

## Novos candidatos a agentes leishmanicidas desenhados por otimização do protótipo LASSBio-1111

Marina Amaral Alves<sup>1,2</sup>(PG)\*, Aline Cavalcanti de Queiroz<sup>3</sup>(PG), Everton Tenório de Souza<sup>3</sup>(PG), Magna Suzana Alexandre-Moreira<sup>3</sup>(PQ), Eliezer J. Barreiro<sup>1,2</sup>(PQ) & Lídia M. Lima<sup>1,2</sup>(PQ).

<sup>1</sup>Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas-Faculdade de Farmácia- Universidade Federal do Rio de Janeiro(UFRJ)

<sup>2</sup>Programa de Pós -graduação em Química- Instituto de Química- UFRJ

<sup>3</sup>Laboratório de Farmacologia e Imunologia- Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde-Universidade Federal de Alagoas(UFAL)  
marinamaral@hotmail.com

Palavras Chave:proteínase, LASSBio-1064, LASSBio-1111, novos protótipos, quimioterapia, hibridação molecular.

### Introdução

Os cinetoplastídeos são formados por 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 são exclusivamente parasitas. Normalmente possui complexos ciclos de vida, que compreendem mais de um hospedeiro e com várias etapas morfológicas. 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*.

Proteínases permitem que os parasitas vençam as barreiras celulares e teciduais, auxiliando na degradação de proteínas do hospedeiro. São usadas para driblar o sistema imune, iludindo a resposta imune do hospedeiro. *Leishmania sp.* contem uma abundância de cisteína proteínases (CPs) que são membros da superfamília das papaínas e constituem alvo molecular importante para o desenvolvimento de novos fármacos leishmanicidas.

Neste resumo, serão descritos o planejamento, síntese e avaliação farmacológica de novos análogos estruturais dos protótipos LASSBio-1111 e LASSBio-1064, previamente identificados como agentes tripanomicidas e leishmanicidas, planejados como inibidores de proteínases.

### Resultados e Discussão

A nova série de derivados foi planejada adotando a estratégia de hibridação molecular entre os protótipos LASSBio-1111 e LASSBio-1064. A síntese da nova série foi alcançada com êxito em 5 etapas lineares permitindo a obtenção dos compostos alvos em rendimentos médio de 60,3%.

Após a caracterização estrutural e determinação de pureza por análise elementar foi determinada a potência leishmanicida e a eficácia máxima em 34ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

modelo de inibição do crescimento de formas promastigotas de *L. major*, *L.amazonensis*, *L. brasiliensis* e *L.chagasi*; e sobre as formas amastigotas de *L. major*. Os resultados obtidos evidenciaram a capacidade leishmanicida dos novos análogos híbridos, com destaque para LASSBio-1491 que apresentou IC50 = 13,1µM (Tabela 1).

Tabela 1: Potência e eficácia máxima de LASSBio-1491 e pentamidina sobre as formas amastigotas de *L. major*.

Substâncias	CI <sub>50</sub> do crescimento <i>L. major</i> (CL <sub>50</sub> ) (µM)	Eficácia Máxima (%)
Pentamidina	42,8	63,1 (100µM)
LASSBio 1491	13,5	60,8 (10 µM)

LASSBio-1491 foi selecionado e testado em modelo murino de leishmaniose (10 µmol/kg/dia, i.p.), evidenciando sua capacidade em inibir a infecção causada por *L.major*, de modo mais pronunciado que o padrão pentamidina. Posteriormente, foi demonstrada a capacidade de LASSBio-1491 em modular a produção de óxido nítrico (NO).

### Conclusões

Neste trabalho, descrevemos a descoberta de um novo protótipo leishmanicida: LASSBio-1491, com atividade in vitro e in vivo e desprovidos de efeito citotóxico em linhagem de macrófagos J774.

### Agradecimentos

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

<sup>1</sup>Atkinson,H.J.; The global cysteine peptidase landscape in parasites, Review ,Cell Press

<sup>2</sup> Mottram,J.C, Roles of cysteine proteínases of trypanosomes and *Leishmania* in host-parasite interactions; Current Opinion in Microbiology