
Venenos de Anfíbios como Ferramentas de Novos Fármacos para Leishmaniose

André Gustavo TEMPONE

Laboratório de Toxinologia Aplicada, Serviço de Parasitologia, Divisão de Biologia Médica, Instituto Adolfo Lutz

As doenças infecciosas parasitárias causam um grande sofrimento a milhões de pessoas em todo mundo, principalmente em países tropicais e subtropicais em desenvolvimento, incluindo um forte impacto na economia e problemas à Saúde Pública. Dentre as principais doenças tropicais, as causadas por protozoários apresentam alta morbidade e mortalidade, sendo representadas principalmente pelas Leishmanioses. Afetam grandes populações marginais ao processo econômico globalizado, e desta forma, não são vistas como mercados potenciais para indústrias farmacêuticas, sendo assim, denominadas Doenças Negligenciadas⁶. A Leishmaniose é uma doença parasitária que inclui variados graus de severidade, ocasionando desde uma lesão cutânea de cura espontânea à uma progressiva infecção visceral fatal. Afeta um grande contingente populacional e atualmente, cerca de 12 milhões de pessoas no mundo estão infectadas, com relatos de 2 milhões de novos casos por ano. Apesar da elevada toxicidade dos antimoniais, descobertos em 1912 por Gaspar Vianna, os antimoniais têm sido os fármacos de escolha para o tratamento das Leishmanioses durante os últimos 60 anos. Fármacos como a anfotericina B e a pentamidina são considerados, na maioria das vezes, como escolha terapêutica de segunda linha, incluindo severos efeitos adversos¹.

Atualmente, um dos importantes métodos de pesquisa para o desenvolvimento de novos medicamentos, vem se baseando na busca de novos protótipos farmacêuticos encontrados principalmente em produtos de origem natural. Estudos recentes demonstram que 61% dos medicamentos desenvolvidos no período de 1981 a 2002, apresentavam substâncias naturais como protótipos. A pesquisa com venenos animais para obtenção de novos fármacos, é realizada através de estudos biomonitorados, realizando-se estudos celulares *in vitro* e fracionamentos cromatográficos para o isolamento do composto ativo. Venenos são substâncias comuns na natureza, encontrados em plantas e animais, representando uma extraordinária defesa química contra predadores. São importantes ferramentas de estudos para o desenvolvimento de protótipos farmacêuticos. Diversos peptídeos, entre outros metabólitos secundários extraídos de venenos animais,

vêm sendo utilizados como protótipos para inúmeras classes de medicamentos, como: antihipertensivos: captopril – Capoten[®] (inibidor da ACE); agentes antitrombóticos: eptifibatide - Integrilin[®]/Aggrastat[®] (antagonista competitivo de integrinas); antihemorrágicos em fase de estudos pré-clínicos: textilinin Q70033; diabetes: exendin-4 - Exenatide[®] em fase III de estudo clínico (para o controle da glicose)⁴.

A pele de anfíbios caracteriza-se pela presença de glândulas mucosas e granulosas, que secretam inúmeras substâncias utilizadas na defesa contra predadores e microorganismos. Venenos de anfíbios são considerados uma importante fonte de moléculas biologicamente ativas, onde na maioria delas, encontram-se alcalóides, peptídeos e proteínas, esteróides e aminas biogênicas. Dentre as muitas atividades farmacológicas descritas na literatura, verificamos principalmente as antimicrobianas e recentemente, antiparasitárias. Em Leishmaniose, estudos recentes destes venenos vêm demonstrando um grande potencial farmacológico. Como exemplos, verificamos o veneno do anfíbio *Rana temporaria*, do qual se isolou peptídeos denominados temporinas, com marcante atividade contra *Leishmania* sp. e baixa citotoxicidade⁵. Peptídeos hidrofóbicos com importante atividade contra *Leishmania* sp vêm sendo isolados de diferentes espécies, como as bombininas, provenientes do anfíbio *Bombina variegata* e as magaininas, de *Xenopus laevis*³. Do gênero *Phyllomedusa* sp., vários peptídeos catiônicos de 28-34 resíduos denominados dermaseptinas, vêm se mostrando ativos contra *Leishmania*². Esta nova classe de polipeptídeos, com grande potencial farmacológico, ainda apresenta atividade contra leveduras, bactérias e outros protozoários de interesse em Saúde Pública. Metabólitos secundários, como muitos alcalóides, encontrados nos venenos de anfíbios, vêm demonstrando também grande potencial farmacológico. Modificações químicas na estrutura do protótipo natural isolado podem servir como base para novos estudos experimentais e posteriormente clínicos, potencializando suas atividades farmacológicas ou mesmo, reduzindo seus efeitos tóxicos.

Com base na dificuldade terapêutica das Leishmanioses, devido aos longos períodos de medicações

injetáveis administradas, restrito arsenal terapêutico, toxicidade elevada, além de relatos de resistência, constatou-se que a pesquisa por novos medicamentos é imprescindível. Mesmo com as elevadas taxas de mortalidade da doença nos países endêmicos, a Leishmaniose continua a ser negligenciada pelos setores privados da economia, sendo delegada ao setor público a tarefa de pesquisa e desenvolvimento de novas terapias.

REFERÊNCIAS

1. Balaña-Fouce, R., Reguera, R.M., Cubría, C., Ordóñez, D. The pharmacology of Leishmaniasis. **Gen. Pharmac.**, 30: 435-43, 1998.
2. Brand, G.D., Leite, J.R., de Sa Mandel, S.M., Mesquita, D.A., Silva, L.P., Prates, M.V., Barbosa, E.A., Vinecky, F., Martins, G.R., Galasso, J.H., Kuckelhaus, S.A., Sampaio, R.N., Furtado, J.R., Jr Andrade, A.C., Bloch, C. Jr. Novel dermaseptins from *Phyllomedusa hypochondrialis* (Amphibia). **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, 347: 739-46, 2006.
3. Guerrero, E., Saugar, J.M., Matsuzaki, K., Rivas, L. Role of positional hydrophobicity in the leishmanicidal activity of magainin 2. **Antimicrob. Agents Chemother.**, 48: 2980-6, 2004.
4. Lewis, R.J., Garcia, M.L. Therapeutic potential of venom peptides. **Nat. Rev. Drug Discov.**, 2: 790-802, 2003.
5. Mangoni, M.L., Saugar, J.M., Dellisanti, M., Barra, D., Simmaco, M., Rivas, L. Temporins, small antimicrobial peptides with leishmanicidal activity. **J. Biol. Chem.**, 280: 984-90, 2005.
6. Remme, J.H., De Raadt, P., Godal, T. The burden of tropical diseases. **Med. J. Aust.**, 5: 465-9, 1993.