



<b>Evento</b>	Salão UFRGS 2014: SIC - XXVI SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UFRGS
<b>Ano</b>	2014
<b>Local</b>	Porto Alegre
<b>Título</b>	Avaliação da atividade antimalárica in vivo de um triterpeno semissintético - LAFIS 010
<b>Autor</b>	THAYSE FREITAS SILVEIRA
<b>Orientador</b>	SIMONE CRISTINA BAGGIO GNOATTO

A malária é uma doença tropical causada por parasitas do gênero *Plasmodium*. Mesmo sendo uma doença antiga, a malária continua sendo um dos principais problemas de saúde pública mundial, devido principalmente à resistência do *Plasmodium* ao atual arsenal terapêutico disponível, à toxicidade e ao alto custo apresentado pelos fármacos que ainda apresentam efetividade (derivados da artemisinina). Segundo as últimas estimativas da OMS, entre 149 a 274 milhões casos de malária ocorrem no mundo e a doença mata entre 537.000 a 907.000 pessoas por ano. Dados da literatura revelam que quase metade da população mundial está localizada em áreas de risco da doença, ou seja, é endêmica em 106 países. Neste sentido, faz-se necessários esforços para desenvolver novas classes de antimaláricos que sejam eficazes e seguros contra as múltiplas cepas resistentes de espécies do gênero *Plasmodium*. Em um estudo preliminar, nosso grupo de pesquisa submeteu uma série de produtos de origem natural e semissintéticos frente a testes de atividade antimalárica *in vitro*. Um estudo de REA (relação estrutura atividade) levou a seleção dos compostos mais ativos, dentre os quais o derivado LAFIS 010 com  $IC_{50} = 167$  nM frente à cepa 3D7 de *Plasmodium falciparum*, ( $IC_{50}$  Cloroquina= 130 nM). Além disso, estudos de mecanismo de ação *in vitro* mostraram que o LAFIS 010 está relacionado à inibição da formação da  $\beta$ -hematina e capacidade de complexação com moléculas de heme também foi caracterizada através de simulações *in silico*. Uma rota semissintética convergente com 5 etapas foi implementada para a obtenção do composto. O procedimento proposto envolve a obtenção do derivado acetilado, em seguida o composto é convertido em seu cloreto de ácido pelo tratamento com cloreto de oxalila, seguido de reação de acoplamento peptídico com a amina comercial, bisaminopropilpiperazina previamente protegida por um grupamento terc-butil-carbamato. Neste estudo o LAFIS 010 teve a atividade antimalárica avaliada *in vivo*, frente à cepa de *Plasmodium berghei* ANKA. Camundongos fêmeas BalbC isogênicos de 10 semanas (20-25 g) foram infectados com 200  $\mu$ L de suspensão do sangue infectado através da via intraperitoneal, com um inóculo de  $10^8$  hemácias parasitadas no dia 0 da infecção. Os animais foram divididos em 6 grupos de seis animais cada. As doses utilizadas de LAFIS 010 no estudo foram de 125, 60, 30 e 15 mg/kg (grupos 1 a 4, respectivamente), grupo cloroquina 30 mg/kg e grupo controle (soro fisiológico). As administrações foram feitas nos dias 0 a 3 após a inoculação do parasito. O processo infeccioso induzido nos camundongos foi acompanhado por 14 dias pela determinação da parasitemia por hemoscopia. A eficácia antimalárica foi avaliada pelo nível de parasitemia, a atividade, o tempo médio de sobrevivência e a taxa de sobrevivência dos animais por até 4 semanas após a inoculação do parasito. A dose efetiva para 50% do efeito máximo ( $E_{max}$ ) e a dose efetiva ( $ED_{50}$ ) foram calculadas através de modelo  $E_{max}$  hiperbólico. Como resultados o LAFIS 010 reduziu a parasitemia dos animais significativamente já no 4º dia de infecção nas doses 60 e 125 mg/kg em comparação com o grupo controle, correspondendo, respectivamente, a 52,4 e 59,5 % de atividade. No 14º dia o LAFIS 010 mostrou atividade nas doses 30, 60 e 125 mg/kg, com redução da parasitemia aproximada de 32, 34 e 52 % respectivamente. Já o grupo cloroquina, apresentou 79 % de atividade quando comparado ao grupo controle. A  $ED_{50}$  do derivado LAFIS 010 foi de 19,68 mg/kg, enquanto que o  $E_{max}$  ficou em 52,18%. Além disso, foi possível observar uma diferença expressiva entre os grupos controles e os grupos expostos ao derivado LAFIS 010 que prolongou a sobrevivência média dos animais em 7 dias nas doses 30, 60 e 125 mg/kg. Com base nestes resultados, é possível concluir que o derivado LAFIS 010 é um excelente candidato a fármaco antimalárico pois já teve sua eficácia comprovada *in vitro*, e nos ensaios *in vivo* apresentou atividade antimalárica superior a 40%, prolongando significativamente o tempo de vida médio dos animais avaliados.