



# Fernanda Manaia Demarqui

## Pesquisa de Novos Fármacos contra TB

Biomédica, Mestre em Biotecnologia e Doutoranda em  
Biotecnologia Aplicadas à Farmácia.

E-mail: [fernanda.demarqui@unesp.br](mailto:fernanda.demarqui@unesp.br)



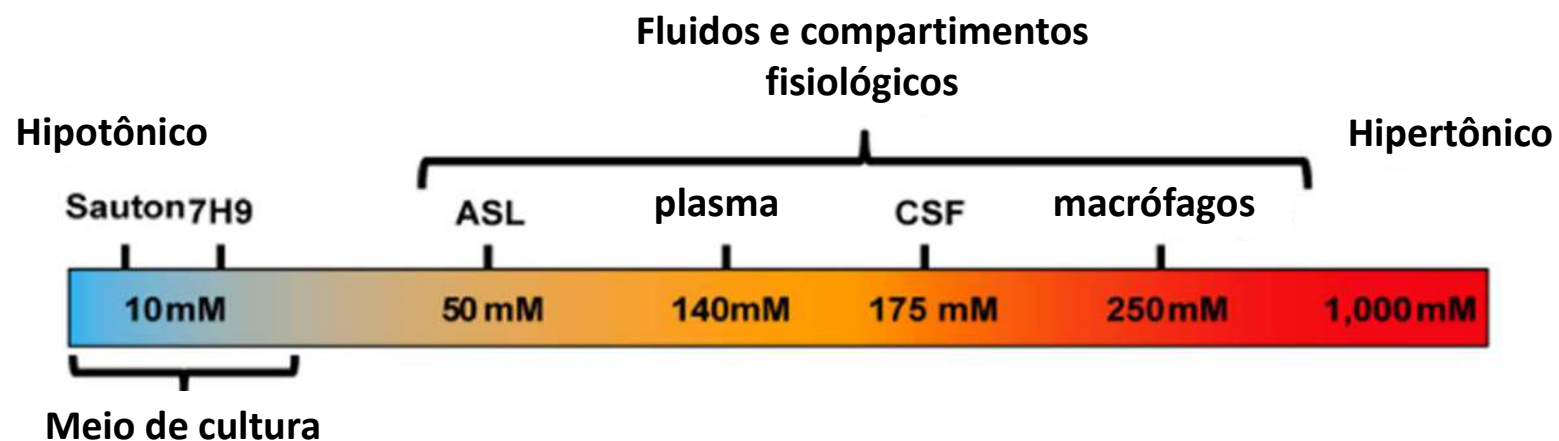
# Níveis fisiológicos de NaCl potencializam efeito do complexo $[\text{Fe}(\text{phen})_3]^{2+}$ frente a *Mycobacterium tuberculosis in vitro*

Fernanda Manaia Demarqui, Rachel Temperani Amaral Machado, Fernando Rogério Pavan

## Tolerância e Resistência

O tratamento da TB pode tornar-se menos eficaz devido a presença de populações de *M. tb* fenotipicamente tolerantes e ao surgimento de populações resistentes aos fármacos.

## Concentrações Fisiológicas de NaCl



Modificado de Larrouy-Maumus, 2016



VIII WORKSHOP  
*Virtual*  
REDE-TB 2021



## Descoberta de novos fármacos

Desenvolvimento de novas  
classes

Síntese de análogos de  
medicamentos

Reposicionamento de  
fármacos



## Descoberta de novos fármacos

Desenvolvimento de novas  
classes

Síntese de análogos de  
medicamentos

Reposicionamento de  
fármacos



VIII WORKSHOP  
*Virtual*  
REDE-TB 2021



## Descoberta de novos fármacos

Desenvolvimento de novas  
classes

Síntese de análogos de  
medicamentos

Reposicionamento de  
fármacos





## Descoberta de novos fármacos

Desenvolvimento de novas  
classes

Síntese de análogos de  
medicamentos

Reposicionamento de  
fármacos

## Descoberta de novos fármacos

### Reposicionamento de fármacos

- Disponibilidade de dados físico químicos, toxicidade;
- Ganho de tempo em ensaios clínicos;
- Comercialização mais rápida.

## Complexo $[\text{Fe}(\text{phen})_3]^{2+}$

### Ativo contra cepa H37Rv e isolados clínicos

Ativo e seletivo contra *M. tuberculosis* sensível, em cepas resistentes ao tratamento convencional e em bacilos em estado não replicante, apontando para ação em TB latente.

### Baixa citotoxicidade

Não possui um perfil mutagênico, apresenta baixa citotoxicidade frente a linhagens celulares (macrófagos J774A.1, fibroblastos MRC-5 e hepatócitos HepG2) e estreito espectro de ação

### Biodisponível

Incorporado a um Sistema Lipídico Nanoestruturado (SNL) mostrou-se biodisponível 2h após a administração; não apresentou toxicidade aguda quando administrado via oral em doses de 300 e 2000 mg/kg por 14 dias.

