

# UALGORITMO

A Ciência trocada por miúdos



Volume 1 – outubro 2019

---

- 01** Introdução editorial
- 05** Como é que os habitantes da Praia de Faro olham para os riscos costeiros?  
Rita B. Domingues, Márcio C. Santos, Saul Neves de Jesus e Óscar Ferreira
- 11** Utilização de compostos com atividade antimalárica no controlo de perkinsiose em bivalves.  
Lília I. L. Cabral, Catarina Dias, Ricardo B. Leite e Maria L. S. Cristiano
- 17** Rejuvenescer células "velhas", é possível?  
José Bragança e João M.A. Santos
- 23** A aprendizagem implícita em crianças disléxicas.  
Filomena Inácio, Luís Faísca, Christian Forkstam, Susana Araújo, Inês Bramão, Alexandra Reis e Karl M. Petersson
- 29** Gelificação dos oceanos – e a culpa não é da alforreca.  
Pedro Morais, Katherine Amorim, Ester Dias, Joana Cruz, Ana Barbosa e Alexandra Teodósio
- 35** EcoPLis a Pré-história no Rio Lis, da serra ao Atlântico.  
Telmo Pereira, Vânia Carvalho, Trenton Holliday, Eduardo Paixão, Patrícia Monteiro, Marina Évora, João Marreiros, Sandra Assis, David Nora, Roxane Matias e Carlos Simões
- 39** Viés de manutenção da atenção na Ansiedade Social.  
Catarina Fernandes, Susana Silva, Joana Pires, Alexandra Reis, Antónia Ros, Luís Janeiro, Luís Faísca e Ana Teresa Martins

Título: Ualgoritmo

Editor: José Bragança

Colaboradores: Saúl Neves de Jesus, Maria Alexandra Teodósio, Manuel Célio de Jesus da Conceição, Salomé D'horta, André Botelho, Cristina Veiga Pires e Laura Alves.

Ilustração e design editorial: Sarita Camacho – Gabinete de Comunicação e Protocolo da Universidade do Algarve

ISSN:

Depósito legal: 462212/19

Para citar esta publicação: nome do(s) autor(es) (2019). Título do artigo. *Ualgoritmo* 1: pp. intervalo de páginas.

Acessível online em: <https://ualgoritmo.wixsite.com/website> e <http://hdl.handle.net/10400.1/12772>

Universidade do Algarve, Portugal  
Campus de Gambelas, 8005-139, Faro

## Utilização de compostos com atividade antimalárica no controlo de perkinsiose em bivalves



### Autores:

Lília I. L. Cabral, Catarina Dias, Ricardo B. Leite e Maria L. S. Cristiano

### Afiliações:

Centro de Ciências do Mar (CCMar), UAlg,  
Departamento de Química e Farmácia, Faculdade de Ciências e Tecnologia, UAlg  
Instituto Gulbenkian de Ciência

### Revisão:

**Escola:** ES Pinheiro e Rosa, Faro

**Alunos:** Catalina Botnaru, Diogo Lourenço, Inês Borges, Janine Ferro, Luena Marques, Maximilian Kaiser, Pedro Jesus, Rodrigo Fernandes, Rúben Gonçalves e Sofia Ramalho

### ABSTRACT:

Outbreaks of protozoan agents such as *Perkinsus olseni* represent major losses for the shellfish producers, urging the development of measures to contain and decrease these episodes. Antimalarial drugs and selective inhibitors designed to target unique metabolic features of the parasite (metabolisms that are not replicated in the host, such as the folate, and shikimate pathways), have been successfully used in the laboratory to inhibit *Perkinsus* proliferation.

However, due to specificities in *Perkinsus* species and the surrounding environment, development of drug candidates requires further optimization at the molecular level, to improve pharmacologic properties, as well as development of suitable tests and administration protocols for adequate use. Recent advances and future perspectives on the use endoperoxide-type antimalarials for perkinsosis therapy are presented and discussed.

## Glossário

### Classe taxonómica

é uma categoria utilizada na classificação científica dos seres vivos, constituída por organismos que apresentam uma ancestralidade comum e um elevado grau de semelhança genómica.

### Agente etiológico

o agente causador da doença.

### Vias metabólicas

incluem um conjunto de reações químicas sequenciais, catalisadas por enzimas, onde o produto de uma reação serve de substrato ou reagente à que lhe sucede, estando as reações interdependentes. As vias metabólicas são fundamentais para a manutenção da célula.

### Organelos

são compartimentos delimitados por membrana que desempenham papéis específicos na função global de uma célula.

