

Introdução

Vírus Influenza: esse vírus é um grande problema de saúde pública, pois todos os anos milhares de pessoas são hospitalizadas com complicações respiratórias devido à infecção pelo vírus Influenza, que pode causar desde doenças brandas à severas e até mesmo morte em alguns casos. A vacinação é o melhor método de prevenção contra esse vírus, entretanto não é sempre eficaz, uma vez que o vírus evoluiu continuamente e, conseqüentemente, todos os anos é necessária uma nova vacinação. Drogas antivirais, como os inibidores da neuraminidase, são a primeira escolha de terapia contra a gripe. Entretanto sua especificidade pode ser facilmente ultrapassada por mutações no genoma do vírus, o que o leva a ser resistente à terapia. As complicações respiratórias relacionadas ao vírus Influenza são, na maioria dos casos, associadas a coinfeção bacteriana, como pneumonia bacteriana por *Staphylococcus aureus*. Portanto, novas drogas antivirais são necessárias para o tratamento contra a gripe, e drogas que também possuam um efeito antimicrobiano conjunto seriam as ideais.

Via de sinalização celular Raf/MEK/ERK: possui um importante papel na absorção do vírus e na liberação de proteínas ribonucleares do núcleo em estágio tardio do ciclo de replicação viral (Fig. 1). Isso faz da inibição de componentes celulares um possível alvo para novas terapias antivirais.

MEK-inibidor: CI-1040 (Fig. 2) já foi descrito por sua atividade antiviral *in vitro*, porém, quando ingerido oralmente, essa molécula é convertida no fígado em sua forma metabólica, PD0184264 (Fig. 3).

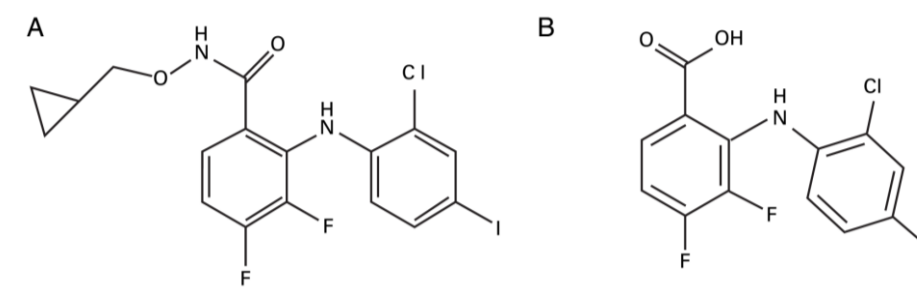


Fig. 2 Estrutura química do (A) CI-1040 e (B) PD0184264.

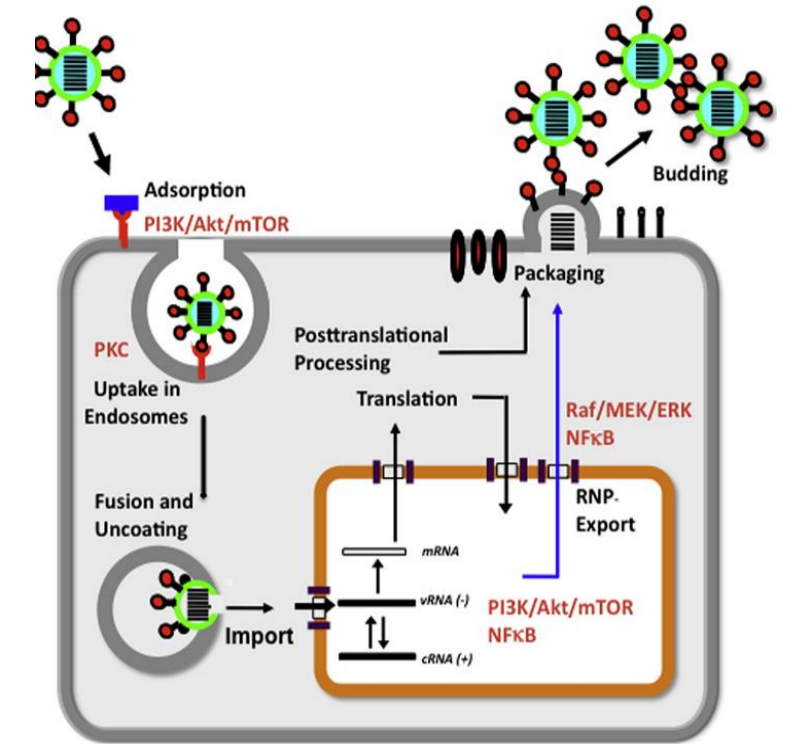


Fig. 1 Envolvimento de vias de sinalização celular no ciclo de replicação do vírus Influenza (Planz/Antiviral Research 98 (2013) 457-468).

