

COMPOSTOS 4-QUINOLONA ATUAM CONTRA MÚLTIPLOS ESTÁGIOS DE *PLASMODIUM VIVAX* E INIBEM A TRANSMISSÃO DO PARASITA

Yasmin Annunciato¹, Everton M. da Silva², Jéssica E. Araújo³, Leandro do N. Martinez⁴, Sofia Santana⁵, Eyob A. Workneh⁵, Luís C. S. Alvarez⁶, Marcela L. Magalhães⁶, Alice Oliveira Andrade³, Wallyson de J. da Costa⁴, Guilherme Campolina⁷, Matheus Nascimento Santana⁷, Camila S. Barbosa⁷, Érica P. M. L. Peres¹, Caio S. Moura¹, Najara A. C. dos Santos³, Alessandra da S. Bastos³, Roberto Rudge de M. Barros⁷, Marcos L. Gazarini¹, Jansen Fernandes Medeiros³, Carolina B. G. Teles⁴, Fabio T. M. Costa^{6,8}, Ana C. Alves⁸, Dhelio B. Pereira⁹, João Pinto⁸, Pedro V. L. Cravo⁸, Rafael Victorio Carvalho Guido¹⁰, Miguel Prudêncio^{5,11}, Maisa da S. Araujo^{3,9}, Arlene G. Corrêa², Gustavo C. Cassiano^{8*}, Anna C. C. Aguiar^{1,7*}

1. Universidade Federal de São Paulo, Biologia celular e bioquímica de doenças parasitárias, Santos, SP.
2. Universidade Federal de São Carlos, Department of Chemistry, São Carlos, SP, Brasil.
3. Fundação Oswaldo Cruz, PIVEM/Entomology, Porto Velho, RO, Brasil.
4. Fundação Oswaldo Cruz, Bioassay Platform for Malaria and Leishmaniasis, Porto Velho, RO, Brasil.
5. GIMM - Gulbenkian Institute for Molecular Medicine, Lisboa, Portugal.
6. Laboratory of Tropical Diseases, University of Campinas (UNICAMP), Campinas - SP, Brasil
7. Universidade Federal de São Paulo, Laboratory of Malaria Research, São Paulo, SP, Brasil
8. Global Health and Tropical Medicine, Lisbon, Portugal
9. Centro de Pesquisa em Medicina Tropical de Rondônia, Porto Velho, RO, Brazil
10. Universidade de São Paulo, São Carlos Institute of Physics, São Carlos, SP, Brasil.
11. Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal.

Introdução: A malária permanece um importante problema de saúde global, com alta morbidade e mortalidade. O aumento da resistência aos antimaláricos e a escassez de compostos capazes de bloquear a transmissão reforçam a necessidade de novas estratégias terapêuticas. Derivados da classe 4-quinolona têm demonstrado potencial atividade antiplasmodial em diferentes estágios do parasito. **Objetivos:** Avaliar a eficácia de compostos 4-quinolona como agentes de bloqueio de transmissão contra diferentes estágios do ciclo de vida de *Plasmodium spp.* **Métodos:** Ensaios *ex vivo* foram realizados utilizando sangue de pacientes infectados com *P. vivax*, tratado com os compostos **1** e **6**, seguido de alimentação de fêmeas de *Anopheles darlingi* por membrana. Oocistos e esporozoítos foram avaliados por microscopia. A atividade nos estágios hepáticos foi investigada em células Huh-7 infectadas com esporozoítos de *P. berghei*. Ensaios *in vivo* foram conduzidos em camundongos CD1 infectados com *P. berghei* GFP tratados oralmente com o composto **1** (50 mg/kg), seguidos de alimentação de *Anopheles stephensis*. **Resultados:** O composto **1** apresentou elevada inibição da transmissão de *P. vivax*, com redução de ~95% de oocistos e esporozoítos a 10 µM. A 2 µM, a inibição foi de aproximadamente 90%, enquanto o composto **6** apresentou 73%. No modelo *in vivo*, composto **1** reduziu a exflagelação em 85% e os oocistos em 67% em *P. berghei*. Além disso, preveniu 100% das infecções em células hepáticas sem apresentar toxicidade. **Conclusão:** Os resultados indicam que derivados 4-quinolona atuam em múltiplos estágios do ciclo de vida do parasito, destacando-se como candidatos promissores para o desenvolvimento de novos antimaláricos com potencial de bloqueio de transmissão