

## REPOSICIONAMENTO *IN SILICO* DE FÁRMACOS APROVADOS PARA A LEPROA

**CALIXTO, Nicole Melo<sup>1</sup>; SILVA, Lourival de Almeida<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Estudante de Iniciação Científica – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Goiano – Câmpus Ceres - GO. [nicollemelocalixto@hotmail.com](mailto:nicollemelocalixto@hotmail.com); <sup>2</sup> Orientador – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Goiano – Câmpus Ceres - GO. [lourival.silva@ifgoiano.edu.br](mailto:lourival.silva@ifgoiano.edu.br)

**RESUMO:** A lepra é uma doença causada pelo *Mycobacterium leprae* que afeta milhares de pessoas anualmente. O tratamento antilepra usa os medicamentos dapsona, rifampicina e clofazimina. Efeitos colaterais e resistência aos medicamentos citados são os problemas enfrentados na terapêutica antilepra. Neste sentido, é necessário criar novos fármacos, mas o desenvolvimento de fármacos gera altos custos. Assim, o reposicionamento de fármacos aprovados para uso humano apresenta como opção viável, pois gera menores custos. Neste trabalho, utilizou-se a estratégia de reposicionamento *in silico* usando bases de dados online na busca de fármacos que atuassem contra alvos do *M. leprae*. Foram usadas as bases de dados: TDR Targets, Leproma, DrugBank, TTD e PubMed. Embora tenham sido identificados 884 fármacos, apresentou-se aqui 05 fármacos com alto potencial antilepra. Sugere-se que esses fármacos sejam avaliados em testes *in vitro* e *in vivo* para confirmar sua eficácia, reposicioná-los na terapêutica antilepra.

**Palavras-chave:** Lepra. Fármacos aprovados. Reposicionamento *in silico*. Bioinformática.

### INTRODUÇÃO

A lepra ou hanseníase é uma doença que ainda predomina nos tempos atuais, ocupando a posição entre as dez maiores endemias negligenciadas no mundo. Está presente em 105 países, sendo registrados o total 219.075 casos em 2011, posteriormente no primeiro trimestre de 2012 foram registrados 181.941 casos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012). A lepra é uma patologia infecciosa, causada pelo bacilo *Mycobacterium leprae*. A transmissão ocorre por gotículas expelidas pela via nasal e oral de pacientes não tratados (MARTINEZ et al., 2011). O tratamento utiliza os fármacos: clofazimina, dapsona e rifampicina empregados em combinações que variam de acordo com a classificação da doença (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012). Embora o esquema terapêutico empregado seja eficaz, há risco do bacilo desenvolver resistência aos fármacos ao longo do tempo (WILLIAMS; GILLIS, 2012). Por essa razão, é premente a necessidade de novos fármacos. Entretanto, o processo de produção de um fármaco *de novo* é lento e de alto custo. Sendo assim, centros acadêmicos e indústrias farmacêuticas têm utilizado a estratégia de reposicionamento de fármacos já aprovados ou em fase final de testes. Essa estratégia diminui o tempo e o custo de desenvolvimento de um novo fármaco, bem como os riscos de fracasso (SEKHON, 2013). No presente trabalho utilizou-se a estratégia de reposicionamento *in silico*, que consiste na busca de fármacos que atuam em

alvos moleculares similares encontrados nos diferentes *táxons*. Utilizando ferramentas da bioinformática identificou-se os alvos moleculares do *M. leprae* consultando as bases de dados: *TDR Targets* e *Leproma* e, em seguida, interrogou-se, para cada alvo identificado, as bases de dados sobre fármacos disponíveis na web: *DrugBank* e *Therapeutic Targets Database* (KNOX et al., 2011; ZHU et al. 2011).

### MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizadas as bases de dados *TDR Targets Database*, *Leproma*, *DrugBank* e *Therapeutic Targets Database* (TTD). A *TDR Targets Database* (<http://tdrtargets.org/>) forneceu a identidade de 1614 alvos do metabolismo da *M. leprae*. Na base de dados *Leproma* (<http://genolist.pasteur.fr/Leproma>) foram obtidos os peptídeos correspondentes de cada um dos alvos. Em seguida, cada sequência peptídica foi utilizada para interrogar as bases de dados *DrugBank* (<http://www.drugbank.ca/>) e *TTD* (<http://bidd.nus.edu.sg/>). Essa busca baseou-se no princípio da similaridade do alvo, utilizando parâmetros pré-estabelecidos pelas referidas bases. Após, foi realizado uma pesquisa literária na base de dados *PubMed* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) de fármacos aprovados que ainda não foram testados contra a *M. leprae*.

### RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir dos dados adquiridos foi possível gerar uma lista *in silico* com os potenciais alvos

do metabolismo da *M. leprae* e seus inibidores correspondentes. Para 1614 peptídeos identificados na base de dados TDR Targets, foram obtidos 295 resultados positivos. Para esses alvos foram identificados 884 fármacos aprovados. Porém sugere-se que 05 fármacos apresentam alto potencial de utilização no tratamento da lepra (ver na Tabela 01).

**Tabela 01. Novos alvos e fármacos relacionados com a presente pesquisa**

Nome do fármaco	Categoria(s) do fármaco	Alvo da <i>M. leprae</i>	Identificação do (E-value)
Rosoxacina	Antibacteriano	DNA gyrase subunit B	6.36412E-159
Enoxacina	Antibacteriano	DNA gyrase subunit A	6.1774E-170
Tiabendazol	Antibacteriano	Fumarate reductase flavoprotein subunit	9.74714E-119
Ácido azelaico	Anti-acne; Antibacteriano	PROBABLY DNA POLYMERASE I POLA	3.43204E-154
Isoniazida	Antibacteriano	ENOYL-[ACYL-CARRIER-PROTEIN] REDUCTASE [NADH]	4.23433E-172

A seguir a discussão da identificação de cada fármaco e seus efeitos no metabolismo da *M. leprae*.

A Rosoxacina atua como antibacteriano contra o metabolismo da *Escherichia coli*, inibindo o alvo enzimático do DNA gyrase envolvido na replicação do DNA. A Enoxacina atua como antibacteriano contra o metabolismo *E. coli*, *Neisseria gonorrhoeae* e *Proteus mirabilis*, inibindo também o alvo enzimático do DNA gyrase. O Tiabendazol atua como antibacteriano e antiparasitário contra o metabolismo *E. coli*, inibindo no alvo enzimático o fumarate reductase envolvido no ciclo do ácido tricarbóxico. O Ácido azelaico atua como anti-acne e antibacteriano contra o metabolismo *E. coli*, inibindo o alvo enzimático do DNA polimerase

envolvido na reparação e replicação do DNA. A Isoniazida atua como antibacteriano contra o metabolismo *Mycobacterium tuberculosis*, inibindo no alvo protéico envolvido no metabolismo e transporte de lipídeos (Dados da DrugBank, Leproma e TTD).

## CONCLUSÃO

Todos os fármacos identificados nesta pesquisa apresentam potencial contra o metabolismo da *M. leprae*, porém nunca foram testados contra o patógeno. Mesmo o método *in silico* seja cientificamente válido, cada um destes fármacos aqui identificados necessitam passar por testes *in vitro* e *in vivo* para garantir sua eficácia. Sendo assim passíveis de serem usados na terapêutica antilepra.

## AGRADECIMENTOS

Ao Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Goiano – Câmpus Ceres e CNPq pelo apoio financeiro.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- KNOX, Craig et al. DrugBank 3.0: a comprehensive resource for ‘omics’ research on drugs. **Nucleic acids research**, v. 39, n. suppl 1, p. D1035-D1041, 2011.
- MARTINEZ, T. S. et al. Oral mucosa as a source of *Mycobacterium leprae* infection and transmission, and implications of bacterial DNA detection and the immunological status. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 17, n. 11, p. 1653-1658, 2011.
- SEKHON, Bhupinder Singh. Repositioning drugs and biologics: retargeting old/existing drugs for potential new therapeutic applications. **J. Pharm. Ed. Res**, v. 4, n. 1, p. 1-15, 2013.
- SILVA, Lourival A. et al. In silico search of energy metabolism inhibitors for alternative leishmaniasis treatments. **BioMed Research International**, 2014.
- WILLIAMS, D. L.; GILLIS, T. P. Drug-resistant leprosy: monitoring and current status. **Leprosy review**, v. 83, n. 3, p. 269–81, set. 2012.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Weekly epidemiological record Relevé épidémiologique hebdomadaire**. [s.l.: s.n.].
- ZHU, F. et al. Therapeutic target database update 2012: a resource for facilitating target-oriented drug discovery. **Nucleic acids research**, v. 40, p. D1128–36, 2012.