

FM. Novos derivados de hidrazonas como inibidores de cruzaina para o tratamento da doença de Chagas

Ana Luísa Rodriguez Gini¹, Lucas Abreu Diniz², Pamela Souza Tada da Cunha¹, Juliana Romano Lopes¹, Igor Muccilo Prokopczyk¹, Jean Leandro dos Santos¹, Rafaela Salgado Ferreira², Cauê Benito Scarim¹.

¹Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara, Departamento de Fármacos e Medicamentos, UNESP.

²Universidade Federal de Minas Gerais, Departamento de Bioquímica e Imunologia, Instituto de Ciências Biológicas, UFMG.

Introdução: A Doença de Chagas, ou tripanossomíase Americana, foi descoberta em 1909, pelo pesquisador brasileiro Carlos Chagas. Tem como agente causal o *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*) e representa um dos mais sérios problemas médico-sanitários da América Latina. Nos 21 países endêmicos, estima-se que 7 milhões de pessoas estejam infectadas e, aproximadamente, 100 milhões estão sob o risco de contaminação. Por se tratar de uma doença tropical negligenciada, a doença de Chagas é, ainda, subnotificada e com tratamento limitado, especialmente durante a fase crônica. No Brasil, o Benznidazol, disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS), é o único fármaco disponível para o tratamento da doença de Chagas, principalmente no estágio agudo da infecção. A cruzaina, uma cisteína protease chave do *T. cruzi*, é um alvo terapêutico promissor na busca de inibidores mais específicos. Desta maneira, neste trabalho foram avaliadas a capacidade de inibição enzimática de novos derivados hidrazínicos presentes na biblioteca do Laboratório de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos (LAPDESF). **Objetivo:** Avaliação biológica de 15 derivados de hidrazonas capazes de inibir a cruzaina, caracterizando compostos promissores para o tratamento da doença de Chagas. **Metodologia:** Os compostos foram obtidos através da biblioteca de compostos do LAPDESF, sendo que para a grande maioria foi necessário a realização de síntese orgânica (previamente estabelecida e padronizada) para obtenção de massa suficiente dos compostos, para posteriormente realizar os ensaios biológicos. Em colaboração com a professora Rafaela Salgado Ferreira, foram realizados ensaios enzimáticos para inibição da cruzaina. **Resultados e discussão:** Dentre os compostos avaliados na condição de incubação prévia, o composto IMP-2 apresentou o maior valor de inibição da atividade enzimática, $69,6\% \pm 1,8$. Com o objetivo de avaliar se este composto poderia ser um inibidor tempo-dependente, foi realizada uma triagem sem incubação e comparamos as porcentagens de inibição enzimática entre as duas condições de ensaio. Os resultados sugerem que IMP-2 não é um inibidor tempo-dependente. Com objetivo de determinar o valor de IC_{50} , o composto IMP-2 foi avaliado em oito concentrações, variando de 400 μM a 97,6 nM. O valor de IC_{50} foi igual a 75,96 μM para o primeiro experimento e 59,13 μM para o segundo, sendo a média de inibição igual a 67,54 μM . Por fim, durante o estudo de relação estrutura química atividade biológica (SAR), foi possível observar que o NH_2 na posição *para* parece ser algo a ser considerado, como observado nos dois compostos mais ativos (IMP-2 e H3P). **Conclusão:** Os resultados preliminares desta colaboração UNESP-UFMG nos orientam para o planejamento e desenvolvimento de novas entidades químicas bioativas contra a cruzaina, através da SAR observada neste estudo.

Palavras-chave: Hidrazonas; Inibidores da Cruzaina; Doença de Chagas.