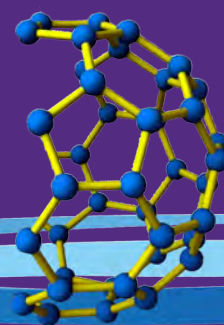


LIVRO DE RESUMOS

VIII JORNADAS MONOGRÁFICAS
QUÍMICA FARMACÊUTICA



*A QUÍMICA FARMACÊUTICA MEDICINAL
ENTRE A TERRA E O MAR...*

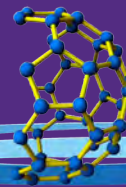
4 e 5 DEZEMBRO 2014

SALÃO NOBRE ICBAS/FFUP

U. PORTO



FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO



COMUNICAÇÕES EM PAINEL

- E1** Adriana Alves, Ana Laura Rodrigues, Ana Teresa Mota
De que se lembra quando lhe falam de esteroides?
- E2** André Ribeiro, Cecília Ferreira, Luís António Vieira
Eco-estrogénios - Relação estrutura-atividade e impacto ambiental
- E3** Ana Catarina Antunes, Patrícia Vasconcelos, Rafaela Santos
Finasterida: Um esteróide versátil na terapêutica
- E4** Helena Pinheiro, Tânia Sousa, André Pires
Neuro-esteróide inimigo da cannabis
- E5** Beatriz Pereira, Diana Pereir, Joana Carvalho
Contracetivos Orais: a face oculta
- E6** Catarina Cardoso, Cláudia Ferreira, Rita Ribeiro
Acetato de ulipristal: a pílula dos "5 dias seguintes" e não só...
- E7** Tiago Macedo, Jorge Conceição
Dexametasona: a aplicação de um fármaco esteróide na neuro-oncologia
- E8** Inês Borges, Fátima Dias, João Pereira
Trembolona: um drama no reino animal
- E9** Catarina Leite, João Costa, Ricardo Ferreira
Neuroesteroides: a ação no cérebro humano e as suas potenciais ações terapêuticas
- E10** Mariana Barbosa, Joana Miranda
Os corticosteroides desde a sua descoberta até à atualidade
- E11** Carolina Pereira, Luís Melo, Tiago Ferreira
Pílula Masculina: perto ou distante?
- E12** Luís Fernandes, Marcos Gomes, Rita Pinho
Derivados do D-homo e D-seco estratrieno: uma abordagem renovada dos inibidores da aromatase
- E13** Ana Navio, Mariana Órfão, Regina Baptista
Os Esteroides e a Química Verde
-
- AB1** Bruno Gregório, Mariana Sacramento, Vanessa Peixoto
***Mycobacterium tuberculosis*: a resistência (in)vencível**
- AB2** Ana Pinto, Carolina Xavier, Filipa Sousa
Marinopirrol: porque não?
- AB3** Carla Rosa, Carolina Figueirinha, Catarina Paula
Ambiente marinho como fonte de novos antibióticos
- AB4** Cláudia Ramos, Daniela Fonseca, Francisca Gaifém
Oroidina: alcaloide marinho no desenvolvimento de inibidores de biofilmes
- AB5** Bruno Freitas, Silvana Costa, Teresa Freitas
LFF571 vs *Clostridium difficile*
- AB6** Ana Rocha, Bibiana Silva, Rita Lopes
Derivados de 1,2,4-oxadiazol com potencial uso antibacteriano
- AB7** Bárbara Costa, Iara Jerónimo, Joana Fernandes
Antibióticos um perigo ambiental! – Como eliminá-los?
- AB8** Inês Ramos, Márcia Meneses, Gabriela Marques
Anti-BEEcterianos
- AB9** Daniela Fernandes, Daniela Costa, M^a Catarina Silva
Triclosan: uma presença (in)desejável
- AB10** Bárbara Martins, Daniela Marques, José Domingos Figueiras
Clorexidina e seus sais: o drama dos microrganismos
- AB11** Daniela Dias, Ivone Sá, Vera Duarte
Antracimicina: uma perspetiva para o futuro
- AB12** Andreia Chaves, Beatriz Fernandes, Diana Lopes
Peptido desformilase (PDF): o alvo na mira dos antibacterianos
- AB13** Carla Silva, Cátia Teixeira, Elisabete Soares
**ANTIBACTERIANOS: Aquacultura necessita de inovação
O bacalhau pode ser a solução**

AC1 Liliana Rodrigues, M^a Francisca Almeida, M^a Teresa Ferreira

Naftoquinonas: o arco da esperança

AC2 Carlos Carvalho, Tomás Freitas, Eduardo Miguel

Inibidores PARP: promessa de nova terapia do cancro

AC3 António Ormonde, Pedro Oliveira, Rui Malheiro

Elipticina: Terapêutica anticancerígena de origem natural

AC4 Daniela Fernandes Correia, Ana Margarida Casanova Malta, Patrícia Sereno Roxo Afonso

WP 631: o início da era das bisantraciclinas?

AC5 Ana Rita Martins, Catarina Moreira, Vivian Silva

A importância das catequinas do chá verde para a terapêutica anticancerígena

AC6 Joana Paquete, Melinda Pereira, Sofia Chaves

Canabinóides: agentes anticancerígenos no combate ao cancro da mama

AC7 Ana Clara Sá, Sara Fernandes, Olatz Cuevas

“Diversidade da flora marinha” – O discodermolídeo como alternativa ao taxol

AC8 Ana Margarida Machado, Andreia Lima, Sara Pinto

Pepinos do Mar: uma nova fonte de anticancerígenos?

AC9 Ana Morais, Cristina Nunes, Diana Ferreira

Cabozantinib, uma aposta promissora

AC10 Ana Raquel Amorim Montes, Maria Inês Martins Serra, Mariana Duarte Quaresma

Alimentos com propriedades anticancerígenas e a sua aplicação na terapêutica

AC11 Andreia Aguiar, Filipa Coutinho, Nuno Barradas

Derivados do Sulindac como potenciais anticancerígenos

AC12 Isabel Rocha, Sandra Barreiro, Viviane Moniz

Vinflunina – Uma nova esperança?

AC13 Cristina Carones, Tânia Morim, Paola Tibaldo

Metalofármacos: o ruténio com potencial na terapêutica anticancerígena

AC14 Alexandra Vasconcelos, Lília Fileno, Rita Moreira

Síntese de derivados de ciclopamina, como alvos no tratamento de determinados tipos de cancro

AC15 Célia Araújo, Maria Inês Pereira, Carla Santos

TERAPÊUTICA FOTODINÂMICA: uma alternativa à quimioterapia convencional?

AV1 Ana Rita Rocha, Francisca Alfaia, Marta Silva

Favipiravir (T-705): o antivírico com novo mecanismo de ação e vasta aplicação terapêutica

AV2 Ana Raquel Costa, Juliana Azevedo, Marta Silva

Peramivir: a chave no combate ao vírus *Influenza A*

AV3 Ana Sofia Costa, Joana Miguel Silva, Paula Leal

Boceprevir, telaprevir, ribavirina e peginterferão alfa: terapêutica tripla no tratamento da hepatite C crónica

AV4 Catarina Monteiro Alves, Francisca Silva, Andreia Sousa

Derivados da Cânfora: uma nova perspetiva para o combate ao *Influenza*

AV5 Eva Salgado, Sara Azevedo, Sara Rodrigues

Ébola, um inimigo à escala mundial

AV6 Ana Camila Marques, Cláudia Costa, Mariana Antunes

Uma alimentação rica em proteção

AV7 Amadeu Câmara, Catarina Confraria, Joana Queirós

Sofosbuvir: uma nova esperança no tratamento da hepatite C

AV8 Ana Seixas, Daniela Coelho, Vanessa Sousa

Otimização de inibidores da polimerase do vírus *Influenza*

AV9 Ana Raquel Ribeiro, Ana Rita Alves, Rita Afonso

Atividade antivírica de terpenos: o caso *Chikungunya*

AV10 Beatriz Sá, Gustavo Sousa, Lucas Ribeiro

Actinobactéria: o bom do mar para o bem da terra

AV11 João Brás, Andreia Amorim, Eliana Freitas

A biodiversidade marinha como fonte de compostos com ação farmacológica anti-HIV

AV12 Gonçalo Esteves, Isabel Melo, Sara Lira

Vírus *varicela-zoster* (VZV)...um vírus a combater

AV13 Alexandra Costa, Ana Teresa Silva, Sara Aguiar

HPV (vírus do papiloma humano) e o desenvolvimento de novos fármacos

AV14 Ana Sofia Fonte, Judite Oliveira, Rogério Cruz

Favipiravir: a inesperada chave para o Ébola?

***Mycobacterium tuberculosis*: a resistência (in)vencível**

Bruno Gregório¹, Mariana Sacramento², Vanessa Peixoto³

¹ micf12080@ff.up.pt, ² micf12172@ff.up.pt, ³ micf12181@ff.up.pt

A tuberculose (TB), causada pelo bacilo *Mycobacterium tuberculosis*, é uma das doenças infecciosas documentadas desde mais longa data e que continua a afligir a humanidade. As últimas estatísticas, referentes a 2012, reportaram 8,6 milhões de novos casos e 1,3 milhões de mortes a nível mundial. Em Portugal cerca de 2400 novos casos foram identificados[1]. Esta patologia apresenta desafios gigantes para a saúde global e também a nível científico, uma vez que a bactéria em causa tem adquirido mecanismos de resistência aos fármacos utilizados no seu tratamento[2]. Para contrariar esta questão, é urgente estudar e identificar novos alvos e fármacos contra a TB.

Estudos revelaram que a InhA, a redutase da enoil-proteína transportadora de acilo de *M. tuberculosis*, constitui um alvo atrativo para o design de novos fármacos anti-TB. Esta enzima chave catalisa a reação principal do processo bioquímico de biossíntese de ácidos gordos, a redução estereoespecífica NADH-dependente, de ácidos gordos α,β -insaturados ligados à proteína transportadora de acilo. É ainda crucial à etapa de alongamento de ácidos gordos, considerados produtos intermediários na biossíntese de ácidos micólicos - os principais componentes da parede celular micobacteriana. Para além disso, a InhA tem sido apontada como o alvo primário do fármaco de primeira linha mais eficaz contra a TB, a isoniazida [3].

Neste trabalho será abordada a descoberta e otimização de potenciais inibidores da InhA, a partir de derivados pirrólicos de hidrazonas. Para tal, recorreu-se a estudos de 3D-Relação Estrutura Atividade Quantitativa e *docking* molecular [4].

No âmbito do desenvolvimento de novos tuberculostáticos, foram identificados diversos compostos com atividade inibitória promissora que pode ser atribuída às propriedades do seu farmacóforo, fundamentalmente à incorporação de porções heterocíclicas substituídas.

Referências:

- [1] World Health Organization (2013) Global tuberculosis report, disponível em http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/91355/1/9789241564656_eng.pdf. (Data de acesso: 14/10/2014)
- [2] Kinjo, T.; Koseki, Y.; Kobayashi, M.; Yamada, A.; Morita, K.; Yamaguchi, K.; Tsurusawa, R.; Gulten, G.; Komatsu, H.; Sakamoto, H.; Sacchetti, J. C.; Kitamura, M; Aoki, S. (2013) *Identification of Compounds with Potential Antibacterial Activity against Mycobacterium through Structure-Based Drug Screening*. Journal of Chemical Information and Modeling 53, 1200–1212
- [3] Andrade, C. H.; Pasqualoto, K. F. M; Zaim, M. H.; Ferreira, E. I. (2008) *Rational approach in the new antituberculosis agent design: inhibitors of InhA, the enoyl-ACP reductase from Mycobacterium tuberculosis*. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences 44 (2), 167-175
- [4] More, U. A.; Joshi, S. D.; Aminabhavi, T. M.; Gadad, A. K.; Nadagouda, M. N.; Kulkarni, V. H. (2014) *Design, synthesis, molecular docking and 3D-QSAR studies of potent inhibitors of enoyl-acyl carrier protein reductase as potential antimycobacterial agents*. European Journal of Medicinal Chemistry 71, 199-218.

Marinopirrol: porque não?

Ana Pinto¹, Carolina Xavier², Filipa Sousa³

¹micf12127@ff.up.pt, ²up201208707@ff.up.pt, ³micf12195@ff.up.pt

As proporções epidémicas atingidas por infeções bacterianas de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA) têm-se revelado uma grande preocupação, quer em ambientes hospitalares quer na comunidade. Estas últimas são as mais virulentas e afetam até indivíduos saudáveis provocando, maioritariamente, infeções da pele e dos tecidos moles. Desta forma, há uma necessidade urgente da descoberta de novos antibióticos, preferencialmente com maior atividade terapêutica que os de primeira linha, como a vancomicina e linezolida [1].

Sendo assim, a partir de bactérias filamentosas *Streptomyces* encontradas nas profundezas do oceano, isolou-se o marinopirrol A, cuja estrutura foi elucidada através de RMN e cristalografia de raios X. Este composto revelou propriedades biológicas promissoras como: potente atividade antibacteriana contra MRSA, efeito pós-antibiótico superior aos de primeira linha e menor toxicidade para mamíferos. No entanto, a sua atividade antibiótica era inibida pelo soro humano; com o intuito de reduzir esta inibição, era necessário o aumento da concentração mínima inibitória (MIC), o que limitava o potencial terapêutico [1].

Para ultrapassar esta problemática, foram sintetizados análogos assimétricos (**Fig. 1**) [3]. Efetuaram-se estudos como, *in vitro time-kill* e relação estrutura-atividade (SAR), em que estes compostos demonstraram menor inibição da atividade na presença de soro humano, para além dos benefícios apresentados no marinopirrol A [1].

