

## Novos candidatos a agente tripanomicida e leishmanicida desenhados por otimização do protótipo LASSBio-1064

\*Marina Amaral Alves<sup>1</sup> (IC), Mercedes González<sup>2</sup> (PQ), Hugo Cerecetto<sup>2</sup> (PQ), María Elena Ferreira<sup>3</sup> (PQ), Gloria Yaluff<sup>3</sup> (PQ), Eliezer J. Barreiro<sup>1</sup> (PQ) & Lúcia M. Lima<sup>1</sup> (PQ) Claudia do Ó Pessoa(PQ)<sup>4</sup>, Bruno C.Cavalcanti(IC)<sup>4</sup>, Magna Suzana Alexandre-Moreira(PQ)<sup>5</sup>, Aline Cavalcanti de Queiroz(IC)<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas – Faculdade de Farmácia – Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Brasil;<sup>2</sup>Departamento de Química Orgânica, Facultad de Química-Facultad de Ciencias, Universidad de la República, Iguá 4225, 11400 Montevideo, Uruguay; <sup>3</sup>Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud – Universidad Nacional de Asunción (UNA), Paraguay;<sup>4</sup>Laboratório Nacional de Oncologia Experimental, Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal do Ceará;<sup>5</sup>Laboratório de Farmacologia e Imunidade, Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal de Alagoas, Maceió, AL

Palavras Chave: Doença de Chagas, tripanomicida, LASSBio-1064, semicarbazonas, leishmaniose.

### Introdução

Cinetoplastídeos são um grupo de protistas flagelados que inclui vários parasitas responsáveis por graves enfermidades em seres humanos e em outros animais. É composto pela família *Trypanosomatidae*, cujos membros possuem um único flagelo emergente e que inclui vários gêneros que exclusivamente parasitam o homem. As doenças causadas pelos *Trypanosomatidae* incluem a doença do sono e a doença de Chagas, causadas por espécies de *Trypanosoma*, e a leishmaniose, por espécies de *Leishmania*.

As cisteína-proteases são enzimas proteolíticas presentes neste grupo de parasitas, encontradas nas diferentes formas evolutivas de *Trypanosoma sp.* e *Leishmania sp.*, as quais representam importante alvo molecular para o planejamento de fármacos tripanomicidas e leishmanicidas.

No âmbito de uma linha de pesquisa que visa a descoberta de novos fármacos antiparasitários, foi recentemente descrito a atividade tripanomicida sobre as formas epimastigotas de *T.cruzi* (cepa Tulahuen 2) de dois novos compostos semicarbazônicos LASSBio-1203 e LASSBio-1302, planejados estruturalmente com a estratégia de aza-homologação do protótipo LASSBio-1064, originalmente desenhado como inibidor de cruzipaina<sup>1</sup>.

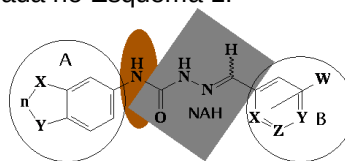
Neste resumo, serão descritos a determinação do perfil de citotoxicidade em linfócitos humanos, atividade antichagásica *in vivo*, efeito leishmanicida de LASSBio-1203 e LASSBio-1302 e o desenho, síntese e avaliação farmacológica de novos análogos estruturais dos protótipos previamente identificados, representando sua otimização.

### Resultados e Discussão

Confirmada a capacidade de inibir o crescimento das formas epimastigotas de *T.cruzi* (cepa Tulahuen 2), os compostos LASSBio-1203 e LASSBio-1302 foram selecionados para os ensaios *in vivo*

utilizando o modelo de infecção chagásica aguda em camundongos. Os resultados obtidos revelaram que em dose 10 vezes menor (5 mg/Kg, via oral) ao fármaco benznidazol (50 mg/Kg, via oral), utilizado como composto de referência, os novos derivados semicarbazônicos foram capazes de inibir 99% e 88% da carga parasitária. Os ensaios de viabilidade celular em linfócitos humanos, revelaram ausência de citotoxicidade para LASSBio-1203 e 1302, quando comparado ao protótipo original LASSBio-1064.

Face a relevância em descobrir-mos um protótipo que congregue em uma mesma estrutura, propriedades tripanomicida e leishmanicida, os novos derivados semicarbazônicos foram igualmente testados quanto sua capacidade de inibir o crescimento das formas epimastigotas de *Leishmania major*. Resultados preliminares confirmaram a atividade leishmanicida dos protótipos e motivaram a construção de uma nova série de derivados congêneres a LASSBio-1203 e LASSBio-1302, cuja estrutura geral encontra-se ilustrada no Esquema 1.



Esquema 1

### Conclusões

Neste trabalho, descrevemos a descoberta de compostos semicarbazônicos com atividade tripanomicida e leishmanicida, ativos *in vitro* e *in vivo* e desprovidos de efeito citotóxico em células humanas e macrófagos murinos.

### Agradecimentos

Os autores agradecem ao INCT-INOFAR (#573.564/2008-6), CNPq e FAPERJ.

<sup>1</sup>Alves, M.A.; 32ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, MD-060.