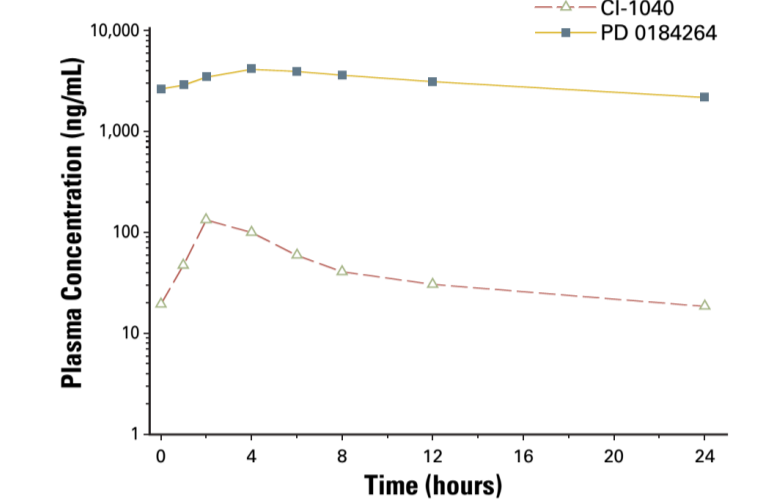


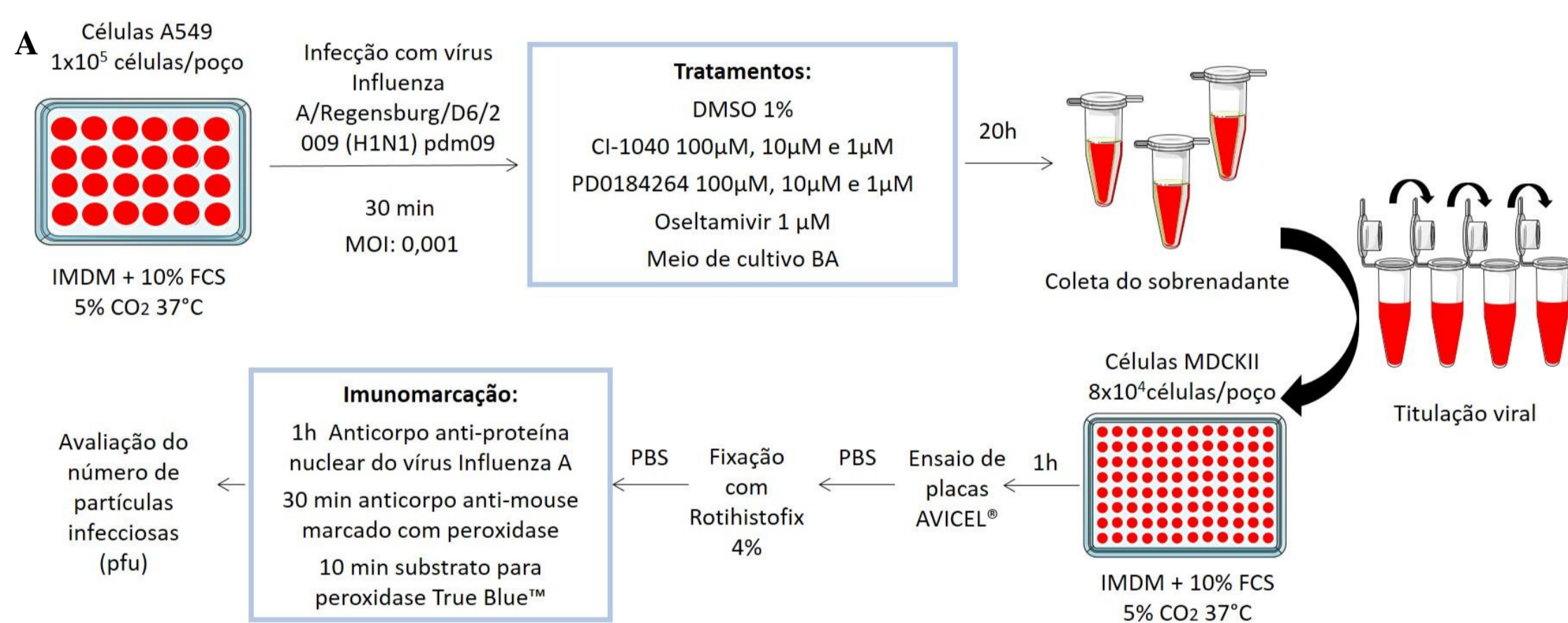
Fig. 3 Concentração no plasma (ng/mL) do CI-1040 e PD0184264 horas após a administração oral do CI-1040 (LoRusso *J. of Med. Onc.* 23 (2005) 5281-5293).

