

# Post-genomics and antifungal Development

Pronex 2010-2016

Maria Sueli Felipe

Universidade de Brasília (UnB)  
Universidade Católica de Brasília (UCB)  
Brasília – DF  
Brazil

# Main goals of the Project

- ✓ To use the post-genomic data of the human pathogenic fungi to develop new antifungal drugs that may be used to treat mycosis with high incidence in the world.
- ✓ To capacitate human resources on the different fields: molecular biology, structural biophysics, molecular biotechnology and bioinformatics, on different levels.



## Approach



- ✓ To use comparative genomics to identify possible candidate target genes.
- ✓ The candidate genes **should be present** on the human fungal pathogens: *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *P. brasiliensis*, *Sporothrix schenckii* e *Fonsecaea pedrosoi*) and **not available on the human genome**.

# Comparative genomic approach of the 9 human fungal pathogens for gene targets identification;



Abadio et al. *BMC Genomics* 2011, **12**:75  
<http://www.biomedcentral.com/1471-2164/12/75>



RESEARCH ARTICLE

Open Access

## Comparative genomics allowed the identification of drug targets against human fungal pathogens

Ana Karina R Abadio<sup>1,3</sup>, Erika S Kioshima<sup>1</sup>, Marcus M Teixeira<sup>1</sup>, Natalia F Martins<sup>2</sup>, Bernard Maigret<sup>3</sup>, Maria Sueli S Felipe<sup>1\*</sup>



**Table 1 Potential target genes selected for new antifungal drug development**

Gene	Biological process	Cytolocalization	PDB template	Organism	E-value	PDB sequence identity (%)
<i>trr1</i>	Cell redox homeostasis	Cytoplasm	1ITJ	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	3e-115	65
			1VDC	<i>Arabidopsis thaliana</i>	1e-94	57
<i>aur1</i>	Cellular metabolism	Golgi and membrane	*	*	*	*
<i>mak5</i>	Ribosome biogenesis	Nucleolus	1HV8	<i>Methanocaldococcus jannaschii</i>	7e-42	30
<i>chs1</i>	Cell wall biogenesis/ degradation	Membrane	*	*	*	*
<i>tom40</i>	Protein transport	Mitochondrion membrane	2QK9	<i>Homo sapiens</i>	0.8	34
<i>kre6</i>	Cell wall biogenesis/ degradation	Golgi apparatus Membrane	2VY0	<i>Pyrococcus furiosus</i>	6e-4	32
<i>fks1</i>	Cell wall organization/ biogenesis	Membrane	1R1M	<i>Neisseria meningitidis</i>	0.3	32
<i>kre2</i>	Protein mannosilation	Golgi membrane	1S4N	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	6e-96	50
<i>erg6</i>	Ergosterol biosynthesis	Endoplasmatic reticulum membrane	3BUS	<i>Lechevalieria aerocolonigenes</i>	5e-18	32
<i>rim8</i>	pH-response regulator	Cytoplasm	3G3L	<i>Bacteroides fragilis</i>	3,9	38

\*Structure absent in PDB (<http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>).

- ✓ Applying the criteria, four potential drug targets were identified: *trr1*, *rim8*, *kre2* and *erg6* genes.
- ✓ Those genes were also identified as potential drug targets in *P. lutzii* isolate Pb01 transcriptome, as described by Felipe et al., 2003, 2005.

## Essentials genes

### ✓ *trr1*

Encodes thioredoxin reductase; key regulatory enzyme that determines the redox state of the system, located in the cytoplasm. *Cryptococcus neoformans trr1* mutants are not viable.

### ✓ *rim8*

Encodes a protein involved in the proteolytic activation of a transcriptional factor in response to pH signaling pathway sensing the fungal environment, located near the plasma membrane.

## Non-essential genes but relevant for fungal survival in the host

### ✓ *erg6*

Encodes delta(24)-sterol C-methyltransferase enzyme; located in the endoplasmic reticulum, converts lanosterol to eburicol in the ergosterol biosynthetic pathway by methylation of C-24 position.

### ✓ *kre2*

Encodes  $\alpha$ -1,2-mannosyltransferase enzyme; located in the Golgi complex, adds mannosyl residues to many targets. *kre2* mutants present reduction in pathogen adhesion to the host that substantially affect its virulence.

