

### Atividade *in vitro* do éter *n*-butil dilapiol obtido de *Piper aduncum* contra leishmaniose cutânea

Angela M.C. Barros<sup>1,2</sup>, Ana C. S. Pinto<sup>1</sup>, Fernanda G. Simplicio<sup>1</sup>, Francisco C. M. Chaves<sup>3</sup>, Noam G. Silva<sup>4</sup>, Kelson M. T. Oliveira<sup>1</sup>, Emerson S. Lima<sup>1</sup>, Antônia M. R. Franco<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal do Amazonas, Av. Rodrigo Otávio 6200, Manaus, AM, Brasil

<sup>2</sup>Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia, Av. André Araújo 2936, Manaus, AM, Brasil

<sup>3</sup>Embrapa Amazônia Ocidental, AM 010, km 29 - Zona Rural, Manaus, AM, Brasil

<sup>4</sup>Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Amazonas - Itacoatiara, AM, Brasil

Palavras-chave: *Leishmania*, análogo do dilapiol, bioprospecção, modelagem molecular.

Dentre as doenças negligenciadas, a leishmaniose cutânea (LC) continua sendo altamente endêmica em algumas regiões tropicais (1,2). Atualmente, os medicamentos apresentam desvantagens, como a elevada toxicidade (2,3). O objetivo do estudo foi avaliar o efeito do éter *n*-butil dilapiol (EBD) contra *Leishmania amazonensis* (*L. a.*) e *Leishmania guyanensis* (*L. g.*) *in vitro*. O dilapiol foi isolado do óleo essencial de *Piper aduncum*, usando um sistema de destilação fracionada a vácuo. O EBD foi identificado por métodos espectroscópicos (<sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C RMN). Usou-se células mononucleares do sangue periférico (CMSP) humano, e expostas ao EBD nas concentrações de 7,8 a 500 µM por até 72 h. Para atividade antipromastigotas, o EBD foi testado nas concentrações de 0,28 a 18 µM, por 24 a 72 h. Para o ensaio em amastigotas usou-se a concentração de 36 µM. O índice de seletividade (IS) foi determinado pela divisão CC<sub>50</sub>/CI<sub>50</sub> (CMSP/promastigotas). Após otimização das estruturas químicas, elas foram submetidas a cálculos de docking molecular via AutoDock-Vina, considerando os sítios em estruturas do Protein Data Bank File (PDBF). O EBD mostrou não tóxico com uma CC<sub>50</sub> = 203,9 ± 0,5 µM em 72 h. O EBD inibiu as formas promastigotas com uma CI<sub>50</sub> = 3,0 µM para ambas as espécies de *Leishmania* por 72 h, o padrão Pentacarinat<sup>®</sup> apresentou uma CI<sub>50</sub> = 2,9 µM (*L. a.*) e 0,3 µM (*L. g.*). O IS do EBD foi de 67,9 por 72 h, para as duas espécies. Ademais, inibiu as formas intracelulares de *L. a.* = 65,5% por 48 h. No docking molecular, o DLpOI-F (EBD) mostrou duas ligações de hidrogênio (SER418 e 421). O EBD exibiu uma viabilidade celular interessante, além de inibir as formas promastigotas e amastigotas de *Leishmania* durante 72 h, para as duas espécies. Ainda, exibiu maior porcentagem de morte para *L. a.* do que para *L. g.* de parasitas intracelulares, mas evidenciou um potencial de amplo espectro. Além de exibir maior interação ao alvo proteico da leishmanolisina (GP63) do que o dilapiol, aparecendo com duas ligações de hidrogênio na sua derivação, e interações apolares envolvendo grupos alquila. Portanto, o EBD foi promissor contra espécies de *leishmanias in vitro*, com perspectiva de prospectar uma formulação para tratamento da leishmaniose cutânea *in vivo*.

1. Organização Mundial da Saúde. Ficha informativa: leishmaniose, 2020.

2. BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Leishmaniose Tegumentar (LT). Brasília: MS, 2022.

3. Carvalho et al., Tropical Med. and Inter. Health, 2019, 24, 380–391.

Agradecimentos: FAPEAM, CAPES, CNPq, Embrapa, INPA.