Ténofovir, une drogue candidate contre le virus du syndrome reproducteur et respiratoire porcin [vSRRP]

Pesant, Marie-Jeanne[1,3]; Provost, Chantale[2]; Salmin, Abdulrahman Fuad[1]; Jacques, Mario[3]; Beaudry, Francis[1]; Gagnon, Carl A[1,2,3]

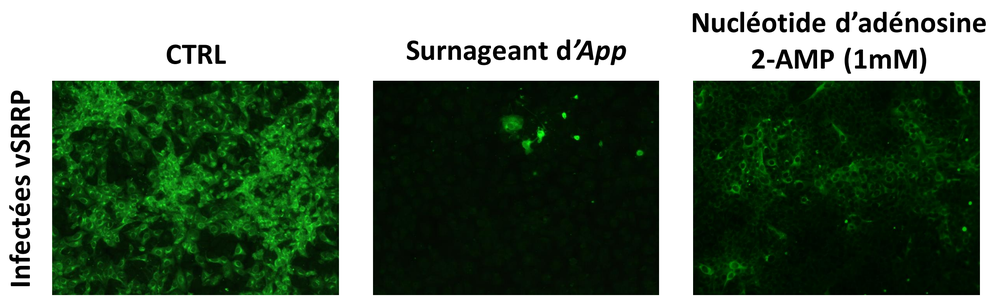
[1]Centre de recherche en infectiologie porcine et avicole [CRIPA-FRQ], Faculté de médecine vétérinaire, Université de Montréal
[2]Laboratoire biomoléculaire, Centre de diagnostic vétérinaire de l'Université de Montréal
[3]Groupe de recherche sur les maladies infectieuses en production animale [GREMIP], Faculté de médecine vétérinaire, Université de Montréal

INTRODUCTION

Le virus du syndrome reproducteur et respiratoire porcin [vSRRP] est responsible d'un des maladies les plus coûteuses au marché mondial porcin. Des infections au vSRRP sont communément suivies par de co-infections avec d'autres pathogènes opportunistes, formant le complexe respiratoire porcin [CRP].

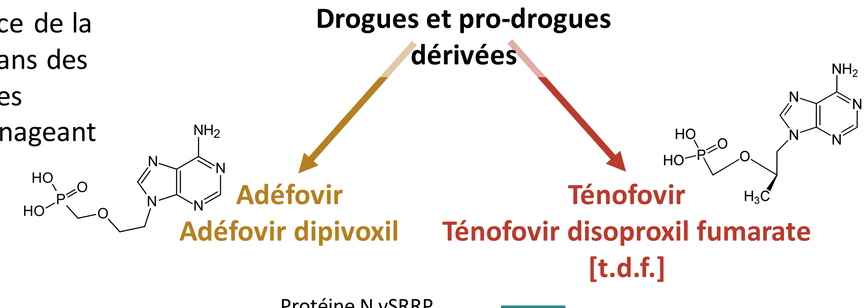
***Actinobaccillus pleuropneumoniae* [*App*]** est une bactérie importante du CRP et son **surnageant est connu pour inhiber la replication du vSRRP *in vitro*[1]**. L'analyse du surnageant d'*App* par spectrométrie de masse à haute résolution a dévoilé de hautes concentrations de nucléotides d'adénosine, qui par la suite, ont réduit les infections au vSRRP [2] (Voir **Figure 1.**).

Cette étude a pour objectif d'évaluer le potential antiviral contre le vSRRP de deux drogues, et leurs prodrogues respectives, dérivées de nucleotides d'adénosine.

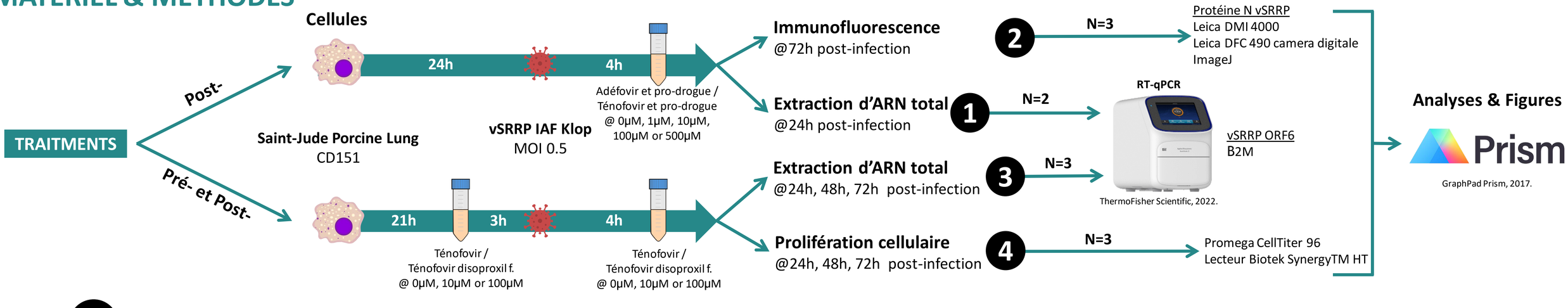


Salmin et al. 2022.[2]

Figure 1 : Immunofluorescence de la protéine N du vSRRP (FITC) dans des cellules SJPL infectées avec des traitements contrôles, de surnageant d'*App* et de 2-AMPs.



