

	<b>CORONAVÍRUS (COVID-19)</b>	ACESSO À INFORMAÇÃO	PARTICIPE	LEGISLAÇÃO	ÓRGÃOS DO GOVERNO
Casa Civil	Ministério da Justiça e Segurança Pública	Ministério da Defesa	Ministério das Relações Exteriores		Ministério da Economia
Ministério da Infraestrutura	Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento	Ministério da Educação	Ministério da Cidadania		Ministério da Saúde
Ministério de Minas e Energia	Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações	Ministério do Meio Ambiente	Ministério do Turismo		Ministério do Desenvolvimento Regional
Controladoria-Geral da União	Ministério da Mulher, da Família e dos Direitos Humanos	Secretaria-Geral	Secretaria de Governo		Gabinete de Segurança Institucional
Advocacia-Geral da União	Banco Central do Brasil	Planalto			

Informamos que o Login federal GOV.BR deve ser utilizado exclusivamente para autenticação inicial de ingresso à Plataforma Sucupira. Todas as validações internas, como ex. Solicitação de cadastro de veículo ou Envio do Coleta, necessitam de senha CAPES. Caso não a possua, clique no link "Esqueci a minha senha" no ACESSO RESTRITO da página pública, opção CAPES.

### Trabalho de Conclusão

<b>Programa:</b>	DESENVOLVIMENTO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA EM MEDICAMENTOS (23001011047P1)	
<b>Título:</b>	ANÁLISE DE NOVOS PROTÓTIPOS PARA O TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE: INIBIÇÃO SELETIVA DE TOPOISOMERASE DE LEISHMANIA SPP. POR SUBSTÂNCIAS NATURAIS E SEMISSINTÉTICAS	
<b>Autor:</b>	GIANI MARIA CAVALCANTE	
<b>Tipo de Trabalho de Conclusão:</b>	TESE	
<b>Abreviatura:</b>	CAVALCANTE, G. M.	
<b>Data da Defesa:</b>	26/05/2017	
<b>Resumo:</b>	<p>Avaliação do efeito leishmanicida de substâncias naturais e semissintéticas via inibição de topoisomerase de Leishmania sp. A leishmaniose é uma das mais importantes doenças tropicais negligenciadas em termo de escobertas e desenvolvimento de fármacos. Além disso, a quimioterapia usada para tratar esta doença provou ser altamente tóxica. O objetivo deste trabalho foi avaliar o efeito leishmanicida de derivados da própolis coletada na região semiárida da Bahia e uma série de alcaloides naturais, sintéticos e modificados, bem como, avaliar a ação destes sobre a atividade enzimática de topoisomerase de Leishmania e humana. O estudo químico da própolis foi realizado através da análise por espectrometria de massas de alta resolução; e as alcaloides foram obtidas a partir das reações de preparação de cloreto de ácidos, de preparação das amidas a partir de cloreto de ácido e amina e da aminólise da feniletilamina com o p-hidroxi-cinamato de metila. Os efeitos citotóxicos foram avaliados em macrófagos J774, através do ensaio de MTT. O efeito inibidor, a partir de ensaios in vitro, sobre formas promastigotas e amastigotas de L. amazonensis e L. chagasi foram avaliados através do ensaio de MTT e do ensaio de células J774 infectadas com formas promastigotas destas espécies, respectivamente. O efeito inibidor sobre formas promastigotas e amastigotas de L. infantum iFRP70 foi avaliado através da capacidade de emissão de luz infravermelha pelas cepas marcadas pela proteína iFRP70. A inibição da atividade da enzima topoisomerase foi avaliada através do relaxamento do DNA superenovelado, após análise de eletroforese em gel de agarose. A formação de complexo de clivagem foi avaliada através da capacidade de manutenção do corte na fita de DNA ao longo 30 minutos, após análise de eletroforese em gel de agarose. O extrato etanólico, as frações hexânica, acetato de etila e metanólica da própolis, bem como os flavonoides naringenina e isoramnetina, não apresentaram efeitos deletérios sobre as células J774 até a máxima concentração testada (100 µM). Das 16 alcaloides testadas, apenas três apresentaram efeitos deletérios sobre as células J774 a partir da concentração de 10 µM. A fração acetato afetou o crescimento de formas promastigotas de L. amazonensis e L. chagasi, com percentuais de efeito máximo, na concentração de 10 µM, iguais a 82,2% e 75,5%, respectivamente, valores significativos quando comparados ao fármaco pentamidina. Os flavonoides naringenina e isoramnetina também afetaram significativamente o crescimento de formas promastigotas e amastigotas de L. amazonensis e L. chagasi. Estes flavonoides afetaram a atividade enzimática da topoisomerase de leishmania, interferindo na capacidade da enzima em relaxar o DNA superenovelado, formado durante o processo de replicação de DNA. Os mesmos flavonoides não foram capazes de interferir na atividade enzimática da topoisomerase humana. Em relação as alcaloides testadas, àquelas denominadas RAC4, RAC8, RAC9, RAC12 e RAC16, apresentaram um efeito significativo contra formas promastigotas e amastigotas de L. amazonensis,</p>	

