

Planejamento Racional e Descoberta de Novos Inibidores da Enzima Cruzaína de *Trypanosoma cruzi*

Deise M. Borchhardt (PG),¹ Simone Amaral (PG),² Nilo Zanatta (PQ),² Helio G. Bonacorso (PQ),² Marcos A. P. Martins (PQ),² Glaucius Oliva (PQ),¹ Adriano D. Andricopulo (PQ)
(ziza_mb@yahoo.com.br)

¹Laboratório de Química Medicinal e Computacional, Centro de Biotecnologia Molecular Estrutural – CBME, Instituto de Física de São Carlos – Universidade de São Paulo; ²Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE), Departamento de Química – Universidade Federal de Santa Maria

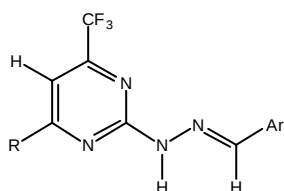
Palavras Chave: trypanosoma, cruzaína, inibidores, hidrazinas.

Introdução

As doenças endêmicas tropicais são conseqüências marcantes do subdesenvolvimento que atinge regiões geográficas importantes do planeta, causando sensíveis prejuízos em três componentes vitais: saúde física, mental e social. A doença de Chagas, causada pelo protozoário parasita *Trypanosoma cruzi*, é um dos problemas médico-sanitários mais importantes na América Latina, sendo que atinge cerca de 20 milhões de indivíduos causando 50 mil mortes ao ano.¹ A enzima cruzaína de *T. cruzi*, uma cisteína protease envolvida em estágios de desenvolvimento e diferenciação do parasita, foi selecionada como alvo molecular em nossos laboratórios para o desenvolvimento de inibidores enzimáticos candidatos a novos fármacos antichagásicos.² No presente trabalho, descrevemos os primeiros inibidores da enzima-alvo descobertos em nosso programa de planejamento racional baseado na estrutura do receptor e do ligante.

Resultados e Discussão

Após longo processo de padronização e validação dos ensaios cinéticos, teve início em nosso laboratório a avaliação biológica de compostos de origem natural e sintética visando à identificação de novos inibidores de classes químicas distintas. Uma série de compostos sintéticos planejados, (*E*)-1-benzilideno-2-[4-(trifluormetil)pirimidin-2-il]hidrazinas (**1a-h**), foi avaliada contra a enzima-alvo. A Figura 1 mostra a estrutura dos compostos testados.



Composto	R	Ar
1a	H	Ph
1b	H	4-Me
1c	H	4-Cl
1d	H	2-Me
1e	H	3,4,5-OMe
1f	H	4-OMe
1g	Me	2-Me
1h	Me	2-OMe
1i	Me	4-Cl

Figura 1. Série de compostos sintéticos.

Medidas de cinética enzimática foram realizadas a 30°C usando um espectrofluorímetro. A atividade da enzima foi detectada pela liberação do grupo fluorescente 7-amino-4-metil coumarina (AMC), do substrato peptídico sintético ZPhe-Arg-AMC (Z = benzoiloxicarbonil, Phe = fenilalanina, Arg = arginina). Os candidatos a inibidores foram avaliados na concentração de 100 µM, após incubação com a enzima por 5 min, antes de a reação ser iniciada pela adição do substrato. A atividade enzimática foi expressa em valores percentuais de atividade residual comparada a um controle sem inibidor. A Tabela 1 mostra os valores experimentais de inibição obtidos para essa série de compostos.

Tabela 1. Inibição da enzima cruzaína de *T. cruzi* pela ação de compostos sintéticos da série (**1a-h**).

Composto	Inibição (%) 100 µM
1a	40
1b	37
1c	51
1d	60
1e	35
1f	59
1g	51
1h	58
1i	34

Conclusões

Os compostos planejados neste estudo apresentam efeito inibitório significativo da enzima cruzaína. Em 2009 serão celebrados os 100 anos da descoberta da doença de Chagas, feita pelo médico sanitário brasileiro Dr. Carlos Justiniano Ribeiro das Chagas. Apesar do marco histórico que esta descoberta representa para a ciência brasileira, a doença completará seu primeiro centenário sem qualquer tratamento eficaz e seguro, especialmente contra a forma crônica da doença. Este panorama demonstra a urgência por ações científicas integradas visando à descoberta de agentes quimioterápicos candidatos a novos fármacos. O presente trabalho se insere perfeitamente nesse contexto.

Agradecimentos

FAPESP, CNPq

¹Choe, Y. *et al. Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 2141-2156.

²Huang, L.; *et al. Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 21-29.