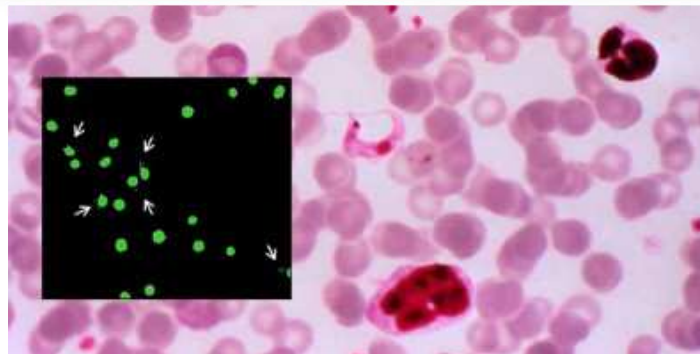


Compostos sintetizados na USP são testados na fase aguda da doença de Chagas

11 de setembro de 2018



Em associação com o fármaco de referência benzonidazol, uma das substâncias promoveu 100% de sobrevida nos ensaios feitos com camundongos (*imagens: Mae Melvin-CDC e divulgação*)

Karina Toledo | Agência FAPESP – Três

novos compostos químicos sintetizados por

cientistas da Universidade de São Paulo (USP) em São Carlos foram testados com sucesso em camundongos no tratamento da fase aguda da doença de Chagas. Testes preliminares em fase crônica confirmam os resultados positivos.

As três substâncias têm em comum a capacidade de inibir a atividade da cruzipaina, enzima essencial para a sobrevivência do parasita *Trypanosoma cruzi*, causador da enfermidade, em todas as etapas do seu ciclo de vida.

Ao testar os compostos em associação com o fármaco de referência benzonidazol, os pesquisadores alcançaram uma taxa de sobrevivência dos animais que variou de 60% a 100%, muito superior aos 10% observados quando o benzonidazol foi administrado isoladamente na fase aguda.

“Agora estamos iniciando os testes de farmacocinética, que ajudam a entender como as substâncias são metabolizadas no organismo e permitem determinar a dose ideal e o regime de administração. Essa informação vai guiar os estudos que deverão levar ao avanço nos ensaios pré-clínicos”, contou Carlos Alberto Montanari, coordenador do Grupo de Química Medicinal do Instituto de Química de São Carlos (IQSC-USP).

A pesquisa liderada por Montanari é realizada com apoio da FAPESP desde 2005 – dentro de um programa dedicado à gênese planejada de fármacos. Desde 2014, o grupo tem sido financiado pelo Projeto Temático “[Planejamento, síntese e atividade tripanossomicida de inibidores covalentes reversíveis da enzima cruzaina](#)”.

O grupo multidisciplinar é também integrado pelos pesquisadores Andrei Leitão (IQSC-USP), Sérgio de Albuquerque (Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da USP), Antonio Burtoloso (IQSC-USP), Carolina Borsoi Moraes (Universidade Federal de São Paulo) e Lúcio Freitas Júnior (Instituto de Ciências Biomédicas da USP).

Agência FAPESP

Notícias
Agenda
Vídeos
Assine
Quem somos
Fale com a Agência FAPESP

Pesquisa para Inovação

Reportagens
Notícias

FAPESP

Instrumentos de fomento
Chamadas de propostas
Oportunidades de bolsas
Equipamentos multiusuários
Boas práticas científicas
Publicações
Sobre a FAPESP
Converse com a FAPESP

Outros sites

FAPESP
Biblioteca Virtual
CEPID
Ciência Aberta
Eventos
FAPESP na mídia
Revista Pesquisa FAPESP

padrões de reconhecimento molecular que possibilitam fazer predições , disse Montanari.

Munidos de ferramentas computacionais e de informações previamente obtidas sobre a estrutura tridimensional das moléculas, os pesquisadores selecionaram as substâncias mais promissoras para interagir com a cruzaina e inibir sua função biológica por meio de um processo chamado docagem molecular, que prediz como seria o complexo formado pela enzima e seu potencial inibidor.

Após essa triagem inicial, cerca de 250 pequenos compostos químicos foram selecionados e sintetizados pelo grupo do IQSC-USP ao longo de vários anos para os ensaios de interação *in vitro*.

