



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE FEIRA DE SANTANA

Autorizada pelo Decreto Federal nº 77.496 de 27/04/76
Recredenciamento pelo Decreto nº 17.228 de 25/11/2016



PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
COORDENAÇÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

XXIV SEMINÁRIO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UEFS SEMANA NACIONAL DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - 2020

POTENCIAIS ALVOS MOLECULARES PARA O DESENVOLVIMENTO DE NOVOS CARRAPATICIDAS: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.

**Matheus da Cunha Santos¹; Mariana Borges Botura²; Amanda Ponce Morais
Cerqueira³**

1. Bolsista PIBIC/FAPESB, Graduando em Farmácia, Universidade Estadual de Feira de Santana, e-mail: mcsmatheuscunha@gmail.com
2. Orientador, Departamento de Saúde, Universidade Estadual de Feira de Santana, e-mail: [mdbContextura@uefs.br](mailto:mdbotura@uefs.br)
3. Laboratório de Toxicologia, Departamento de Saúde, Universidade Estadual de Feira de Santana, e-mail: amandaponcedeleon@gmail.com

PALAVRAS-CHAVE: Alvos moleculares; *Rhipicephalus microplus*; Carrapaticida.

INTRODUÇÃO

A bovinocultura é uma atividade de grande importância socioeconômica no Brasil. Entretanto, um dos principais fatores limitantes desta atividade é a infestação pelo carrapato *Rhipicephalus microplus*, responsável por elevados prejuízos econômicos refletidos sobre a eficiência produtiva e reprodutiva (GRISI et al., 2014). A principal medida de controle deste carrapato é a utilização de acaricidas sintéticos nos animais infestados, porém a seleção de cepas de carrapatos resistentes aos diferentes grupos químicos disponíveis no mercado, associado ao risco à saúde pública causado pela presença de resíduos de carrapaticidas em alimentos e no meio ambiente tem estimulado a procura por novos antiparasitários mais eficazes e seletivos, incluindo substâncias bioativas de origem vegetal (JAIN et al., 2020).

A identificação de novos alvos moleculares consiste em uma importante etapa para o desenvolvimento de carrapaticidas com novos mecanismos de ação, que podem contribuir para um melhor controle parasitário. Neste contexto, o presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre novos alvos moleculares para ação de carrapaticidas contra *R. microplus*

METODOLOGIA

Pesquisa em bases de dados científicas e seleção de artigos

Foram realizadas pesquisas nas bases de dados das plataformas digitais PubMed, a base de dados da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos da América que está disponível para acesso em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> e Science Direct, a plataforma de literatura científica da Elsevier pertencente ao grupo RELX, disponível em <https://www.sciencedirect.com>. A pesquisa teve como objetivo considerar todas as publicações que aparecem seguindo os descritores:

1. Palavras-chaves: *Rhipicephalus microplus* + *molecular targets* + *action*

2. Os critérios de cortes iniciais: período de 2010 a 2020; artigos científicos e de Revisão

Organização dos dados e análise qualitativa

Após a pesquisa nas bases de dados, os artigos foram organizados em uma tabela contendo título, autores, ano de publicação e possíveis alvos, os quais foram postos em ordem de relevância e organizados por data de publicação para análise de resumo e metodologias. Os artigos com informações sobre novos alvos moleculares de *R. microplus* foram analisados para a descrição dos dados acerca do potencial destes alvos serem utilizados para o desenvolvimento de novos antiparasitários.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontrados o total de 228 artigos na plataforma Science Direct e 6 no PubMed, por busca generalizada e considerando todos as publicações que se enquadravam nos descritores estabelecidos para a pesquisa. Após análise dos resumos e metodologias dos artigos encontrados, foram selecionados para a revisão sistematizada o total de 14 publicações datadas entre 2010 e 2020 (Tabela 1).

Tabela 1. Alvos moleculares de *R. microplus* identificados na revisão bibliográfica

Alvos Moleculares	Autores	Ano
Glicogênio sintase quinase-3 (GSK-3)	Waltero, C. et al.	2020
Hexoquinase, triosefosfato isomerase, NADH citocromo c redutase (complexo I-III), succinato citocromo c redutase (complexo II-III), glutamato desidrogenase	Braz, V. et al.	2019
Receptor de peptídeo semelhante a leucocinina (LKR)	Brock, C.M. et al.	2019
GlutathioneS-transferase (GST), monooxigenase (MO) esterase.	Mengmeng, J. et al.	2018
Acetilcolinesterase	Santos, F.O. et al.	2018
Receptor de tiramina	Gross, A.D.	2017
Canais de cloreto dependente do ácido γ -aminobutírico e L-glutamato	Rufener, L. et al.	2017
Receptor de tiramina Tipo 1	Gross, A.D. et al.	2015
Canais de cloro dependente do ácido γ -aminobutírico e L-glutamato.	Gassel, M. et al.	2014
Acetilcolinesterase	Prado-Ochoa, M.G. et al.	2014
Acetilcolinesterase	Temeyer, K.B. et al.	2013
Acetilcolinesterase	Swale, D.R. et al.	2013
Glutamato descarboxilase	Ilg, T. et al.	2013
Triosefosfato isomerase	Moraes, J. et al.	2011

Neste estudo foram identificados 13 alvos moleculares relacionados com ação carrapaticida, sendo dois alvos conhecidos de acaricidas disponíveis no mercado: acetilcolinesterase (organofosforados e carbamatos) e canais de cloro dependente do ácido γ -aminobutírico e L-glutamato (lactonas macrocíclicas). Os demais alvos estão relacionados a enzimas que participam de reações importantes à sobrevivência do carrapato. Dentre estes alvos podemos destacar: glutatona-S-transferase e triosefosfato isomerase, que apresentam indícios de potencial alvo para novos acaricidas.

As Glutathione S-transferases (GSTs) compõem uma família de enzimas de biotransformação responsáveis por catalisar a reação de uma ampla variedade de compostos, na presença de glutathione (GSH). Além da função na desintoxicação de xenobióticos, as GSTs também desempenham outros papéis fisiológicos, como sequestro e transporte de compostos hidrofóbicos endógenos, que incluem hormônios e esteroides (FREITAS et al., 2007). A inibição da GST pode levar à morte de ácaros devido à perda da função de desintoxicação como também seu uso associado pode diminuir a resistência dos carrapatos aos acaricidas sintéticos. O estudo de Le Gall, Klafke e Torres (2018) demonstrou que um tratamento combinando ivermectina ao dietilmaleato, um conhecido inibidor da GST, aumentou em 30% a mortalidade da cepa resistente à ivermectina, em comparação com a mortalidade da mesma cepa tratada apenas com ivermectina. Jia et al. (2018) demonstraram que o óleo essencial de *A. anurans* e seus dois principais compostos exibiram atividade acaricida *in vitro* contra *R. microplus*, e correlacionaram com efeito inibitório da GST.

A Triosefosfato Isomerase (TIM; EC 5.3.1.1), enzima essencial envolvida na glicólise e gliconeogênese, é responsável pela catálise da interconversão reversível de gliceraldeído-3-fosfato (GAP) e fosfato de dihidroxiacetona (DHAP). Moraes et al. (2011) clonaram, expressaram, purificaram e estudaram as características cinéticas e estruturais do TIM de embriões de carrapatos, *Rhipicephalus microplus* (BmTIM), onde foi descoberto que a BmTIM é um homodímero cuja sequência de aminoácidos, estrutura secundária e parâmetros cinéticos são semelhantes aos dos TIMs já descritos, porém, é mais rico em resíduos de cisteína, que estão expostos e podem ser empregados no desenvolvimento de inibidores específicos da espécie, pois a mesma se mostrou sensível à ação dos reagentes tiol ácido ditionitrobenzóico e tiosulfonato de metilmetano.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

No presente estudo bibliográfico, foram identificados treze novos alvos moleculares de *R. microplus*, que desempenham importantes funções biológicas no carrapato, destacando-se a glutatona-s-transferase e triosefosfato isomerase. Alguns trabalhos científicos demonstraram potencial efeito inibitório *in vitro* de produtos de origem vegetal frente à essas enzimas.

