

TÍTULO: USO DA BIBLIOTECA DE COMPOSTOS *PATHOGEN BOX* NA BUSCA DE NOVOS ANTIFÚNGICOS PROMISSORES CONTRA ESPÉCIES DO COMPLEXO *Scedosporium/Lomentospora*

AUTORES: CASTRO-ALMEIDA, Y. ¹; ROLLIN-PINHEIRO, R. ¹; XISTO, M.I.D.S. ¹; BORBA-SANTOS, L.P. ²; ROZENTAL, S. ²; BARRETO-BERGTER, E. ¹

INSTITUIÇÃO:

¹ Departamento de Microbiologia Geral, Instituto de Microbiologia Paulo de Góes, Universidade Federal do Rio de Janeiro, UFRJ - Rio de Janeiro, RJ.

² Programa de Biologia Celular e Parasitologia, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, UFRJ - Rio de Janeiro, RJ

RESUMO

O complexo *Scedosporium/Lomentospora* é formado por fungos filamentosos oportunistas que vem ganhando destaque no cenário médico atual, sobretudo pelo aumento na incidência de infecções, atingindo principalmente pacientes acometidos por Fibrose Cística e imunocomprometidos. Com altas taxas de mortalidade e um arsenal terapêutico limitado, há um grande interesse na identificação de novas abordagens terapêuticas eficazes para o tratamento destas infecções. O objetivo do presente trabalho foi realizar um *screening* da biblioteca *The Pathogen Box*, fornecida pela *Medicines for Malaria Venture*, na busca de compostos com atividade antifúngica promissora contra as espécies *S. aurantiacum*, *S. apiospermum*, *S. dehoogii*, *S. boydii* e *L. prolificans*. O *screening* inicial dos 400 compostos que formam a biblioteca foi realizado utilizando *S. aurantiacum* como referência. A susceptibilidade das espécies aos compostos selecionados foi avaliada pela técnica de microdiluição em caldo, e a atividade antibiofilme foi determinada pela quantificação da biomassa, matriz extracelular e a avaliação da atividade metabólica. Possíveis alterações morfológicas induzidas pelos compostos foram observadas por Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV). Um potencial sinergismo entre os compostos selecionados e os antifúngicos Fluconazol, Voriconazol e Caspofungina foi avaliado pelo método *checkerboard*. O *screening* inicial revelou que os compostos MMV675968, MMV687807, Posaconazol, Difenoconazol, além dos fármacos Auranofina (ARF) e Iodoquinol (IDQ) — aprovados pela FDA para o tratamento de artrite reumatóide e oncocercose — foram capazes de inibir $\geq 80\%$ do crescimento de *S. aurantiacum*. Com base nos conceitos de

reposicionamento de fármacos, ARF e IDQ foram selecionados para os ensaios posteriores. ARF foi capaz de inibir o crescimento de todas as espécies fúngicas em 5 μM , enquanto que as concentrações de IDQ variaram entre 0,625-5 μM . Foram observadas redução de 50% na matriz extracelular, bem como na viabilidade dos biofilmes formados pelas espécies. Os resultados da MEV revelaram alterações na morfologia celular de *S. aurantiacum*, com presença de hifas danificadas após incubação com ARF e IDQ. Apenas a combinação entre IDQ e Caspofungina apresentou um efeito sinérgico (FICI = 0.18) contra *S. aurantiacum*. Como conclusão, ARF e IDQ foram identificados como potenciais candidatos reposicionáveis, com promissora atividade antifúngica frente às espécies do complexo *Scedosporium/Lomentospora*.

Palavras-chave: *Scedosporium*; auranofina; iodoquinol; reposicionamento de fármacos; antifúngicos; Pathogen Box.

Apoio Financeiro: CNPq, FAPERJ, UFRJ.