



ELSEVIER

Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Comptes Rendus Biologies

www.sciencedirect.com



Pharmacologie, toxicologie/Pharmacology, toxicology

Étude de l'effet des thiosemicarbazones sur *Toxoplasma gondii*Study of the effect of thiosemicarbazones against *Toxoplasma gondii*

Marco Antônio G.B. Gomes^{a,*}, Gabriela M. Carreira^b, Daniela P.V. Souza^a,
Paulo Marcos R. Nogueira^a, Edésio J.T. de Melo^b, Edmilson J. Maria^a

^aLaboratório de Ciências Químicas, Universidade Estadual do Norte Fluminense, Avenue Alberto Lamego, 2000 Horto, CEP 28015620, Campos dos Goytacazes, RJ, Brésil

^bLaboratório de Biologia Celular, Universidade Estadual do Norte Fluminense, Avenue Alberto Lamego, 2000 Horto, CEP 28015620, Campos dos Goytacazes, RJ, Brésil

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 17 janvier 2013

Accepté après révision le 2 mars 2013

Disponible sur internet le 23 avril 2013

Mots clés :

Thiosemicarbazones

Antiparasitaires

Anti-*Toxoplasma gondii*

Toxoplasmose

Keywords:

Thiosemicarbazones

Anti-parasitic

Anti-*Toxoplasma gondii*

Toxoplasmose

R É S U M É

La toxoplasmose est une maladie négligée, avec une prévalence au niveau mondial estimée à un tiers de la population. Les recherches en chimie médicinale cherchent, depuis quelques années, à développer de nouveaux médicaments contre la toxoplasmose, car les traitements actuels provoquent des effets secondaires graves pour les patients. L'utilisation des thiosemicarbazones a été proposée, dans la littérature de ces dernières années, comme une alternative pour le traitement de plusieurs maladies, car elles présentent des activités antitumorales, antimalariales, antitrypanosomales, antibactériennes et antitoxoplasmiques, cette dernière constituant le cadre du présent travail, qui repose sur des analyses biologiques et des études concernant la réponse de *Toxoplasma gondii* aux thiosemicarbazones.

© 2013 Académie des sciences. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

A B S T R A C T

Toxoplasmosis is a neglected disease, with an estimated occurrence of one-third of the population worldwide. Research in medicinal chemistry has for some years been pursuing the development of new drugs against toxoplasmosis, because current treatments cause serious side effects in the patient. The use of thiosemicarbazones as an alternative option for the treatment of various diseases has been published in recent years, due to their, among others, anticancer, antimalarial, antitrypanosomal, antibacterial, and antitoxoplasmosis activities, the latter being the subject of this study, which is based upon biological analyses and tests of the response of *Toxoplasma gondii* in the presence of thiosemicarbazones.

© 2013 Académie des sciences. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

La toxoplasmose est une maladie causée par le protozoaire opportuniste *Toxoplasma gondii*. C'est une maladie d'une haute prévalence chez les personnes

immunodéprimées après l'apparition du sida et chez les enfants nouveaux-nés victimes d'infections transplacentaires [1,2]. Une estimation du nombre de personnes infectées dans le monde est difficile, parce que la toxoplasmose est une maladie asymptomatique [3], mais certaines études signalent une infection de 500 à 5000 nouveaux-nés par an aux États-Unis [4], tandis qu'une personne sur trois dans le monde est infectée par le protozoaire *T. gondii* [5].

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : mabgomes@uenf.br (Marco Antônio G.B. Gomes).

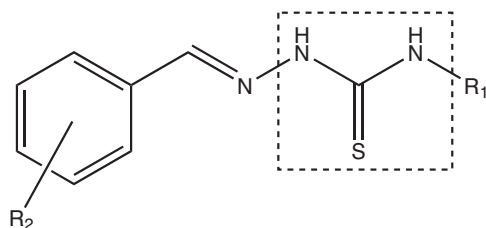


Fig. 1. Formule plane des thiosemicarbazones utilisées.

