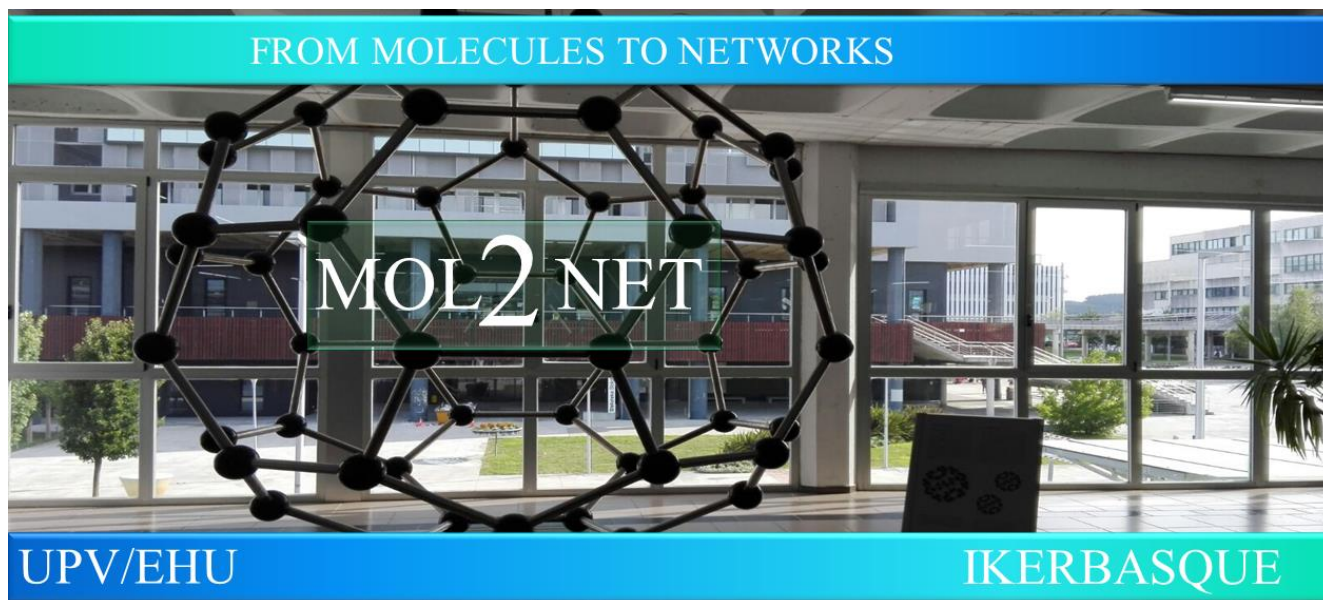




MOL2NET'22, Conference on Molecular, Biomedical & Computational Sciences and Engineering, 8th ed.