Posteriormente, novos estudos SAR demonstraram que substituintes tetracloro nos anéis pirrol, grupos hidroxilo na posição *orto* e grupos retiradores de elétrons nas posições *meta* ou *para* nos anéis fenólicos são importantes para uma atividade antibacteriana potente contra patogénicos Gram positivo [3].

Em suma, deduz-se que o marinopirrol pode conter um farmacóforo, ainda não reconhecido, com possibilidade de ser utilizado para o design de novos antibióticos [4].

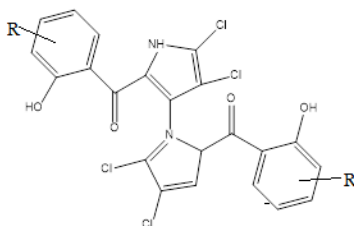


Fig. 1 - Modelo estrutural para a síntese de análogos do marinopirrol A

Referências:

- [1] Liu, Yan; Haste, Nina M., Thienphrapa, Wdee; Nizet, Victor; Hensler, Mary; Li, Rongshi (2012) *Marynopirrole derivatives as potencial antibiotic agents against Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (I)*, Marine Drugs, 10, 953-962.
- [2] Cheng, Chunwei; Liu, Yan; Song, Hao; Pan, Lili; Li, Jerry; Qin, Yong; Li, Rongshi (2013) *Marynopirrole derivatives as potencial antibiotic agents against Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (II)*, Marine Drugs, 11, 2927-2948.
- [3] Liu, Yan; Haste, Nina M.; Thienphrapa, Wdee; Li, Jerry; Nizet, Victor; Hensler, Mary; Li, Rongshi (2014) *Marynopirrole derivatives as potencial antibiotic agents against Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (III)*, Marine Drugs, 12, 2458-2470.
- [4] Clive, Derrick L.J.; Cheng, Ping (2013) *The marynopirroles*, Tetrahedron 69, 5067-5078.

Ambiente marinho como fonte de novos antibióticos

Carla Rosa¹, Carolina Figueirinha², Catarina Paula³

¹ micf12073@ff.up.pt, ² micf12106@ff.up.pt, ³ micf12018@ff.up.pt

Hoje em dia, os antibióticos desempenham um papel importante no tratamento de diversas infeções. No entanto, as bactérias rapidamente adquirem resistência a esses fármacos, o que exige a procura de novos fármacos que possam ser eficazes.

Dados recentes sugerem que o ambiente marinho representa uma fonte inexplorada de antibióticos [2]. Apesar de já serem realizados estudos nesse meio, estes estão focalizados na busca de possíveis fármacos para o tratamento de cancro e doenças crónicas, pelo que ensaios para doenças infecciosas são feitos em menor número.

O objetivo deste trabalho é enfatizar a importância das fontes marinhas para a obtenção de novos antibióticos, apresentando alguns exemplos e focando em aspetos da Química Farmacêutica (relação estrutura-atividade), uma vez que o ambiente marinho é vasto e compreende um elevado número de espécies que num futuro próximo poderão vir a ser usados como produtos naturais bioativos.

Os compostos a serem abordados são as napiradiomicinas, as subereaminas e o crinitol. Estes são obtidos de diferentes formas marinhas - bactéria, esponja e alga, respetivamente - de modo a realçar a biodiversidade deste meio.

Referências:

- [1] Abad, M. J.; Bedoya, L. M.; Bermejo, P. (2011) *Marine Compounds and their Antimicrobial Activities*. Science against microbial pathogens: communicating current research and technological advances, 1293-1306.
- [2] Mancini, I.; Defant, A.; Guella, G. (2007) *Recent Synthesis of Marine Natural Products with Antibacterial Activities*. Anti-Infective Agents in Medicinal Chemistry, 6 (1), 17-48.
- [3] Wu, Z.; Li, S.; Li, J.; Chen, Y.; Saurav, K.; Zhang, Q.; Zhang, H.; Zhang, W.; Zhang, W.; Zhang, S.; Zhang, C. (2013) *Antibacterial and Cytotoxic New Napyradiomycins from the Marine-Derived Streptomyces sp. SCSIO 10428*. Marine Drugs, 11, 2113-2125.
- [4] Lamiaa, A. Shaala; Faïda, H. Bamane; Jihan, M. Badr; and Diaa T. A. Youssef (2011) *Brominated Arginine-Derived Alkaloids from the Red Sea Sponge Suberea mollis*. The Journal of Natural Products, 74, 1517-1520.
- [5] Kubo I., Himejima M., Tsujimoto K., Muroi H., Ichikawa N. (1992) *Antibacterial activity of crinitol and its potentiation*. Journal of Natural Products, 55(6),780-5.

Oroidina: alcaloide marinho no desenvolvimento de inibidores de biofilmes

Cláudia Ramos¹, Daniela Fonseca², Francisca Gaifém³
¹ micf11082@ff.up.pt, ² micf12025@ff.up.pt, ³ micf10117@ff.up.pt

Atualmente, a produção de biofilmes por parte de determinadas estirpes bacterianas e a subjacente emergência de resistências a múltiplos fármacos representam um novo desafio na terapêutica, uma vez que o recurso à antibioterapia convencional se revela uma opção ineficaz [1]. O desenvolvimento de biofilmes é um mecanismo de virulência apresentado por algumas bactérias, inclusive por agentes responsáveis por infeções nosocomiais crónicas, que resultam no desenvolvimento de inflamações e danos teciduais permanentes [2]. No sentido de desenvolver novas estratégias e encontrar substâncias que possam servir de base para o desenvolvimento de novos fármacos, os produtos de origem marinha têm-se revelado fontes importantes de novas entidades químicas com elevado potencial inibitório da produção de biofilme. Estes produtos naturais, encontrando-se sujeitos à presença destas bactérias no seu habitat, desenvolveram mecanismos de defesa interessantes para a terapêutica humana [1]. Do amplo grupo de substâncias com interesse já descobertas como possíveis inibidores de biofilme, destacam-se os derivados da oroidina (**Fig. 1**), alcalóides com o grupo 2-aminoimidazol ou 2-aminoindol, obtidos por diferentes modificações moleculares [1, 2]. O estudo da relação estrutura-atividade dos diversos análogos sintetizados, bem como a otimização da sua conformação estrutural, mostraram ser etapas cruciais para a descoberta de novas classes de compostos com capacidade de inibir a formação de biofilmes [2].

De facto, a análise do efeito terapêutico dos análogos sintetizados revelou que os compostos contendo o núcleo 2-aminoimidazol representam uma boa estratégia para, por diferentes mecanismos de ação, combater a produção de biofilmes por *Pseudomonas aeruginosa*, bem como por outras espécies clinicamente relevantes [1]. Do mesmo modo, vários novos análogos sintéticos da oroidina contendo o núcleo 2-aminoindol exibiram atividade antibiofilme contra estirpes de bactérias Gram positivo como *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus mutans*. O desenvolvimento destes análogos resultou ainda na descoberta de um potente composto “hit”, alvo de futura otimização para gerar uma nova classe de inibidores de biofilme [2].

