

Avaliação da atividade antiplasmodial de análogos de 1H-pirrol: potencial multiestágio e mecanismos de ação frente a *Plasmodium falciparum*

Caroline M. Rosa ^{a,*}, Emily T. S. Rodrigues ^a, Leandro C. Clementino ^b, Luis C. S. Alvarez ^a, Daniele Castagnolo ^c, Gustavo C. Cassiano ^d, Fabio T. M. Costa ^{a,d}.

^a Laboratório de Doenças Tropicais Prof. Dr. Luiz Jacintho da Silva, Departamento de Genética, Evolução, Microbiologia e Imunologia, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, São Paulo, Brasil;

^b Rutgers New Jersey Medical School, Department of Pharmacology, Physiology and Neuroscience, Newark, Estados Unidos;

^c Department of Chemistry, University College London, Gordon Street, Londres, Reino Unido;

^d Global Health and Tropical Medicine (GHTM), Instituto de Higiene e Medicina Tropical, NOVA University of Lisbon, Lisboa, Portugal.

* E-mail: cmic.rosa@gmail.com; emily-rodrigues@live.com; leandrocostabiotec@gmail.com; salak89@gmail.com; d.castagnolo@ucl.ac.uk; gustavocassiano@ihmt.unl.pt; fabiotmc72@gmail.com.

Introdução: A disseminação da resistência de *Plasmodium falciparum* aos antimaláricos convencionais demanda a identificação de moléculas com novos mecanismos de ação. Derivados de pirrol destacam-se como *scaffolds* promissores, demonstrando atividade contra diferentes estágios do ciclo biológico do parasita. Triagens fenotípicas prévias realizadas pelo grupo identificaram o derivado 1H-pirrol LDT-818, que demonstrou atividade contra formas sanguíneas assexuadas ($EC_{50} \sim 0,5 \mu M$), inexistência de resistência cruzada em linhagens multirresistentes e inibição completa de gametócitos maduros na concentração de $5 \mu M$. Tais achados motivaram a investigação de análogos estruturais para explorar relações estrutura-atividade (SAR) e identificar compostos com potencial multiestágio.

Objetivos: Avaliar a atividade antiplasmodial de análogos estruturais do LDT-818 frente a *P. falciparum* e caracterizar seu potencial de ação em diferentes estágios do ciclo parasitário.

Métodos: Análogos derivados do LDT-818 foram avaliados em culturas *in vitro* de *P. falciparum* (linhagem 3D7). A atividade antiplasmodial foi determinada por ensaios de inibição do crescimento baseados em fluorescência. Os compostos foram triados em concentração fixa e, para os hits, foram estabelecidas curvas dose-resposta para estimativa dos valores de EC_{50} .

Resultados: Dos quatro análogos inicialmente testados, três exibiram inibição superior a 90% do crescimento parasitário na concentração de $10 \mu M$. A determinação das curvas dose-resposta para os compostos ativos revelou valores de EC_{50} na ordem de $3 \mu M$. Os dados indicam que modificações estruturais na série química preservam a atividade antiplasmodial relevante.

Conclusão: Os resultados demonstram que os análogos derivados do LDT-818 mantêm eficácia contra *P. falciparum*. Estes dados validam a continuidade da exploração desta série química, visando à identificação de candidatos com atividade multiestágio e aplicabilidade em estratégias de bloqueio da transmissão da malária.