MATÉRIEL & MÉTHODES



1

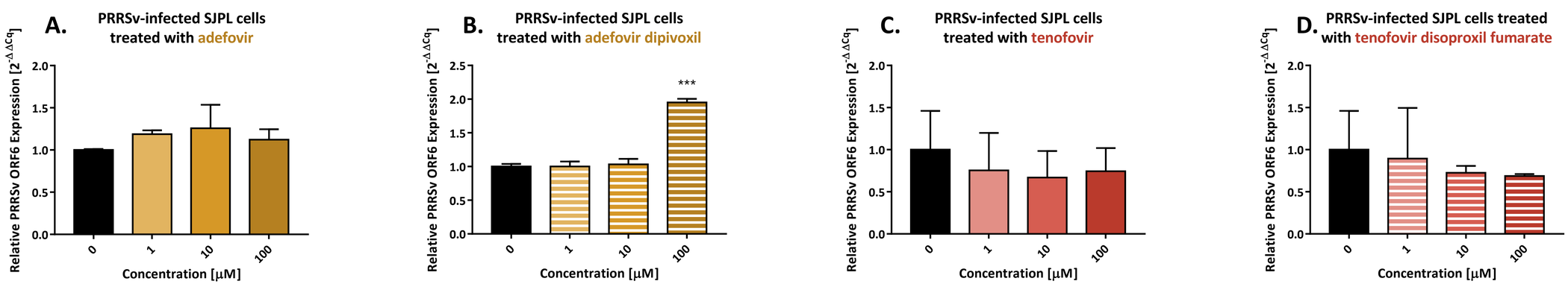


Figure 2 : Expression relative d'ORF6 du vSRRP dans des cellules SJPL infectées. Les cellules sont traitées avec de l'adéfovir (**A.**) et sa pro-drogue (**B.**) et avec du ténofovir (**C.**) et sa pro-drogue (**D.**) 4h post-infection. L'ARN total a été extrait à 24h post-infection pour le RT-qPCR. Dunnett's multiple comparisons tests a été utilisé pour statistiquement comparer les groups. Ceux significativement différents au contrôle (0µM) sont indiqués par des astérisques, où * adj. p-value <0.05, ** adj. p-value <0.01, *** adj. p-value <0.001.

2

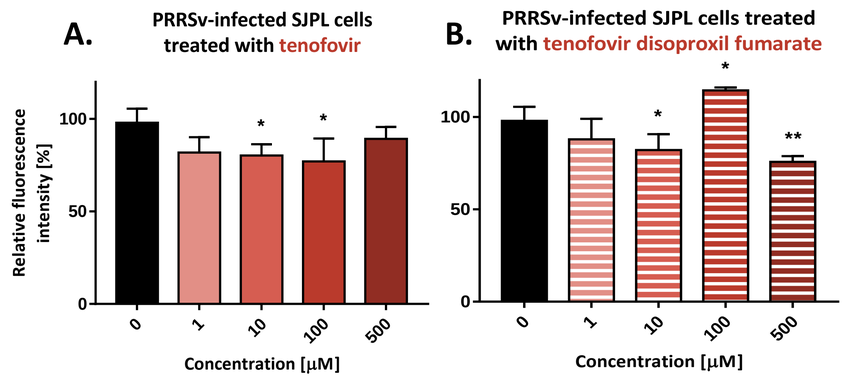


Figure 3 : Intensité de fluorescence relative du vSRRP (FITC) dans des cellules SJPL infectées. Les cellules ont été traitées avec ténofovir (**A.**) et sa pro-drogue (**B.**) 4h post-infection et l'IFA a été faite à 72h post-infection. Dunnett's multiple comparisons tests a été utilisé pour statistiquement comparer les groups. Ceux significativement différents au contrôle (0µM) sont indiqués par des astérisques, où * adj. p-value <0.05, ** adj. p-value <0.01, *** adj. p-value <0.001.

