



**Universidade:
presente!**

UFRGS
PROPEAQ



XXXI SIC

21. 25. OUTUBRO • CAMPUS DO VALE

Evento	Salão UFRGS 2019: SIC - XXXI SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UFRGS
Ano	2019
Local	Campus do Vale - UFRGS
Título	Modelagem estrutural e estudos de docking da 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase e análise in vitro do efeito da sinvastatina na viabilidade de <i>Mesocestoides corti</i>
Autor	MARINA MONTEIRO GUEDES
Orientador	ARNALDO ZAHA

Modelagem estrutural e estudos de *docking* da 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase e análise *in vitro* do efeito da sinvastatina na viabilidade de *Mesocostoides corti*

Marina Monteiro Guedes¹ e Arnaldo Zaha¹

¹ Laboratório de Biologia Molecular de Cestódeos, Centro de Biotecnologia, UFRGS, Porto Alegre, RS, Brasil.

Cestódeos são endoparasitas obrigatórios, capazes de infectar uma grande diversidade de animais sendo facilmente transmitidos entre os hospedeiros. Estes organismos causam doenças (cestodíases) afetando tanto o homem como animais domésticos, sendo de impacto médico e econômico, e constam na lista de Doenças Tropicais Negligenciadas da Organização Mundial de Saúde. A principal forma de tratamento é pelo uso de drogas antiparasitárias como os benzimidazóis, contudo, estes fármacos apresentam limitações quanto à efetividade do tratamento e restrições de aplicação associadas a efeitos colaterais podendo favorecer o desenvolvimento de resistência. Assim, existe a necessidade de identificar formas terapêuticas alternativas para o tratamento das cestodíases. As estatinas são fármacos usados para controlar a hipercolesterolemia por meio da inibição da enzima hidroximetilglutaril-CoA-redutase (HMG-CoA redutase), envolvida na síntese de colesterol pela via do mevalonato. Os cestódeos apresentam a via do mevalonato, mas sem o ramo que leva à síntese de colesterol e, dessa forma, é dependente da captação do colesterol do hospedeiro. Já foi demonstrado em diferentes organismos que após inibição da HMG-CoA redutase, existe uma redução na prenitação de proteínas, parada do crescimento, esterilidade e letalidade. Desta forma, a enzima HMG-CoA redutase surge como um potencial alvo terapêutico. Com o intuito de buscar novas alternativas para o tratamento de doenças causadas por cestódeos, o presente trabalho utiliza como estratégia de ação o reposicionamento de fármacos. A enzima HMG-CoA redutase é altamente conservada em diferentes cestódeos e a modelagem comparativa da estrutura tridimensional da enzima HMG-CoA redutase de *M. corti* (McosHMG8) revelou uma organização estrutural similar a outras HMG-CoA redutases e conservação do domínio catalítico da enzima. As análises computacionais de *docking* molecular mostraram que a sinvastatina interage com McosHMG8 por meio de três ligações de hidrogênio, um número menor de interações que a enzima HMG-CoA redutase humana, que interage por meio de oito ligações de hidrogênio. Os efeitos da sinvastatina em tetratirídeos de *M. corti*, nas concentrações de 50 µM, 100 µM e 150 µM por até 120 h de tratamento mostraram que os tetratirídeos começam a perder mobilidade a partir de 72 h de tratamento nas concentrações de 100 µM e 150 µM. Com 120 h de tratamento de sinvastatina, os tetratirídeos apresentaram sinais de degradação, com a formação de bolhas no tegumento do parasito. Estes resultados mostram que nas concentrações testadas (50 µM, 100 µM e 150 µM) a sinvastatina pode estar diminuindo a viabilidade do parasito. Análises computacionais de *docking* são necessárias para melhorar a predição da forma de interação da sinvastatina com McosHMG8, assim como ensaios mais específicos para quantificar a mobilidade e a viabilidade dos tetratirídeos durante o tratamento com a sinvastatina.