POTENCIAL ANTILEISHMANIA DE COMPOSTOS ORGANOSSELENILADOS: ESTUDO DA ATIVIDADE BIOLÓGICA E MECANISMO DE AÇÃO

Júlia Lopes dos Santos (PIBIC/CNPq/FA/UEM), Rian Richard dos Santos Farias (Co-orientador), Francielle Pelegrin Garcia (Orientador). E-mail: fpgarcia@uem.br.

Universidade Estadual de Maringá, Centro de Ciências da Saúde, Maringá, PR.

Ciências da Saúde, Parasitologia, Protozoologia de parasitos.

Palavras-chave: Leishmaniose; Selenetos; Mecanismo de ação.

RESUMO

As leishmanioses são doenças parasitárias negligenciadas causadas por protozoários do gênero *Leishmania*, cujo tratamento apresenta limitações quanto à toxicidade, vias de administração e resistência parasitária, o que justifica a busca por novas alternativas terapêuticas. Nesse contexto, compostos organosselenilados derivados de chalconas têm despertado interesse devido ao seu potencial farmacológico. Este trabalho teve como objetivo avaliar a atividade antileishmania de compostos organosselenilados frente às formas promastigotas de *Leishmania amazonensis* e investigar seu possível mecanismo de ação. A atividade antiproliferativa e a citotoxicidade foram determinadas pelos ensaios de XTT e MTT, respectivamente, além da avaliação da produção de espécies reativas de oxigênio (ERO), do potencial de membrana mitocondrial (ΔΨm), da integridade de membrana e de alterações morfológicas. O composto **KT015** foi o mais ativo e seletivo contra o parasito, e foi capaz de promover alterações compatíveis com estresse oxidativo e comprometimento da membrana celular, evidenciando seu potencial antileishmania.

INTRODUÇÃO

As leishmanioses são um conjunto de doenças parasitárias negligenciadas causadas por protozoários do gênero *Leishmania* e representam um importante problema de saúde pública em diversos países, principalmente em regiões tropicais (WHO, 2025). A doença apresenta diferentes manifestações clínicas, variando desde formas cutâneas, mucocutâneas até a leishmaniose visceral, potencialmente fatal (GUREL *et al.*, 2020). Ainda que existam fármacos disponíveis para o tratamento, as terapias atuais apresentam dificuldades como toxicidade, resistência parasitária e baixa

seletividade (CHAKRAVARTY; SUNDAR, 2019). Assim, torna-se necessária a busca por novas alternativas terapêuticas.

Nesse contexto, compostos organosselenilados derivados de chalconas têm demonstrado potencial farmacológico promissor por suas variadas atividades biológicas (ZHUANG *et al.*, 2017). Assim, o presente trabalho teve como objetivo avaliar a atividade antileishmania de compostos organosselenilado derivados de chalconas frente às formas promastigotas de *L. amazonensis* e investigar seu possível mecanismo de ação.

MATERIAIS E MÉTODOS

A atividade antiproliferativa em promastigotas de *L. amazonensis* foi avaliada pelo ensaio colorimétrico de XTT, enquanto a citotoxicidade em macrófagos J774A.1 foi determinada pelo MTT para obtenção da CC□□. As alterações morfológicas nas concentrações de CI□□ e 2×CI□□ foram analisadas por microscopia eletrônica de varredura (MEV), após fixação e processamento (VALENTE *et al.*, 2024). Para investigação dos possíveis mecanismos de ação, os parasitos foram tratados com CI□□ e 2×CI□□ de **KT015** e avaliados por fluorimetria quanto à integridade da membrana plasmática, utilizando iodeto de propídio; produção de ERO, com H□DCFDA e potencial de membrana mitocondrial (ΔΨm), utilizando Rodamina 123 (BAKOSHI *et al.*, 2026).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir dos ensaios realizados, dentre os compostos avaliados (Tabela 1) determinou-se que o **KT015** foi o mais promissor por se mostrar mais ativo e seletivo frente à promastigotas de *L. amazonensis*. Assim, esse composto foi escolhido para continuar na investigação de seu possível mecanismo de ação.

Tabela 1. Efeito antiproliferativo frente à promastigotas de *L. amazonenzis* e citoxicidade em macrófagos J774A.1

Composto	**CC_{50} J774A.1 (μM)**	**CI_{50} *L. amazonensis* (μM)**	**IS (CC_{50}/CI_{50})**
Ordinaria	84,9 ± 2,9	84,8 ± 1,6	0,99
Nitro	35,7 ± 8,3	31,0 ± 8,3	0,86
KT025	>100	>200	nd
KT015	30,6 ± 5,0	155,7 ± 46,7	5,09

KT001	85,1 ± 16,3	>200	nd

Na avaliação da morfologia celular por MEV (Fig.1), os parasitos tratados com **KT015** apresentaram alterações como descontinuidade na membrana plasmática, indicando seu rompimento, e arredondamento celular. Além disso, algumas células apresentaram mais de um flagelo, o que pode sugerir interrupção do processo de divisão celular (VALENTE *et al.*, 2024).

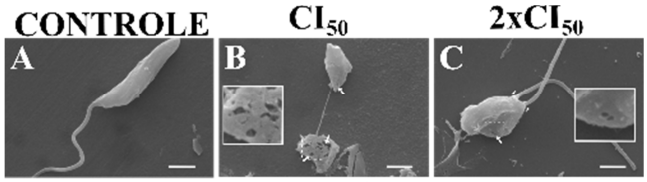


Figura 1 – Alterações morfológicas. (A) Promastigotas sem tratamento. (B) Promastigotas tratadas com CI_{50}. (C) Promastigotas tratadas com $2xCI_{50}$. (B-C) Quadrado segmentado mostra a área em destaque. (seta branca) descontinuidade da membrana plasmática. (cabeça de seta) alterações flagelares. Barra de escala: 5µm

O dano de membrana evidenciado por MEV foi confirmado pelo ensaio com o marcador iodeto de propídeo. Observou-se que o tratamento aumentou a intensidade de fluorescência em aproximadamente 1453,3% na concentração de CI_{50} e de 1713% na concentração de $2xCI_{50}$, em comparação às células não tratadas (Fig. 2B). Esses resultados sugerem que o composto compromete significativamente a integridade da membrana plasmática do parasito.

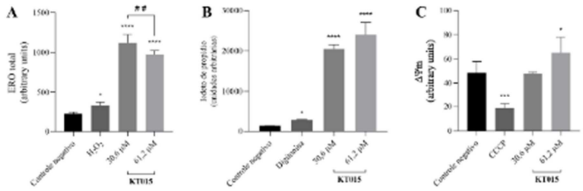


Figura 2 – Efeitos celulares do **KT015**. (A) Detecção de ERO totais. (B) Determinação da integridade de membrana mitocondrial. (C) Determinação do ΔΨm.

Tais alterações de membrana aumentam a permeabilidade celular e podem levar a um desequilíbrio da homeostase celular. Assim, a produção de ERO foi investigada e confirmou-se aumento na quantidade dessas espécies reativas de aproximadamente 412,4% e 344,9%, nas concentrações de 30,6 µM e 61,2 µM, respectivamente, em relação ao controle não tratado (Fig. 2A). O aumento de ERO pode promover danos oxidativos a biomoléculas essenciais, comprometendo a viabilidade do parasito e contribuindo para a atividade leishmanicida (BAKOSHI *et al.*, 2026).

Adicionalmente, o ΔΨm foi avaliado e a marcação com Rodamina demostrou um aumento de 34,9% do na concentração de 61,2 µM (Fig. 2C). Esse aumento mostra que houve uma hiperpolarização da membrana

mitocondrial, que pode favorecer o estresse oxidativo e morte celular dos parasitos (VALENTE *et al.*, 2024).

CONCLUSÕES

O composto **KT015** apresentou atividade antileishmania promissora frente às formas promastigotas de *L. amazonensis* e demonstrou seletividade em relação às células hospedeiras. Os ensaios de mecanismo de ação sugerem que o composto exerce sua atividade leishmanicida por meio de alterações que comprometem a integridade e a homeostase celular. Dessa forma, o **KT015** destaca-se como um potencial candidato para o desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas para o tratamento das leishmanioses.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela concessão da bolsa de iniciação científica, e à Universidade Estadual de Maringá pela infraestrutura.

REFERÊNCIAS

CHAKRAVARTY, Jaya; SUNDAR, Shyam. Current and emerging medications for the treatment of leishmaniasis. **Expert opinion on pharmacotherapy**, v. 20, n. 10, p. 1251-1265, 2019.

GUREL, Mehmet Salih; TEKIN, Burak; UZUN, Soner. Cutaneous leishmaniasis: A great imitator. **Clinics in dermatology**, v. 38, n. 2, p. 140-151, 2020

GUREL, Mehmet Salih; TEKIN, Burak; UZUN, Soner. Cutaneous leishmaniasis: A great imitator. **Clinics in dermatology**, v. 38, n. 2, p. 140-151, 2020.

VALENTE, Andressa Dalólio et al. New dichalcogenides induce oxidative stress and cell death of Leishmania amazonensis. **Drug Development Research**, v. 85, n. 8, p. e70018, 2024.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Leishmaniasis**. Geneva: World Health Organization, 2025. Disponível em: https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/topic-details/GHO/leishmaniasis. Acesso em: 25 ago. 2026.

ZHUANG, Chunlin et al. Chalcone: a privileged structure in medicinal chemistry. **Chemical reviews**, v. 117, n. 12, p. 7762, 2017.