

Novos análogos do donepezil com atividade dupla, inibidores de acetilcolinesterase e anti-inflamatórios, planejados como candidatos a novos fármacos para o tratamento da doença de Alzheimer

Maísa Rosa Castelli^{1*} (IC), Miguel Divino da Rocha¹ (PG), Patrícia Cruz Marques de Oliveira¹ (IC), Élide Parreira Morais¹ (IC), Carla M. de Melo² (IC), George M.P.R. Souza² (IC); Fabiana Cardoso Vilela² (PG), Alexandre Giusti-Paiva² (PQ), Tatiana F. M. A. Areas³ (IC), Fernanda M. R. Silva³ (IC), Newton G. Castro³ (PQ) e Cláudio Viegas Jr.¹ (PQ)

*e-mail: mrcastelli@hotmail.com

¹ LFQM- Laboratório de Fitoquímica e Química Medicinal, Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, MG, Brasil

² Laboratório de Ciências Fisiológicas, Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, MG, Brasil

³ Laboratório de Farmacologia Básica e Clínica, Universidade Federal do Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Palavras Chave: Doença de Alzheimer, acetilcolinesterásico, anti-inflamatório, donepezil e Química Medicinal.

Introdução

O aumento da qualidade de vida e da longevidade da população mundial tem sido determinantes na incidência de doenças neurodegenerativas como a Doença de Alzheimer (DA). A DA é uma doença progressiva, incapacitante e sem cura, caracterizada pela instalação de um processo neuro-inflamatório crônico, com declínio da memória, cognição e perda neuronal em muitas áreas do SNC, com expressiva redução de neurotransmissores, principalmente a acetilcolina². No Brasil, estima-se mais de 1,2 milhões de pessoas portadoras de DA³, e sua complexidade multifatorial, prevalência epidemiológica e impacto sócio-econômico fazem da DA um dos maiores desafios científicos e de saúde pública da atualidade.¹ Na busca por novas entidades químicas capazes de interferir no progresso da DA, foi planejada uma nova série de híbridos moleculares baseados na estrutura do donepezil e da rivastigmina, que pudessem agir com perfil de ação duplo ou simbiótico, inibindo a acetilcolinesterase e atuando como anti-inflamatórios no SNC (Figura 1).

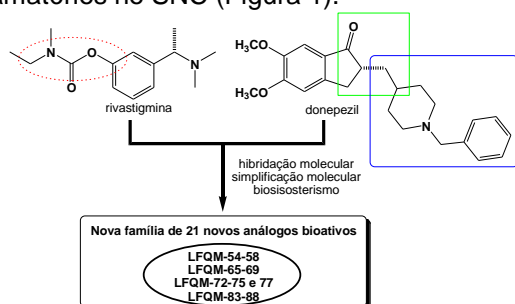


Figura 1. Planejamento de uma nova série de híbridos moleculares com perfil de atividade dupla ou simbiótica anticolinesterásicos e antiinflamatórios.

Resultados e Discussão

Uma série de 21 novos análogos do donepezil, **LFQM-54-58**, **LFQM-65-69**, **LFQM-72-75**, **LFQM-77**, **LFQM-83-88**, com variações nas subunidades indanônica, piperidínica e benzílica terminal do donepezil, na subunidade carbamoilica da

rivastigmina, foram sintetizados e avaliados quanto à capacidade inibitória de AChE e anti-inflamatória. Os resultados preliminares evidenciaram que 10 dos compostos avaliados foram capazes de inibir a atividade da enzima em 65-91% na dose de 0,1 μ M, com IC₅₀ variando entre 3,02 a 30,54 μ M, sendo **LFQM-57** (3,02 μ M) a mais potente da série avaliada, seguida de **LFQM-67** (IC₅₀ = 8,89 μ M). Na avaliação das propriedades anti-inflamatórias, os resultados do ensaio de hiperalgisia induzida por formalina mostraram que **LFQM-54**, **55**, **65**, **67** e **LFQM-69** foram significativamente ativos na fase inflamatória, comparados à indometacina (100 μ mol/kg) e à morfina (39 μ mol/kg), respectivamente, o que foi corroborado pelo ensaio de edema de pata induzido por carragenina, no qual **LFQM-65**, **67** e **69** foram os mais ativos, sendo que **LFQM-67** e **69** apresentaram IC₅₀ < 3 μ M. O perfil anti-inflamatório dessas moléculas também foi evidenciado no ensaio de peritonite induzida por LPS, apresentando expressiva redução na migração celular no exsudato peritonial.

Conclusões

Nesta nova série foi possível identificar derivados potentes, com perfil de atividade duplo, exibindo propriedades inibitórias da acetilcolinesterase e anti-inflamatórias. Além destas, algumas substâncias demonstraram capacidade de inibir a atividade enzimática, sem propriedades anti-inflamatórias significativas e outras mostraram perfil de atividade oposto. Estes resultados ainda não são conclusivos e estimularam estudos adicionais visando o entendimento dos mecanismos de ação, seletividade, de relação estrutura-atividade e seleção de candidatos a fármacos úteis e inovadores para o tratamento da DA.

Agradecimentos

À CAPES, FAPEMIG, CNPq, FINEP e INCT-INOVAR

¹ Viegas Jr., C. et al. *Química Nova*, 2004, 27(4), 655-660.

² Robbins. *Patologia Estrutural e Funcional*, 2006. 6ª ed. RJ: Guanabara Koogan.

³ Carta de Pernambuco. *VI Congresso de Alzheimer*, 2008.