REFERÊNCIAS

- BRAZ, Valdir et al. 2019. Inhibition of energy metabolism by 3-bromopyruvate in the hard tick *Rhipicephalus microplus*. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology* 218: 55-61.
- BROCK, Christina M. et al. 2019. The leucokinin-like peptide receptor from the cattle fever tick, *Rhipicephalus microplus*, is localized in the midgut periphery and receptor silencing with validated double-stranded RNAs causes a reproductive fitness cost. *International journal for parasitology* 49 (3-4): 287-299.
- FREITAS, D.R.J.; ROSA, R.M.; MORAES, J.; CAMPOS, E.; LOGULLO, C.; VAZ Jr., I. S.; MASUDA, A. 2007. Relationship between glutathione S-transferase, catalase, oxygen consumption, lipid peroxidation and oxidative stress in eggs and larvae of

Boophilus microplus (Acarina: Ixodidae). *Comparative Biochemistry and Physiology – Part. A Molecular & Integrative Physiology* 146 (4): 688-694.

GASSEL, Michael et al. 2014. The novel isoxazoline ectoparasiticide fluralaner: selective inhibition of arthropod γ -aminobutyric acid- and L-glutamate-gated chloride channels and insecticidal/acaricidal activity. *Insect Biochemistry and Molecular Biology* 45: 111-124.

GRISI, L. et al. 2014. Reassessment of the potential economic impact of cattle parasites in Brazil. *Braz. J. Vet. Parasitol.* 23 (2): 150-156.

GROSS, A.D. et al. 2017. Interaction of plant essential oil terpenoids with the southern cattle tick tyramine receptor: A potential biopesticide target. *Chemico-Biological Interactions* 263: 1-6.

GROSS, A.D. et al. 2015. Pharmacological characterization of a tyramine receptor from the southern cattle tick, *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*. *Insect biochemistry and molecular biology* 63: 47-53.

ILG, T. et al. 2013. Glutamate decarboxylase of the parasitic arthropods *Ctenocephalides felis* and *Rhipicephalus microplus*: Gene identification, cloning, expression, assay development, identification of inhibitors by high throughput screening and comparison with the orthologs from *Drosophila melanogaster* and mouse. *Insect biochemistry and molecular biology* 43 (2): 162-177.

JAIN, P. et al. 2020. *Rhipicephalus microplus*: A parasite threatening cattle health and consequences of herbal acaricides for upliftment of livelihood of cattle rearing communities in Chhattisgarh. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology* 26: 101611.

JIA, M. et al. 2018. Chemical composition and acaricidal activity of *Arisaema anurans* essential oil and its major constituents against *Rhipicephalus microplus* (Acari: Ixodidae). *Veterinary parasitology* 261: 59-66.

LE GALL, V. L.; KLAFKE G. M.; TORRES, T. T. 2018. Detoxification mechanisms involved in ivermectin resistance in the cattle tick, *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*. *Scientific Reports* 8 (1): 12401.

MORAES, J. et al. 2011. Structural and biochemical characterization of a recombinant triosephosphate isomerase from *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*. *Insect biochemistry and molecular biology* 41 (6): 400-409.

PRADO-OCHOA, M.G. et al. 2014. The action of two ethyl carbamates on acetylcholinesterase and reproductive organs of *Rhipicephalus microplus*. *Veterinary parasitology* 199 (3-4): 215-224.

RUFENER, L. et al. 2017. The novel isoxazoline ectoparasiticide lotilaner (Credelio™): a non-competitive antagonist specific to invertebrates γ -aminobutyric acid-gated chloride channels (GABA_ACl_s). *Parasites & vectors* 10 (1): 530.

SANTOS, F.O. et al. 2018. *In vitro* acaricide and anticholinesterase activities of *Digitaria insularis* (Poaceae) against *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*. *Veterinary parasitology* 255: 102-106.

SWALE, D.R. et al. 2013. Inhibitor profile of bis (n)-tacrine and N-methylcarbamates on acetylcholinesterase from *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* and *Phlebotomus papatasi*. *Pesticide biochemistry and physiology* 106 (3): 85-92.

TEMEYER, K.B. et al. 2013. Acetylcholinesterase of *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* and *Phlebotomus papatasi*: gene identification, expression, and biochemical properties of recombinant proteins. *Pesticide Biochemistry and Physiology* 106 (3): 118-123.

WALTERO, C et al. 2020. The hallmarks of GSK-3 in morphogenesis and embryonic development metabolism in arthropods. *Insect Biochemistry and Molecular Biology* 118: 103307.