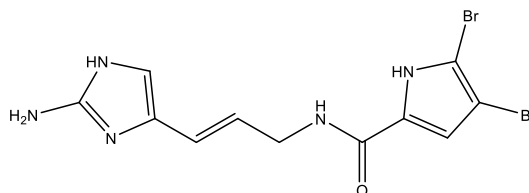


Fig. 1. Estrutura molecular da oroidina.

Referências:

- [1] S. Majik, M. and P. T. Parvatkar. (2014) *Next Generation Biofilm Inhibitors for Pseudomonas aeruginosa: Synthesis and Rational Design Approaches*. Current Topics in Medicinal Chemistry, 14 (1), 81-109.
- [2] Hodnik, Ž., et al. (2014) *Inhibition of biofilm formation by conformationally constrained indole-based analogues of the marine alkaloid oroidin*. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 24 (11), 2530 - 2534.

LFF571 vs *Clostridium difficile*

Bruno Freitas¹, Silvana Costa², Teresa Freitas³

¹ micf12096@ff.up.pt, ² micf12153@ff.up.pt, ³ micf12263@ff.up.pt

O *Clostridium difficile* é uma bactéria Gram positivo, anaeróbia, produtora de esporos. As infeções por esta bactéria resultam da germinação de esporos no intestino da pessoa infetada e subsequente produção de toxinas, o que resulta numa inflamação severa e diarreia. Este tipo de infeção ocorre, frequentemente, após tratamento com antibióticos de largo espectro que perturbam a flora intestinal normal e benéfica [1]. Por outro lado, com o aumento da produção de toxinas por parte da bactéria, a prevalência e severidade das infeções por *C. difficile* está a aumentar em ambientes hospitalares. Actualmente, são usados na terapêutica o metronidazol e a vancomicina, mas estes apresentam baixa eficácia, o que, aliado à emergência de estirpes de *C. difficile* resistentes e hipervirulentos, leva à necessidade de desenvolver novas tácticas terapêuticas [2].

Os produtos naturais têm sido um excelente modelo para a descoberta de fármacos com interesse antibacteriano, nomeadamente o GE2270A (fig.1) proveniente da fermentação da *Planobispora rosea* [1]. Encontra-se neste momento em ensaios clínicos de fase II [2], um análogo do GE2270A – o LFF571 (fig.2), que poderá ter grande potencial para o tratamento de *C. difficile* [1].

Nesta comunicação iremos apresentar as modificações moleculares efectuadas ao GE2270A e que conduziram à descoberta do LFF571.

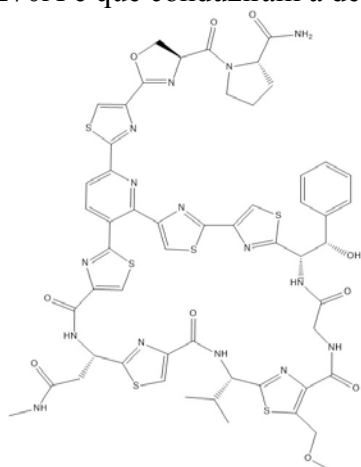


Fig.1:
GE2270A

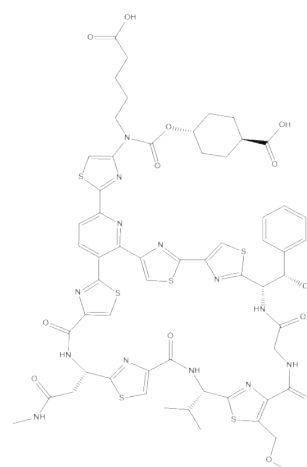


Fig.2:
LFF571

Referências:

[1] LaMarche, M. J.; Leeds, J. A.; Amaral, A.; Brewer, J. T.; Bushell, S.M.; Deng, G.; Dewhurst, J. M.; Ding, J.; Dzink-Fox, J.; Gamber, G.; Jain, A.; Lee, K.; Lee, L.; Lister, T.; McKenney, D.; Mullin, S.; Osborne, C.; Palestrant, D.; Patane, M. A.; Rann, E. M.; Sachdeva, M.; Shao, J.; Tiamfook, S.; Trzasko, A.; Whitehead, L.; Yifru, A.; Yu, D.; Yan, W.; Zhu, Q. (2012) *Discovery of LFF571: An investigational Agent for Clostridium difficile Infection*. Journal of Medicinal Chemistry, 55, 2376-2387.

[2] Tsutumi, Lissa S.; Owusu, Yam B.; Hurdle, Julien G.; Sun, Dianqing (2014) *Progress in the Discovery of Treatments for C. difficile Infection: A Clinical and Medical Chemistry Review*. Current Topics in Medicinal Chemistry, 14, 152-175.

Derivados de 1,2,4-oxadiazol com potencial uso antibacteriano

Ana Rocha, Bibiana Silva, Rita Lopes

¹ micf12020@ff.up.pt, ² micf20813@ff.up.pt, ³ micf12034@ff.up.pt

Os antimicrobianos são amplamente usados no tratamento de infeções bacterianas e assumem um papel significativo na melhoria da qualidade da saúde humana. Ao longo das décadas, dois problemas do uso continuado destes fármacos emergem: toxicidade e resistência. Assim, as investigações neste campo focam-se na pesquisa de novos compostos com características estruturais e com espectro de atividade adequado para o controlo do crescimento e proliferação de microrganismos patogénicos, menos tóxicos, com menor resistência e de modo a que o impacto destes fármacos no ambiente seja o menor possível.

Nos últimos anos as pesquisas feitas neste sentido têm-se focado na síntese de compostos heterocíclicos de nitrogénio devido à sua importância farmacológica. Um grande número destes compostos contém os anéis 1,2,4-oxadiazol.

Os oxadiazóis, com um representante na figura 1, constituem uma classe de antibióticos não β -lactâmicos importante para o desenvolvimento de novos fármacos eficazes contra microrganismos multirresistentes, nomeadamente *Staphylococcus aureus* meticilina resistentes (MRSA). O seu mecanismo de ação consiste na inibição da *penicilin binding protein 2a*, impedindo a síntese de peptidoglicano. [1]

Estudos com o objetivo de averiguar a possível utilização terapêutica destes compostos em infeções bacterianas compararam diversos análogos e estudaram a relação estrutura-atividade. Verificou-se que a presença de dois grupos metilo entre os anéis aromáticos e o grupo carboxilo, são fundamentais para a atividade [2], estando sensivelmente ao mesmo nível de inibição do crescimento bacteriano que o antibiótico ciprofloxacina.

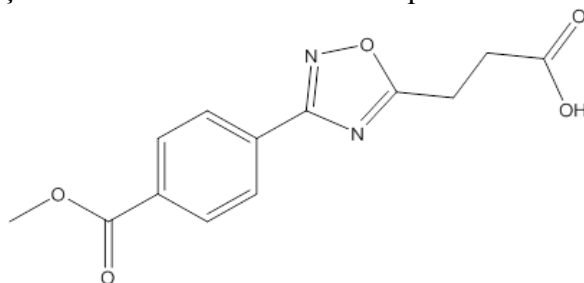


Figura 1 – Composto com anel 1,2,4-oxadiazol com maior atividade antibacteriana, quando comparando com diversos análogos: 3-(3-(4-(metoxicarbonilo)fenilo)-1,2,4,oxadiazol)-ácido propanoico

Referências:

[1] O’Daniel, P.I.; Peng, Z.; Pi, H.; Testero, S.A.; Ding, D.; Spink, E.; Leemans, E.; Boudreau, M.A.; Yamaguchi, T.; Schroeder, V.A.; Wolter, W.R.; Llarrull, L.I.; Song, W.; Lastochkin, E.; Kumarasiri, M.; Antunes, T.A.; Espahbodi, M.; Lichtenwalter, K.; Suckow, M.A.; Vakulenko, S.; Mobashery, S.; Chang, M. (2014) *Discovery of a New Class of Non- β -lactam Inhibitors of Penicillin-Binding Proteins with Gram-Positive Antibacterial Activity*. Journal of the American Chemical Society, 136 (9), pp. 3664–3672.

[2] Tale, R.H.; Rodge, A.H; Keche, A.P; Hatnapure, G.D.; Padole, P.R.; Gaidwad, G.S; Turkar, S.S. (2011) *Synthesis and anti-bacterial, anti-fungal activity of novel 1,2,4-oxadiazole*. Journal of Chemistry and Pharmaceutical Research. 3(2):496-505

Antibióticos um perigo ambiental! – Como eliminá-los?

Bárbara Costa¹, Iara Jerónimo², Joana Fernandes³
¹ micf12186@ff.up.pt, ² micf12113@ff.up.pt, ³ micf12152@ff.up.pt

A descoberta dos antibióticos foi um processo gradual iniciado em 1928 com a penicilina, mas que tem vindo a estagnar nas últimas décadas.

O seu uso continuado e intensivo tem levantado questões sobre o seu impacto no ambiente, terrestre e marinho. Por isso torna-se relevante a pesquisa de processos de eliminação destes dos efluentes industriais, hospitalares e municipais e também do solo. Estes processos de eliminação envolvem a degradação biótica e não biótica (sorção, fotólise, hidrólise, termólise e oxidação), sendo que cada grupo de antibióticos tem determinada forma de degradação associada. Dos vários métodos destaca-se a fotólise, muito utilizada no tratamento de águas residuais através da incidência de luz UV como forma de degradar os antibióticos e diminuir o seu impacto. [1,2] Este método tem vantagens e desvantagens associadas comparativamente com os outros métodos.

Por outro lado com os problemas associados aos antibióticos, como a sua toxicidade e iminente resistência [3], torna-se necessário a busca de novos métodos antibacterianos.

Referências:

[1] Kummerer, K. (2009) *Antibiotics in the aquatic environment –a review- part I*, Chemosphere, 75, 417-434.

[2] Batchu, S.R.; Panditi, V.R.; O'Shea, K.E.; Gardinali, P.R. (2014) *Photodegradation of antibiotics under simulated solar radiation: Implications for their environmental fate*, Science of the Total Environment, 470-471, 229-310.

[3] Kummerer, K. (2009) *Antibiotics in the aquatic environment –a review- part II*, Chemosphere, 75, 435-441.

Anti-BEEcterianos

Gabriela Marques¹, Inês Ramos², Márcia Meneses³

¹ up201304333@ff.up.pt, ² up201302063@ff.up.pt, ³ up201402187@ff.up.pt

Desde a antiguidade que o mel é utilizado graças aos seus vários benefícios. Este adoçante é considerado um recurso natural de ação antibacteriana, protetor contra doenças gastrointestinais e respiratórias, pré-biótico, e com propriedades antioxidantes e cicatrizantes. Todas estas propriedades variam de acordo com o modo de obtenção do mel e com a sua composição. No entanto, é indiscutível que a grande maioria dos tipos de mel apresenta propriedades bactericidas e/ou bacteriostáticas, independentemente da sua origem botânica e/ou geográfica. De entre todos os tipos de mel já estudados, o mel de Manuka parece ser o mais promissor como agente antibacteriano. [1,3]

Assim sendo, a propriedade antibacteriana é considerada a sua propriedade de maior interesse, resultando essencialmente da atividade de três compostos dicarbonílicos - o metilglioxal, o glioxal e a 3-desoxiglucosona - provenientes do metabolismo da glucose no mel. Todavia, outros fatores poderão estar implicados na atividade antibacteriana deste mel, nomeadamente as suas propriedades químicas e físicas, a elevada pressão osmótica, a acidez, a ação do peróxido de hidrogénio, e a presença de compostos voláteis, ácidos orgânicos, compostos fenólicos, a lisozima, entre outros. [1]

Entre as substâncias presentes no mel que lhe conferem esta propriedade antibacteriana, o metilglioxal tem sido o mais estudado. Atualmente sabe-se que este composto bioativo atravessa facilmente as membranas externas e o periplasma das bactérias, interagindo com os seus alvos. Devido às suas propriedades físico-químicas – baixo peso molecular, a presença de ambos os grupos cetona e aldeído e o seu poder eletrofilico – o metilglioxal interage com os grupos tiol das proteínas e as bases guaninas do ADN, consequentemente inibindo certas enzimas e danificando o ADN. Por sua vez estas consequências impedem a divisão celular em certas espécies bacterianas, sendo que em outras atua nas suas paredes celulares, resultando na lise celular. Por conseguinte, é especulado que tanto a atividade inibitória como a bactericida do metilglioxal sejam o resultado dum dano celular causado por múltiplos efeitos em constituintes citoplasmáticos, em vez duma simples interação com um local alvo específico. [2, 3] Desta forma, iremos estudar mais aprofundadamente o mecanismo de ação e efeitos do metilglioxal (proveniente do mel) como antibacteriano.

Referências:

[1] Henriques, A. F.; Jenkins, R. E.; Burton, N. F.; (2010) *The intracellular effects of Manuka honey on Staphylococcus aureus*. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, 29, 45-50.

[2] Fidaleo, M.; Zuurro, A.; Lavecchia, R.; (2010) *Methylglyoxal: A New Weapon against Staphylococcal Wound Infections?* Chemistry Letters, Vol. 39, 4, 322-323.

[3] Alvarez-Suarez, J.M.; Gasparrini, M.; Forbes-Hernández, T.Y.; (2014) *The Composition and Biological Activity of Honey: A Focus on Manuka Honey*. Foods, 3, 420-432.

