

# DESCOBERTA DE NOVOS COMPOSTOS ANTIMALÁRICOS A PARTIR DE ANÁLOGOS NAFTOQUINOIDAIIS

MOURA, Ivaniely de Aguiar<sup>1,2</sup>;

<sup>1</sup>Plataforma de Bioensaios em Malária e Leishmaniose - FIOCRUZ/RO;

<sup>2</sup>Centro Universitário São Lucas/ Afya, Porto Velho-RO;

A malária é uma doença febril aguda ocasionada pelo parasito do gênero *Plasmodium* spp. e, mesmo com todos os avanços na quimioterapia, essa doença ainda é endêmica, sendo considerada um grave problema de saúde pública. A resistência global à classe de antimaláricos, assim como a espécie e a gravidade da infecção resultam em uma variação mundial quanto ao tratamento indicado para a infecção. A complexidade do ciclo de vida do parasito causador da malária (*Plasmodium* spp.) torna o tratamento ainda mais complexo. Esses fatos alertam para a necessidade da busca por novos alvos e compostos com ação antimalárica, sendo assim o objetivo deste estudo é avaliar atividade antimalárica *in vitro* e *in silico* dos compostos derivados da classe química naftoquinona, que possuem como código RM-02 e RM-03. Para tal, a determinação da inibição de crescimento de 50% da população parasitária (IC<sub>50</sub>), deu-se através da cultura do *P. falciparum* cepa W2 com a concentração inicial de 200 µM, e revelado pelo método de *Syber Green I*. O teste de citotoxicidade CC<sub>50</sub> (concentração citotóxica para 50% da população celular) foi realizado com a linhagem celular, HepG2 (cepa derivada do Hepatocarcinoma humano), e revelado pelo método de resazurina. Com isso, é possível calcular o quanto este composto é mais seletivo para o parasito em relação a célula, através do IS (índice de seletividade) calculando a razão entre o valor de CC<sub>50</sub> e IC<sub>50</sub>. Para a determinação da taxa hemolítica os compostos foram diluídos em placas nas mesmas condições e concentração como mencionado no teste de IC<sub>50</sub>. Relacionado as propriedades *In silico*, foram utilizadas as ferramentas de *screening* virtual Osiris e ADMETLab 2.0, que avaliam propriedades farmacodinâmicas, farmacocinética e toxicidade dos compostos. Os resultados demonstraram que o composto RM-02 apresentou resultados favoráveis em relação a RM03, que não apresentou atividade inibitória promissora demonstrando o valor de (90,45 ± 0,70). Sendo assim uma concentração inibitória alta para atingir 50% da população. Com relação a citotoxicidade frente a célula HepG2, o composto RM-02 demonstrou toxicidade, obtendo seu CC<sub>50</sub> de (143,17 ± 0,3) µM. Com relação ao composto RM-03 não apresentou toxicidade, com seu CC<sub>50</sub> >450 µM, resultando assim no valor de IS para a RM-02 de 6,1, e para a RM-03 de 4,97. Referente aos resultados *In silico*, para validar esses resultados foram utilizados como referência a literatura advinda de Lipinski e Veber, que avaliam os valores referentes a biodisponibilidade oral, para as propriedades físico-químicas ambos os compostos não apresentaram predições toxicas assim como, inéditos quando avaliados no parâmetro druglikeness (semelhança entre os compostos existentes no banco de dados). Referente aos parâmetros área de superfície polar; HBA: aceptores de hidrogênio; HBD: doadores de hidrogênio; VIO: número de violações; ROT: números de ligações rotacionáveis; e VOL: volume, ambos estão de acordo com a literatura de referência utilizada. Os parâmetros farmacocinéticos apresentaram valores de alerta, demonstrando tempo de meia vida e *clearance* de eliminação baixos. Diante dos resultados, ambos os compostos não foram seletivos para o parasito de acordo com a literatura, No entanto apresentaram propriedades físico-químicas promissoras, visto que demonstram características suscetíveis a modificações, não demonstraram taxas hemolíticas, o composto RM-02 apresentou características citotóxicas, já o composto RM-03 não apresentou essa característica. Desta forma, os compostos não

apresentaram características promissoras para classificá-los nos testes mais específicos e avançado. Portanto é de extrema relevância a modificação pontual na sua estrutura visando o melhoramento da molécula a fim de potencializar a sua ação.

**Palavras-chaves:** Naftoquinonas Malária, inibição, citotoxicidade.

**Fomento e agradecimentos:** Fundação Oswaldo Cruz Rondônia - Fiocruz, Instituto Nacional de Epidemiologia da Amazônia Ocidental - EpiAmO, Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal de Nível Superior – CAPES, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Rondônia – FAPERO.