

## **Avaliação da atividade leishmanicida de novos derivados de quinonas e sua ação na cadeia respiratória de *Leishmania infantum***

\*FAIÕES, V.S.<sup>1</sup>; CUNHA-JUNIOR, E.F.<sup>1</sup>; INACIO, J.D.F.<sup>1</sup>; FONSECA, M.S.<sup>1</sup>; ,  
ALMEIDA-AMARAL, E.E.<sup>1</sup>; VERCESI, A.E.<sup>2</sup>; TORRES-SANTOS, E.C.<sup>1</sup>

1. FIOCRUZ, RIO DE JANEIRO - RJ - BRASIL;

2. UNICAMP, SÃO PAULO - SP – BRASIL;

A leishmaniose constitui um grupo diverso de enfermidades que se encontra entre as mais negligenciadas e carece de tratamentos inovadores, seguros e eficazes. Tal relevância guiou nosso estudo a propor a validação dos complexos da cadeia respiratória de *Leishmania infantum* como um alvo farmacológico seletivo para o desenvolvimento de alternativas terapêuticas para leishmaniose. As quinonas presentes em praticamente todos os seres vivos, desempenhando funções essenciais, podem interferir causando estresse oxidativo ou inibição dos complexos respiratórios mitocondriais. Neste estudo, avaliamos diferentes naftoquinonas sintéticas em relação à sua capacidade de induzir seletivamente alterações mitocondriais em *L. infantum*. As naftoquinonas (LQBs) apresentaram boa atividade leishmanicida contra promastigotas e amastigotas axênicas. No entanto, de toda a série, a LQB-182 foi a mais ativa contra amastigotas intracelulares. Também demonstrou a capacidade de induzir aumento na produção de ROS e nós a selecionamos para prosseguirmos o estudo. Em seguida, avaliamos a atividade respiratória de parasitos intactos em oxígrafo. Parasitos incubados com LQB-182 na presença de antimicina A ou KCN apresentaram consumo de oxigênio significativamente maior em relação aos parasitos tratados apenas com inibidores, devido ao ciclo redox sofrido pela naftoquinona. A LQB-182 também inibiu significativamente os complexos respiratórios II-III e IV de promastigotas de *L. infantum* e a atividade da enzima antioxidante tripanotiona redutase (TR). Para estudar a seletividade desta substância, extraímos mitocôndrias de fígados murinos e avaliamos os complexos respiratórios. Nossos resultados sugerem que a LQB-182 pode estar inibindo o complexo respiratório III, em concentrações mais altas do que a IC<sub>50</sub> em *Leishmania*. A LQB-182 também induziu alteração no potencial de membrana mitocondrial ( $\Delta\Psi_m$ ) dos parasitos. Adicionalmente, a associação da LQB-182 com a miltefosina, o único tratamento oral para a leishmaniose, foi efetiva. Além disso, a LQB-182 mostrou um perfil favorável em relação à adesão de suas características químicas às propriedades da "Regra dos Cinco" de Lipinski e análise ADMET *in silico*. Assim, nossos resultados indicam que a LQB-182 tem atividade leishmanicida seletiva, por meio de um mecanismo que envolve a inibição da respiração parasitária e indução de estresse oxidativo, tornando-se uma boa candidata para estudos *in vivo*.

**Palavras chaves:** 1. *Leishmania infantum*. 2. Naftoquinonas. 3. Mitocôndria. 4. Metabolismo oxidativo. 5. Desenvolvimento de fármacos.

**Tema principal da pesquisa:** Desenvolvimento de fármacos para doenças negligenciadas.

**Autor que irá defender o projeto:** Viviane dos Santos Faiões.

**Telefone:** 99621-8714

**E-mail:** [vsfaioes@ioc.fiocruz.br](mailto:vsfaioes@ioc.fiocruz.br) ou [vivianefaioes@gmail.com](mailto:vivianefaioes@gmail.com)

**Entidade ou empresa:** Fundação Oswaldo Cruz.