

Modelagem molecular e síntese de 1,2,3-triazóis para o tratamento da fibrose cística

*Joyce F.P. S. Rocha¹ (PG), Samuel Ribeiro (IC)¹, Felipe Rodrigues de Souza (PD)¹, André Silva Pimentel (PQ)¹, Camilla D. Buarque¹ (PQ)

*joycefpsilva@gmail.com

¹Pontifícia Universidade Católica, Departamento de Química, Programa de Pós-graduação em Química – Rua Marquês de São Vicente, 225, Gávea – Rio de Janeiro, RJ - Brasil – 22451-900.

Palavras Chave: Fibrose cística, click chemistry, quinolonas, fotorredox, modelagem molecular

Introdução

A Fibrose Cística (FC) é uma doença genética autossômica recessiva, considerada letal, que ocorre devido a uma mutação no gene CFTR (*Cystic Transmembrane Conductance Regulator*), uma proteína transmembrana, conhecida como canal de cloro, que regula o transporte de fluidos e eletrólitos¹. De acordo com o tipo de mutação, os sintomas ocasionados pela FC são: elevadas concentrações de cloreto no suor, complicações em diversos órgãos, infecções recorrentes, etc.². Atualmente, medicamentos para o tratamento desta doença, como Kalydeco® (Ivacaftor, Figura 1a), são comercializados, porém, o custo é elevado, o que dificulta a adesão principalmente de pacientes de países em desenvolvimento. Por essa razão, o objetivo deste trabalho é o planejamento e síntese de novos compostos para o tratamento de FC e que sejam menos onerosos, possibilitando o aumento da qualidade e expectativa de vida dos pacientes.



Figura 3. Redocking do ivacaftor na CFTR, cristal (amarelo) e redocking (vermelho), com RMSD de 1,35 Å.

Molécula	Moldock Score (kcal/mol)	H bond (kcal/mol)
1a	-110.49	-7.90
2a	-101.10	-5.75
3a	-105.58	-6.92
4a	-101.42	-7.41
5a	-103.26	-3.94
ivacaftor	-101.25	-5.49

Resultados e Discussão

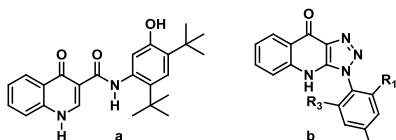


Figura 1. Representação da estrutura do a) Ivacaftor e das b) quinolonas-triazóis,

Inicialmente, foram sugeridas 20 moléculas, as quinolonas triazóis, (Figura 1b) variando-se os grupamentos R₁, R₂ e R₃. A fim de avaliar as interações das moléculas propostas, foi utilizada a técnica de ancoragem molecular, através do Molegro 6.0, utilizando a estrutura cristalográfica da CFTR complexada com o ivacaftor, obtida no banco de dados *Protein Data Bank* (PDB), sob o código 6O2P³. Destas, cinco moléculas (Figura 2) apresentaram energias de interação próximas ao ivacaftor, como pode ser visto na tabela 1.

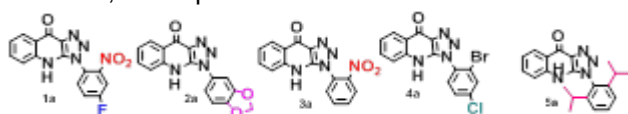


Figura 2. Representação das estruturas das moléculas selecionadas a partir dos estudos de docking

Desta forma, tem-se buscado a síntese dessas moléculas, que envolve 4 etapas a partir de enaminonas e aril-azidas, sendo este o próximo passo. Até o presente momento, 4 tipos de arilazidas e enaminonas foram preparadas em 42-95% e 40-50% de rendimento, respectivamente.

Conclusões

Foram obtidos com sucesso cinco candidatos com potencial ação no CFTR (código PDB 6O2P). O planejamento de novas moléculas por modelagem molecular para o tratamento de FC e a síntese orgânica das mesmas, podem representar uma excelente alternativa terapêutica e maior adesão ao tratamento pelos pacientes.

Agradecimentos

Ao grupo Labsint, CNPq e Faperj

¹Ribeiro, D.J.; Ribeiro A.M; Ribeiro A, F. Controvérsias na Fibrose Cística – do pediatra ao especialista. *Jornal de Pediatria*, **2002**, vol. 78, p. 171-186. ²Moskowitz, S.M. et al. Clinical practice and genetic counseling for cystic fibrosis and CFTR-related disorders. *Genetics in Medicine*, **2008**, vol.10, n.12, 9-851-868. ³Liu F. et al. Structural identification of a hotspot on CFTR for potentiation. *Science*, 2019, vol. 364, p.1184–1188.