

## Investigação da reatividade de complexos metálicos com ligantes base de Schiff frente a infecções parasitárias

Gustavo Levendoski Sabino<sup>1\*</sup> (PG), Ricardo Alexandre Couto<sup>1</sup> (PG), Grazielle Alves Ribeiro<sup>2</sup> (PG), Leda Quercia Vieira<sup>2</sup> (PQ), Ana Maria da Costa Ferreira<sup>1\*\*</sup> (PQ)

\*gustavolevendoski@usp.br, \*\*amdcferr@iq.usp.br

<sup>1</sup>Universidade de São Paulo, Instituto de Química, São Paulo, SP, Brasil; <sup>2</sup>Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Biológicas, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Palavras Chave: cobre, zinco, bases de Schiff, *Trypanosoma cruzi*, doença de Chagas

### Introdução

As doenças infecciosas parasitárias afetam milhões de pessoas nas diferentes regiões geográficas do planeta, sendo negligenciadas. Atingem principalmente pessoas com baixo poder aquisitivo e sem influência política, sendo assim não há investimentos para o desenvolvimento de novos fármacos, mais eficientes para seu tratamento<sup>1</sup>.

Nosso grupo de pesquisa vem estudando complexos metálicos com ligantes bases de Schiff visando desenvolver potenciais agentes farmacológicos<sup>2,3</sup>. Estes ligantes baseiam-se em moléculas com atividade biológica já comprovada e que quando coordenadas a íons de cobre ou zinco melhoram significativamente sua ação antitumoral. Como agentes antitumorais, os mecanismos de ação destes complexos têm como principais alvos o DNA e a mitocôndria, envolvendo espécies reativas de oxigênio e sua reatividade como cátions lipofílicos<sup>4</sup>.

Neste cenário, a utilização de complexos de metais de transição, capazes de gerar EROs, surge também como estratégia para o desenvolvimento de potenciais agentes antiparasitários. Estes compostos apresentam diferentes estados de oxidação, participam de processos redox relevantes no meio biológico e também interagem fortemente com biomoléculas. Desta forma, foram preparados complexos de cobre(II) e zinco(II) com ligantes imínicos derivados de oxindóis, para investigar sua possível ação antiparasitária, através da inibição de proliferação de amastigotas e tripomastigotos de *Trypanosoma cruzi*.

### Resultados e Discussão

Foram realizados ensaios para avaliação da viabilidade de macrófagos peritoneais (LC<sub>50</sub>), utilizando ensaios com MTT, em presença dos compostos de cobre(II) e zinco(II) previamente sintetizados e caracterizados. Os resultados obtidos permitiram a determinação da citotoxicidade para cada composto estudado. Os macrófagos foram

tratados com diferentes concentrações dos compostos por 24 e 48 horas. Os compostos de cobre(II) e zinco(II) foram testados também frente a forma tripomastigota de *Trypanosoma cruzi*, para assim verificar sua atividade tripanocida (IC<sub>50</sub>), possibilitando a verificação da faixa de concentração em que são ativos.

Estes resultados possibilitaram calcular o índice de seletividade (IS), determinado pela razão entre LC<sub>50</sub> frente ao macrófago e o IC<sub>50</sub> frente ao *Trypanosoma*. Os valores apresentados na Tabela 1 indicam o quanto cada composto é ativo contra o parasita sem causar danos à viabilidade das células do hospedeiro. Desta forma, quanto maior essa razão, mais seletivo é o composto sobre o parasita.

**Tabela 1.** Valores do índice de seletividade dos compostos.

Índice de seletividade		
	24 horas	48 horas
[Cu(isapn)](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	4,8	11,6
[Cu(isaepy) <sub>2</sub> ](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	3,7	5,4
[Zn(isapn)]ClO <sub>4</sub>	5,6	12,4
[Zn(isaepy)]Cl <sub>2</sub>	2,0	3,2

### Conclusões

Os índices de seletividade encontrados mostram que a toxicidade dos compostos investigados é significativamente maior frente ao parasita que ao macrófago, e comparáveis ao de drogas em uso como benzonidazol, tornando-os compostos promissores em sua possível utilização no tratamento da doença de Chagas.

### Agradecimentos

CNPq; Fapesp; INCT-Redoxoma; Capes; Rede Nanobiomed.

<sup>1</sup> DnDi América Latina- Drugs for Neglected Diseases Initiative, <http://www.dndi.org.br/pt/doencas-negligenciadas/doenca-de-chagas.html>; acesso em: 16/12/2012

<sup>2</sup> V.C. da Silveira, et al. *J. Inorg. Biochem.* **2009**, *103*, 1331-1341.

<sup>3</sup> G. Cerchiaro, et al. *J. Inorg. Biochem.* **2005**, *99*, 1433-1440.

<sup>4</sup> G. Filomeni, et al. *Carcinogenesis.* **2009**, *30*, 1115-1124.