

Além dos antibióticos tradicionais: Planejamento, síntese e avaliação de novos compostos antivirulência em *Staphylococcus aureus*

**CARLA GABRIELA BOULHOSSA<sup>1</sup>**, ANA CRISTINA MORSELI POLIZELLO<sup>1</sup>, CAROLINA PATRÍCIA AIRES GARBELLINI<sup>1</sup>, FLAVIO DA SILVA EMERY<sup>1</sup>

<sup>1</sup>. UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO, FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO, RIBEIRÃO PRETO / SÃO PAULO, BRASIL

A resistência antimicrobiana representa uma das principais ameaças à saúde global, sendo atribuída a aproximadamente 1,27 milhão de mortes diretas em 2019, exigindo a busca por alternativas que transcendam o paradigma dos bactericidas convencionais. *Staphylococcus aureus* se destaca por um arsenal robusto de fatores de virulência que permitem a evasão do sistema imune e a persistência da infecção. Entre esses mecanismos, destaca-se um pigmento carotenóide, estafiloxantina (STX), que atua como um escudo químico contra o estresse oxidativo dos neutrófilos. Neste contexto, estratégias de antivirulência surgem como uma via promissora ao desarmar o patógeno sem comprometer sua viabilidade, minimizando a pressão seletiva. Previamente, nosso grupo identificou um composto *hit* com potente atividade inibitória de estafiloxantina (IC<sub>50</sub>: 11,67 µM), mas limitado por sua elevada citotoxicidade em células humanas. O presente trabalho visa superar essa limitação por meio do planejamento e síntese de novos compostos, buscando dissociar a atividade biológica do efeito citotóxico observado anteriormente. Derivados heterocíclicos e benzamídicos foram sintetizados via reações de condensação e acoplamentos catalisados por metais de transição (Suzuki, Buchwald-Hartwig). A caracterização estrutural foi realizada por RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C. Para a triagem biológica, utilizou-se uma linhagem de *S. aureus* pigmentada (ATCC 6538). Em triagem de dose única (100 µM, n = 30), compostos com redução visual da pigmentação foram selecionados para determinação do IC<sub>50</sub> por curvas de concentração-resposta. O pigmento foi extraído com metanol e quantificado por espectrometria UV-VIS em 462 nm (referente à STX total) e 286 nm (para avaliar a inibição da enzima CrtN). Dos 30 compostos avaliados, 11 (37%) apresentaram atividade inibitória significativa na triagem inicial. Os derivados mais potentes foram o 2-(2,6-diclorofenil)-1H-benzo[d]imidazol (IC<sub>50</sub> = 22,68 µM) e a 3-nitro-N-fenilbenzamida (IC<sub>50</sub> = 27,16 µM). A análise espectroscópica revelou que os derivados benzamídicos atuaram na inibição direta da enzima CrtN, enquanto benzimidazóis promoveram inibição em etapa superior da via biossintética, na enzima desidrosqualeno sintase (CrtM). A distinção mecanística observada entre os scaffolds é fundamental para a compreensão da relação estrutura-atividade (SAR). Enquanto as benzamidas focam na etapa intermediária da via (CrtN), a ação dos benzimidazóis sobre a CrtM é particularmente estratégica, por ser o primeiro passo dedicado da biossíntese dos carotenóides. A simplificação molecular do hit original para núcleos benzamídicos e benzimidazólicos preservou a potência micromolar, diversificou os alvos enzimáticos (CrtM e CrtN) e apontou caminhos para superar a citotoxicidade do precursor. Esses resultados contribuem para o desenvolvimento racional de antivirulências seletivos contra *S. aureus* multirresistentes.

**Agradecimentos:** Este trabalho foi financiado com recursos do CNPq utilizando a infraestrutura da FCFRP/USP.