

## AVALIAÇÃO *IN SILICO* DA TOXICIDADE DE ALCALÓIDES PIRROLIZIDÍNICOS DE *SENECIO SPP*

Micaela Dias Barboza<sup>1\*</sup>, Amanda Ferreira Borba<sup>2</sup>, Helena Alves Camponogara<sup>3</sup>, Tomás Nunes Holzschuh<sup>4</sup>, Sandro Moreira Tuerlinckx<sup>5</sup>

1\*, 2, 3, 4 - Discente em Medicina Veterinária, Centro Universitário da Região da Campanha-URCAMP, micaelabarboza182384@sou.urcamp.edu.br

5 – Orientador, Professor Dr. Curso de Medicina Veterinária

126

Este trabalho tem como objetivo avaliar a toxicidade do *Senecio spp.* a partir da avaliação molecular dos principais alcaloides pirrolizidínicos (APs) contidos nas plantas deste gênero, já que representam uma importante causa de intoxicação em bovinos. Foram realizadas *avaliações in silico* utilizando plataformas online. Avaliou-se os dados de absorção, distribuição e eliminação de cada substância apresentada. Os APs possuem baixo tempo de meia vida, tem baixa taxa de eliminação e são hepatotóxicos. Com a avaliação concluiu-se que essas substâncias não tem capacidade de ultrapassar a barreira hematoencefálica.

**Palavras-chave:** Planta tóxica; Maria-mole; Princípios tóxicos.

### INTRODUÇÃO

*Senecio* é uma planta que pertence à família Asteraceae, tem distribuição cosmopolita, com maior distribuição na América do Sul, com cerca de 500 espécies. O gênero mais importante é *Senecioneae* e dentro dele as fanerógamas, com cerca de 3.000 espécies em todo mundo. Dentre todas as espécies descritas no mundo, 28 aproximadamente são comprovadamente tóxicas para animais domésticos e até mesmo para humanos (Karam et al. 2011).

A intoxicação por plantas do gênero *Senecio* (seneciose) é uma das principais causas de mortes causadas por plantas em bovinos, sendo responsável por mais de 50% dos casos no Rio Grande do Sul (Barros et al. 2007). No RS são frequentemente associadas a essas intoxicações as espécies *S. brasiliensis*, *S. oxyphyllus*, *S. heterothichius* e *S. selloi*, ocorrendo também registros por *S. tweediei* e *S. madagascariensis*. A intoxicação acomete principalmente bovinos, mas podem ocorrer surtos em equinos, ovinos, caprinos, suínos e búfalos, mesmo que em menor frequência. (Karam 2012).

As espécies tóxicas contem alcaloides pirrolizidínicos (APs) que são metabolizados pelos hepatócitos através do citocromo p-450, em grupos de

pirróis que serão responsáveis pelo dano hepatocelular. (Karam et al. 2011). APs são ésteres de aminoalcoois com núcleo pirrolizidinico (necina) e ácidos alifáticos (ácidos néricos). Os APs que contem necina saturada não são tóxicos para os (Silva et al. 2006). A toxicidade varia em função dos metabolitos formados e da espécie animal ter capacidade de detoxificá-los ou não. Os metabolitos se ligam ao ácido desoxirribonucleico (DNA), inibindo a mitose dos hepatócitos, cujo núcleo segue sintetizando DNA e acarretando assim em uma megalocitose, necrose e redução da quantidade de células hepáticas. Pois sem serem metabolizados os APs não tem propriedade hepatotóxica (Karam et al. 2011).

127

Na *S. brasiliensis*, mais conhecida como maria mole, os principais alcaloides pirrolizidínicos são a integerrimina e a senecionina, tendo também como alcaloide secundário a retrorsina (Górniak et al., 2020).

Embora o metabolismo dos APs, particularmente a ativação metabólica, tenha sido extensivamente estudado, a caracterização dos adutos de proteína pirrol, como proteínas alvo e locais de ligação específicos, permanece amplamente inexplorada. Neste sentido a modelagem molecular *in silico* (usando ferramentas computacionais) pode auxiliar na avaliação de parâmetros toxicológicos de substâncias frente a alvos importantes (Sun & Yost, 2007; Roncaglioni et al., 2008; Guerra 2016).

