

## Produtos Naturais como fonte de agentes tripanossomicidas

\*Maria Goretti de V. Silva<sup>1,2</sup> (PQ) e Carlos Alberto Montanari<sup>1</sup> (PQ)

<sup>1</sup>Instituto de Química de São Carlos - Universidade de São Paulo, <sup>2</sup>Depto. de Química Analítica e Físico-Química-Depto. de Química Orgânica e Inorgânica - Universidade Federal do Ceará; \*[mqvsilva@ufc.br](mailto:mqvsilva@ufc.br)

Palavras Chave: produtos naturais, *Trypanosoma cruzi*, quimioinformática.

### Introdução

Produtos naturais têm sido, por décadas, uma rica fonte de fármacos para diversas áreas terapêuticas. Avanços nas técnicas de separação, purificação, elucidação estrutural têm renovado nos últimos 10 anos o interesse da indústria farmacêutica na busca de moléculas bioativas oriundas de produtos naturais. Cerca de 40% dos medicamentos disponíveis na terapêutica atual foram desenvolvidos de fontes naturais principalmente plantas superiores (25%), microrganismos (13%) e animais (2,7%). Doenças tropicais como malária, leishmaniose e doença de Chagas, são negligenciadas pelas grandes indústrias farmacêuticas sendo que somente cerca de 1% dos novos medicamentos introduzidos são para este fim. A doença de Chagas é endêmica do sul dos Estados Unidos até o sul da Argentina com cerca de 40 milhões de pessoas expostas e de 18 a 20 milhões (incluindo cerca de 100 mil nos Estados Unidos) infectadas pelo parasito tripanossomatídeo *Trypanosoma cruzi*. Os dois fármacos utilizados para esta doença, o nifurtimox (Lampit, Bayer) e o benzonidazol (Rochagan, Roche, Radanil), têm limitada eficiência e provocam muitos e graves efeitos colaterais. Diante desse cenário, é extremamente relevante a busca por substâncias com potencial atividade antichagásica. O presente estudo teve como objetivo, buscar substâncias oriundas de produtos naturais, notadamente de plantas superiores, com atividade tripanossomicida contra *T. cruzi* em algum tipo de ensaio experimental, para gerar *in silico* um modelo que pudesse ser utilizado na predição da atividade de outras moléculas.

### Resultados e Discussão

A busca na literatura até o ano de 2006 gerou um banco de 363 moléculas com testes principalmente contra a forma tripomastigota do parasito. Os compostos estruturalmente diversificados foram agrupados segundo suas classes biossintéticas (veja outro trabalho apresentado nesta RA). As estruturas tridimensionais foram geradas através do programa Sybyl7.2, usando o método CONCORD™ e minimizadas para a obtenção das conformações menos energéticas. Os campos moleculares de interação foram calculados usando três sondas: água, carbonila e hidrofóbica, pelo programa GRID (Figura 1) e tratados quimiometricamente pelos programas VolSurf 3.0 e Almond 3.0 utilizando-se a

técnica de PCA com o intuito de obter-se correlação entre as variáveis geradas e outros parâmetros envolvidos, como a potência e as classes biossintéticas. A projeção externa em modelo gerado por 123 moléculas ativas contra a GAPDH, já anteriormente publicado (Figura 2), mostrou um grande número de moléculas em valores positivos de PC1, que é o espaço onde se encontram as substâncias mais potentes do modelo. Propriedades farmacocinéticas de permeabilidade foram avaliadas usando os modelos Caco-2 e BBB implementadas no programa VolSurf.

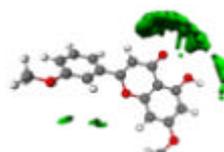


Figura 1 Campos gerados pela sonda H<sub>2</sub>O no flavonóide 7,3'-dimetoxiluteolina

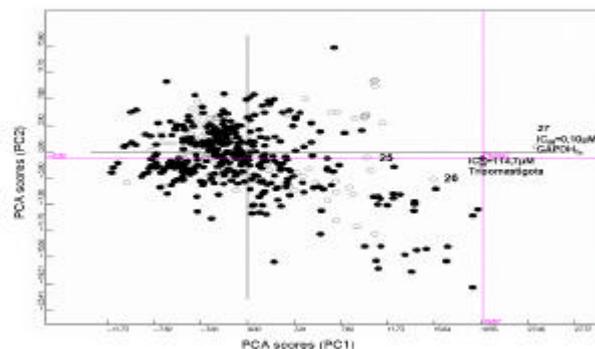


Figura 2. Gráfico de escores (PCA) da predição externa de 363 substâncias com atividade contra a forma tripomastigota do *T. cruzi* contra o banco de 123 moléculas ativas contra a GAPDH

### Conclusões

Produtos naturais continuam sendo valiosas fontes de moléculas bioativas. De 363 moléculas isoladas de plantas superiores com atividade tripanossomicida contra a forma tripomastigota do *T. cruzi*, observou-se que 33,1% são também potencialmente ativas contra a GAPDH. Um grande número destas moléculas apresenta também propriedades farmacocinéticas de permeabilidade apropriadas, sendo desta forma, promissores agentes antiparasitários.

### Agradecimentos

CNPq, FAPESP

<sup>1</sup> Leitão, A., Andricopulo, A, Oliva, G, Pupo, M.T., Marchi, A.A, Viera, P.C., Silva, M.F.G.F., Ferreira, V.F., Souza, M.C.B., Sá, M.M. Moraes, V.R.S., Montanari, C.A. *Bioorganic. & Med. Chem. Lett.* **14** **2004**, 2199–2204.

<sup>2</sup> Dodd, F.S., *Drug Disc.Today*, **11**, **2006**, 465-472.