

## ESTUDO *IN SILICO* DAS ATIVIDADES BIOLÓGICAS DOS METABÓLITOS ISOLADOS DE *LIBIDIBIA FERREA* MARTIUS

Anísia Sofia Mota Barros; Luan Victor Resque Ramos<sup>1</sup>; Maria Fani Dolabela<sup>2</sup>

Ciências da Saúde

### Resumo

A planta medicinal *Libidibia ferrea* (Mart. Ex Tul.) destaca-se na região Amazônica por ser utilizada principalmente no tratamento de inflamações e lesões. Entretanto, existe uma carência de estudos que possam descrever quais constituintes da planta são responsáveis pelas propriedades da mesma, fazendo-se necessário o surgimento de novas pesquisas que descrevam as atividades biológicas de moléculas isoladas de *L. ferrea*. Este trabalho tem como objetivo realizar a predição de atividades biológicas de compostos isolados de *L. ferrea* através de estudos *in silico*. Por meio de pesquisa bibliográfica, foram selecionados 10 metabólitos isolados de *L. ferrea*, dentre eles: Ácido Gálico, Catequina, Di-2-etilhexilftalato, Lupenona, metil Galato, Pauferrol A, Pauferrol B, Pauferrol C, Quercetina e *trans*-Farnesol. A predição das atividades biológicas foi realizada no software Pass Online. Sugere-se que a Lupenona seja a única molécula que apresenta atividade antiprotozoária. Também foi verificado que as moléculas Catequina e Lupenona podem se mostrar positivas para a atividade antineoplásica. Além disso, sugere-se que a Catequina e Quercetina possuem propriedades antioxidantes, sendo que esta última se destaca por se apresentar positiva na eliminação de radicais livres. Ademais, foi identificado que a atividade anti-inflamatória da planta pode estar relacionada com os metabólitos Lupenona, Pauferrol B, e Quercetina.

**Palavras-chave:** Jucá. Amazônia. Inflamação.

### 1 Introdução

A planta medicinal *Libidibia ferrea* (Mart. Ex Tul.) destaca-se na região Amazônica por ser utilizada no tratamento de processos inflamatórios e lesões. Pertencente à família Fabaceae, é popularmente conhecida como Jucá e distribuída amplamente nas regiões norte e nordeste do Brasil (STASI, 2002). De acordo com Pereira e colaboradores (2012), os extratos da planta em água e em metanol, assim como as frações polissacarídicas da casca do fruto de Jucá, exibiram potencial anti-inflamatório. Entretanto, existe uma carência de pesquisas que comprovem quais moléculas são responsáveis pela propriedade anti-inflamatória da espécie em questão. Nessa perspectiva, faz-se importante o surgimento de novos estudos que descrevam as atividades biológicas das moléculas isoladas de *L. ferrea*.

### 2 Objetivo

Realizar a predição de atividades biológicas de compostos isolados de *L. ferrea* através de estudos *in silico*.

<sup>1</sup> Discente PETiano(a) Bolsista do Grupo PET Farmácia do Curso Farmácia da Universidade Federal do Pará (UFPA) – anisiabarros98@gmail.com.

<sup>2</sup> Tutor(a) do Grupo PET Farmácia, Docente do Curso de Farmácia da Universidade Federal do Pará – fanidolabela20@gmail.com

### **3 Metodologia**

Para o recolhimento de dados, foi realizado um levantamento bibliográfico de estudos já existentes a respeito da *L. ferrea*, selecionando seus componentes químicos já isolados. Foram selecionados 10 compostos majoritários encontrados em locais distintos da planta, com classes, características e funções variadas.

Quanto a predição de atividades biológicas, foi utilizado o software PASS online, sendo que as substâncias foram avaliadas por similaridade com mais de 250.000 moléculas biologicamente ativas, dentre elas, fármacos e compostos tóxicos. O critério de exclusão baseia em Pa (Probabilidade da substância ser ativa) acima de 0,7, em paralelo ao baixo número de Pi (Probabilidade de ser inativa). A partir do critério de exclusão, foram analisadas somente as atividades biológicas com Pa acima de 0,7.

