

Estudos quimiométricos para derivados de azol frente *Cryptococcus neoformans* resistente a fluconazol

Humberto Fonseca de Freitas (PG)^{1,2*}, Tania Fraga Barros (PQ)², Marcelo Santos Castilho (PQ)¹.

1- Laboratório de Bioinformática e Modelagem Molecular (LaBiMM), Faculdade de Farmácia (UFBA) – Salvador, Bahia;

2- Laboratório de Pesquisa em Microbiologia Clínica (LPMC), Faculdade de Farmácia (UFBA) – Salvador, Bahia.

*humbarato@gmail.com

Palavras Chave: *Cryptococcus neoformans*, derivados de azol, SIMCA, quimiometria.

Introdução

A criptococose vem recebendo grande atenção em função do crescimento no número de casos da doença, principalmente, em indivíduos portadores da AIDS.¹ Contudo, limitações do atual arsenal terapêutico e o aparecimento de resistência ao fluconazol² indicam a necessidade de planejamento de novos fármacos contra *C. neoformans*. Visando colaborar com esse objetivo, estudos quimiométricos foram realizados com 30 derivados comerciais de azol, testados contra um isolado clínico de *C. neoformans* resistente a fluconazol.

Resultados e Discussão

O perfil de atividade (variável dependente) dos compostos foi avaliado através da técnica de difusão em disco³. Compostos que apresentaram um halo de inibição superior a 25mm foram considerados ativos, caso contrário como inativos. Na seqüência, os derivados de azol, divididos em grupo treino (11 ativos e 13 inativos) e grupo teste (2 ativos e 4 inativos) foram então utilizados para o cálculo de 852 descritores 2D, empregando o programa Dragon 5.5. Destes, 30 foram selecionados por peso de Fisher e utilizados para análise de componentes principais (PCA) e desenvolvimento de modelos classificatórios (KNN e SIMCA). Segundo a PCA, 73% dos compostos ativos do treino (75% para o teste) têm valores positivos de PC2 ao passo que 62% dos compostos inativos do treino (100% para o teste) apresentaram valores negativos de PC2.

Os modelos finais de SIMCA (Figura 2) e KNN apresentam poder classificatório superior ao da PCA (Tabela 1). Contudo o método KNN não permite identificar a importância relativa dos descritores para a classificação, por outro lado SIMCA possibilita a identificação dos descritores que mais contribuem para a diferenciação dos compostos. De fato, a análise do poder discriminante das variáveis presentes no modelo SIMCA indica que os descritores BEHm3, relacionado ao peso molecular, e JGI10, relacionado ao momento de dipolo dos compostos, são os mais importantes para a diferenciação dos compostos ativos dos inativos.

Tabela 1. Índice de acerto dos modelos finais de SIMCA e KNN e validação externa.

Modelo	Compostos ativos		Compostos inativos	
	Treino	Teste	Treino	Teste
KNN	73%	100%	92,3%	75%
SIMCA*	91%	100%	92,3%	75%

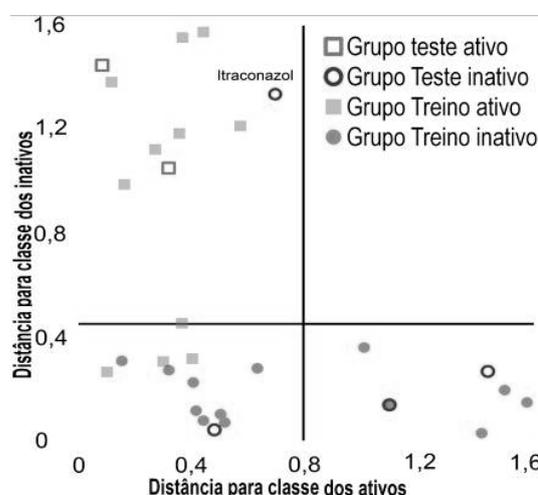


Figura 2. Distância interclasse (2,50) do modelo de SIMCA.

Conclusões

Apesar da boa capacidade do modelo SIMCA diferenciar derivados de azol ativos dos inativos, a distância inter-classe (Figura 2) não é suficiente para garantir alto poder preditivo. Além disso, ainda não é possível ainda fazer uma análise quantitativa dos fatores físico-químicos e estruturais que determinam a potência desses derivados frente ao patógeno. Por essa razão, testes biológicos quantitativos (ex: determinação de concentração inibitória mínima) estão sendo realizados para esclarecer de forma definitiva as relações quantitativas entre a estrutura química e a atividade biológica desses compostos frente a *C. neoformans*.

Agradecimentos

FAPESB.

¹ Micol, R. e colaboradores *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* **2007**, 45, 555.

² Sanglard, D. *Curr. Opin. Mic.* **2002**, 5, 379.

³ NCCLS. Method for Antifungal Disk Diffusion Susceptibility Testing of Yeasts: Approved Guideline M44-A (2004) Wayne, PA, USA: NCCLS