## Complexo $([Fe(phen)_3]^{2+})$

Ativo contra

Ativo e seletivo  
estado não re



Tuberculosis

Volume 128, May 2021, 102087



il e em bacilos em

Baixa citoto



Não possui un  
fibroblastos M

Growth-inhibitory effects of *tris*-(1,10-phenanthroline) iron (II) against *Mycobacterium tuberculosis* *in vitro* and *in vivo*

ófagos J774A.1,

Biodisponív

Incorporado a  
apresentou to

Mariana Cristina Solcia <sup>a, 1</sup>, Débora Leite Campos <sup>a, 1</sup>, Júlia Araújo Grecco <sup>a</sup>, Caio Sander Paiva Silva <sup>a</sup>,  
Patrícia Bento da Silva <sup>a</sup>, Isabel Cristiane da Silva <sup>a</sup>, Ana Paula Balduino da Silva <sup>a</sup>, Joás Silva <sup>a</sup>, Fernando  
Bombarda Oda <sup>b</sup>, André Gonzaga dos Santos <sup>b</sup>, Fernando Rogério Pavan <sup>a</sup>  

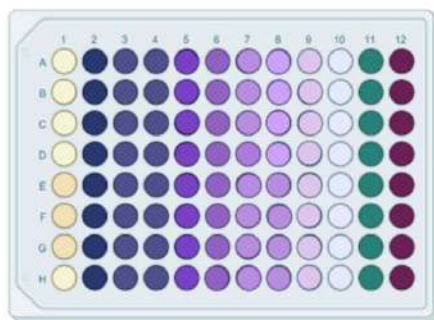
dministração; não  
ias.



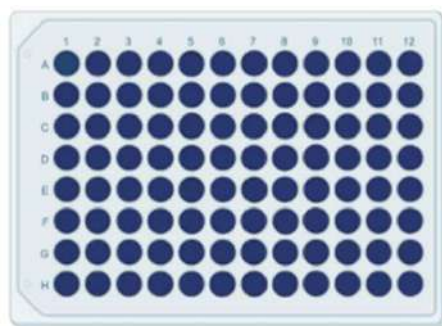
## Objetivos

- Avaliar o desempenho do complexo  $[\text{Fe}(\text{phen})_3]^{2+}$  frente a *M. tb* em situação de estresse osmótico *in vitro*;
- Descrever a taxa de frequência de mutação de *M. tb* sob pressão do complexo metálico.

## Ensaio de Microdiluição em Placa

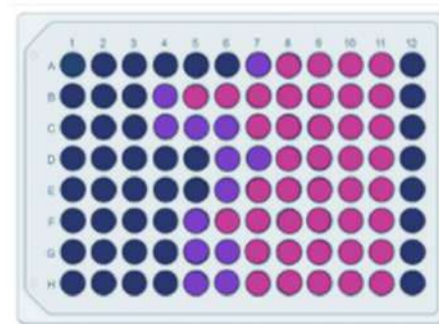


7 dias  
→



Resazurina 0,01%

24 hrs  
→



530/590 nm

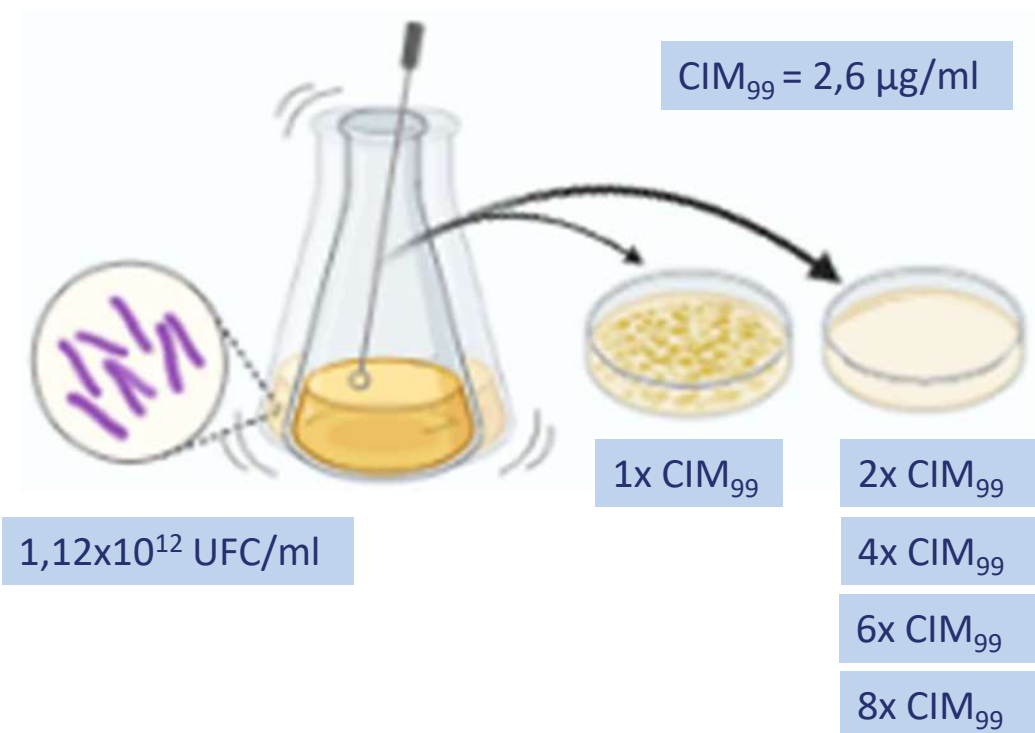
Meio com variação de concentrações  
de NaCl 14,5 mM, 125 mM e 250 mM

