

Plantas brasileiras como fonte de novos inibidores da enzima nucleosídeo hidrolase de *Leishmania donovani*.

¹Charlotte Nirma(PG), ¹Gregório Torres (PG), ¹Marina Alves (PG), ¹Livia Casanova (PG), ¹Mayara Moreira (IC), ¹Luanna Rodrigues (IC), ¹Lidilhone Hamerski (PQ) e ¹Luzineide Tinoco* (PQ)

¹Instituto de Pesquisas de Produtos Naturais Walter Mors, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio de Janeiro. lwtinoco@ippn.ufrj.br

Palavras Chave: Leishmaniose, Flavonoides, Flora brasileira, RMN.

Introdução

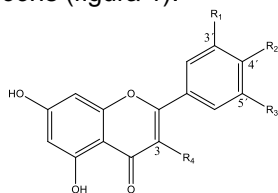
A leishmaniose visceral (LV) é uma doença que pode ser fatal, causada por protozoários do gênero *Leishmania*. Os principais medicamentos disponíveis atualmente são os antimoniais pentavalentes, a pentamidina e a anfotericina B. Estes medicamentos são altamente tóxicos e diversos parasitos vêm desenvolvendo resistência aos mesmos ao longo dos anos, o que justifica a busca por novos agentes terapêuticos.¹

Um dos alvos estratégicos para o desenvolvimento de um novo fármaco para tratar a LV é a enzima Nucleosídeo Hidrolase (NH), que é fundamental para que o parasita sintetize material genético e não é encontrada em mamíferos.²

O uso de plantas como fonte de novos compostos bioativos potencialmente úteis para tratar a leishmaniose tem sido amplamente reportado na literatura.³ O objetivo deste trabalho foi isolar e caracterizar moléculas capazes de inibir a enzima NH de *Leishmania donovani* (LdNH)² a partir de plantas coletadas na região da Mata Atlântica no Rio de Janeiro.

Resultados e Discussão

A partir de uma triagem biológica com 214 extratos vegetais, duas plantas foram selecionadas por seus resultados promissores e devido à escassez de estudos fitoquímicos prévios: *Leandra amplexicaulis* DC. (Melastomataceae) e *Urvillea rufescens* Cambess (Sapindaceae). Três flavonoides foram isolados dos extratos hidroetanólicos por fracionamento bioguiado: kaempferol 3-O- α -L-ramnospiranosídeo (**1**) e kaempferol 3-O- β -D-xilopiranosil-(1 \rightarrow 2)- α -L-ramnopiranosídeo (**2**) de *L. amplexicaulis*, bem como tricetina-4'-O-metil-flavona (**3**) de *U. rufescens* (figura 1).⁴



- (1) R₁=R₃=H, R₂=OH, R₄=O- α -L-ramnospiranosídeo
(2) R₁=R₃=H, R₂=OH, R₄=O- β -D-xilopiranosil-(1 \rightarrow 2)- α -L-ramnopiranosídeo
(3) R₁=R₃=OH, R₂=OCH₃, R₄=H

Figura 1. Estrutura molecular dos flavonoides ativos, isolados e elucidados.

Esses flavonoides apresentaram IC₅₀ de 197,4 μ M (**1**), 74,7 μ M (**2**) e 1,1 μ M (**3**) (figura 2).

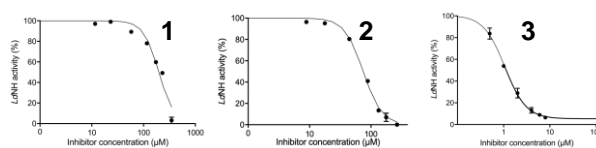


Figura 2. Curvas de IC₅₀ dos três compostos isolados.

O modo de ligação a enzima foi proposto com base em estudo de docking com a LdNH e por estudos de diferença de transferência de saturação por RMN (STD-RMN). Estudos cinéticos demonstraram que o inibidor mais potente (**3**), atua por inibição acompetitiva.

Outros extratos ativos pertencentes a diversas famílias com atividade leishmanicida *in vitro* reportada na literatura estão sendo fracionados por SPE: Euphorbiaceae (triterpenos e quinonas), Fabaceae (chalconas), Urticaceae e Meliaceae (triterpenos) e Lauraceae (Sesquiterpenos). Suas frações estão sendo avaliadas quanto ao potencial inibitório da LdNH e todas as frações submetidas a estudos por desreplicação com a finalidade de identificar novos compostos ativos e gerar novas informações sobre a composição química destas plantas da Mata Atlântica.

Conclusões

A metodologia usada para a triagem e o fracionamento bioguiado foi eficiente para a identificação de novos inibidores da LdNH de origem natural. A pesquisa relata pela primeira vez a inibição do LdNH por flavonoides.

Os extratos que ainda estão em estudo apresentam uma alta possibilidade de conter compostos de natureza química diferente dos apresentados, com promissora atividade inibitória da LdNH.

Agradecimentos

À CAPES, CNPq e FAPERJ pelas bolsas e auxílio. Ao LASSBIO[®]-ICB-UFRJ pelo apoio com equipamentos.

¹Burza, S. *et al. Lancet* **2018**, 392, 951–70.

²Cui, L. *et al. Gene* **2001**, 280, 1–2, 153–162.

³Schmidt, T.J.; *et al. Curr. Med. Chem.* **2012**, 19, 2176.

⁴Nirma, C. *et al. RSC Advances.* **2019**, 18663.