

Antileishmanial Activity of Itraconazole (Sporanox[®]) and Fluconazole (Zoltec[®]) on *Leishmania* spp.: *In Silico* and *In Vitro* Studies for Repurposing Drugs

Richaelly Pinheiro dos SANTOS ^{1,2}, Bruno Bezerra JENSEN ^{2 *},
Rebecca Sayuri Barbosa HANADA ^{1,2}, Paula Figliuolo da Cruz BORGES ²,
Wagner Rodrigues de Assis SOARES ³, Ueidson Silva BOMFIM ³, Francimeire Gomes PINHEIRO ²,
Juliana Maria de MORAIS ², Lorena Teixeira AYDEN ^{1,2} & Antonia Maria Ramos FRANCO ²

¹ University Center of the North, Manaus, AM, Brazil.

² Laboratory of Leishmaniasis and Chagas Disease,
National Institute for Research in Amazonia, Manaus, AM, Brazil.

³ Biomedical Sciences and Innovation Laboratory, Department of Health II,
Southwest Bahia State University (UESB), Jequié, BA, Brazil.

SUMMARY. Neglected Tropical Diseases (NTDs) are prevalent in tropical regions with high social vulnerability. The Brazilian government has established a research and development program focusing on seven NTDs, including cutaneous leishmaniasis (CL), caused by *Leishmania* protozoa. Conventional CL treatments have limitations, prompting the search for new, effective treatments with fewer side effects. Drug repositioning, such as using antifungals itraconazole and fluconazole, is a promising strategy. This study aimed to evaluate the *in silico* antileishmanial activity and cytotoxicity of these antifungals. Methods included *in silico* assays using DrugBank, Marvin Sketch, and ADMETox for predicting biological activity and toxicity, *in vitro* analyses with *Leishmania* promastigotes for antileishmanial efficacy, and cytotoxicity assays using murine macrophages. *In silico* results showed potential inhibition of CYP51, crucial for ergosterol synthesis in fungi and some protozoa. Both antifungals demonstrated significant antileishmanial activity against *Leishmania amazonensis* and *Leishmania guyanensis*, with high cell viability and promising selectivity index, indicating potential for alternative CL therapies.

RESUMEN. Las Enfermedades Tropicales Desatendidas (ETD) son prevalentes en regiones tropicales con alta vulnerabilidad social. El gobierno brasileño ha establecido un programa de investigación y desarrollo centrado en siete ETD, entre ellas la leishmaniasis cutánea (LC), causada por el protozoo *Leishmania*. Los tratamientos convencionales de la leishmaniasis cutánea presentan limitaciones, lo que impulsa la búsqueda de tratamientos nuevos y eficaces con menos efectos secundarios. El reposicionamiento de fármacos, como el uso de los antifúngicos itraconazol y fluconazol, es una estrategia prometedora. El objetivo de este estudio era evaluar la actividad antileishmanial *in silico* y la citotoxicidad de estos antifúngicos. Los métodos incluyeron ensayos *in silico* con DrugBank, Marvin Sketch y ADMETox para predecir la actividad biológica y la toxicidad, análisis *in vitro* con promastigotos de *Leishmania* para determinar la eficacia antileishmanial y ensayos de citotoxicidad con macrófagos murinos. Los resultados *in silico* mostraron una inhibición potencial de CYP51, crucial para la síntesis de ergosterol en hongos y algunos protozoos. Ambos antifúngicos demostraron una significativa actividad antileishmanial frente a *Leishmania amazonensis* y *Leishmania guyanensis*, con una elevada viabilidad celular y un prometedor índice de selectividad, lo que indica su potencial para terapias alternativas contra LC.

KEYWORDS: biological assay, cutaneous leishmaniasis, drug reposition, neglected tropical disease, triazoles.

* Author to whom correspondence should be addressed- *E-mail:* brunobjensenfarma@gmail.com