

BIOQUÍMICA E MECANISMOS DE SOBREVIVÊNCIA DE *Leishmania*



<https://doi.org/10.22533/at.ed.6411325230513>

Data de aceite: 26/09/2025

Fernando Melo Veríssimo

Graduando em Medicina
Universidade Federal de Goiás

Aldenira Matias de Moura

Biomédica, Mestranda em Ensino da
Saúde
Universidade Federal de Goiás, Brasil

Iohanne Carvalho de Sousa

Biomédica
Pontifícia Universidade Católica de Goiás,
Brasil

Murilo Barros-Silveira

Biomédico, Doutor em Imunologia
Aplicada
Universidade Federal de Goiás, Brasil

RESUMO: As leishmanioses são doenças parasitárias causadas por protozoários do gênero *Leishmania*, que acometem milhões de pessoas, sobretudo em regiões tropicais. Com ciclo de vida heteroxênico, o parasita alterna entre o flebotomíneo vetor (formas promastigotas flageladas) e células fagocíticas de mamíferos (formas amastigotas). A sobrevivência do parasito depende de estratégias bioquímicas que lhe permitem superar barreiras do vetor

e do hospedeiro. Entre as principais moléculas de superfície destacam-se o lipofosfoglicano (LPG) e a glicoproteína GP63. O LPG, estruturalmente variável entre espécies, modula receptores imunes, adesão e disseminação. Já a GP63, uma metaloprotease dependente de zinco, atua na inativação do complemento, clivagem de proteínas sinalizadoras e remodelação do fagossoma, além de ser exportada em exossomos para modular células do hospedeiro. Para resistir ao estresse oxidativo e nitrosativo, *Leishmania* utiliza o sistema exclusivo da tripanotiona, associado a enzimas como tripanotiona reductase, triparedoxina peroxidase e superóxido dismutases, essenciais para neutralizar espécies reativas. Além disso, manipula o metabolismo da arginina, desviando-a da produção de óxido nítrico para síntese de poliaminas, fundamentais para crescimento e defesa antioxidante. Outras adaptações incluem remodelamento lipídico, captação seletiva de glicose e aminoácidos, e uso do metabolismo do hospedeiro para suprir suas demandas energéticas. Essas estratégias determinam a diversidade clínica da doença (cutânea, mucocutânea, visceral) e apontam alvos terapêuticos promissores, como a GP63, a tripanotiona reductase, a

biossíntese de LPG e a modulação da arginina. Vacinas quiméricas e inibidores seletivos são áreas emergentes de pesquisa. A integração de estudos bioquímicos e imunológicos é crucial para novas terapias e vacinas eficazes contra as leishmanioses.

PALAVRAS-CHAVES: Leishmania; Bioquímica; Virulência; Alvos terapêuticos

BIOCHEMISTRY AND SURVIVAL MECHANISMS OF *Leishmania*

ABSTRACT: Leishmaniases are parasitic diseases caused by protozoa of the genus *Leishmania*, affecting millions of people worldwide, especially in tropical regions. With a digenetic life cycle, the parasite alternates between the sand fly vector (flagellated promastigote forms) and mammalian phagocytic cells (intracellular amastigote forms). Parasite survival relies on complex biochemical strategies that allow it to overcome barriers in both vector and host. Key surface molecules include lipophosphoglycan (LPG) and glycoprotein GP63. LPG, structurally variable among species, modulates immune receptors, adhesion, and dissemination. GP63, a zinc-dependent metalloprotease, inactivates complement, cleaves host signaling proteins, remodels the phagosome, and is exported via exosomes to influence immune cells. To withstand oxidative and nitrosative stress, *Leishmania* relies on the unique trypanothione-based antioxidant system, involving enzymes such as trypanothione reductase, tryparedoxin peroxidase, and superoxide dismutases, which neutralize reactive species. Additionally, the parasite manipulates arginine metabolism, diverting it from nitric oxide production toward polyamine synthesis, essential for growth and redox defense. Other adaptations include lipid remodeling, selective uptake of glucose and amino acids, and exploitation of host metabolism to meet energy demands. These survival strategies determine the clinical spectrum of disease (cutaneous, mucocutaneous, visceral) and highlight promising therapeutic targets, such as GP63, trypanothione reductase, LPG biosynthesis, and arginine modulation. Emerging approaches include chimeric protein vaccines and selective inhibitors. Integration of biochemical and immunological research is crucial to advance innovative therapies and vaccines against leishmaniasis.