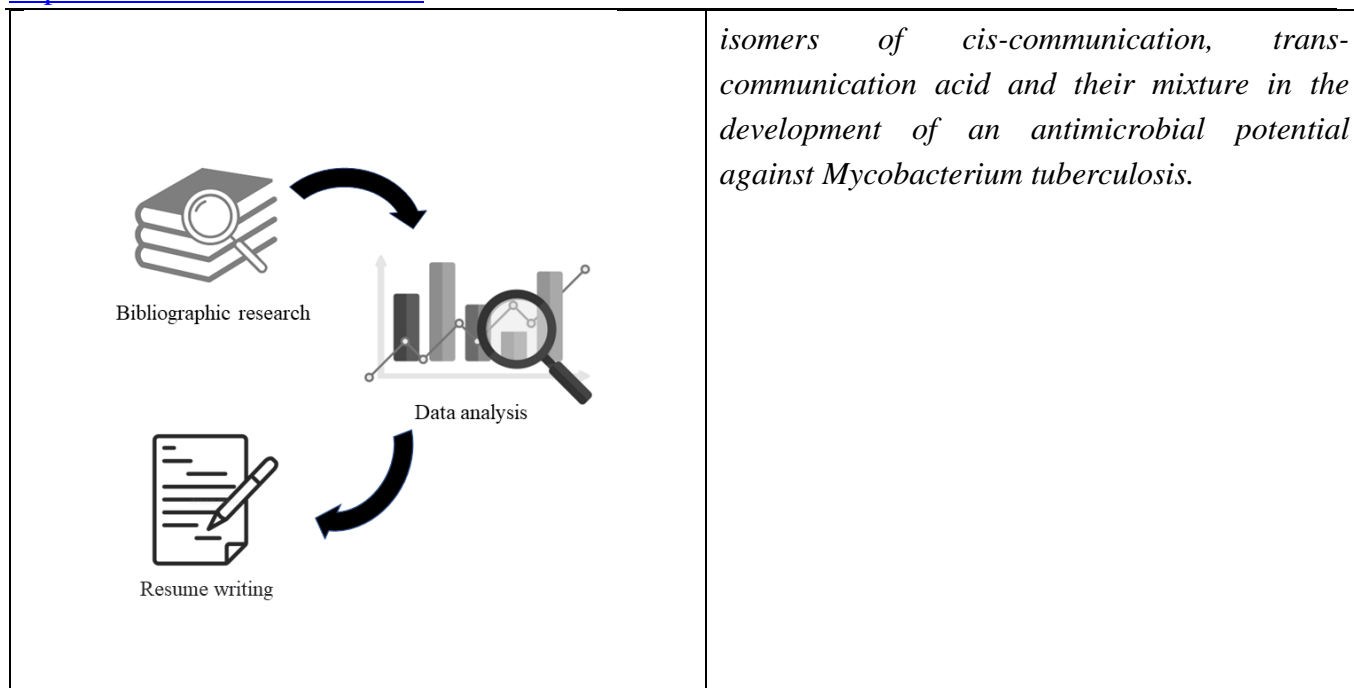


Estudo sobre os isômeros do ácido comunico como um potencial antimicrobiano contra *Mycobacterium tuberculosis*

Paulo Sérgio da Silva Pereira^a, Jeremias Justo Emídio, Igor Mikael Alves de Araujo, Teresa Carolliny Moreira Lustoza Rodrigues, Nikole Durand Trigueiro, Jéssica Paiva de Moura, Alex France Messias Monteiro.

^a *Program in Natural and Synthetic Bioactive Products, Federal University of Paraíba, Health Science Center. Campus I, 50670-910, João Pessoa*

Graphical Abstract	Abstract. <i>Tuberculosis is a disease that causes the most deaths in the world, it is estimated that in the last 200 years about 1 billion people died due to this infection, caused by pathogenic organisms such as <i>Mycobacterium tuberculosis</i>. Natural products can act as a viable alternative for development of new drugs, due to their rich molecular diversity. Because of that, the objective of the following work is to bring a critical discussion about the</i>
---------------------------	---



Introduction

A tuberculose é uma doença que mais causa morte no mundo, estimasse que nos últimos 200 anos cerca de 1 bilhão de pessoas morreram devido a essa infecção (Bussi & Gutierrez, 2019) a causa é o contágio com organismos patógenos como a *Mycobacterium tuberculosis* que é uma bactéria, do gênero *Mycobacterium* que se instala no hospedeiro podendo causar diversos danos dependendo da imunidade do paciente, proveniente da sua resposta nos granulomas individuais e imunidade sistêmica, alguns hospedeiro não apresentam respostas graves enquanto outros, mesmo entrando em contato curto com os microrganismos responsáveis podem apresentar um quadro de infecção grave que pode resultar no óbito (Furin et al., 2019).

O contágio de pessoa a pessoa ocorre quando um indivíduo infectado expeli partículas aerossolizadas junto ao organismo patógeno que quando entra em contato com outro organismo gera a transmissão, que dependendo do tamanho dessas partículas pode apresentar locais de transmissão variada, sendo as menores na região nasofaríngea ou traqueobrônquica e as maiores presas na região da aéreas superiores ou orofaringe (Bussi & Gutierrez, 2019). Após as bactérias se instalarem nas vias respiratórias é difícil controlar a infecção, devido a inúmeros fatores como a resistência a antibióticos provenientes do uso irregular dos medicamentos ou mutações genéticas em alguns organismos (Brankin & Malone, 2021). Tornando assim, indispensável a busca por novos fármacos.

Os produtos naturais podem agir como uma alternativa viável para o desenvolvimento de novos fármacos, devido a sua rica diversidade molecular, com estruturas que podem progredir contra os mecanismos de defesa da *Mycobacterium tuberculosis* e sua resistência a antibióticos, algumas pesquisas demonstram a eficácia destes produtos. Como as moléculas provenientes da *Juniperus communis* conhecida popularmente como o zimbro comum é uma planta utilizadas pelos indígenas da america do

Norte, no tratamento de diversas enfermidades (Carpenter et al., 2012). Atualmente foi isolado e testados os terpenos antimicobacterianos das raízes e partes aéreas, devido a presença de isômeros e sua importância no desenvolvimento de medicamentos, tornou-se crucial um estudo cauteloso sobre os componentes químicos identificados.