## METODOLOGIA

Para este trabalho foram realizadas avaliações *in silico* utilizando plataformas online dos principais alcaloides pirrolizidínicos contidos na Maria-mole. Entrada de linha molecular simplificada canônica (SMILES) serão recuperados do *PubChem* para predizer o caráter farmacocinético e de semelhança química. Logo após, o código SMILES de cada substância foi introduzido no ADMETLAB e foram analisados os dados de absorção, distribuição, metabolização e eliminação. Também introduziu-se o SMILES na plataforma SwissADME, onde obteve-se o gráfico “*boiled egg*”.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

No ADMETLab foram obtidos os dados de absorção intestinal de cada um dos principais alcaloides pirrolizidínicos, os dados de distribuição, como probabilidade de ligação à proteínas plasmáticas, volume de distribuição e capacidade de ultrapassar a barreira hematoencefálica, bem como o tempo de meia vida e o tempo de eliminação efetiva da substância do organismo.

128

Tabela 1: Parâmetros toxicodinâmicos para diferentes alcalóides encontrados em *Senecio spp.*

Alcaloide	PPB	VD	BBB
<b>Pirrolizidínico</b>			
<b>Senecionina</b>	61.837%	0.207 L/Kg	0.753
<b>Integerrimina N-óxido</b>	66.592%	-0.093 L/Kg	0.412
<b>Retrorsina</b>	62.621%	-0.113 L/Kg	0.785

PPB é a probabilidade da substância se ligar a proteínas plasmáticas, VD é o volume de distribuição e BBB é a capacidade de ultrapassar a barreira hematoencefálica.

A eliminação pode ser avaliada através o tempo de meia vida e do tempo de eliminação efetiva, como veremos no gráfico abaixo:

Na figura 1, observa-se que a Senecionina tem probabilidade de absorção gastrointestinal levemente baixa (49.4%), não é inibidor nem substrato da glicoproteína P, não tem boa biodisponibilidade, ou seja, pouca quantidade chega na circulação sistêmica. Relativamente boa capacidade de se ligar a proteínas plasmáticas e não tem capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica. O tempo de meia vida é baixo, não permanecendo muito tempo no organismo e tem baixa taxa de eliminação.

Da Integerrimina N-óxido vimos que ela possui permeabilidade gastrointestinal baixa (33,2%), não é inibidor nem substrato da glicoproteína P, não tem boa biodisponibilidade, ou seja, pouca quantidade chega na circulação sistêmica. Relativamente boa capacidade de se ligar a proteínas plasmáticas e não tem capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica. O tempo de meia vida é baixo, não permanecendo muito tempo no organismo e tem baixa taxa de eliminação.

A Retrorsina possui permeabilidade gastrointestinal baixa (35,4%), não é inibidor nem substrato da glicoproteína P, não tem boa biodisponibilidade, ou seja, pouca quantidade chega na circulação sistêmica. Relativamente boa capacidade de se ligar a proteínas plasmáticas e não tem capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica. O tempo de meia vida é baixo, não permanecendo muito tempo no organismo e tem baixa taxa de eliminação, corroborando com os achados de Krabbe (2017) e Panziera et al. (2017).

129

Na figura 1 podemos observar os dados de absorção gastrointestinal e permeabilidade da barreira hematoencefálica.

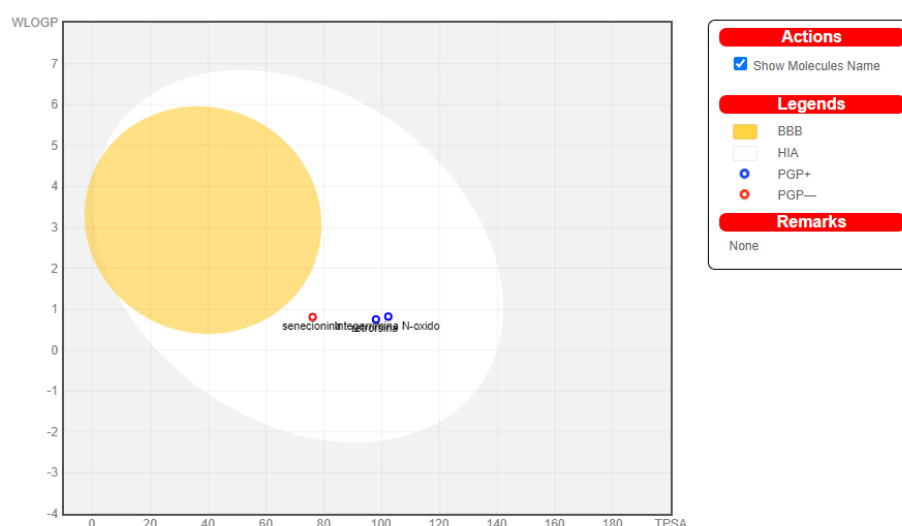


Figura 1. Dados de absorção gastrointestinal e permeabilidade da barreira hematoencefálica obtidos via *SwissADME*.

