

Avaliação pré-clínica do LASSbio-1491: de estudos farmacocinéticos *in vitro* a atividade leishmanicida *in vivo*

<https://espacoalexandria.ufrj.br/category/artigos/>

Publicado em 31 de janeiro de 2023.

Leishmanioses são um grande fardo para os sistemas de saúde ao redor do mundo. As opções de tratamento são limitadas e de toxicidade e efetividade variáveis. Nesse estudo os autores caracterizam uma molécula chamada LASSbio-1491. Foi avaliada sua solubilidade, permeabilidade, estabilidade, efeitos *in vitro* em promastigotas e amastigotas dentro dos macrófagos, citotoxicidade em células do baço e *in vivo* em camundongos. De maneira geral a molécula se mostrou estável, não tóxica num período de 24h e de atividade positiva como candidata a droga antileishmaniose.

Pre-clinical evaluation of LASSBio-1491: From *in vitro* pharmacokinetic study to *in vivo* leishmanicidal activity. Queiroz AC, Barbosa G, de Oliveira VRT, de Mattos Alves H, Alves MA, Carregaro V et al. (2022). PLoS ONE 17(6): e0269447.

Resenha:

As leishmanioses são causadas por aproximadamente 20 espécies diferentes e podem ser de dois tipos: Leishmaniose cutânea (LC) e Leishmaniose visceral (LV). É uma patologia altamente negligenciada e com altos custos humanos e econômicos e o Brasil figura entre os países mais afetados pela LV no mundo.

Apesar do esforço da comunidade científica, poucas drogas foram desenvolvidas, as quais possuem limitações de eficácia e segurança, devido à toxicidade. Recentemente, os autores identificaram a molécula LASSbio-1736 como candidata para o tratamento de LC, mostrando estabilidade e sem sinais de toxicidade. O presente estudo caracteriza a molécula LASSbio-1479, um isómero (uma molécula semelhante) da LASSbio-1736 que possui um grupo 5-nitrofurano, comumente utilizado para explorar atividade antiprotozoária.

Os estudos *in vitro* comparando a natureza dos isómeros mostraram que o LASSbio-1479 tem uma solubilidade aquosa maior que a do LASSbio-1736. Além disso, o LASSbio-1479, apesar de inconclusivo se é capaz de atravessar a barreira hemato-encefálica, mostrou níveis altos de absorção no trato gastrointestinal. Ambos compostos mostraram níveis altos de estabilidade em condições simulando o interior do corpo humano, com tempos de meia-vida altos, baixas taxas de metabolização e, portanto, permanecem longos períodos no sistema. Esses fatores farmacocinéticos são importantes no processo de descoberta de drogas.

Os efeitos citotóxicos do LASSbio-1479 foram avaliados comparando em relação a pentamidina, uma droga padrão já utilizada no tratamento de Leishmanioses. Células do baço de mamíferos incubadas 24h com os compostos não mostraram alterações na viabilidade. Para analisar os efeitos citotóxicos nos patógenos utilizaram-se cepas da *L. major* na forma de amastigotos no interior de macrófagos. Os resultados mostram que a LASSbio-1479 tem um efeito no mínimo similar a pentamidina e até 2.3 vezes mais potente. Além disso, a LASSbio-1479 estimula a produção de NO em macrófagos de camundongos infectados com a cepa LV39 de uma maneira dose dependente. A LASSbio-1479 é, portanto, uma droga com potencial para futuramente tratar pacientes acometidos por Leishmanioses.

Você pode ler o artigo “Pre-clinical evaluation of LASSBio-1491: From *in vitro* pharmacokinetic study to *in vivo* leishmanicidal activity” em:

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0269447>

Referência Bibliográfica:

de Queiroz AC, Barbosa G, de Oliveira VRT, de Mattos Alves H, Alves MA, Carregaro V, et al. (2022) Pre-clinical evaluation of LASSBio-1491: From *in vitro* pharmacokinetic study to *in vivo* leishmanicidal activity. PLoS ONE 17(6): e0269447.

Por Matheus Rodrigues
Graduando do curso de Biofísica da UFRJ