

# Modelagem molecular de uma série sintética de agentes antichagásicos com base em fragmentos bidimensionais especializados

César M. Fioravanti\* (PG)<sup>1</sup>, Leonardo L. G. Ferreira (PQ)<sup>1</sup>, Rafael V. C. Guido (PQ)<sup>1</sup>  
Marco A. Dessoy (PQ)<sup>2</sup>, Luiz Carlos Dias (PQ)<sup>2</sup>, Glaucius Oliva (PQ)<sup>1</sup>, Adriano D. Andricopulo (PQ)<sup>1</sup>  
\*cesar.fioravanti@usp.br

<sup>1</sup>Laboratório de Química Medicinal e Computacional – LQMC, Instituto de Física de São Carlos – IFSC, Universidade de São Paulo – USP. <sup>2</sup>Laboratório de Química Orgânica Sintética, Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP.

Palavras Chave: Doença de Chagas, *Trypanosoma cruzi*, modelagem molecular.

## Introdução

A doença de Chagas afeta cerca de 18 milhões de pessoas no continente americano, causando aproximadamente 50 mil mortes por ano e submetendo 100 milhões de indivíduos ao risco de contaminação. Além de ser endêmica em 21 países da América Latina,<sup>1</sup> casos da doença têm sido registrados na América do Norte, Europa, Ásia e Oceania. Causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, a doença de Chagas é transmitida principalmente por meio das fezes de insetos conhecidos como barbeiros (dentre eles, o *Triatoma infestans*), enquanto se alimentam do sangue do hospedeiro. Classificada como uma doença tropical negligenciada de alta prioridade pela Organização Mundial da Saúde (OMS), a doença é considerada um sério problema médico e socioeconômico nos países em que é endêmica, trazendo graves consequências para as populações afetadas. Os fármacos disponíveis, desenvolvidos na década de 1970, são extremamente limitados e apresentam problemas como baixa eficácia e elevada toxicidade.<sup>2</sup> Neste trabalho, as relações entre a estrutura e atividade de uma série de derivados piridínicos (Figura 1) com atividade anti-*T. cruzi* foram investigadas, empregando uma estratégia de fragmentos moleculares amplamente explorada em nosso grupo de pesquisa.

## Resultados e Discussão

Para os estudos de QSAR foi selecionado um conjunto 61 de moléculas com elevada potência, previamente sintetizado e avaliado biologicamente em nosso laboratório, com valores de IC<sub>50</sub> (concentração necessária para inibir em 50% a proliferação do parasita) determinados em ensaios *in vitro* com o *T. cruzi*. A série de moléculas apresenta como subestrutura comum um núcleo central piridínico poli-substituído (Figura 1). O modelo estatístico mais robusto, gerado empregando-se a metodologia de fragmentos especializados HQSAR (holograma QSAR), apresentou alta consistência interna e externa, com

valores de  $r^2 = 0,92$  e  $q^2 = 0,71$  (coeficientes de correlação sem e com validação cruzada, respectivamente).

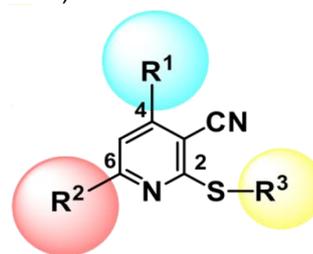


Figura 1. Estrutura geral dos compostos antichagásicos utilizados nos estudos de QSAR.

O modelo foi obtido usando os seguintes critérios para distinguir os fragmentos moleculares: átomos; ligações; e doadores/aceptores de ligação de hidrogênio. Apenas fragmentos contendo de 6 a 9 átomos foram utilizados na construção do holograma molecular. O processo de validação externa, empregando um conjunto teste de compostos, confirmou o considerável poder preditivo do modelo selecionado ( $r^2_{pred} = 0,78$ ). Além disso, os mapas de contribuição de HQSAR revelaram aspectos moleculares essenciais para atividade desta série.

## Conclusões

Os modelos de HQSAR gerados neste trabalho apresentam alta consistência estatística e boa capacidade de predição para a atividade de novos compostos dentro desta diversidade estrutural. Em conjunto com a identificação de fragmentos moleculares essenciais para a atividade biológica, estes resultados são úteis no planejamento de novos candidatos a fármacos para o tratamento da doença de Chagas.

## Agradecimentos

CNPq e FAPESP

<sup>1</sup> Petherick, A. *Nature* **2010**, *465*, S10.

<sup>2</sup> Guedes, P. M.; Silva, G. K.; Gutierrez, F. R.; Silva, J. S. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* **2011**, *9*, 609.