

Descoberta e otimização de hidrazinobenzimidazóis com atividade antiplasmodial e investigação do mecanismo de ação

Guilherme Eduardo de Souza¹, Camila de Souza Barbosa¹, Eric Francisco Simão Santos², Carlos Roque Duarte Correia², Rafael Victorio Carvalho Guido³, Anna Caroline Campos Aguiar¹

¹ Universidade Federal de São Paulo, ² Universidade Estadual de Campinas, ³ Universidade de São Paulo – Campus São Carlos.

Introdução:

A malária permanece como um importante problema de saúde pública global, e as limitações das terapias atualmente disponíveis, associadas ao risco contínuo de emergência de resistência, evidenciam a necessidade de novas entidades químicas com perfis de atividade diferenciados e mecanismos de ação inovadores.

Objetivos:

Caracterizar a atividade biológica e a relação estrutura-atividade da série dos hidrazinobenzimidazóis, e apresentar dados recentes relacionados à investigação do possível alvo molecular de um representante da série.

Métodos:

Derivados de hidrazinobenzimidazol foram planejados, sintetizados e avaliados quanto à atividade antiplasmodial *in vitro* contra *P. falciparum*, citotoxicidade e seletividade. Estudos de relação estrutura-atividade, incluindo modelagem HQSAR, foram conduzidos para orientar a otimização da série. Para investigação do mecanismo de ação, parasitos foram submetidos à exposição controlada e progressiva ao composto HB00, seguida de clonagem e análise genômica de parasitos resistentes.

Resultados:

A série apresentou ampla variação estrutural associada a perfis distintos de potência antiplasmodial e seletividade, permitindo a identificação de compostos mais potentes e seletivos e a construção de modelos preditivos robustos. Estudos mecanísticos indicaram que a enolase não é o alvo principal da série. A seleção *in vitro* com HB00 levou, de forma independente, à emergência de dois clones resistentes contendo a mesma mutação no gene da cisteíno-proteinase falcipaina-2a, correspondente à substituição Ala287Val.

Conclusão:

Os resultados consolidam os hidrazinobenzimidazóis como uma série atrativa para o desenvolvimento de novos antimaláricos e fornecem evidências iniciais de que a falcipaina-2a está envolvida no modo de ação do composto HB00, contribuindo para a elucidação do alvo molecular e para o avanço racional da série.