



Prospecção do êxito da Terapia combinada Tripla à base de derivados de Artemisinina em Angola.

Acrónimo: ProbeTACT

Equipa: Cláudia Façony (investigadora principal), Isabel Veiga (investigadora colaboradora), Assistente de investigação (estudante de doutoramento a designar).

Duração prevista do projecto: 3 anos (2022 a 2025)

Instituição proponente: Centro de Investigação em Saúde de Angola (CISA)

Instituições parceira nacional: Hospital Pediátrico David Bernardino (HPDB)

Instituição parceira internacional: Instituto de Investigação em Ciências da Vida e Saúde (ICVS)

Financiadores: Fundação Calouste Gulbenkian

(<https://gulbenkian.pt/noticias/parcerias-para-o-desenvolvimento/mais-de-meio-milhao-de-euros-para-investigacao-em-saude-nos-palop/>)

Resumo

Introdução

Em Angola, a eficácia da primeira linha de tratamento para a malária não complicada, Artemether-Lumefantrina, teve uma performance abaixo dos padrões da OMS por 3 vezes em 2 províncias fronteiriças. Isto sugere que novas alternativas terapêuticas poderão ser necessárias brevemente. A Terapia Combinada Tripla à base de derivados de Artemisinina (TCTA) poderia ser uma alternativa sustentável a curto prazo, permitindo reciclar linhas terapêuticas que estão actualmente em uso. Sabe-se que a Lumefantrina (LUM) e a Amodiaquina (AMQ) exercem forças genéticas opostas no parasita, levando potencialmente a mecanismos de resistência incompatíveis quando combinados. No entanto, são necessários estudos *ex vivo* para validar estes pressupostos.

Objectivos científicos

- 1) Estudar as interações *ex vivo* entre LUM e AQ.
- 2) Determinar a sequência genómica dos parasitas que sobrevivem à pressão desta combinação em Angola.
- 3) Estudar a resposta dos isolados clínicos a outros antimaláricos em uso.

Desenho de estudo e abordagem metodológica

Estudo transversal observacional, previsto ser realizado em 3 anos, que incluirá 300 crianças, que cheguem ao HPDB com suspeita de malária não complicada. Será utilizado um questionário para recolher dados sociodemográficos e serão colhidas amostras de sangue para a realização dos ensaios de susceptibilidade (ensaios de susceptibilidade tradicionais, ensaio de Sobrevivência de Anel e Isobologramas). Os ensaios serão adaptados à técnica do Sybr Green II. Após extracção do ADN será realizada a genotipagem dos marcadores moleculares de resistência, por Polimerase Chain Reaction (PCR). Algumas amostras serão seleccionadas para sequenciamento do genoma total do parasita.

Aprovação ética

Este projecto foi aprovado pelo comité de ética do Instituto Nacional de Investigação em Saúde (INIS).

Resultados esperados

Cientificamente, serão produzidos dados sobre:

- Interação de LUM e AQ entre os isolados angolanos.
- Sequência genómica de haplótipos de *P. falciparum* que sobrevivam a combinações seleccionadas de medicamentos isobogramas.
- Novos mecanismos de resistência poderão ser identificados.

Operacionalmente, ao criar capacidade para investigação fundamental avançada *ex vivo* e *in vivo*, ficarão criadas condições para:

- Investigar a susceptibilidade aos medicamentos e as interações de outros antimaláricos
- Implementar bioensaios para investigar o potencial antimalárico de plantas endémicas relatado em estudos etnobotânicos.
- Investigar os potenciais mecanismos de protecção do traço falciforme contra a malária grave.

Em termos de formação, espera-se que um estudante de mestrado ou doutoramento realize a sua tese no âmbito deste projecto.

Resultados preliminares

O CISA e o ICVS implementaram um estudo experimental que visou investigar o sinergismo da combinação de AQ/LUM em estirpes de *P. falciparum* utilizando uma abordagem inovadora de isobogramas *in vitro*. Resultados preliminares sugerem que o efeito desta combinação poderá ser aditivo, e não sinérgico conforme esperado. No entanto, o efeito das interações LUM-AQ não foi testado em todos os haplótipos relevantes que são prevalentes em Angola, e o efeito das condicionantes biológicas e fisiológicas do hospedeiro não foram consideradas. Estes dados serão publicados brevemente.

Potencial pré-existente

Apesar da sua importância, ao permitir uma visão da biologia, bioquímica, imunologia e farmacologia dos parasitas da malária, e tanto quanto sabemos, não há capacidade operacional e tecnológica para realizar ensaios *in vivo* e *ex vivo* em Angola. No entanto, já existe um grande potencial no CISA e seu parceiro, o Hospital Pediátrico David Bernardino (HPDB). Por um lado, o CISA tem histórico de excelência na investigação molecular de marcadores moleculares de resistência a antimaláricos (evidenciado pelas duas publicações científicas relevantes) e o HPDB tem um laboratório de biologia molecular com boas capacidades físicas e tecnológicas. A colaboração com o ICVS, líder em edição genómica e ensaios *in vitro*, traz a este projecto uma vantagem competitiva internacional importante. Sobre esta base poderão ser publicados os primeiros resultados sobre ensaios *ex vivo* do país, utilizando a técnica inovadora dos isobogramas.



Centro de Investigação em Saúde de Angola (CISA)



Laboratório de Biologia Molecular do Hospital Pediátrico David Bernardino (LBM-HPDB)



Instituto de Investigação em Ciências da Vida e Saúde (ICVS)