

LASSBio-998: Novo protótipo anti-inflamatório inibidor da proteína cinase ativada por mitógeno p-38 (MAPK p-38).

Raquel de Oliveira Lopes^{1,4} (PG)*, Cleverton Kleiton Freitas de Lima^{1,5} (PG), Aline C. Brando Lima² (PQ), Paulo Gustavo B. D. Nascimento³ (PQ), Fernando Q. Cunha³ (PQ), Ana Luiza P. Miranda¹ (PQ), Eliezer J. Barreiro^{1,4} (PQ), Lúcia M. Lima^{1,4} (PQ). raquellopes25@gmail.com

¹Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio®), Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, Caixa Postal 68024, RJ 21944-970, Brasil

²Laboratório de Imunofarmacologia Celular, Instituto de Bioquímica Médica, UFRJ)

³Laboratório de Dor e Inflamação, Departamento de Farmacologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (USP)

⁴Programa de Pós-graduação em Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

⁵Programa de Pós-graduação em Farmacologia e Química Medicinal, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Palavras Chave: LASSBio-998, TNF, inflamação pulmonar, MAPK p-38, NF- κ B, candidato a fármaco anti-inflamatório.

Introdução

A proteína cinase ativada por mitógeno p-38 (MAPK p-38) está envolvida no sistema de sinalização que controla a resposta celular a citocinas e estresse, possuindo papel chave na resposta inflamatória e na regulação do sistema imunológico. A inibição da atividade enzimática da MAPK p-38 tem sido associada ao bloqueio da produção de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α e IL-1 β , permitindo o controle de processos inflamatórios agudos e/ou crônicos.¹

Neste resumo são descritos o desenho, síntese e o perfil anti-inflamatório de LASSBio-998, protótipo desenhado a partir de modificações racionalmente planejadas na estrutura de GK-00687, em modelos de inflamação pulmonar aguda induzida por LPS e de hipernocicepção aguda induzida por antígeno, *in vivo*.²

Resultados e Discussão

O desenho estrutural de LASSBio-998 considerou a aplicação da estratégia de bioisosterismo como ferramenta de modificação molecular e foi, posteriormente, validado utilizando modelo de CoMFA, desenvolvido a partir de inibidores seletivos da MAPK p38. Após etapas de síntese, purificação e caracterização estrutural, LASSBio-998 foi ensaiado em modelo de inflamação pulmonar aguda induzida por inalação de LPS. Camundongos BALB/c machos foram pré-tratados com LASSBio-998 (10, 100, 200 mg/kg) 4 horas antes da inalação de LPS. Nas doses de 100 e 200 mg/Kg foi observada redução de 53 e 71%, respectivamente, da migração de neutrófilos, denotando sua capacidade em modular o fenômeno de migração leucocitária. Foi avaliado o nível de citocinas a partir do lavado broncoalveolar (BALF) através de método ELISA. Paralelamente, os níveis de MAPK p38 total e fosforilada foram avaliados no tecido pulmonar por *western blotting* e a ativação do NF- κ B analisada pelo ensaio de mobilidade eletroforética (EMSA). Os

resultados obtidos demonstraram que o pré-tratamento, via oral, como LASSBio-998 na dose de 200 mg/Kg, resultou na inibição da ativação da MAPK p-38, posteriormente confirmada *in vitro*, reduziu o acúmulo de neutrófilos no tecido alveolar e diminuiu os níveis das citocinas TNF- α e IL-1 β . Ademais, apresentou inibição parcial da ativação do fator de transcrição NF- κ B.

Confirmada a ação de LASSBio-998 sobre o alvo planejado e demonstrado seu efeito antiinflamatório *in vivo*, foi investigado sua ação sobre modelo de experimental de artrite reumatóide. Neste modelo foi avaliada a capacidade de LASSBio-998 interferir com o fenômeno de hipernocicepção mecânica induzida por albumina bovina sérica metilada (mBSA). Neste modelo foi demonstrada a capacidade de LASSBio-998 interferir com a resposta inflamatória relacionada a produção de citocinas do tipo Th2 e verificado seu efeito anti-hiperalgésico.



Conclusões

Foi descoberto um novo e original protótipo antiinflamatório e anti-hiperalgésico, inibidor da MAPK p-38, ativo por via oral, com atividade em modelos de inflamação aguda e crônica.

Agradecimentos

CNPq, CAPES, FAPERJ, INCT-INOVAR

¹ LEWIS, T. S.; Shapiro, P. S.; AHN, N. G. *Advanced Cancer Research*, v. 74, p. 49-139, 1998.

² Lima, A. C. B. *et al.*, 2009, Resultados não publicados.