

Estudos de Seletividade no Planejamento de Novos Inibidores da Purina Nucleosídeo Fosforilase de *Schistosoma mansoni*

Matheus P. Postigo (PG),* Renata Krogh (PQ), Glaucius Oliva (PQ)
Richard C. Garratt (PQ), Adriano D. Andricopulo (PQ) (m_postigo@yahoo.com.br)

Laboratório de Química Medicinal e Computacional, Centro de Biotecnologia Molecular Estrutural - CBME, Instituto de Física de São Carlos - USP

Palavras Chave: PNP, Seletividade, Esquistossomose

Introdução

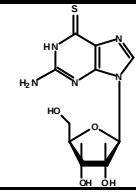
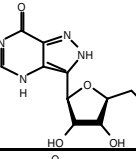
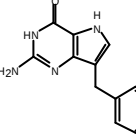
A esquistossomose, doença tropical endêmica, destaca-se pelo grande número de indivíduos afetados, que chega a 300 milhões em 76 países. Cerca de 600 milhões de pessoas vivem sob risco constante de contaminação. O repertório de fármacos utilizados no controle da doença é, contudo, limitado e insuficiente, e o problema é agravado com a emergência freqüente de cepas resistentes de parasitas. Estudos anteriores em nossos laboratórios possibilitaram a determinação da potência biológica de uma série significativa de compostos frente à enzima purina nucleosídeo fosforilase (PNP, EC 2.4.2.1) de *Schistosoma mansoni*. O presente trabalho tem por finalidade estudar a seletividade enzimática frente à enzima humana, etapa esta fundamental no planejamento de protótipos candidatos a novos agentes quimioterápicos no tratamento da esquistossomose.

Resultados e Discussão

Os ensaios biológicos realizados neste trabalho foram padronizados e validados em nossos laboratórios para a determinação de valores de IC_{50} robustos e reprodutíveis para uma série de inibidores da PNP de *S. mansoni* sintetizados pelas companhias farmacêuticas americanas BioCryst e Pfizer. Alguns compostos deste conjunto foram selecionados e avaliados contra a enzima PNP humana. Para isso, nossa estratégia experimental envolveu a determinação do valor de K_m para o substrato natural inosina frente à enzima PNP humana. O valor determinado através de regressão não-linear dos dados cinéticos foi de 42 μM . A potência biológica foi determinada através da variação de 5 ou 6 concentrações diferentes de inibidor mantendo-se a concentração de substrato fixa no valor de K_m . O mesmo procedimento experimental foi adotado para a medida cinética e determinação da potência biológica para o conjunto de inibidores frente a enzima de *S. mansoni*. O conjunto analisado apresentou considerável seletividade enzimática frente às enzimas-alvo de nosso estudo. A Tabela 1 apresenta alguns exemplos ilustrativos de inibidores,

com suas estruturas associadas aos correspondentes valores de IC_{50} .

Tabela 1: Potência biológica dos inibidores estudados frente às enzimas PNP de *S. mansoni* e humana.

Cpd	Estrutura	IC_{50} <i>S. mansoni</i>	IC_{50} Humana
1		95,4 μM	> 200 μM
2		47 μM	> 200 μM
3		3,1 μM	0,1 μM

Os resultados demonstram que existe seletividade nos inibidores estudados de modo a permitir o planejamento de novos compostos mais potentes e seletivos.

Conclusões

As enzimas da via de salvação de purinas são alvos atrativos para o desenvolvimento de novos agentes quimioterápicos. A seletividade enzimática é fundamental no planejamento de inibidores nesta categoria. Os resultados promissores descritos neste trabalho serão essenciais em nosso programa de Química Medicinal que visa o planejamento de novos inibidores mais potentes e seletivos frente à enzima de *S. mansoni*.

Agradecimentos

FAPESP, CNPq, BioCryst e Pfizer (EUA)

¹Kicska, G. A.; Tyler, P. C.; Evans, G. B.; Furneaux, R. H.; Kim, K. e Schramm V. J. *Biol. Chem.* **2002**, 277, 3219.

² Farutin, V.; Masterson, L.; Andricopulo, A. D.; Cheng, J.; Riley, B.; Hakimi, R.; Frazer, J. W. e Cordes, E. H. *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 2422.