

AValiação in silico do Clorpirifós: Dados Preditivos Computacionais para seu Potencial Toxicológico

Lavínia da Veiga Pereira ¹

Pamella Eduardha Espindola Chaves ²

Michel Mansur Machado ³

Thais Pasqualli ⁴

Luis Flavio Souza De Oliveira ⁵

Elvio Adilio Serpa ⁶

Resumo:

O Clorpirifós (CPF) é um organofosforado amplamente empregado no setor agropecuário. Sua atividade se pauta em síndromes decorrentes do bloqueio da enzima colinesterase. A literatura sobre o potencial genotóxico de CPF é escassa, principalmente referente ao potencial sob o aspecto de mutagenicidade. A possibilidade de fomentar dados sobre CPF utilizando plataformas que fazem predições computacionais surge como uma possibilidade de reduzir custos, agilizar as fases pré-clínicas. O objetivo deste trabalho foi avaliar as características e interações do CPF com alvos moleculares in silico estudando seu potencial mutagênico e sua DL50. O código SMILE do CPF foi plotado nos programas admetSAR, Way2Drug e pkCSM para a realização das análises, onde se extraiu os resultados relacionados ao seu potencial mutagênico. Os modelos matemáticos desses programas prospectam resultados associados à mutagenicidade considerando o Teste de AMES. Concomitantemente, também foram avaliados os parâmetros de carcinogenicidade e a estimativa de DL50 para ratos, que investiga a dose letal para 50% da população estudada. Os resultados divergiram entre as plataformas in silico e a base de dados pelo Teste de Ames, acusando predição positiva mutagênica nos programas AdmetSAR e Way2Drug, mas negativa para o pkCSM. O programa Way2Drug apontou predição positiva para carcinogenicidade para células pancreáticas da linhagem YAPC. Na análise de DL50, os resultados também divergiram, para pkCSM a prospecção para DL50 foi de 3,99 mg/Kg, enquanto para o admetSAR de 3,63 mg/Kg. Neste estudo, observamos que as predições computacionais de toxicidade para o CPF apresentaram resultados divergentes, demonstrando haver necessidade de ampliar o número de modelos para melhorar os resultados preditivos dos ensaios in silico.

Palavras-chave: Pesticida, Genotoxicidade, Mutagenicidade

Modalidade de Participação: Iniciação Científica

AValiação in silico do Clorpirifós: Dados Preditivos Computacionais para seu Potencial Toxicológico

¹ Aluno de graduação. lavi.veiga10@gmail.com. Autor principal

² <http://lattes.cnpq.br/2353586603661129>. pamella.eduardha.chaves@gmail.com. Co-autor

³ <http://lattes.cnpq.br/7651341120825287>. michelmachado@unipampa.edu.br. Co-autor

⁴ <http://lattes.cnpq.br/7003861107506972>. thais.pasqualli@yahoo.com.br. Co-autor

⁵ Docente. luisoliveira@unipampa.edu.br. Orientador

⁶ <http://lattes.cnpq.br/5338303975499219>. serpaelvio@gmail.com. Co-orientador

AVALIAÇÃO *IN SILICO* DO CLORPIRIFÓS: DADOS PREDITIVOS COMPUTACIONAIS PARA SEU POTENCIAL TOXICOLÓGICO

Introdução

O Organofosforado clorpirifós (CPF) é um composto amplamente empregado no setor agropecuário no controle de pragas, melhorando a produtividade de diferentes cultivares e prevenindo a infestação de insetos e parasitas (KOPJAR et al., 2018). Estudos prévios relacionam a exposição ao CPF com manifestações sistêmicas, especialmente sobre o sistema colinérgico, deflagrando síndromes muscarínicas e nicotínicas, dado seu efeito anticolinesterásico (CARTER et al., 2007). Entretanto, até o momento, ainda não há uma cobertura científico-literária adequada sobre o potencial genotóxico do CPF, onde inclui-se seu potencial mutagênico. Por outro lado, as predições computacionais são ferramentas que auxiliam no entendimento e direcionamento experimental, diminuindo custos na geração de conhecimentos que percorrem as fases pré-clínicas (*in vitro* e *in vivo*), apontando possibilidades de alvos moleculares e reduzindo tempo para se chegar a alguma inferência significativa (KRISHNA et al., 2014). Neste sentido, nosso grupo visualizou como principal objetivo deste trabalho avaliar características físico-químicas e interações do CPF com alvos moleculares *in silico* estudando seu potencial mutagênico e sua DL50.

