

REDIRECIONAMENTO DE FÁRMACOS PARA A DESCOBERTA DE NOVOS CANDIDATOS A INIBIDORES PARA A CICLOXIGENASE-2

Maria Joeli de Jesus^{*}
Thaís Vieira Santos Silva^{**}
Kaique Ribeiro Gomes^{***}
Larissa de Mattos Oliveira^{****}

A inflamação pode ter diversas causas, seja por agentes exógenos ou endógenos que resultam em reações como febre, dor e vermelhidão. O processo inflamatório pode estar relacionado ao surgimento e progressão de muitas doenças inflamatórias crônicas, como a artrite reumatoide, para as quais não existem terapias totalmente eficazes e seletivas. Entre os medicamentos atualmente empregados para o tratamento dos processos inflamatórios, os anti-inflamatórios não esteroidais atuam através da inibição das cicloxigenases (COX) regredindo o processo inflamatório por inibição da síntese de mediadores inflamatórios como as prostaglandinas. As duas principais isoformas da enzima são a COX-1 e COX-2 e a seletividade desses fármacos frente à COX-2 reduz significativamente os efeitos gastrointestinais, que restringem o uso dessa classe de medicamentos. Diante da necessidade de desenvolver novos fármacos mais seletivos e com melhor afinidade frente à COX-2, o redirecionamento de fármacos pode ser uma estratégia promissora para explorar novas indicações para medicamentos existentes com perfis de segurança conhecidos. Pensando em novas opções para o tratamento dos processos inflamatórios, com fármacos mais seletivos para a isoforma COX-2, o objetivo desse trabalho foi testar, através do acoplamento molecular, três moléculas obtidas do banco de dados Drug Repurposing Hub (alossetrona, iobenguane e picartamida) frente à COX-2 e comparar a afinidade dessas moléculas pelo receptor em relação ao ligante cristalográfico (ácido mefenâmico). O acoplamento molecular foi realizado através do servidor online DockThor. O espaço tridimensional do sítio de ligação na enzima foi definido pelas coordenadas $x = 39,253$; $y = 1,783$ e $z = 61,876$, a partir do centroide do ligante no complexo PDB 5IKR, com um raio de 10 Å ao redor desse ligante. A análise do padrão de interações intermoleculares das três moléculas foi realizada por meio do servidor Protein-Ligand Interaction Profiler (PLIP). No *redocking* realizado, a fim de avaliar a confiabilidade das conformações geradas pelo programa, o RMSD obtido foi igual a 0,75 Å, ou seja, o desvio da pose cristalográfica em relação à pose obtida pelo programa DOCKTHOR está de acordo com a variação descrita na literatura (RMSD < 2 Å). O valor de energia total para as moléculas foram: ligante cristalográfico = 45,248 kcal/mol; alossetrona = 36,626 kcal/mol; picartamida = 47,532 kcal/mol; iobenguane = -38,902 kcal/mol. O ácido mefenâmico interage com a proteína predominantemente por meio de interações hidrofóbicas, realizando sete interações hidrofóbicas e duas de hidrogênio. Todas essas interações ocorrem com resíduos de aminoácidos que compõem o sítio catalítico da enzima (Val-349, Leu-352, Tyr-385, Trp-387, Val-523, Ala-527, Leu-531). A picartamida realiza quatro interações hidrofóbicas com três importantes resíduos de aminoácidos do sítio catalítico (Val-349; Leu-352; Val-532). O iobenguane realiza três interações hidrofóbicas (Leu-352, Val-523 e Ala-527) e a alossetrona realiza duas (Leu-352; Tyr-385) além de uma interação de hidrogênio com a Arg-120. Assim, nota-se que fármacos já utilizados com outros fins terapêuticos podem ser redirecionados para o tratamento de problemas inflamatórios, pois eles podem apresentar afinidade com o sítio

* Discente do curso de Farmácia da Faculdade Maria Milza (FAMAM). e-mail: joeli60@hotmail.com.

** Discente do curso de Farmácia da Faculdade Maria Milza (FAMAM). e-mail: thais-vss@hotmail.com

*** Discente do curso de Farmácia da Faculdade Maria Milza (FAMAM). e-mail: kaiquekr@gmail.com

**** Mestre em Ciências Farmacêuticas, Docente da Faculdade Maria Milza (FAMAM).

lare_oliveira@yahoo.com.br.



**MUDANÇAS, PERSPECTIVAS E TENDÊNCIAS SOCIOESPACIAIS:
15 ANOS DA FAMAM NO RECÔNCAVO DA BAHIA/BRASIL
8 A 10 DE NOVEMBRO DE 2018
FACULDADE MARIA MILZA**



ativo da COX-2. Essas moléculas poderão ser submetidas a futuros ensaios cinéticos e de dinâmica molecular para avaliar a estabilidade dos complexos.

Palavras-chave: Redirecionamento de fármacos. Cicloxigenase-2. Acoplamento molecular.

* Discente do curso de Farmácia da Faculdade Maria Milza (FAMAM). e-mail: joeli60@hotmail.com.

** Discente do curso de Farmácia da Faculdade Maria Milza (FAMAM). e-mail: thais-vss@hotmail.com

*** Discente do curso de Farmácia da Faculdade Maria Milza (FAMAM). e-mail: kaiquekr@gmail.com

**** Mestre em Ciências Farmacêuticas, Docente da Faculdade Maria Milza (FAMAM).

lare_oliveira@yahoo.com.br.