



Tapsigargina é um inibidor de amplo espectro dos principais vírus respiratórios humanos: Coronavírus, Vírus Sincicial Respiratório e Vírus Influenza A

Métodos



Células: NHBE, NPT, HEP2, MRC5, A549, Calu-3, Vero E6, MDCK



Coronavirus (SARS-CoV-2 e OC43), RSV Influenza A



Tapsigargina (TG), Redemsvir (RDV), Ribavirina e Hidroxicloroquina (HC)

Pré-Infecção



Incubação = 30 min



Infecção

Pós-Infecção



Infecção

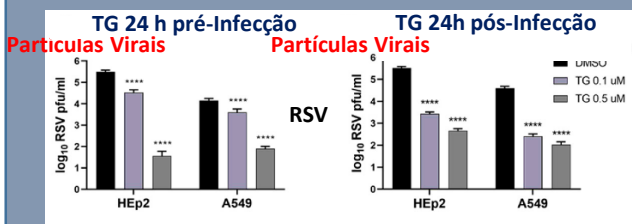


Incubação 30 min



Infecção contínua (meio de cultura)

TG (0,5µM) : redução profilática e terapêutica de 10.000x (pré-infecção) e 1000x (pós-infecção) na replicação do RSV



• Células HEP2 e A549 + RSV, TG:



estado antiviral potente (48h, no mínimo)

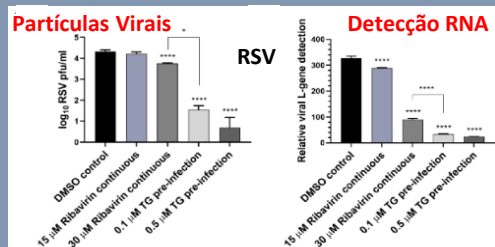
• Células HEP2 + RSV, TG:

transcrição de L-gene*, M-gene*² e F-gene*³

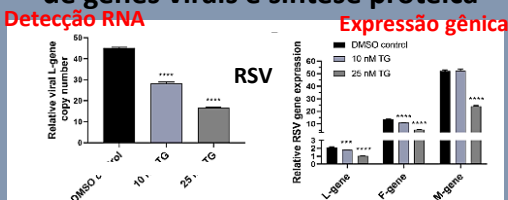
• Não citotóxico

*¹ = Large Polymerase Gene; *² = Matrix Protein; *³ = Fusion Protein

TG: mais efetivo do que Ribavirina e alto índice de seletividade



TG reduz carga viral, inibe transcrição de genes virais e síntese protéica



• Células NHBE + RSV, TG:

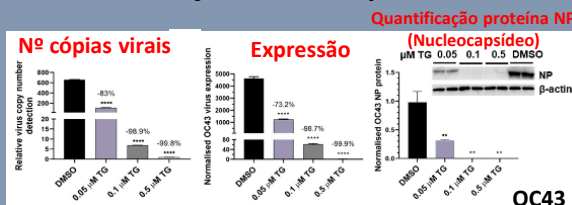
expressão de genes de ER antes e durante infecção para RSV

** = Estresse de Retículo

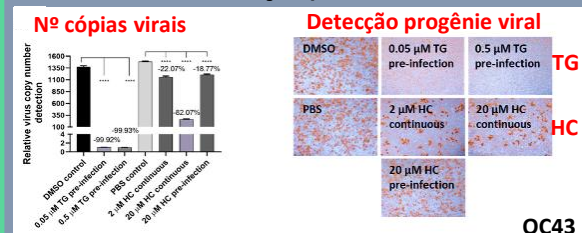
Células A549+ OC43, TG:

bloqueia replicação viral,

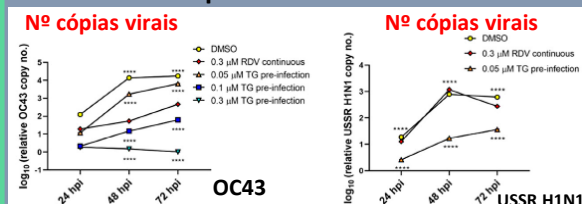
inibe transcrição e síntese proteica virais



