

Novos Protótipos Heterocíclicos Simbióticos com Propriedades Analgésicas

Renata Barbosa Lacerda^{1*} (PG), Daniel I. Lacerda¹ (PG), Leandro Louback¹ (IC), Nelilma C. Romeiro¹ (PQ), Carlos A. M. Fraga¹ (PQ), Ana L. P. Miranda¹ (PQ), Eliezer J. Barreiro¹ (PQ)

¹Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas – LASSBio Departamento de Fármacos – Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ *renlacerda@yahoo.com.br
MAPK p38, PGHS-2, inflamação, fármacos simbióticos

Introdução

A inflamação é um processo fisiopatológico envolvido na gênese de um grande número de doenças como a artrite reumatóide, psoríase e esclerose múltipla. Embora a eficácia dos fármacos COX-2 seletivos tenha sido comprovada para o tratamento das doenças inflamatórias crônicas, estudos subsequentes demonstraram que sua elevada seletividade pode induzir efeitos cardiovasculares indesejáveis. Desta forma é necessário buscar novas estratégias terapêuticas e novos alvos para o tratamento seguro e eficaz de patologias de cunho inflamatório. Neste contexto, a MAPK¹ p38 vem surgindo como potencial alvo terapêutico para o tratamento da inflamação, câncer, leucemia e outras doenças.

Resultados e Discussão

Este trabalho descreve novos derivados imidazo[1,2-a]piridínicos planejados como agentes antiinflamatórios e analgésicos simbióticos, através da hibridação molecular entre inibidores seletivos de PGHS-2 e inibidores de MAPK p38 (Figura 1). Quarenta compostos foram planejados e os mesmos foram inicialmente avaliados no estudo de docking com as proteínas PGHS-2 (código PDB 1CX2, 4COX, 6COX, 3PGH) e MAPK p38 (código PDB 1A9U) para validar o planejamento empírico. Dos compostos avaliados, dez foram selecionados para síntese por possuírem melhor perfil de afinidade em ambas as proteínas alvo. Os compostos selecionados foram obtidos em rendimentos que variam de 30 a 70% através de reação multicomponente com isonitrilas² (MCRs).

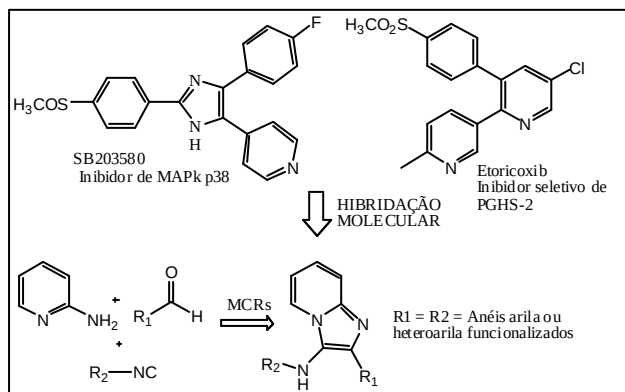


Figura 1. Planejamento Estrutural

A importância das MAP quinases na transmissão da dor fisiológica e fisiopatológica vem sendo estudada por vários laboratórios³. E os estudos demonstram o envolvimento da enzima MAPK p38 no modelo de hiperalgesia térmica induzida por capsaicina⁴. Tendo como base esses estudos, decidimos avaliar a atividade analgésica dos compostos no modelo de nocicepção induzida por capsaicina (Figura 2).

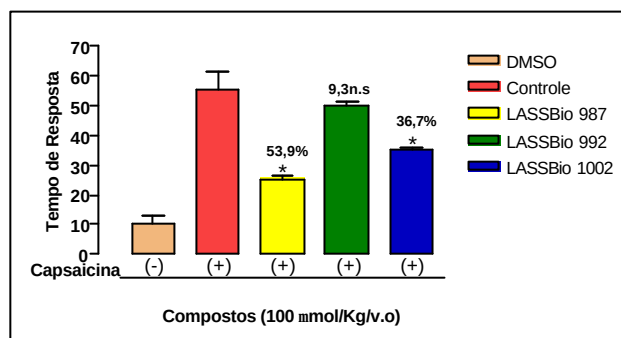


Figura 2. Resultados do ensaio de Nocicepção Induzida por Capsaicina [*Os resultados são expressos em média $\pm$ EPM, n= 810 de animais; n.s.= não significativo; *p<0,05 (Teste t Student)]

Conclusões

Os compostos LASSBio-1002 e LASSBio-987 tiveram boa atividade analgésica no modelo de nocicepção induzida por capsaicina, respectivamente 36,7% e 53,9%. Podemos destacar o composto LASSBio-987 como um bom candidato a protótipo de fármaco analgésico, já que o mesmo também foi ativo (50% de inibição) no modelo de contorções abdominais induzidas por ácido acético. O perfil simbiótico destes novos protótipos, antecipado nos estudos de docking, será confirmado através de ensaios de binding com as enzimas PGHS-2 e MAPK p38.

Agradecimentos

CNPq, FAPERJ, FUJB, CAPES, IM-INOVAR

¹ Mayer, R. J.; Callahan, J. F. e Butler, W. M. *Drug Discovery Today*. 2006, 3, 49. ² Ugi, I.; Fetzer, U.; Eholzer, U.; Knupfer, H. e Offermann, K. *Angew. Chem. Ed.* 1965, 4, 472. ³ Ji,

R.; Samad, T. A.; Jin, S.; Schmoll, R.; Woolf, C. J. *Neuron*. **2002**, **36**
57. ⁴ Sweitzer, S. M.; Peters, M. C.; Ma, J. Y.; Keer, I.. *Pain*. **2004**,
111, 278.