

## Reposicionamento de fármacos para o tratamento das Leishmanioses: identificação de novos alvos moleculares

Raphaela Lopes da Silva<sup>1</sup>, Valter V. Andrade-Neto<sup>1</sup>, Eduardo Caio Torres-Santos<sup>1</sup>, Luiza Pereira<sup>2</sup>, Patrícia Cuervo<sup>2</sup>, Ana Carolina Guimarães<sup>3</sup> & Marcos Catanho<sup>3</sup>

1 Fiocruz, Instituto Oswaldo Cruz, Laboratório de Bioquímica de Tripanosomatídeos, Av. Brasil 4365, Manguinhos, Rio de Janeiro, 21040-900, RJ, Brazil

2 Fiocruz, Instituto Oswaldo Cruz, Laboratório de Pesquisa em Leishmaniose, Av. Brasil 4365, Manguinhos, Rio de Janeiro, 21040-900, RJ, Brazil

3 Fiocruz, Instituto Oswaldo Cruz, Laboratório de Genômica Funcional e Bioinformática, Av. Brasil 4365, Manguinhos, Rio de Janeiro, 21040-900, RJ, Brazil

Espécies pertencentes ao gênero *Leishmania* são agentes etiológicos das leishmanioses, um grupo de doenças que possuem grande impacto e distribuição mundial, sendo consideradas doenças reemergentes e negligenciadas pela Organização Mundial de Saúde (OMS). O tratamento atual para essas doenças apresenta diversos efeitos colaterais, alta toxicidade, alto custo, além de crescentes casos de resistência. Anfotericina B, Miltefosina e Pentamidina são fármacos inicialmente desenvolvidos para o tratamento de outras patologias e foram reposicionados para a terapia das leishmanioses. Enzimas do complexo Citocromo P450 (CYP450) são uma superfamília de proteínas com papel principal no metabolismo de xenobióticos, além da sua participação em diversas vias metabólicas, como metabolismo de esteróis. Vários autores já vêm sugerindo a inibição da CYP51 (esterol C-14 desmetilase) de *Leishmania* spp como um possível alvo para a quimioterapia das leishmanioses. Por outro lado, o sequenciamento dos genomas de diversas espécies desses parasitos têm permitido análises comparativas, evolutivas e funcionais mais robustas, possibilitando o melhor entendimento ou revelar novos processos biológicos ainda desconhecidos nesses organismos. Neste trabalho, foi realizada a identificação e caracterização *in silico* de enzimas CYP450 a fim de revelar novos alvos putativos para o reposicionamento de fármacos para as leishmanioses. Resumidamente, o conjunto de enzimas CYP450 humanas catalogadas no banco de dados Swiss-Prot (53 sequências) foi comparado ao conjunto de proteínas codificadas nos genomas de 6 espécies de *Leishmania*, obtido no banco de dados TriTrypDB. As comparações foram realizadas com o programa de busca por similaridade local BLAST. Como resultado foram encontrados 4 hits estatisticamente significativos (E-value  $\leq 0.001$ ) em cada espécie, representando proteínas homólogas putativas a quatro sequências distintas de CYP450 humanas pertencentes a quatro famílias/subfamílias CYP450. Com relação à espécie *Leishmania infantum*, as 4 sequências identificadas possuem motivos característicos encontrados na família CYP450. Juntamente com a identificação dos motivos, foi realizada uma predição de estrutura secundária, evidenciando a conservação de suas estruturas secundárias, sugerindo uma possível conservação de função entre as sequências de *L. infantum*. Análises funcionais foram realizadas utilizando o banco de dados online InterPro demonstrando a presença de sítios, motivos, padrões e domínios característicos da família CYP450 nas quatro sequências. Adicionalmente, examinado o banco de dados PRIDE, foi encontrado um experimento de proteômica (PRD000608) realizado com *Leishmania donovani*, no qual a expressão de proteínas homólogas a duas CYP450 putativas em *L. infantum* pode ser verificada experimentalmente. Estes dados sugerem que as 4 CYP450 putativas identificadas em *L. infantum* podem vir a ser exploradas como alvos potenciais para fármacos inibidores enzimas CYP450.

**Key words:** CYP450 – *Leishmania* sp. – Alvo Terapêutico – Reposicionamento de Fármacos