KEYWORDS: Leishmania; Biochemistry; Virulence; Therapeutic targets

INTRODUÇÃO

As leishmanioses compreendem um conjunto de doenças causadas por protozoários do gênero *Leishmania* (família Trypanosomatidae), que acometem milhões de pessoas globalmente, principalmente em regiões tropicais e subtropicais. A Organização Mundial da Saúde estima entre 700.000 a 1 milhão de novos casos anualmente, com grandes impactos socioeconômicos e em saúde pública¹. As manifestações clínicas variam amplamente, desde lesões cutâneas autolimitadas ou mutilantes até formas viscerais que, se não tratadas, podem ser fatais^{1,2}.

O ciclo de vida de *Leishmania* é heteroxênico, alternando entre o inseto vetor (flebotomíneo) e hospedeiros vertebrados. No vetor, os parasitas existem como formas promastigotas, flageladas, adaptadas ao intestino do inseto; no hospedeiro mamífero, diferenciam-se em formas intracelulares não flageladas chamada de amastigotas, que se

multiplicam em células fagocíticas, sobretudo macrófagos². A infecção inicia-se quando promastigotas metacíclicos são transmitidos pela picada do vetor, e imediatamente enfrentam fatores como complemento, células de defesa inata (neutrófilos, macrófagos), soro etc. Para sobreviver a essa resposta inicial, *Leishmania* dispõe de moléculas de superfície, enzimas secretadas e estratégias metabólicas que minimizam o dano oxidativo, modulam a imunidade do hospedeiro e garantem acesso a nutrientes essenciais³⁻⁵.

Este capítulo examina, sob enfoque bioquímico, os mecanismos pelos quais *Leishmania* adapta seus metabólitos, moléculas de superfície e sistemas de defesa para sobreviver nos ambientes contrastantes do vetor e do hospedeiro mamífero. A compreensão desses mecanismos é fundamental para identificar alvos terapêuticos inovadores, melhorar diagnósticos e desenvolver intervenções capazes de modular ou interromper a patogênese das leishmanioses.

CICLO DE VIDA E AMBIENTES DISTINTOS

Promastigotas e adaptação ao vetor

As formas promastigotas do parasita são alongadas, com flagelo ativo, adequada estrutura de membrana e moléculas de superfície específicas, como lipofosfoglicano (LPG) e GP63. No trato digestivo do flebotomíneo, os promastigotas interagem com a matriz peritrófica, com proteases digestivas do inseto e com o microbioma vetorial. A barreira da matriz peritrófica impõe desafios físicos e químicos, ao passo que as enzimas digestivas ameaçam a integridade do parasita. A expressão de GP63, altamente abundante nesta fase, confere resistência frente às proteases digestivas do vetor²⁻⁶.

Durante a metaclogênese, isto é, a transição para a forma infectiva, há modificações na expressão de LPG (modificação da cadeia repetitiva de fosfoglicanas, ramificações nos glicanos terminais) que permitem que os promastigotas se desliguem do epitélio intestinal do vetor e migrem para a probóscide, para serem transmitidos ao hospedeiro¹⁻³.

Amastigotas e sobrevivência em células fagocíticas

Após inoculação no mamífero, os promastigotas metacíclicos são fagocitados principalmente por macrófagos. Dentro do fagossoma, diferenciam-se em amastigotas, formas aflageladas, esféricas, adaptadas a um ambiente hostil: pH ácido, abundância de hidrolases lisossomais, produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e nitrogênio (RNS) — mecanismos centrais de eliminação intracelular⁷. Para sobreviver, o parasita desenvolveu adaptações bioquímicas sofisticadas, tais como: sistemas antioxidantes exclusivos, como os baseados em tripanotiona e enzimas associadas (redutases, peroxidases)⁸; modulação do metabolismo da arginina para balancear entre produção de óxido nítrico (iNOS do hospedeiro) e síntese de poliaminas, essenciais para o parasito⁹;

aquisição ou remodelamento de nutrientes (açúcares, lipídios, ferro, etc.) do ambiente intracelular, frequentemente com caminhos metabólicos modificados em comparação às promastigotas¹⁰.

MOLÉCULAS DE SUPERFÍCIE E INTERFACE COM O HOSPEDEIRO

Lipofosfoglicano (LPG)

O LPG é o glicoconjunto mais abundante na superfície de promastigotas. Ele consiste de: uma âncora de glicosilfosfatidilinositol (GPI), repetidos unidades de fosfoglicanas (fosfato–hexose), regiões terminais de glicanos variáveis entre espécies e estágios do ciclo de vida¹¹.

