Sociedade Brasileira de Química (SBQ)

Desenvolvimento de um Modelo de Análise Comparativa de Campo Molecular para Derivados Ftalimídicos Moduladores de TNF- a

Carolina Martins Ávila[1*] (IC), Gilberto Sperandio da Silva[1](PG), Carlos Alberto Manssour Fraga[1](PQ) e Eliezer J. Barreiro[1](PQ).

[1]*Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio)*
Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Caixa Postal 68023, 21944-971, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

** carolina29ma@hotmail.com*

Palavras Chave: *Talidomida, TNF-a ,QSAR-3D.*

Introdução

Talidomida é um derivado heterocíclico ftalimídico sintetizado primeiramente em 1953 e que apresenta reconhecidas propriedades imunomoduladoras e antiinflamatórias resultantes de sua capacidade de modular as ações da citocina fator de necrose tumoral alfa (TNF-a), *in vivo,* a qual está relacionada diretamente a gênese de doenças inflamatórias crônicas como artrite reumatóide, eritrema nodoso leproso entre outras.

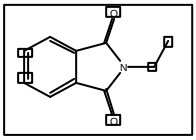
Dessa forma a busca por novos análogos da talidomida estruturalmente planejados de maneira a potencializar sua atividade antiinflamatória e reduzir a toxicidade tem se tornado um campo extremamente atraente e que tem exigido maior conhecimento das relações entre a estrutura química e a atividade modulatória de TNF-a.Dentro desse contexto a Modelagem Molecular apresenta-se como uma ferramenta importante, com destaque para os métodos de QSAR-3D como CoMFA que possibilitam avaliar os aspectos estruturais importantes para a atividade biológica e, assim, o planejamento de novos ligantes mais potentes.

Neste contexto, descrevemos nesta comunicação a construção de um novo modelo de CoMFA para derivados ftalimídicos, análogos á talidomida, com propriedades moduladoras de TNF- *a in vitro.*

Resultados e Discussão

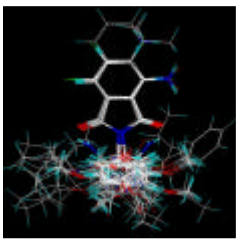
Os 43 compostos do banco de dados empregados foram alinhados segundo a proposta abaixo (Figura 1), após terem sido minimizados através de método semi-empírico empregando o hamiltoniano AM1.

Figura 1. Pontos explorados no alinhamento dos derivados utilizados para compor o modelo.



A sobreposição dos derivados alinhados segundo esta proposta está apresentada na figura 2.

Figura 2. Sobreposição dos derivados utilizados neste estudo.



O modelo de CoMFA gerado após extensiva modificação dos parâmetros cutoff e átomo prova está descrito na tabela 1:

Tabela 1 Índices estatísticos obtidos no modelo de QSAR-3D/CoMFA para derivados ftalimídicos moduladores de TNF- a.

q^2 [a]	N[b]	S_{CV} [c]	r^2 [d]	SE [e]	F [f]
0.878	6	0.422	0.944	0.091	704.631

[a] Quadrado do coeficiente de correlação da validação cruzada. [b] Número de componentes. [c] Erro padrão de predição da análise de validação cruzada. [d] Quadrado do coeficiente de correlação. [e] Erro padrão de estimativa. [f] Coeficiente de significância de Fisher

Conclusões

O modelo proposto apresentou boa validação estatística o que pode ser demonstrado pelo q^2(0.878) encontrado, indicando ser uma importante ferramenta para o planejamento de novos análogos da talidomida, de maior atividade antiinflamatória decorrente da modulação da citocina TNF-a e com reduzido perfil de toxicidade.

Agradecimentos

CNPq, FAPERJ, FINEP, PRONEX.

[1] Lima, L. M.; Fraga, C. A. M e Barreiro, E. J.*Quim. Nova*, **2001**, *5*, 683.

[2] Muller, G.; Shire, M.; Wong, L.; Corral, L.; Patterson, R. e Starling, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1998**, *8*, 2669.

[3] Muller, G.; Chen, R.; Huang, S.; Corral, L.; Wong, L.; Patterson, R.; Chen, Y.; Kaplan, G. e Starling, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1999**, *9*, 1625.
[4] Corral, L.; Starling, D. e Muller, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2003**, *13*, 3415.