

ESTABELECIMENTO DE ROTAS SINTÉTICAS DE DENDRÍMEROS PEPTÍDICOS DIRIGIDOS PARA A DOENÇA DE CHAGAS.

CLEBER WANDERLEI LIRIA; JEANINE GIAROLLA VARGAS; JOÃO VITOR DA SILVA; MARIA TERESA MACHINI

INTRODUÇÃO

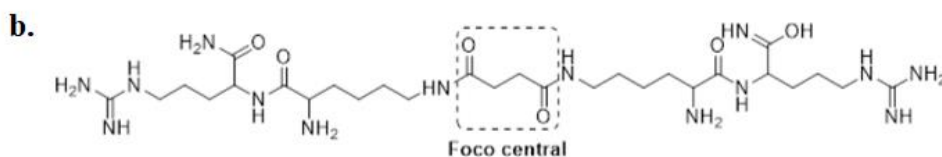
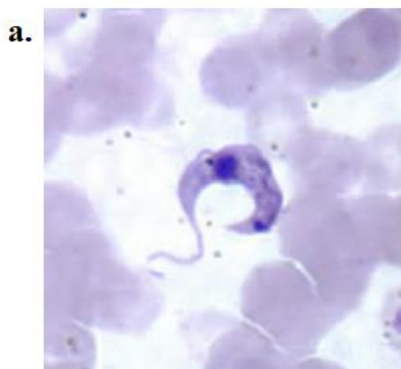
Doenças negligenciadas representam um grande problema de saúde pública. Em particular, a doença de Chagas, classificada como extremamente negligenciada, é endêmica em 21 regiões da América Latina. É, portanto, extremamente necessário, diante dessa grave situação, que se fortaleçam as pesquisas por novos candidatos a fármacos tripanomicidas, sobretudo, para a fase crônica da doença que compromete a qualidade de vida dos infectados, podendo levá-los a morte.

Por sua vez, fármacos dirigidos são planejados para serem seletivos para determinados alvos biológicos por meio da ligação reversível do fármaco a transportadores específicos. Seu objetivo é aumentar a eficácia e reduzir os efeitos adversos por ação inespecífica do fármaco no organismo. Já os dendrímeros podem prolongar o tempo de ação de fármacos, aumentar a estabilidade e proteger contra degradação no meio biológico. Adicionalmente, seus grupos funcionais periféricos permitem que o fármaco seja direcionado a um tecido específico.

Tendo em vista o caráter promissor dos fármacos dirigidos dendriméricos, a presente invenção refere-se ao estabelecimento de rotas sintéticas químicas de dendrímero peptídico potencialmente ativo na doença de Chagas. O transportador dendrimérico é formado por um ácido succínico como foco central e ramificações dipeptídicas envolvendo resíduos de lisina e arginina, os quais são reconhecidos pela cruzaina, enzima específica do *Trypanosoma cruzi* (T. cruzi) que catalisa a hidrólise da ligação peptídica, tornando possível obter um transportador dendrimérico dirigido ao parasita.

APLICAÇÕES E PÚBLICOALVO

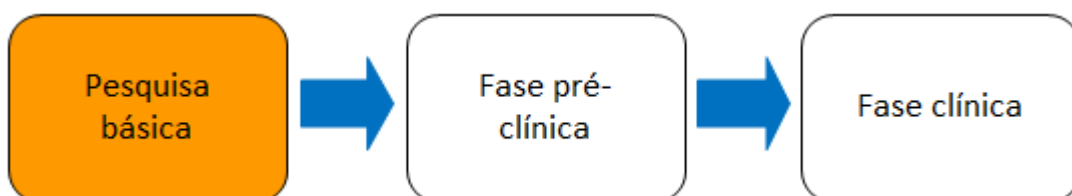
O presente invento apresenta uma rota sintética, baseada no método da fase sólida, de um transportador dirigido por dendrímero peptídico potencialmente antichagásico. Seu caráter inovador reside no planejamento, na exploração prática e consequente estabelecimento de rotas sintéticas que, pela primeira vez, permitirão obter o composto de interesse de maneira eficiente e ágil. Portanto, a invenção poderá ser utilizada na área da medicina, especialmente saúde pública, e na química fina.



Figuras - a. *Trypanosoma cruzi*, agente etiológico da doença de Chagas (fonte: Wikipedia Commons);

b. Estrutura alvo do transportador dendrimérico potencialmente dirigido para doença de Chagas, cuja rota sintética foi estabelecida.

