

Avaliação de derivados triazólicos da vanilina incorporados em micelas poliméricas como candidatos terapêuticos contra infecção causada por espécies de *Leishmania amazonensis*

Samira S. Santiago (PG)*¹ Róbson R. Teixeira (PQ)¹, Bianca F. Moizés (PG)¹, Camila S. de Freitas (PQ)², Eduardo A. F. Coelho (PQ)², Adilson V. Costa (PQ)³, Fabrício M. de Oliveira (PQ)⁴

¹Universidade Federal de Viçosa, Departamento de química, Viçosa; ²Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte; ³Universidade Federal do Espírito Santo, Departamento de Química e Física, Alegre, Espírito Santo; ⁴Instituto Federal de Minas Gerais (IFMG), Campus Ouro Branco, Ouro Branco.

*e-mail: samira.s.santiago@gmail.com

RESUMO

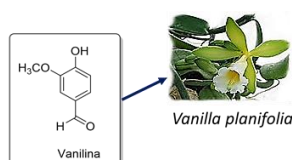
O tratamento contra as leishmanioses enfrenta desafios significativos, principalmente devido à toxicidade dos medicamentos, ao custo elevado e ao aparecimento de cepas resistentes, o que impulsiona a busca por novas opções terapêuticas. Neste contexto, este trabalho teve como objetivo continuar a investigação da atividade leishmanicida de dois derivados triazólicos da vanilina, designados como **3s** e **3t**, anteriormente relatados na literatura por sua eficácia contra diferentes espécies de *Leishmania*. Os compostos foram avaliados puros e incorporados em micelas poliméricas no tratamento de camundongos infectados com *L. amazonensis*. As formulações micelares **3s/Mic** e **3t/Mic** mostraram eficácia contra a infecção por *L. amazonensis*, com redução do tamanho das lesões, diminuição da carga parasitária e indução de uma forte resposta imune Th1, além de melhores avaliações pré-clínicas em comparação aos grupos controle, reforçando seu potencial como candidatos terapêuticos.

Palavras-chave: vanilina, *Leishmania Amazonensis*, derivados triazólicos, atividade leishmanicida

Introdução

As leishmanioses são um conjunto de doenças infecciosas causadas por protozoários do gênero *Leishmania*, com duas formas principais: a visceral, mais grave, e a tegumentar, que inclui as formas cutânea, mucocutânea e cutânea difusa (1). O tratamento padrão utiliza antimonial pentavalentes, porém estes, assim como outros medicamentos como anfotericina B, pentamidina e paramomicina, apresentam alta toxicidade e efeitos adversos, além de alto custo e risco de desenvolvimento de resistência dos parasitos. Diante disso, há a necessidade de desenvolver novas terapias, sendo importante a abordagem de utilização de produtos naturais como moléculas modelo para a obtenção de novas alternativas terapêuticas (2).

Um exemplo de composto natural muito utilizado no desenvolvimento de compostos bioativos é a vanilina (Figura 1), extraída, por exemplo da orquídea *Vanilla planifolia*. Este composto é responsável pelo aroma de baunilha, sendo assim, muito utilizada na indústria alimentícia e de cosméticos (3).



A vanilina também possui diversas bioatividades, incluindo atividades anticâncer, antibacteriana, antidiabética e antileishmanial. Em razão dessas propriedades e de sua estrutura funcionalizada, a vanilina tem sido amplamente utilizada como molécula precursora na síntese de novos derivados bioativos. Dentre esses, destacam-se os compostos que incorporam a funcionalidade 1,2,3-triazol (4).

Os compostos contendo o anel 1,2,3-triazol, também denominados triazólicos, são de origem sintética e caracterizam-se por um núcleo aromático heterocíclico composto por três átomos de nitrogênio. Esses compostos são geralmente obtidos por meio da reação “click” (Figura 2) entre uma azida orgânica e um alquino terminal (5). Além disso, os triazóis têm se destacado por exibirem uma ampla gama de bioatividades, incluindo propriedades citotóxica, antibacteriana, antiviral e antileishmanial (6).

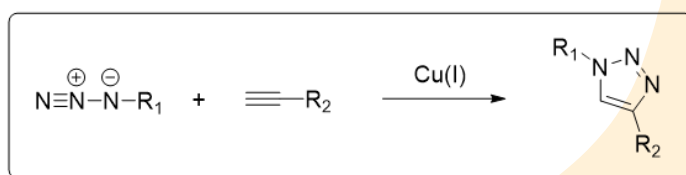


Figura 2- Esquema da reação Click.

Figura 1- Estrutura da vanilina e uma de suas fontes naturais.



Experimental

Compostos 3s e 3t em micelas poloxamer 407: Impacto no parasitismo, citocinas e toxicidade em camundongos BALB/c infectados com *L. amazonensis*

Para avaliar a atividade leishmanicida dos compostos **3s** e **3t** *in vivo*, camundongos fêmeas BALB/c foram infectados com *L. amazonensis* e divididos em oito grupos experimentais, incluindo controles negativos (sem tratamento) e positivos (tratados com anfotericina B e sua formulação lipossomal, Ambisome). Outros grupos receberam os compostos **3s** ou **3t**, puros ou incorporados em micelas. A evolução das lesões foi acompanhada durante e após o tratamento. Os animais foram analisados em dois momentos: um dia e 30 dias após o fim do tratamento, por meio da coleta de sangue e órgãos para análises bioquímicas, imunológicas e parasitológicas. Dentre essas análises foram realizadas: avaliação da produção de citocinas; citometria de fluxo para avaliar células T polifuncionais produtoras de citocinas; avaliação da produção de anticorpos; marcadores de toxicidade avaliados em amostras de soros de animais; carga parasitária estimada pela técnica de diluição limitante e reação em cadeia da polimerase quantitativa para estimar o parasitismo esplênico.