Metodologia

Para iniciarmos os estudos *in silico* do CPF, buscamos conhecer o código o código SMILE do CPF, que foi encontrado através do *software Molinspiration*. De posse desse código, o mesmo foi plotado nos programas *admetSAR*, *Way2Drug* e *pkCSM* para a realização das análises, onde se extraiu os resultados relacionados ao seu potencial toxicológico. Os modelos matemáticos desses programas prospectam resultados associados à mutagenicidade considerando o Teste de Ames e fazem outras análises para predizer seu potencial carcinogênico. Concomitantemente, outro parâmetro toxicológico analisado foi a estimativa de DL50 para ratos, que investiga a dose letal para 50% da população estudada, bem como sua capacidade de absorção.

Resultados

Os resultados obtidos das análises preditivas do CPF estão dispostos na Tabela 1. O *software Way2Drug* apresentou um valor de PA de 0,548 e PI 0,003 para o CPF. Quando o valor de PA>PI é indicativo de carcinogenicidade para alguns tipos celulares. No caso, carcinoma pancreático para linhagem celular YAPC. Os *softwares AdmetSAR* e *Way2Drug* apontaram preditivamente que o CPF possui potencial mutagênico, enquanto que o *pkCSM* não indicou positividade para este parâmetro. Para a análise da DL50 para ratos, também houve diferença de valores entre os programas, onde, para o programa *pkCSM*, a prospecção para DL50 seria de 3,99 mg/Kg, enquanto para o programa *admetSAR* de 3,63 mg/Kg.

Tabela 1. Resultado das análises computacionais sobre o potencial mutagênico do clorpirifós em quatro plataformas *in silico*.

Programas	Way2Drug	AdmetSAR	pkCSM
Predições observadas	PA = 0,548	DL50 3,63 mg/Kg	DL50 3,99 mg/Kg
	PI = 0,003		
	Preditivo para carcinoma pancreático, linhagem celular YAPC.		Absorção intestinal estimada em 89%
	Positivo para mutagenicidade	Positivo para mutagenicidade	Negativo para mutagenicidade

Discussão

Apesar de termos estudado neste momento três plataformas, duas delas acusaram potencial mutagênico e uma delas potencial carcinogênico. Para o parâmetro de DL50, as prospecções de valores encontrados entre os programas *admetSAR* e *pkCSM* variaram em aproximadamente 9%. A divergência de resultados sobre o potencial toxicológico em plataformas computacionais também foi observada por Krishna et al., (2014). É plausível sugerir que essas divergências se deem pelos modelos matemáticos adotados pelos programas e de suas respectivas bases de dados e elementos comparativos entre moléculas. Embora as predições computacionais sejam instrumentos válidos, seus resultados necessitam de complementação e confirmação com testes biológicos, sejam *in vitro* ou *in vivo*, especialmente no que se refere à variabilidade de concentração ou dose de exposição, ainda mais se considerada a variabilidade de resultados que podem advir dos ensaios *in silico*. (BENIGNI et al., 2008). Contudo, é inegável sua cooperação para o desenho experimental de ensaios biológicos.

Conclusão

Neste estudo, observamos que as predições computacionais de mutagenicidade, carcinogenicidade e DL50 para o CPF apresentaram resultados divergentes, demonstrando haver necessidade de ampliar o número de modelos para melhorar os resultados preditivos dos ensaios *in silico*.

Referências

- KOPJAR, N.; ZUNE, S.; MENDAS, G.; MICEK, V.; KASUBA, B. MILKOLIC A.; LOVAKOVIC, B.T.; MILLIC, M.; PAVICIC, I.; CEMAK, A.M.M.; PIZENT, A.; LUCIC, V.A.; ZELJEZIC, D.. Evaluation of chlorpyrifos toxicity through a 28-day study: Cholinesterase activity, oxidative stress responses, parent compound/metabolite levels, and primary DNA damage in blood and brain tissue of adult male Wistar rats. **Chemico-Biological Interactions**, v. 279, p. 51-63, 2018.
- BENIGNI, R.; BOSSA, C. Predictivity and reliability of QSAR models: The case of mutagens and carcinogens. **Toxicology Mechanisms and Methods**, v. 18, n. 2-3, p. 137-147, 2008.
- CARTER, W.G.; TARHONI, ML; RATHBONE, A.J.; RAY, D.E. Differential protein adduction by seven organophosphorus pesticides in both brain and thymus. **Human & Experimental Toxicology**, v. 26, n. 4, p. 347-354, 2007.
- KRISHNA, K.A.; GOEL, S.; KRISHNA, G.. SAR genotoxicity and tumorigenicity predictions for 2-MI and 4-MI using multiple SAR software. **Toxicology Mechanisms and Methods**, v. 24, n. 4, p. 284-293, 2014.