

## 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).

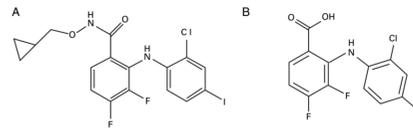


Fig. 2 Estrutura química do (A) CI-1040 e (B) PD0184264.

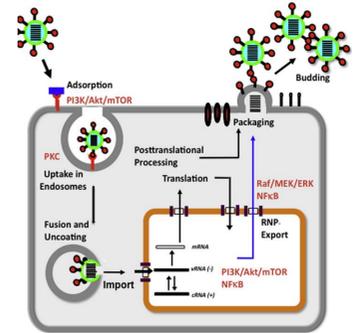


Fig. 1 Envolvimento de vias de sinalização celular no ciclo de replicação do vírus Influenza (Planz/Antiviral Research 98 (2013) 457-468).

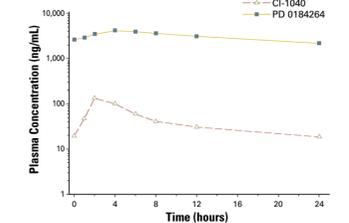


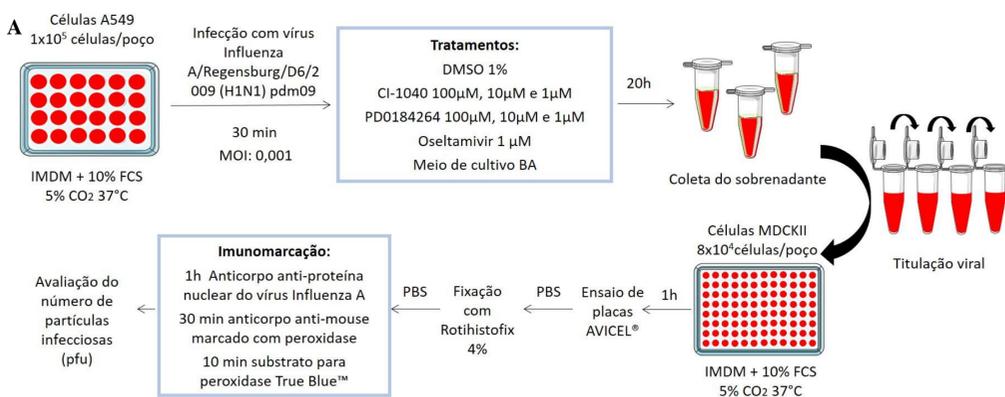
Fig. 3 Concentração no plasma (ng/mL) do CI-1040 e PD0184264 horas após a administração oral do CI-1040 (LoRusso *J. of Med. Onc.* 23 (2005) 5281-5293).

## 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

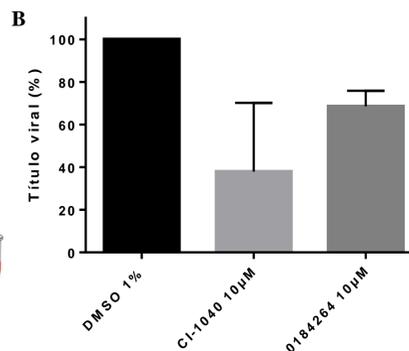
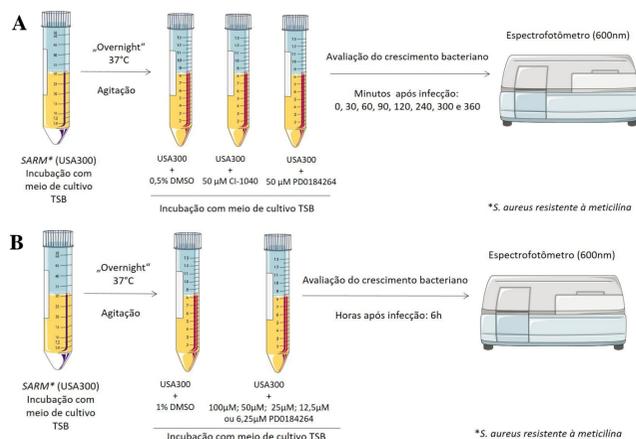


Figure 4. Avaliação da atividade antiviral (A e B) após o tratamento com CI-1040 10µM e PD0184264 10µM. Os resultados foram expressos em porcentagem de título viral em relação ao DMSO 1% (n=3).

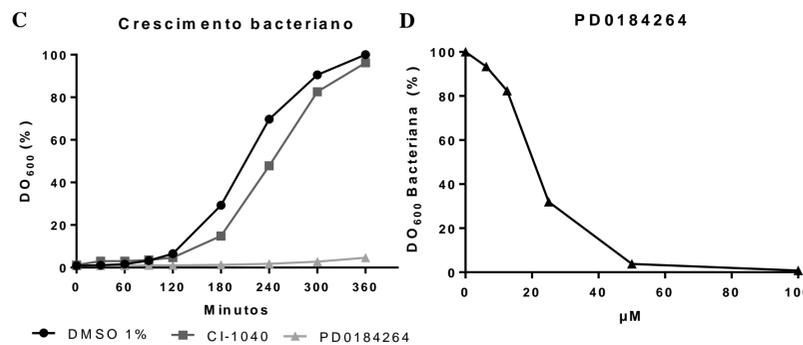
- O tratamento com CI-1040 10µM e PD0184264 10µM mostrou uma redução no título viral quando comparado com o grupo controle (DMSO).
- Entretanto esses são apenas resultados preliminares. Os resultados da atividade viral ainda estão em andamento.
- Resultados prévios do nosso grupo mostraram um EC<sub>50</sub> 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 EC<sub>50</sub> 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 EC<sub>50</sub> 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 0µM (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 (EC<sub>50</sub>).
- 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.