

### **Dados do Proponente**

**Nome:** Eduardo Caio Torres-Santos – **Pesquisador em Saúde Pública**

**Filiação:** Laboratório de Bioquímica de Tripanosomatídeos – Instituto Oswaldo Cruz/FIOCRUZ

**Endereço:** Avenida Brasil, 4365 – Pavilhão Leônidas Deane, sala 405A – Manguinhos, Rio de Janeiro/RJ CEP: 21040-900

**E-mail:** [ects@ioc.fiocruz.br](mailto:ects@ioc.fiocruz.br)

**Telefone:** (21)3865-8247

### **Colaboradoras**

Dra. Ana Carolina Ramos Guimarães  
Instituto Oswaldo Cruz, FIOCRUZ

Dra. Isabella Alvim Guedes  
Laboratório Nacional de Computação Científica – LNCC

### **Projeto**

**Título do projeto:** Avaliação computacional da ação inibitória em CYP450 putativas de *Leishmania infantum* de inibidores de enzimas CYP450 humanas: uma alternativa para a terapia das leishmanioses.

**Palavras-chave:** Leishmania, CYP450, alvos terapêuticos

#### **Introdução:**

Espécies pertencentes ao gênero *Leishmania* são agentes etiológicos das leishmanioses, um grupo de doenças infecciosas que atingem milhares de pessoas ao redor do mundo, causando grande impacto na saúde pública e consideradas negligenciadas pela Organização Mundial de Saúde (OMS), no que tange principalmente ao baixo interesse de investimento financeiro por parte da indústria farmacêutica. O arsenal terapêutico disponível para o tratamento dessas doenças é baseado nos antimoniais pentavalentes, desenvolvidos a mais de 70 anos. Anfotericina B, Miltefosina e Pentamidina são fármacos inicialmente desenvolvidos para o tratamento de outras patologias e foram reposicionados para a terapia das leishmanioses. Esse arsenal terapêutico, porém, apresenta diversos efeitos colaterais severos aos pacientes, alta toxicidade, alto custo, além de crescentes casos de resistência. A descoberta de uma nova molécula é um processo que consome muito tempo e requer grande investimento financeiro e de recursos humanos, além de enfrentar desafios no que se refere ao desenvolvimento de estudos pré-clínicos em modelos animais e estudos clínicos. O reposicionamento de fármacos surge como uma nova indicação de uso para uma entidade química já conhecida, reduzindo os custos e tempo de pesquisa no desenvolvimento de novos fármacos, lançando mão do uso de substâncias seguras de uso clínico aprovado em humanos. Como uma estratégia de reposicionamento direcionado, pesquisas para o desenvolvimento de novos tratamentos das leishmanioses têm como alvo terapêutico as enzimas do Complexo Citocromo P450 (CYP450). Essas enzimas possuem diversos papéis biológicos, sendo a principal no metabolismo de xenobióticos. Existem na clínica

médica fármacos disponíveis para o tratamento de diversas doenças com ação inibitória dessas enzimas. Antifúngicos azóis, conhecidos inibidores da CYP3A4 de humanos, por exemplo, vem sendo descritos com potente atividade leishmanicida através da inibição da enzima CYP51A1 da *Leishmania*. Dados do nosso grupo já demonstraram a presença de outras enzimas CYP450 putativas no conjunto de proteínas preditas de *Leishmania*, que possuem homologia com enzimas CYP450 humanas. Dessa forma, fármacos inibidores de enzimas CYP450 podem ser eficazes na inibição de enzimas CYP450 de *Leishmania*.

### **Objetivos:**

O presente projeto visa estudar a interação molecular entre as proteínas CYP450 putativas de *Leishmania infantum* e fármacos inibidores de enzimas CYP450 testados experimentalmente que possuem atividade leishmanicida, através da ferramenta de docking molecular. Além disso, também será estudada a interação molecular entre fármacos inibidores de enzimas CYP450 do banco de dados do FDA e essas mesmas proteínas putativas. Assim, visa-se encontrar uma alternativa de tratamento através do reposicionamento de fármacos para as leishmanioses.

### **Metodologia:**


**Avaliar a afinidade de ligação das proteínas CYP450 putativas do genoma de *Leishmania infantum* com os compostos com atividade leishmanicida comprovada experimentalmente:** Fármacos disponíveis para o tratamento de diversas doenças possuem ação leishmanicida comprovada em *Leishmania infantum*. Para avaliar se a possível inibição ocorre nas proteínas CYP450 putativas do genoma desse organismo, ensaios de ancoramento molecular serão realizadas utilizando os fármacos que obtiveram bons resultados na etapa experimental e as proteínas CYP450 como receptores. Para tal, será necessário obter as estruturas tridimensionais dessas proteínas no banco de dados PDB (Protein Data Bank - <https://www.rcsb.org/>) ou por modelagem comparativa, caso não haja estrutura 3D resolvida experimentalmente. Os modelos serão construídos utilizando a ferramenta Modeller (Šali and Blundell, 1993), selecionados através do DOPE score e avaliados com o ERRAT e PROCHECK. Para os ensaios de ancoramento molecular, será utilizado o portal DockThor (<https://dockthor.lncc.br/v2/>). Os estados de protonação das cadeias laterais ionizáveis serão inferidos no pH correspondente da proteína através do servidor PROPKA ([http://nbc-222.ucsd.edu/pdb2pqr\\_2.0.0/](http://nbc-222.ucsd.edu/pdb2pqr_2.0.0/)). Os ligantes obtidos dos arquivos PDB serão preparados utilizando o módulo Ligprep do Maestro, considerando a mesma protonação da proteína.

**Realizar triagem virtual de fármacos comerciais para as proteínas CYP450 putativas do genoma de *Leishmania infantum*:** Para a triagem virtual será utilizado o banco de dados de compostos aprovados pelo FDA (Food and Drug Administration), presentes no subconjunto de dados do ZINC (<http://zinc15.docking.org/catalogs/subsets/fda/>). Esses compostos serão submetidos ao portal DockThor a fim de identificar possíveis ligantes das proteínas CYP450 putativas do genoma de *L. infantum* que possam guiar ensaios de viabilidade de parasitas na tentativa de identificar outros fármacos com atividade

inibitória nesse organismo. O protocolo utilizado na preparação dos ligantes será o mesmo descrito anteriormente.

**Perspectivas:**

- Avaliar a afinidade de ligação dos fármacos com atividade leishmanicida nas proteínas CYP450 putativas do genoma de *L. infantum*.
- Identificar outros fármacos comerciais com capacidade de ligação nessas mesmas proteínas.



---

Dr. Eduardo Caio Torres-Santos  
Pesquisador Titular  
Chefe do Laboratório de Bioquímica de Tripanosomatídeos  
Instituto Oswaldo Cruz – FIOCRUZ  
Rio de Janeiro – RJ  
Tel. (21) 3865-8247