

RESSALVA

Atendendo solicitação do autor, o texto completo deste Relatório de pós-doutorado, será disponibilizado somente a partir de 23/04/2027.

FÁBIO FLORENÇA CARDOSO

**DESENVOLVIMENTO DE AGENTE ANTIOFÍDICO ORIGINAL DE AMPLO
ESPECTRO E DE CARÁTER INTERESPECÍFICO**

Relatório de Pós-doutorado realizado na
Universidade Estadual Paulista (UNESP),
Instituto de Biociências de Botucatu (IBB).

Supervisor: Prof. Dr. Marcos Roberto de
Mattos Fontes

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP)

Processos 2021/01463-0 e 2021/11703-9

Botucatu

2025

Relatório Científico

“Desenvolvimento de agente antiofídico original de amplo espectro funcional e de caráter interespecífico”

Pesquisador: Dr. Fábio Florença Cardoso

Supervisor: Prof. Tit. Marcos Roberto de Mattos Fontes

1. Resumo

Os acidentes ofídicos constituem um problema de saúde pública, afetando regiões de clima tropical e subtropical e áreas rurais e pobres de países da América Latina, África, Ásia e Oceania. No Brasil, os gêneros *Bothrops* e *Crotalus* são responsáveis por aproximadamente 98% dos acidentes ofídicos notificados. O envenenamento botrópico é caracterizado por intensa mionecrose local (e outros efeitos locais) ineficientemente neutralizada pela soroterapia, a qual pode provocar reações leves ou severas às vítimas. Enquanto que o envenenamento crotálico é caracterizado por efeitos sistêmicos, mas apresenta letalidade superior em até 6 vezes que os demais acidentes ofídicos. Essas peçonhas possuem uma classe de proteínas miotóxicas estruturalmente semelhantes às fosfolipases A₂ (PLA₂s), conhecidas como proteínas/toxinas PLA₂-like (ou, ainda, PLA₂s homólogas), responsáveis por induzir lesões musculares por um mecanismo não-catalítico parcialmente explicado por diferentes hipóteses. Contudo, há evidências de que os efeitos miotóxico e paralisante *in vitro* são decorrentes de sua atividade desestabilizadora de membranas e de que atuam em sinergia com as PLA₂s catalíticas no envenenamento. Ainda, as metaloproteases (SVMPs) com atividade hemorrágica agravam o quadro, promovendo dano muscular de forma indireta por isquemia da região afetada. Nesse contexto, há evidências de que diferentes compostos derivados do ácido cinâmico sejam moléculas inibidoras destes efeitos. Assim, foi proposta a síntese de novas moléculas a partir da modificação deste composto para obter inibidores mais eficientes e com potencial biotecnológico/terapêutico. A eficiência inibitória dessas modificações foi avaliada por métodos miográficos (processo contrátil) e morfológico (halo hemorrágico), bem como pela avaliação de suas afinidades às toxinas através da termoforese em microescala. Os potenciais mecanismos moleculares da inibição por tais modificações foram avaliados através de simulações de ancoragem e dinâmica molecular. Com isso, buscamos um protótipo farmacológico original para uma doença tropical negligenciada promovida por diferentes espécies de serpentes.