“Empregamos as informações obtidas pelas ferramentas de *machine learning* em conjunto com os dados da estrutura tridimensional da cruzaina obtidos por cristalografia de raios X. Juntando essas duas informações podemos ‘decorar’ a estrutura da molécula a ser sintetizada de modo a aumentar as chances de sucesso em inibir a enzima”, explicou Montanari.

Inicialmente, os compostos sintetizados foram testados *in vitro* contra a enzima recombinante. O objetivo foi comprovar que atuavam de fato pelo mecanismo de interação estudado pelos pesquisadores. Os candidatos mais bem-sucedidos foram, em seguida, testados diretamente contra o parasita, também *in vitro*.

Dos 250 compostos inicialmente triados, cerca de seis chegaram a ser testados em animais. acordo com Montanari, somente os que se mostraram eficazes em concentrações muito baixas...

“Na prática, vamos fazendo a síntese das moléculas seguindo o conceito de planejamento baseado em hipótese. Ou seja, após testar um composto em nosso sistema bioquímico *in vitro*, usamos os resultados para planejar e aperfeiçoar a próxima molécula a ser sintetizada. Mais recentemente, com base nos resultados prévios, conseguimos nos aproximar da estrutura molecular ideal e selecionamos 12 substâncias químicas com potencial para serem trabalhadas em fase pré-clínica visando alcançar os testes em humanos posteriormente”, disse o pesquisador.

Ensaio in vivo

O primeiro composto testado isoladamente em roedores não se mostrou muito eficaz em promover a sobrevida, então os cientistas decidiram dar continuidade aos ensaios combinando os inibidores da cruzipaina com o benzonidazol, fármaco padrão para o tratamento da doença de Chagas.

“Embora funcione bem na fase aguda, o benzonidazol não tem muita eficácia contra o parasita durante a fase crônica, que pode se manifestar muitos anos após o paciente ser infectado pelo *T. cruzi*. Além disso, ele é muito tóxico, causa muitos efeitos colaterais e, com a terapia combinada, podemos diminuir as doses e os efeitos adversos”, disse Montanari.

Como explicou o pesquisador, passada a fase aguda, o parasita pode passar anos em latência no organismo humano sem causar sintomas ou ser detectado em testes laboratoriais. Somente quando surgem as complicações da fase crônica, como o alargamento dos ventrículos do coração (condição que afeta cerca de 30% dos pacientes e costuma levar à insuficiência cardíaca), a dilatação do esôfago ou o alargamento do cólon (que acomete até 10% dos infectados e pode levar à perda dos movimentos peristálticos e à dificuldade de funcionamento dos esfíncteres), os médicos conseguem fazer o diagnóstico.

“É nessa fase da doença, quando já é possível detectar novamente o parasita no organismo, que pretendemos testar nossos candidatos a fármaco. Hoje não há opção terapêutica eficaz para a fase crônica. Por isso idealizamos a terapia combinada”, disse o pesquisador.

Os testes foram feitos com camundongos infectados pela cepa Y do parasita, considerada uma das mais virulentas encontradas no Brasil. Segundo Montanari, os compostos sintetizados na USP revelaram um forte efeito sinérgico quando combinados com o benzonidazol.

“Aplicamos um novo conceito muito usado nos Estados Unidos pelo FDA [Food and Drug Administration, agência de vigilância sanitária norte-americana], que é o de administrar uma subterapêutica na esperança de que os efeitos adversos das substâncias isoladas sejam

observamos qualquer efeito adverso”, disse o cientista.

No caso de três dos seis compostos testados em animais, os pesquisadores já conseguiram estabelecer a relação de dose ideal das duas substâncias (benzonidazol e inibidor da cruzipaina). Todos eles pertencem a uma classe química conhecida como peptídeos miméticos, ou seja, apresentam propriedades físico-químicas similares às dos peptídeos, porém a estrutura química não é peptídica. Desse modo, não são digeridos pelas enzimas existentes no estômago e podem ser administrados por via oral, além de possuírem maior estabilidade química no geral.

“Eles estão tendo um bom desempenho no tratamento da fase crônica nos roedores. Agora, aguardamos a conclusão dos ensaios de farmacocinética para refinar o regime de administração e a dose. Em seguida, pretendemos buscar parceria com a indústria farmacêutica, dentro de um contexto de parceria público-privada. Após as fases pré-clínicas, o processo se torna muito custoso e inviável de ser conduzido apenas pela academia”, disse o pesquisador.

VOLTAR