### **4 Resultados e discussão**

Para realização deste estudo foram selecionados 10 metabólitos isolados de *L. ferrea*, visto que tais constituintes foram selecionados por apresentarem diversas citações da literatura. Os metabólitos selecionados foram: Ácido Gálico, Catequina, Di-2-etilhexilftalato, Lupenona, metil Galato, Pauferrol A, Pauferrol B, Pauferrol C, Quercetina e *trans*-Farnesol.

A predição das atividades biológicas sugere que a Lupenona é a única molécula que se apresenta ativa para atividade antiprotozoária, ação esta voltada contra *Leishmania*. A atuação da Lupenona contra a leishmaniose pode explicar a atividade inibitória que os extratos obtidos de *L. ferrea* tem sob o crescimento *in vitro* de *L. (L.) amazonensis* e *L. (V.) guyanensis* (CORTEZ, 2004).

Os resultados também sugerem que a Lupenona, Pauferrol B e Quercetina possuem atividade anti-inflamatória. Faz-se importante destacar que existe uma congruência entre os estudos *in silico* e *in vivo* relacionados à Lupenona, visto que sua ação anti-inflamatória foi verificada em experiências com animais, revelando que a molécula tem um efeito inibitório significativo na inflamação aguda e subaguda, além de inibir significativamente a inflamação pancreática em ratos diabéticos (FENG, 2019). Pesquisas atuais indicam que a Lupenona possui atividade antidiabética significativa (WANG, 2017), sendo que tal capacidade pode estar relacionada com seu potencial anti-inflamatório. Em síntese, baseado nos resultados *in silico* e *in vivo*, parece que a Lupenona é uma molécula promissora como anti-inflamatória.

No estudo *in silico*, a Catequina demonstrou um potencial anti-inflamatório através da inibição da liberação de histamina, que é uma potente mediadora de reações

imunológicas e extravasamento de plasma (REF). Também, outro estudo demonstrou que as Catequinas inibem várias proteínas envolvidas na inflamação, incluindo o fator kappa  $\beta$  (YANG, 2001). Logo, baseado no presente estudo e demais, pode-se sugerir que a Catequina também possua atividade anti-inflamatória. O Ácido Gálico e o Metil Galato demonstraram que podem inibir o fator D do complemento nos resultados, visto que este é um importante componente para ativação do sistema complemento, o principal mediador humoral do processo inflamatório junto aos anticorpos.

Outro resultado interessante é o possível efeito inibitório da Quercetina na expressão da enzima óxido nítrico sintase tipo 2 (NOS2). De acordo com os resultados do estudo, a Catequina e Quercetina devem possuir atividades antioxidantes, sendo que a Quercetina se destacou por se apresentar ativa na inibição da síntese de óxido nítrico (NO) e por se mostrar positiva como eliminadora de radicais livres.

Nos estudos preditivos, foi verificado que apenas as moléculas Catequina e Lupenona podem se mostrar positivas para a atividade antineoplásica. Porém, percebeu-se que outros metabólitos também se apresentaram promissores com relação a ação quimiopreventiva. A exemplo, averiguou-se que a Quercetina pode inibir a expressão de MMP-9 e JAK-2, além de induzir a apoptose e potencializar a expressão de TP53. A MMP-9 pertence ao grupo de metaloproteinases da matriz associada a tumores (MMPs), sendo que estudos anteriores demonstraram que inibidores de MMP bloqueiam a invasividade induzida por radiação das células cancerígenas do pâncreas humano (MIZUMOTO, 2002). A proteína Janus Kinase 2 (JAK2) pertence a uma família de enzimas Tirosina Quinase, e a mutação que ocorre em tal enzima está ligada ao aparecimento de Síndromes Mieloproliferativas, como a Leucemia Mielóide Aguda (MONTE-MÓR, 2008). O gene TP53 codifica uma fosfoproteína nuclear p53, envolvida no controle do ciclo celular.