ESTÁGIO DE DESENVOLVIMENTO



ESTABLISHMENT OF SYNTHETIC ROUTES OF PEPTIDE DENDRIMERS TARGETED TOWARDS CHAGAS DISEASE.

CLEBER WANDERLEI LIRIA; JEANINE GIAROLLA VARGAS; JOÃO VITOR DA SILVA; MARIA TERESA MACHINI

INTRODUCTION

Neglected diseases represent a major public health problem. In particular, Chagas disease, rated as extremely neglected, is endemic to 21 regions of Latin America. It is, therefore, extremely necessary, in the face of this serious situation, to strengthen the researches for new candidates to trypanosomicide drugs, especially for the disease's chronic state, which compromises the infected person's life quality and can be fatal.

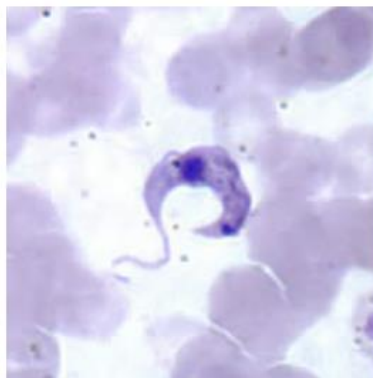
On the other hand, targeted drugs are planned to be selective to given biological targets through the drug's reversible bond to specific carriers. Their objective is to increase efficiency and reduce side effects by unspecific action of the drug on the organism. Meanwhile, dendrimers can prolong the drug's duration of action, increase its stability and protect against degradation on biological environment. Additionally, their peripheral functional groups allow the drug to be directed towards a specific tissue.

Bearing in mind the promising character of targeted dendrimer drugs, the present invention refers to the establishment of synthetic chemical routes of peptide dendrimers potentially active on Chagas disease. The dendrimer carrier consists of a succinic acid as central focus and dipeptide ramifications involving lysine and arginine residuals, which are recognized by the cruzain, a specific enzyme of the *Trypanosoma cruzi* (T. cruzi) that catalyzes the peptide bond hydrolysis, enabling the obtainment of a dendrimer carrier targeted towards the parasite.

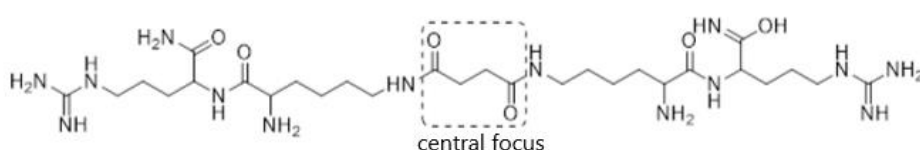
APPLICATION AND TARGET MARKET

The current invention presents a synthetic route based on the solid phase method of a peptide dendrimer targeted carrier potentially anti-Chagas disease. Its innovative character can be found in its planning, its practical exploration and consequent establishment of synthetic routes that, for the first time, will allow the obtainment of the compound of interest on an efficient and agile manner. Therefore, the invention may be used on the field of medicine, specifically public health, and on fine chemistry.

a.



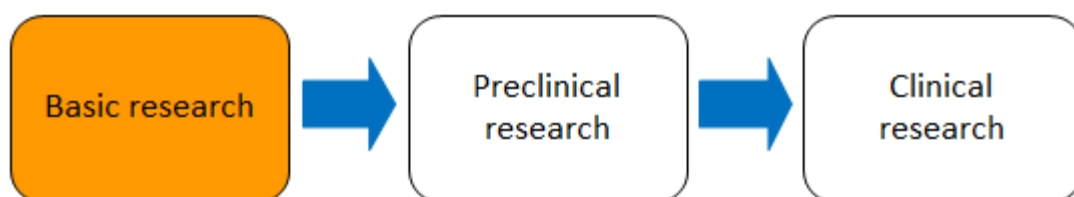
b.



Images – a. *Trypanosoma cruzi*, Chagas disease causative agent (source: Wikipedia Commons);

b. Target structure of the dendrimer carrier potentially targeted towards Chagas disease, whose synthetic route was established.

DEVELOPMENT STAGE



ESTABELECIMIENTO DE RUTAS SINTÉTICAS DE DENDRÍMEROS PEPTÍDICOS DIRIGIDOS PARA LA ENFERMEDAD DE CHAGAS.