## CONCLUSÃO

Conclui-se que os APs contidos no *senecio spp.* tem baixo tempo de meia vida, não permanecendo muito tempo percorrendo o organismo, mas tem baixa taxa de eliminação e são hepatotóxicas, com exceção da Integerrimina N-óxido.

## REFERÊNCIAS

A. DAINA, V. ZOETE, A boiled-egg to predict gastrointestinal absorption and brain penetration of small molecules. **Chem Med Chem** (2016) 11(11):1117-1121.

GUERRA, L. C. Avaliação da capacidade preditiva de carcinogenicidade e mutagenicidade de modelos *in silico* gratuitos para compostos orgânicos voláteis. Ciências e Biotecnologia (31003010079P0), **TESE**, 2016. UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE

GÓRNIAK, S. L.; HARAGUCHI, M. Considerações gerais sobre as plantas toxinas em medicina veterinária. **Toxicologia aplicada à medicina veterinária**, 2ªed. São Paulo: Manole, 2020. 542p.

JIE DONG, NING-NING WANG, ZHI-JIANG YAO, LIN ZHANG, YAN CHENG, DEFANG OUYANG, AI-PING LU, DONG-SHENG CAO. ADMETlab: a platform for systematic ADMET evaluation based on a comprehensively collected ADMET database. *Journal of Cheminformatics*, 2018, 10:29

KARAM, Fernando Sérgio Castilho. Controle de *Senecio* spp. com pastoreio ovino de acordo com a infestação e fenologia da planta e a influência da cobertura vegetal. 72p. Tese (Programa de pós-graduação em Veterinária) – Universidade de Pelotas, Pelotas, 2012.

KARAM, F. S. C.; Méndez, M. C; Jarenkow J. A.; Riet-Correa F. Fenologia de quarto espécies toxicas de *Senecio* (Asteraceae) na região Sul do Rio Grande do Sul. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 22, nº 1, Rio de Janeiro, janeiro, 2002.

KARAM, F. C; Schild, A. L; Mello, J. R. B. Intoxicação por *senecio* spp. em bovinos no Rio Grande do Sul: condições ambientais favoráveis e medidas de controle. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 31, nº 7, Rio de Janeiro, julho 2011.

KRABBE, A. A.; GONÇALVES, M. A.; SILVEIRA, C. S; MORAIS, R. M.; QUEVEDO, L. S.; RIBEIRO, P. V, R.; ANJOS, B. L. Aspectos epidemiológicos, clinico-patológicos e diagnóstico precoce da seneciose bovina no Oeste do Rio Grande do Sul. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 37, nº 12, Rio de Janeiro, dezembro, 2017.

PANZIERA, W.; GONÇALVES, M. A.; OLIVEIRA, L. G. S.; LORENZETT, M. P.; REIS, M.; HAMMERSCHMITT, M. E.; PAVARINI, S. P.; DRIEMEIER, D. Intoxicação por *Senecio brasiliensis* em bezerros: padrão e evolução de lesões

hepáticas. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 37, nº 1, Rio de Janeiro, janeiro, 2017.

RISSI, D. R.; RECH, R. R.; PIEREZAN, F.; GABRIEL, A. L.; TROST, M. E.; BRUM, J. S.; KOMMERS G. D.; BARROS, C. S. L. Intoxicação por plantas e micotoxinas associadas a plantas em bovinos no Rio Grande do Sul: 461 casos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 27, nº 7, Rio de Janeiro, julho, 2007.

131

RONCAGLIONI, A., AND BENFENATI, E. 2008. In silico-aided prediction of biological properties of chemicals: Oestrogen receptor-mediated effects. **Chem. Soc. Rev.** 37: 441–50.

SANDINI, T. M.; Berto, M. S. U.; Spinoso, H. S. Senecio brasiliensis e alcaloides pirrolizidínicos: toxicidade em animais e na saúde humana. **Biotemas**, v. 26, nº2, junho, 2013

SILVA C. M.; BOLZAN, A. A.; HEINZMANN, B. M. Alcaloides pirrolizidínicos em espécies do gênero *Senecio*. **Química Nova**, v. 29, nº 5, 2006.

SUN, H., AND YOST, G. S. 2008. Metabolic activation of a novel 3-substituted indole-containing TNF-alpha inhibitor: Dehydrogenation and inactivation of CYP3A4. **Chem. Res. Toxicol.** 21: 374–85.