

Cientistas da UFRJ descobrem um novo alvo para a prevenção e tratamento da malária e o segredo pode estar associado aos nossos lipídios

A malária é uma doença característica de países tropicais, causada por um parasita do gênero *Plasmodium sp.*, o qual é capaz de infectar nossas células vermelhas do sangue, conhecidas como hemácias, podendo ocasionar febre e anemia. É uma doença vetorial, ou seja, é transmitida por meio da picada de um mosquito do gênero *Anopheles*. No Brasil, a transmissão da malária é favorecida por causa das condições climáticas, como a pluviosidade, a temperatura e umidade, as quais são favoráveis à reprodução e manutenção do mosquito.

A malária é considerada um problema de saúde pública mundial e apresenta sintomas iniciais como febre, dor de cabeça e calafrios, os quais podem aparecer entre 10 e 15 dias após a picada do mosquito infectado. Casos mais graves podem apresentar ainda anemia severa, problemas respiratórios, acidose, o que pode levar a morte do indivíduo (OMS, 2020). O diagnóstico da malária se baseia em um exame do estado físico em associação aos testes laboratoriais, uma vez que, clinicamente, os sintomas não são específicos e podem se confundir com outros casos infecciosos e até mesmo com um quadro de gripe. Por isso, recomenda-se que além do exame físico, sejam feitos os testes laboratoriais, incluindo o hemograma e lipidograma.

Além de infectar as hemácias, o *Plasmodium sp.* necessita alterar o funcionamento de outras células e tecidos ao seu redor para promover maior infecção e conseqüentemente, maior propagação da doença. Dentro deste contexto, alguns trabalhos abordam a importância dos lipídios (gorduras) nesse ambiente de infecção. Já foi descrito que parasitas podem manipular a produção de lipídios no hospedeiro. Pode parecer simples, mas tem um motivo: isso acontece porque esses protozoários não são capazes de sintetizar muitos dos lipídios que são essenciais para seu desenvolvimento e multiplicação. E é justamente nesse ponto que os pesquisadores se debruçam para entender como esse processo acontece, pois, uma vez desvendado, seria possível intervir terapêuticamente no controle da malária.

Para estudar as alterações lipídicas que a infecção causada pelo *Plasmodium* provocaria no hospedeiro, foram utilizados camundongos como modelo animal. Analisando o plasma sanguíneo dos camundongos infectados, pode-se observar que havia menor quantidade de colesterol livre e glicose, enquanto os níveis de triacilglicerol, proteínas totais, e mediadores inflamatórios estavam elevados. Ao investigar o fígado, observou-se o aumento de vários tipos de lipídios nos animais infectados. Foram caracterizadas diversas proteínas e fatores de transcrição que demonstraram com clareza alterações no metabolismo energético celular.

Tendo em vista que a síntese de lipídios promove o crescimento do *Plasmodium* nos camundongos, fez-se uso do fármaco metformina, o qual é aprovado no Brasil para tratamento do diabetes e tem ação sobre a síntese de lipídios, inibindo-a. Em termos bioquímicos, a metformina estimula a ação da

enzima AMPK, o que por sua vez inibe a enzima limitante da síntese de ácidos graxos (acetil-coA carboxilase, ACC) e evita o compromisso do acetil-coA celular com a geração de malonil-coA. A administração de metformina foi capaz de reverter todas as vias de sinalização que contribuíram para o acúmulo de lipídios no fígado durante a infecção em camundongos. Além disso, a metformina também diminuiu a persistência dos parasitas nos camundongos tratados.

Dessa forma, o trabalho de George Kluck traz um avanço muito importante para a área de estudo que abrange a prevenção e tratamento da malária, não só caracterizando a maneira como o parasita manipula o metabolismo de lipídios para se manter vivo e propagando a doença, mas também mostrou como a utilização de um fármaco conhecido e de relativo baixo custo pode vir a ser utilizado como forma de prevenção e tratamento da malária. Mais estudos são necessários para avaliar a ação terapêutica da metformina da malária em humanos.

O trabalho de Kluck e colaboradores (2019) foi desenvolvido em sua maioria no Laboratório de Bioquímica de Lipídios e Lipoproteínas (LBLL), no Instituto de Bioquímica Médica Leopoldo de Meis (IBqM), em parceria com o Laboratório de Ultraestrutura Celular Hertha Meyer do Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho (IBCCF), ambos da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). O desenvolvimento desse projeto faz parte da tese de doutorado do aluno George Kluck e rendeu o artigo intitulado “**Plasmodium Infection Induces Dyslipidemia and a Hepatic Lipogenic State in the Host through the Inhibition of the AMPK-ACC Pathway**”, publicado na revista *Scientific Reports*, do prestigiado grupo *Nature*, onde aborda o impacto do metabolismo de lipídios durante a infecção pelo parasita da Malária. O artigo pode ser acessado pelo site <https://www.nature.com/articles/s41598-019-51193-x> ou pelo doi [10.1038/s41598-019-51193-x](https://doi.org/10.1038/s41598-019-51193-x).

Artigo: Kluck, G.E.G., Wendt, C.H.C., Imperio, G.E.d. *et al.* **Plasmodium Infection Induces Dyslipidemia and a Hepatic Lipogenic State in the Host through the Inhibition of the AMPK-ACC Pathway.** *Sci Rep* **9**, 14695 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-51193-x>

Referências:

Organização Mundial da Saúde (OMS). *Malaria, key facts*. Disponível em <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/malaria#:~:text=Key%20facts,million%20cases%20of%20malaria%20worldwide.>>. Acessado 24/08/2020

Press release redigido pelas alunas de mestrado em Química Biológica do Instituto de Bioquímica Médica Leopoldo de Meis (IBqM), UFRJ, Emylle Costa Bartuli e Karoline dos Anjos Lima.