Triclosan: uma presença (in)desejável

Daniela Fernandes¹, Daniela Costa², M^a Catarina Silva³

¹ micf12189@ff.up.pt, ² micf12188@ff.up.pt, ³ micf12068@ff.up.pt

O triclosan (TCS), antibacteriano utilizado em muitos produtos, sobretudo de higiene pessoal, revelou ser um contaminante aquático, com a sua deteção em peixes que habitam cursos de água poluídos.

Estudos recentes evidenciam que o TCS altera as atividades biológicas dos organismos eucariotas: perturba as vias da hormona da tiroide de mamíferos e anuros; modifica as vias estrogénicas e androgénicas em peixes; afeta o comportamento reprodutivo e o desenvolvimento em peixes e altera o metabolismo xenobiótico. Há ainda a perturbação da sinalização entre o recetor da rianodina (RyR) e o recetor da di-hidropiridina (DHPR), proteínas essenciais para a excitação-contração nos músculos destes vertebrados.^[1]

Este fármaco reage ainda com o cloro livre usado no tratamento de águas, verificando-se a formação de três clorofenoxifenóis e dois clorofenóis através de análise em GS-MS. Quando presente em excesso, o cloro contribui também para a formação de clorofórmio. Por outro lado, os derivados clorados do TCS, formados após a desinfecção da água com cloro, reagem fotoquimicamente para formar dibenzo-*p*-dioxinas policloradas, que podem ocorrer em águas superficiais.

A presença destes derivados tem um impacto adverso na comunidade de algas e de macrófitas, aumentando ainda a bioacumulação em níveis tróficos superiores.^[2]

Apesar destes efeitos prejudiciais, o TCS possui potencial para tratamento de infeções causadas por *Plasmodium falciparum* e *Mycobacterium tuberculosis*.

Na procura de novos antimaláricos, um importante alvo explorado é a proteína transportadora enoil-acil redutase (em inglês, *Plasmodium falciparum* enoyl-acyl carrier protein reductase – PfENR), uma vez que interfere na via FAS-II da síntese lipídica, essencial para o parasita. Em estudos recentes, o triclosan demonstrou, inibir o crescimento de culturas de *P. falciparum* *in vitro*.

Já em relação à tuberculose, inibe a InhA, uma proteína transportadora enoil-acil redutase presente na bactéria, a qual é responsável pela síntese dos ácidos micólicos na membrana celular. Um conjunto de análogos de triclosan revelou ser mais potente que a isoniazida (fármaco normalmente usado no tratamento da tuberculose, mas que começa a adquirir resistências) em estirpes isoniazida-resistentes.^[3;4]

Referências:

[1] Fritsch, Erika B.; Connon, Richard E.; Werner, Inge; Davies, Rebecca E.; Beggel, Sebastian; Feng, Wei; Pessah, Isaac N. (2013) *Environmental Science & Technology*. 47, 2008–2017

[2] Krista L. Rule; Virginia R. Ebbett; Peter J. Vikesland (2005) *Environmental Science & Technology*. 39 (9)

[3] Joel S. Freundlich; Feng Wang; Catherine Vilchèze; Gulcin Gulden; Robert Langley; Guy A. Schiehsler; David P. Jacobus; William R. Jacobs, Jr.; James C. Sacchettini (2009) *ChemMedChem*. 4, 241 – 248

[4] P. Shah and M.I. Siddiqi (2010) *SAR and QSAR in Environmental Research*. 21, 527–545

Clorexidina e seus sais: o drama dos microrganismos

Bárbara Martins¹, Daniela Marques², José Domingos Figueiras³
¹ micf12085@ff.up.pt, ² up201200924@ff.up.pt, ³ micf12038@ff.up.pt

A clorexidina (Fig. 1) tem atividade contra bactérias Gram-positivas, Gram-negativas e fungos. Este fármaco inativa os microrganismos tendo um espectro mais largo e atuando mais eficazmente que outros antimicrobianos. Apresenta propriedades bacteriostáticas e bactericidas, dependendo da concentração utilizada [1].

O mecanismo de ação é explicado pelo facto da forma catiónica da clorexidina ser rapidamente atraída pela carga negativa da superfície bacteriana, sendo adsorvida à membrana celular por interações eletrostáticas, hidrofóbicas e interações de hidrogénio, sendo essa adsorção dependente da concentração. Assim, em doses elevadas, causa precipitação e coagulação das proteínas citoplasmáticas e morte da bactéria; em doses mais modestas a integridade da membrana celular é alterada resultando num extravasamento dos componentes bacterianos de baixo peso molecular [2].

Os biofilmes são complexos de agregação de microrganismos que crescem em substratos sólidos. Estes desenvolvem-se em superfícies orgânicas (placa dentária) ou inorgânicas (ambientes húmidos como rochas existente em mares e rios) [2]. São caracterizados por heterogeneidade estrutural, diversidade genética e uma matriz extracelular de substâncias poliméricas que protegem as células, aumentando a resistência aos agentes antimicrobianos. A clorexidina tem revelado capacidade na inibição da aderência dos microrganismos às superfícies prevenindo o crescimento e o desenvolvimento de biofilmes [1].

A clorexidina e os seus sais (ex. digluconato de clorexidina) são dos antimicrobianos mais efetivos e amplamente empregados na medicina dentária dado que reduzem a contagem bacteriana e previne a placa dentária. Também têm sido usados em implantes, cateteres vasculares e até em vestuário hospitalar [2].

Apesar da excelente atividade, o uso é limitado (cerca de 7 dias) devido ao desenvolvimento de importantes efeitos adversos, como o aparecimento de manchas sobre o esmalte e língua; alteração no paladar devido a interação com as papilas gustativas, e um gosto fortemente amargo (desagradável, difícil de ser mascarado) [3].

Surge então um novo sal hidrofóbico de clorexidina, o tetrapalmitato (Fig. 2), que diferentemente dos outros sais existentes, apresenta-se como um tetracatão e é praticamente insolúvel em soluções aquosas [3].

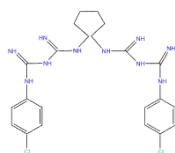


Fig. 1 – Estrutura da clorexidina.

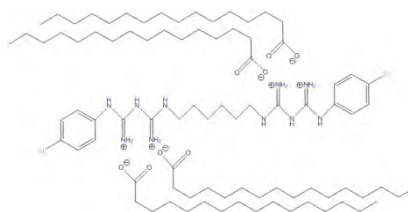


Fig. 2 – Estrutura do tetrapalmitato de clorexidina.

Referências:

- [1] <http://chlorhexidinefacts.com/mechanism-of-action.html>, consultado em 30-09-2014.
- [2] Zanatta, FB.; Rösing, CK. (2007) Clorexidina: mecanismo de ação e evidências atuais de sua eficácia no contexto do biofilme supragengival; Scientific-A; 1(2), 35-43.
- [3] Menegon, RF.; Blau, L.; Janzanti, NS.; Pizzolitto, AC.; Correa, MA.; Monteiro, M.; Chung, MC. A Nonstaining and Tasteless Hydrophobic Salt of Chlorhexidine; Published online 22 February 2011 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI 10.1002/jps.22517.