Ainda no que se refere a ação antineoplásica, a Lupenona ganhou destaque por estimular a produção das caspases 3 e 8, proteínas que atuam na apoptose celular. Além disso, os resultados do estudo em questão constataram que a Lupenona possui capacidade de agir em tipos específicos de câncer, como o melanoma, câncer colorretal, câncer de pulmão, câncer de mama, câncer de ovário e leucemia.

Observou-se que as moléculas Ácido Gálico, Catequina, Pauferrol B e Quercetina são capazes de potencializar a expressão de Apolipoprotein A-1 (APOA1), que é o principal componente proteico estrutural e funcional da lipoproteína de alta densidade (HDL). Além disso, APOA1 participa da excreção da lipoproteína de baixa densidade (PHILLIPS, 1997). Nessa perspectiva, os metabólitos em questão podem ser capazes de agir no controle do

colesterol, diminuindo assim o risco de doenças cardiovasculares, como infarto e aterosclerose.

## 5 Conclusão

Através do estudo, verificou-se que a Lupenona, Pauferrol B, Quercetina, Catequina, Ácido Gálico e metil Galato podem ser as moléculas responsáveis pelo uso da planta contra inflamação e lesões na medicina popular. Também foi averiguado que a Lupenona pode possuir atividade antileishmania. Ademais, sugere-se que a Catequina e a Lupenona são antineoplásicas, além de ser evidenciado que a Catequina e Quercetina podem possuir propriedades antioxidantes.

## Referências

CORTEZ, A. C. Avaliação in vitro dos extratos fitoquímicos de *Libidibia ferrea* Martius e *Senna reticulata* (Willd). Irwin & Barneby (Fabales - Libidibiaceae para *Leishmania* spp e *Trichophyton* spp. Dissertação. Mestrado em Patologia Tropical. Universidade Federal do Amazonas, 2004.

FENG, X.; Liubo, Y.; Xulong, H.; Yuqing, L.; Xiangpei, W.; Hongmei, W. Lupenone is a good anti-inflammatory compound based on the network pharmacology. Springer Nature Switzerland AG, v.103, p. 198-203, 2018.

MIZUMOTO, K., Qian, L.W.; Urashima, T.; Nagai, E.; Maehara, N.; Sato, N. et al. Clin Cancer Res 8:1223–1227, 2002.

MONTE-MÓR BCR et al. A mutação JAK2 V617F e as síndromes mieloproliferativas. Rev. bras. hematol. hemoter. 30(3):241-248, 2008.

PEREIRA, L. D. P. et al. Polysaccharide fractions of *Caesalpinia ferrea* pods: potential anti-inflammatory usage. Journal of ethnopharmacology, v. 139, n. 2, p. 642–8, 2012.

PHILLIPS, J.C; WRIGGLERS, W.; LI, Z.; SCHULTEN, K. Predicting the structure of apolipoprotein AI in reconstituted high density lipoprotein disks. Biophys J. v. 73, p. 2337–46, 1997.

STASI, L. C. DI; HIRUMA-LIMA, C. A. Plantas medicinais na Amazônia e na Mata Atlântica. São Paulo: Editora UNESP, 2002.

WANG, X.P.; WU, H.M.; XU, F.; WANG, Y.M.; QIAN, H.B. Influence of general situation, glucose tolerance and insulin tolerance for lupenone in insulin resistance of type 2 diabetes rats. Lishizhen Med Mater Med Res 5:1035–1037, 2017.

YANG, F.; OZ, H.S.; BARVE, S.; de Villiers, W.J.; MCCLAIN, C.J.; VARILEK, G.W. The green tea polyphenol-epigallocatechin3-gallate blocks nuclear factor-kappa B activation by inhibiting I kappa B kinase activity in the intestinal epithelial cell line IEC-6. Mol Pharmacol, 60: 528–533, 2001.