Le traitement actuel est basé sur l'utilisation de la pyriméthamine et de la sulfadiazine [6]. Cependant, il comporte quelques effets secondaires graves qui amènent les patients à l'abandonner [7]. Certaines classes de composés ont été testées au cours de ces dernières années contre *T. gondii* ; parmi elles, on trouve les semicarbazones, qui présentent plusieurs propriétés intéressantes, comme des activités antitumorales [8], antivirales [9], antifongiques [10], antibactériennes [11] antitrypanosomiales, [12] antimalariques [13]. Cette classe de composés est capable de lier des métaux lourds [8,14,15], en modifiant leur activité pharmacologique [16].

2. Méthode

Ce travail vise à faire une bibliographie des articles de la littérature rapportant des résultats d'évaluations de l'activité anti-*T. gondii* de thiosemicarbazones ayant une fonction arylhydrazone dans leur structure, et de réaliser une étude de la corrélation structure-activité (SAR) de ces

Tableau 1
Les substitutions sur les thiosemicarbazones synthétisées.

Auteur	Composés	R ₁	R ₂
Tenório et al. [17]	a	-H	3-NO ₂
	b	-H	4-NO ₂
	c	-CH ₃	2-NO ₂
	d	-CH ₃	3-NO ₂
	e	-CH ₃	4-NO ₂
	f	-CH ₂ CH ₃	2-NO ₂
	g	-CH ₂ CH ₃	3-NO ₂
	h	-CH ₂ CH ₃	4-NO ₂
	i	-C ₆ H ₅	2-NO ₂
	j	-C ₆ H ₅	3-NO ₂
Aquino et al. [18]	a'	-C ₆ H ₅	-
	b'	-C ₆ H ₅	4-Cl
	c'	-C ₆ H ₅	2,4-Cl
	d'	-C ₆ H ₅	3,4-Cl
	e'	-C ₆ H ₅	3-CH ₃
	f'	-C ₆ H ₅	2-F
	g'	-C ₆ H ₅	4-F
	h'	-C ₆ H ₅	3-OCH ₃ -4-OH
	i'	-C ₆ H ₅	4-(CH ₃) ₂ N
	j'	-C ₆ H ₅	3-Cl
	k'	-C ₆ H ₅	4-CH ₃
	l'	-C ₆ H ₅	3-OCH ₃
	m'	-C ₆ H ₅	4-OCH ₃
n'	-C ₆ H ₅	2,4-OCH ₃	
o'	-C ₆ H ₅	3,4,5-OCH ₃	
Gomes et al. [19]	a''	-C ₆ H ₅	2,6-OCH ₃ -4-OH
	b''	-C ₆ H ₅	2,3,4-OH
	c''	-C ₆ H ₅	2,4,5-OH

composés. Il s'agit des travaux de Tenorio et al. [17] (dix composés), d'Aquino et al. [18] (15 composés) et de Gomes et al. [19] (trois composés), soit au total 28 composés (Fig. 1 et Tableau 1).

Ces trois articles présentent leurs résultats sous forme de pourcentages d'infection (Tableau 2), paramètre qui nous servira de base pour comparer l'activité des composés. Les dosages biologiques des trois articles ont été faits par le même groupe de chercheurs, selon les mêmes procédures. Au départ, nous avons séparé la molécule en trois parties, comme le montre la Fig. 1. Nous notons que nous avons deux parties variables : la partie arylhydrazone R₂, sur laquelle ont été observées la plupart des substitutions, et la partie R₁, attachée à l'amine en position 1. La région qui ne varie pas est mise en évidence sur la Fig. 1.

Cette même équipe de recherche qui a fait les tests avait, avant de commencer à travailler avec les thiosemicarbazones, décrit l'effet intracellulaire de l'hydroxyurée sur *T. gondii* [20] ainsi que sur la multiplication intracellulaire de *T. gondii*, *Trypanosoma cruzi* et *Leishmania amazonensis* [21]. L'hydroxyurée est similaire à la partie de la thiosemicarbazone montrée sur la Fig. 1, mais une modification fondamentale réside dans le changement de l'atome O en S. Nous estimons que c'est cette partie de la molécule qui est responsable de l'activité de la thiosemicarbazone.