## Ensaio de Microdiluição em Placa

Composto	MIC <sub>90</sub> (µg/ml) 14,5 mM NaCl	MIC <sub>90</sub> (µg/ml) 125 mM NaCl	MIC <sub>90</sub> (µg/ml) 250 mM NaCl
Complexo $[\text{Fe}(\text{phen})_3]^{2+}$	1,42	0,36	0,89
Rifampicina	0,098	0,098	0,19
Isoniazida	0,163	1,48	10,91

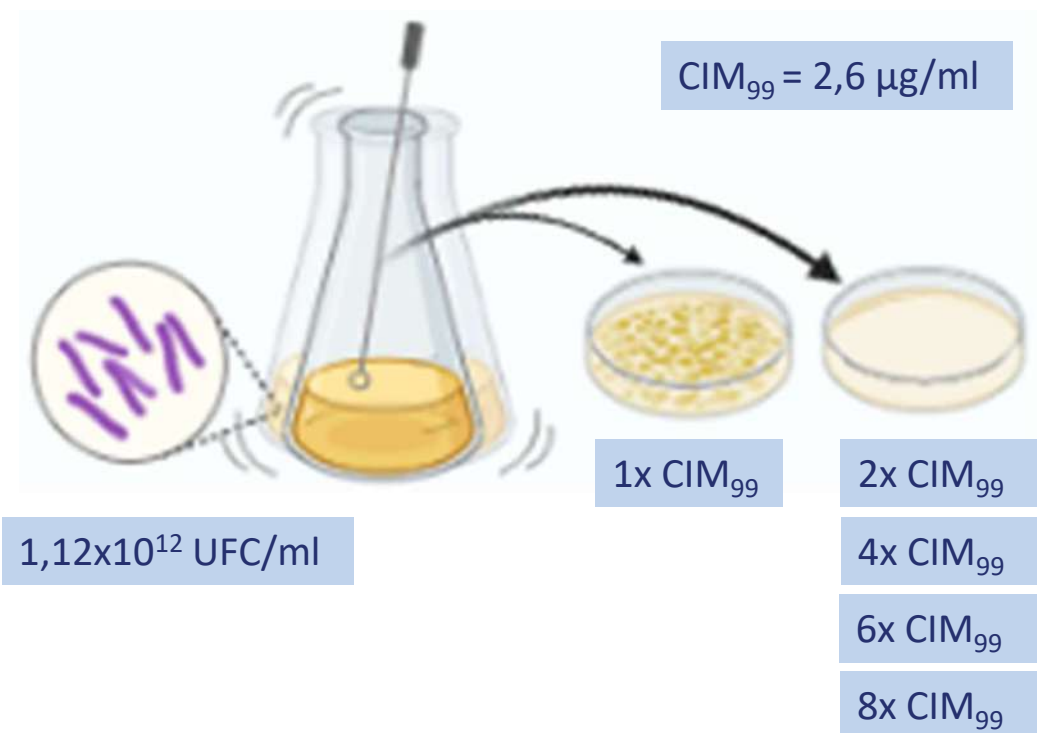


## Taxa de frequência de mutação





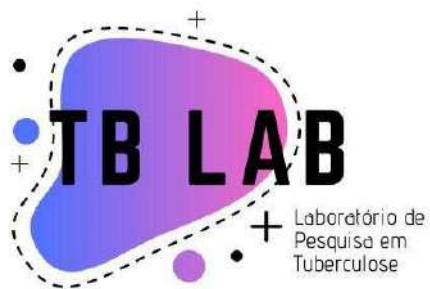
## Taxa de frequência de mutação



Em uma concentração igual ou superior a 5,2 µg/ml, o complexo apresenta uma frequência de resistência inferior a 10<sup>-12</sup>.



## Agradecimentos



Contato

[fernanda.demarqui@unesp.br](mailto:fernanda.demarqui@unesp.br)





FINANCIAMENTO



**OPAS**



Organização  
Pan-Americana  
da Saúde



Organização  
Mundial da Saúde  
Escritório Regional das Américas