**ESTRATÉGIAS DE DESENVOLVIMENTO DE DROGAS ANTIFÚNGICAS:  
HIT TO LEAD E ANTICORPOS MONOCLONAIS CONTRA  
ALVOS MOLECULARES**

2017 - 2021

Maria Sueli Felipe  
Universidade Católica de Brasília (UCB)  
Universidade de Brasília (UnB)  
Brasília – DF  
Brazil

# Seminário Parcial de Acompanhamento e Avaliação

## ESTRATÉGIAS DE DESENVOLVIMENTO DE DROGAS ANTIFÚNGICAS: *HIT TO LEAD* E ANTICORPOS MONOCLONAIS CONTRA ALVOS MOLECULARES

Apoio - FAP-DF/CNPq (2017-2021)

**Instituições: UCB (coordenação geral – Maria Sueli Felipe – PQ1A)**

UnB, UEM, Unemat, UFSC, Loria-França, John Hopkins-US, Duke-US, CBS-Ho

### Equipe nacional:

João Alexandre Barbosa – UnB (PQ1D)

Sônia Freitas – UnB (PQ2)

Luiz Romeiro – UnB

Anamélia Bocca – UnB (PQ1C)

**André Nicola** – UnB (PQ2)

**Erika Kioshima** – UEM (DT2)

**Ana Karina Abadio** – Unemat

**Larissa Matos** – UnB

**Rosângela Andrade** – UCB

**Marcus Teixeira** – UnB

Patrícia Nicola – UnB (PQ2)

### Colaboradores internacionais:

Bernard Maigret – LORIA – França

Arturo Casadevall – John Hopkins – USA

Andrew Alspaugh – Duke Univ – USA

Sybreen de Hoog - CBS - Holanda

## Breve contextualização do projeto e relevância do tema

- ✓ Este projeto apresenta caráter de pesquisa de ciência básica, mas com foco no desenvolvimento tecnológico e inovação;
- ✓ É continuidade do projeto PRONEX 2010/2015, bem-sucedido, que utilizou informações pós-genoma de fungos patogênicos humanos;
- ✓ Visa o desenvolvimento de novas drogas antifúngicas que possam ser utilizadas no tratamento de micoses de alta relevância mundial;
- ✓ Justifica-se o desenvolvimento de novas drogas antifúngicas se baseia em: 1) resistência aos antifúngicos comercialmente disponíveis; 2) incapacidade destes em atuarem em alguns fungos patogênicos; 3) toxicidade/efeitos colaterais causados pelas drogas existentes.
- ✓ *Candida, Cryptococcus, Aspergillus (relevância mundial)*
- ✓ *NTD – Sporothrix, Paracoccidioides (relevância tropical)*

## Objetivos propostos x realizados (foram os mesmos e alguns adicionais)

- 1) *Hit to lead*: Otimizar *in silico* (*hits*), fazer a síntese química (*leads*) e avaliar *in vitro* e *in vivo* os 3 ligantes planejados como inibidores para as enzimas Trr1 e Kre2. A proposta é trabalhar com as 3 moléculas previamente identificadas e patenteadas para uso no PRONEX 2010/2015 (1 molécula para Kre2 e 2 moléculas para Trr1);
- 2) Produzir e testar a atividade antifúngica *in vitro* e *in vivo* de biofármacos: anticorpos monoclonais contra as proteínas Trr1 e Kre2;
- 3) Caracterizar a estrutura molecular dos alvos proteicos Trr1 e Kre2 por espectroscopia de fluorescência, dicroísmo circular e cristalografia (estrutura 3D);
- 4) Realizar a modelagem molecular, ancoragem de pelo menos 1 proteína-alvo de *P. lutzii* e *C. neoformans* (Erg6 e Hsp90) a seus possíveis ligantes a partir de varredura virtual de quimiotecas;
- 5) Analisar a função gênica e validar pelo menos 2 novos alvos moleculares, previamente identificados no PRONEX 2010/2015 (Erg6, Mak5, Tom40 e Hsp90).