Cette estimation a été faite en vérifiant qu'une variation du substituant R₁ de la thiosemicarbazone ne modifiait pas l'activité des composés. Tenorio et al. [17] ont montré qu'en modifiant R₁, l'activité demeurait très similaire pour tous les composés.

Par conséquent, il semble que ce qui peut ou non potentialiser l'activité de telle ou telle des 28 thiosemicarbazones est la partie arylhydrazone. Pour davantage de clarté dans l'analyse de la structure, une modification du substituant qui n'est pas attaché dans la partie arylhydrazone (à savoir R₂) de a' à seulement mis en évidence une réduction du pourcentage d'infection pour des concentrations élevées, de 5,0 mM et 8,0 mM. Pour tous les autres substituants testés dans cet article, nous présentons des résultats pertinents à des concentrations plus élevées, à l'exception du composé j', pour lequel le groupement chlore est en position 3, qui a montré une réduction de l'infection d'environ 37,1 % à une concentration de 0,1 mM.

Gomes et al. [19] ont remplacé l'arylhyazone par des groupes diméthoxy hydroxy et trihydroxy, ont modifié la position du groupe phényle et altéré les liaisons C=S et C=O. Comme ce travail ne concerne que l'analyse des activités des thiosemicarbazones, on a observé que les trois composés sont cytotoxiques pour des concentrations intermédiaires, 0,5 mM et 1,0 mM, et que de bons résultats sont uniquement trouvés avec les faibles concentrations de l'ordre de 0,1 mM, mettant en évidence le composé a'', avec une réduction de 53,3 %, et le composé c'', avec une réduction de 46,1 % pour une concentration de 0,1 mM.

Toutefois, le résultat le plus important a été publié par Tenorio et al. [17]. Tous les composés nitrés substitués en positions ortho, méta et para, testés à une concentration de 1,0 mM, ont montré une réduction moyenne d'activité de 90 %, quelle que soit la position.

Tableau 2

Effet de tous les composés synthétisés sur des cultures de cellules Vero infectées par *Toxoplasma gondii*.

		Non traité (contrôle)	0,01	0,1	Traité 0,5	(mM) 1,0	2,0	5,0	8,0	20,0
Tenorio et al., 2005 [17]	a	76 ± 9	–	–	–	4 ± 2	–	–	–	–
	b	65 ± 12	–	–	–	5 ± 2	–	–	–	–
	c	81 ± 4	–	–	–	9 ± 5	–	–	–	–
	d	84 ± 3	–	–	–	9 ± 3	–	–	–	–
	e	89 ± 6	–	–	–	12 ± 4	–	–	–	–
	f	81 ± 4	–	–	–	8 ± 2	–	–	–	–
	g	76 ± 9	–	–	–	7 ± 3	–	–	–	–
	h	86 ± 4	–	–	–	17 ± 3	–	–	–	–
	i	84 ± 3	–	–	–	7 ± 3	–	–	–	–
	j	65 ± 15	–	–	–	7 ± 4	–	–	–	–
	Aquino et al., 2008 [18]	a'	83 ± 6	–	82 ± 4	–	–	78 ± 10	32 ± 9	14 ± 1
b'		78 ± 1	–	70 ± 5	–	–	35 ± 10	39 ± 7	21 ± 1	0
c'		61 ± 2	–	49 ± 14	–	–	33 ± 13	31 ± 5	12 ± 3	0
d'		59 ± 1	–	49 ± 7	–	–	38 ± 22	22 ± 6	5 ± 1	0
e'		57 ± 6	–	66 ± 10	–	–	40 ± 5	27 ± 10	23 ± 1	0
f'		93 ± 4	–	91 ± 3	–	–	28 ± 1	14 ± 1	30 ± 1	0
g'		56 ± 4	–	47 ± 13	–	–	35 ± 2	28 ± 10	20 ± 6	0
h'		80 ± 1	–	80 ± 11	–	–	20 ± 1	19 ± 1	3 ± 1	0
i'		74 ± 22	–	76 ± 31	–	–	36 ± 1	18 ± 6	13 ± 2	0
j'		70 ± 10	–	44 ± 2	–	–	61 ± 19	52 ± 12	24 ± 1	0
k'		61 ± 13	–	51 ± 18	–	–	37 ± 6	28 ± 18	3 ± 1	0
l'		64 ± 15	–	53 ± 17	–	–	35 ± 17	10 ± 3	6 ± 1	0
m'		70 ± 6	–	50 ± 4	–	–	29 ± 1	20 ± 7	12 ± 1	0
n'		83 ± 36	–	73 ± 19	–	–	41 ± 8	9 ± 4	4 ± 3	1
o'	81 ± 20	–	76 ± 10	–	–	72 ± 9	24 ± 16	23 ± 3	0	
Gomes et al., 2012 [19]	a''	75 ± 3	75 ± 4	35 ± 4	28 ± 1	0	–	–	–	–
	b''	65 ± 4	46 ± 2	37 ± 3	0	0	–	–	–	–
	c''	78 ± 3	59 ± 2	42 ± 2	0	0	–	–	–	–

3. Conclusion

Les thiosemicarbazones constituent une famille importante de molécules en chimie médicinale, car elles présentent une efficacité significative dans le traitement de plusieurs classes de maladies, et surtout de la toxoplasmose, alors les dérivés nitrés ont montré une diminution des infections de l'ordre de 90 % en 24 heures, comme indiqué dans les articles cités ci-dessus.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] K. Kim, L.M. Weiss, *Toxoplasma Gondii*: the model apicomplexan, *Int. J. Parasitol.* 34 (2004) 423–432.
- [2] G.M. Bhopale, Pathogenesis of toxoplasmosis, *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.* 26 (2003) 213–222.
- [3] Y.A. Kim, R.K. Rawal, J. Yoo, A. Sharon, A.K. Jha, C.K. Chu, R.H. Rais, O.N. Safarjalani, F.N.M. Naguib, M.H. Kouni, Structure-activity relationships of carbocyclic 6-benzylthioinosine analogues as subversive substrates of *Toxoplasma gondii* adenosine kinase, *Bioorg. Med. Chem.* 18 (2010) 3403–3412.
- [4] K.M. Boyer, E. Holfels, N. Roizen, C. Swisher, D. Mack, J. Remington, S. Withers, P. Meier, R. McLeod, Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in mothers of infants with congenital toxoplasmosis: implications for prenatal management and screening, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 192 (2005) 564–571.
- [5] C.P. Hencken, L. Jones-Brando, C. Bordon, R. Stohler, B.T. Mott, R. Yolken, G.H. Posner, L.E. Woodard, Thiazole, oxadiazoles and carboxamide derivatives of artemisinin are highly selective and potent inhibitors of *Toxoplasma gondii*, *J. Med. Chem.* 53 (2010) 3594–3601.
- [6] F. Kieffer, P. Thulliez, A. Brézin, R. Nobre, S. Romand, E. Yi-Gallimard, M. Voyer, J.F. Magny, Traitement de la toxoplasmose congénitale non sévère par sulfadiazine et pyriméthamine en continu pendant un an : à propos de 46 cas, *Arch. Pediatr.* 9 (2002) 7–13.
- [7] E. Petersen, Toxoplasmosis, *Sem. Fetal Neonat. Med.* 12 (2007) 214–223.
- [8] J. Chen, Y. Huang, G. Liu, Z. Afrasiabi, E. Sinn, S. Padhye, Y. Ma, The cytotoxicity and mechanisms of 1,2-naphthoquinone thiosemicarbazone and its metal derivatives against MCF-7 human breast cancer cells, *Toxicol Appl Pharmacol.* 197 (2004) 40–48.
- [9] A.J. Kesel, Broad-spectrum antiviral activity including human immunodeficiency and hepatitis C viruses mediated by a novel retinoid thiosemicarbazone derivative, *Eur. J. Med. Chem.* 45 (2011) 1656–1664.
- [10] Y. Qin, R. Xing, S. Liu, K. Li, X. Meng, R. Li, J. Cui, B. Li, P. Li, Novel thiosemicarbazone chitosan derivatives: preparation, characterization, and antifungal activity, *Carbohydr. Polym.* 87 (2012) 2664–2670.
- [11] G. Turan-Zitouni, Z.A. Kaplancikli, M.T. Yildiz, P. Chevallet, D. Kaya, Synthesis and in vitro antibacterial activity of new steroidal thiosemicarbazone derivatives, *Eur. J. Med. Chem.* 10 (2002) 607–613.
- [12] C. Rodrigues, A.A. Batista, J. Ellena, E.E. Castellano, D. Benítez, H. Cerecetto, M. González, L.R. Teixeira, H. Beraldo, Coordination of nitro-thiosemicarbazones to ruthenium(II) as a strategy for anti-trypanosomal activity improvement, *Eur. J. Med. Chem.* 45 (2010) 2847–2853.
- [13] R.B. Oliveira, E.M. Souza-Fagundes, R.P.P. Soares, A.A. Andrade, A.U. Krettl, L.C. Zani, Synthesis and antimalarial activity of semicarbazone and thiosemicarbazone derivatives, *Eur. J. Med. Chem.* 43 (2008) 1983–1988.
- [14] D.W. Hutchinson, Metal chelators as potential antiviral agents, *Antivir. Res.* 5 (1985) 193–205.
- [15] J.S. Casas, M.S. Garcia-Tasende, J. Sordo, Main group metal complexes of semicarbazones and thio-semicarbazones. A structural review, *Coord. Chem. Rev.* 209 (2000) 197–261.
- [16] C.N. Hancock, L.H. Stockwin, B. Han, R.D. Divelbiss, J.H. Jun, S.V. Malhotra, M.G. Hollingshead, D.L. Newton, A copper chelate of thiosemicarbazone NSC 689534 induces oxidative/ER stress and inhibits tumor growth in vitro and in vivo, *Free Radical Biol. Med.* 50 (2011) 110–121.

- [17] R.P. Tenório, C.S. Carvalho, C.S. Pessanha, J.G. Lima, A.R. Faria, A.J. Alves, E.J.T. Melo, A.J.S. Góes, Synthesis of thiosemicarbazone and 4-thiazolidinone derivatives and their in vitro anti-*Toxoplasma gondii* activity, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 15 (2005) 2575–2578.
- [18] T.M. Aquino, A.P. Liesen, R.E.A. Silva, V.T. Lima, C.S. Carvalho, A.R. Faria, J.M. Araújo, J.G. Lima, A.J. Alves, E.J.T. Melo, A.J.S. Góes, Synthesis, anti-*Toxoplasma gondii* and antimicrobial activities of benzaldehyde 4-phenyl-3-thiosemicarbazones and 2-[(phenylmethylene)hydrazono]-4-oxo-3-phenyl-5-thiazolidineacetic acids, *Bioorg. Med. Chem.* 16 (2008) 446–456.
- [19] M.A.G.B. Gomes, L.P. Carvalho, B.S. Souza, R.R. Oliveira, E.J.T. Melo, E.J. Maria, Evaluating anti-*Toxoplasma gondii* activity of new serie of phenylsemicarbazone and phenylthiosemicarbazones in vitro, *Med. Chem. Res.* (2012), <http://dx.doi.org/10.1007/s00044-012-0347-9>.
- [20] E.J.T. Melo, R.O. Mayerhoffer, W. Souza, Hydroxyurea inhibits intracellular *Toxoplasma gondii* multiplication, *FEMS Microbiol. Lett.* 185 (2000) 79–82.
- [21] E.J.T. Melo, H.J. Beiral, Effect of hydroxyurea on the intracellular multiplication of *Toxoplasma Gondii*. *Leishmania amazonensis* and *Trypanosoma cruzi*, *Brazilian J. Med. Biol. Res.* 36 (2003) 65–69.