

## Mn 2-N-Alquilpiridilporfirinas como Moduladores Redox Potentes de Estresse Oxidativo: Lipofilicidade *versus* Atividades *in vitro* e *in vivo*

Júlio S. Rebouças\*<sup>1</sup> (PQ), Ivan Kos<sup>1</sup> (PQ), Ivan Spasojević<sup>1</sup> (PQ), Daniela Salvemini<sup>2</sup> (PQ), Ines Batinić-Haberle<sup>1</sup> (PQ)

<sup>1</sup> Duke University Medical School, Durham, NC 27710, USA; <sup>2</sup> Saint Louis University, St. Louis, MO 63104, USA.  
\*e-mail: jsreboucas@zenbe.com

Palavras Chave: Mn Porfirina, Lipofilicidade, Superóxido, Peroxinitrito, Estresse Oxidativo, Morfina.

### Introdução

Estresse oxidativo é implicado em várias doenças e estados fisiopatológicos de diferentes etiologias, tais como processos inflamatórios, câncer, diabetes, doenças neurodegenerativas e lesões actínicas (radiogênicas). As Mn(III) 2-N-alquilpiridilporfirinas, [MnT(alquil)-2-PyP], têm se destacado em estudos pré-clínicos como uma das mais importantes classes de moduladores redox catalíticos.<sup>1,2</sup> Elas atuam *in vivo* como mímicos funcionais das enzimas superóxido dismutases (SOD) e como catalisadores potentes para decomposição de peroxinitrito.<sup>1-3</sup> A modulação efetiva das espécies reativas de oxigênio e nitrogênio se traduz em uma regulação eficaz de fatores de sinalização e transcrição celular e, assim, no controle de fisiopatologias associadas a estresse oxidativo em vários modelos celulares e animais.<sup>1-3</sup> Estudos das relações estrutura-atividade (SAR) destes compostos revelaram que as atividades SOD e de decomposição de peroxinitrito são sensíveis ao  $E_{1/2}$  (Mn<sup>III</sup>/Mn<sup>II</sup>), à natureza e distribuição espacial das cargas, aos fatores eletrostáticos e à demanda estérica ao redor do íon metálico.<sup>1,3</sup> Em adição à capacidade catalítica intrínseca dos moduladores, a biodisponibilidade tem papel central na eficácia *in vivo*. Um dos parâmetros clássicos que controla a biodisponibilidade é a lipofilicidade das drogas. Neste trabalho, a lipofilicidade de uma série de MnT(alquil)-2-PyP (alquil = Me, Et, nPr, nBu, nHex, nHept, nOct) foi determinada experimentalmente. Mostra-se também que Mn porfirinas com maior lipofilicidade são eficazes em vários modelos de estresse oxidativo: proteção de cepas de *E. coli* SOD-deficientes e de fatias organotípicas de hipocampo de ratos, radioproteção de lesões actínicas pulmonares e inibição de tolerância à morfina (murinos).

### Resultados e Discussão

A lipofilicidade da série de [MnT(alquil)-2-PyP] foi descrita por meio de medidas do coeficiente de partição n-octanol/água ( $\log P_{OW}$ ) usando uma metodologia adaptada da literatura.<sup>4</sup> Estabeleceu-se ainda que a lipofilicidade pode ser descrita por parâmetros cromatográficos simples: os valores de  $\log P_{OW}$  são linearmente relacionados aos de  $R_f$   
32ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

(CCD-SiO<sub>2</sub>); isto implica que ambos parâmetros são igualmente válidos para descrever a lipofilicidade e racionalizar a biodisponibilidade da série. A lipofilicidade da série aumenta linearmente (10x) com o número de carbonos na cadeia alquílica. O aumento dramático na lipofilicidade dos compostos, ao se comparar o derivado etilado (MnTE-2-PyP,  $\log P_{OW} = -6.25$ ) com o composto hexilado (MnTnHex-2-PyP,  $\log P_{OW} = -2.29$ ) e octilado (MnTnOct-2-PyP,  $\log P_{OW} = -0.77$ ), foi consistente com o aumento da eficácia dos catalisadores nos modelos de estresse oxidativo, particularmente aqueles do sistema nervoso central, onde o transporte através da barreira hematoencefálica é crítico (e.g., proteção de fatias organotípicas de hipocampo e inibição de tolerância à morfina). A maior lipofilicidade dos compostos com cadeia longas conduz a um maior acúmulo celular (*E. coli*). O composto lipofílico MnTnHex-2-PyP foi ~120x mais eficiente que o composto hidrofílico MnTE-2-PyP em todos os modelos animais superiores estudados. No modelo de fatias organotípicas de hipocampo de rato, o derivado octilado, MnTnOct-2-PyP, foi 3000x mais protetor contra estresse por privação de oxigênio e glicose do que o análogo hidrofílico MnTE-2-PyP.

### Conclusões

Apesar das atividades catalíticas intrínsecas na série serem altas e semelhantes, a eficiência *in vitro* e *in vivo* é modulada pela lipofilicidade e, por sua vez, pela biodisponibilidade. A lipofilicidade pode ser descrita por parâmetros clássicos como  $\log P_{OW}$ , e convenientemente medidos *via* CCD-SiO<sub>2</sub>.

### Agradecimentos

NIH NIAID U19 AI67798-01; NIH 1 R01 DA24074-01A1; NIH/NCI Duke Comprehensive Cancer Center Core Grant 5-P30-CA14236-29; The Wallace H. Coulter Translational Partners Grant Program.

<sup>1</sup> Rebouças, J. S.; Spasojević, I.; Tjahjono, D. H.; Richaud, A.; Mendéz, F.; Benov, L.; Batinić-Haberle, I. *Dalton Trans.* **2008**, 1233.

<sup>2</sup> Batinić-Haberle, I.; Cuzzocrea, S.; Rebouças, J. S.; Ferrer-Sueta, G.; Mazzon, E.; DiPaola, R.; Radi, R.; Spasojević, I.; Salvemini, D. *Free Radic. Biol. Med.* **2009**, *46*, 192.

<sup>3</sup> Rebouças, J. S.; DeFreitas-Silva, G.; Spasojević, I.; Idemori, Y. M.; Benov, L.; Batinić-Haberle, I. *Free Radic. Biol. Med.* **2008**, *45*, 201.

<sup>4</sup> Engelmann, F. M.; Rocha, S. V. O.; Toma, H. E.; Araki, K.; Baptista, M. S. *Int. J. Pharm.* **2007**, *329*, 12.