

Síntese e avaliação bioquímica de uma série de chalconas como inibidores da enzima cruzaina de *Trypanosoma cruzi*

Deise M. Borchhardt (PQ)^{1,*}, Alessandra Mascarello (PG)², Louise D. Chiaradia (PG)²
Ricardo J. Nunes (PQ)², Glaucius Oliva (PQ)¹, Rosendo A. Yunes (PQ)², Adriano D. Andricopulo (PQ)¹
deise@ifsc.usp.br

¹Laboratório de Química Medicinal e Computacional, Centro de Biotecnologia Molecular Estrutural, Instituto de Física de São Carlos – Universidade de São Paulo; ²Laboratório Estrutura e Atividade, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas, Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, 88040-490, Florianópolis-SC.

Palavras Chave: Doença de Chagas, cruzaina, chalconas

Introdução

A doença de Chagas atinge cerca de 20 milhões de pessoas na América Latina causando aproximadamente 50 mil mortes ao ano, sendo possível que outros 100 milhões de indivíduos encontrem-se sob risco de infecção em dezoito países do continente americano, sendo grande parte destes no Brasil.¹ Enzimas são alvos extremamente atrativos para intervenção seletiva através de moléculas pequenas, com finalidade terapêutica em uma variedade de disfunções e doenças humanas. Um alvo importante é a principal cisteína protease do *Trypanosoma cruzi*, a enzima cruzaina (EC 3.4.22.51).^{1,2} Esta proteína está envolvida em vários processos vitais do parasita, tendo um papel importante durante a infecção de células do hospedeiro, replicação e metabolismo. No presente trabalho descrevemos a síntese e avaliação bioquímica de uma série promissora de inibidores da cruzaina de *T. cruzi*.

Resultados e Discussão

As chalconas foram preparadas por condensação aldólica. Todos os compostos sintetizados foram caracterizados por RMN de ¹H e ¹³C, IR e análise elementar. Uma série de chalconas foi testada para inibição da enzima cruzaina. Chalconas **1** e **2** são derivadas do 3,4-metilenodioxialdeído; chalconas **3-6** são derivadas do 2-hidroxi-3-bromo-4,6-dimetoxiacetofenona; chalconas **7-20** são derivadas do 3,4-metilenodioxiacetofenona; chalconas **21-27** são derivadas da 2-naftilacetofenona; chalconas **28-31** são derivadas da 2,4,5-trimetoxiacetofenona; e chalconas **32** e **33** são derivadas do 2,4-dimetoxiacetofenona. Entre os 34 compostos avaliados, 25 tem valor de IC₅₀ na faixa de 20-100 µM. A Figura 1 mostra a estrutura dos inibidores mais potentes (**1**, **5** e **10**) com IC₅₀= 20 µM que representam uma nova classe de moléculas candidatas a futuros estudos de SAR. Os valores de IC₅₀ correspondem à concentração de composto requerida para 50% de inibição da cruzaina e foram determinados através do gráfico (% de inibição versus concentração de inibidor).

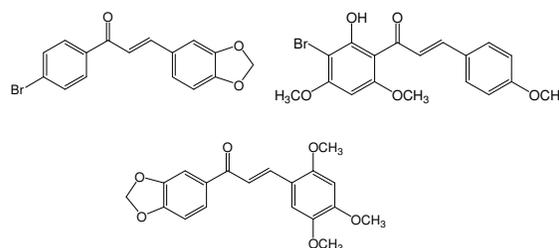


Figura 1. Inibidores mais promissores da série de chalconas sintéticas.

Para a construção do gráfico foram feitas no mínimo seis medidas de concentrações diferentes do inibidor. Para a avaliação bioquímica contra a cruzaina, a enzima purificada em tampão (50 mM fosfato de sódio, 100 mM cloreto de sódio, 5 mM EDTA, pH 6.5, contendo 5 mM de DTT) foi incubada com as chalconas candidatas a inibidores em solução de DMSO, por 5 min a temperatura ambiente seguida pela adição do substrato fluorogênico Z-Phe-Arg-AMC. A fluorescência foi monitorada em um espectrofluorímetro Wallac 1420-042 PerkinElmer e medidas foram feitas usando comprimento de onda de 380 nm em excitação e 460 nm em emissão.

Conclusões

Uma série de chalconas foi sintetizada e muitas dessas mostraram inibição *in vitro* da cruzaina de *T. cruzi* promissora com valores de IC₅₀ na faixa de baixo micromolar. Estes resultados demonstram o potencial destes compostos, representando uma nova classe de inibidores da enzima do parasita. Estudos envolvendo a síntese e o desenvolvimento de relações entre a estrutura e atividade para novos derivados dessa série, estão em andamento em nossos laboratórios.

Agradecimentos

FAPESP, CNPq e CAPES. Profa. Dra. Ana Paula C. A. Lima (UFRJ).

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

²Zanatta, et al. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 10236.