CLEBER WANDERLEI LIRIA; JEANINE GIAROLLA VARGAS; JOÃO VITOR DA SILVA; MARIA TERESA MACHINI

INTRODUCCIÓN

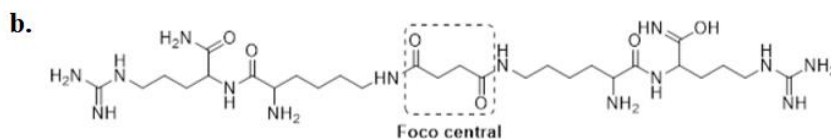
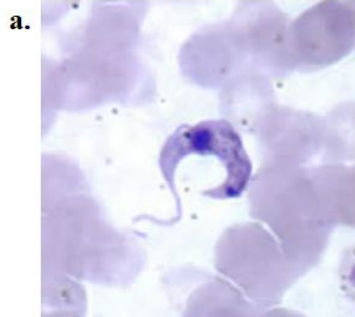
Las enfermedades olvidadas representan un gran problema de salud pública. En particular, la enfermedad de Chagas, clasificada como extremadamente olvidada, es endémica en 21 regiones de la América Latina. Es, por lo tanto, extremadamente necesario, frente a esa grave situación, que se fortalezcan las pesquisas por nuevos candidatos a fármacos tripanocidas, sobre todo para la fase crónica de la enfermedad que pone en riesgo la cualidad de vida de los infectados, pudiendo conducirlos a la muerte.

Por su vez, fármacos dirigidos son planeados para ser selectivos para determinados blancos por medio del enlace reversible del fármaco a transportadores específicos. Su objetivo es aumentar la eficacia y reducir los efectos adversos por acción inespecífica del fármaco en el organismo. Ya los dendrímeros pueden prolongar el tiempo de acción de fármacos, aumentar la estabilidad y proteger contra degradación en el medio biológico. Adicionalmente, sus grupos funcionales periféricos posibilitan que el fármaco sea direccionado a un tejido específico.

Teniendo en mente el carácter promisor de los fármacos dirigidos dendriméricos, la presente invención se refiere al establecimiento de rutas sintéticas químicas de dendrímeros peptídicos potencialmente activos en la enfermedad de Chagas. El transportador dendrimérico es compuesto por un ácido succínico como foco central y ramificaciones dipeptídicas implicando residuos de lisina y arginina, los cuales son reconocidos por la cruzaina, enzima específica del *Trypanosoma cruzi* (T. cruzi) que cataliza la hidrólisis del enlace peptídico, haciendo posible obtener un transportador dendrimérico dirigido al parásito.

APLICACIÓN Y ÁREA DE ESTUDIOS

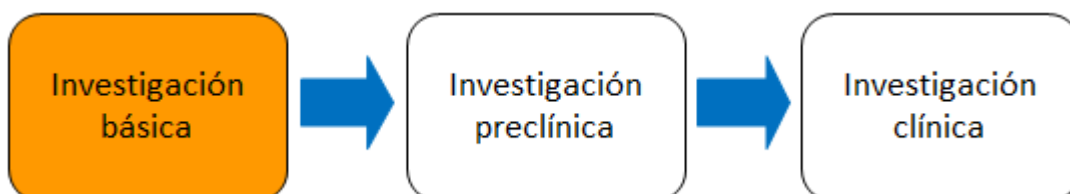
El invento presenta una ruta sintética, basada en el método de la fase sólida, de un transportador dirigido por dendrímero peptídico potencialmente anti enfermedad de Chagas. Su carácter innovador reside en el planeamiento, en la exploración práctica y consiguiente establecimiento de rutas sintéticas que, por vez primera, permitirán obtener el compuesto de interés de manera eficiente y ágil. Así, la invención podrá ser utilizada en el área de la medicina, especialmente salud pública, y en la química fina.



Figuras - a. *Trypanosoma cruzi*, agente causante de la enfermedad de Chagas (fuente: Wikipedia Commons);.

b. Estructura destino del transportador dendrimérico potencialmente dirigido para la enfermedad de Chagas, cuya ruta sintética fue establecida.

ETAPA DE DESARROLLO



Área: Salud y Cuidados (Humanos y Animales); 0038/2018
 Instituto de Química; Facultad de Ciencias Farmacéuticas - USP
 Patente protegida bajo el nº BR102019024426-7

Unidad São Paulo
alelima@usp.br
www.patentes.usp.br