Essa heterogeneidade estrutural do LPG está associada a variações no tropismo, virulência, indução de citocinas e modulação imunológica: diferentes espécies ou cepas mostram LPG com ramificações distintas que influenciam o reconhecimento por receptores de reconhecimento de padrão, ativação de Toll-like receptors (TLRs), produção de IL-32, IL-1 β , IL-6 etc.^{8,10,12-13}.

Além disso, genes envolvidos na biossíntese de LPG, incluindo aqueles para a âncora GPI, estrutura da cadeia repetitiva e modificação das ramificações laterais, mostram graus variáveis de conservação ou perda/ganho entre espécies. Essas variações correlacionam-se com especialização do parasita quanto ao hospedeiro ou ao vetor e com diferenças na apresentação clínica da doença^{13,14}.

Glicoproteína de Superfície GP63 (Major Surface Protease, MSP)

A GP63, também chamada de leishmanolisina, é uma metaloprotease dependente de zinco altamente abundante na superfície dos promastigotas, ainda que presente também em amastigotas em menor grau³. Estruturalmente, é uma glicoproteína de \approx 63 kDa, glicosilada, ancorada por GPI, com sítio catalítico típico das metaloproteases da família metzincina, contendo o motivo consenso HEXXHXXGXXH, que coordena o íon zinco essencial para sua atividade proteolítica^{2,3}.

Diversos genes codificam isoformas da GP63, com variação inter e intraespecífica. Em *Leishmania (Viannia) braziliensis*, por exemplo, o número de cópias, o polimorfismo entre alelos, e as ramificações nos domínios funcionais têm sido estudados, e embora haja grande variabilidade de sequência, os domínios putativos funcionais (incluindo os sítios ativos) tendem a conservar-se fortemente³.

GP63 desempenha papéis múltiplos na virulência e evasão imunológica, entre os quais: Inativação do sistema complemento: GP63 cliva C3b em iC3b, impedindo formação do complexo de ataque à membrana, promovendo fagocitose “silenciosa” por receptores como CR3⁵; Degradação ou clivagem de proteínas do hospedeiro envolvidas na sinalização: MAPKs (ERK, JNK, p38), NF- κ B, STATs, entre outras, reduzindo a expressão

de genes pró-inflamatórios, incluindo iNOS, e diminuindo a produção de NO³; Modulação da arquitetura do fagossoma, clivagem de proteínas do citoesqueleto (como cortactina) alterando dinâmicas de maturação do vacúolo parasitóforo, fusão fagossomo-lisossomo etc; Ação via exossomos e vesículas extracelulares: GP63 presente nos EVs pode atuar à distância, modulando células dendríticas, neutrófilos ou outros componentes do sistema imune e influenciando apresentação de抗ígenos^{3,13,14}.

Recentemente, um estudo reavaliou os substratos celulares de GP63, confirmando apenas alguns como alvos reais e sugerindo que a amplitude de alvos previamente atribuídos possa ter sido superestimada, particularmente em preparações sem inibidores eficazes da atividade de GP63².

Exossomos e Vesículas Extracelulares

Exossomos liberados por *Leishmania* contêm GP63, lipofosfoglicanos, proteínas de choque térmico (HSPs), RNAs não codificantes, entre outros componentes. Esses EVs modulam o microambiente do hospedeiro, suprimindo respostas microbicidas, modulando apoptose, apresentando抗ígenos de maneira alterada, e influenciando células distantes^{3,11,15}.

DEFESA ANTIOXIDADNTE E SISTEMA TRIPANOTIONA

O sistema bioquímico da tripanotiona ($T[SH]_2$) é exclusivo dos tripanossomatídeos e difere do sistema da glutationa utilizado pelos mamíferos⁸. A molécula de tripanotiona é formada pela conjugação de duas moléculas de glutationa ao espermidina, conferindo capacidades redox únicas. A tripanotiona dissulfeto ($T[S]_2$) é reduzida de volta à forma reduzida ($T[SH]_2$) pela tripanotiona redutase (TR), uma enzima dependente de NADPH, essencial para manutenção do ambiente redutor intracelular sob estresse oxidativo. Além da TR, *Leishmania* expressa: Triparedoxina (TXN) — transporta elétrons da tripanotiona reduzida para proteínas-alvo; Triparedoxina peroxidase (TXNPx) — reduz peróxidos de hidrogênio e hidroperóxidos lipídicos, protegendo membranas e proteínas⁸; Superóxido dismutases (Fe-SOD) — convertem radical superóxido ($O_2\cdot^-$) em H_2O_2 em vários compartimentos celulares⁸; Peroxiredoxinas, ascorbato peroxidase dependente de tripanotiona — atuam em conjunto para neutralizar ROS e RNS¹⁵.

