

Estudo preliminar de novos triazóis contra *Trypanosoma cruzi* e como inibidores do receptor P2X7

Caroline de Souza Ferreira Pereira^{1,2*}, Robson Xavier Faria², Raíssa Maria dos Santos Galvão¹

¹Universidade Federal Fluminense – Programa de Pós-graduação em Ciências e Biotecnologia, Instituto de Biologia, Campus Valonguinho, Niterói, RJ, Brasil.

²Laboratório de Avaliação e Promoção da Saúde Ambiental, Instituto Oswaldo Cruz, Av. Brasil 4365, CEP 21040-900, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

*E-mail: carolineferreirapereira@hotmail.com

Introdução: A Doença de Chagas (CD) é uma doença negligenciada causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi* e afeta milhões de pessoas, com aproximadamente 6 milhões de pessoas infectadas no mundo, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS). Atualmente, no Brasil, apenas o benzonidazol está disponível para o tratamento dessa doença. Contudo, esse tratamento causa efeitos adversos, como por exemplo, descamação da pele e rash cutânea, que induzem a interrupção do tratamento desses pacientes. Consequentemente, é necessária a busca de uma nova estratégia terapêutica que tenha menor toxicidade e maior eficácia do que o tratamento atual. Em CD, a sinalização purinérgica (ATP e adenosina) ativa uma resposta inflamatória. O triptofato de adenosina (ATP) é encontrado no meio extracelular, em níveis milimolares, por causa da ruptura de células infectadas pelo parasita. Esses níveis elevados estimulam a formação de poros mediados por receptores purinérgicos, especialmente o receptor P2X7 que está relacionado com ativação e liberação de citocinas inflamatórias, danos celulares e morte celular. Existem vários antagonistas seletivos para este receptor, porém, eles não foram eficazes em ensaios clínicos, o que justifica a busca por novos fármacos.

Objetivos:

1. Estudar novos protótipos de triazóis com ação contra *T. cruzi* com testes *in vitro*;

2. Avaliar uma nova série de derivados de triazóis com atividade antagonista do receptor P2X7 com testes *in vitro*;
3. Investigar a possível relação entre Doença de Chagas e o receptor P2X7.

Métodos: A citotoxicidade celular *in vitro* foi testada utilizando macrófagos peritoneais de camundongos *Swiss Webster*, que foram plaqueados em placas transparentes de 96 poços e mantidos 24 horas a 37 °C com atmosfera de CO₂ de 5%. As células foram incubadas com derivados de triázios de 100 µM, e os poços somente com células foram mantidos como controle. Após 24 horas, foi realizado o ensaio colorimétrico de resazurina e a citotoxicidade foi expressa em percentual, com o auxílio do programa GraphPad Prism 5. O experimento foi realizado em triplicata em três dias diferentes.

Resultados: Os compostos TD6, TD8, TD9 e TD12 reduziram, respectivamente, 5%, 7%, 10% e 6% da atividade metabólica das células. Entretanto, os outros compostos não interferiram no metabolismo de macrófagos peritoneais, mesmo em sua concentração máxima, indicando que esses compostos apresentam baixa toxicidade.

Conclusões: Os derivados de triazóis apresentaram baixa toxicidade em células de mamíferos. No entanto, novos testes sobre toxicidade serão realizados em células de mamíferos e contra *Trypanosoma cruzi*.

Palavras-chave: Doença de Chagas, Receptores Purinérgicos, Triazóis.

Financiadores: CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) e CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico).