



## ENSAIOS *IN VITRO* COM ORGANOFUORADOS PARA AVALIAÇÃO DE POTENCIAL ATIVIDADE LEISHMANICIDA

Bruno Enrique Baron Verdó; Danilo Ciccone Miguel; Karen Caroline Minori Vieira

O LEBIL, Laboratório de Estudos de Biologia da Infecção por *Leishmania*, encontrado no Instituto de Biologia da UNICAMP, trabalha com Leishmaniose, e neste projeto desenvolvemos testes *in vitro* com compostos organofluorados para avaliação de potencial atividade leishmanicida. O parasito *Leishmania* é um protozoário pertencente à família Trypanosomatidae, causando a leishmaniose, uma doença que se aproveita dos recursos de defesa do hospedeiro vertebrado e parasita macrófagos, células de defesa do sistema imune, para se multiplicar.

A doença apresenta duas manifestações clínicas principais: a forma cutânea e a forma visceral. A forma cutânea, também denominada tegumentar, é caracterizada por lesões com bordas elevadas na pele do paciente, no local da picada do vetor, geralmente em áreas expostas e no Brasil é causada majoritariamente pelas espécies *Leishmania amazonensis* e *Leishmania braziliensis*. Já a forma visceral, causada no Brasil pela espécie *Leishmania infantum*, pode desencadear diversos sintomas, dentre eles febre, anemia, fraqueza e até mesmo hepatoesplenomegalia, onde é característico o aumento do fígado e baço, podendo levar o paciente à morte.

Dados de 2018 mostram que cerca de 92 países apresentam-se endêmicos ou tiveram casos reportados de leishmaniose cutânea e leishmaniose visceral. A quimioterapia atual apresenta muitas dificuldades aos pacientes, sendo um tratamento doloroso, prolongado e altamente tóxico, trazendo diversos efeitos colaterais a quem se trata desta doença. Com isso, temos fármacos cada vez mais ineficazes e inacessíveis, mostrando a

necessidade da constante busca por alternativas que podem substituir e suprimir estas dificuldades.

Por isso, o presente projeto visa testar compostos organofluorados, que tem em sua composição cadeias carbônicas ligadas à flúor, para avaliar a capacidade de redução do parasito *Leishmania* em testes *in vitro*, procurando concentrações eficazes capazes de eliminar pelo menos 50% dos parasitos utilizados nos ensaios ( $EC_{50}$ ) com baixa citotoxicidade para células de linhagem de camundongos (fibroblastos L929 e macrófagos RAW) ( $CC_{50}$ ). A ideia do projeto vem de outros estudos encontrados na literatura que mostram bons resultados na atividade leishmanicida com compostos organofluorados.

Tabela 1 - Tabela com as  $EC_{50}$  e  $CC_{50}$  dos compostos testados *in vitro*. Na tabela, fica evidente que o composto 01 foi o mais eficiente para matar pelo menos 50% dos parasitos, porém, apresentou alta toxicidade para as células testadas, inviabilizando estudos futuros contra estes tipos celulares.

Compostos	<i>L. amazonensis</i>	<i>L. braziliensis</i>	<i>L. infantum</i>	L929	MØ RAW
01	20.23 $\mu$ M	17.38 $\mu$ M	27.28 $\mu$ M	24.15 $\mu$ M	44.13 $\mu$ M
02	71.48 $\mu$ M	48.73 $\mu$ M	> 100 $\mu$ M	41.64 $\mu$ M	86.16 $\mu$ M
03	57.32 $\mu$ M	45.36 $\mu$ M	67.11 $\mu$ M	42.10 $\mu$ M	78.52 $\mu$ M
04	96.37 $\mu$ M	46.88 $\mu$ M	64.73 $\mu$ M	68.68 $\mu$ M	> 100 $\mu$ M
05	48.53 $\mu$ M	38.38 $\mu$ M	59.82 $\mu$ M	60.06 $\mu$ M	88.85 $\mu$ M
06	> 100 $\mu$ M	> 100 $\mu$ M	> 100 $\mu$ M	65.61 $\mu$ M	75.03 $\mu$ M

Os resultados dos ensaios *in vitro* mostraram concentrações não tão eficazes para eliminar os parasitos em 5 dos 6 compostos testados . O composto 01, mesmo apresentando eficácia razoável (**Tabela 1**), que poderia ser mais explorado em estudos seguintes de infecção *in vitro* e teste em amastigotas intracelulares, mostrou alta citotoxicidade para as células testadas, inviabilizando estudos futuros que poderiam ser realizados e jogando luz sobre a necessidade da possível reavaliação dos compostos sintetizados, buscando

mudanças que possam tornar sua atividade leishmanicida mais eficaz, objetivando concentrações mais baixas, e diminuição da citotoxicidade para células hospedeiras, sejam de linhagem ou extraídas diretamente de modelos murinos. Apesar disto, estes resultados trazem informações de que compostos organofluorados possuem potencial para novos estudos e projetos no tratamento e combate à leishmaniose, principalmente no que diz respeito ao seu mecanismo de ação sobre o parasito e de que maneira eles são transportados para dentro do parasito.