

Efeito de sais de compostos mesoiônicos sobre a sobrevivência de *Plasmodium falciparum* in vitro

Alene V. Azevedo-Santos (PG)¹, Welisson S. Ferreira (PG)², Bruno O. Rocha (IC)^{1*}, Milena B. P. Soares (PQ)³, Aurea Echevarria (PQ)², Marco E. F. Lima (PQ)², Marcos A. Vannier-Santos (PQ)¹.

¹ Laboratório de Biomorfologia Parasitária/ Unidade de Microscopia Eletrônica, Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz - FIOCRUZ/BA; ² DEQUIM-ICE-UFRuralRJ-BR 465, Km 7-Seropédica-Rio de Janeiro-CEP 23890-000; ³ Laboratório de Engenharia Tecidual e Imunofarmacologia; Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz - FIOCRUZ/BA.

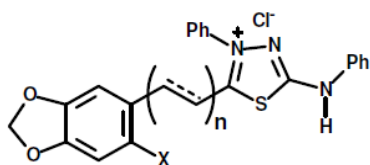
Palavras Chave: *Plasmodium falciparum*, mesoiônicos, quimioterapia da malária.

Introdução

A malária é uma doença infecciosa causada por protozoários parasitas do gênero *Plasmodium* sp. Em 2008 ocorreram aproximadamente 243 milhões de casos de malária, causando aproximadamente 863 mil mortes sendo grande parte em crianças africanas. A malária é uma doença tratável, entretanto desde a década de 50 tem sido relatados parasitos resistentes às drogas de escolha¹, ocasionando casos de infecção refratária à terapêutica^{2,3}. Recentemente nosso grupo de pesquisa descreveu a síntese e a atividade tóxica contra *Trypanosoma cruzi* de uma série de sais mesoiônicos, derivados da amida natural piperina, principal constituinte químico dos frutos de *Piper nigrum*.⁴

Resultados e Discussão

Após 24 horas de incubação parasita-drogas foi adicionada aos poços [³H]-hipoxantina a 0,5μCi/poço, e incubados por 24 horas a 37°C. As placas foram congeladas por 18 horas e após esse período foram descongeladas e colhidas em capilares de vidro, colocadas em bolsas e emergidas em cintilação de fluxo, por emissão radioativa de 1205 betaplate. A **Figura 1** mostra as estruturas dos mesoiônicos avaliados frente ao *P. falciparum*. Dentre os compostos testados **MI**, **MII**, **MVI** e **MIX** foram os que apresentaram um maior efeito inibitório sobre a proliferação do parasito, com valores de IC₅₀ de 8,96 μM; 2,44μM; 5,29μM e 9,57μM, respectivamente.



Série insaturada: (MI) n=2, X= H; (MII) n=1, X= H; (MIII) n=0, X= H; (MIV) n=0, X= NO₂; (MIX) n=1, X= NO₂;
Série saturada: (MIV) n=2, X= H; (MV) n=1, X= H; (MVII) n=2, X= NO₂; (MVIII) n= 1, X= NO₂.

Figura 1 Estrutura dos sais mesoiônicos avaliados.

Também foi avaliada a citotoxicidade das substâncias sobre esplenócitos murinos. Para isso, inóculos de 1 x 10⁶ esplenócitos retirados de camundongos Balb/C foram incubados em meio RPMI completo, suplementado com 10% de soro fetal bovino e [³H]-timidina na concentração de 1 μCi/poço, em presença ou ausência das substâncias. Após 24 horas, as células foram coletadas para contagem de radioatividade incorporada, através do contador βMatrix 9600. Nos testes de citotoxicidade frente a esplenócitos, as substâncias que demonstraram melhor atividade sobre a inibição da proliferação do parasito **MI**, **MII**, **MVI**, **MIX**, apresentaram IC₅₀ superior ao da inibição do crescimento do parasito, o demonstra seletividade, entretanto outros testes precisam ser realizados para confirmar os dados.

Conclusões

Dentre os compostos testados, as substâncias **MI**, **MII**, **MVI** e **MIX** foram as que apresentaram melhor atividade contra *P. falciparum* in vitro. É importante ressaltar que a concentração efetiva contra o parasito é significativamente inferior aos valores de citotoxicidade em esplenócitos, o que em muito interessa do ponto de vista quimioterápico, pois o efeito seletivo garante uma margem de segurança para um tratamento. Faz-se necessário avaliar o efeito dessas substâncias em modelos murinos de malária.

Agradecimentos

PROCAD/CAPES, FIOCRUZ, UFRRJ, FAPERJ, FAPESB, PPSUS, CNPq, PIBITT, CEFET/RJ

¹ Farooq U, Mahajan RC. *J. Vector Borne Dis*;41: 45–53, 2004.

² Yeung, S., Van Damme, W., Socheat, D., White, N. J. & Mills, A. *Malar. J.* 7, 96, 2008.

³ Dondorp, A.M., Yeung, S., White, L., Nguon, C., Day, N.P.J., Socheat, D. e von Seidlein, L. *Nature Reviews Microbiology*, online, 8 de março de 2010.

⁴ Ferreira, W.S.; Freire-de-Lima, L.; Saraiva, V.B.; Alisson-Silva, F.; Mendonça-Previato, L.; Previato, J.O.; Echevarria, A.; Lima, M.E.F. *Bioorg. Med.Chem.*, 2008, 16, 2984.