



SELENOUREIAS: AÇÃO ANTIUREOLÍTICA E ANTIFÚNGICA CONTRA *CRYPTOCOCCUS* SPP.

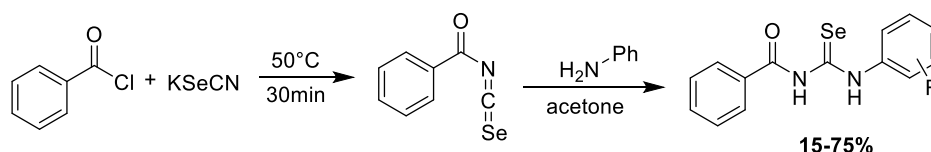
Nathália E. M. Costa^{1*}, Thayná L. Barreto², Kelly Ishida² e Ângelo de Fátima¹.

¹ Departamento de Química, Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil.

² Departamento de Microbiologia, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

*e-mail: costamnathalia2@gmail.com

A urease, uma metaloenzima presente em bactérias, plantas, algas e na microbiota de solos, é responsável pela catálise da hidrólise da ureia. Essa enzima é reconhecida como um fator de virulência essencial para diversos patógenos humanos¹. Leveduras do gênero *Cryptococcus*, por exemplo, são microrganismos ureolíticos que possuem relevância clínica, pois podem causar criptococose, uma micose com altas taxas de mortalidade. A meningite criptocócica é a forma mais grave dessa infecção, e os fatores de virulência facilitam a disseminação do fungo para o sistema nervoso central e o estabelecimento da infecção². Dessa forma, a inibição da urease surge como uma alternativa para o desenvolvimento de novas terapias para o tratamento dessa infecção, dada a limitação da quimioterapia antifúngica convencional. Nesse sentido, benzoiltioureias (BTU), reconhecidos inibidores de urease³, e benzoilselenoureias (BSU), compostos com atividades antifúngicas relatadas⁴, foram testadas quanto à inibição da urease obtida de leveduras, além de seu efeito no crescimento de *C. neoformans*. Os compostos BSU foram sintetizados, em rendimentos de 15-75%, por meio de uma metodologia *one-pot* (Esquema 1). A atividade *in vitro* dos compostos de selênio e enxofre foi testada no crescimento de *C. neoformans*, e as BSUs demonstraram maior atividade antifúngica (valores de concentração inibitória mínima - CIM e fungicida mínima - CFM variando de 1 a 16 mg/L) quando comparadas às correspondentes BTUs (CIM e CFM variando de 8 a 128 mg/L). Além disso, as BSUs foram testadas na urease do extrato de proteína bruta de *C. neoformans*, onde foram observados valores de ureCl₅₀ variando entre 0,95 e 13,95 nM. As moléculas contendo selênio apresentaram excelente potencial de inibição da atividade da urease, tanto em células fúngicas quanto diretamente em ureases presentes em extratos proteicos totais, indicando um caminho promissor para a descoberta de novas drogas antifúngicas.



Esquema 1: Síntese *one-pot* para obtenção das benzoilselenoureias.

Agradecimentos: Agradecemos o suporte financeiro provido pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). Este trabalho foi viabilizado pelo Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia (INCT) em Inibidores de Urease de Interesse Agrícola e Medicinal e pela Rede de Bioestimulantes e Fertilizantes de Eficiência Aumentada.

[1] Modolo, L. V., da-Silva, C. J., Brandão, D. S., Chaves, I. S. J. *Adv. Res.*, 13, **2018**, 29.

[2] Rajasingham R., Govender N.P., Jordan, A., Loyse, et. al., *The Lancet Infectious Diseases*, 12, **2022**, 1748.

[3] Brito T.O., Souza A.X., Mota Y.C.C. et al. *RSC Adv.*, 5, **2015**, 44507.

[4] Andriani G.M., Spoladori L.F.A., Fabris M. et al., *Front. Microbiol.*, 14, **2023**, 1040671.