

BIOCONJUGAÇÃO DE PEPTÍDEOS ANTIMICROBIANOS COM COMPOSTOS ORGANOMETÁLICOS COMO OPÇÃO TERAPÊUTICA PARA LEISHMANIOSE

Fernanda Vitória Araújo Silva², Natália Caroline Costa Coelho¹, Marcia Graminha¹, Eduardo Maffud Cilli².

¹ Departamento de Análises Clínicas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, UNESP.

² Departamento de Bioquímica e Química Orgânica, Instituto de Química, UNESP.

Introdução: A leishmaniose é uma das doenças tropicais negligenciadas que afetam muitas pessoas no mundo todo. Esta parasitose é causada por protozoários do gênero *Leishmania*, o qual possui um hospedeiro mamífero e um inseto vetor, denominado flebotômico. Neste, ocorre o desenvolvimento da forma promastigota, que ao injetar na derme do hospedeiro vertebrado, são rapidamente fagocitadas por macrófagos e diferenciam-se em amastigotas intracelulares. A apresentação clínica da doença depende da interação com o sistema imunológico e da espécie de protozoário. As principais formas clínicas da doença são: 1) a cutânea, no qual há o aparecimento de úlceras na pele e na região de mucosa, podendo ser causada pela espécie *Leishmania amazonensis*; 2) e a visceral, forma mais grave da doença, que pode ocasionar quadros de hepato e esplenomegalia, podendo levar os pacientes a óbitos, sendo provocada pela espécie *Leishmania infantum*. Os fármacos utilizados no tratamento da leishmaniose apresentam inúmeros efeitos colaterais no paciente, além de mecanismos de resistência e via de administração intravenosa, o que exige a busca por novos tratamentos mais efetivos, com menor efeito colateral e maior seletividade. Dessa forma, a bioconjugação de peptídeos de penetração celular com substâncias ativas, surgem como uma nova opção terapêutica, mais seletiva e menos tóxica para tratamento da Leishmaniose. **Objetivos:** Este projeto visa avançar na estratégia de bioconjugação do ferroceno com o peptídeo de penetração celular AIP-6, a fim de obter compostos mais seguros e eficazes no tratamento das leishmanioses. **Metodologia:** O peptídeo e bioconjugado com o ferroceno na forma de ácido carboxílico foram sintetizados pela Síntese de Peptídeo em Fase Sólida (SPFS), caracterizados e purificados por Cromatografia de Fase Reversa (CLAE) e caracterizados por espectrometria de massas. Os compostos puros foram analisados quanto à citotoxicidade em macrófagos peritoneais de murinos e atividade leishmanicida. **Resultados e Discussão:** O peptídeo de penetração celular AIP-6 foi obtido na forma livre e bioconjugado com o ferroceno em sua extremidade N-terminal. O AIP-6 com ferroceno acoplado à extremidade N-terminal, apresenta baixa toxicidade frente a macrófagos peritoneais ($CC_{50} = 775 \mu\text{mol L}^{-1}$) e alta atividade leishmanicida frente a *L. amazonensis*; $IC_{50} = 1.9 \mu\text{mol L}^{-1}$ frente a forma promastigota e $1.25 \mu\text{mol L}^{-1}$ frente a forma amastigota; com $IS = 620$. O peptídeo AIP-6 não mostrou toxicidade e nem atividade contra a forma amastigota. A Anfotericina B (fármaco padrão ouro) apresentou $IC_{50} = 3.3 \mu\text{mol L}^{-1}$ e de $0,24 \mu\text{mol L}^{-1}$ ($IS = 100$) para as formas promastigota e amastigota, respectivamente, o que indica a alta atividade do bioconjugado. **Conclusão:** O bioconjugado obtido apresenta alta atividade leishmanicida e alta seletividade, se comparado a droga controle Anfotericina B. Estudos futuros são necessários para análise do mecanismo de ação destas moléculas.

Palavras-chave: Bioconjugação, Leishmaniose, Ferroceno

Apoio financeiro: Processo nº 2024/14185-7, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP)