

Estudo do metabolismo *in vivo* através do modelo zebrafish (*Danio rerio*) da ostarina por CL-EMAR.

Júlia E. Marques (IC)¹, Rebecca R. Matos (PG)^{1*}, Henrique M. G. Pereira (PQ)¹

e-mail: rebeccamatoss@ufrj.br

¹Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), LBCD-LADETEC-IQ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil, CEP 21941-598

Palavras Chave: Ostarina, SARM, Zebrafish, Cromatografia líquida, Espectrometria de massas, Estudo do metabolismo

Introdução

Moduladores seletivos de receptores de androgênio (do inglês, SARMs) constituem uma vasta classe de substâncias sintéticas com elevado efeito anabólico. Alguns representantes desta classe, como por exemplo a ostarina, (2S)-3-(4-cianofenoxi)-N-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-2-hidroxi-2-metilpropanamida, se encontram, atualmente, sob avaliação clínica como potenciais agentes no fortalecimento muscular¹. Tais motivos levaram essas substâncias a serem incluídas na lista de substâncias proibidas pela Agência Mundial Anti-dopagem (WADA)². O estudo do metabolismo tornou-se o elemento chave para estabelecer alvos analíticos que auxiliem na detecção de substâncias pelo controle de dopagem. No entanto, fármacos como a ostarina, em humanos, enfrentam um impasse ético importante por não serem aprovados para uso clínico. Um modelo *in vivo* emergente no estudo do metabolismo de novos fármacos é o zebrafish (*Danio rerio*), pois seu genoma, que já foi sequenciado, apresenta homologia importante com os mamíferos³. Portanto, esse trabalho tem como objetivo identificar e caracterizar os metabólitos da ostarina gerados pelo zebrafish por cromatografia líquida (CL) acoplada à espectrometria de massas de alta resolução (EMAR), e comparar com os metabólitos humanos encontrados na literatura. Assim, verificar se o zebrafish pode, de fato, ser usado como ferramenta no estudo do metabolismo no controle de dopagem.

Resultados e Discussão

As alíquotas obtidas a partir do estudo do metabolismo foram submetidas a um método analítico abrangente utilizado atualmente pelo Laboratório Brasileiro de Controle de Dopagem (LBCD). A extração em fase sólida combinada à análise da água do aquário *in natura* alcançou uma abordagem eficiente de preparo de amostra. A detecção foi realizada no modo de ionização negativo para FULL-EM e fragmentação de todos os íons (AIF), com o objetivo de avaliar a produção dos metabólitos já descritos na literatura (fig. 1) na água de aquário tratada. Como resultado foi possível identificar a ostarina (m/z 388,09035) caracterizada pelos íons produto m/z 269,05323, 241,05832 e

185,03210. Além disso, foram observados dois metabólitos de fase I, hidroxilado (m/z 404,08526) e

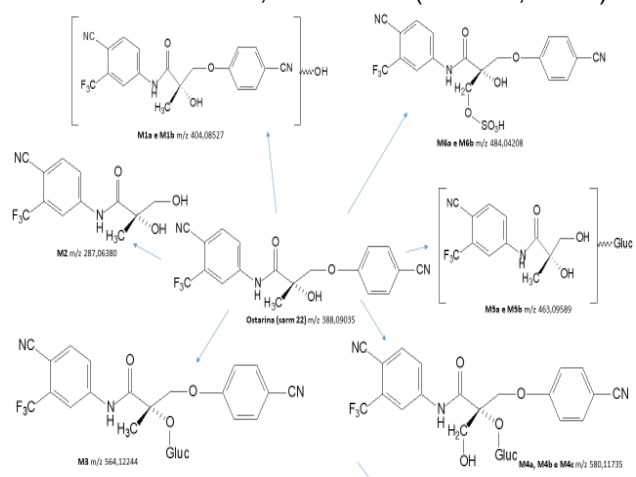


Figura 1. Estrutura da Ostarina e seus respectivos metabólitos observados em humanos e possivelmente no zebrafish.

Conclusões

Observou-se pelo menos cinco metabólitos de fase I e II da ostarina, previamente documentados para humanos. Além disso, após a obtenção do perfil de fragmentação dos metabólitos por CL-EMAR, será estudado o perfil farmacocinético de excreção dos metabólitos identificados.

Agradecimentos

Esse projeto foi desenvolvido com o auxílio da Autoridade Brasileira de Controle de Dopagem (ABCD) e CAPES.

¹ Thevis, M.; Thomas, A.; Möller, I.; Geyer, H.; Dalton, J. T.; Schänzer, W.; *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **2011**, *25*, 2187–2195.

² WADA, 2018 World Anti-Doping Code, Montreal, 2018.

³ Sardela, V. F.; Anselmo, C. S.; Nunes, I. K. C.; Carneiro, G. R.; Santos, G. R. C.; Carvalho, A. R.; Labanca, B. J.; Oliveira, D. S.; Ribeiro, W. D.; Araújo, A. L. D.; Padilha, M. C.; Lima, C. K. F.; Sousa, V. P.; Aquino Neto, F. R.; *Drug Test Anal.* **2018**, *10*, 1657–1669