

Universidade de São Paulo
Instituto de Física de São Carlos

XII Semana Integrada do Instituto de
Física de São Carlos

Livro de Resumos

São Carlos
2022

Semana Integrada do Instituto de Física de São Carlos

SIFSC 12

Coordenadores

Prof. Dr. Osvaldo Novais de Oliveira Junior

Diretor do Instituto de Física de São Carlos – Universidade de São Paulo

Prof. Dr. Javier Alcides Ellena

Presidente da Comissão de Pós Graduação do Instituto de Física de São Carlos – Universidade de São Paulo

Profa. Dra. Tereza Cristina da Rocha Mendes

Presidente da Comissão de Graduação do Instituto de Física de São Carlos – Universidade de São Paulo

Comissão Organizadora

Adonai Hilario

Arthur Deponte Zutião

Elisa Goettems

Gabriel dos Santos Araujo Pinto

Henrique Castro Rodrigues

Jeffer Santiago Mares

João Victor Pimenta

Julia Martins Simão

Letícia Martinelli

Lorany Vitoria dos Santos Barbosa

Lucas Rafael Oliveira Santos Eugênio

Natasha Mezzacappo

Paulina Ferreira

Vinícius Pereira Pinto

Willian dos Santos Ribela

Normalização e revisão – SBI/IFSC

Ana Mara Marques da Cunha Prado

Maria Cristina Cavarette Dziabas

Maria Neusa de Aguiar Azevedo

Sabrina di Salvo Mastrantonio

Ficha catalográfica elaborada pelo Serviço de Informação do IFSC

Semana Integrada do Instituto de Física de São Carlos
(12: 10 out. - 14 out. : 2022: São Carlos, SP.)
Livro de resumos da XII Semana Integrada do Instituto de
Física de São Carlos/ Organizado por Adonai Hilario [et al.]. São
Carlos: IFSC, 2022.

446 p.

Texto em português.

1. Física. I. Hilario, Adonai, org. II. Título

ISBN: 978-65-993449-5-4

CDD: 530

PG56

Avaliação do perfil parasitológico de uma série de derivados indólicos como agentes antimaláricos

MOURA, Igor; ZANINI, Camila; BARBOSA, Camila de Souza; SOUZA, Guilherme; AGUIAR, Anna Caroline Campos; SCIPIONE, Luigi; PANDOLFI, Fabiana; GUIDO, Rafael

igormrmoura@usp.br

A malária é uma das doenças infecciosas mais prevalentes causadas por parasitas do gênero *Plasmodium*. Um dos tratamentos mais utilizados envolve as terapias combinadas associadas à Artemisinina e seus derivados. Entretanto, ao longo dos últimos anos é possível observar o surgimento de resistência parcial a Artemisinina.(1-2) Portanto, o desenvolvimento e o estudo de novos compostos contra o *Plasmodium* são altamente necessários. Compostos heterocíclicos contendo átomos de nitrogênio têm sido relatados como potentes inibidores de *P. falciparum*. Neste cenário, uma série atraente para investigação são os derivados de indólicos. Os compostos antiplasmodiais representativos desta classe química incluem os análogos alcaloides indólicos provindos de produtos naturais, majoritariamente.(3) Dessa forma, investigamos as propriedades antiplasmodiais de uma série de novos derivados sintéticos de compostos indólicos. Os compostos foram sintetizados conforme descrito na literatura e a atividade antiplasmodial foi avaliada em relação a um painel de *P. falciparum* sensível a cloroquina (3D7) e resistente (K1, Dd2, TM90C6B, Dd2R_DSM265 e 3D7R_MMV848) usando um ensaio de viabilidade com SYBR Green I. O efeito citotóxico foi avaliado contra as células hepatocarcinoma (HepG2) usando um ensaio de viabilidade MTT. Resultados: Avaliamos a atividade inibitória de 28 derivados indólicos contra a cepa *P. falciparum* 3D7. O composto mais potente (Neq0693) mostrou um valor IC₅₀ de 20 ± 10 nM e um índice de seletividade SI > 50. O ensaio do tempo de ação mostrou que o Neq0693 é um composto de ação rápida com atividade inibitória pronunciada sobre as formas anteriores do parasito. Em seguida, avaliamos o perfil de combinação do Neq0693 com anti-maláricos padrão. Os resultados indicaram que o Neq0693 mostrou um perfil antagônico com artesunato, atovaquona e proguanil. Ao contrário, Neq0693 mostrou um perfil aditivo em combinação com cloroquina. Finalmente, a avaliação do Neq0693 contra um painel de cepas resistentes indicou que o composto apresentava perfil de resistência cruzada com as cepas K1 (RI = 59), Dd2 (RI = 28), TM90C6B (RI = 43) e Dd2R_DSM265 (RI = 29). A combinação de Neq0693 com verapamil não reverteu o perfil de resistência, sugerindo que o mecanismo de resistência não está relacionado a bombas de efluxo, tais como PfMDR1 ou PfCRT. O composto Neq0693 é um composto de ação rápida que demonstrou promissora atividade antimalárica frente a cepa sensível a cloroquina (3D7). No entanto, os compostos mostraram um perfil de resistência cruzada contra os antimaláricos cujas cepas testadas apresentam resistência. Estas descobertas destacam a importância de uma investigação aprofundada para indicar o verdadeiro potencial de uma nova série de compostos como agentes antimaláricos.

Palavras-chave: Antiplasmodial. Indólicos. Malária.

Agência de fomento: FAPESP (2021/03977-1; 2020/12904-5; 2013/07600-3)

Referências:

1 SHIBESHI, M. A.; KIFLE, Z. D.; ATANFIE, S. A. Antimalarial drug resistance and novel targets for antimalarial drug discovery. **Infection and Drug Resistance**, v.13, p.4047–4060, 2020. DOI:10.2147/IDR.S279433.

2 COWMAN A. F.; HEALER, J.; MARAPANA, D., MARSH, K. . Malaria: biology and disease. **Cell**, v. 167, n.3p., 610–624., 2016. DOI:10.1016/j.cell.2016.07.055.

3 AGUIAR, A. C. C. *et al.* Discovery of marinoquinolines as potent and fast-acting plasmodium falciparum Inhibitors with in vivo activity. **Journal of Medicinal Chemistry**, v.61, n.13, p.5547–5568, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b00143>. Acesso em: 20.12.22