

## **Avaliação farmacológica de dois derivados da Artemisinina como agentes terapêuticos e sondas fluorescentes para o estudo e tratamento da malária**

Adrielle S. de Moraes<sup>1</sup>, Mariana da Cruz B. Silva<sup>1</sup>, Svetlana B. Tsogoeva<sup>2</sup>, Lars Herrmann<sup>2</sup>, Christina Mai<sup>2</sup>, Diogo R. M. Moreira<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratório de Engenharia Tecidual e Imunofarmacologia, Instituto Gonçalo Moniz, FIOCRUZ, BA, Brasil. <sup>2</sup>Organic Chemistry Chair I and Interdisciplinary Center for Molecular Materials (ICMM), Friedrich-Alexander University of Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Germany

**INTRODUÇÃO:** A malária é uma das principais causas de morte decorrentes de doenças infecciosas, com impactos significativos no mundo, particularmente na África, América do Sul e Ásia. A resistência aos antimaláricos disponíveis agravou o cenário mundial do tratamento da doença, tornando necessário o desenvolvimento de novos agentes com atividade antiparasitária. Compostos fluorescentes emergem como potencial para estudo da doença. **OBJETIVO:** Avaliar o potencial antimalárico de compostos fluorescentes derivados da artemisinina, AC11 e AC98, através de modelo experimental murino de supressão de parasitemia e compreender mecanismo de incorporação e localização da artemisinina no plasmódio. **MÉTODOS:** Em uma placa escura de fundo opaco os compostos foram adicionados (500µM e 100µM) com os diluentes: PBS1X ou BSA1% ou Hb1%. A placa foi lida no fluorímetro nos tempos de 10min e 24h. Para avaliar a incorporação dos compostos pelo plasmódio, foi realizado um ensaio utilizando citometria de fluxo. Uma solução foi preparada contendo sangue infectado (1:1) (cepa PbNK65) e o composto solubilizado nas concentrações de 12, 3 e 0,75µM. Após lavagens, foi adicionado o corante de DNA SYTO-61, e a leitura foi feita no citômetro (canais Pacific Blue e APC). Por fim, para a eficácia dos compostos, foi utilizado o modelo de supressão de parasitemia (teste de Peters), no qual camundongos Swiss Webster infectados com a cepa GFP do *P. berghei* foram tratados 3h pós-infecção com o AC11 ou AC98 (65 µmol/kg), por 4 dias consecutivos. Controles: Artesunato (positivo) e veículo (negativo). **RESULTADOS:** Este trabalho permitiu caracterizar a fluorescência do AC11 e AC98 pela primeira vez, e estes se apresentaram estáveis nas soluções testadas e a fluorescência foi detectada nos dois intervalos de tempo, mostrando que a mesma não é perdida ao longo do tempo. Foi padronizado o experimento de incorporação do composto pelo

plasmódio, constatando que a 12µM os compostos são incorporados por hemácias infectadas e não infectadas. Já em 0,75µM, há uma incorporação seletiva pelas hemácias infectadas. Neste ensaio, o AC98 demonstrou ter uma captação duas vezes maior pelas hemácias. Nos testes *in vivo*, o AC11 em 65 µmol/kg por via subcutânea foi eficaz em suprimir a parasitemia e reduziu a mortalidade em 100%, evidenciando um potencial curativo, em comparação aos grupos controles. **CONCLUSÃO:** Em suma, os compostos AC11 e AC98 se mostraram ativos frente ao *Plasmodium berghei*, forneceram atividade de sonda fluorescente, suscitando a realização de novos estudos que possam averiguar os mecanismos de ação envolvidos na sua atividade.

Palavras-chave: antiparasitário, fluorescência, *plasmodium*.

Financiadores: FAPESB