## Materiais e Métodos

- 1) Otimização *in silico* dos *hits* baseados nos modelos moleculares já definidos (*docking in silico*);
- 2) Síntese química e caracterização dos ligantes otimizados *in silico* (potenciais *leads*);
- 3) Testes *in vitro* e *in vivo* em modelos de experimentação animal (Galleria e camundongos) dos *leads* potenciais;
- 4) Obtenção de anticorpos policlonais e monoclonais de camundongo por hibridoma;
- 5) Modelagem molecular das proteínas-alvo selecionadas;
- 6) Determinação da estrutura tridimensional das proteínas por difração de raio-X;
- 7) Obtenção dos mutantes de *C. neoformans* com deleção de pelo menos 2 genes-alvo para estudo de função gênica.

## Recurso aprovado x gasto

### EXECUÇÃO FINANCEIRA

	<b>Recursos Liberados</b>	<b>Recursos Gastos</b>	<b>Saldo</b>
<b>Capital</b>	R\$ 399.500,00	R\$ 256.571,23	R\$ 142.928,77
<b>Custeio</b>	R\$ 479.170,00	R\$ 332.557,35	R\$ 146.612,65
<b>Bolsa</b>	R\$ 121.200,00	R\$ 126.200,00	-R\$5000,00 Remanejamento
<b>Saldo</b>	R\$ 999.870,00	R\$ 705.550,58	R\$ 294.541,42
<b>Data da situação</b>	<b>24/05/2021</b>		

## Atividades planejadas x realizadas

**Objetivo 1: *Hit to lead*: Otimizar *in silico*, síntese química e avaliar *in vitro* e *in vivo* de 3 ligantes planejados como inibidores Trr1 e Kre2.**

Otimização <i>in silico</i> dos <i>hits</i> baseados nos modelos moleculares já definidos ( <i>docking in silico</i> );	X			
Síntese química e caracterização dos ligantes otimizados <i>in silico</i> (potenciais <i>leads</i> )		X	X	
Testes <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> em modelos de experimentação animal ( <i>Galleria</i> e camundongos) dos <i>leads</i> potenciais.			X	X

## Resultados parciais alcançados

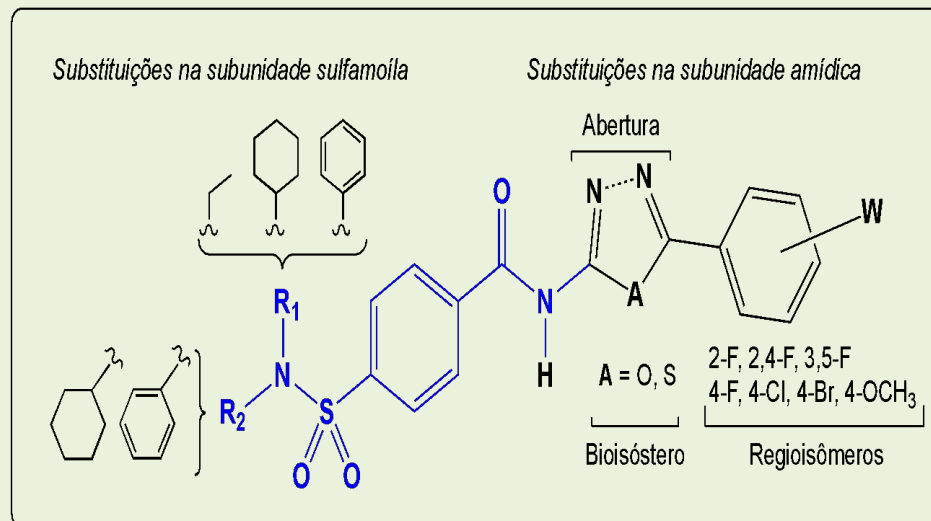
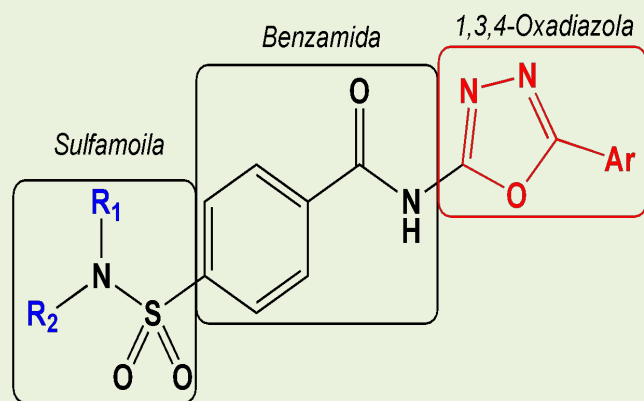
### Objetivo 1

