

## Descoberta de novos derivados *N*-acilidrazônicos moduladores de cinases com potente ação anti-inflamatória em modelos *in vivo*

Rosana Helena C. N. Freitas (PG)<sup>1,2</sup>; Natália M. Sales (PG)<sup>3</sup>; Isabella A. Guedes (PG)<sup>4</sup>; Laurent E. Dardenne (PG)<sup>4</sup>; Patrícia D. Fernandes (PQ)<sup>3</sup>; Carlos A. Manssour Fraga (PQ)<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio), Universidade Federal do Rio de Janeiro;

<sup>2</sup> Programa de Pós-Graduação em Química, Instituto de Química, UFRJ; <sup>3</sup> Programa de Pós-Graduação em Farmacologia e Química Medicinal, ICB, UFRJ e <sup>4</sup> Laboratório Nacional de Computação Científica (LNCC), Petrópolis.

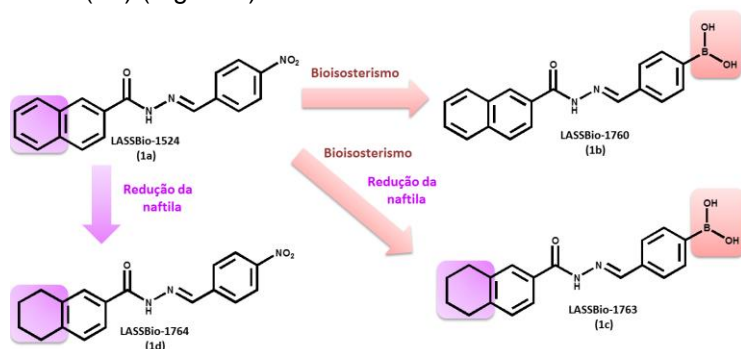
Palavras Chave: NAH, anti-inflamatório, bioisosterismo, docking

### Introdução

O processo inflamatório é uma resposta do organismo a estímulos nocivos, como infecções por micro-organismos, lesões teciduais, entre outros. A inflamação é uma resposta biológica essencial à sobrevivência do ser vivo em face do seu papel de defesa contra patógenos que causam diversas doenças. Apesar do benefício da inflamação para homeostasia do organismo, existem casos crônicos em que este processo torna-se desregulado ou exacerbado, promovendo efeitos deletérios<sup>1</sup>. Nesse contexto, a despeito da existência de vários fármacos anti-inflamatórios eficazes da fase aguda do processo inflamatório, a terapia de doenças inflamatórias crônicas, como a artrite reumatoide, continua representando um grande desafio, devido à limitada eficácia dos agentes terapêuticos disponíveis.

### Resultados e Discussão

Trabalhos anteriores do nosso grupo de pesquisa relataram a descoberta de LASSBio-1524 (1a), um inibidor de IKK $\beta$  e promissor protótipo anti-inflamatório com atividade biológica em modelos *in vivo* de inflamação crônica<sup>2</sup>. A fim de se otimizar e potencializar a atividade biológica de LASSBio-1524 foram realizadas modificações estruturais em sua estrutura que levaram a gênese de LASSBio-1760 (1b), LASSBio-1763 (1c) e LASSBio-1764 (1d) (Figura 1).



**Figura 1:** Planejamento estrutural dos compostos a partir de LASSBio-1524.

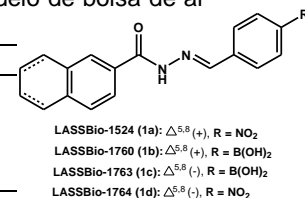
Após síntese e caracterização estrutural, os compostos foram submetidos à avaliação da atividade anti-inflamatória *in vivo* em um modelo de inflamação aguda, o modelo de bolsa de ar subcutânea em camundongos.

Todos os compostos testados foram capazes de reduzir a migração celular de leucócitos de maneira

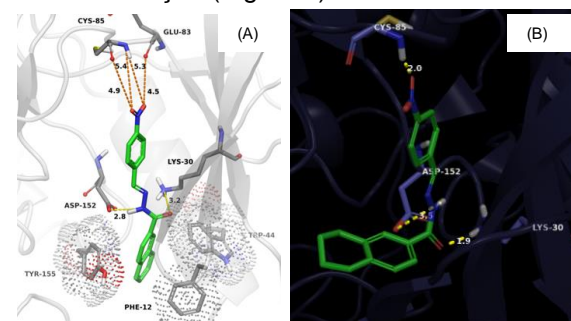
dose-dependente, caracterizando seus efeitos anti-inflamatórios. LASSBio-1764 (1d) foi o composto mais promissor, já que inibiu 98% da migração celular na concentração de 100  $\mu$ mol/kg. LASSBio-1764 também apresentou o menor valor de DE<sub>50</sub> entre os compostos testados, 5  $\mu$ mol/kg (Tabela 1), superando inclusive a atividade de LASSBio-1524 (9  $\mu$ mol/kg). Adicionalmente, LASSBio-1764 foi o único composto que inibiu a biossíntese de duas citocinas pró-inflamatórias na bolsa de ar dos camundongos, TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$ , enquanto os demais compostos só inibiram TNF- $\alpha$ .

**Tabela 1.** Valores de DE<sub>50</sub> dos derivados *N*-acilidrazônicos (1a-d) testados no modelo de bolsa de ar subcutânea em camundongos.

Composto	DE <sub>50</sub>
LASSBio-1524 (1a)	9 $\mu$ mol/kg
LASSBio-1760 (1b)	16 $\mu$ mol/kg
LASSBio-1763 (1c)	7 $\mu$ mol/kg
LASSBio-1764 (1d)	<b>5 <math>\mu</math>mol/kg</b>



Como LASSBio-1524 é um inibidor de IKK $\beta$ , com valor de CI<sub>50</sub> 20  $\mu$ M, foi realizado o ancoramento molecular de LASSBio-1764 no modelo tridimensional da enzima-alvo para observar o modo de interação (Figura 2).



**Figura 2:** Ancoramento molecular de LASSBio-1524 (A) e LASSBio-1764 (B) na enzima-alvo.

### Conclusões

Os compostos apresentaram ótimo perfil anti-inflamatório *in vivo*, sendo LASSBio-1764 o mais promissor, superando o protótipo LASSBio-1524. Estudos adicionais sobre o mecanismo de ação estão sendo realizados.

### Agradecimentos

CAPES, CNPq, FAPERJ e INCT-INOVAR

<sup>1</sup> Kumar, V. *Robbins & Cotran – Patologia: Bases Patológicas das Doenças*. 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005, p. 49-90.

<sup>2</sup> Avila, C. M. et al. *Eur. J. Med.* 2011, 46, 1245