



**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	TRITERPENOS PENTACÍCLICOS APRESENTAM ATIVIDADE ANTIFÚNGICA EM <i>Cryptococcus</i> spp
Autor	MARIA EDUARDA KRUMMENAUER
Orientador	MARILENE HENNING VAINSTEIN

TRITERPENO PENTACÍCLICO APRESENTA ATIVIDADE ANTIFÚNGICA EM *Cryptococcus* spp.

Maria Eduarda Krummenauer^{1,2} e Marilene Henning Vainstein²

¹Faculdade de Farmácia, UFRGS; ²Instituto de Biociências, Departamento de Biologia Molecular e Biotecnologia UFRGS e Centro de Biotecnologia, UFRGS.

O aumento de frequência e resistência de doenças fúngicas invasivas é um problema de saúde pública em expansão. Estima-se que mais de 1 bilhão de pessoas no mundo sofra de doenças fúngicas. As leveduras *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii* são responsáveis por mais de 180.000 mortes por ano no mundo. As opções terapêuticas para criptococose são restritas a algumas classes de antifúngicos que em grande parte são ineficazes, tóxicos e de custo elevado. A abordagem terapêutica padrão para criptococose é uma combinação de anfotericina B com 5-flucitosina. O custo estimado de 15 dias de internação para tratamento intravenoso da criptococose com anfotericina B lipossomal é de € 10.000 a € 20.000 na Europa. O fármaco 5-fluorocitosina não está disponível em países emergentes, o tratamento endovenoso exige infraestrutura médica e a anfotericina B é nefrotóxica. Nesse contexto, esta pesquisa tem o objetivo de encontrar novas moléculas com atividade anti-criptocócica em uma coleção composta por 67 moléculas orgânicas semi-sintetizadas com classes químicas distintas. Realizou-se um rastreamento inicial para detectar dano a biofilme maduro formado por *C. neoformans* na concentração de 25 µM. As moléculas que apresentaram maiores valores de dano a biofilme foram selecionadas para análise da atividade antifúngica, avaliação da inibição dos principais determinantes de virulência de *C. neoformans*, avaliação dos efeitos sinérgicos com fármacos utilizados no tratamento da criptococose e análise ultraestrutural empregando microscopia eletrônica de varredura. A molécula Lafis 123 (triterpeno pentacíclico) foi selecionada e análises complementares foram realizadas, tais como: ensaio de cinética de tempo de morte, toxicidades *in vitro* (linhagem J774 de macrófago) e *in vivo* (*Galleria mellonella*) e predições virtuais *in silico* do perfil farmacocinético da molécula em comparação com o antifúngico anfotericina B. Os resultados indicaram que a molécula Lafis 123 é um promissor potencial antifúngico: apresenta atividade fungicida na concentração de 11,4 µM, capacidade de causar dano em biofilme maduro, efeitos sinérgicos em combinação com fluconazol e anfotericina B e ausência de toxicidade *in vitro* e *in vivo*. A Lafis 123 não modulou os determinantes de virulência como a melanização, produção de urease e formação da cápsula polissacarídica do fungo. Estes resultados sugerem que seu mecanismo de ação pode estar relacionado a processos celulares e vias metabólicas ainda pouco exploradas. As análises *in silico* demonstraram que o perfil de toxicidade da Lafis 123 é vantajoso quando comparado com o antifúngico anfotericina B. Os resultados comprovam a atividade antifúngica de um triterpeno contra *C. neoformans* e *C. gattii* e destacam a importância da investigação de moléculas semi-sintetizadas como potenciais antifúngicos contra micoses sistemas emergentes.