|  |
| --- |
| ***Trabalho completo*** |

**IDENTIFICAÇÃO IN SILICO DE POTENCIAIS ANTI-HELMINTICOS DE ORIGEM NATURAL**

***Jhone Robson da Silva COSTA[[1]](#footnote-1)\*; Dauana Mesquita SOUZA[[2]](#footnote-2); Livio Martins Costa-Junior[[3]](#footnote-3)***

# RESUMO

**INTRODUÇÃO:** Os parasitos gastrointestinais são um dos principais problemas de saúde dos ruminantes em todo o mundo, aliado a issoa eficácia da terapia anti-helmíntica em animais tem diminuído ao longo do tempo, devido a seleção de indivíduos resistentes. Uma alternativa atraente para contornar esse problema se encontra na busca por composto de origem vegetal que possua ação anti-helmíntica. Nesse sentido, diversas estratégias podem ser usadas para essa finalidade, uma delas é a aborgem *in silico* que permite a realização de uma triagem mais rápida que consegue predizer informações dos compostos, como, atividade biológica, toxicidade, metabolismo, dentre outras. **OBJETIVO:** Predizer a ação anti-helmíntica e toxicidade de moléculas oriundas de produtos naturais. **MATERIAL E MÉTODOS:** A seleção das moléculas foi realizada no bando de dados NPASS, onde considerou-se o grau de similaridade de substancias de origem natural, com o albendazol. Em seguida essas moléculas tiveram suas estruturas desenhadas no softwere Molinspiration Cheminformatics©, e as propriedades anti-helmínticas foram determinadas no PASS Online predicts© e a toxicidade no preADMET (versão 2.0, Copyright). **RESULTADOS:** A partir da avaliação da similaridade foram encontradas 7 moléculas com *scores* superiores a 5, indicando um grau moderado de similaridade com o albendazol. E observou-se queo Óxido de albendazol, 1H-Benzimidazol-2-Amina, 2-etilbenzimidazol e o Carbendazim podem apresentar atividade anti-helmíntica. Além disso, todas as moléculas apresentam toxicidade. **CONSIDERAÇÕES FINAIS:** Por meio deste estudo constatou-se que o Óxido de albendazol, 1H-Benzimidazol-2-Amina, 2-etilbenzimidazol e o Carbendazim podem apresentar atividade anti-helmíntica e toxicidade. Contudo, ressalta-se que essas substâncias são passíveis de otimização molecular que pode potencializar os seus efeitos biológicos e eliminar características indesejáveis, como a toxicidade.

**PALAVRAS-CHAVE:** atividade anti-helmíntica; grau de similaridade; toxicidade.

# INTRODUÇÃO

Um dos principais problemas para a criação de caprinos e ovinos em todo o mundo está na forma de controle dos nematóides gastrointestinais (GINs) (Reinemeyer e Nielsen, 2009). Este é um desafio que se relaciona com diferentes fatores desde o manejo de ruminantes até a seleção de indivíduos resistentes por má administração de anti-helminticos. A resistência se caracteriza como a perda de sensibilidade a um medicamento na população de parasitos que era sensível (Kohler, 2001) e se apresenta em diferentes espécies de parasitos e independe do hospedeiro (Coles, 2005; Lifschitz et al., 2010; Geurden et al., 2013).

Com a baixa na eficiência dos principais medicamentos utilizados, a busca por novos agentes antiparasitários seguros, eficazes e acessíveis, se faz necessário. Como consequência disso, as pesquisas com produtos naturais se destacam como fonte de moléculas bioativas para uma infinidade de doenças causadas por parasitos (Berlinck et al., 2017). Contudo, o desenvolvimento de medicamentos é um processo oneroso, principalmente quando se tem muitas moléculas para serem testadas (CRUZ et al., 2020).

A triagem virtual de substâncias (VS) se apresenta como alternativa para reconhecer moléculas com potencial baseada em fármacos já disponíveis no mercado. Esse método é útil para seleção e descoberta de moléculas com potencial biológico, permitindo a identificação de substâncias que podem ter resultados promissores *in vitro* e *in vivo*. Assim, buscou-se realizar uma triagem virtual de moléculas com estrutura semelhante ao albendazol, sua possível ação anti-helmíntica e sua toxicidade.

**MATERIAL E MÉTODOS**

**1 – Prospecção por similaridade**

Foi realizada uma busca por substâncias de origem natural com estruturas químicas semelhantes à do albendazol no banco de dados de produtos naturais *NPASS* (http://bidd..group/NPASS/index.php).

**2 – Desenho químico, analise de toxicidade e atividade biológica**

No estudo foram utilizados os seguintes programas: Molinspiration Cheminformatics©, para o desenho das estruturas químicas; ADMETSAR2 (versão 2.0, Copyright), para as predições toxicológicas; PASS Online predicts©, para as predições de atividade biológica.

**RESULTADOS E DISCUSSÃO**

A busca por moléculas com *scores* superiores a 0,5 estabelecendo um grau moderado de similaridade com albendazol, resultou em sete moléculas: Bendazol, 2-etilbenzimidazol, Dimedazol, Óxido de albendazol, Albendazol sulfona, 1H-Benzimidazol-2-tiamina e carbendazim.

