

Planejamento, síntese e avaliação biológica de novos inibidores da enzima cruzaina de *Trypanosoma cruzi*

Ivani Pauli (PG)^{1*}, Rafaela Salgado Ferreira (PQ)², Marco A. Dessoy (PQ)³, Mariana L. Souza (PG)¹, Ana Isabela Lopes Sales (PG)¹, Renata Krogh (PQ)¹, Simone M. Duarte (PG)¹, Luiz C. Dias (PQ)³, Glaucius Oliva (PQ)¹, Adriano D. Andricopulo (PQ)¹

*ivanipauli@usp.br

¹Laboratório de Química Medicinal e Computacional – LQMC, Instituto de Física de São Carlos – IFSC, Universidade de São Paulo – USP. ²Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG, Departamento de Bioquímica e Imunologia. ³Laboratório de Química Orgânica Sintética, Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP.

Palavras Chave: Planejamento de Fármacos, Doença de Chagas, Cruzaina, *Trypanosoma cruzi*, Otimização molecular.

Introdução

A doença de Chagas é considerada uma doença tropical negligenciada de alta prioridade nos programas de pesquisa e desenvolvimento da Organização Mundial de Saúde (OMS).¹ A farmacoterapia disponível é extremamente deficiente, devido, principalmente, à baixa eficácia e alta toxicidade.² Dessa maneira, é essencial o desenvolvimento de novos agentes quimioterápicos mais eficazes e menos tóxicos. A enzima cruzaina é expressa durante todo o ciclo de vida do parasita *Trypanosoma cruzi*, sendo fundamental para a sua nutrição e desenvolvimento, evasão do sistema imune e invasão celular do hospedeiro. Devido à sua importância biológica, essa enzima é um dos alvos terapêuticos mais importantes para o desenvolvimento de novos antichagásicos. Neste contexto, o objetivo deste trabalho é o desenvolvimento de novos inibidores da cruzaina por meio da combinação de abordagens de química medicinal e sintética (planejamento baseado na estrutura, modelagem molecular, síntese orgânica, avaliação bioquímica e biológica). A otimização molecular, com base na estrutura de uma classe de inibidores não covalentes da cruzaina, foi explorada neste estudo com base em um potente composto líder co-cristalizado com a enzima.³

Resultados e Discussão

Uma série de 18 inibidores foi planejada e sintetizada explorando variações do anel aromático no sítio S2 da enzima cruzaina. A Figura 1 apresenta o composto líder desta série, um inibidor derivado benzimidazólico ($K_i = 0,8 \mu\text{M}$). Os resultados obtidos para os derivados α -fenoxiacéticos demonstram que modificações são toleradas no anel. A substituição do Br por outros halogênios ou por metil, resultou em uma diminuição modesta da potência (da ordem de 2 a 6 vezes) em comparação ao composto líder. Isto sugere que o Br tem características ideais para ocupação deste sítio. Outras modificações incorporando diferentes substituintes na posição *orto* resultaram em uma diminuição significativa da potência, de 80 a 100 vezes. O substituinte Br em *meta* resultou em um composto equipotente, ao

passo que a substituição em *para* levou a uma redução de 4 vezes na potência.

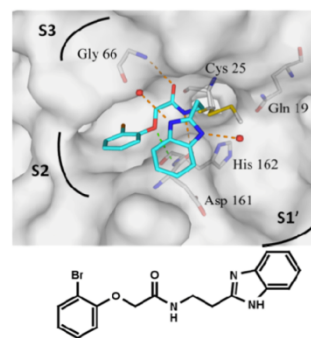


Figura 1. Composto líder e modelo de interação no sítio ativo da cruzaina.

Desta forma, enquanto é possível modificar a posição do Br e conservar a atividade da molécula contra a cruzaina, tanto sua presença quanto sua posição são importantes, o que é confirmado pelo análogo sem Br, para o qual o valor de IC_{50} é 14 vezes menor do que para o composto líder. Ao final de uma rodada completa de estudos das relações entre a estrutura e atividade (SAR), a síntese de derivados naftolacéticos mereceu especial destaque, com a descoberta de um inibidor de alta afinidade ($K_i = 80 \text{ nM}$).

Conclusões

Esta série de compostos apresenta resultados extremamente relevantes para o desenvolvimento de candidatos a novos antichagásicos. Diversos novos inibidores foram planejados, sintetizados e avaliados biologicamente. Vários inibidores apresentaram atividade *in vitro* contra o *T. cruzi* (IC_{50} variando entre 1,6 e 35 μM), sendo em alguns casos mais potentes do que o fármaco benzonidazol ($\text{IC}_{50} = 4,8 \mu\text{M}$), utilizado na terapia da doença de Chagas. Também foi demonstrado que os compostos apresentam níveis seguros de toxicidade em modelos experimentais em camundongos.

Agradecimentos

FAPESP, CNPq, CAPES.

¹ Coura, J. R.; Viñas, P. A. *Nature* **2010**, 465, S6-7.

² Clayton, J. *Nature* **2010**, 465, S12-5.

³ Ferreira, R. S.; Simeonov, A.; Jadhav, A.; Eidam, O.; Mott, B. T.; Keiser, M. J.; McKerrow, J. H.; Maloney, D. J.; Irwin, J. J.; Shoichet, B. K. *J Med Chem* **2010**, 53, 4891-905.