Resultados e Discussão

Em estudos anteriores, dois derivados sintéticos da vanilina **3s** e **3t** (Figura 3) mostraram as melhores atividades contra formas amastigotas e promastigotas de diferentes espécies de *Leishmania*. e apresentaram melhor seletividade que a anfotericina B. Além disso, com relação aos testes realizados *in vivo* contra a espécie *L. infantum* os compostos **3s** e **3t** incorporados em micelas poloxamer 407 reduziram a carga parasitária em macrófagos infectados e estimularam uma resposta imune do tipo Th1, com alta produção de IL-12 e baixa de IL-10.

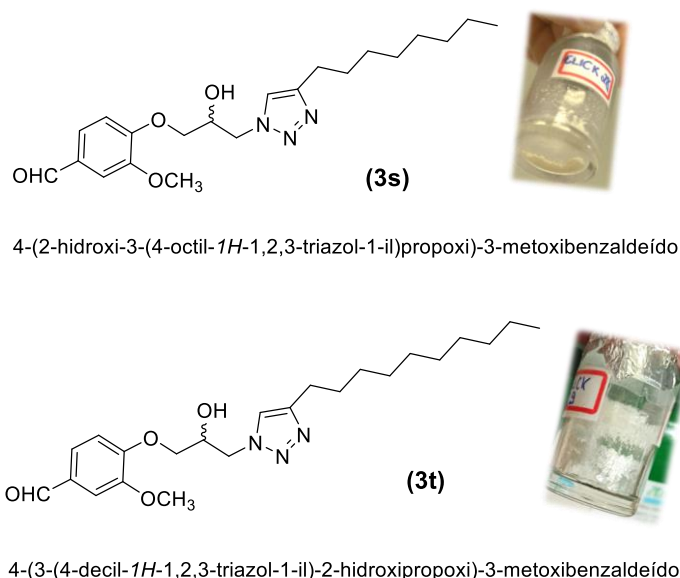


Figura 3- Estruturas dos derivados triazólicos **3s** e **3t**.

Dando continuidade aos estudos anteriores, este trabalho avaliou a atividade antileishmanial *in vivo* dos compostos sintéticos **3s** e **3t** puros ou incorporados em micelas poloxamer 407. Como resultado desta avaliação, observou-se que **3s/Mic** e **3t/Mic** foram os mais eficazes, promovendo redução significativa do tamanho das lesões, da carga parasitária em órgãos como fígado, baço e linfonodos, e induzindo uma forte resposta imune do tipo Th1, com aumento de citocinas como IFN- γ , IL-2, IL-12 e TNF- α . Além disso, esses tratamentos apresentaram menor toxicidade hepática e renal quando comparados à anfotericina B, com níveis de ureia, creatinina, AST e ALT semelhantes aos de animais saudáveis. Os resultados indicam que a incorporação em micelas potencializou a ação dos compostos, favorecendo sua liberação e retenção no organismo.

Conclusões

Os resultados obtidos neste estudo indicam uma eficácia promissora dos tratamentos com **3s/Mic** e **3t/Mic** no combate à leishmaniose causada pela espécie *Leishmania amazonensis*. Observou-se uma redução significativa tanto na carga parasitária quanto no tamanho das lesões nos animais tratados, acompanhada por uma resposta imune específica antileishmanial do tipo Th1. Esses achados demonstram não apenas a atividade terapêutica dos compostos, mas também sugerem um possível mecanismo imunomodulador envolvido. Dessa forma, os dados apresentados configuram uma prova de conceito sólida para o uso de **3s/Mic** e **3t/Mic** como potenciais candidatos a fármacos no tratamento da leishmaniose tegumentar.

Agradecimentos

Agradecemos à FAPEMIG e à Capes pelo apoio financeiro e ao departamento de química da UFV.

Referências

- 1- M. C. De Moraes; G. A. Medeiros; F. S. Almeida; J. C. Rocha; C. Y. Perez; T. S. L. Keesen; D. P. De Sousa, *Molecules*. **2023**, *28*, 1–17.
- 2- A. S. Santiago; S. S. R. Pita; E. T. Guimarães, *Research, Society and Development*. **2021**, *10*, 1-11.
- 3- W. Silva; A. Silva; A. Kubiack; F. Dordet; L. Raupp; V. Oliveira, *Estrabão*. **2023**, *4*, 112–124.
- 4- S. S. Arya; J. E. Rookes; D. M. Cahill; S. K. Lenka, *Advances in Traditional Medicine*. **2021**, *21*, 415–431.
- 5- M. M. Matin; P. Matin; Md. R. Rahman; H. T. Ben; F. A. Almalki; S. Mahmud; M. M. Ghoneim; M. Alruwally; S. Alshehri, *Frontiers in Molecular Biosciences*. **2022**, *9*, 1–8.
- 6- M. J. Vaishnani; S. Bijani; M. Rahamathulla; L. Baldaniya; V. Jain; K. Y. Thajudeen; M. M. Ahmed; S. A. Farhana; I. Pasha, *Green Chemistry Letters and Reviews*. **2024**, *17*, 1-30.