[View](#) [Show abstract](#)

... As different forms of specimens, including sputum, plasma, and stool can be handled, the methods to inactivate these different samples can vary greatly, but the most common are heat and detergents.11,14,16 Numerous studies have even described SARS-CoV-2 inactivation efficacy with less traditional protocols including ophthalmic solutions or repurposed therapeutic agents.17, 18 Nevertheless, while these innovative efforts contribute to our growing knowledge of SARS-CoV-2, not all protocols may be readily available options to many medical or nonmedical institutions and facilities, and they have not been tested in the context of other emerging pathogens, such as MPXV. ...

#### Rapid and reliable inactivation protocols for the diagnostics of emerging viruses: The example of SARS-CoV-2 and monkeypox virus

Article [Full-text available](#)

Sep 2022

● Grégory Quémès · ● Emilie Frobert · ● Maude Bouscambert-Duchamp · ● Alexandre Gaymard

[View](#) [Show abstract](#)

... Moreover, this interaction has been shown in computer simulation studies to occur with RBD of variants of SARS-CoV-2 (Tallei et al., 2022). A combination of bromelain and acetylcysteine (BromAc) reportedly inactivated SARS-CoV-2 in vitro whole virus culture of both wild-type and spike mutants (Akhter et al., 2021). Bromelain is also useful for its antimicrobial and anti-inflammatory properties (Onken et al., 2008;Ali et al., 2015). ...

#### Editorial: Emerging and old viral diseases: Antiviral drug discovery from medicinal plants

Article [Full-text available](#)

Aug 2022

● Mohammed Rahmatullah · ● Rownak Jahan · ● Veeranoot Nissapatorn · ● Christophe Wiart

[View](#)

... For example, chemical reduction of the S1 domain of SARS-CoV decreases its binding to ACE2 and inhibits infection of Vero E6 cells by SARS-CoV pseudoviruses, and replacing cystine-forming cysteines with alanines in the receptor binding domain (RBD) of SARS-CoV spike (hereinafter SARS-1-S) prevents its binding to ACE2 (8). In addition, it has been reported that disulfide bonds are critical to the structure and function of SARS-CoV-2 spike glycoprotein (12)(13)(14)(15)(16)(17)(18). Thus, there is consistent literature that manipulation of the redox status of the cysteine-rich glycoproteins on the virus surface can influence or impair viral infectivity. ...

#### Exploring antiviral and anti-inflammatory effects of thiol drugs in COVID-19

Article [Full-text available](#)

Jun 2022 · *AM J PHYSIOL-LUNG C*

Kritika Khanna · ● Wilfred Raymond · ● Jing Jin · ● John Fahy

[View](#) [Show abstract](#)

... BromAc TM , a formulation of purified bromelain combined with N-Acetyl Cysteine, is thought to degrade the spike protein of the SARS-CoV-2 virus, thereby eliminating the virus' ability to infect cells. The drug is planned to be administered nasally and is currently undergoing trials with the aim to help reduce the impact of the virus in people with respiratory complications [106, 107]. Bromelain is also scheduled to be investigated in a study that evaluates zinc, vitamin C, and the plant pigment quercetin co-administered orally in patients with COVID-19 in a Phase IV trial (NCT04468139) which is currently recruiting participants. ...

#### Harnessing the Potential of Enzymes as Inhaled Therapeutics in Respiratory Tract Diseases: A Review of the Literature

Article [Full-text available](#)

Jun 2022

Gilles Vanderstocken · Nicholas L. Woolf · Giuseppe Trigiantè · Rory McGoldrick

[View](#) [Show abstract](#)

#### Development of spray-dried N-acetylcysteine dry powder for inhalation

[Article](#)

Dec 2022 · [INT J PHARMACEUT](#)

Lorenzo Mancini · Marco Paolantoni ·  Aurélie Schoubben · Maurizio Ricci

[View](#) [Show abstract](#)

---

[Show more](#)

Recommendations Discover more about: [Bromelains](#)

Project

New drug development in cancer treatment

● Farnaz Bahrami · ● Mohammad Pourgholami · ● David Lawson Morris · [...] · ● Parvin Ataie

MPL for cancer treatment

[View project](#)

Project

Viruses

● Ahmed Mekkawy

[View project](#)

Project

Functional Balance of Influenza Virus Glycoproteins Hemagglutinin and Neuraminidase

● Grégory Quéromès

An efficacious influenza type A viral replication cycle necessitates, in part, the complementary function of two parameters in relation to its two major surface glycoproteins (hemagglutinin [HA] and ... [\[more\]](#)

[View project](#)

Preprint

In vitro study of BromAc on SARS-CoV-2 spike and envelope protein shows synergy and disintegration a...

