

## APLICAÇÃO BIOTECNOLÓGICA DE TOXINAS ISOLADAS DE VENENOS DE SERPENTES COM POTENCIAL MICROBICIDA: UMA MINIREVISÃO DE LITERATURA

REIMANN, Raissa Santos<sup>1</sup>, SOARES, Ana Luiza Bastos<sup>1</sup>, BARRETO, Breno de Oliveira Chagas<sup>1</sup>, TENANI, Franciele França<sup>1</sup>, CAMARGO, Bruna Caixeta<sup>1</sup>, MEDEIROS, Jade Gomes da Costa<sup>1</sup>, SOUSA, Rafaela Diniz<sup>1</sup>, SOARES, Andreimar Martins<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro Universitário São Lucas, UniSL, Porto Velho-RO, Brasil.

**INTRODUÇÃO:** A utilização de venenos ofídicos como remédio remonta um histórico secular: em 1970, o desenvolvimento do Captopril marcou a nova era do desenvolvimento de fármacos baseadas em venenos. Desde então, os venenos de serpentes vêm se tornando promissores candidatos para a produção de novos fármacos. Sendo sobressalente a presença de microrganismos multirresistentes na atualidade, é essencial a busca por alternativas farmacológicas que se esquivem dos obstáculos contemporâneos. Nesse contexto, as toxinas presentes no veneno de serpentes representam um caminho possível para reduzir a problemática da multirresistência aos antibióticos convencionais. **OBJETIVO:** Identificar o espectro de ação de toxinas de venenos de serpentes do gênero *Bothrops* com potencial aplicação antimicrobiana e suas características bioquímicas. **MATERIAL E MÉTODOS:** Realizou-se um levantamento bibliográfico de artigos científicos da plataforma PubMed dos últimos dez anos. As palavras chaves usadas foram “snake venom”, “biotechnological applications” e as ações “antibacterial”, “antihelminthic”, “antiprotzoal”, “antiviral” e “antifungal”. Foram empregados como critérios de inclusão apenas os artigos referentes ao gênero *Bothrops* e às espécies encontradas no Brasil. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** O valor dos venenos ofídicos na indústria farmacêutica foi comprovado, estimulando a utilização de técnicas de prospecção e caracterização bioquímica e funcional das biomoléculas dos venenos de serpentes para fins terapêuticos. Observou-se, utilizando o NCBI/PubMed, mais de 20.000 artigos publicados e relacionados com “venenos de serpentes” e apenas 40 artigos relacionados aos venenos de serpentes e/ou toxinas isoladas com atividade contra *Plasmodium* e/ou *Leishmania*, dos quais 55% são referentes ao gênero *Bothrops*, 22,5% com *Crotalus* e 22,5% de outros gêneros, incluindo *Micrurus*, *Trimorphodon*, *Bungarus*, *Cerastes*, *Calloselasma*, *Lachesis*, *Bothropoides* e *Agkistrodon*. A maioria dos estudos foi realizada por pesquisadores brasileiros (85%) e 15% em outros países. No Brasil 37% destes estudos foram desenvolvidos por pesquisadores de São Paulo, 25,7% em Rondônia, 20% em Minas Gerais e os demais 17% abrangem os estados do Ceará, Pará, Pernambuco e Rio de Janeiro. Destacam-se para a região Norte do Brasil, algumas toxinas obtidas dos venenos de diferentes espécies do gênero *Bothrops*. A partir da espécie *Bothrops atrox* foram isoladas duas toxinas: batroxocidin, uma viperocidina de baixa citotoxicidade, que possui peso molecular de 4.258,63 Da e ponto isoelétrico (pI) de 12,5, com atividade bactericida para: *Escherichia coli* (MIC = 0,25 µg/mL), *Pseudomonas aeruginosa* (MIC = 1 µg/mL), *Enterococcus faecalis* (MIC = 32 µg/mL), *Staphylococcus aureus* (MIC = 32 µg/mL), *Klebsiella pneumoniae* (MIC = 8 µg/mL), *Acinetobacter baumannii* (MIC = 16 µg/mL) e

*Streptococcus pyogenes* (MIC = 16 µg/mL); e BatroxLAAO, glicoproteína ácida (L-aminoácido oxidase) de peso molecular de 67 kDa e pI de 4,4, que age por meio da produção de peróxido de hidrogênio com efeito deletério sobre *E. coli*, *S. aureus* (testado em doses de 24 µg e 48 µg), *L. braziliensis* (EC<sub>50</sub> = 23,34 µg/mL), *L. donovani* (EC<sub>50</sub> = 4,3 µg/mL), *L. major* (EC<sub>50</sub> = 4,5 µg/mL) e formas tripomastigotas do *Trypanosoma cruzi* (EC<sub>50</sub> = 62,8 µg/mL). Além desta L-aminoácido oxidase, outras duas foram isoladas a partir de serpentes do gênero *Bothrops*: BmarLAAO da *B. marajoensis* e BmLAO da *Bothropoides mattogrossensis*. Ambas exercem sua atividade antimicrobiana por meio da produção de peróxido de hidrogênio, sendo a BmarLAAO (massa molecular de 67 kDa) uma toxina com ação contra *L. chagasi* (IC<sub>50</sub> = 2,86µg/mL), *L. amazonensis* (IC<sub>50</sub> = 2,55µg/mL), *S. aureus* (MIC = 50 µg/mL), *P. aeruginosa* e *Candida albicans*. A BmLAO tem efeito bacteriostático para *Salmonella typhimurium* (com MIC de 2 µg/mL em um estudo e de 8 µg/mL em outro), *K. pneumoniae* (MIC = 2 µg/mL), *E. coli* (MIC = 4 µg/mL), *P. aeruginosa* (MIC = 8 µg/mL), *S. pyogenes* (MIC = 8 µg/mL), *Bacillus subtilis* (MIC = 32 µg/mL), *E. faecalis* (MIC = 32 µg/mL) e *S. aureus* (MIC = 32 µg/mL). Outras toxinas isoladas dos venenos de *B. brazili* e *B. mattogrossensis* incluem metaloproteases e fosfolipases A<sub>2</sub> de massas moleculares de 23 e 15 kDa, respectivamente, com atividade microbicida contra *P. falciparum* e *L. braziliensis*. **CONCLUSÃO:** Logo, as toxinas supracitadas possuem potencial como princípio ativo para o desenvolvimento de protótipos para futuros fármacos, uma vez que apresentam atividade contra microrganismos de importância clínica, contribuindo para o controle de patógenos atualmente multirresistentes. Dessa maneira, esse estudo se mostra de extrema relevância para reduzir os agravos de saúde pública causados por diferentes microrganismos enfrentados no cenário mundial.

**AGRADECIMENTOS:** Às agências de fomento PIBIC/CNPq/UniSL, PIC/PAP/UniSL.

#### **OUTRAS INFORMAÇÕES:**

**Palavras-chave:** Aplicação Biotecnológica. Atividade antimicrobiana. *Bothrops*. Venenos de serpentes.

**Email:** raissareimann@hotmail.com