

Compostos de telúrio como antivirais: inibição da protease 3C e da replicação do vírus da poliomielite.

Carolina M. R. Cuenca (IC),^{1*} Iuri E. Gouvea (PQ),² Fernanda M. Burlandy (PQ),³ Ivarne L. S. Tersariol (PQ),⁴ Edson E. da Costa (PQ),³ László Polgár (PQ),⁵ Luiz Juliano (PQ)² e Rodrigo L. O. R. Cunha (PQ)^{1,2*}. rodrigo.cunha@ufabc.edu.br, carolina.rodrigues693@gmail.com

¹Centro de Ciências Naturais e Humanas (CCNH), UFABC, Santo André, SP, Brasil; ²Depto de Biofísica, UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil; ³Depto. de Virologia, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil; ⁴CIIB, UMC, Mogi das Cruzes, SP, Brasil; ⁵Institute of Enzymology, Biological Research Center, Hungarian Academy of Sciences, Budapeste, Hungria.

Palavras Chave: inibição enzimática, poliovírus, protease, organometálicos, telúrio

Introdução

O poliovírus é o agente etiológico da poliomielite, uma doença viral altamente contagiosa que afeta principalmente crianças.¹ Nos últimos 20 anos, a Iniciativa para a Erradicação Global da Polio teve grande sucesso ao diminuir grandemente a incidência desta doença no mundo à exceção de quatro países com casos endêmicos em 2006 (a pólio é considerada erradicada do Brasil).² Embora isso tenha sido conseguido por meio de vacinação em massa, a habilidade do vírus atenuado, na vacina Sabin (OPV), de sofrer mutações e adquirir grande transmissibilidade e neurovirulência, apontam para a descontinuidade de seu uso (um caso de poliomielite associada à vacinação ocorre a cada dois milhões de doses administradas).² Diante disso, o desenvolvimento de antivirais para combater um possível surto de infecção com o poliovírus se faz urgente e necessário. Apesar de a inibição de proteases virais ser uma estratégia bem sucedida para desenvolver antivirais -como é o caso dos vírus da imunodeficiência humana e o da hepatite C-³, a busca de inibidores da protease 3C do poliovírus (PV3C, EC 3.4.22.28) é dificultada pela usual baixa atividade desta enzima. Ainda assim, a PV3C é um alvo atraente para desenvolver antivirais, pois a replicação do poliovírus é totalmente dependente da proteólise promovida pela PV3C.⁴ Por serem potentes inibidores de cisteína proteases,⁵ uma série de organoteluranas foi avaliada como inibidores da PV3C, em condições otimizadas para monitorar sua atividade.

Resultados e Discussão

A atividade da PV3C foi monitorada através da hidrólise do substrato peptídico Abz-EALFQGPLQ-EDDnp em tampão TRIS-HCl a 50mM em pH 8,0. Inicialmente, realizamos a triagem da coleção inteira utilizando concentrações de 10 μ M dos compostos que foram incubados com a enzima por 5 minutos (Figura 1). Os compostos mais ativos foram selecionados para a determinação dos parâmetros de inibição IC₅₀ e a constante de velocidade de inibição da PV3C (tabela 1).

O composto mais ativo, **RF-05** mostrou ser útil para a titulação da PV3C ativa e, em ensaios celulares com células humanas de rabdosarcoma (RB) não mostrou

citotoxicidade e foi capaz de inibir a replicação do poliovírus apresentando um IC₅₀ de 2,92 μ M.

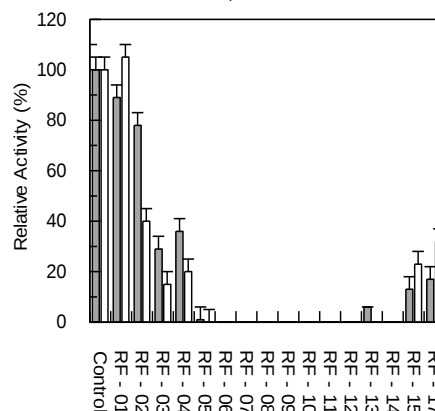


Figura 1. Influência dos compostos de telúrio na atividade da PV3C. As velocidades relativas foram determinadas pela hidrólise do substrato peptídico após 5 minutos de incubação dos compostos com a enzima.

Tabela 1. Parâmetros da inibição da PV3C pelas organoteluranas selecionadas.

Organotelurana	IC ₅₀ , μ M ^a	k ₃ , M ⁻¹ s ⁻¹
RF-05	0.10	10.5
RF-06	0.25	5.6
RF-07	0.84	1.4
RF-08	0.41	2.0
RF-09	0.18	4.8
RF-10	0.93	1.7
RF-11	0.18	2.6
RF-12	0.13	28.0
RF-13	0.23	6.8
RF-14	0.21	5.4

* Os valores representam a média de 3 determinações. Os valores de IC₅₀ foram determinados após incubar a enzima com o inibidor por cinco minutos antes da adição do substrato. As concentrações dos inibidores variaram de 50nM a 5 μ M.

Conclusões

Organoteluranas são potentes inibidores da protease 3C do poliovírus e capazes de interferir no maquinário de replicação viral em ensaio celular, apontando sua promissora aplicação como antivirais.

Agradecimentos

FAPESP, CNPq, UFABC

¹ De Jesus, N. H. *Vir. J.* **2007**, 4.

² Racaniello, V. R. *Virology* **2006**, 344, 9.

³ Abbenante, G.; Fairlie, D. P. *Med. Chem.* **2005**, 1, 71.

⁴ Palmenberg, A. C. *Ann. Rev. Microbiol.* **1990**, 44, 603.

⁵ (a) Cunha, R. L. O. R. *et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 755. (b) Cunha, R. L. O. R. *et al. Biol. Chem.* **2009**, 390, 1205.