### Bioativação

é o processo de conversão, por processos biológicos, de uma molécula inativa num metabolito farmacologicamente ativo.

O crescimento demográfico mundial, observado desde o século XX, constitui um dos maiores desafios do século XXI.(1,2) As Nações Unidas calcularam uma população mundial de 7,6 biliões em 2017 e estimam que atingirá 9,8 biliões em 2050 e 11,2 biliões em 2100, o que corresponde a um crescimento anual médio de 83 milhões.(1,3) Este crescimento demográfico requer a disponibilização de mais alimento e fontes de água potável, implica uma maior utilização de energias renováveis e exige políticas de proteção dos ecossistemas, da diversidade biológica e do clima.(2,4)

O sector piscícola constitui uma das fontes principais de alimento para a população mundial.(5) Em 2013, o peixe forneceu 17% da proteína animal consumida e 6,7% do total proteico consumido.(6) A necessidade de alimentar uma população em crescimento e o aumento da procura por espécies piscícolas conduziu à sobre-exploração dos recursos naturais marinhos, estimulando o desenvolvimento da aquacultura.(7)

A aquacultura abrange a produção de cerca de 600 espécies, em mais de 190 países.(5) O seu desenvolvimento aumentou a disponibilidade de várias espécies de peixe e bivalves, entre outros, permitindo satisfazer o aumento da procura e diminuir a sobre-exploração dos recursos marinhos selvagens.(5,7)

A amêijoia-boia (*Ruditapes decussatus*), a ostra japonesa (*Crassostrea gigas*) e a ostra portuguesa (*Crassostrea angulata*) são as principais espécies de bivalves produzidas em aquacultura na bacia mediterrânica. Em Portugal, a produção destas espécies está centrada na região algarvia, nomeadamente na Ria do Alvor e na Ria Formosa, assumindo uma grande importância na economia local e nacional. Todavia, as infeções provocadas por parasitas limitam consideravelmente a produção.

Entre os parasitas que infetam bivalves, os pertencentes ao género *Perkinsus* são os mais virulentos e os que apresentam maior taxa de prevalência.(8,9) A perkinsiose, uma doença infecciosa causada pelo parasita protozoário *Perkinsus olseni*, conduz a elevadas taxas de mortalidade em moluscos aquáticos. A mortalidade associada a perkinsiose é superior a 50% em várias zonas da bacia

## Biografia dos autores

**Lília Isabel Lameirinhas Cabral** concluiu a licenciatura em Química (pré-Bolonha) em Dezembro de 2006 e o mestrado em Ciências Biomédicas em 2012, na Universidade do Algarve. Em 2008 iniciou atividades como bolseira de investigação no grupo de Reatividade Orgânica e Química Medicinal (OrgMedChem) do Centro de Ciências do Mar do Algarve (CCMar), sob a orientação da professora Maria de Lurdes Cristiano, tendo trabalhado em diversos projetos, na área da química medicinal. A sua investigação centra-se na síntese de compostos heterocíclicos bioativos e em estudos de reatividade química. É aluna do curso de Doutoramento em Química, na Universidade do Algarve, sendo simultaneamente bolseira de investigação do projeto PTDC/MAR-BIO/4132/2014 designado por "Reversing the pathophysiology of Perkinsosis in clams hatcheries through the use of analogues of Artemisinin", financiado pela Fundação para a Ciência e a Tecnologia.

## Artigo original

Lobo L, Cabral LIL, Sena MI, Guerreiro

mediterrânica, atingindo os 80% em alguns locais da costa algarvia.(10) As estratégias preventivas são de difícil implementação e economicamente inviáveis (11) e não existe uma solução terapêutica eficaz de combate ao parasita. É, pois, urgente trabalhar para a resolução deste problema.

Na busca de soluções, a investigação científica explora a proximidade taxonómica a outras espécies de parasitas (espécies que partilham um conjunto muito alargado de características morfológicas, funcionais e genéticas, representando uma elevada proximidade filogenética). As espécies do género *Perkinsus* pertencem à **classe taxonómica Perkinsea**. (12) Contudo, tal como o *Plasmodium falciparum* (um **agente etiológico** responsável pela malária) e o *Toxoplasma gondii* (agente etiológico responsável pela toxoplasmose), o *Perkinsus olseni* também pertence ao filo Apicomplexa. Estes parasitas protozoários apresentam algumas **vias metabólicas e organelos** (como o apicoplasto) em comum, o que poderá constituir um ponto de partida para o desenvolvimento de fármacos eficazes, seguros e com uma utilização transversal para estes parasitas protozoários.(13)

