

Identificação de novos de candidatos a fármacos multi-alvo para Leishmaniose utilizando estratégias integradas em Química Medicinal

Rodolpho C. Braga^{*1,2} (PG), Elias M. Laurentino¹ (IC), Érika G. Pinto³ (PG), Ligia F. Martins³ (PG), André G. Tempone³ (PQ), Luciano M. Lião² (PQ), Carolina H. Andrade¹

*rodolphobraga@yahoo.com

¹ LabMol, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Goiás, Goiânia - GO, Brasil. ² Laboratório de RMN, Instituto de Química, Universidade Federal de Goiás, Goiânia - GO, Brasil. ³ Instituto Adolfo Lutz, São Paulo - SP, Brasil.

Palavras Chave: Leishmaniose, planejamento, multi-alvo, triagem virtual, candidato a fármaco

Introdução

As leishmanioses formam um conjunto de doenças causadas por protozoários do gênero *Leishmania*. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), cerca de 12 milhões de pessoas estão infectadas, sendo que anualmente são reportados 2 milhões de novos casos desta doença, com mais de 350 milhões pessoas sob risco¹. Neste trabalho, descrevemos o planejamento e identificação de novos de candidatos a fármacos multi-alvo para leishmanioses utilizando estratégias integradas em Química Medicinal.² Os alvos selecionados fazem parte de duas vias bioquímicas distintas, sendo as enzimas CYP51 ou 14 α -esterol desmetilase e piruvato quinase (PK). A CYP51 é envolvida na biossíntese de esteróis de membrana, como o ergosterol; e a PK catalisa a última etapa na glicólise para produzir ATP, sendo essencial no metabolismo de carboidratos e aminoácidos.

Resultados e Discussão

Para a triagem virtual, utilizou-se a base de dados comercial ChemBridge, contendo mais 900.000 compostos. Na triagem virtual baseada na estrutura (SBVS), utilizou-se a estrutura da CYP51 co-cristalizada com o inibidor fluconazol (3L4D). A validação do SBVS foi realizada utilizando um conjunto de 201 compostos ativos e 200 compostos inativos para *L. infantum* (MHOM/MA/BE/67-DNDi). Já a triagem virtual baseada no ligante (LBVS) foi realizada utilizando o modelo baseado no volume e forma, gerado no programa ROCS, através da sobreposição de características dos ligantes mais ativos contra a enzima PK. A validação do LBVS foi realizada com uma quimioteca de compostos para a PK de *L. mexicana* (LmPK), contendo 1.087 compostos ativos e 289.657 compostos inativos. Os filtros desenvolvidos e validados foram empregados na triagem virtual paralelizada. Ao final selecionou-se 1.000 hits virtuais para cada uma das metodologias LBVS e SBVS (Figura 1). A fim de auxiliar a seleção final dos hits, foram desenvolvidos e validados três modelos de QSAR de classificação para *L. major*, *L. infantum* e *L. mexicana*. Utilizou-se o workflow K SAR (http://labmol.farmacia.ufg.br/ksar), o qual integra o pacote qsar 0.7 para R e a plataforma KNIME.

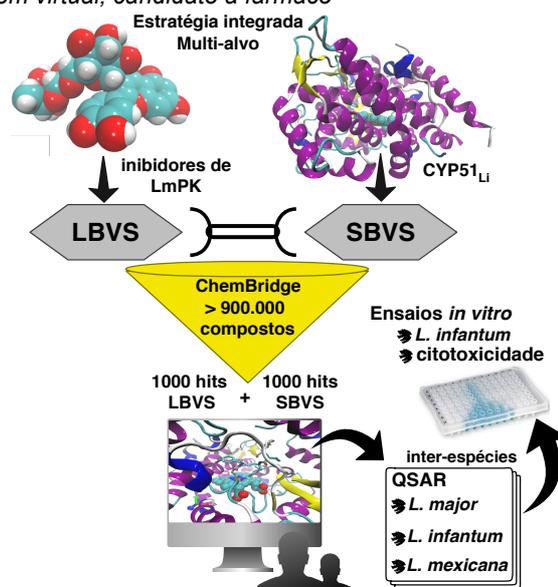


Figura 1. Esquema geral das estratégias integradas em Química Medicinal, seleção e avaliação biológica de novos compostos leishmanicidas.

Ao final desta metodologia integrada, 12 compostos foram selecionados e adquiridos para realização de ensaios de atividade biológica *in vitro* contra *Leishmania* (*L.*) *infantum* (MHOM/BR/1972/LD) nas formas promastigotas e amastigotas, e determinação de seletividade/citotoxicidade em células NCTC. Três compostos tiveram atividade em amastigotas e índice de seletividade promissores ($IC_{50} < 5.5 \mu M$ e seletividade > 8).

Conclusões

A aplicação com sucesso de várias estratégias computacionais resultou na seleção de 12 candidatos a fármacos multi-alvo leishmanicidas, sendo que 3 destes compostos se mostraram promissores nos ensaios *in vitro* em formas amastigotas. A próxima etapa é confirmar o mecanismo de ação destes compostos e otimizar os compostos quanto à potência e seletividade.

Agradecimentos

CNPq, CAPES e FAPEG.

¹ WHO/TDR. <http://apps.who.int/tdr/svc/diseases/chagas>, 2012.

² Braga, R. C.; Andrade, C. H., *Curr. Top. Med. Chem.* 2013, 13, 1127-38.