

Novos inibidores da proteína quinase ativada por mitógeno p38 (MAPK p38): análogos do protótipo LASSBio-998.

Raquel de Oliveira Lopes^{1,3} (PG)*, Luciana Nahar dos Santos² (IC), Roberta Olmo Pinheiro² (PQ), Euzenir Nunes Sarno² (PQ), Nelilma C. Romeiro^{1,3} (PQ), Eliezer J. Barreiro^{1,3} (PQ), Lídia M. Lima^{1,3} (PQ).

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 Hanseníase da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Rio de Janeiro

³Programa de Pós-graduação em Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

* raquelopes25@gmail.com

Palavras Chave: anti-inflamatório, MAPK p38, LASSBio-998, TNF- α , IL-1 β .

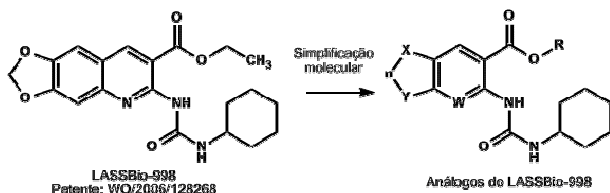
Introdução

LASSBio-998 é um protótipo do Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio®) conhecido como anti-inflamatório, inibidor da proteína quinase ativada por mitógeno p38 (MAPK p38).¹ Novos inibidores da MAPK p38 foram racionalmente planejados aplicando a estratégia de simplificação molecular na estrutura do protótipo LASSBio-998.

Neste resumo estão descritos o planejamento, síntese, avaliação farmacológica *in vitro* e estudos de ancoramento molecular (*docking*) de novos inibidores da MAPK p38.

Resultados e Discussão

O planejamento estrutural dos análogos do LASSBio-998 considerou a aplicação da estratégia de simplificação molecular visando a caracterização das subunidades mínimas necessárias a inibição da MAPK p38. Os novos análogos foram sintetizados em bons rendimentos globais e após etapas de purificação e caracterização estrutural, foram ensaiados em células da linhagem THP-1 para a dosagem de citocinas TNF- α e IL-1 β por ELISA. Paralelamente, os níveis da MAPK p38 total e fosforilada foram avaliados por *western blotting*. Dentre os novos análogos do LASSBio-998, destacaram-se como mais ativos LASSBio-1495 e LASSBio-1497.



Estudos de ancoramento molecular foram realizados com LASSBio-998, LASSBio-1495 e LASSBio-1497, utilizando o programa FlexX (#7512), visando comparar as interações resultantes entre o complexo da MAPK p38 com os compostos de referência BIRB-796 e GK-00687 (PDB ID= 1KV2)²; 33ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

LASSBio-998 e seus análogos. Os resultados encontrados sugeriram que as principais interações envolvidas na formação do complexo ligante-proteína são mediadas por ligações de hidrogênio entre os resíduos de aminoácido Glu71, Met109 e Asp168 e BIRB-796 (inibidor alostérico da MAPK p38); e ligações de hidrogênio envolvendo os aminoácidos Glu71, Lys53 e Asp168 para LASSBio-998 e seus análogos ureídicos.

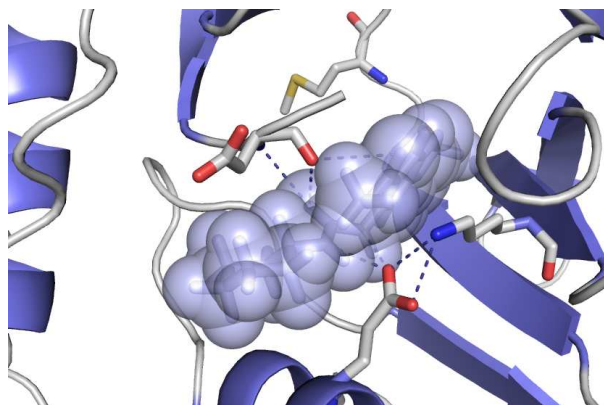


Figura 1. Melhor complexo obtido por ancoramento molecular para LASSBio-1495 e MAPK p38.

Conclusões

Os estudos realizados permitiram a descoberta de novos inibidores da MAPK p38 com geometria e interações favoráveis ao reconhecimento pela enzima, segundo dados de ancoramento molecular. Os novos inibidores foram capazes de modular *in vitro* a produção de citocinas pro-inflamatórias (TNF- α e IL-1 β) e inibir a fosforilação da MAPK p38.

Agradecimentos

CNPq, FAPERJ, INCT-INOVAR, PRONEX

¹ Resumo da "32ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química", 2009.

² Pargellis, C.; *et al Nat. Struct. Biol.* **2002**, 9, 268-272.