Devido a isso o objetivo do seguinte trabalho é trazer uma discussão crítica sobre os isômeros do ácido cis-comunico, trans-comunico e sua mistura no desenvolvimento de um potencial antimicrobiano contra a *Mycobacterium tuberculosis*.

Materials and Methods

Para realização do seguinte trabalho foram selecionados na literatura artigos considerados promissores para a discussão, provenientes de uma pesquisa bibliográfica realizada nos principais periódicos disponíveis na internet, utilizando como palavras chaves: Tuberculose; *Mycobacterium tuberculosis*; potenciais fármacos no tratamento da tuberculose e isômeros.

Results and Discussion

O trabalho realizado por Carpenter et al., 2012 intitulado de “Anti-mycobacterial natural products from the Canadian medicinal plant *Juniperus communis*” publicado na revista “Journal of Ethnopharmacology” traz um estudo sobre a atividade antimicrobiana da parte aérea de *Juniperus communis* para isso os autores fizeram a extração em metanol em um extrator Soxhlet, para então ser realizado o isolamento e identificação das substâncias, obtendo ácido cis-comunico e trans-comunico; ácido isocupressico e a toxina ariltetralina lignana desoxipodofilo (Figura 1) para então ser testado nas cepas de *Mycobacterium tuberculosis* H37Ra.

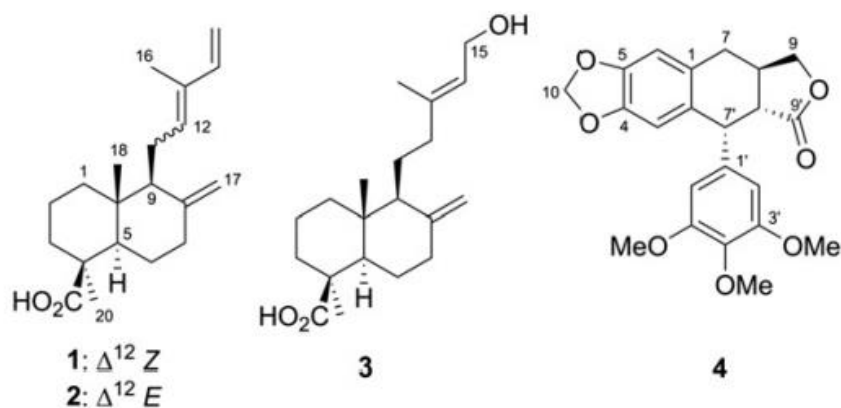


Figura. 1. As estruturas dos diterpenos ácido cis-comunico (1), ácido trans-comunico (2) e ácido isocupressico (3), e a toxina ariltetralina lignana desoxipodofilo (4) fonte: Carpenter et al., 2012.

A mistura de ácido cis cumunico e ácido isocupressico apresentaram atividade significativas contra o microrganismo *M. tuberculosis* H37Ra, segundo os autores seria a primeira vez na literatura que foi relatado essa atividade antimicrobiana para ácido isocupressico e ácido cis-comunico, já para o ácido trans cumunico foi considerado inativo para contra a cepa H37Rv de *M. tuberculosis*, porém na literatura é apresentado atividade antimicrobiana contra *Mycobacterium aurum*, outros trabalhos como os de Muhammad At al. (1995) testaram esses isômeros de forma separada e obtiveram respostas inativas para *Mycobacterium intracellulare*.

As atividades farmacológicas de um determinado composto são provenientes da sua estrutura química em uma relação entre estrutura e atividade biológica, logo isômeros em conformações cis e trans podem apresentar atividades biológicas e intensidades diferentes, assim como uma toxicidade contrária.

O composto na sua versão trans apresenta um esqueleto labdano funcionalizado com ácido carboxílico no carbono C-4, um metileno exocíclico e um dienico de cadeia lateral no C-11, assim como é demonstrado na figura 2 (Jlizi et al., 2018).

