

XVI REUNIÃO CIENTÍFICA SÃO LUCAS

De 30 de outubro à 1º de novembro

AUDITÓRIO UNIDADE II



DERIVADOS DE NAFTOQUINONAS COM POTENCIAL ATIVIDADE ANTIPLASMODIAL *in vitro* E *ex vivo* CONTRA *Plasmodium* spp.

MOURA, Ivaniely de Aquiar¹; MARTINEZ, Leandro do Nascimento^{1,2,3}; DIEL, Hélia Cristiny Tavares de Souza^{1,3}; COSTA, Wallyson de Jesus^{1,3}; FERREIRA, Amália dos Santos¹; GOUVEIA, Aurileya de Jesus¹; RIBEIRO, Ruan Carlos Busquet⁴; SILVA, Fernando de Carvalho⁴; CARVALHO, Alcione Silva⁴; FERREIRA, Vitor Francisco⁴; TELES, Carolina Bioni Garcia^{1,2,3,6}.

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

²Programa de Pós-graduação em Biologia Experimental, Fundação Universidade Federal de Rondônia-UNIR;³Centro Universitário São Lucas/ Afya, Porto Velho-RO;

⁴Universidade Federal Fluminense – UFF; ⁵Instituto Nacional de Epidemiologia da Amazônia Ocidental – EpiAmO; ⁶Programa de Pós-Graduação em Biodiversidade e Biotecnologia – Rede BIONORTE.

A doença infecto parasitária conhecida como malária é causada pelo protozoário do gênero *Plasmodium* spp., sendo subdividida clinicamente em malária não complicada e grave. As espécies responsáveis por causar a malária humana são transmitidas pela picada de fêmeas de mosquitos do gênero *Anopheles* spp., sendo elas: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale*, *P. knowlesi* e mais recentemente o *P. simium*. A espécie *P. falciparum* é a mais prevalente na África, sendo responsável por 95% das infecções e pela forma mais severa da doença, enquanto o *P. vivax* é amplamente disseminado pelos trópicos. A malária ainda persiste como um grave problema de saúde pública, ocasionando milhões de mortes todos os anos. A complexidade do ciclo de vida do parasito torna o tratamento ainda mais complexo, destacando a necessidade de buscar novos alvos e compostos como alternativa terapêutica para essa doença. Nesse sentido, o controle da malária é desafiado pela falta de uma vacina eficaz contra as diversas cepas do parasito, problemas no combate ao inseto vetor e pela resistência dos parasitos a alguns fármacos antimaláricos. O objetivo do presente estudo é identificar o potencial antimalárico de compostos análogos a naftoquinonas, codificados como RM15 e RM16, através de ensaios *in vitro* e *ex vivo*. Para tal, a determinação da

concentração inibitória para 50% da população parasitária (IC50), deu-se através da cultura do *P. falciparum* cepa W2 com a concentração inicial de 200 μM , e revelado pelo método de *Sybr Green I*. Os testes de citotoxicidade CC50 (concentração citotóxica para 50% da população celular) foram realizados com a linhagem celular HepG2 (cepa derivada do hepatocarcinoma humano) e VERO (Células renais do macaco verde africano) e revelados pelo método de resazurina. Com isso, foi possível calcular o quanto estes compostos foram mais seletivos para o parasito em relação a célula, através da determinação do valor de IS (índice de seletividade) calculando a razão entre o valor de CC50 e IC50. Para a determinação da taxa hemolítica os compostos foram diluídos em placas nas mesmas condições e concentração como mencionado no teste de IC50. Para determinar o valor de IC50 contra as cepas circulantes da cidade de Porto Velho-RO, foi utilizada a amostra biológica de paciente (tubos de sangue) previamente infectado com o *Plasmodium* spp., sendo o sangue processado e incluído apenas quando apresentava acima de 70% em trofozoíto jovem. Tal teste foi revelado pelo método de gota espessa, corado por Giemsa, partindo de uma diluição seriada de 1:4 dos compostos, com a concentração inicial de 200 μM . Em análise aos resultados obtidos, no parâmetro IC50 de *P. falciparum* W2 ambos os compostos apresentaram atividade, no entanto o composto RM15 apresentou resultados mais promissores (IC50 = 2,05 \pm 0,14) em relação a RM16 (16,24 \pm 0,69) que apontou um valor mais elevado na concentração necessária para inibir o crescimento parasitário, em comparação a RM15. Em relação ao CC50 ambos os compostos apresentaram toxicidade frente as linhagens testadas, mesmo assim, o composto RM15 mostrou-se seletivo ao parasito com valor de IS de 11,9 em contraposição a RM16 que apresentou um IS menor (IS = 1,4). Referente ao teste de hemólise, ambos os compostos não apresentam taxas hemolíticas na maior concentração de 200 μM , quando comparada com o controle positivo (saponina). O teste em evidência ressalta a atividade que o composto possui contra o parasito sem afetar as hemácias. Refente aos resultados preliminares *ex vivo*, o composto RM15 apresentou IC50 de 9,96e para o *P. falciparum* (IC50 20,59). Vale salientar que o n amostral para esse último teste descrito será aumentado para confirmação dos dados. Desta forma, de acordo com os resultados de IS obtidos,

apenas o composto RM15 se candidata a testes mais específicos, já a RM16 sugere-se a modificação pontual na sua estrutura visando o melhoramento da molécula a fim de potencializar a sua ação.

Palavras-chaves: Análogo de naftoquinonas, antimalárico, malária, *Plasmodium* spp.

Fomento e agradecimentos: Programa Inovação na Amazônia (Fiocruz, Fapeam e FAPERO), Instituto Nacional de Epidemiologia da Amazônia Ocidental - EpiAmO, Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal de Nível Superior – CAPES, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq – Centro Universitário São Lucas/Afya.