

## Ação dos Análogos da Angiotensina II, em *Plasmodium gallinaceum*

Marcelo Der Torossian Torres<sup>1\*</sup> (IC), Mayra Chamliam<sup>1</sup> (PG), Ceres Miranda Maciel<sup>2</sup> (PG), Margareth Lara Capurro<sup>2</sup> (PQ), Antonio Miranda<sup>3</sup> (PQ), Vani Xavier Oliveira Junior<sup>1</sup> (PQ)

<sup>1</sup>Centro de Ciências Naturais e Humanas (CCNH)-UFABC, <sup>2</sup>Departamento de Parasitologia (ICB)-USP, <sup>3</sup>Departamento de Biofísica - UNIFESP

\* marcelo.torres@ufabc.edu.br

Palavras Chave: Angiotensina, Peptídeos, Malária, Esporozoítas.

### Introdução

A malária é uma enfermidade grave causada pelo protozoário *Plasmodium sp* e transmitida de uma pessoa a outra através da picada do mosquito anophelino, por transfusão de sangue, ou até mesmo via transplacentária. Apesar de muito antiga, a malária continua sendo um dos principais problemas de saúde pública no mundo. Estima-se que a doença afeta cerca de 500 milhões de pessoas, resultando em mais de três milhões de mortes a cada ano. O principal problema no combate à malária tem sido o surgimento de cepas de parasitas resistentes às drogas usadas convencionalmente, como a cloroquina, a mefloquina e o artemisinina. Nesse sentido, sintetizamos, pelo método da fase sólida, peptídeos análogos da angiotensina II, um octapeptídeo presente no sistema circulatório humano. Os resultados revelaram que os análogos da angiotensina II apresentam um efeito inibitório significativo no desenvolvimento de *plasmodium gallinaceum*, em *aedes aegypti*<sup>1</sup>. Essa descoberta abriu um novo rumo no tratamento e na prevenção dessa doença.

### Resultados e Discussão

Com o propósito de melhorar a atividade antimalárica da angiotensina II, sintetizamos 30 análogos, nos quais introduzimos dois resíduos de aminoácidos (Asp e Lys), perfazendo peptídeos de estrutura enrijecida, com a formação de pontes de lactama i-(i+2) e i-(i+3) e seus respectivos análogos lineares. A formação dessas pontes de lactama tende a estabilizar a conformação, propiciando uma dobra na molécula que, reconhecidamente, melhora a ação de peptídeos antimicrobianos no rompimento das membranas lipídicas.

Nos ensaios biológicos, observamos que dentre todos os análogos cíclicos testados, apenas os análogos VC-5, VC-17 e VC-19 mostraram uma atividade biológica expressiva. Esses análogos apresentam a ponte de lactama posicionada entre os resíduos de Asp, Arg e Val, sugerindo que a posição N-terminal é mais susceptível a inserção da ponte de lactama que o restante da molécula.

Por outro lado, os análogos lineares VC-12, VC-26 e VC-28 apresentaram uma atividade antimalárica similar à obtida com a angiotensina II,

proporcionando a inativação de aproximadamente 75% dos esporozoítas. Por outro lado, observamos que a atividade antimalárica pode ser incrementada com a introdução de aminoácidos carregados (resíduos de Ácido aspártico e de Lisina) na região C-terminal da molécula.

Demonstramos também, que esses peptídeos atuam desestruturando a membrana celular do *P. gallinaceum*, no entanto, o mecanismo de ação não está completamente elucidado.

**Tabela 1.** Atividade (*in vitro*) dos principais análogos da All, na membrana dos esporozoítas.

Nome	Sequência	% Atividade
VC-5	D-R-D-V-K-Y-I-H-P-F	76
VC-12	D-R-V-Y-I-D-H-K-P-F	87
VC-17	D-D-R-K-V-Y-I-H-P-F	67
VC-19	D-D-R-V-K-Y-I-H-P-F	74
VC-26	D-R-V-Y-D-I-H-K-P-F	73
VC-28	D-R-V-Y-I-D-H-P-K-F	67

Porcentagem de esporozoítas fluorescentes em microscopia de fluorescência, após 1 hora de incubação.

### Conclusões

Desta forma, verificamos que: a localização da lactama é de suma importância para a atividade biológica dos análogos de All, sendo que a inserção da ponte de lactama, na porção N-terminal, proporciona análogos mais ativos; e que a ação antimalárica pode ser incrementada com a inserção de resíduos de aminoácidos carregados na região C-terminal da molécula, rodeando o resíduo de Histidina. Essa nova linha de pesquisa, voltada ao combate da malária, é de grande relevância científica, já que apresenta a utilização de um peptídeo que, apesar de não apresentar atividade antimicrobiana e hemolítica, é específico na ação lítica sobre a membrana do esporozoíta da malária.

### Agradecimentos

À FAPESP, CAPES, CNPq e UFABC.

<sup>1</sup> Maciel, C.; Oliveira, V.X.Jr.; Fázio M.A.; Nacif R.P.; Miranda, A.; Pimenta, P.F.P. e Capurro, M.L. *Plos One*. 2008, 3, e3296.