

Desenvolvimento e otimização de um sistema de nanopartículas contendo quitosana e condroitina para a melhoria do tratamento das leishmanioses.

Ana Maria Ravena Severino Carvalho<sup>1</sup>, Tatiana Gomes Ribeiro<sup>2</sup>, Miguel Angel Chávez-Fumagalli<sup>3</sup>, Mariana Costa Duarte<sup>1</sup>, Daniela Pagliara Lage<sup>3</sup>, Lourena Emanuele Costa<sup>3</sup>, Vivian Tamiatti Martins<sup>4</sup>, Carlos Alberto Pereira Tavares<sup>4</sup>, Rachel Oliveira Castilho<sup>2</sup>, André Augusto Gomes Faraco<sup>2</sup>, Eduardo Antonio Ferraz Coelho<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Patologia Clínica, COLTEC, UFMG. <sup>2</sup>Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia, UFMG. <sup>2</sup>Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical, Faculdade de Medicina, UFMG. <sup>3</sup>Departamento de Bioquímica e Imunologia, ICB, UFMG.

As leishmanioses são consideradas doenças negligenciadas com uma elevada incidência mundial. O tratamento atual da doença é baseado no uso dos antimoniais pentavalentes, dentre os quais se destacam o Pentostam<sup>®</sup> e Glucantime<sup>®</sup>, entretanto, os mesmos causam graves efeitos colaterais nos pacientes. A anfotericina B (AmpB) é considerada um fármaco de segunda escolha e ativo contra *Leishmania*, mas sua utilização é dificultada devido à elevada toxicidade observada nos pacientes. Este estudo teve como objetivo geral desenvolver uma nova formulação farmacêutica baseada em um sistema de *delivery* de drogas (no caso, da AmpB), contendo nanopartículas de quitosana e sulfato de condroitina, de modo a permitir uma liberação lenta e gradual do fármaco, e eventualmente causar menos efeitos colaterais nos pacientes. O composto foi avaliado em camundongos BALB/c contra a infecção por *Leishmania amazonensis*. Foi realizado um estudo *in vivo* de biodistribuição do sistema, incluindo avaliações bioquímicas e toxicológicas. As nanopartículas foram radiomarcadas com tecnécio-<sup>99m</sup> e injetadas nos animais. O sistema de nanopartículas apresentou uma biodistribuição similar no fígado, baço e rins dos animais e não causou toxicidade nos mesmos, enquanto que a AmpB em sua forma livre induziu a alterações bioquímicas, representadas por lesão hepática e renal. Os camundongos infectados com *L. amazonensis* foram tratados com as nanopartículas ou com AmpB livre e, em seguida, análises parasitológicas e imunológicas foram realizadas. O grupo NQC-AmpB, em comparação com os grupos de controle, apresentou reduções significativas no tamanho da lesão e na carga parasitária em todos os órgãos avaliados. Os animais tratados com esse sistema apresentaram níveis maiores de IFN- $\gamma$  e IL-12, e baixos níveis de IL-4 e IL-10; quando comparados aos grupos controle. O sistema NQC-AmpB foi eficaz na redução da infecção nos animais, e mostrou-se eficaz em diminuir a toxicidade provocada pelo uso da AmpB em sua forma livre. Em conclusão, o produto NQC-AmpB poderia ser considerado uma possibilidade viável para estudos futuros para a melhoria das condições de tratamento das leishmanioses.

Certificado de aprovação do Comitê de Ética tem número 182/2012.

Apoio FAPEMIG, CNPq e UFMG.

**PALAVRAS-CHAVE:** Leishmanioses, nanopartículas, anfotericina B, toxicidade.