- ✓ Otimização *in silico* de três ligantes – identificados e patenteados para uso no PRONEX 2010/2015 como inibidores 2 para Trr1 e 1 para Kre2 (*hits*) – a síntese de novos derivados (*leads*) e avaliação *in vitro* e *in vivo* dos melhores candidatos.
- ✓ Foram obtidas 12 moléculas resultantes de alterações nos grupamentos químicos amídico e sulfomoiol dos 3 ligantes LMM5, LMM11 e LMM6 (Isis). Próxima etapa – **serão feitos os testes *in vitro* e *in vivo* em modelos de experimentação animal (*Galleria* e camundongos) dos *leads* potenciais.**
- ✓ Com relação ao alvo Kre2 vários compostos foram selecionados e 1 deles apresentou atividade, F0608-0758 (mol3 - *hit*) da Life Chemicals, denominado BDOS-Benzamide, selecionado anteriormente por varredura virtual (Abadio *et al.*, 2011), a qual foi utilizada como molécula-estrutural base para uso da estratégia de *drug repurposing* (Patrícia Alves no LORIA – Nancy - França).
- ✓ Nesta parte do trabalho, que não constava do objetivo inicial, foram identificadas o total de 37 moléculas, sendo que 26 delas foram testadas em análises de susceptibilidade *in vitro* (MIC) contra os patógenos. O MIC revelou 11 moléculas *leads* com potencial elevado de inibição contra Pb18 e Pb01 e destas, 5 apresentaram perfil de inibição contra os gêneros *Candida* spp e *Cryptococcus* spp. Em próxima etapa serão testadas em modelos experimentais *in vivo* **(80% do objetivo cumprido)**

## Resultados parciais alcançados

ALVO MOLECULAR	Tioredoxina reductase (TRR1)			Kre2
Isolados	CIM (µg/mL)			CIM (µg/mL)
	LMM5 (Fungistática)	LMM11 (Fungistática)	LMM6 (Fungicida)	Mol3 (Fungicida)
<i>Candida albicans</i>	32	32	16	32
<i>Candida glabrata</i>	8	16	2	128
<i>Candida krusei</i>	32	32	16	64
<i>Candida tropicalis</i>	16	64	32	32
<i>Candida parapsilosis</i>	64	64	32	32
<i>Cryptococcus neoformans</i>	32	64	16	64
<i>Cryptococcus gatii</i>	32	128	32	-
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>	16	16	0.5	2.0
<i>Paracoccidioides lutzii</i>	32	8	1.0	16

## Resultados parciais alcançados



Em resumo, temos até o momento 12 moléculas (*leads*) derivadas dos três ligantes LMM5, LMM6 e LMM11 iniciais para o alvo-molecular trr1.

## Atividades planejadas x realizadas

### **Objetivo 2: Produzir e testar a atividade antifúngica de biofármacos: anticorpos monoclonais contra as proteínas Trr1 e Kre2.**

Produção das proteínas recombinantes purificadas de Trr1 e Kre2 de <i>P. lutzii</i> , <i>C. neoformans</i> e <i>C. albicans</i> ;	X			
Obtenção de anticorpos monoclonais de camundongo por hibridoma	X	X		
Construção da biblioteca de phage display para produção de anticorpos monoclonais		X	X	
Seleção e expressão de pelo menos 2 dos melhores anticorpos monoclonais da biblioteca de <i>phage display</i> ;		X	X	
Realização de testes <i>in vivo</i> de proteção com pelo menos 2 anticorpos monoclonais em modelos animais de infecção (PCM, criptococose e candidíase).			X	X

## Resultados parciais alcançados

- ✓ **Anticorpos policlonais contra Trr1 e Hsp90.** Neste objetivo foram publicados 2 artigos relevantes sobre a citolocalização da Trr1 e hsp90 em fungos patogênicos (*Cryptococcus e Paracoccidioides*), como antígenos localizados na superfície celular o que possibilita o uso de anticorpos como potencial terapêutico.
- ✓ **Proteínas Trr1 e Kre2 recombinantes expressas e purificadas.**
- ✓ **Foram construídas 2 bibliotecas de *phage-display*,** a primeira gerada por mutagênese sítio-dirigida a partir de uma biblioteca sintética de fagomídeos e a segunda feita a partir de amostras de sangue coletadas de pessoas que sobreviveram à Covid-19.
- ✓ **Uma seleção de anticorpos foi realizada com a primeira biblioteca contra o antígeno Kre2. Desta seleção foram identificados 7 clones que agora foram testados mas que não possuem características relevantes para serem usados como biofármacos.**
- ✓ Neste momento, experimentos estão sendo realizados com a segunda biblioteca (60% do objetivo cumprido);



