

Desenho Baseado na Estrutura do Receptor e Avaliação Farmacológica de LASSBio-1524: Um Novo Inibidor de $\text{I}\kappa\text{B}$ Quinase- β

Carolina M. Avila* (PG), Alexandra B. Lopes (PG), Arlan S. Gonçalves (PQ), Leandro L. da Silva (PG), Nelilma C. Romeiro (PQ), Ana Luisa P. Miranda (PQ), Carlos M. R. Sant'Anna (PQ), Eliezer J. Barreiro (PQ) & Carlos A. M. Fraga^{a,b} (PQ)

LASSBio-Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Caixa Postal 68023, 21941-902 Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Palavras chave: Antiinflamatório, $\text{I}\kappa\text{B}$ Quinase- β , ancoramento molecular, *N*-acilidrazona, estruturas privilegiadas.

Introdução

As enzima $\text{I}\kappa\text{B}$ Quinase- β (IKK- β) induz a expressão de genes envolvidos em processos auto-imunes e inflamatórios que levam a progressão de doenças como artrite reumatóide e câncer,¹ sendo, portanto, um alvo atraente para o tratamento da inflamação.² Descrevemos, nesta comunicação, o desenho racional, estudos de modelagem molecular e avaliação farmacológica *in vitro* e *in vivo* do novo inibidor de $\text{I}\kappa\text{B}$ Kinase- β (*E*)-*N*-(4-nitrobenzilidina)-2-naftoidrazida, LASSBio-1524 (**1**).³

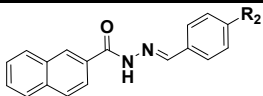
Resultados e Discussão

A estrutura tridimensional da enzima IKK- β ainda não foi elucidada. Para a sua obtenção foi realizado um estudo por modelagem comparativa com a quinase CHK2 (código no PDB 2CN5). O modelo obtido⁴ permitiu o maior conhecimento do sítio ativo da enzima e a visualização de possíveis sítios de reconhecimento molecular na IKK- β que poderiam ser explorados para o planejamento de novos inibidores e.g. a bolsa hidrofóbica delimitada pelo *hinge*, local de interações moleculares da subunidade adenosina do ATP e a região de ligação dos fosfatos. Na estratégia de desenho empregada os sítios descritos foram explorados e a estrutura privilegiada *N*-acilidrazona foi escolhida como subunidade inicial para modificações moleculares.³ Aproximadamente 30 compostos foram planejados e ancorados no sítio ativo da IKK- β utilizando o programa GOLD 3.1. Três compostos foram escolhidos devido a complementaridade molecular com a IKK- β para serem sintetizados e avaliados *in vitro*. (Tabela 1). Para o conhecimento prévio da seletividade destes compostos frente à quinases homólogas, as enzimas IKK- α e CHK2 também foram avaliadas (Tabela 1).

Após a caracterização da atividade *in vitro* (Tabela 1), LASSBio-1524 (**1**) foi avaliado no modelo de edema de orelha induzido por ácido araquidônico (AA), onde foi capaz de reduzir a formação de edema significativamente a 10 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ e completamente a 100 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ por via intraperitoneal (i.p.), de forma dose dependente. O efeito observado para LASSBio-1524 (**1**) na dose de 10 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ foi similar ao inibidor de IKK- β 4-amino-

[2',3'-bitiofeno]-5-carboxamida (SC514) utilizado como controle positivo do experimento.³

Tabela 1. Valores de energia de ligação (ΔG_{bind}) e atividade *in vitro* dos compostos NAH 1-3.



Composto	R ₂	ΔG_{bind} ^a (kJ/mol)	IKK- α	IKK- β	CHK2
			Cl ₅₀ (nM) ^b	% I a 30 μM	%
1	-NO ₂	-50.55	0%	20.0 μM (1.2)	0%
2	-CO ₂ ⁻	-49.43	0%	0%	0%
3	-CO ₂ CH ₃	-44.21	0%	0%	0%

^a Valor de energia de ligação obtidos usando a função ChemScore presente no programa GOLD. ^b Coeficiente de Hill.

A Figura 1 ilustra o modo de interação de LASSBio-1524 (**1**) no sítio ativo da IKK- β .

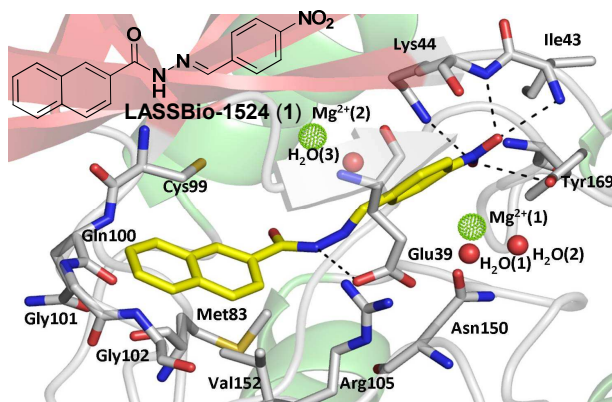


Figura 1. LASSBio-1524 (**1**) no sítio ativo da IKK- β .

Conclusões

A estratégia empregada no planejamento estrutural de inibidores de IKK- β foi bem sucedida, tendo resultado na obtenção de um novo protótipo antiinflamatórias *in vivo*, i.e. LASSBio-1524, apresentando uma nova arquitetura molecular passível de otimização estrutural.

Agradecimentos

Agradecemos aos órgãos de fomento INCT-INOFAR (573.564/2008-6) e MCT/CNPq (#563191/2008-2).

¹Baldwin, A. S. *et al. Annu. Rev. Immunol.* **1996**, *14*, 649.

²Yin, M. *et al. Nature*, **1998**, *396*, 77.

³Avila, C. M. *et al. Eur. J. Med. Chem.* **2011**, Accepted Manuscript.

⁴Avila, C. M. *et al. Biorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 6907.