

Ação de nitrosilo complexos *trans*-[Ru(NO)(NH₃)₄L]ⁿ⁺ (L = L-Hist, imN, isn, py, P(OEt)₃ e pz) sobre tripanossomatídeos

José Clayston M. Pereira¹ (PG), Jean Jerley N. Silva¹ (PQ), Vanessa Carregaro³ (PG), Diego L. Costa³ (PG), Wander R. Pavanelli³ (PQ), João S. Silva³ (PQ), Fernando Q. Cunha² (PQ), Douglas W. Franco¹ (PQ).

1. Instituto de Química de São Carlos. 2. Departamento de Farmacologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
3. Departamento de Bioquímica e Imunologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

*Av. Trabalhador. São-carlense, 400 CP 780 São Carlos, SP CEP 13560-970. douglas@iqsc.usp.br

Palavra-chave: *Leishmania major*, *Trypanosoma cruzi*, óxido nítrico, complexos de rutênio.

^a Resultados expressos como a média da triplicata, n = 4-6.

Introdução

Doenças causadas por parasitas tropicais afetam mais de 100 milhões de pessoas no mundo. No entanto, existe pouco investimento para o desenvolvimento de drogas para o tratamento destas doenças¹. Devido ao efeito antiparasitário atribuído ao óxido nítrico, doadores de NO têm sido usados como potenciais agentes terapêuticos contra tripanossomatídeos². Neste trabalho, relata-se o emprego de nitrosilos complexos *t*-[Ru(NO)(NH₃)₄L]³⁺ (L = L-Hist, imN, pz, py, isn, P(OEt)₃), doadores de NO, contra o parasita *Leishmania major* e *Trypanosoma cruzi* em experimentos *in vitro* e *in vivo*.

Resultados e Discussão

O efeito antiparasitário dos complexos nitrosilos sobre a forma promastigota da *L. major* e sobre a forma trypomastigota do *T. cruzi* estão sumarizados na Tabela 1. Os aquo compostos apresentam menor atividade antiparasitária sugerindo que óxido nítrico pode está relacionado a ação contra os parasitas em estudo.

Tabela 1: ação antiparasitária (IC_{50pro} e IC_{50try}) e índice terapêutico (IT_{L.major} e IT_{T.cruzi}) de complexos *t*-[Ru(NO)(NH₃)₄L]³⁺ (L = L-Hist, imN, pz, py, isn, P(OEt)₃).

Complexos	citotoxicidade (L)	Ação antiparasitária		IT _{L.major}		IT _{T.cruzi}	
		IC _{50v79} (μM)	IC _{50pro}	IC _{50try}	IC _{50v79} / IC _{50pro}	IC _{50v79} / IC _{50try}	
pz	120	41	50	3	2		
L-hist	414	95	51	4	8		
ImN	646	36	52	18	12		
isn	743	280	77	3	10		
py	930	42	75	22	12		
P(OEt) ₃	2260	82	60	28	38		

Os compostos *t*-[Ru(NO)(NH₃)₄ImN](BF₄)₃, *t*-[Ru(NO)(NH₃)₄py](BF₄)₃ e *t*-[Ru(NO)(NH₃)₄P(OEt)₃](PF₆)₃ apresentaram índice terapêutico (IT) > 10 relativo aos parasitas analisados. Apesar da elevada atividade antiparasitária *in vitro* do composto *t*-[Ru(NO)(NH₃)₄P(OEt)₃](PF₆)₃, a baixa estabilidade deste composto foi fator decisivo para sua exclusão em experimentos *in vivo*. Ambos os compostos, *t*-[Ru(NO)(NH₃)₄ImN](BF₄)₃ e *t*-[Ru(NO)(NH₃)₄py](BF₄)₃, apresentaram elevado valor de IT_(L.major) e IT_(T.cruzi). No entanto, o composto *t*-[Ru(NO)(NH₃)₄ImN](BF₄)₃ foi escolhido para os ensaios *in vivo* devido sua maior atividade antiparasitária expressa como IC_{50pro} e IC_{50try}.

Para o tratamento contra a doença de Chagas, foram utilizados camundongos Swiss. O composto *t*-[Ru(NO)(NH₃)₄ImN](BF₄)₃ foi administrado (10, 50, 100, 400, 1000 e 3000 nmol/kg) diariamente durante 15 dias. Os dados de concentração inibitória (EC₅₀ = 190 nmol/kg) e de dose letal (LD = 125 μmol/kg) deste nitrosilo foram usados para calcular o índice terapêutico *in vivo* (IT_(in vivo) = 658 nmol/kg). Para o tratamento contra leishmaniose, foram utilizados camundongos Balb/c. O composto foi administrado diariamente entre a terceira e a sexta semana de infecção com uma dose próxima a dose ótima encontrado para a doença de chagas (500 nmol/kg). Nesta dose, foi observado 98 % de inibição de crescimento do parasito *L. major* (250 vezes menor que o correspondente LD₅₀).

Conclusão

Estes dados sugerem que o complexo *trans*-[Ru(NO)(NH₃)₄ImN](BF₄)₃ é metalofármaco promissor contra tripanossomatídeos.

Agradecimento

CAPES, FAPESP e CNPq

¹Renslo AR, McKerrow JH (2006). Drug discovery and development for neglected parasitic diseases. *Nature chemical Biology* 2: 701-710.

²M. D. Mossalayi, M. Arock, and D. Mazier, *Parasitol Today* **1999**, *15*, 342.