TG (0,5µM – 30 min pré-infecção): antiviral mais efetivo do que a HC (20µM – uso contínuo na infecção) nas células MRC5



Células A549, 72h pós infecção, TG (0,03µM): inibe replicação viral de influenza e OC43 450x mais do que a mesma dose de RDV



→ 72h pós infecção: 0,05µM de TG inibiu 7x mais a replicação viral do USSR H1N1 quando comparado ao RDV (0,3µM)

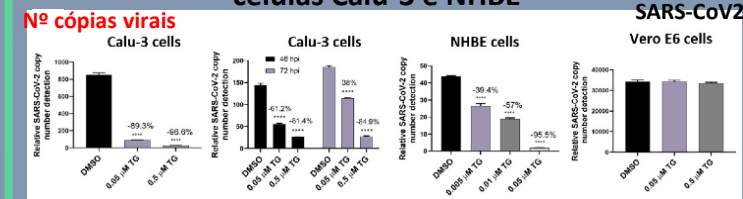
• Células A549 + OC43, TG:



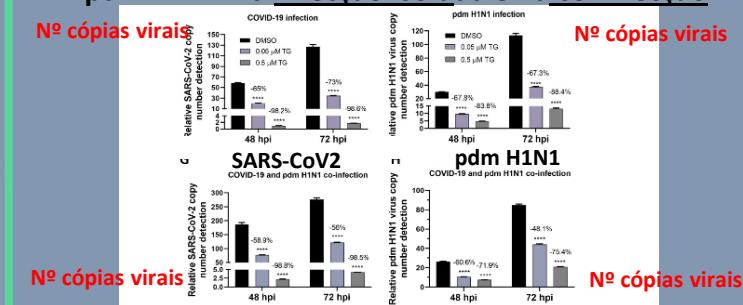
expressão de genes de ER basal e durante infecção

co-infecção dos OC43 e USSR H1N1 influenza A (pré-infecção)

TG bloqueia produção de progênie do SARS-CoV-2 nas células Calu-3 e NHBE



TG bloqueia produção de progênie do SARS-CoV-2 e pdm H1N1 na infecção isolada e na co-infecção



→ Células Calu-3: TG (0,5µM) → Inibição de progênie viral em infecção isolada do SARS-CoV2 e em co-infecção com influenza de 99,7% e 99,9%, respectivamente.

→TG (0,5µM) inibição (pós-transdução) do influenza A e proteção de camundongos (via oral - 1,5µg/kg/dia, 1x/dia) quando submetidos ao desafio letal com o vírus.

Conclusões: A Tapsigargina é um antiviral altamente efetivo, não citotóxico, estável em pH ácido, com alto índice de seletividade e potencial para administração oral, de amplo espectro para os principais vírus respiratórios humanos de RSV, coronavírus (em particular, SARS-CoV2) e vírus influenza A. Atua em infecções isoladas e co-infecções, além de poder ser utilizado na profilaxia e na terapia das infecções virais mencionadas.

Referência: Al-Beltagi, S.; Preda, C.A.; Goulding, L.V.; James, J.; Pu, J.; Skinner, P.; Jiang, Z.; Wang, B.L.; Yang, J.; Banyard, A.C.; Mellits, K.H.; Gershkovich, P.; Hayes, C.J.; Nguyen-Van-Tam, J.; Brown, I.H.; Liu, J.; Chang, K.-C. Thapsigargin Is a Broad-Spectrum Inhibitor of Major Human Respiratory Viruses: Coronavirus, Respiratory Syncytial Virus and Influenza A Virus. *Viruses* 2021, 13 (2), 234. 03 Feb 2021. <https://doi.org/10.3390/v13020234>