## Atividades planejadas x realizadas

**Objetivo 3: Caracterizar a estrutura molecular dos alvos proteicos *Trr1* e *Kre2* por espectroscopia de fluorescência, dicroísmo circular e cristalografia (3D).**

Avaliação da estabilidade e caracterização estrutural das proteínas recombinantes *Trr1* e *Kre2* por fluorescência e dicroísmo circular;

**X**

**X**

Avaliação do potencial de formação de cristais, oligômeros ou agregados das proteínas estudadas;

**X**

**X**

Determinação da estrutura tridimensional das proteínas por difração de raios X: Cristalização das proteínas e refinamento da estrutura.

**X**

**X**

**X**

## Resultados parciais alcançados

- ✓ A estrutura molecular do alvo Trr1 foi plenamente cumprida, contendo os resultados de espectroscopia de fluorescência, dicroísmo circular e estrutura cristal das proteínas Trr1 e Trx1 (sua contraparte funcional) de *C. neoformans* foram depositadas no PDB (códigos PDB 5JY5 e 5W4C) e artigo publicado e, da Trr1 de *C. albicans* (ainda não depositada).
- ✓ As enzimas (*CnTrr1* e a  $\alpha$ -1,2-manosil-transferase-Kre2) foram caracterizadas por espectroscopia de fluorescência, dicroísmo circular e cristalografia (3D) (100% do objetivo cumprido).

## Atividades planejadas x realizadas

**Objetivo 4: Realizar a modelagem molecular, ancoragem de duas proteínas-alvo de *P. lutzii* e *C. neoformans* (Erg6 e Hsp90) a seus possíveis ligantes a partir de varredura virtual em quimiotecas.**

Modelagem molecular de 2 proteínas-alvo selecionadas ( <i>Erg6</i> e <i>Hsp90</i> ) para a varredura da quimioteca	X	X		
Varredura e ancoragem de 2 proteínas-alvo selecionadas a seus possíveis ligantes a partir da varredura virtual em quimiotecas, visando a identificação de drogas inibidoras ( <i>small molecules</i> )		X	X	
Realização dos testes <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> das moléculas potenciais selecionadas <i>in silico</i> , em modelo experimental animal.		X	X	X

## Resultados parciais alcançados

- ✓ Modelagem molecular do alvo-molecular Hsp90 concluído. Uma molécula com atividade promissora selecionada contra Hsp90 já avaliada *in vivo* em modelo experimental de camundongos, a qual apresentou atividade fungicida (80% do objetivo cumprido).
- ✓ *Erg6 afeta a composição da membrana e a virulência do fungo patogênico humano Cryptococcus neoformans.*
- ✓ Em adição, foram também expressas em sistema de bactérias as enzimas Erg6 (esterol C24-metiltransferase) de *Candida auris* e *Aspergillus fumigatus*, dois fungos patogênicos humanos de alta relevância mundial. Estas 2 enzimas serão cristalizadas e determinadas suas estruturas cristalográficas em cooperação com o LNLS – Campinas/SP. Além disto, foi realizada a predição da estrutura tridimensional de CauSMT e AfSMT por meio de modelagem por homologia e *deep learning* (60% do objetivo cumprido).

## Atividades planejadas x realizadas

**Objetivo 5: Analisar a função gênica e validar pelo menos 2 novos alvos moleculares.**

Obtenção dos mutantes de <i>C. neoformans</i> deletados para pelo menos 2 genes alvo (MAK5, TOM40, ERG6, HSP90)	X	X		
Avaliação dos fenótipos frente a diferentes condições de crescimento do fungo.		X	X	
Avaliação da virulência in vitro e in vivo em modelos animais de infecção (camundongos).			X	X

## Resultados parciais alcançados

- ✓ Análise da função gênica do alvo molecular Erg6 100% já concluída e artigo já publicado.
- ✓ As análises de funções gênicas dos alvos-moleculares Mak5 e Tom40 encontram-se 80% concluídas. Os genes Mak5 e Tom40 foram avaliados por construção de cassete condicional, e Tom40 se mostrou essencial, enquanto que Mak5 não é requerido para viabilidade de *C. neoformans*.
- ✓ As etapas que ainda não foram finalizadas se referem aos ensaios em modelo animal com os mutantes Mak5 e Tom40 e avaliação de efeito sinérgico da repressão de TOM40 e a ação de drogas antifúngicas convencionais: Fluconazol e Anfotericina B. (90% do objetivo cumprido).

