

## O papel dos derivados da pirazolopiridina nas diferentes etapas do ciclo replicativo do vírus herpes simplex tipo 1 in vitro

<https://espacoalexandria.ufrj.br/category/artigos>

Publicado em 07 de dezembro de 2022.

Esta pesquisa investigou acerca do papel dos derivados pirazolopiridina nas diferentes etapas do ciclo replicativo do vírus herpes simplex tipo 1, sobretudo nas cepas resistentes, apresentando novas vias terapêuticas antivirais, moléculas contendo estruturas únicas e mecanismos alternativos para ações biológicas.

The Role of Pyrazolopyridine Derivatives on Different Steps of Herpes Simplex Virus Type-1 in Vitro Replicative Cycle. Milene D. Miranda, Otávio Augusto Chaves, Alice S. Rosa, Alexandre R. Azevedo, Luiz Carlos da Silva Pinheiro, Vinicius C. Soares, Suelen S. G. Dias, Juliana L. Abrantes, Alice Maria R. Bernardino, Izabel C. P. Paixão, Thiago Moreno L. Souza, Carlos Frederico L. Fontes. *Int. J. Mol. Sci.*, v. 23, p. 1-15, 2022.

Resenha:

O vírus herpes simplex tipo 1 (HSV-1) é um alfa herpes vírus, em que os vírions consistem de um grande genoma de DNA de fita dupla empacotado dentro de um capsídeo icosaédrico envolto por um tegumento proteico e um envelope lipídico que contém várias glicoproteínas. Grande parte das pessoas entram em contato com esse vírus ainda na infância. Quando o HSV-1 é bem-sucedido ao invadir a mucosa orolabial, ele é responsável por desencadear uma infecção persistente por toda a vida; podendo estabelecer latência em células do sistema nervoso e até mesmo reativar dependendo do estado imunológico do hospedeiro humano. A partir da observação do ciclo viral, constata-se que a proteína precoce imediata ICP27 apresenta um papel crucial durante a replicação, visto que ela afeta o gene viral e a expressão da célula hospedeira, sendo fundamental para a expressão eficiente dos genes DE e L. Outra proteína com papel importante para a replicação viral é a glicoproteína D (gD). Ela possui papéis estruturais e serve como um ponto de ligação para ancorar interações com três receptores alternativos para entrada de vírus. Ela também é uma das proteínas mais conservadas entre a família Herpesviridae e constitui o aparato central da proteína de fusão viral.

Indivíduos acometidos pelo HSV-1 são tratados por vários compostos anti-herpéticos largamente estudados, como o aciclovir (ACV), ganciclovir e penciclovir, além dos seus pró-fármacos valaciclovir, valganciclovir e famciclovir. Todavia, há cepas de HSV-1 resistentes a drogas, podendo resultar na administração prolongada desses agentes nos pacientes imunocomprometidos. Assim, o reaproveitamento de medicamentos, mas também a busca de novos compostos antivirais, sobretudo com novos mecanismos de ação, apresenta-se como um fator crítico e como um objetivo.

Dentre os vários compostos com atividades biológicas, o pirazolopiridina destaca-se devido apresentar atividades anticancerígenas, antimaláricas, anti-inflamatórias, analgésicas, antibacterianas e antiprotozoárias. Além disso, algumas modificações químicas podem desencadear a atividade biológica desses derivados contra a doença de Alzheimer e a enzima transcriptase reversa (RT) do HIV-1. Tal atividade antiviral dos sistemas derivados de pirazolo-piridina e tieno-piridina foi apontada pelo grupo do trabalho, mas seu mecanismo ainda devia ser esclarecido. Assim, foram realizados estudos *in vitro* a fim de evidenciar o mecanismo, a concentração efetiva de 50% (EC50) e concentração citotóxica 50% (CC50) desses compostos, bem como seus efeitos na adsorção do HSV-1, penetração e ciclo replicativo do vírus.

Por meio dos experimentos *in vitro*, os autores demonstraram que os derivados de pirazolopiridina exibiram um novo e diferente mecanismo de inibição quando comparados com agentes anti-HSV-1 padrão. Desta forma é possível concluir que mesmo mutações da DNA polimerase do HSV-1, que poderiam desencadear resistência aos compostos de referência, não poderiam afetar a ação dos derivados da pirazolopiridina pesquisados. O estudo também encontrou que a concentração efetiva de 50% (EC50) dos compostos ARA-04, ARA-05 e AM-57 foram  $1,00 \pm 0,10$ ,  $1,00 \pm 0,05$  e  $0,70 \pm 0,10$   $\mu\text{M}$ , respectivamente. Esses compostos apresentaram alto valor de concentração citotóxica de 50% (CC50). Quanto ao mecanismo, ARA-04 e ARA-05 afetaram a adsorção viral, já AM-57 interferiu com a replicação do vírus durante suas fases  $\alpha$  e  $\gamma$  e diminuiu o conteúdo de ICP27 durante eventos iniciais e tardios da replicação do HSV-1. O estudo também apontou que o AM-57 causou uma forte diminuição no conteúdo de gD viral. Em contrapartida, ARA-04 e ARA-05 interagem preferencialmente nas proteínas responsável pelo processo de adsorção viral.

A pesquisa teve grande relevância, já que demonstrou que a ciência pode ofertar novas vias de tratamentos para doenças/infecções que apresentam resistência à terapêutica existente. Sendo, pois, importante o investimento e o estudo acerca dessa temática.

Você pode ler o artigo “The Role of Pyrazolopyridine Derivatives on Different Steps of Herpes Simplex Virus Type-1 *In Vitro* Replicative Cycle.” em:

<https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/54666>

### Referência Bibliográfica

MIRANDA, Milene D. et al. The Role of Pyrazolopyridine Derivatives on Different Steps of Herpes Simplex Virus Type-1 *In Vitro* Replicative Cycle. *Int. J. Mol. Sci*, v. 23, p. 1-15, 2022. DOI 10.3390/ijms23158135

Por Ana Beatriz Costa Ferreira  
Graduanda do curso de Farmácia da UFRJ