

Derivados amidínicos do ácido betulínico são potentes e seletivos agentes anti-*T. cruzi* por exercerem ação parasiticida irreversível e induzirem necrose

Pâmela S. dos Anjos^{1,2}, Cássio S. Meira¹, Tatiana B. dos Santos^{1,2}, Diogo R. M. Moreira¹, José Maria Barbosa-Filho³, Adriana Lanfredi-Rangel¹, Elisalva T. Guimarães^{1,2}, Milena B. Pereira Soares^{1,4}

¹Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, FIOCRUZ, BA, Brasil. E-mail: pamela.silva.anjos@gmail.com

²Departamento Ciências da Vida, UNEB, Brasil

³Laboratório de Tecnologia Farmacêutica, UFPA, PB, Brasil

⁴Centro de Biotecnologia e Terapia Celular, Hospital São Rafael, BA, Brasil

O tratamento da doença de Chagas é limitado a um único medicamento (benzonidazol) que é ineficaz na fase crônica da doença. Portanto, a identificação de novos fármacos anti-*T. cruzi* é necessária. Nesse contexto, no presente trabalho investigamos a atividade tripanocida de derivados semissintéticos do ácido betulínico (BA1-BA8) oriundos da inserção de grupamentos aminas na posição C-28. Inicialmente, a citotoxicidade dos compostos foi determinada em culturas de macrófagos peritoneais e a atividade antiparasitária foi avaliada utilizando formas tripomastigotas e amastigotas do *T. cruzi* (cepa Y). O padrão da morte celular foi determinado por citometria de fluxo após dupla marcação com anexina V e iodeto de propídio (PI) em tripomastigotas. O mecanismo de ação parasiticida foi analisado por microscopia eletrônica de varredura e transmissão. A terapia combinada do benzonidazol com o derivado mais potente foi analisada em formas amastigotas através da construção de isoblograma. Dentre os derivados, o composto BA5 foi o mais potente, com valor de CI_{50} de 1,8 μM frente tripomastigotas, enquanto que o benzonidazol apresentou um valor de CI_{50} de 11,4 μM . O tratamento com o BA5 induziu alterações na membrana plasmática, retração flagelar, formação de vacúolos citoplasmáticos atípicos e dilatação do complexo de Golgi. Como esperado para uma molécula parasiticida, o composto BA5 leva à morte celular do parasita por indução de necrose, sendo este efeito dependente da concentração. Mais importante ainda, nós descobrimos que o composto BA5 é capaz de reduzir a carga parasitaria em macrófagos infectados, efeito significativamente aumentado quando este composto é testado em combinação com o benzonidazol. Em conclusão, os derivados do ácido betulínico demonstraram ação antiparasitária potente, seletiva, reforçando a noção que o derivatização de produtos naturais em compostos semissintético é uma linha de pesquisa importante para a descoberta de novas intervenções para a doença de Chagas.

Palavras-chave: Doença de Chagas, *Trypanosoma cruzi*, Ácido betulínico.

Apoio financeiro: CNPq, CAPES, PRONEX e FAPESB.