

ARTIGO REF: 6577

DESENHO *IN SILICO* DE INIBIDORES MULTI-ALVO PARA PROTEÍNAS ASSOCIADAS À TUBERCULOSE

M. Natália D.S. Cordeiro^(*)

Univ. do Porto, Dep. de Química e Bioquímica (LAQV@REQUIMTE), Porto, Portugal

^(*)Email: ncordeir@fc.up.pt

RESUMO

As infeções hospitalares, também conhecidas por infeções nosocomiais, são infeções contraídas durante uma estadia num estabelecimento de saúde (hospitais, clínicas, etc.), mais concretamente, infeções que não existiam no paciente durante sua admissão, nem durante as primeiras 48 horas no estabelecimento [Vicent, 2003]. O tratamento deste tipo de infeções tem sido um desafio constante e cada vez mais difícil, devido ao aparecimento progressivo nas últimas décadas de microorganismos multi-resistentes.

A maioria das bactérias que causam infeções hospitalares são resistentes a pelo menos um dos medicamentos mais utilizados no seu tratamento, devido a diversos mecanismos de resistência [www.cdc.gov/drugresistance/healthcare]. Pensa-se além disso que as infeções resultantes de bactérias resistentes a antibióticos conduzam a maiores taxas de morbidade e mortalidade do que outras infeções semelhantes, constituindo pois um grave problema de saúde no mundo [Butler & Cooper, 2011]. Por outro lado, a emergência de várias doenças infecciosas (por ex.: Hantavírus, Ébola, SIDA), leva a que actualmente a saúde pública esteja bastante ameaçada pelas bactérias que desenvolveram resistência aos antibióticos, atendendo especificamente à sua multi-resistência, como é o caso das bactérias *Mycobacterium tuberculosis*, *Enterococcus* spp., *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* e *Clostridium difficile*. A Tabela 1 ilustra alguns exemplos típicos para o caso específico da Tuberculose (TB) em Moçambique, retirados da Organização Mundial da Saúde WHO.

Deste modo, os esforços de prevenção, profilaxia e tratamento estão a ser intensificados, sendo cada vez mais relevante a pesquisa de novas alternativas ao seu tratamento, isto é, tentando desenvolver novos medicamentos e/ou novos alvos [Butler & Cooper, 2011]. Note-se que as consequências do aumento do número de microorganismos multi-resistentes a antibióticos são de facto graves pois geram: faltas de respostas aos tratamentos, resultando em doença prolongada e maior risco de morte e, por outro lado, as falhas de tratamento levam também a períodos mais longos de infecciosidade, o que aumenta o número de pessoas infectadas que se deslocam na comunidade, expondo assim a população em geral ao risco de contrair uma cepa resistente à infeção [<http://www.who.int/features/qa/79/en/>].

Neste trabalho apresenta-se um estudo computacional, no qual se estabelece um modelo multi-alvo mt-QSAR (multi-target *Quantitative Structure-Activity Relationships*), tendo em vista o *desenho in silico* além do *screening virtual* de novos agentes anti-TB capazes de inibirem eficazmente várias proteínas típicas importantes na sua patogénese [Speck-Planche & Cordeiro, 2012]. Tal modelo mt-QSAR foi desenvolvido usando uma base de compostos grande e muito heterogénea. Mostrou ainda ser capaz de classificar correctamente a actividade anti-bacteriana de mais de 90% dos compostos. Vários fragmentos dos mesmos compostos foram também identificados como sendo responsáveis pela actividade anti-TB e novas

entidades químicas foram desenhadas a partir dos mesmos, sendo sugeridas como possíveis candidatos para novos fármacos eficazes contra a Tuberculose (*vide* Figura 1).

Tabela 1 - Perfil de casos de Tuberculose em Moçambique de acordo com a OMS WHO.

Estimativas TB (2015)	Intervalos de confiança 95% (milhares)	Taxa (por 100 000 pessoas)
Mortalidade (excluindo VIH+TB)	12–32	43–115
Mortalidade (só VIH+HIV)	21–50	73–178
Incidência (incluindo VIH+TB)	100–220	356–787
Incidência (só VIH+TB)	50–115	179–412
Incidência (MR/RR-TB)*	4,1–10	15–36

* MR: multiresistente (antibióticos rifampicina e isoniazida); RR: resistente a rifampicina.

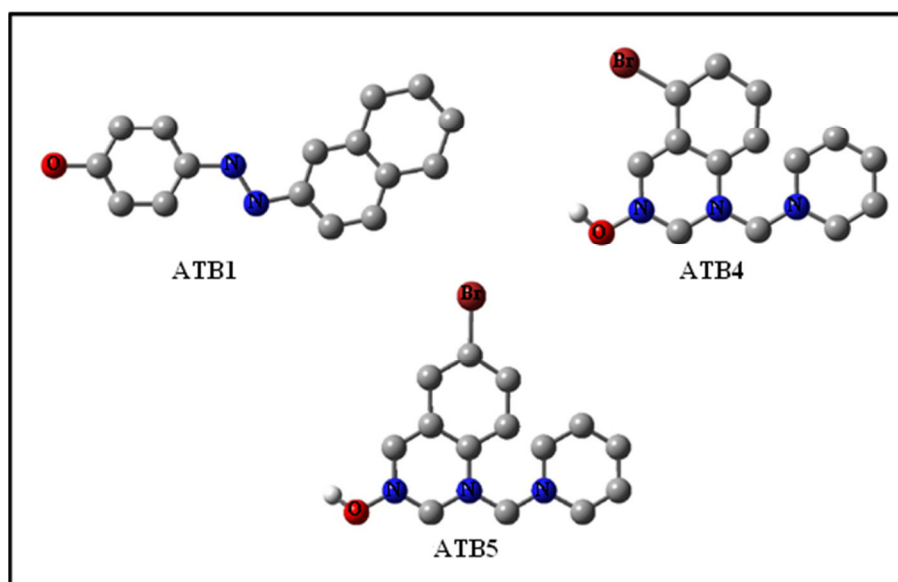


Fig. 1 - Exemplos de alguns dos compostos desenhados e previstos como possíveis agentes anti-TB.

REFERÊNCIAS

- [1]-Vicent, J. Nosocomial infections in adult intensive-care unit, *Lancet*, 381 (2003) 2068-2077.
- [2]-www.cdc.gov/drugresistance/healthcare - Centers for Disease Control and Prevention. Campaign to Prevent Antimicrobial Resistance in Healthcare Settings; Acedido 11/12/2016.
- [3]-Butler, M.S. & Cooper, M.A., Antibiotics in the clinical pipeline in 2011, *J. Antibiot.*, 64 (2011), 413-425.
- [4]-<http://www.who.int/features/qa/79/en/>; Acedido 11/12/2016.
- [5]-Speck-Planche, A. & Kleandrova, V.V. & Luan, F. & Cordeiro M.N.D.S., In silico discovery and virtual screening of multi-target inhibitors for proteins in *Mycobacterium tuberculosis*, *Comb. Chem. High Throughput Screen.*, 15 (2012) 666-673.