

Estudo do metabolismo microsossomal hepático de LASSBio-448: novo protótipo antiasmático inibidor de Fosfodiesterase 4.

Isabelle K. da C. Nunes (PG)¹, Leandro L. da Silva (PQ)¹, Ana Luisa P. de Miranda (PQ)¹, Eliezer J. Barreiro (PQ)¹, Lidia M. Lima (PQ)¹. isabellekarinecn@yahoo.com.br

¹Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio®), Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 21941-902, Rio de Janeiro, Brasil.

Palavras Chave: LASSBio-448, metabolismo, antiasmáticos, fosfodiesterases.

Introdução

A ação de um fármaco, quando administrado a humanos ou/e animais, pode ser dividida em três fases: farmacêutica, farmacocinética e farmacodinâmica. A fase farmacocinética abrange os processos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME).¹ Propriedades ADME adequadas são essenciais para o eventual sucesso de qualquer candidato a fármaco na fase clínica.² Seu estudo nos estágios iniciais da pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos minimiza os fracassos observados na transposição da fase pré-clínica para a fase clínica. O metabolismo compreende o conjunto de reações enzimáticas que biotransformam xenobióticos, incluindo as moléculas de fármacos, em metabólitos mais polares, portanto facilmente excretados pela urina.^{1,2} Os metabólitos podem ser ativos (atividade por mecanismos de ação semelhantes, diferentes ou antagônicos) ou inativos em relação ao fármaco de origem. O estudo da cinética de formação e a caracterização dos metabólitos permitem antecipar informações quanto a efeitos de metabolismo de primeira passagem, posologia ideal e a identificação de eventual metabólito ativo e/ou tóxico.

Resultados e Discussão

O protótipo antiasmático LASSBio-448, um inibidor da enzima PDE-4 ($IC_{50} = 13 \mu M$). foi selecionado para estudos de metabolismo microsossomal hepático, *in vitro*, utilizando fígado de ratos Wistar machos, com o intuito de estabelecer sua cinética metabólica frente as enzimas presentes na fração microsossomal (FM) (i.e. CYP450, monoflavinas oxigenases (FMO) e carboxilesterases). Os ensaios foram realizados na presença e ausência de cofatores, uma vez que a atividade catalítica do CYP450 e FMO é depende destes. LASSBio-448 foi metabolizado na presença de cofatores, com $t_{1/2}$ de aproximadamente 16 minutos, sugerindo metabolização por CYP450 ou FMOs (Figura 1). Para investigar qual sistema enzimático estaria atuando na metabolização de LASSBio-448, foram realizados ensaios na presença e ausência de inibidores de CYP450 (cetoconazol (30 μM)) e FMOs (metimazol (100 μM)).

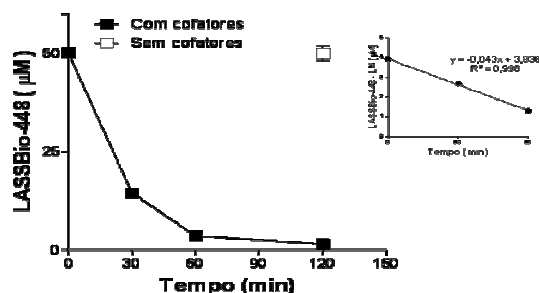


Figura 1. Perfil metabólico em fração microsossomal hepática de ratos do protótipo LASSBio 448.

Os resultados obtidos indicaram a participação do sistema CYP450 no metabolismo de LASSBio-448. Em seguida, foram realizados experimentos na presença de inibidores seletivos das principais isoformas de CYP450, a saber: cetoconazol (10 μM ; CYP3A4/5), sulfafenazol (50 μM ; CYP2C9), quinidina (5 μM ; CYP2D6), furafilina (20 μM ; CYP1A2) e ticlopidina (40 μM ; CYP2C19).³ Nestes experimentos, observou-se inibição significativa do metabolismo de LASSBio-448 na presença dos inibidores: quinidina, furafilina e ticlopidina, o que evidencia a participação das isoformas CYP2D6, CYP1A2 e CYP2C19 na metabolização de LASSBio-448.

Conclusões e Perspectivas

Foi descrito o perfil metabólico microsossomal *in vitro* de um novo inibidor de PDE-4, LASSBio-448. O estudo do metabolismo de LASSBio-448 mostra a ação enzimática do sistema CYP450. O $t_{1/2}$ de 16 minutos sugere que a ação antiasmática observada *in vivo* possa decorrer do metabólito de LASSBio-448. Este trabalho tem como perspectiva a identificação do metabólito de LASSBio-448.

Agradecimentos

FAPERJ, INCT-INOVAR, CNPq, CAPES.

¹ Pereira, D. G. *Quim. Nova*. 2007, 30,171.

² Emoto, C.; Murayama, N.; Rostami-Hodjegan, A. e Yamazaki, H. *Xenobiótica*. 2009, 39,227.

³ Madan, A.; Fisher, L. J.; Chapman, D. e Bozigian, H. P. *Xenobiótica*. 2007, 37, 736.