



## NOVAS PERSPECTIVAS QUIMIOTERÁPICAS ANTI-*TRYPANOSOMA CRUZI* *IN VITRO* DE COMPOSTOS DE COORDENAÇÃO DINUCLEARES DE Fe (III) COM ATIVIDADE NANOMOLAR

Felipe Figueirôa Moreira, Juliana de Araujo Portes, Christiane Fernandes, Adolfo Horn Júnior, Jackson Antônio Lamounier Camargos Resende, Wanderley de Souza, Renato Augusto DaMatta, Sergio Henrique Seabra

A doença de Chagas é uma doença tropical negligenciada, causada pelo *Trypanosoma cruzi*, afetando aproximadamente entre 6 e 7 milhões de pessoas em todo o mundo, principalmente na América Latina. A terapia disponível é baseada em dois medicamentos, Nifurtimox e Benznidazol, que apresentam graves efeitos colaterais, incluindo resistência, ineficiência na fase crônica da doença e eficácia variável. Portanto, novos compostos contra este parasito são urgentemente necessários. Compostos de coordenação como metalocomplexos já foram testados contra *Leishmania* spp. e *Toxoplasma gondii*, possivelmente sendo uma alternativa interessante para terapia antiparasitária contra *T. cruzi*. Metalocomplexos são compostos de núcleo de metal que podem ser coordenados com ligantes orgânicos. Os metais de transição oferecem vantagens quando comparados a outras drogas comuns baseadas em compostos orgânicos. Aqui, testamos o efeito *in vitro* em epimastigotas de *T. cruzi* (cepa Y) de dois novos complexos dinucleares  $\mu$ -oxo Fe (III): [(HL1)(Cl)Fe( $\mu$ -O)Fe(Cl)(HL2)](Cl)<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O (**1**) e [(HL2)(Cl)Fe( $\mu$ -O)Fe(Cl)(HL2)](Cl)<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O (**2**) onde HL1 e HL2 são ligantes que produzem um ambiente de coordenação N<sub>3</sub>O. Os complexos (**1**) e (**2**), que são isômeros, foram caracterizados através de estudos de difração de raios-X. Os parasitos foram tratados com os complexos em diferentes tempos e concentrações e analisados por microscopia óptica e eletrônica. O complexo (**1**) exibiu menores valores de IC<sub>50</sub>, que foram 99 ± 3, 97 ± 2 e 110 ± 39 nM, após 48, 72 e 120 h de tratamento, respectivamente. O complexo (**2**) apresentou valores de IC<sub>50</sub> de 118 ± 5, 122 ± 6 e 104 ± 29 nM para os mesmos tempos de tratamento. Baixa citotoxicidade para a célula hospedeira LLC-MK2 foi encontrada para ambos os complexos, resultando em índices de seletividade impressionantes de 106 para o complexo (**1**) e 178 para (**2**), após 120 h de tratamento. Ambos os complexos foram capazes de reduzir o potencial de membrana mitocondrial do parasito analisado com o marcador fluorescente JC-1. A análise ultraestrutural do parasito após o tratamento mostrou que a membrana externa da mitocôndria apresentava inchaço e disposição anormal ao redor do cinetoplasto; além disso, reservossomos apresentavam espículas anormais e ruptura. Os complexos apresentaram baixos valores de IC<sub>50</sub> em nanomolar afetando mitocôndrias e reservossomos, organelas essenciais para a sobrevivência do parasito. O baixo IC<sub>50</sub> e o alto índice de seletividade mostram que ambos os complexos atuam como novos protótipos de fármacos contra *T. cruzi* e podem ser utilizados para posterior desenvolvimento na descoberta de fármacos para o tratamento da doença de Chagas.

Palavras-chave: Doença de Chagas; *Trypanosoma cruzi*; Compostos de coordenação dinucleares de Fe (III)

Instituição do Programa de PG: UENF  
Fomento da bolsa: CAPES



## NEW CHEMOTHERAPY PERSPECTIVES ANTI-TRYPANOSOMA CRUZI *IN VITRO* OF Fe (III) DINUCLEAR COORDINATION COMPOUNDS WITH NANOMOLAR ACTIVITY

Felipe Figueirôa Moreira, Juliana de Araujo Portes, Christiane Fernandes, Adolfo Horn Júnior, Jackson Antônio Lamounier Camargos Resende, Wanderley de Souza, Renato Augusto DaMatta, Sergio Henrique Seabra

Chagas disease is a neglected tropical disease, caused by *Trypanosoma cruzi*, affecting about 6 to 7 million people worldwide, mostly in Latin America. The available therapy is based on two drugs, Nifurtimox and Benznidazole, which exhibit severe side effects, including resistance, inefficiency in the chronic phase of the disease and variable efficacy. Therefore, new compounds against this parasite are urgently needed. Coordination compounds such as metallocomplexes have already been tested against *Leishmania* spp. and *Toxoplasma gondii*, possibly being an interesting alternative for antiparasitic therapy against *T. cruzi*. Metallocomplexes are metal core compounds that can be coordinated with organic binders. Transition metals offer more advantages when compared to other common drugs based on organic compounds. Here, we test the *in vitro* effect on *T. cruzi* epimastigotes (strain Y) of two new  $\mu$ -oxo Fe (III) dinuclear complexes:  $[(HL1)(Cl)Fe(\mu-O)Fe(Cl)(HL2)](Cl)_2(CH_3CH_2OH)_2 \cdot H_2O$  (**1**) and  $[(HL2)(Cl)Fe(\mu-O)Fe(Cl)(HL2)](Cl)_2 \cdot H_2O$  (**2**) where HL1 and HL2 are ligands that produce an  $N_3O$  coordination environment. Complexes (**1**) and (**2**), which are isomers, were characterized through X-ray diffraction studies. Parasites were treated with the complexes at different times and concentrations and analyzed by optical and electronic microscopy. Complex (**1**) exhibited the lowest  $IC_{50}$  values, which were  $99 \pm 3$ ,  $97 \pm 2$  and  $110 \pm 39$  nM, after 48, 72 and 120 h of treatment, respectively. Complex (**2**) showed  $IC_{50}$  values of  $118 \pm 5$ ,  $122 \pm 6$  and  $104 \pm 29$  nM for the same treatment times. Low cytotoxicity to the host cell LLC-MK2 was found for both complexes, resulting in impressive selectivity indexes of 106 for the complex (**1**) and 178 for (**2**), after 120 h of treatment. Both complexes were able to reduce mitochondrial membrane potential of the parasite, analyzed using the fluorescent marker JC-1. Ultrastructural analysis of the parasite after treatment showed that the mitochondria outer membrane presented swelling and abnormal disposition around the kinetoplast; in addition, reservosomes presented anomalous spicules and rupture. The complexes showed low nanomolar  $IC_{50}$  values affecting mitochondria and reservosomes, essential organelles for the survival of the parasite. The low  $IC_{50}$  and the high selectivity index show that both complexes act as new prototype of drugs against *T. cruzi* and may be used for further development in the drug discovery to treat Chagas disease.

Keywords: Chagas disease; *Trypanosoma cruzi*; Dinuclear Fe (III) coordination compounds

Institution of the Program PG: UENF  
Promotion of the scholarship: CAPES