

Novo Composto x Parasitas

Química

Enviado por: _marileusa@seed.pr.gov.br

Postado em:24/08/2016

Composto da pariparoba-murta se mostra eficaz contra parasitas Por Karina Toledo (Agência FAPESP) Análogos sintéticos de uma molécula encontrada nas plantas da espécie *Piper malacophyllum* — popularmente conhecida como pariparoba-murta — apresentaram em ensaios in vitro atividade antiparasitária até 40 vezes maior do que as drogas mais usadas atualmente contra os protozoários causadores da doença de Chagas e da leishmaniose visceral. Os resultados da pesquisa realizada na Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), com apoio da FAPESP, foram divulgados no início de agosto durante o workshop “The momentum and perspectives of Drug Discovery and Development in Brazil”. O evento foi organizado no Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (ICB-USP) pelo Centro de Espectrometria de Massas Aplicada (Cemsa). Os dados também foram publicados na revista *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. “Foi identificado nessa planta um composto com ação antiparasitária chamado gibilimbol e nosso grupo já sintetizou mais de 15 análogos. Fizemos pequenas modificações na estrutura da molécula com o objetivo de aumentar sua eficácia”, contou João Paulo dos Santos Fernandes, professor do Instituto de Ciências Ambientais, Químicas e Farmacêuticas (ICAQF) da Unifesp. Duas versões da molécula de gibilimbol — nomeadas como “A” e “B” — foram originalmente extraídas da pariparoba-murta e caracterizadas no âmbito de um projeto coordenado pelo professor João Henrique Ghilardi Lago, também do ICAQF-Unifesp, cujo objetivo é procurar compostos com ação antiparasitária em plantas da Mata Atlântica. O desenvolvimento de análogos sintéticos com atividade potencializada vem sendo feito, sob a orientação de Fernandes, durante os projetos de iniciação científica e mestrado de Marina Themoteo Varela. Já os ensaios in vitro para avaliar a eficiência dos compostos sobre os parasitas são coordenados por Andre Gustavo Tempone Cardoso, no Instituto Adolfo Lutz (IAL), e também contam com apoio da FAPESP. Design de moléculas Os primeiros ensaios in vitro, feitos ainda com os compostos naturais, indicaram que o gibilimbol B era mais eficaz contra os parasitas do que o gibilimbol A. “Quando estudamos a estrutura química das duas moléculas, observamos que a única diferença entre elas era a posição de uma dupla ligação — que na molécula B fica mais próxima do anel aromático. Então sintetizamos análogos buscando inserir outros substituintes próximos do anel e grupos funcionais adicionais que pudessem realizar interações específicas com as células dos parasitas e, assim, aumentar a atividade”, contou Fernandes. Segundo o pesquisador, muitos dos análogos sintéticos já feitos se mostraram mais eficazes para matar os parasitas do que os compostos naturais, nos testes in vitro. A molécula mais promissora tem sido chamada pelos pesquisadores de LINS03003. Além de comparar com os protótipos naturais, os pesquisadores também fizeram ensaios para avaliar o desempenho dos análogos sintéticos em relação ao das drogas hoje mais usadas contra o *Trypanosoma cruzi*, causador de Chagas, e o *Leishmania infantum*, causador de leishmaniose visceral. “Usamos um método que fornece valores conhecidos como IC50. Esse teste avalia a quantidade do composto necessária para matar 50% dos parasitas. De maneira geral, valores abaixo de 10 micromolar (μM) são considerados promissores”, explicou

Fernandes. Contra a forma amastigota do *T. cruzi* (que é intracelular e é considerada a mais importante de ser combatida para o controle da doença na fase crônica), o LINS03003 se mostrou 40 vezes mais eficaz que o benznidazol, a droga utilizada no tratamento. Com apenas 5,5 μ M foi possível eliminar 50% dos parasitas. Já contra a forma tripomastigota (encontrada apenas quando o protozoário migra de uma célula para outra), o composto foi 26 vezes mais eficaz que o benznidazol. “Outra grande vantagem observada foi a baixa toxicidade relativa. O nosso composto se mostrou quatro vezes mais tóxico para a forma amastigota do *T. cruzi* do que para as células humanas, ou seja, é necessária uma dose quatro vezes maior do que a usada contra os parasitas para matar 50% das células humanas. Já no caso do benznidazol essa seletividade é igual ou menor”, comentou Fernandes. Já nos testes contra o *L. infantum* a droga de comparação foi a miltefosina, usada principalmente na Índia para tratar leishmaniose visceral. Contra a forma amastigota (intracelular), o LINS03003 se mostrou 10 vezes mais potente, eliminando 50% dos parasitas com apenas 1,8 μ M. Já contra a forma promastigota (encontrada no mosquito transmissor e na circulação sanguínea do hospedeiro humano após a inoculação) sua eficácia foi comparável à da miltefosina, com um IC50 de 28 μ M. Em relação à segurança, o LINS03003 foi 13 vezes mais tóxico para a forma amastigota de *L. infantum* que para as células humanas em cultura. O valor é comparável ao da miltefosina – 14 vezes mais tóxica para o parasita que para os humanos. Atualmente, durante o mestrado, Varela está criando novas variações sintéticas do gibilimbol, mexendo em outras partes da molécula, para buscar um composto ainda mais eficiente e menos tóxico. Os análogos serão usados em novos testes *in vitro* e, posteriormente *in vivo*. “Os compostos parecem bem promissores, pois são pequenos, fáceis de sintetizar e sua estrutura química indica baixa toxicidade. Mas somente após os primeiros testes em animais poderemos ter certeza de como eles se comportam no organismo, ou seja, como são metabolizados, se conseguem chegar até o parasita, entre outros fatores”, ponderou Fernandes. O artigo *Gibilimbol analogues as antiparasitic agents—Synthesis and biological activity against Trypanosoma cruzi and Leishmania (L.) infantum* (doi: 10.1016/j.bmcl.2016.01.040) pode ser lido em www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960894X16300403. Esta notícia foi publicada em 24/08/2016 no site agencia.fapesp.br. Todas as informações são de responsabilidade do autor.