O grau de similaridade entre duas moléculas se baseia na estrutura da molécula, e assim, é possível predizer o efeito farmacológico e a atividade biológica de substâncias semelhantes. O albendazol é um representante da classe dos benzimidazóis, muito utilizado para auxiliar no controle de parasitoses em animais e humanos (Velík et al., 2004), dessa forma foi constato que o Bendazol, 2-etilbenzimidazol, Dimedazol, Óxido de albendazol, 1H-Benzimidazol-2-Amina e carbendazim possuem o esqueleto carbônico semelhante ao albendazol, sugerindo assim uma possível atividade anti-helmíntica para essas moléculas.

**Tabela 1.** Avaliação do grau de similaridade do albendazol e substâncias de origem natural

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | ***score*** | **Planta/microrganismo** |
| Bendazol | 0,6082 | *Mosla chinensis e Elsholtzia ciliata* |
| 2-etilbenzimidazol | 0.6082 | *Mosla chinensis e Elsholtzia ciliata* |
| Dimedazol | 0.6458 | *Atractylodes lancea e Atractylodes macrocephala* |
| Óxido de albendazol | 0.5602 | *Streptomyces griséus* |
| Albendazol sulfona | 0.5606 | *Streptomyces griseus* |
| 1H-Benzimidazol-2-Amina | 0,5606 | *Ligusticum chuanxiong* |
| Carbendazim | 0.6056 | *Litsea cubeba* |

**Legenda:** *score* – valor de similaridade.

Moléculas com estruturas químicas semelhantes, frequentemente, afetam as proteínas e os sistemas biológicos de maneira semelhante (LI, Jiao et al., 2015). Dessa maneira, a avaliação de atividades biológicas em modelos individuais capazes de, simultaneamente, prever diferentes atividades/propriedades é bastante válida na tentativa de prever uma ação farmacológica (BELLERA, et al., 2015).

 Diante desses aspectos, foi analisada a probabilidade de cada molécula selecionada apresentar ação anti-helmíntica, onde constatou-se que o Carbendazim e o Óxido de albendazol possuem valores de predição próximos aos valores encontrados para o albendazol. Assim, sugere-se que estes compostos possuem ação anti-helmíntica. Além disso, o 1H-Benzimidazol-2-Amina e o 2-etilbenzimidazol também merecem destaque, uma vez que apresentaram valores de predição superiores a 0,5, indicando 50 % de chance dessas moléculas possuírem ação sobre helmintos.

**Tabela 2.** Avaliação da atividade anti-helmíntica para as moléculas selecionadas.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Pa | Pi |
| albendazol | 0,847 | 0,002 |
| Bendazol | 0,424 | 0,034 |
| 2-etilbenzimidazol | 0,515 | 0,014 |
| Dimedazol | 0,458 | 0,025 |
| Óxido de albendazol | 0,726 | 0,003 |
| Albendazol sulfona |  \*\*\*\* | \*\*\*\* |
| 1H-Benzimidazol-2-Amina | 0,534 | 0,01 |
| Carbendazim | 0,768 | 0,003 |

**Legenda:** Pa – probabilidade de ser ativo e Pi – probabilidade de ser inativo, \*\*\*\* - não foi possível prever o efeito biológico.

Outro parâmetro que deve ser analisado durante o planejamento e desenvolvimento de novos fármacos é a toxicidade. A toxicidade é considerada o principal motivo para encerrar o processo de desenvolvimento de candidatos a medicamentos (FOWLER et al., 2017).

De acordo com avaliação toxicológica realizada, observou-se efeitos mutagênicos para o Bendazol, Óxido de albendazol e para o albendazol. Já para indução de carcinogecidade em ratos e em camundongos as moléculas que apresentaram predição a atividade anti-helmintica superior a 0,5 no teste anterior testaram positivo.

**Tabela 3.** Avaliação toxicológicas das moléculas selecionadas

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Ames** | **TA100\_10RLI** | **TA100\_NA** | **TA1535\_10RLI** | **TA1535\_NA** | **CR** | **CC** |
| Albendazol | + | + | + | + | - | - | + |
| Bendazol | + | - | + | + | - | + | - |
| 2-etilbenzimidazol | - | - | - | - | - | - | + |
| Dimedazol | - | - | - | - | - | - | + |
| Óxido de albendazol | + | + | - | - | + | + | + |
| Albendazol sulfona | + | + | + | + | - | + | + |
| 1H-Benzimidazol-2-Amina | - | - | - | - | - | + | - |
| Carbendazim | - | - | - | - | - | + | + |

**Legenda:** Ames – teste de ames, TA – Cepas de Salmonella typhimurium; CR - Carcinogenicidade em ratos; CC – Carcinogenicidade em camundongos; + positivo; - negativo.