L. chagasi e L. infantum iFRP70, com concentração inibitória de 50% (IC50) abaixo de 10 µM, efeito máximo acima de 60%. Estas alkaloides, quando testadas em concentrações variando de 100 a 3,15 µM µM, inibiram a capacidade da topoisomerase de leishmania em relaxar o DNA superenovelado, interferindo de forma significativa na atividade enzimática, com destaque para a RAC8 que foi capaz de inibir a atividade a partir de 6,25 µM, menor concentração inibitória observada. Estas alkaloides não inibiram a atividade enzimática da topoisomerase humana, em nenhuma das concentrações testadas, garantido a inibição seletiva da DNA topoisomerase de leishmania. Quando avaliada a capacidade de formação de complexo de clivagem, as alkaloides RAC4, RAC8, RAC9, RAC12 e RAC16, foram capazes de manter a estabilidade de formação do complexo de clivagem, mantendo o DNA cortado ao longo de 30 minutos. Dessa forma, esse trabalho demonstrou que as substâncias naturais e semissintéticas, apresentaram um efeito leishmanicida contra L. amazonensis, L. chagasi e L. infantum iFRP70, bem como inibiram, de forma seletiva a atividade catalítica da enzima DNA topoisomerase de leishmania, podendo vir a ser utilizado como protótipo para o desenvolvimento de novos fármacos leishmanicidas.

**Palavras-chave:** Leishmaniose;Doença negligenciada;Antileishmania;Própolis;Alcaloides

**Abstract:** Leishmaniasis is one of the most important neglected tropical diseases in terms of drug discovery and development. Furthermore, the chemotherapy used to treat this disease has been proved to be highly toxic. The aim of this work was to evaluate the leishmanicidal effect of propolis derivatives collected in the semi-arid region of Bahia and a series of natural and semisynthetic alkaloids, as well to evaluate the action of these on the enzymatic activity of Leishmania and human DNA topoisomerase. The chemical study of propolis was carried by high resolution mass spectrometry analysis; and alkaloids were obtained from the acid chloride preparation reactions, the preparation of the amides from the acid chloride and the amine reactions, and the aminolysis of the phenylethylamine with the methyl p-hydroxycinnamate reactions. The cytotoxic effects were assessed on macrophages J774 by MTT assays. The inhibitory effect, in vitro assays, on promastigote and amastigote forms of L. amazonensis and L. chagasi were evaluated by MTT assay and cell J774 infected with promastigotes forms of these species assay, respectively. The inhibitory effect on promastigote and amastigote forms of L. infantum iFRP70 was assessed by the capacity of infrared light emission by strains iFRP70. The inhibition of topoisomerase activity was assessed by DNA supercoiled relaxation assay. Cleavage complex formation was assessed by the capacity to maintain the cleavage in the DNA strand over 30 minutes. The ethanolic extract, the hexane, ethyl acetate and methanolic fractions of propolis, and flavonoids naringenin and isoramnetin, did not present deleterious effects on the J774 cells until to the maximum concentration tested (100 µM). These flavonoids affected the enzymatic activity of leishmania topoisomerase, interfering in the enzyme's capacity to relax the DNA supercoiled and did not affected the enzymatic activity of humana topoisomerase. The alkaloids tested, RAC4, RAC9, RAC9, RAC12 and RAC16 showed a significant effect against promastigotes and amastigotes forms of L. amazonensis, L. chagasi and L. infantum iFRP70, with a 50% inhibitory concentration (IC50) below 10 µM and maximum effect above 60%. These alkaloids tested at concentrations ranging from 100 to 3.15 µM, inhibited the capacity of leishmania topoisomerase to DNA supercoiled significantly interfering in the enzymatic activity, especially RAC8 that was able to inhibit activity from 6.25 µM, lower inhibitory concentration observed. These alkaloids did not inhibit the enzymatic activity of human topoisomerase. When evaluated the formation of cleavage complex, the RAC4, RAC8, RAC9, RAC12 and RAC16 were able to maintain the stability of the cleavage complex. Thus, this work demonstrated that the natural and semi-synthetic substances had a leishmanicidal effect against L. amazonensis, L. chagasi and L. infantum iFRP70, as well as selectively inhibited the catalytic activity of the enzyme DNA topoisomerase of leishmania, to be used as a prototype for the development of new leishmanicidal drugs.

**Keywords:** Leishmaniasis;Neglected disease;Antileishmania;Propolis;Alcaloides

**Volume:** -

**Páginas:** -

**Idioma:** PORTUGUES

**Biblioteca Depositada:** -

**Anexo:** [Tese completa Giani Maria Cavalcante PPGDITM \(1\).pdf](#)

**Autorização de divulgação:** O trabalho possui divulgação autorizada

#### Contexto

**Área de Concentração:** INOVAÇÃO TECNOLÓGICA EM MEDICAMENTOS

**Linha de Pesquisa:** DESENVOLVIMENTO DE PRODUTOS E PROCESSOS PRODUTIVOS

**Projeto de Pesquisa:** Não informado

#### Banca Examinadora

**Orientador:** TANIA MARIA SARMENTO DA SILVA

**O orientador principal compôs a banca do discente?** Sim

Nome	Categoria
CELSON DE AMORIM CAMARA	Docente
KRISTERSON REINALDO DE LUNA FREIRE	Participante Externo
MARIA BERNADETE DE SOUSA MAIA	Participante Externo
MARCIA SILVA NASCIMENTO	Participante Externo

**Financiador**

*Não existem financiadores associados ao trabalho de conclusão.*

**Vínculo**

**Tipo de Vínculo Empregatício:** -  
**Tipo de Instituição:** -  
**Expectativa de Atuação:** -  
**Mesma Área de Atuação?** Não

Fechar

[Ir para o topo](#)

Versão 3.74.3

Setor Bancário Norte, Quadra 2, Bloco L, Lote 06,  
CEP 70040-020 - Brasília, DF CNPJ 00889834/0001-08 -  
Copyright 2022 Capes. Todos os direitos reservados.

Desenvolvido pela Cooperação e