3

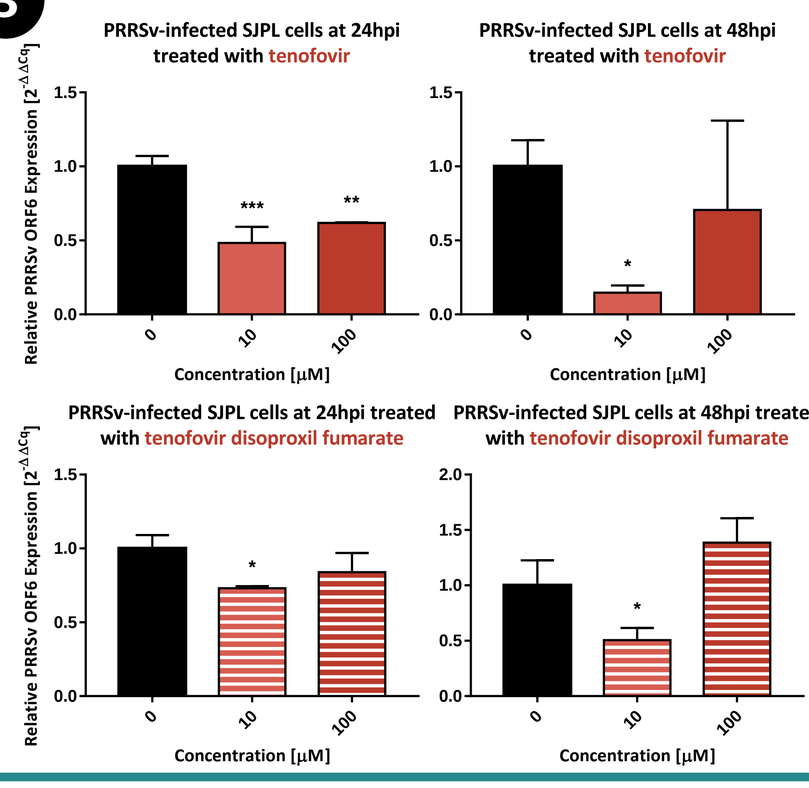


Figure 4 : Expression relative d'ORF6 du vSRRP dans des cellules SJPL infectées. Les cellules sont traitées avec du tenofovir et sa pro-drogue 3h pré-infection et 4h post-infection. L'ARN total a été extrait à 24h et 48h post-infection pour le RT-qPCR. Dunnett's multiple comparisons tests a été utilisé pour statistiquement comparer les groupes. Ceux significativement différents au contrôle (0µM) sont indiqués par des astérisques, où * adj. p-value <0.05, ** adj. p-value <0.01, *** adj. p-value <0.001.

4

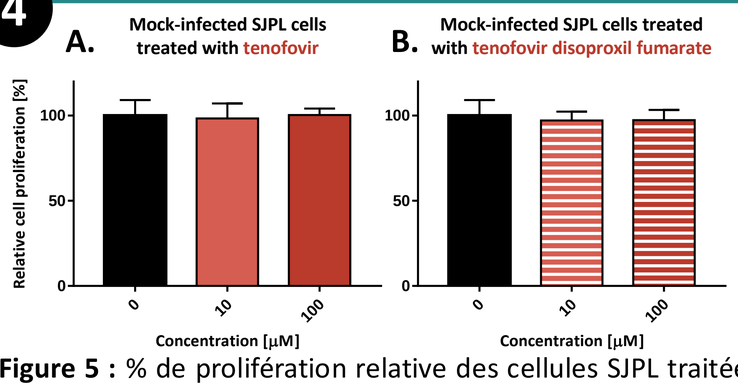


Figure 5 : % de prolifération relative des cellules SJPL traitées pré- et post-infection avec ténofovir (**A.**) et sa pro-drogue (**B.**) à différentes concentrations. Le test a été fait à 48h post-infection.

RÉSULTATS

Figure 2 : Seuls ténofovir et t.d.f. semblent exhiber une réduction du vSRRP.
Figure 3 : L'immunofluorescence préliminaire confirme cette observation.
Figure 4 : Notament, un traitement de 10µM pré- et post-infection inhibe le plus significativement le vSRRP à 24h et 48h post-infection.
Figure 5 : Ténofovir et t.d.f n'ont pas d'effet significatif sur la prolifération cellulaire.

CONCLUSION

Cette étude introduit des résultats préliminaires prometteurs, suggèrant que ténofovir et sa pro-drogue, une drogue antivirale établie dans le marché pharmacologique du VIH, pourraient inhiber la replication du vSRRP. La continuation du projet inclura la répétition des tests dans des macrophages porcins et l'évaluation des drogues pour un essai clinique contre le vSRRP – un virus à ce jour sans traitement commercialement disponible.

RÉFÉRENCES

[1] Lévesque, C., Provost, C., Labrie, J., Hernandez Reyes, Y., Burciaga Nava, J. A., Gagnon, C. A., & Jacques, M. (2014). Actinobacillus pleuropneumoniae Possesses an Antiviral Activity against Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus. PLoS ONE, 9(5).

[2] Salmin, A. F., Pesant, M.-J., Burgher, Y., Provost, C., Labrie, J., Jacques, M., Gagnon, C. A., & Beaudry, F. (2022). Untargeted and targeted metabolomics reveal that adenosine nucleotides released in Actinobacillus pleuropneumoniae supernatant inhibit porcine reproductive and respiratory syndrome virus replication. Talanta, 242, 123315.

CANADA RESEARCH CHAIRS
CHAIRES DE RECHERCHE DU CANADA
CRSNG NSERC
Swine Innovation Porc
Centre de Recherche en Infectiologie Porcine et Avicole
Swine and Poultry Infectious Diseases Research Center
CRIPA