

## RESUMO - CIÊNCIAS BIOLÓGICAS - BIOQUÍMICA

### **EFEITO DA PEREXILINA NA VIABILIDADE E TOXICIDADE DE LEISHMANIA INFANTUM**

*Giuliana De Souza Cavaleiro Vieira (gcavaleiro02@gmail.com)*

*Bárbara De Souza Cardoso (barb.cardoso18@gmail.com)*

*Daniela Cosentino Gomes (cosentino@ufrj.br)*

Estima-se que a leishmaniose visceral (LV), também conhecida como kala-azar, afeta anualmente entre 50-90 mil pessoas no mundo. A maior parte dos casos ocorre no Brasil, Índia e o leste Africano, e tem como principal agente etiológico o protozoário *Leishmania infantum* (1). Atualmente, não existem vacinas destinadas à prevenção da LV; e há apenas quatro medicamentos licenciados (anfotericina B, antimoniais, miltefosina e paromomicina), cuja alta toxicidade causa efeitos colaterais adversos, evidenciando a necessidade da busca de novos fármacos para o tratamento (2) da doença. A Perexilina, antianginal profilático desenvolvido na década de 1960, é um medicamento capaz de inibir as enzimas carnitina palmoiltransferase 1 e 2 (CPT-1 e CPT-2), vitais para o metabolismo de ácidos graxos na mitocôndria (3). Tal inibição afeta diretamente o metabolismo energético, passando a oxidar preferencialmente carboidratos. Como resultado, ocorre um desequilíbrio na função mitocondrial, prejudicando inúmeros processos celulares. A disfunção mitocondrial, portanto, pode levar à inibição ou ao desacoplamento da fosforilação oxidativa e à perda do Potencial de Membrana Mitocondrial, resultando no aumento de produção de Espécies Reativas de Oxigênio (ROS) e em mudanças nas vias de sinalização celular, podendo levar à morte celular

dos protozoários. O objetivo desta pesquisa é testar a Perexilina como possível fármaco alternativo a ser utilizado como recurso medicinal no tratamento da LV e seu efeito no metabolismo energético de *L. infantum*. Para isso, ensaios de viabilidade celular, utilizando a técnica da resazurina, foram realizados com células promastigotas de *L. infantum* na presença de concentrações crescentes (4, 40, 80, 120, 160, 200, 400, 800 e 1200  $\mu\text{M}$ ) de perexilina. O veículo Dimetilsulfóxido (DMSO) 1% foi utilizado como controle negativo e a Anfotericina B 1  $\mu\text{M}$  como controle positivo. As leituras de fluorescência foram realizadas em placas de 96 poços, utilizando o fluorímetro Hidex - Chamaleon, nos comprimentos de onda de 534/590 nm (excitação/emissão), 4h após a adição de resazurina 0,02%. Para avaliar o efeito da Perexilina no crescimento dos protozoários, foram realizadas curvas de crescimento na presença de diferentes concentrações (1, 5 e 10  $\mu\text{M}$ ) do fármaco. Nesse experimento, as células foram contadas em câmara de Neubauer a cada 24h, durante sete dias. Os resultados apontam um claro efeito antileishmanicida da Perexilina, observando-se um aumento da toxicidade de forma dose dependente, proporcionais ao aumento da concentração do fármaco nas diferentes replicatas do experimento. No crescimento celular, a Perexilina apresentou efeito inibitório significativo, sendo mais evidente no terceiro dia do tratamento, com inibição do crescimento de 55% e 76%, na presença de 5  $\mu\text{M}$  e 10  $\mu\text{M}$ , respectivamente. Coletivamente, esses resultados indicam possíveis efeitos tóxicos no metabolismo das células, com consequente comprometimento da proliferação das formas promastigotas do parasito. Os próximos passos da pesquisa consistem em avaliar a geração de ROS vinculadas à presença do fármaco. Mais estudos são necessários para investigar o mecanismo de ação da Perexilina e seu possível uso no tratamento de LV.

1. Referência 1. Leishmaniasis. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>>. Acesso em: 27 ago. 2024;
2. Referência 2. BIGOT, Sophia et al. Thiophene derivatives activity against the protozoan parasite *Leishmania infantum*. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance*, [S. l.], p. 13-20, 25 nov. 2022;
3. Referência 3. DHAKAL, Bimala et al. Perhexiline: Old Drug, New Tricks? A Summary of Its Anti-Cancer Effects. *Molecules*, [S. l.], p. 3624, 21 abr. 2023;

Palavras-chave: espécies reativas de oxigênio (ros); leishmaniose; reposicionamento de fármacos.