Un azaesteroide sintético de amplio espectro antiviral con eficacia adicional contra Coronavirus y Flavivirus

Pacheco, G(1); Bueno, CA(1); García, CC(1); Ramírez, JA(2); Barquero, AA(1).

(1) IQUIBICEN-CONICET, Departamento de Química Biológica. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, UBA, Ciudad Universitaria, CABA, C1428EGA, Argentina; (2) UMYMFOR-CONICET, Departamento de Química Orgánica, FCEN-UBA.
Contacto: pacheco0geronimo@gmail.com

El desarrollo de compuestos con actividad antiviral es una prioridad clave para la salud humana a nivel mundial. En particular, las infecciones virales emergentes y reemergentes causadas por virus de ARN representan un desafío significativo. Entre ellos, los coronavirus destacan por su alto potencial pandémico, mientras que, los flavivirus dengue (DENV) y Zika (ZIKV), generan preocupación en nuestra región debido a su creciente propagación. El U20-12, un azaesterol sintético desarrollado en nuestro laboratorio, ha demostrado previamente ser bioactivo contra adenovirus, el virus de la estomatitis vesicular, y cepas salvajes y resistentes al aciclovir de HSV-1. Además, demostró tener la capacidad de modular la producción de diversas citoquinas en condiciones in vitro. Considerando su amplio espectro de acción, el objetivo de este trabajo fue estudiar la efectividad del U20-12 frente a los coronavirus y los flavivirus. En primer lugar, se evaluó la actividad antiviral del compuesto U20-12 mediante ensayos de inhibición del rendimiento viral contra el coronavirus canino (CCV) en la línea celular de fibroblastos felinos CRFK, y contra los virus DENV2 (NGC) y ZIKV (PRVABC59), en la línea celular Vero. Los ensayos antivirales se realizaron utilizando concentraciones del compuesto no citotóxicas. Los resultados obtenidos permitieron determinar que la concentración efectiva de U20-12 para reducir en un 50 % la producción de partículas virales se encuentra entre 5 y 7 µM para los tres virus evaluados. Por otro lado, mediante ensayos de inmunofluorescencia indirecta, se investigó el efecto inhibitorio del U20-12 sobre la expresión de la proteína de la cápside (C) del DENV2 y la proteína Spike (S) del SARS-CoV2 (Wuhan) en células Vero y Calu-3, respectivamente. Las imágenes obtenidas mostraron una reducción del 78,3 % en el número de células que expresan el antígeno C y del 90 % en las que expresan el antígeno S en los cultivos tratados con U20-12, en comparación con los respectivos controles de virus sin tratar. Asimismo, en células Vero infectadas con ZIKV, se cuantificó la expresión de la proteína E mediante western-blot, observándose una disminución del 97,6 % en las células tratadas con U20-12, respecto del control de virus. Estos resultados confirman que el azaesterol U20-12 exhibe actividad antiviral en cultivos celulares contra CCV, SARS-CoV2, DENV2 y ZIKV. En consecuencia, U20-12 se perfila como una opción terapéutica de gran potencial, con un amplio espectro de acción antiviral que incluye infecciones por coronavirus y flavivirus.