Sociedade Brasileira de Química (SBQ)

LASSBio-448: Novo protótipo antiasmático inibidor de PDE-4

Isabelle K. da C. Nunes (PG)[1], Suzana V. Cardoso (PG)[2], Nelilma C. Romeiro (PQ)[1], Carla M. S. Menezes (PG)[1], Marco A. Martins (PQ)[2], Patrícia M. R. Silva (PQ)[2], Claire Lugnier (PQ)[1], Luana Braga Pontes (PG)[1], Gisele Z. Sudo (PQ)[1], Roberto T. Sudo (PQ)[1], Eliezer J. Barreiro (PQ)[1], Lidia M. Lima (PQ)[1]. ***isabellekarinecn@yahoo.com.br***

[1]Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio®), Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 21941-902, Rio de Janeiro, Brasil. [2] Laboratório de Inflamação, Fundação Oswald Cruz (Fiocruz), Brasil;[3] Universidade de Estrasburog, Estrasburgo, França.

Palavras Chave: *LASSBio-448, antiasmático, fosfodiesterase, docking*

Introdução

As Fosfodiesterases (PDEs) constituem superfamília de enzimas responsáveis pela degradação – via hidrólise da ligação 3'-éster de fosfato – de adenosina 3',5'-monofosfato cíclico (AMPc) e guanosina 3',5'-monofosfato cíclico (AMPc), importantes segundos mensageiros envolvidos com respostas de sinalização e homeostasia celular, incluindo produção e liberação de mediadores inflamatórios, relaxamento muscular, vasodilatação e apoptose.[1,2] Na busca por novos candidatos a protótipos de fármacos antiasmáticos, tendo em vista as fosfodiesterases como alvos moleculares, este trabalho descreve o desenho, síntese e avaliação do perfil antiasmático de uma série de derivados 5*N*-fenetil-6-metilbenzo[d][1,3]dioxola-5-sulfonamida funcionalizados, racionalmente planejados como inibidores de PDE-4.

Resultados e Discussão

A série de derivados 5*N*-fenetil-6-metilbenzo[d][1,3]dioxola-5-sulfonamida funcionalizados foi racionalmente planejada aplicando-se as estratégias de bioisosterismo não clássico e simplificação molecular sobre a estrutura do protótipo sulfonamídico, descrito como inibidor seletivo de fosfodiesterase-4 (PDE4).[3]

Os novos derivados sulfonamídicos foram obtidos utilizando o safrol, produto natural brasileiro, como matéria prima sintética, permitindo a obtenção dos compostos alvo em bons rendimentos globais. Os 12 derivados sintetizados foram ensaiados quanto sua capacidade de inibir a enzima PDE-4, mostrando concentrações inibitórias (IC_{50}) da ordem 2,1 a 15 μM, comparável aquela encontrada para o protótipo rolipram (IC_{50}= 5 μM). Dos oito derivados ativos, LASSBio-448 foi selecionado para estudos de ancoramento molecular (*i.e. docking*) com a enzima PDE-4 e posterior avaliação do seu perfil de atividade farmacológica in vivo. Os estudos de ancoramento molecular com a PDE-4 evidenciaram interações favoráveis envolvendo ligações de hidrogênio entre os átomos de oxigênio do grupo metoxila de LASSBio-448 com resíduo de glutamina-369 e entre o nitrogênio sulfonamídico com resíduo de histidina-160 (Figura 1).

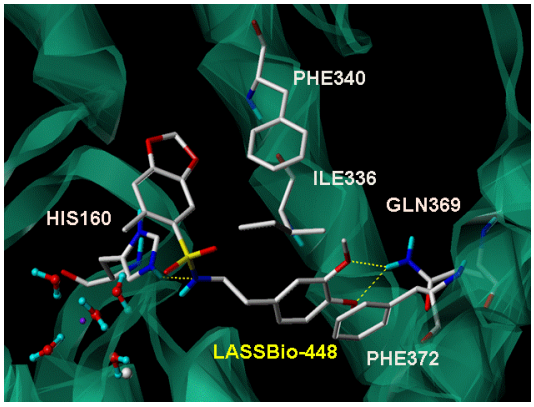

Figura 1. Complexo obtido para LASSBio-448 e a PDE4D (código no PDB= 1XOR) utilizando o programa de ancoramento molecular FlexX (Sybyl 8.0, Tripos, Inc., Licença: 7512). Os átomos de hidrogênio do ligante foram omitidos para melhor visualização. Interações por ligação hidrogênio estão demonstradas por linhas pontilhadas amarelas.

Os ensaios realizados com LASSBio-448 em modelo murino de asma crônica evidenciaram sua capacidade de inibir a hiperreatividade brônquica e a inflamação pulmonar em camundongos previamente sensibilizados e estimulados com metacolina..

Conclusões

Foi descrito a descoberta de uma nova série de inibidores da PDE-4, com atividade antiasmática *in vivo* por via oral. Dentre os compostos da série destaca-se LASSBio-448 com interações favoráveis com a enzima PDE-4 e perfil antiinflamatório e broncodilatador, caracterizando-o como autêntico candidato a fármaco antiasmático.

Agradecimentos

FAPERJ, INCT-INOFAR, CNPq, CAPES, FAPEAL.

[1] Soderling, S. H. & Beavo, J. A. *Curr. Opin. Cell Biol*. **2000**, 12: 174-179.
[2] Sutherland, E. W. & Rall, T. W. *J. Biol. Chem*. **1958**, 232: 1077-1091.
[3] Montana, J. G.; Buckley, G. M.; Cooper, N.; Dyke, H. J.; Gowers, L.; Gregory, J. P.; Hellewell, P. G.; Kendall, H. J.; Lowe, C.; Maxey, R.; Miotla, J.; Naylor, R. J.; Runcie, K. A.; Tuladhar, B.; Warneck, J. B. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **1998**, 8: 2635-2640.