Antracimicina: uma perspetiva para o futuro

Daniela Dias¹, Ivone Sá², Vera Duarte³

¹ micf12154@ff.up.pt, ² micf12077@ff.up.pt, ³ micf12170@ff.up.pt

Este trabalho tem por objetivo dar a conhecer um fármaco de origem marinha, a antracimicina (Fig.1) com perspetivas futuras de utilização na terapêutica, nomeadamente devido à sua atividade inibitória contra *Bacillus anthracis*^[1] e *Staphylococcus aureus*^[2].

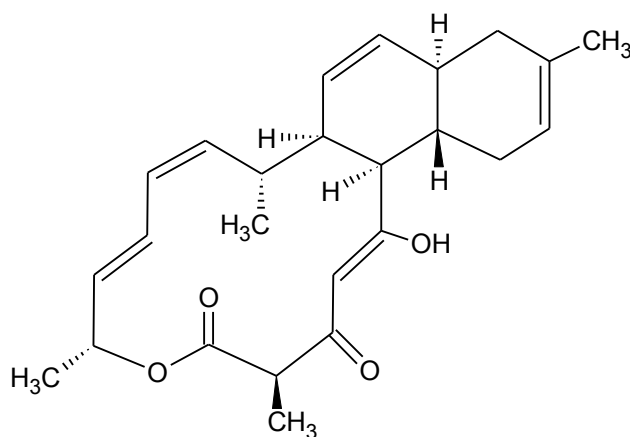


Figura 1 - Antracimicina: estrutura

Sendo ainda uma descoberta bastante recente, estudos estão a ser elaborados para tentar compreender esta possível nova classe de antibióticos. Serão abordados temas como a sua origem, a sua estrutura, modificações moleculares e a relação estrutura-atividade. Também será referida a importância desta descoberta na terapêutica de doenças provocadas por bactérias multi-resistentes, a existência de derivados e quais as possíveis utilizações, no futuro, na terapêutica.

Com esta nova descoberta podemos concluir que quer o ambiente marinho como o ambiente terrestre são fontes que ainda necessitam de ser exploradas com vista à descoberta e desenvolvimentos de novos agentes antimicrobianos como forma de combater os microrganismos multi-resistentes.

Referências:

[1] Kyoung H. J. et al. (2013) *Anthracimycin, a Potent Anthrax Antibiotic from a Marine-Derived Actinomycete*. *Angewandte Chemie*, vol. 52, no 30, pages 7822–7824; doi: 10.1002/anie.201302749

[2] Hensler; M. E et al (2014) *Anthracimycin activity against contemporary methicillin-resistant Staphylococcus aureus*. *Journal of Antibiotics*. doi: 10.1038/ja.2014.36

Peptido desformilase (PDF): o alvo na mira dos antibacterianos

Andreia Chaves¹, Beatriz Fernandes², Diana Lopes³

¹ chavesgandrea@hotmail.com, ² beatrizfernandes94@gmail.com,

³ lopes10diana@gmail.com

A péptido desformilase (PDF) é uma metaloenzima envolvida em modificações na pós-tradução de polipéptidos em células bacterianas (codificada pelo gene *def*). A síntese proteica bacteriana é iniciada com a ligação de um tRNA, associado a uma metionina formilada, ao ribossoma. Uma vez que a maioria das proteínas na sua conformação nativa não contém o grupo *N*-formilo (ou a metionina terminal), a remoção hidrolítica da porção formilada (catalisada pela PDF) revela-se um passo crucial na biossíntese proteica e no crescimento bacteriano. Este processo é exclusivo de seres procariontes, assim sendo, apesar de essencial para o desenvolvimento bacteriano, esta enzima não é necessária na síntese proteica humana. A elevada conservação do gene *def* em bactérias, e a grande quantidade de dados que apontam os inibidores da PDF como antibacterianos de largo espectro tornam-na num alvo atrativo para o desenvolvimento de novos antibacterianos no combate a bactérias multi-resistentes a fármacos clássicos. [1],[3]

Uma série de compostos não peptídicos derivados do ácido tiroprópico (um antiolesterémico) revelaram-se fortes inibidores da PDF da *Escherichia coli*. Estes compostos foram os primeiros inibidores não peptídicos divulgados e, representam um modelo de novos e melhorados inibidores. [2]

Uma outra nova série de derivados hidroxilamino formilados (compostos não peptídicos) foram sintetizados como inibidores da PDF, e avaliada a sua atividade antibacteriana.[1] GSK1322322 é um novo inibidor da PDF (também derivado hidroxilamino formilado), dos poucos que já terminou os ensaios clínicos de fase II.[1][4]

O éster fenilético do ácido cafeico (CAPE), existente na Própolis (substância natural rica em compostos fenólicos), possui atividade antibacteriana, e revelou-se um potencial inibidor da PDF da *Helicobacter pylori*. [3]

Em suma, a procura de diferentes inibidores da PDF, com diferentes mecanismos de acção, provenientes de diferentes fontes, está a revelar-se extremamente promissora no desenvolvimento novos antibacterianos.

Referências:

- [1] Yang, S; Shi, W; Xing, D.; Zhao, Z; Lv, F; Yang, L; Yang, Y; Hu, W. (2014) *Synthesis, antibacterial activity, and biological evaluation of formyl hydroxyamino derivatives as novel potent peptide deformylase inhibitors against drug-resistant bacteria*. European Journal of Medicinal Chemistry, 86, 133–152.
- [2] Jayasekera, M. M. K.; Kendall, A.; Shamma, R.; Dermeyer, M.; Tomala, M.; Shapiro, M. A.; Holler, T. P. (2000) *Novel Nonpeptidic Inhibitors of Peptide Deformylase*. Archives of Biochemistry and Biophysics, 381 (2), 313-316.
- [3] Cui, K.; Lu, W.; Zhu, L; Shen, X; Huang, J. (2013) *Caffeic acid phenethyl ester (CAPE), an active component of propolis, inhibits Helicobacter pylori peptide deformylase activity*. Biochemical and Biophysical Research Communications, 435, 289–294.
- [4] Naderer, O.; Dumont, E.; Zhu, J.; Kurtinecz, M.; Jones, L.; (2013) *Safety, tolerability and pharmacokinetics of repeat dosing of the antibiotic GSK1322322, a peptide deformylase inhibitor: a randomized placebo-controlled study*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 68, 1901-1909.

ANTIBACTERIANOS: Aquacultura necessita de inovação. O bacalhau pode ser a solução.