Mutantes de *Leishmania* deficientes em TR são hipersensíveis ao estresse oxidativo e mostram diminuição marked de infectividade *in vivo*. Houve também associação entre expressão elevada de enzimas antioxidantes (como TXNPx, TR) e cepas resistentes aos antimoniais^{1,8} considerações que enfatizam TR como alvo terapêutico. Recentemente, inibidores do TR têm sido identificados com IC_{50} na faixa micromolar, interagindo de modo seletivo com sítios que não existem nas enzimas humanas homólogas, o que permite esperanças no desenvolvimento de drogas com menor toxicidade⁹.

MODULAÇÃO DO METABOLISMO DO HOSPEDEIRO E NUTRIENTES ESSENCIAIS

A arginina é substrato tanto para a óxido nítrico sintase dos macrófagos (iNOS) quanto para a arginase do parasita e do hospedeiro. A produção de NO exerce efeito leishmanicida direto e indireto^{10,15}. *Leishmania* compete por arginina, tanto por sua arginase quanto induzindo arginase-1 no macrófago, desviando arginina da via de NO⁹. Poliaminas derivadas da ornitina são essenciais para crescimento do parasito e para produção de tripanotiona.

Em promastigotas, glicose é substrato energético preferencial. Em *Leishmania*, parte da glicólise ocorre nos glicossomos — organelas especializadas o que permite regulação fina do fluxo glicolítico e evita acúmulo de metabólitos tóxicos¹⁰. Em amastigotas, com disponibilidade restringida de glicose no fagossoma, há maior dependência de aminoácidos e de β-oxidação de lipídios como fontes energéticas¹⁰. Também são descritos transportadores de glicose de alta afinidade (LmGT), que permitem captação mesmo com baixa concentração extracelular, e manipulação pelo parasita do metabolismo glicolítico do hospedeiro, inclusive da via das pentoses, com impacto sobre produção de NADPH e da capacidade microbicida do macrófago^{10,16}.

Leishmania incorpora lipídios do hospedeiro (colesterol, esfingolipídios, fosfolipídios), pois não sintetiza colesterol de novo. Esses lipídios são essenciais para organização de membrana, microdomínios lipídicos, e para a ancoragem de moléculas de superfície como LPG e GP63¹⁰. O parasita também possui vias próprias de síntese de fosfolipídios (fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol), remodelamento de ácidos graxos, e ajustes nas enzimas como fosfolipases, aciltransferases, de modo a adaptar sua membrana nas diferentes condições (como pH ácido, estresse oxidativo)^{16,17}.

NEUTRALIZAÇÃO DO ESTRESSE OXIDATIVO E NITROSATIVO

A produção de espécies reativas de oxigênio pelo hospedeiro macrófágico constitui uma das principais ameaças a *Leishmania*. A primeira linha é a conversão de O₂[•] via SOD (Fe-SOD) em H₂O₂, seguida por detoxificação por peroxidases dependentes de tripanotiona (TXNPx) ou via ascorbato peroxidase²⁺⁹. Peroxiredoxinas e outras proteínas redox complementares mantêm estabilidade das proteínas e membranas sob estresse oxidativo¹⁴.

O óxido nítrico (NO) produzido via iNOS é altamente tóxico e importante na eliminação parasitária. *Leishmania* expressa flavoproteínas NO-dioxigenases (flavohemoglobinas) que convertem NO em nitrato, reduzindo sua toxicidade; e enzimas que reduzem compostos nitrosilados, restaurando grupos cisteína essenciais¹⁹.

ROS e RNS interagem (por exemplo, formação de peroxinitrito ONOO[•]) para gerar dano oxidativo complexo. A eficiência da defesa antioxidante e nitrosativa de *Leishmania* depende da combinação de sistemas enzimáticos, tripanotiona e moléculas de superfície que reduzem ativação do hospedeiro, limitam produção de citocinas microbicidas etc¹⁶⁻¹⁹.