## Resultados parciais alcançados

### *Resultados previstos- Metas*

- ✓ **a. Potencial de geração de patentes:** Potencial de geração de patente relativa à pelo menos 1 (uma) nova droga antifúngica otimizada (*lead*). A propriedade intelectual e o depósito de patentes estão sendo norteados pelas orientações definidas no pelo Edital da FAP-DF e em cada uma das instituições participantes pelos seus Núcleos de Inovação Tecnológica (NIT). **Foram depositadas 2 patentes até o momento e 1 em preparação.**
  
- ✓ **b. Transferência de Resultados - publicações, participação em congressos:**
  - i. Publicar 15 artigos em revistas indexadas internacionais (apenas relacionados aos objetivos desta proposta) – **foram publicados 27 artigos em revistas indexadas internacionais.**
  
  - ii. Apresentar 20 resumos em Congressos nacionais e internacionais – **26 resumos apresentados em congressos nacionais e internacionais**

## Resultados parciais alcançados

### c. Formação de Recursos Humanos

**Objetivo:** Formar, treinar e capacitar recursos humanos nas áreas Biologia Molecular, Biofísica Molecular, Genética Molecular, Biotecnologia Molecular, Química Medicinal e Bioinformática por meio de orientações nos níveis de graduação, especialização, pós-graduação (M/D) com participação de pós-doutores, estes também envolvidos em formação de RH.

**Metas:** Formar pessoal especializado na área de Biotecnologia no País.

- I. Orientar 10 alunos de graduação bolsistas IC – **foram orientados 15 ICs**
- II. Orientar de 6-8 dissertações de mestrado – **foram orientadas 7 dissertações de mestrado**
- III. Orientar 5-7 teses de doutorado – **foram orientadas 9 teses de doutorado**
- IV. Supervisionar 3 bolsistas de pós-doutorado – **supervisionados 6 bolsistas de pós-doc**

**V. Equipe total = 53 pesquisadores no País e exterior.**



## Resultados parciais alcançados

1. Grupos emergentes no DF foram apoiados – Campus Darcy Ribeiro (Faculdade de Medicina – UnB – Dr. André Nicola, Dr. Hugo Paes Costa; Campus avançado da UnB em Ceilândia - Faculdade de Ceilândia – FCE (Dra. Larissa Fernandes de Matos e Dra. Patrícia Albuquerque Nicola).
2. Outros grupos emergentes no País: Centro-Oeste: UNEMAT - MT também foi apoiado, o qual derivou do projeto PRONEX 2010/2015 (Dra. Ana Karina Rodrigues Abadio) e Sul: UEM – Maringá - PR (Dra. Erika Seki Kioshima).
3. Uso da estratégia de *drug repurposing* para o alvo-molecular Kre2 do patógeno *P. lutzii*, o que permitiu a identificação de 11 moléculas com atividade antifúngica *in vitro*, que já estão sendo avaliadas quanto a sua atividade antifúngica *in vivo*.