September 2020

● Javed Akhter · ● Krishna Pillai · ● Samina Badar · [...] · ● David Lawson Morris

Objectives SARS-CoV-2 infection is the cause of a worldwide pandemic, currently with limited therapeutic options. It is characterised by being highly contagious and nasal mucosa appears to be the primary site with subsequent spread to the lungs and elsewhere. BromAc (Bromelain & Acetylcysteine) has been described to disrupt glycoproteins by the synchronous breakage of glycosidic linkages and ... [\[Show full abstract\]](#)

[Read more](#)

Article

[Full-text available](#)

Comparison of proteolytic, cytotoxic and anticoagulant properties of chromatographically fractionate...

May 2021 · American Journal of Translational Research

● Samina Badar · ● Ahmed Mekkawy · ● David Lawson Morris · [...] · Mohamed Azarkan

Bromelain consisting of a number of proteolytic enzymes possess anticancer and thrombotic properties. Hence, four chromatographically separated fractions were examined for their proteolytic, anticancer and antithrombotic activity. Bromelain fractions were separated using ion-exchange column chromatography. Proteolytic properties were assessed using standard azocasein assay. Anticancer properties were ... [\[Show full abstract\]](#)

[View full-text](#)


Article

Addition of bromelain and acetylcysteine to gemcitabine potentiates tumor inhibition in vivo in huma...

May 2021 · American Journal of Cancer Research

● Ahmed Mekkawy · ● Krishna Pillai · ● Samina Badar · [...] · ● David Lawson Morris



 **Doi** The combinations of Bromelain and Acetylcysteine (BromAc®) with cytotoxics such as Gemcitabine, 5-Fluorouracil or Oxaliplatin have shown a dramatic reduction in IC50 values in a variety of cancers, including colon cancer, suggesting the possibility of effective treatment without undesired side effects. In the current study, we investigated whether a similar effect is present in vivo using the ... [\[Show full abstract\]](#)

[Read more](#)

**Société**                      **Soutien**                      **Des solutions d'affaires**

[À propos de nous](#)

[Centre d'aide](#)

[Publicité](#)

[Nouvelles](#)

[Preprint](#)

[Full-text available](#)

[Recrutement](#)

[Carrières](#)

Effect of nebulised BromAc® on rheology of artificial sputum: relevance to muco-obstructive respira...

December 2021

[● Krishna Pillai](#) · [● Ahmed Mekkawy](#) · [● David Lawson Morris](#) · [...] · [● Sarah Valle](#)

© 2008-2023 ResearchGate GmbH. Tous les droits sont réservés.

[termes](#) · [Confidentialité](#) · [droits d'auteur](#) · [Imprimer](#)

Respiratory diseases such as cystic fibrosis, COPD, bronchiectasis asthma and COVID-19 are difficult to treat owing to viscous secretions in the airways that evade mucociliary clearance. Since earlier studies have shown success with BromAc® as mucolytic agent for treating a rare disease known as pseudomyxoma peritonei (PMP), we tested the formulation on two gelatinous airway representative ... [\[Show full abstract\]](#)

[View full-text](#)

[Article](#)

Bromelain and acetylcysteine (BromAc®) alone and in combination with gemcitabine inhibit subcutaneous...

December 2021 · American Journal of Translational Research

[● Ahmed Mekkawy](#) · [● Krishna Pillai](#) · [● Hyerim Suh](#) · [...] · [● David Lawson Morris](#)

La gemcitabine (GEM) est couramment choisie pour traiter le cancer du pancréas. Cependant, son utilisation est limitée par la toxicité. Des études in vitro antérieures avec GEM en combinaison avec la bromélaïne (Brom) et l'acétylcystéine (Ac) ont indiqué une réduction substantielle de l'IC50. Dans cette étude, l'immunocytochimie et le Western blot ont été utilisés pour explorer les effets mécanistes du Brom et de l'Ac (BromAc®) in vitro. Ensuite, nous avons exploré ... [\[Afficher le résumé complet\]](#)

[Lire la suite](#)

Dernière mise à jour : 07 janvier 2023