

## Correlação estrutural entre praziquantel e diclofenaco em relação ao seu efeito esquistossomicida

Ana C. Mafud<sup>1\*</sup> (PQ), Heloisa S. Muniz<sup>1</sup> (PG), Josué de Moraes<sup>2</sup> (PQ), Alessandro S. Nascimento<sup>1</sup> (PQ) and Yvonne P. Mascarenhas<sup>1</sup> (PQ). mafud@usp.br

<sup>1</sup> Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, SP, Brasil <sup>2</sup> Faculdade de Ciências de Guarulhos (FACIG/UNIESP), Av. Guarulhos, 1844, Vila Augusta, 07025-000, Guarulhos, SP, Brasil.

Palavras Chave: *Schistosoma mansoni*, diclofenaco, esquistossomicida.

### Introdução

O tratamento e controle da esquistossomose dependem de um único fármaco disponível no mercado, o praziquantel (PZQ). No entanto, sua inatividade contra as formas imaturas do parasita tornam o retratamento necessário <sup>1</sup> e aumentam a resistência à droga, o que reforça a busca por terapias alternativas <sup>2</sup>. O diclofenaco é um anti-inflamatório não esteroidal capaz de reduzir o tamanho dos granulomas hepáticos formados em torno dos ovos pelo hospedeiro. Estudos recentes realizados em colaboração com o grupo de pesquisa do Prof. Dr. Josué de Moraes, demonstraram o efeito *in vitro* do diclofenaco contra vermes jovens e adultos de *Schistosoma mansoni*, além de um efeito sinérgico, a ser publicado.

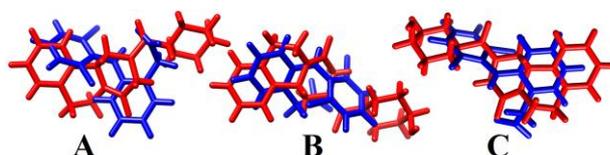
### Resultados e Discussão

Para investigar diferenças estruturais entre PZQ e diclofenaco, foram analisadas as áreas de superfície de acessibilidade ao solvente (SAS), os mapas de potenciais eletrostáticos moleculares (MEP) e áreas de superfície polar (PSA) de ambas as moléculas, apresentadas na Tabela 1, calculadas através do pacote VEGA <sup>3</sup>. Cálculos de similaridade estrutural foram feitos através do pacote MolShaCS <sup>4</sup>, utilizando pesos diferentes para sobreposição de volumes de van der Waals (VdW) e distribuição de cargas (Q). A sobreposição foi otimizada por método Lagrangiano aumentado para restrições de igualdade (local, não-derivativo).

**Tabela 1.** Áreas superficiais calculadas para diclofenaco e praziquantel

	Diclofenaco	Praziquantel
SAS	615,8 Å <sup>2</sup> (ds=14,0 Å)	755,8 Å <sup>2</sup> (ds=15,5 Å)
PSA	107,7 Å <sup>2</sup> (apolar=508,1 Å <sup>2</sup> )	164,8 Å <sup>2</sup> (apolar=591,0 Å <sup>2</sup> )
MEP	281,5 Å <sup>2</sup> (ds=9,5 Å)	351,1 Å <sup>2</sup> (ds=10,6 Å)

Apesar apresentarem SAS distintas, a mais importante diferença estrutural entre o diclofenaco e PZQ concerne às superfícies polares, que no diclofenaco é proporcionalmente maior em relação à SAS enquanto as superfícies hidrofóbicas são proporcionalmente iguais em ambos os compostos. As similaridades foram calculadas com os pesos de ambas as variáveis estudadas iguais a 1, e a similaridade entre diclofenaco e PZQ é de 70%. Refazendo o cálculo para VdW=1/Q=0 e VdW=0/Q=1 os resultados obtidos foram: 75% e 32% respectivamente. Na Figura 1, a sobreposição entre praziquantel e diclofenaco é mostrada, calculada com diferentes parametrizações.



**Figura 1.** Sobreposição entre as estruturas do diclofenaco (azul) e PZQ (vermelho), onde A VdW=0/Q=1, B VdW=1/Q=0 e C VdW=1/Q=1.

### Conclusões

Considerando-se que moléculas semelhantes podem ter atividade semelhante contra um mesmo alvo e que existe um efeito sinérgico aditivo entre estes compostos, conclui-se que as semelhanças estruturais entre PZQ e diclofenaco não são suficientes para que ambos possam atuar sobre um mesmo alvo.

### Agradecimentos

ACM e YPM agradecem à CAPES 705/2009, pelo suporte financeiro, e ao CNPq, pela bolsa de produtividade de YPM. HSM e ASN agradecem à FAPESP pelo auxílio financeiro.

<sup>1</sup> Pearce, E.J.; MacDonald, A.S. *Nat. Rev. Immunol.* **2002**, 2:499-511.

<sup>2</sup> Botros, S.; Bennett, J. *Drug Discov.* **2007**, 2(Suppl1):535-540.

<sup>3</sup> Pedretti A, Villa L, Vistoli G. *J. Comput. Aided Mol. Des.* **2004**, 18:167-173.

<sup>4</sup> Vaz de Lima LA, Nascimento AS. *Eur J Med Chem.* **2012**, 59:296-303