## **Resultados parciais alcançados**

**Artigos: 27 + 10 (outros assuntos)**

*J. Fungi* 2021, 7(2), 106; <https://doi.org/10.3390/jof7020106>  
*Pathogens* 2021, 10(3), 314; <https://doi.org/10.3390/pathogens10030314>  
*Biochem.Biophys. Report* (21), 2020; <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2019.100724>  
*Plos One* (14), 2020; <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227876>  
*Fungal Gen. Biol.* (140), 2020; <https://doi.org/10.1016/j.fgb.2020.103368>  
*Front. Microbiol.*, (9), 2020; <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02930>  
*J. Mycologie Médicale* 30(2),2020; <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2020.100939>  
*Fungal Gen. Biol.*, 140, 2020; <https://doi.org/10.1016/j.fgb.2020.103395>  
*mBio* 11(5), 2020; <https://doi.org/10.1128/mBio.02085-20>  
*J. Fungi*, 6(4), 2020; <https://doi.org/10.3390/jof6040193>  
*Emerging Microbes & Infections* 9(1), 2020; <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1847001>  
*Front. Microbiol.*, 25,2019; <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00284>  
*J Immunol.*,202 (9), 2019 <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1701795>  
*Plos Neglect. Trop. Dis.* 4, 2019 <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007441>  
*Front. Microbiol.*, 12, 2019 <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02130>  
*Plos Neglect. Trop. Dis.* 7, 2019; <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007742>  
*Biotechnol Lett* 41, (2019). <https://doi.org/10.1007/s10529-019-02747-6>  
*Bio-protocol* 9(2), 2019; <https://doi.org/10.21769/BioProtoc.3423>  
*Microbiol. Res.*, 207, 2018; <https://doi.org/10.1016/j.micres.2018.01.001>  
*J. Drug Delivery Science and Technology*, 45,2018, <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2018.02.014>  
*Pharmacology & Therapeutics*, 195, 2019, <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.10.008>  
*Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 13 2018; <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00369>  
*Virulence*, 9, 2018; <https://doi.org/10.1080/21505594.2018.1515610>  
*Studies in Mycology*, 86, 2017, <https://doi.org/10.1016/j.simyco.2017.01.001>  
*Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 61(8) 2017; <https://doi.org/10.1128/AAC.02518-16>.  
*Front. Microbiol.*, 9, 2017 <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01924>  
**FUTURE MICROBIOLOGY**, 12(14), 2017; <https://doi.org/10.2217/fmb-2017-0065>



## Resultados parciais alcançados

### Patentes até o momento:

SVIDZINSKI, T. I. E. ; BONFIM-MENDONÇA, PD. ; CAPOCI, IRG ; FARIA, DR ; SAKITA, KM ; MORELLI, F ; RODRIGUES, FAV. ; [Maigret B](#) ; [FELIPE, MSS](#) ; CHAUCANEZ, CLAUDIA B ; ABADIO, AK ; KIOSHIMA, ES . COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA BASEADA EM COMPOSTOS 1,3,4-OXADIAZÓLICOS E SEU USO NA PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTOS PARA TRATAMENTO DE INFECÇÕES SISTÊMICAS. 2018, Brasil. Patente: Privilégio de Inovação. Número do registro: BR1020180090208, título: "COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA BASEADA EM COMPOSTOS 1,3,4-OXADIAZÓLICOS E SEU USO NA PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTOS PARA TRATAMENTO DE INFECÇÕES SISTÊMICAS", Instituição de registro: INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Depósito: 03/05/2018.

KIOSHIMA, ES; MAIGRET, B; [SVIDZINSKI, TIE](#) ; BONFIM-MENDONCA, PS ; CAPOCI, IRG ; FARIA, DR ; SAKITA, KM ; MORELLI, F ; MELO, RC ; RODRIGUES-VENDRAMINI, FAV ; CARDOSO, RF ; ANDRIATO, PM ; [FELIPE, MS](#). ; ABADIO, AKR. . COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA BASEADA EM COMPOSTOS 1,3,4-OXADIAZÓLICOS E SEU USO NA PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTOS PARA TRATAMENTO DE INFECÇÕES SISTÊMICAS.2020, Brasil. Patente: Privilégio de Inovação. Número do registro: BR1320200042016, título: "COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA BASEADA EM COMPOSTOS 1,3,4-OXADIAZÓLICOS E SEU USO NA PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTOS PARA TRATAMENTO DE INFECÇÕES SISTÊMICAS" , Instituição de registro: INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Depósito PCT: 02/03/2020

Estas 2 patentes se referem a moléculas capazes de inibir o alvo-molecular – enzima Trr1 - de vários fungos patogênicos humanos, conforme será detalhado no relatório parcial em anexo. São patentes de moléculas *hits* que sofreram modificações em grupamentos químicos na sua estrutura e que se apresentaram com atividades antifúngicas melhoradas (*leads*), conforme era o foco principal proposto no projeto inicial.



Thank you!!!

[msueli@ucb.br](mailto:msueli@ucb.br)

[msueliunb@gmail.com](mailto:msueliunb@gmail.com)