Apesar dos efeitos tóxicos encontrados, é importante mencionar que a toxicidade de uma substância é dose-dependente, ou seja, quanto maior for a dose maior a possibilidade de uma intoxicação. Nesse sentido, assim como o albendazol causa poucos efeitos adversos, como toxicidade, pode ser que essas moléculas apresentem o mesmo comportamento. Dessa maneira, ressalta-se a importância de mais estudos com objetivo caracterizar melhor os efeitos tóxicos dessas subtãncias e assim estipular parâmetros de uso para elas. Além disso, essas substâncias ainda são passíveis de otimização molecular para potencializar seus efeitos biológicos e eliminar características indesejáveis, como a toxicidade.

**CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Por meio deste estudo constatou-se que o Óxido de albendazol 1H-Benzimidazol-2-Amina e o 2-etilbenzimidazol e Carbendazim podem apresentar atividade anti-helmíntica e toxicidade. Desta forma, mais estudos devem ser realizados para que possa ser validado a predição para essas moléculas. Deve-se atentar também para os possíveis efeitos carcinogênicos e mutagênicos em roedores.

**AGRADECIMENTOS**

 Os autores agradecem a Universidade Federal do Maranhão (UFMA), a Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Maranhão (FAPEMA) e o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

**REFERÊNCIAS**

BERLINCK, Roberto GS et al. A química de produtos naturais do Brasil do século XXI. **Química Nova**, v. 40, n. 6, p. 706-710, 2017.

BELLERA Carolina L. et al. High-throughput Drug Repositioning for the Discovery of New Treatments for Chagas Disease. Bentham Science Publishers. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, 2015b, V. 15, p.182-93.

COLES GC, Jackson F, Pomroy WE, Prichard RK, von SamsonHimmelstjerna G, Silvestre A, Taylor MA and Vercruysse J (2006) The detection of anthelmintic resistance in nematodes of veterinary importance. **Veterinary Parasitology** 136, 167–185.

CRUZ, José Henrique et al. Análise da atividade farmacológica e toxicológica do monoterpeno relacionado à Odontologia: estudo in silico. **ARCHIVES OF HEALTH INVESTIGATION**, v. 8, n. 11, 2020.

DUDLEY,Joel T. DESHPANDE, Tarangini and BUTTE, Atul J. Exploiting drugdisease relationships for computational drug repositioning. **Briefings in Bioinformatics**, 2011, V. 12, Nº 4, p. 303-311.

FOWLER, Stephen et al. Progress in Prediction and Interpretation of Clinically Relevant Metabolic Drug-Drug Interactions: a Minireview Illustrating Recent Developments and Current Opportunities. **Current Pharmacology Reports**, v. 3, n. 1, p. 36-49, 2017.

GEURDEN T, Betsch JM, Maillard K, Vanimisetti B, D’Espois M and Besognet B (2013) Determination of anthelmintic efficacy against equine cyathostomins and Parascaris equorum in France. **Equine Veterinary Education** 25, 304–307.

JABBAR A, Iqbal Z, Kerboeuf D, Muhammad G, Khan MN and Afaq M (2006) Anthelmintic resistance: the state of play revisited. **Life Sciences** 79, 2413–2431.

KELLEROVÁ, Pavlína et al. Sub-lethal doses of albendazole induce drug metabolizing enzymes and increase albendazole deactivation in Haemonchus contortus adults. **Veterinary research**, v. 51, n. 1, p. 1-17, 2020.

KOHLER P et al., The biochemical basis of anthelmintic action and resistance. **International Journal for Parasitology**. 2001. 31, 336–345.

LI, Jiao et al. A survey of current trends in computational drug repositioning. Oxford University, **Briefings in Bioinformatics**, 2015, p. 01–11.

LIFSCHITZ A, Suarez VH, Sallovitz J, Cristel SL, Imperiale F, Ahoussou S, Schiavi C and Lanusse C Cattle nematodes resistant to macrocyclic lactones: comparative effects of P-glycoprotein modulation on the efficacy and disposition kinetics of ivermectin and moxidectin. **Experimental Parasitology**. 2010 125, 172–178.

REINEMEYER CR and Nielsen MK. Parasitism and colic. Veterinary Clinics of North America: **Equine Practice**. 2009 25, 233–245.

SARAIVA SRGL, Guimarães AL, Oliveira AP, Saraiva HCC, Oliveira- Júnior RG, Barros VRP et al. Antioxidant activity and acute toxicity of Neoglaziovia variegata (Bromeliaceae). **Afr J Biotechnol**. 2012;11.

VELÍK, J.; BALIHAROVÁ, V.; FINK-GREMMELS, J.; BULL, S.; LAMKA, J.; SKÁLOVÁ, L. Benzimidazole drugs and modulation of biotransformation enzymes. **Research in Veterinary Science**, v.76, p.95–108. 2004.

1. \* autor correspondente; Universidade Federal do Maranhão; jhonecosta001@gmail.com; [↑](#footnote-ref-1)
2. Universidade Federal do Maranhão; dauanamesquita08@gmail.com, [↑](#footnote-ref-2)
3. Universidade Federal do Maranhão; livioslz@yahoo.com; [↑](#footnote-ref-3)