

AVALIAÇÃO DO POTENCIAL LEISHMANICIDA DE PEPTÍDEOS
SINTÉTICOS DERIVADOS DO PEPTÍDEO ANTIMICROBIANO
OCELATINA K-1 DA RÃ *Leptodactylus knudseni*

CARVALHO, Jhonny Romano Carvalho de^{1,2,3}; MONTEIRO, José Roniele do Nascimento¹; FIALHO, Saara Neri^{2,4}; ALMEIDA, Marcinete Latorre^{2,3}; SANTOS, Ana Paula Azevedo dos^{1,2,3}; ROSSI, Norton Rubens Diunior Lucas Pejara^{2,5}; TELES, Carolina Bioni Garcia^{2,3,4,5}; CALDERON, Leonardo de Azevedo^{1,3,4,5}

¹Centro de Estudo de Biomoléculas Aplicadas a Saúde – CEBio- Fiocruz Rondônia

²Plataforma de Bioensaios em Malária e Leishmaniose-Fiocruz Rondônia

³Programa de pós-graduação em Biologia Experimental- Fundação Universidade Federal de Rondônia- UNIR

⁴Rede de Biodiversidade e Biotecnologia da Amazônia Legal – Bionorte

⁵Instituto Nacional de Epidemiologia da Amazônia Ocidental – EpiAmO

Email: jhonnydecarvalho@outlook.com

A leishmaniose é uma doença que acomete milhões de pessoas anualmente no Brasil e no mundo, por exemplo, em média são reportados cerca de 700.000 a 1 milhão de novos casos por ano, sendo que a taxa de óbitos também é elevada, com aproximadamente 25 mil mortes por ano. A grande maioria dos óbitos é em decorrência da infecção ocasionada pela espécie *Leishmania (L.) infantum*, responsável pela leishmaniose visceral, que é a forma mais grave da doença podendo levar a morte cerca de 95% dos pacientes acometidos que não realizam o tratamento. Os medicamentos para o tratamento são efetivos, no entanto, relata-se vários efeitos colaterais e contraindicações, além de aumento crescente da resistência. Pesquisas estão voltadas para o descobrimento de novos compostos que possam ser úteis contra essa enfermidade. Os peptídeos antimicrobianos (AMPs) surgem como uma fonte promissora para este fim. Com objetivo de avaliar a atividade biológica dos AMPs, quatro peptídeos sintéticos PEP-1, PEP-2, PEP-3 e PEP-4, foram desenhados a partir do peptídeo antimicrobiano ocelatina K-1 extraído da rã *Leptodactylus knudseni*. Para potencializar a atividade dos peptídeos, foram adicionados resíduos de aminoácidos positivos nos mesmos em pontos estratégicos, aumentando gradativamente a carga destes peptídeos. Estes foram investigados contra *L. (L.) infantum* e a concentração inibitória de 50% (IC₅₀) das formas promastigotas foi determinada através da fluorescência por resazurina. Também foram determinadas as concentrações citotóxicas (CC₅₀) de todos os peptídeos contra a célula THP-1 através da técnica de MTT. Os peptídeos apresentam cargas distintas de ~5, ~6, ~6 e ~7 para PEP-1, PEP-2, PEP-3 e PEP-4, respectivamente. Os resultados obtidos neste trabalho, estão de acordo com os dados da literatura, em vista que, apontam que a carga é um dos parâmetros químicos mais importante para a ação dos peptídeos, uma vez que, o PEP-4, detentor da maior carga, foi o que apresentou melhor resultado contra *L. infantum* (IC₅₀ 17,4

μM), enquanto os demais peptídeos de carga mais baixa, apresentaram menores valores de IC_{50} contra esse parasito, apresentando valores de ~ 100 , ~ 50 e ~ 50 μM para PEP-1, PEP-2 e PEP-3, respectivamente. No entanto, também foi possível observar que a carga não só potencializou a atividade dos peptídeos contra *Leishmania*, como também, aumentou a citotoxicidade dos mesmos frente a célula hospedeira. Assim, foi observada a relação entre o aumento de carga com o aumento da citotoxicidade, dessa forma, o PEP-4 foi o mais citotóxico (CC_{50} 22,2 μM), enquanto os outros peptídeos, de carga mais baixa apresentaram valores de CC_{50} em concentrações maiores, ~ 70 , ~ 90 e ~ 70 μM para PEP-1, PEP-2 e PEP-3, respectivamente. Estes resultados sugerem que, o aumento da carga potencializou atividade dos peptídeos contra o parasito *L. infantum*, contudo, a carga mais elevada gerou o aumento da citotoxicidade contra a célula THP-1. No entanto, foi possível observar que algumas modificações estruturais foram capazes de diminuir a citotoxicidade contra células hospedeiras, como foi observado no PEP-2. Portanto, estratégias na elaboração dos peptídeos que unificam as substituições que potencializam a atividade e que diminuem a citotoxicidade, podem render moléculas eficazes contra estes parasitos, destacando estas moléculas como, substâncias promissoras para a exploração destas contra os protozoários causadores da leishmaniose. Desta forma, posteriormente pretende-se desenhar novos peptídeos, com base nos conhecimentos obtidos a partir deste trabalho, bem como, realizar outros experimentos que possam auxiliar na descoberta do mecanismo de ação destes peptídeos antiparasitários.

Palavras-chave: Peptídeos antimicrobianos, Ocelatinas, *Leptodactylus knudseni*, *L. infantum*.

Apoio: Fundação Oswaldo Cruz Rondônia, Instituto Nacional de Epidemiologia da Amazônia Ocidental, Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPQ, Fundação Universidade Federal de Rondônia-UNIR, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Rondônia – FAPERÓ.