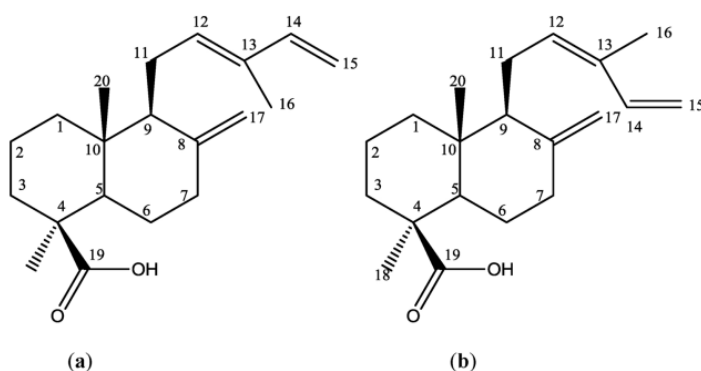


Figura 2. Estrutura do ácido trans-comunico (a) e ácido cis-comunico (b). Fonte: Jlizi et al., 2018

A avaliação da atividade biológica entre os isômeros cis e trans do ácido comunico é descrita na literatura através de trabalhos como realizado por Jlizi et al., (2018), no qual avaliou a atividade antioxidante e antimicrobiana do ácido trans-comunico e a mistura do cis e trans-comunico em que foi determinado na atividade antioxidante um sinergismo entre os isômeros em que obtiveram resultados de IC₅₀ melhores do que a fração trans isolada. O mesmo foi encontrado na atividade antimicrobiana onde houve um aumento no diâmetro da zona de inibição contra *Enterococcus faecalis* (ATCC 29.212), *Staphylococcus aureus* (ATCC 25.923), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27.853), *Escherichia coli* (ATCC 25.922), *Citrobacter freundii* (estirpe clínica), através disso podemos verificar que alguns

isômeros podem impulsionar atividade biológica de alguns componentes químicos e controlar sua toxicidade.

Em ambos os trabalhos de Carpenter et al., (2012) e Jlizi et al., (2018) constaram que a mistura entre os isômeros não tinha atividades tóxicas em algumas análises testadas.

Conclusions

Apesar dos isômeros possuírem as mesmas fórmulas moleculares, podem apresentar atividades biológicas e toxicidades diferentes quando isolados. Porém sua fração conjunta como discutido no seguinte trabalho pode causar efeitos sinérgicos promissores para o desenvolvimento de fármacos, melhorando a atividade biológica e a toxicidade. Devido a isso é promissor estudos que visem compreender como as modificações espaciais desses átomos nas moléculas podem auxiliar na criação de medicamentos para doenças infecciosas como a tuberculose.

References

- Barrero, A. F., Arseniyadis, S., Quílez del Moral, J. F., Herrador, M. M., Valdivia, M., & Jiménez, D. (2002). First Synthesis of the Antifungal Oidiodiolactone C from trans-Communic Acid: Cytotoxic and Antimicrobial Activity in Podolactone-Related Compounds. *The Journal of Organic Chemistry*, 67(8), 2501–2508. <https://doi.org/10.1021/jo0161882>
- Bussi, C., & Gutierrez, M. G. (2019). Mycobacterium tuberculosis infection of host cells in space and time. *FEMS Microbiology Reviews*, 43(4), 341–361. <https://doi.org/10.1093/femsre/fuz006>
- Brankin, A., & Malone, K. M. (2021). A data compendium of Mycobacterium tuberculosis antibiotic resistance. <https://doi.org/10.1101/2021.09.14.460274>
- Carpenter, C. D., O'Neill, T., Picot, N., Johnson, J. A., Robichaud, G. A., Webster, D., & Gray, C. A. (2012). Anti-mycobacterial natural products from the Canadian medicinal plant *Juniperus communis*. *Journal of Ethnopharmacology*, 143(2), 695–700. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.07.03>
- Furin, J., Cox, H., & Pai, M. (2019). Tuberculosis. *The Lancet*, 393(10181), 1642–1656. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)30308-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)30308-3)
- Jlizi, S., Zardi-Bergaoui, A., Znati, M., Flamini, G., Ascrizzi, R., & Ben Jannet, H. (2018). Chemical composition and biological evaluation of the resin from *Tetraclinis articulata* (Vahl.) Masters: A promising source of bioactive secondary metabolites. *Industrial Crops and Products*, 124, 74–83. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2018.07.055>

Muhammad, I., Mossa, J.S., Al-Yahya, M.A., Ramadan, A.F., El-Feraly, F.S., 1995. Further antibacterial diterpenes from the bark and leaves of *Juniperus procera* Hochst. ex Endl. *Phytotherapy Research* 9, 584–588.