

## Efeito das metaloporfirinas encapsuladas no ciclo intraeritrocítico no *Plasmodium falciparum*

**Eduardo Alves\*(PG)<sup>2</sup>, Robson Sartorello(PG)<sup>1</sup>, Alexandre Budu(PG)<sup>2</sup>, Piero Bagnaresi(PG)<sup>1</sup>, Vânia B. Bueno(PG)<sup>3</sup>, Fernando V. Maluf(PG)<sup>4</sup>, Ana Paula U. Araujo(PQ)<sup>4</sup>, Rafael V. C. Guido(PQ)<sup>4</sup>, Glaucius Oliva(PQ)<sup>4</sup>, Bernardo A. Iglesias(PG)<sup>3</sup>, Daiana Kotra Deda(PG)<sup>3</sup>, Koiti Arak(PQ)<sup>3</sup>, Luiz H. Catalani(PQ)<sup>3</sup>, Declan Bradi(PG)<sup>5</sup>, Rita Tewari(PQ)<sup>5</sup> e Celia R. S. Garcia(PQ)<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Departamento de Fisiologia, Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo; <sup>2</sup>Departamento de Parasitologia, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo; <sup>3</sup>Departamento de Química Fundamental, Instituto de Química, Universidade de São Paulo; <sup>4</sup>Centro de Biotecnologia Molecular Estrutural, Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo; <sup>5</sup>University of Nottingham, Faculty of Medicine and Health Science UK.

\*E-mail: edu19br@hotmail.com

Palavras Chave: *Plasmodium falciparum*, metaloporfirinas, encapsulamento, viabilidade intraeritrocítica e PfHO

### Introdução

A malária tem um complexo ciclo de vida possuindo um estágio intraeritrocitário onde há uma intensa endocitose de hemoglobina como fonte de nutriente<sup>[1]</sup>.

A degradação da hemoglobina dentro do parasita é um processo que libera heme (ferroprotoporfirina IX). A toxicidade do heme é uma das barreiras do *Plasmodium* em replicar nos eritrócitos.

A enzima heme oxigenase (HO) é considerado um dos mecanismos mais onipresentes e protetores contra a toxicidade do heme. Recentemente, foi descrito que o *P. falciparum* expressa uma enzima que atua como HO (PfHO)<sup>[2, 3]</sup>. Metaloporfirinas sintéticas têm sido utilizadas como ferramenta farmacológica para modular a atividade da HO *in vivo* e *in vitro*<sup>[4]</sup>.

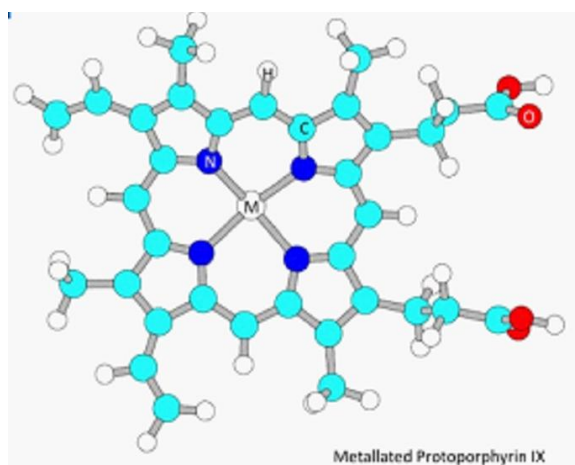
Metaloporfirinas tem baixa solubilidade em soluções aquosas<sup>[5]</sup>. Neste trabalho, as metaloporfirinas foram encapsuladas em polímeros biocompatíveis com meio aquoso usando o método de coarcevarção<sup>[6]</sup>. Os objetivos foram testar a viabilidade do estágio intraeritrocítico do *P. falciparum* na presença de diversas metaloporfirinas encapsuladas e estudar a ação antimalárica destes compostos através da inibição da PfHO.

### Resultados e Discussão

A viabilidade do *P. falciparum* no ciclo intraeritrocítico foi prejudicada na presença das metaloporfirinas (Fe, Co, Cu, Zn, Ni e porfirina livre) entre as concentrações de 10 a 50 µM. Entretanto, com o encapsulamento das mesmas metaloporfirinas, a queda na viabilidade foi observada em concentrações abaixo de 1 µM.

A queda da viabilidade do parasita não se deve pela lise dos eritrócitos na presença destes compostos. O tamanho das capsulas contendo as metaloporfirinas variaram entre 100-500 nm.

Com uso de um anticorpo anti-PfHO confirmamos a presença da HO em todo estágio intraeritrocítico do *P. falciparum*.



**Figura 1.** Esquema mostrando a estrutura molecular de uma metaloporfirina IX. O metal no centro (M) foi substituído por Fe, Co, Cu, Mn, Ni e Zn. A protoporfirina livre (sem metal) também foi testada..

### Conclusões

O encapsulamento das metaloporfirinas potencializa seu efeito antimalárico em culturas de *P. falciparum*.

### Agradecimentos

Agradecemos a FAPESP, a malária Pronex (FAPESP-CNPq-MS-DECIT) e INCT-INBqMed pelo financiamento da pesquisa.

1. Langreth, S.G.. J Protozool, 1976. **23**(2): p. 215-23.
2. Okada, K., FEBS Lett, 2009. **583**(2): p. 313-9.
3. Sartorello, R., et al., Cell Biol Int, 2010. **34**(8): p. 859-65.
4. Kinobe, R.T., R.A. Dercho, and K. Nakatsu, Can J Physiol Pharmacol, 2008. **86**(9): p. 577-99.
5. Deda, D.K., et al., Int J Pharm, 2009. **376**(1-2): p. 76-83.
6. Menger, F.M. and B.M. Sykes., Langmuir, 1998. **14**(15): p. 4131-4137.