

Investigação leishmanicida de compostos flavonoides derivados da *Solanum paludosum*

Amanda E. da Silva^{1*}, Morgana V. de Araújo¹, Aline C. Queiroz¹, Luiz A. P. L. de Oliveira¹, Natália S. M. Ramos², Giani M. Cavalcante², Celso de A. Camara², Tania M. S. da Silva², Magna S. Alexandre-Moreira¹.

1. Laboratório de Farmacologia e Imunidade, Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal de Alagoas. Maceió – Alagoas. *amanda.e.ufal@gmail.com

2. Laboratório de Bioprospeção Fitoquímica, Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife - Pernambuco.

Palavras Chave: *Flavonoides*, *Atividade leishmanicida*, *Leishmaniose*.

Introdução

A leishmaniose afeta mais de 12 milhões de indivíduos em 98 países, com 310 milhões de pessoas em risco de contaminação. Apesar destas considerações, os fármacos disponíveis para o seu tratamento são em número limitado e apresentam diversos efeitos adversos. Portanto, o desenvolvimento de novos fármacos é urgente e necessário. Nesse contexto, o presente trabalho tem como objetivo avaliar a atividade leishmanicida dos compostos flavonoides derivados da *Solanum paludosum*.

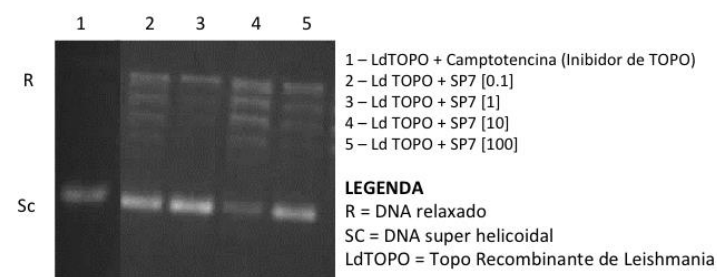
Resultados e Discussão

Para tanto, foi avaliada a citotoxicidade dos compostos pelo ensaio de MTT (brometo de 3-[4,5-dimetil-tiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazólio), onde foi observado que os flavonoides não apresentaram efeito tóxico até a concentração de 100 μM quando comparado ao controle DMSO 0,1%.

Os flavonoides SP01, SP03, SP06 e SP07 apresentaram efeito leishmanicida significativo para formas promastigotas de *Leishmania amazonensis*, já no ensaio leishmanicida contra formas intracelulares todos os flavonoides testados apresentaram atividade estatisticamente significativa contra o parasito.

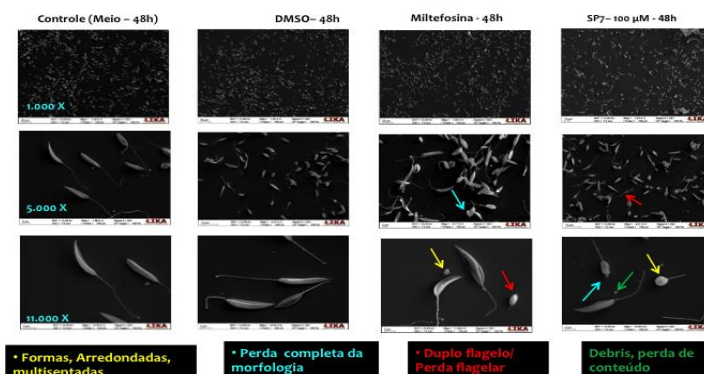
Foi realizado ainda o ensaio de inibição de topoisomerase, onde foi evidenciado que o flavonoide SP07 é capaz de inibir a topoisomerase de leishmania (Figura 1).

Figura 1. Efeito do SP07 e camptotecina (inibidor de topoisomerase) sobre a atividade de LdTOPOIB.



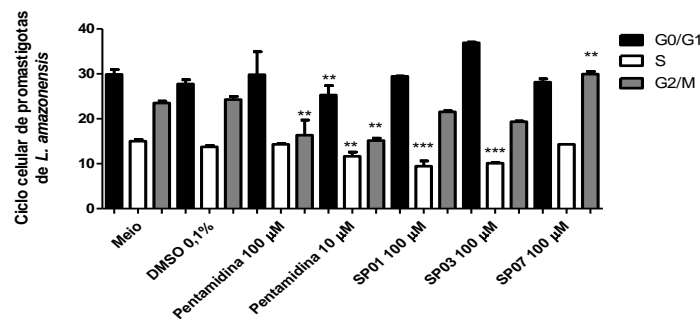
Com a finalidade de observar mudanças morfológicas ultraestruturais, o ensaio de microscopia eletrônica de varredura foi realizado. Neste, foi demonstrado que o fármaco miltefosina e o flavonoide SP07 induziram debris, perda da morfologia da membrana e perda fragelar, um indicativo de efeito leishmanicida, sendo necessário investigar o mecanismo pelo qual ocorre esse efeito (Figura 2).

Figura 2. Fotografia da microscopia eletrônica de varredura de promastigotas de *L. chagasi*, após 48h de tratamento com SP07 e Miltefosina.



Para isto, realizou-se o ensaio de ciclo celular, onde os flavonoides SP01, SP03 e SP07 foram capazes de induzir mudanças no ciclo celular de promastigotas de *L. amazonensis* após 48h de tratamento (Figura 3).

Figura 4. Efeito da Pentamidina, SP01, SP03 e SP07 no ciclo celular de promastigotas de *L. amazonensis* após 48h de tratamento.



No ensaio de morte celular via indução de apoptose, os flavonoides SP03, SP06 e SP07 induziram morte celular via indução de apoptose em promastigotas de *L. amazonensis* após 48h de incubação. Além disso, foi verificado que a apoptose desencadeada pelo tratamento com SP01, SP03 e SP07 não é dependente da ativação de caspases. O tratamento com SP03 em 100 μM durante 48 h alterou a razão de indução de autofagia de promastigotas. No ensaio *in vivo* com *L. amazonensis* os flavonoides SP01 e SP03 foram capazes de reduzir a carga parasitária da orelha do animal.

Conclusões

Os resultados obtidos sugerem que os flavonoides derivados da *S. paludosum* podem se tornar moléculas líderes para o planejamento de novos protótipos a fármacos leishmanicidas.

Agradecimentos

CNPq, FAPEAL, INCT-INOFAR.

CEUCA (2/2013)