



SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA XXVIII SIC

paz no plural



Evento	Salão UFRGS 2016: SIC - XXVIII SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UFRGS
Ano	2016
Local	Campus do Vale - UFRGS
Título	Avaliação de potencial atividade antifúngica de amiodarona em <i>Cryptococcus neoformans</i>
Autor	NATÁLIA KRONBAUER DE OLIVEIRA
Orientador	LIVIA KMETZSCH ROSA E SILVA

Avaliação de potencial atividade antifúngica de amiodarona em *Cryptococcus neoformans*

Autor: Natália Kronbauer de Oliveira

Orientador: Livia Kmetzsch Rosa e Silva

Centro de Biotecnologia, UFRGS

Cryptococcus neoformans é uma das leveduras responsáveis pelo desenvolvimento da meningite criptocócica, importante infecção oportunística em imunocomprometidos, a qual corresponde à terceira complicação neurológica mais comum em portadores do vírus HIV. O tratamento padrão com anfotericina B e fluconazol é efetivo em 50% a 80% dos casos, sendo a sua toxicidade e o desenvolvimento de resistência problemas recorrentes. Assim, destaca-se a necessidade pela busca de novos alvos e fármacos para o tratamento da meningite criptocócica. A reposição de fármacos já utilizados na clínica, que demonstram atividade antifúngica, como a amiodarona e outros bloqueadores de canais de cálcio, mostram-se promissores. Considerando a importância do armazenamento intracelular de cálcio mediado por transportadores deste metal na virulência de *C. neoformans*, o objetivo do presente trabalho foi avaliar a utilização de fármacos com mecanismo de ação baseado no bloqueio de canais de cálcio como alternativa terapêutica para a criptococose. Os valores da concentração inibitória mínima (MIC) foram determinados pelo método de microdiluição utilizando linhagens mutantes nulas para os transportadores de cálcio *Pmc1* e *Vcx1*. As linhagens selvagem H99 e complementada *pmc1::PMC1* apresentaram MIC para amiodarona de 12,5 µg/mL, enquanto que os mutantes nulos *pmc1*, *vcx1* e *pmc1vcx1* apresentaram uma maior sensibilidade, tendo MICs de 6,25 µg/mL. O sinergismo entre a amiodarona e o fluconazol foi avaliado pelo método *checkerboard*, no qual todas as linhagens obtiveram um índice FIC que indica sinergismo entre os fármacos. Os fármacos verapamil e diltiazem não demonstraram efeito antifúngico, não sendo possível encontrar efeito sinérgico com o fluconazol. Dois importantes fatores de virulência de *C. neoformans*, a formação da cápsula polissacarídica e a produção de melanina foram avaliados em meio mínimo e meio com asparagina suplementado com L-DOPA, respectivamente. Esses fatores não foram afetados pela adição de amiodarona ao meio, apenas houve um pequeno aumento na formação da cápsula polissacarídica na linhagem complementada *pmc1::PMC1*. Os níveis de cálcio intracelular, determinados pelo marcador Fura-2 AM, não foram afetados pela adição de amiodarona. A expressão relativa de importantes genes na via mediada por Ca^{2+} -calcineurina foram avaliados por RT-qPCR. *CRZ1* e *ECA1* apresentaram expressão diminuída na presença de amiodarona na linhagem mutante *pmc1*. Esses dados reforçam a possibilidade de fármacos bloqueadores de canais de cálcio serem utilizados na clínica combinados com fluconazol, estimulando novas possibilidades de tratamento para a meningite criptocócica.