Foram realizados no Centro de Ciências do Mar do Algarve (CCMar) alguns estudos sobre a possível utilização de fármacos antimaláricos no combate a perkinsiose. Os estudos recentes com alguns derivados de artemisinina e análogos sintéticos deste fármaco demonstraram a atividade antiparasítica dos compostos em *Perkinsus olseni* e revelaram analogias no modo de **bioativação**, em relação aos parasitas do género *Plasmodium*.(12)

A artemisinina é um produto natural extraído da planta *Artemisia annua* que inclui na sua estrutura molecular 1,2,4-trioxano uma ligação endoperoxídica. Foi demonstrado que esta ligação é fundamental para a atividade antiparasítica do fármaco artemisinina. (14a,b) De entre os análogos sintéticos da artemisinina que contêm uma ligação endoperoxídica destacam-se os 1,2,4-trioxolanos e os 1,2,4,5-tetraoxanos. Estas classes químicas fornecem diversos compostos que são potenciais candidatos para o tratamento de doenças resultantes de infeções por protozoários e

B, Rodrigues AS, Andrade-Neto VF, Cristiano MLS, Nogueira F. New endoperoxides highly active in vivo and in vitro against artemisinin-resistant Plasmodium falciparum. *Malaria Journal* 2018; 17(1):145. <https://doi.org/10.1186/s12936-018-2281-x>

**Ligações internet relacionadas com o grupo de investigação:**

Página do grupo  
OrgMedChem no Centro de Ciências do Mar do Algarve (CCMar)

<https://www.ccmар.ualg.pt/group/organic-reactivity-and-medicinal-chemistry>

com impacto na saúde pública, como a malária,(15, [aceder ao link do artigo principal](#)) a toxoplasmose e a leishmaniose,(16) podendo também proporcionar soluções eficazes contra infeções provocadas por outros protozoários, nomeadamente *Perkinsus olseni*.

O potencial farmacológico dos trioxolanos e dos tetraoxanos impulsionou a otimização de estratégias de síntese de novos derivados, de forma a ampliar a quantidade de novos compostos para estudos de atividade farmacológica e possibilitar a identificação de candidatos a fármacos mais eficazes e menos tóxicos. Foram sintetizados no CCMar novos trioxolanos, tetraoxanos e derivados semissintéticos da artemisinina, com o objetivo de determinar a sua atividade antiparasitária e avaliar o seu potencial terapêutico. Alguns dos compostos foram submetidos a testes *in vitro*, usando culturas de *Perkinsus olseni*. Os resultados revelaram atividade antiproliferativa, com valores de IC50 na gama micromolar (IC50 – concentração necessária de composto testado para provocar uma inibição em 50% do crescimento celular). A informação recolhida permitiu a otimização estrutural e a seleção de alguns trioxolanos e tetraoxanos para estudos biológicos, com o objetivo de elucidar os mecanismos de bioativação e ação. Foi já estabelecido que a atividade antiproliferativa contra *Perkinsus olseni* é dependente da ligação peroxidica, pois os compostos análogos que não contêm esta funcionalidade não exibiram atividade. Os candidatos selecionados serão submetidos a estudos *in vivo*. A informação recolhida na nossa investigação, financiada pela Fundação para a Ciência e a Tecnologia através do projeto PTDC/MAR-BIO/4132/2014 designado por “Reversing the pathophysiology of Perkinsosis in clams hatcheries through the use of analogues of Artemisinin”, contribuirá para a descoberta e o desenvolvimento de moléculas eficazes e seguras, que possam ser utilizadas na profilaxia e no tratamento da perkinsiose. As estratégias de síntese desenvolvidas permitem a preparação dos compostos a baixo custo, facultando soluções economicamente viáveis.

## Bibliografia

1. Sparrow P, Brewster C, Harris H. Demographic component of future population growth [Internet]. Technical Paper No 2013/3. New York; 2013. Disponível em: <http://eprints.lancs.ac.uk/29226/>
2. NATO. O crescimento da população: o desafio determinante do século XXI. [Internet]. Revista da Nato. 2017 [cited 2017 Sep 11]. Disponível em: [http://www.nato.int/docu/review/2011/Climate-Action/Population\\_growth\\_challenge/PT/index.htm](http://www.nato.int/docu/review/2011/Climate-Action/Population_growth_challenge/PT/index.htm)
3. World Population Prospects: The 2017 Revision Key Findings and Advance Tables. New York, United Nations; 2017. p. 53.
4. Schneider UA, Havlík P, Schmid E, Valin H, Mosnier A, Obersteiner M, et al. Impacts of population growth, economic development, and technical change on global food production and consumption. *Agric. Syst.* 2011;104(2):204–15.
5. Muir JF. Fish, feeds, and food security. *Anim Front* [Internet]. 2013;3(1):28–34. Disponível em: <http://www.animalsciencepublications.org/publications/af/abstracts/3/1/28>
6. Ababouch L, Alder J, Anganuzzi A, Barg U, Bartley D, Bernal M, et al. The state of world fisheries and aquaculture. 2016. p. 1–192.
7. High Level Panel of Experts on World Food Security. Sustainable fisheries and aquaculture for food security and nutrition. FAO. 2014;(June):1–119. Disponível em: <http://www.fao.org/3/a-i3844e.pdf>
8. Soudant P, Chu F-L E, Volety A. Host–parasite interactions: Marine bi-valve molluscs and protozoan parasites, *Perkinsus* species. *J. Invertebr. Pathol.* [Internet]. 2013;114(2):196–216.
9. Choi K-S, Park K-I. Review on the Protozoan Parasite *Perkinsus olseni* (Lester and Davis 1981) Infection in Asian Waters. *Coast. Environ. Ecosyst. Issues East China Sea.* 2010; 26–81.
10. Leite RB, Cristiano, MLS. Biotecnologia e síntese química ao serviço dos mariscadores. *A Europa e o Mar: Inovação e Investigação Científica em Portugal.* Universidade do Algarve (Editor), 2016; 97–102.
11. Fernández Robledo JA, Vasta GR, Record NR. Protozoan parasites of bivalve molluscs: Literature follows culture. *PLoS One* 2014; 9(6):1–9.
12. Araujo NCP, Afonso R, Bringela A, Cancela ML, Cristiano MLS, Leite RB. Peroxides with antiplasmodial activity inhibit proliferation of *Perkinsus olseni*, the causative agent of Perkinsosis in bivalves. *Parasitol. Int.* 2013; 62(6):575–82.
13. Aleman RY, Fernández Robledo JA. Identification of MMV malaria box inhibitors of *Perkinsus marinus* using an ATP-Based bioluminescence assay. *PLoS One* 2014; 9: e111051.
14. a) Ho WE, Peh HY, Chan TK, Wong WSF. Artemisinins: Pharmacological actions beyond anti-malarial. *Pharmacol. Ther* [Internet]. 2014; 142(1):126–39. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.12.001>.  
b) Ploypradith P. Development of artemisinin and its structurally simplified trioxane derivatives as antimalarial drugs. *Acta Trop.* 2004; 89(3):329–42.
15. Lobo L, Cabral LIL, Sena MI, Guerreiro B, Rodrigues AS, Andrade-Neto VF, Cristiano MLS, Nogueira F. New endoperoxides highly active in vivo and in vitro against artemisinin-resistant *Plasmodium falciparum*. *Malaria Journal* 2018; 17(1):145. <https://doi.org/10.1186/s12936-018-2281-x>
16. Cortes S, Albuquerque A, Cabral LIL, Lopes L, Campino L, Cristiano MLS. In vitro susceptibility of *Leishmania infantum* to artemisinin derivatives and selected trioxolanes. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2015; 59(8):5032–5.

## Os nossos revisores

Os nossos jovens revisores vêm da **Escola Secundária Pinheiro e Rosa**, em Faro, e foram orientados pela **Professora Ana Margarida Silva**. São eles: **Catalina Botnaru**, 11º ano C de Línguas e Humanidades, interessada em filosofia e história; **Diogo Lourenço**, 11º A de Ciências e Tecnologias, interessado em geologia, biologia e química; **Inês Borges**, 12º A de Ciências e Tecnologias, interessada em todas as formas de arte, física e matemática; **Janine Ferro**, 11º ano A de Ciências e Tecnologias, interessada em matemática e biologia; **Luena Marques**, 12º A de Ciências e Tecnologias, interessada em temáticas relacionadas com genética, história, cinema e literatura (decadentista e surrealista); **Maximilian Kaiser**, 11º B de Ciências e Tecnologias, interessado em história, geologia e física, para além de tudo o que pareça uma história bem inventada; **Pedro Jesus**, 12º B de Ciências Socioeconómicas, interessado em música, ciência e desporto; **Rodrigo Fernandes**, 11º A de Ciências e Tecnologias, interessado em matemática e desporto; **Rúben Gonçalves**, 11º C de Línguas e Humanidades, interessado em filosofia, história e literatura; e **Sofia Ramalho**, 11º A de Ciências e Tecnologias, interessada em biologia e química.

