URE-LOCKERS:

Inibição da Urease com Terapias de Nova Geração

>

Vasco Bonifácio

vasco.bonifacio@tecnico.ulisboa.pt

• • • O uso generalizado de antibióticos de largo espectro tem contribuído para o aumento de resistência microbiana a antibióticos. Esta situação é particularmente preocupante em infeções por *Helicobacter pylori* que requerem tratamentos com múltiplos antibióticos por períodos prolongados. Estima-se que metade da população humana adulta tenha sido colonizada por esta bactéria que, para sobreviver no estômago, requer a metaloproteína urease para converter ureia em amónia e carbonato que, por sua vez, neutralizam o ácido no ambiente em torno da bactéria. Direcionar um tratamento contra esta enzima é, por conseguinte, uma alternativa com elevado potencial. Contudo, a descoberta de moléculas que inibam eficazmente este alvo tem sido limitada. Isto deve-se, em grande parte, à dificuldade de encontrar moléculas inibidoras que sejam estáveis no ambiente hidrolítico do estômago, assim como também devido a tempos de residência limitados e à baixa seletividade para a urease, o que

causa efeitos secundários. Neste contexto, é urgente que se desenvolvam novas abordagens de desenho de inibidores da urease da *H. pylori* que apresentem um balanço equilibrado entre afinidade e estabilidade. Os estudos realizados pela nossa equipa multidisciplinar levaram à descoberta de que dendrímeros de poliureia possuem a notável capacidade de ligação ao local ativo da urease de *Canavalia ensiformis* (vulgo feijão-cutelo ou fava-rica). Estes polímeros ramificados, produzidos por metodologias sustentáveis, são resistentes em meio ácido e podem também ser modificados quimicamente nos seus ramos terminais. Assim, este projeto está focado em desenvolver uma abordagem de triagem *in silico* e teste de modificações dos grupos terminais dos dendrímeros de poliureia para encontrar novos inibidores específicos da urease. Iremos ainda caracterizar a sua estabilidade, toxicidade e atividade inibitória em modelos *in vitro* e *in vivo*.

• • •

- Estabilidade no estômago
- Inibição molecular específica
- Elevado tempo de resistência

>

Ficha Técnica do Projeto

Nuno Martinho**Referência:** PTDC/MED-QUI/3542/2020.**Financiamento:** Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT).**Equipa:** IBB/IST/Universidade de Lisboa

– Nuno Martinho (IR), Vasco D. B. Bonifácio (Co-IR), Sandra Pinto, Dalila Mil-Homens, Adriana Cruz; iNOvA4Health/Universidade

Nova de Lisboa – Jacinta Serpa