

Identificación y estudio de nuevas moléculas antivirales para Chikungunya

Vittone, L. (1); Mollo M. Cruz (2) ; Bollini, M. (2); Álvarez, D. (1,3); Castro, E. (3)

(1) Escuela de Bio y Nanotecnologías (EByN), Universidad Nacional de San Martín, San Martín, Buenos Aires, Argentina. (2) Laboratorio de Química Medicinal, Centro de Investigaciones en Bionanociencias (CIBION), Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. (3) Instituto de Investigaciones Biotecnológicas (IIBIO), Universidad Nacional de San Martín (UNSAM) - Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Buenos Aires, Argentina.

Contacto: lvittone@estudiantes.unsam.edu.ar

La fiebre chikungunya es una enfermedad causada por el virus Chikungunya (CHIKV) que genera síntomas inflamatorios y debilitantes (artralgia, artritis y mialgia). Esta enfermedad es transmitida por los mosquitos *Aedes albopictus* y *Aedes aegypti*, y desde el brote epidémico en la isla La Reunión en 2005-2006, genera casos en áreas tropicales y subtropicales de Asia, África y las Américas, llegando al norte de Argentina. En la actualidad, no existen antivirales contra este virus, por lo que los tratamientos de la enfermedad son de apoyo y alivio de los síntomas. En otras investigaciones se ha reportado que un grupo de compuestos químicos derivados del anillo de quinazolina funcionan como antivirales inhibidores de la polimerasa de distintos virus que al igual que chikungunya tiene un genoma de ARN. En base a la conservación entre las polimerasas de estos virus, se hipotetiza que las 4-amino-quinazolininas presentan actividad antiviral contra CHIKV, probablemente con la polimerasa viral como blanco. Para abordar esta hipótesis se propone realizar un screening de actividad de ocho 4-amino-quinazolininas para identificar moléculas activas frente a CHIKV y caracterizar de forma preliminar su modo de acción antiviral. Se evaluó el efecto antiviral de los compuestos *in vitro* utilizando un virus recombinante derivado de un clon infeccioso de CHIKV que expresa la proteína fluorescente Zs-Green como gen reportero que permite cuantificar la infección a partir del conteo de unidades formadoras de focos fluorescentes. La toxicidad de los compuestos se evaluó mediante ensayos de tinción con Violeta Genciana y MTS/PMS. Se confirmó la actividad antiviral sobre CHIKV del linaje "La Reunión" mediante ensayos de rendimiento viral. Todos los ensayos se realizaron sobre células Vero CCL81. Ninguno de los compuestos ensayados resultó tóxico (CC₅₀ >1mM), y 2 de ellos (QMED2 y QMED3) presentaron actividad antiviral con CE₅₀ de 19,2 μ M y 16,4 μ M respectivamente (IS > 50). En la caracterización inicial del mecanismo de acción antiviral de QMED2, el compuesto no presentó actividad virucida ni mostró inhibición de la entrada del virus a la célula. Ensayos preliminares de tiempo de adición del compuesto mostraron que QMED2 actuaría sobre etapas intermedias del ciclo viral. En conclusión, se identificaron quinazolininas como potenciales antivirales para CHIKV, la caracterización

biológica preliminar de su tiempo de acción será complementada en un futuro con ensayos con virus reporteros y la selección de virus resistentes que permitan definir su modo y blanco de acción. Finalmente, se realizarán modificaciones químicas sobre la molécula con el objetivo de optimizar la potencia antiviral frente a CHIKV de esta familia de compuestos.