IMPLICAÇÕES CLÍNICAS E TERAPÊUTICAS

As variações nas moléculas de superfície (GP63, LPG), na capacidade antioxidante e na modulação do metabolismo da arginina contribuem para diferentes apresentações clínicas: cutânea localizada vs mucocutânea vs visceral. Espécies com maior expressão de GP63 ou LPG mais capazes de modular resposta imune tendem a induzir formas mais disseminadas da doença³.

Os principais alvos terapêuticos promissores que podem ser estudados são: GP63, por sua centralidade na virulência, evasão do sistema complemento, modulação de sinalização, exossomos etc. Bloqueadores ou inibidores específicos de GP63 são objeto de pesquisa; Tripanotiona redutase (TR): alvo bem delimitado, exclusivo dos tripanossomatídeos, com inibidores recentes com atividade micromolar e boa seletividade, por agirem em sítios não conservados nos homólogos humanos⁹; Biossíntese de LPG: enzimas glicosiltransferases, modificadoras de fosfoglicanas, âncoras GPI são ausentes ou bastante diferentes nos hospedeiros, o que permite a busca de inibidores seletivos¹⁷; Metabolismo da arginina: moduladores de arginase, uso de análogos de arginina, etc., para favorecer produção de NO ou reverter polarização M2 do macrófago³.

Várias candidaturas de vacinas avaliam抗ígenos químéricos que incluem domínios de GP63 ou funções associadas. Alterações de LPG também têm impacto nos perfis imunológicos e no desenvolvimento de resposta protetora, sendo estudadas em modelos animais e patentes recentes¹⁹.

LACUNAS DO CONHECIMENTO E DIREÇÕES FUTURAS

Mesmo com os avanços, permanecem lacuna como: o entendimento completo da diversidade funcional e expressiva das isoformas de GP63 entre isolados clínicos e espécies emergentes; Avaliação in vivo da eficácia e toxicidade de inibidores de TR, GP63 ou biossíntese de LPG, com modelos que reflitam variabilidade natural do parasita; Integração de dados de transcriptômica, proteômica, metabolômica in vivo durante infecção humana para mapear fluxos metabólicos reais; Estudos clínicos que avaliem como manipular o metabolismo do hospedeiro (arginina, lipídios, ferro) pode melhorar terapias; Desenvolvimento de vacinas seguras e eficazes, inclusive combinando抗ígenos de superfície, moléculas de evasão/imunomoduladoras e adjuvantes que promovam resposta imune protetora sem imunopatologia¹⁶.

CONCLUSÃO

A biologia bioquímica de *Leishmania* demonstra um notável refinamento evolutivo, evidenciado por adaptações altamente específicas ao ciclo de vida heteroxênico. Moléculas de superfície como GP63 e lipofosfoglicanos não apenas mediam a adesão e

invasão celular, mas modulam ativamente a sinalização imune do hospedeiro, promovendo evasão da microbicida dependente de ROS e RNS. Paralelamente, sistemas antioxidantes exclusivos centrados na tripanotiona e enzimas associadas garantem resistência a estresse oxidativo e nitrosativo, permitindo a persistência intracelular.

Além disso, a capacidade do parasito de remodelar seu metabolismo e manipular o metabolismo do hospedeiro incluindo vias da arginina, glicose e lipídios ilustra estratégias sofisticadas de obtenção de nutrientes essenciais e de subversão das respostas imunes. Essa combinação de evasão, defesa e adaptação metabólica é determinante para o espectro clínico das leishmanioses, influenciando desde formas cutâneas localizadas até manifestações viscerais graves. Do ponto de vista translacional, a compreensão detalhada desses mecanismos bioquímicos oferece oportunidades concretas para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas: inibidores seletivos de GP63 ou da tripanotiona reductase, moduladores do metabolismo da arginina, e vacinas baseadas em抗ígenos químéricos que explorem a imunomodulação do parasito.

Portanto, a integração de estudos moleculares, bioquímicos e imunológicos não só aprimora nossa compreensão da patogênese de *Leishmania*, mas também abre caminhos estratégicos para intervenções inovadoras. Avançar nesse conhecimento é essencial para reduzir a carga global das leishmanioses, oferecendo perspectivas de terapias mais eficazes, seguras e específicas, adaptadas às diferentes espécies e formas clínicas do parasito.

REFERÊNCIAS

1. AMORIM, F. M.; et al. *Morita-Baylis-Hillman adduct shows in vitro activity against Leishmania viannia braziliensis associated with a reduction in IL-6 and IL-10 but independent of nitric oxide*. **Parasitology**, v. 140, n. 10, p. 1361–1369, 2013.
2. CASTRO NETO, A. L.; et al. *In silico characterization of multiple genes encoding the GP63 virulence protein from Leishmania braziliensis*. **BMC Genomics**, v. 20, n. 1, p. 573, 2019.
3. GUAY-VINCENT, M. M.; et al. *Revisiting Leishmania GP63 host cell targets reveals a limited spectrum of substrates*. **PLoS Pathogens**, v. 18, n. 4, e1010640, 2022.
4. MADIA, V. N.; et al. *Inhibition of Leishmania infantum Trypanothione Reductase by new aminopropanone derivatives interacting with the NADPH binding site*. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 67, n. 5, e01234-23, 2023.
5. MARTINS, M. A.; et al. *Proteins involved in the biosynthesis of lipophosphoglycan in Leishmania: a comparative genomic and evolutionary analysis*. **Parasites & Vectors**, v. 13, n. 1, p. 14, 2020.
6. MCCONVILLE, M. J.; NADERER, T. *Leishmania metabolism—model versus reality*. **Nat Rev Microbiol**, v. 9, n. 9, p. 602–613, 2011.

7. MCGWIRE, B. S.; et al. *Migration through the extracellular matrix by the parasitic protozoan Leishmania is enhanced by surface metalloprotease gp63*. **Infect Immun**, v. 71, n. 2, p. 1008–1010, 2003.
8. MAURICIO, I. L.; et al. *Glycoprotein 63 (GP63) genes show gene conversion and reveal the evolution of Old World Leishmania*. **Infect Agents Dis**, v. 2, n. 1, p. 25–34, 2007.
9. MURASE, L. S.; et al. *The role of metalloproteases in Leishmania species infection in the New World: a systematic review*. **Parasitology**, v. 150, n. 5, p. 600–614, 2023.
10. RAMALHO-ORTIGÃO, M.; et al. *Biology of Leishmania: lifecycle, vector, host interactions*. In: SMITH, T. (ed.). **Parasite-Host Interactions in Leishmaniasis**. 3. ed. Springer, 2023. p. 45–68.
11. RASHIDI, S.; et al. *Highlighting the interplay of microRNAs from Leishmania parasites and infected host cells*. **Parasitology**, v. 148, n. 3, p. 296–307, 2021.
12. SOUZA, J. S.; et al. *Extracellular Vesicles Released by Leishmania amazonensis Promastigotes with Distinct Virulence Profile Differently Modulate the Macrophage Functions*. **Microorganisms**, v. 11, n. 12, p. 2973, 2023.
13. SOUZA, J. S.; et al. *Identification of Ochrobactrum as a bacteria with potential to modulate Leishmania infection in sand flies*. **Parasitology**, v. 151, n. 4, p. 452–460, 2024.
14. SOUZA, J. S.; et al. *Leishmania (Leishmania) amazonensis infection and dissemination in mice inoculated with stationary-phase or with purified metacyclic promastigotes*. **Parasitology**, v. 134, n. 4, p. 487–496, 2007.
15. SOUZA, J. S.; et al. *Leishmania amazonensis from distinct clinical forms/hosts has polymorphisms in Lipophosphoglycans, displays variations in immunomodulatory properties and susceptibility to antileishmanial drugs*. **Sci Rep**, v. 12, p. 18766, 2022.
16. SOUZA, J. S.; et al. *New Approaches to the Prevention of Visceral Leishmaniasis: A Review of Recent Patents of Potential Candidates for a Chimeric Protein Vaccine*. **Vaccines**, v. 12, n. 3, p. 271, 2024.
17. SOUZA, J. S.; et al. *Single-dose treatment for cutaneous leishmaniasis with an easily synthesized chalcone entrapped in polymeric microparticles*. **Parasitology**, v. 147, n. 5, p. 551–558, 2020.
18. TURCANO, L.; et al. *Identification and binding mode of a novel Leishmania Trypanothione reductase inhibitor from high throughput screening*. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 12, n. 1, e0006969, 2018.
19. VERMA, S.; et al. *Role of inhibitors of serine peptidases in protecting sand fly midgut against Leishmania infection*. **Parasites & Vectors**, v. 10, p. 1–10, 2017.