
Esteróides de veneno de anfíbio como novos protótipos farmacêuticos contra Leishmaniose e doença de Chagas

André Gustavo TEMPONE

Laboratório de Toxicologia Aplicada, Serviço de Parasitologia, Instituto Adolfo Lutz

Protozooses humanas afetam grande parte da população de países em desenvolvimento, sendo um grave problema à saúde pública. A pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos nesta área é negligenciada pelo setor privado, pois não representam grandes retornos financeiros. De 1910 à 1970, a indústria farmacêutica teve uma participação crucial na luta contra doenças tropicais endêmicas, porém, dentre os 1393 novos medicamentos desenvolvidos no período compreendido entre 1975 e 1999, somente uma fração inferior à 1% foi destinada à doenças tropicais. Apesar da relevância global das doenças infecciosas, o simples fato da distribuição ser predominante em países em desenvolvimento, acarreta inevitavelmente na falta de investimentos para o desenvolvimento de novos agentes terapêuticos¹.

Dentre as seis endemias mais importantes para a Organização Mundial de Saúde, temos a Leishmaniose, que é uma doença parasitária presente em 88 países, afetando aproximadamente 12 milhões de pessoas em todo mundo. O tratamento desta doença é bastante limitado, contando com fármacos extremamente tóxicos como os antimoniais. Desde sua descoberta por Gaspar O. Vianna em 1912, o antimônio continua sendo a escolha de primeira linha no mundo, com exceção da Índia, onde verifica-se um número grande de casos de resistência a este medicamento².

A Doença de Chagas é outra importante protozoose, que afeta cerca de 16 a 18 milhões de pessoas na América Central e Latina. Contando apenas com um medicamento, o benznidazol. O tratamento desta protozoose também é bastante precário, dado sua utilização apenas na fase aguda da doença e ainda, com eficácia limitada. Assim, nenhum quimioterápico é eficaz na fase crônica da doença, quando a maioria dos casos é diagnosticado. Verifica-se a necessidade urgente na pesquisa e desenvolvimento de novas terapias³.

O desenvolvimento de fármacos inspirados em moléculas isoladas da fauna e flora resultou em cerca de 55% dos medicamentos sintéticos produzidos no período entre 1981 e 2002. Com base nas propriedades antimicrobianas naturais da secreção cutânea de anfíbios, esta vem sendo confirmada em laboratório como uma rica fonte de compostos bioativos contra bactérias, fungos e parasitas. Este veneno ou secreção é constituído de proteínas, peptídeos, como em grande parte

por moléculas orgânicas de baixa massa molecular, denominados metabólitos secundários. Caracterizam-se por alcalóides, esteróides, compostos fenólicos e os bufadienólídeos. Neste projeto ou nesta pesquisa, estudamos o potencial terapêutico in vitro da secreção do anfíbio *Rhinella jimi* contra *Leishmania* (L.) *chagasi* e *Trypanosoma cruzi*. Por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), isolamos pela primeira vez os compostos ativos deste veneno, que foram caracterizados por meio de espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) e espectrometria de massa, como a telocinobufagina e a helebrigenina⁴. Ambos bufadienólídeos apresentaram atividade contra *Leishmania*, em uma Concentração Efetiva 50% (CE50) de 64 e 126 μ g/mL, respectivamente. Apresentaram também, atividade contra os amastigotas intracelulares, porém em menor proporção quando tratados a 150 μ g/mL. A helebrigenina apresentou também atividade contra *T. cruzi* com uma CE50 de 91 μ g/mL. Os esteróides não se apresentaram tóxicos contra macrófagos peritoneais em ensaios in vitro e também não causaram hemólise em eritrócitos de camundongos até a concentração de 200 μ g/mL. Estes metabólitos antiprotozoários representam uma importante ferramenta para estudos de modelagem molecular e podem contribuir para a síntese de novos fármacos contra doenças tropicais negligenciadas. Este projeto teve suporte financeiro da FAPESP e do Instituto Adolfo Lutz.

REFERÊNCIAS

1. Pécoul B, Chirac P, Trouiller P, Pinel J. Access to essential drugs in poor countries: a lost battle? JAMA. 281: 361-7, 1999.
2. Croft, S.L., Seifert, K., Yardley, V. Current scenario of drug development for leishmaniasis. Indian J. Med. Res. 123:399-410, 2006.
3. Tempone A.G., Sartorelli, P., Mady, C., Fernandes, F. Natural products to anti-trypanosomal drugs: an overview of new drug prototypes for American Trypanosomiasis. Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem. 5: 222-35, 2007.
4. Tempone A.G., Pimenta, D.C., Lebrun, I., Sartorelli P., Taniwaki, N.N., de Andrade H.F. Jr., Antoniazzi, M.M., Jared, C. Antileishmanial and antitrypanosomal activity of bufadienolides isolated from the toad *Rhinella jimi* parotoid macrogland secretion. Toxicon. 52: 13-21, 2008.