

Avaliação Bioquímica de Derivados de Terpenos como Inibidores da Enzima Adenina Fosforribosiltransferase de *Leishmania tarentolae*

Aderson Zottis^{1*}(PG), Eli F. Pimenta³(TC), Marinaldo S. de Carvalho(PG)², Paulo M. Imamura(PQ)², Otavio H. Thiemann¹(PQ), Adriano D. Andricopulo¹(PQ), Glaucius Oliva¹(PQ) (zottisad@if.sc.usp.br)

¹ Centro de Biotecnologia Molecular Estrutural – CBME, Instituto de Física de São Carlos – USP

² Instituto de Química - UNICAMP

³ Instituto de Química de São Carlos – USP

Palavras Chave: APRT, leishmaniose, terpenos

Introdução

A leishmaniose é uma doença parasitária que afeta 350 milhões de pessoas em 88 países, segundo dados da Organização Mundial de Saúde.¹ Apesar da intensificação nas pesquisas por novas vacinas e fármacos capazes de apresentar formas alternativas e promissoras de tratamento para a doença-alvo, o arsenal terapêutico disponível ainda é limitado e extremamente insuficiente diante do grave quadro atual.²

A adenina fosforribosiltransferase (APRT) de *Leishmania* possui importante papel na via de salvação de purinas, sendo identificada como um alvo potencial para o planejamento de novos candidatos a agentes quimioterápicos contra a leishmaniose.³

Este trabalho consiste na avaliação bioquímica e estudo preliminar das relações entre a estrutura e a atividade de um conjunto de inibidores da APRT de *L. tarentolae*, identificados em nosso programa de triagem de inibidores.

Resultados e Discussão

Uma extensa triagem bioquímica realizada em nosso laboratório resultou na identificação de uma série inédita de inibidores da enzima APRT de *L. tarentolae*. Do processo de triagem, foram selecionados quatro derivados diterpenos deidroabietanos (**A**, **B**, **C**, **E**) e um derivado mono-sesquiterpeno do ácido deidroabiético (**D**), provenientes de isolamento e modificação química de produtos de origem natural. Além destes, foi selecionado outro composto mono-sesquiterpeno (**F**), derivado do (+)esclareólideo, obtido comercialmente (Tabela 1, Figura 1).

Tabela 1. Valores de inibição da atividade enzimática da APRT de *L. tarentolae* apresentada pelos compostos demonstrados na Figura 1.

Composto	Inibição a 100 μ M (%)*
A	80
B	25
C	17
D	8
E	3
F	0

* - valores representativos de três medidas cinéticas.

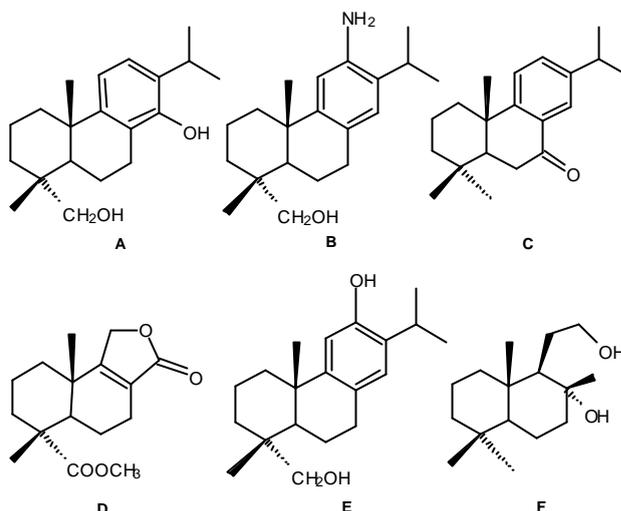


Figura 1. Conjunto de compostos avaliados bioquimicamente em um ensaio cinético padrão contra a enzima APRT de *L. tarentolae*.

A partir da comparação entre as estruturas químicas dos compostos analisados (Figura 1) e os valores de inibição obtidos nos ensaios enzimáticos (Tabela 1), verifica-se uma relação entre a estrutura e a atividade inibitória, determinada principalmente pelo padrão de substituição e o tipo de substituinte ligado ao anel aromático, sendo que o grupo hidroxila na posição indicada na estrutura de **A** mostrou-se o mais promissor na série estudada.

Conclusões

Os resultados obtidos foram fundamentais para identificar novos esqueletos estruturais que servirão como modelo para modificações moleculares visando a obtenção de inibidores mais potentes e seletivos da APRT de *L. tarentolae*. Estudos do mecanismo de ação enzimático envolvido deverão fazer parte do processo de planejamento de candidatos a protótipos de novos fármacos.

Agradecimentos

FAPESP, CNPq

¹<http://www.who.int/tdr/publications/publications/pdf/pr17/leishmaniasis.pdf>. (02/2006).

² Croft, S.L. e Coombs, G.H. *Trends in Parasitology*. **2003**, *19*, 502.

³ Silva, M.; Silva, C.H.T.P.; Iulek, J.; Oliva, G.; Thiemann, O.H. *Biochim. Biophys. Acta*. **2004**. *1696*, 31.