

Síntese e avaliação do potencial efeito tripanocida da chalcona (2E)-1-(4-aminofenil)-3-(2,4-diclorofenil)prop-2-en-1-ona: ensaio in vitro e in sílico

¹ Francisco Ferdinando Mesquita Cajazeiras; ² Jaiza Maria Lima Dias; ³ Priscila Texeira Da Silva; ⁴ José Ivo Lima Pinto Filho e ⁵ Hércio Silva dos Santos

¹ Bolsista de (IC/PIBIC-CNPq) (ferdinandocajazeiras@gmail.com); ² Bolsista de (IC/BICT-FUNCAP); ³ Aluna de Doutorado do Programa de Pós Graduação em Química Biológica, URCA, Crato-CE; ⁴ Aluno de Mestrado do Programa de Pós Graduação em Química, UFC, Fortaleza-CE; ⁵ Orientador/Professor do Curso de (Química) (helciodossantos@gmail.com) UVA, Sobral CE.

RESUMO

A Doença de Chagas (DC), também conhecida como tripanossomíase americana, é uma parasitose causada pelo hemoflagelado *Trypanosoma cruzi*. Estima-se que, mundialmente, existem de 6 a 7 milhões de pessoas infectadas pelo *T. cruzi*, sendo essa doença encontrada principalmente em áreas endêmicas de 21 países da América Latina, com cerca de 170 mil novos casos de DC e 10 mil óbitos anuais. Apesar de ser um tema amplamente pesquisado nas últimas décadas, a infecção por *T. cruzi* ainda não possui uma cura definitiva. Atualmente, o tratamento é realizado com dois medicamentos, benzonidazol e nifurtimox, que apesar de sua eficácia, apresentam efeitos colaterais no seu uso, como reações cutâneas, febre, perda de peso e distúrbios gastrointestinais, leucopenia, trombocitopenia e distúrbios neurológicos, sendo urgente a prospecção de moléculas que possam combater o *T. cruzi*. No contexto das doenças negligenciadas causadas por parasitos, chalconas são moléculas cuja estrutura básica consiste em dois anéis aromáticos separados por um sistema cetônico α , β -insaturado tem demonstrado promissor efeito, em cepas de *T. cruzi*, com efetividade superior a do benzonidazol. Este estudo tem como objetivo avaliar a atividade antitripanossomíase de uma aminochalcona sintética substituída por dicloro através de ensaios in vitro contra culturas de células infectadas, bem como uma caracterização teórica da farmacocinética e farmacodinâmica contra os alvos proteicos do ciclo evolutivo do *T. cruzi*. A avaliação in vitro da inibição da proliferação parasitária foi realizada através de análise de citotoxicidade em células hospedeiras de mamíferos, efeito nas formas epimastigota e tripomastigota e análise de morte celular, enquanto simulações computacionais caracterizaram a estrutura eletrônica de (2E)-1-(4-aminofenil)-3-(2,4-diclorofenil)prop-2-en-1-ona (DCI), o mecanismo de ação contra as proteínas do ciclo evolutivo do *T. cruzi*: Cruzaína, Tripanotona redutase, TcGAPDH e CYP51 por docking molecular. Os testes in vitro mostraram que a CL₅₀ do DCI na ordem de 178,9±23,9 foi semelhante ao BZN, evidenciando a eficácia da chalcona contra Tripomastigotas. Simulações de docking molecular e dinâmica sugerem que o DCI atua no sítio ativo do receptor CYP51, com interações de hidrogênio que apresentaram alto grau de ocupação, estabelecendo um complexo estável com o alvo. Os testes in vitro mostraram que o DCI pode reduzir substancialmente a viabilidade das células infectadas pelo *T. Cruzii*, enquanto o aumento da dose testada causou uma inibição considerável da proliferação do parasita nas células infectadas.

Palavras-chave: *T. cruzi*; Chalcona; Antitripanossomíase.

Agradecimentos: Ao CNPq pelo auxílio financeiro a pesquisa.