

PAPEL DOS INIBIDORES DE NADPH-OXIDASE GKT137831 (SETANAXIB) E GKT136901 NA PROLIFERAÇÃO DE LEISHMANIA AMAZONENSIS

IX Reunião Anual de Iniciação Científica da UFRJ (RAIC 2021/2022) e III Reunião Anual de Iniciação em Desenvolvimento Tecnológico e Inovação (RAIDTec 2021/2022) - UFRJ, 0ª edição, de 15/05/2023 a 19/05/2023
ISBN dos Anais: 978-65-5465-041-0

NERY; Arthur Homem¹, CAMPOS; Thais Ferreira², TONI; Douglas Machado³, COSENTINO-GOMES; Daniela⁴

RESUMO

Parasitos do gênero *Leishmania* são os agentes etiológicos da leishmaniose, os quais são transmitidos pela picada do inseto vetor flebotomíneo dos gêneros *Phlebotomus sp.* (África, Ásia e Europa) ou *Lutzomyia sp.* (América Central e do Sul). A *Leishmania amazonensis* ocorre em várias partes do Brasil e é o protozoário agente etiológico da leishmaniose cutânea. Os flebotomíneos infectados apresentam as formas promastigotas do parasito, que são inoculadas no hospedeiro vertebrado durante seu repasto sanguíneo. Os promastigotas são fagocitados pelos macrófagos, diferenciando-se então em formas amastigotas e começam a se multiplicar por divisão binária dentro dos macrófagos, podendo se espalhar rapidamente pelo organismo do hospedeiro. Recentemente, nosso grupo mostrou que o heme, nutriente essencial que a *Leishmania* necessita adquirir do hospedeiro, ativa uma enzima ferro redutase (LFR1) que passa a ter uma atividade NADPH-oxidase (NOX) com alta produção de peróxido de hidrogênio (H₂O₂), com importância crucial na diferenciação do parasito para as formas amastigotas. As enzimas NOX estão envolvidas em diversas patologias como câncer, doenças cardíacas e neurodegenerativas. Por isso, há uma intensa busca por fármacos que inibam a atividade dessas moléculas. Alguns desses inibidores encontram-se comercialmente disponíveis, como por exemplo, o GKT137831 (Setanaxib), e o GKT136901. Nesse contexto, o objetivo desse trabalho é investigar o efeito desses inibidores de NOX em ambas as atividades da LFR1 de *L. amazonensis* e verificar o efeito dessas drogas na proliferação e diferenciação desses parasitos. Resultados preliminares, utilizando o teste de citotoxicidade por MTT, mostram que nenhum dos compostos foi capaz de causar um efeito citotóxico em *L. amazonensis* após 24h de tratamento. No entanto, ambos foram capazes de inibir a atividade NOX de forma dose dependente. Estes ensaios foram realizados empregando-se o método do Amplex-Red. É possível que a inibição da NOX pelo GKT137831 e GKT136901 esteja envolvida na diferenciação do parasito para as formas amastigotas, e não na citotoxicidade das formas promastigotas. Não descartamos também a possível toxicidade para as formas amastigotas. Estas e outras investigações encontram-se em curso no nosso laboratório. (Código no SIGAA: PVC1702-2020)

PALAVRAS-CHAVE: Leishmaniose, Peróxido de Hidrogênio, NOX, Espécies Reativas de Oxigênio

¹ Departamento de Bioquímica, Instituto de Química, UFRJ, Seropédica, RJ – Brasil, arthurhner@gmail.com

² Departamento de Bioquímica, Instituto de Química, UFRJ, Seropédica, RJ – Brasil, Thaiscampos2801@gmail.com

³ Departamento de Bioquímica, Instituto de Química, UFRJ, Seropédica, RJ – Brasil, douglaston19@gmail.com

⁴ Departamento de Bioquímica, Instituto de Química, UFRJ, Seropédica, RJ – Brasil, cosentino@ufrj.br