Objetivos

Avaliação da atividade antiviral do CI-1040 e seu metabólito, PD0184264, contra o vírus Influenza e seus efeitos contra a bactéria *S. aureus* (SARM).

Atividade Antiviral

Método



Resultados

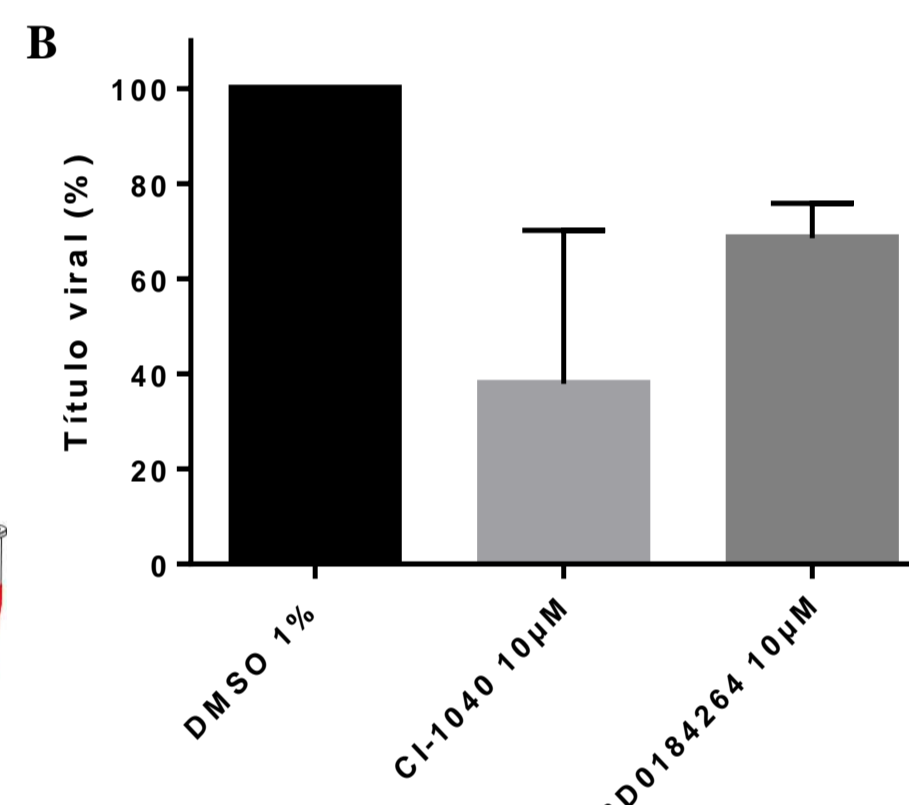
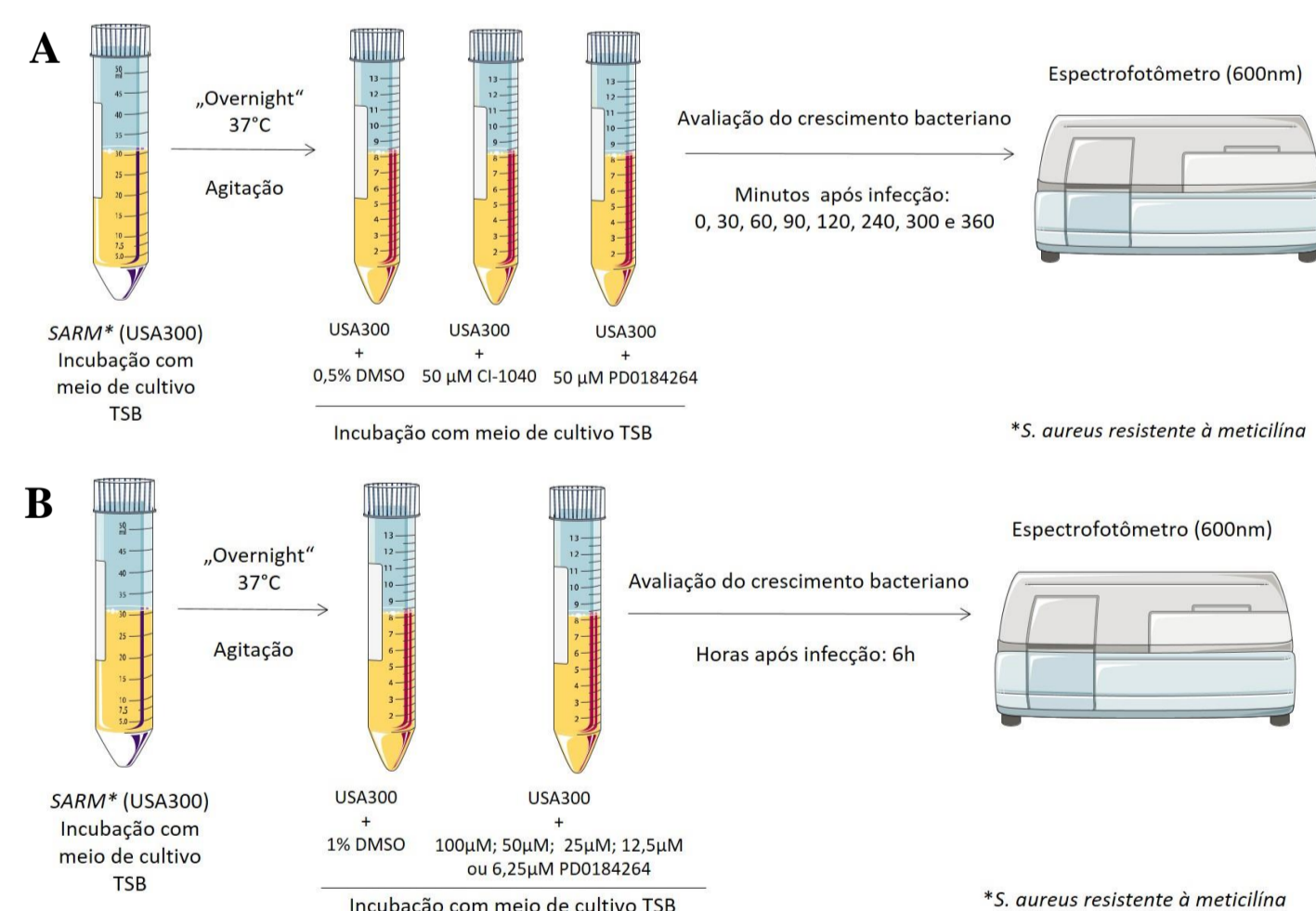


Figure 4. Avaliação da atividade antiviral (A e B) após o tratamento com CI-1040 10µM e PD0184264 10µM. Os resultados foram expressos em porcentagem de título viral em relação ao DMSO 1% (n=3).

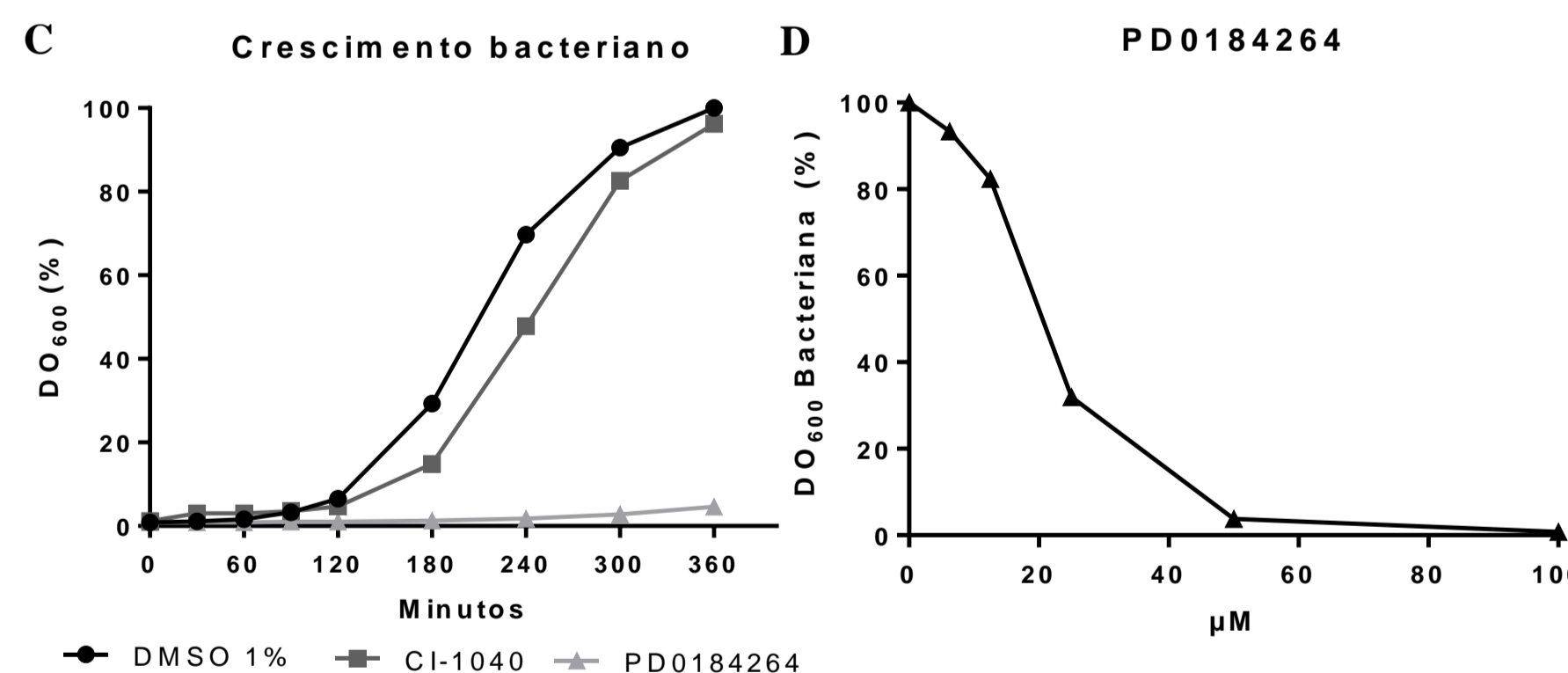
- O tratamento com CI-1040 10µM e PD0184264 10µM mostrou uma redução no título viral quando comparado com o grupo controle (DMSO).
- Entretanto esses são apenas resultados preliminares. Os resultados da atividade viral ainda estão em andamento.
- Resultados prévios do nosso grupo mostraram um EC₅₀ de 0,0026µM para o CI-1040 contra H1N1pdm09.

Efeito Antibacteriano

Métodos



Resultados



- PD0184264 apresentou uma inibição de aproximadamente 95% no crescimento bacteriano, em comparação com DMSO e CI-1040.
- PD0184264 teve um EC₅₀ de 20µM 6 horas após o tratamento.

Figure 5. Avaliação do crescimento bacteriano (A e C) após tratamento com CI-1040 e PD0184264 e cálculo do EC₅₀ do PD0184264 (B e D). Resultados foram expressos em densidade óptica (OD) e em porcentagem em relação aos valores de DMSO 0 min (C) ou PD0184264 0 µM (D) (n=3).

Conclusões

- Nosso trabalho é uma nova estratégia de tratamento que visa ter como alvo a inibição componentes celulares como forma de terapia contra o vírus Influenza.
- Apesar dos experimentos com o vírus Influenza A estarem ainda em progresso, os resultados preliminares mostraram uma redução no título viral após tratamento com CI-1040 e PD0184264, porém não foi possível determinar a sua concentração efetiva (EC₅₀).
- PD0184264 foi capaz de inibir o crescimento bacteriano com mais eficiência do que o CI-1040. Entretanto, mais experimentos são necessários para confirmar o seu possível efeito antimicrobiano.

Agradecimentos



* Correção : o nome da forma metabólica do CI-1040 é PD0184264, e não PD0184352, como foi informado no resumo.