

XV CONGRESO ARGENTINO DE MICROBIOLOGÍA (CAM 2019)

estas categorías. Por ejemplo, en el clásico esquema SIR la población es dividida en susceptibles (S), infectados (I) y recuperados (R). De acuerdo a este agrupamiento, las transiciones S-I (infección) e I-R (recuperación), son definidas matemáticamente en función de tiempo. Los modelos estocásticos, a diferencia de los que plantean un enfoque determinista, permiten incorporar efectos aleatorios dentro del escenario representado. El Zika es un arbovirus, cuya principal vía de transmisión en humanos es la picadura de insectos vectores: hembras adultas de mosquitos del género *Aedes*, como *Aedes aegypti*. La gran complejidad de las enfermedades transmitidas por mosquitos justifica la incorporación de un modelo estocástico. El algoritmo de Gillespie, una variante del método Monte Carlo, es un procedimiento computacional más o menos sencillo que permite la incorporación de efectos estocásticos en modelos dinámicos. Objetivo: El objetivo del presente trabajo ha sido desarrollar un modelo estocástico de propagación de brotes del virus Zika, basado en el algoritmo de Gillespie.

Materiales y Métodos: Se diseñó computacionalmente un modelo original, en donde se representó la dinámica de propagación del virus Zika en humanos, combinada con la diseminación en el vector. El modelo incorpora tasas de infección y de recuperación. A su vez, permite representar la movilidad poblacional de seres humanos. El modelo fue estudiado por medio de simulaciones numéricas computacionales.

Resultados: Las simulaciones realizadas muestran el típico comportamiento de una epidemia del virus Zika, en donde la prevalencia se incrementa hasta un pico y luego desciende. A su vez, el modelo muestra como el pico de prevalencia incrementa con el aumento de la tasa de infección en humanos y del número de vectores. Las fluctuaciones entre las distintas simulaciones reflejan los efectos aleatorios incorporados.

Conclusiones: El modelo desarrollado logra una representación cualitativa de la dinámica de propagación del virus Zika, presenta coherencia interna, permite incorporar efectos aleatorios en forma sencilla y brindaría un andamiaje formal para explorar la influencia de diferentes factores sobre la evolución de un brote del virus.

VI 154

1000 - DERIVADOS DE 4-AMINO-2-FENILQUINAZOLINA CON ACTIVIDAD ANTIVIRAL PARA EL VIRUS DE LA DIARREA VIRAL BOVINA

ESPAÑA DE MARCO, Maria Jose¹ | FABIANI, Matias¹ | ROSAS, Rocio Ayelen¹ | FERNANDEZ, Gabriela Araceli² | BOLLINI, Mariela³ | CAVALLARO, Lucia Vicenta¹ | CASTRO, Eliana F¹

CÁTEDRA DE VIROLOGÍA, FFYB, UBA¹; CONICET, CENTRO DE INVESTIGACIONES EN BIONANOCIENCIAS (CIBION).²; CONICET, CENTRO DE INVESTIGACIONES EN BIONANOCIENCIAS (CIBION).³

Introducción y Objetivos: El virus de la diarrea viral bovina (BVDV) es un ARN virus del género Pestivirus (Flaviviridae) cuyas infecciones están distribuidas mundialmente y afectan principalmente al ganado bovino. Su control se basa en la vacunación (no obligatoria) y remoción de animales con infección persistente (fuente principal de virus). El uso de antivirales podría servir como herramienta complementaria de control para reducir las pérdidas económicas causadas por BVDV. Dado que la ARN polimerasa dependiente del ARN (RdRp) viral es esencial para la replicación de BVDV, es un blanco atractivo para el descubrimiento de antivirales. Las Quinazolinonas son heterociclos que presentan diferentes actividades farmacológicas, como actividad antiviral, por ejemplo, como inhibidor de la RdRp del virus del Dengue. En el marco de la búsqueda de antivirales para BVDV, seleccionamos una serie de compuestos utilizando la metodología del screening in silico basado en la interacción con la estructura de la RdRp de BVDV (NS5B). Cinco de ellos resultaron activos y el compuesto 1 (CE50 = 9,68 ± 0,49 µM), una 4-amino-2-fenilquinazolinona, fue elegido para su optimización.

Materiales y Métodos: Para mejorar su perfil de actividad antiviral y caracterizar la relación estructura-actividad, se sintetizaron 26 nuevos derivados de 1. Se evaluó la citotoxicidad en células MDBK por el método MTS / PMS y luego la actividad anti-BVDV (NADL) mediante la reducción del efecto citopático viral, determinándose la concentración citotóxica 50 (CC50) y la concentración efectiva 50 (CE50), respectivamente.

Resultados: Hasta el momento, al menos seis derivados presentan una mayor actividad antiviral que el compuesto 1, con valores de CE50 entre 1,37 y 4,57 µM y mayor IS. Con el objetivo de confirmar el blanco de acción de estas quinazolinonas, uno de los derivados más activos (1.9) fue evaluado frente a dos mutantes resistentes a la 5,6-TSC, un inhibidor no nucleosídico de la RdRp de BVDV. Como resultado, la mutante BVDV R1 (NS5B A392E) fue parcialmente resistente mientras que BVDV R2 (NS5B N264D) fue sensible a la acción del compuesto 1.9 como el virus wt. Si bien el sitio de interacción de las quinazolinonas con la RdRp de BVDV no estaría delimitado por dichos aminoácidos, la presencia de la mutación en A392 afectaría su actividad antiviral in vitro, lo cual refuerza los resultados in silico y permitiría confirmar a la RdRp como blanco de acción de estos nuevos antivirales para BVDV. Se están realizando ensayos de curva de agregado de 1.9 para evaluar su efecto sobre la síntesis de ARN viral.

Conclusiones: En conclusión, la caracterización biológica preliminar de estos compuestos complementa los ensayos in silico y permitiría confirmar su actividad como inhibidores de la RdRp de BVDV. Los resultados obtenidos permitirán definir la relación estructura-actividad de estos nuevos derivados de la Quinazolinona 1. A partir de las modificaciones químicas realizadas, se espera encontrar un nuevo compuesto líder que pueda ser optimizado en el futuro para obtener una mayor potencia antiviral.