

Avaliação de alcalóides 4-quinolínicos-2-substituídos frente às catepsinas L e V.

Richele P. Severino^{1*} (PQ), Emerson F. Marques² (PG), Ariane M. Martinelli² (IC), Patrícia D. Duarte² (PG), Paulo C. Vieira² (PQ), Arlene G. Corrêa² (PQ). Email: richeleps@yahoo.com.br

¹ Universidade Federal de Goiás, Campus Catalão - Curso de Química, Av. Lamartine P. Avelar nº 1120, Setor Universitário, Catalão/GO - Brasil, 75.704-020

² Universidade Federal de São Carlos - Departamento de Química, Rod. Washington Luiz, Km 235, CP 676, São Carlos/SP - Brasil, 13.565-905

Palavras Chave: inibidores, catepsinas V e L, alcalóides 4-quinolínicos-2-substituídos

Introdução

Depois de completado o seqüenciamento do genoma humano, 11 catepsinas foram descritas e bem caracterizadas (B, C, F, H, K, L, O, S, V, W e X)¹.

Estas enzimas são geralmente conhecidas como enzimas que degradam aleatoriamente proteínas nos lisossomos estando envolvidas em processos fisiológicos seletivamente controlados e possuem funções associadas a sua restrita localização tecidual. Nos últimos anos, um número de diferentes funções fisiológicas específicas foram descritas para as diferentes catepsinas. Entretanto, foram também associadas a diferentes processos patológicos, despertando grande interesse pelas indústrias farmacêuticas assim como para o entendimento real destes processos².

Na busca por inibidores específicos dessas enzimas, selecionou-se como alvo de estudo as catepsinas L e V, avaliando uma série de quatorze alcalóides sintéticos.

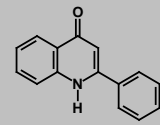
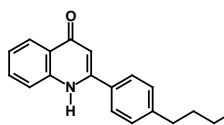
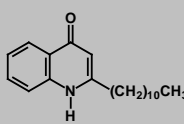
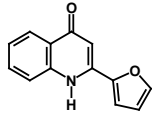
Resultados e Discussão

Uma série de 14 alcalóides 4-quinolínicos-2-substituídos foram ensaiados e avaliados como inibidores da catepsina L e V, sendo determinada a potência de inibição (IC₅₀) e a seletividade (S) (Tabela 1).

Os fatores de potência destes compostos são de aproximadamente 31 para a catepsina L e de 22 para a catepsina V, com faixas de potências que variam de 1,6 a 49,1 µM para a catepsina L e de 2,8 a 61,4 µM para a catepsina V. Nesta classe de compostos, no geral, a seletividade é pequena, mas é possível verificar uma tendência mais seletiva em relação à catepsina L.

Dentre os compostos avaliados nesta série, **1** e **14** apresentaram valores de IC₅₀ de 4,7 µM frente à catepsina V e **4** apresentou-se mais potente frente à catepsina L com IC₅₀ de 1,6 µM. Esta série não mostrou seletividade frente a estas enzimas, sendo os compostos **4** e **13** os mais seletivos.

Tabela 1. Valores de potência e de seletividade dos alcalóides 4-quinolínicos-2-substituídos sintéticos frente à catepsina L e V.

Inibidor	ESTRUTURA	Catepsina L IC ₅₀ (µM)	Catepsina V IC ₅₀ (µM)	Seletividade (S)
1		2,6 ± 0,1	4,7 ± 0,1	0,6
4		1,6 ± 0,2	5,2 ± 0,1	0,3
13		2,9 ± 0,3	9,9 ± 0,2	0,3
14		2,6 ± 0,1	4,7 ± 0,1	0,6

Conclusões

Os alcalóides 4-quinolínicos-2-substituídos apresentaram um bom potencial de inibição frente às catepsinas L e V, embora não possuam grande seletividade.

Os resultados obtidos até o momento contribuem para o desenho de novas moléculas com maior potencial de inibição.

Agradecimentos

A FAPESP e ao CNPq.

¹ Cataldo, A.M. & Nixon, R.A. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., **1990**, 87: 3861.

² Kuester, D.; Lippert, H.; Roessner A.; Krueger, S. Pathology – Research and Practice., **2008**, 204: 491.