Carla Silva¹, Cátia Teixeira², Elisabete Soares³

¹ micf12257@ff.up.pt, ² micf12051@ff.up.pt, ³ micf12148@ff.up.pt

Os sistemas de aquacultura são fundamentais na nossa sociedade, ao garantirem um fornecimento regular de peixe, preservando os recursos naturais no setor das pescas e garantindo a sobrevivência das espécies em risco. O aumento da produtividade está associado à introdução de fármacos que garantam o crescimento e a preservação das espécies e estes, muitas vezes, difundem-se para o meio aquático envolvente, promovendo alterações na biodiversidade e, por consequência, entram na cadeia alimentar. Quando estes fármacos, nomeadamente, os antibacterianos, são de uso humano, existe ainda o risco acrescido do aparecimento de estirpes bacterianas resistentes aos mesmos, após uma exposição mais ou menos prolongada [1].

O salmão (*Salmon salar* da família dos salmonídeos) é uma das espécies mais produzida mundialmente em aquacultura. Existe uma grande dificuldade no seu processo de produção, pelo facto de esta ser suscetível à bactéria *Aeromonas salmonicida*, que provoca furunculose, uma septicémia grave, muitas vezes fatal. De forma a minimizar os prejuízos causados ao sector, recorre-se, desde há muitas décadas, à administração de antibacterianos como a oxitetraciclina (bacteriostático ou bactericida, dependendo da concentração administrada) (fig.1) e a associação sulfadimetoxina (fig.2) – ormetoprim (fig.3) (bacteriostático), não sendo a primeira, totalmente eficaz devido à baixa biodisponibilidade [2]. Um tratamento alternativo para esta infeção baseia-se na administração de péptidos antimicrobianos, como as catelicidinas [3]. Recentemente encontrada no bacalhau do Atlântico, a catelicidina codCath, é, também, um antibacteriano, visto que na presença deste as bactérias, principalmente de Gram-negativo, sofrem lise celular [4].

Pretende-se, assim, promover uma visão geral do aparecimento destes antibacterianos, do seu mecanismo de ação e do seu impacto em aquacultura, no ambiente e no ser humano.

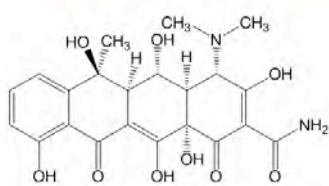


Fig.1 Oxitetraciclina

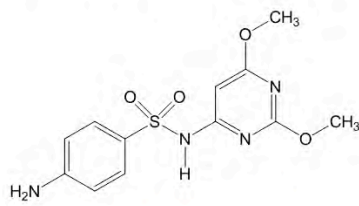


Fig.2 Sulfadimetoxina

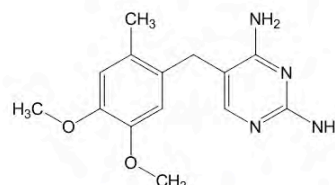


Fig.3 Ormetoprim

Referências:

- [1] ALMEIDA, S. A. A., *Biossensores para a detecção/quantificação de antimicrobianos em águas de aquacultura*, 2012, Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 27-31.
- [2] SHAO, Z. J., *Aquaculture pharmaceuticals and biologicals: current perspectives and future possibilities*, 2001, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 50, 229-243.
- [3] MASSO-SILVA, J. A. et al, *Antimicrobial peptides from fish*, 2014, *Pharmaceuticals*, 7, 265-310.
- [4] BROEKMAN, D. C.; ZENZ, A.; GUDMUNSDOTTIR, B. K.; LOHNER, K.; MAIER, V. H.; GUDMUNDSSON, G. H. (2011) *Functional characterization of codCath, the mature cathelicidin antimicrobial peptide from Atlantic cod (Gadus morhus)*, *Peptides*, 32, 2044-2051

Naftoquinonas: o arco da esperança

Liliana Rodrigues¹, Francisca Almeida², Teresa Ferreira³

¹ lilicpr@gmail.com, ² mfapma@gmail.com, ³ teresa.couto.13@gmail.com

O lapachol (Fig. 1) é uma 1,4-naftoquinona isolada de várias espécies de plantas da família Bignoniáceas, nomeadamente a *Tabebuia avellanedae* (vulgarmente conhecida como pau d'arco), facilmente encontrado nas regiões norte e nordeste do Brasil. [1] Por semi-síntese deste obtém-se a β – lapachona (Fig. 2), sendo que estas duas substâncias apresentam potencial anticarcinogénico, têm sido alvo de um vasto estudo científico.

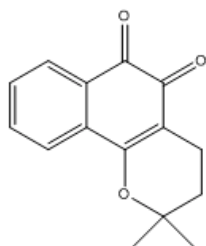


Fig. 1 – Lapachol

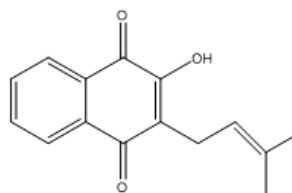


Fig. 2 – β -lapachona

As naftoquinonas contêm uma estrutura privilegiada devido à sua atividade biológica e propriedades estruturais que têm sido relacionadas com a estimulação do stress oxidativo e a alquilação de nucleófilos celulares de células cancerígenas. [1] A atividade antitumoral deve-se a mecanismos de interação direta com o DNA, atuando também nas topoisomerases [2].

Apesar da inequívoca atividade antitumoral, estudos revelaram uma menor atividade do lapachol isolado do que do extrato natural da planta, tal pode dever-se à ação conjunta com outros constituintes presentes. O seu principal derivado, a β – lapachona, apesar de demonstrar maior atividade apresenta também mais efeitos tóxicos [3].

Neste trabalho irão ser apresentados estudos de síntese de análogos da β – lapachona com a finalidade de melhorar a sua biodisponibilidade e atividade e eventualmente ajudar na criação de um novo fármaco anticancerígeno [4].

[1] Suthananda N. Sunassee et.all (2012) *Cytotoxicity of lapachol, β -lapachone and related synthetic 1,4-naphthoquinones against oesophageal cancer cells*. European Journal of Medicinal Chemistry 62 (2013) 98-110

[2] Bastow, K. e Krishnan, P. (2000) *Novel Mechanisms of DNA Topoisomerase II inhibition by pyranonaphthoquinone derivatives – eleutherin, α -lapachona and β -lapachone*. Biochemical Pharmacology 60, 1367-1379

[3] Evani L. Araujo et.all (2002) *Lapachol: segurança e eficácia na terapeutica*. Revista Brasileira de Farmacognosia 57-59

[4] Castro, C. ; Emery, F.; Júnior, E. *Synthesis of quinoidal molecules: Strategies towards bioactive compounds with an emphasis on lapachones*. European Journal of Medicinal Chemistry 69 (2013) 678 e 700

Inibidores PARP: promessa de nova terapeutica do cancro

Carlos Carvalho¹, Tomás Freitas², Eduardo Miguel³

¹ micf11120@ff.up.pt, ² micf11243@ff.up.pt, ³ micf09106@ff.up.pt

O carcinoma de células não pequenas (NSCLC) é uma patologia que leva à morte de 1 milhão de pessoas por ano a nível mundial. O sucesso da quimioterapia, em combinação com platina, varia entre os 30 e os 60% e, em casos mais avançados, este mesmo tipo de tratamento proporciona apenas 10 a 12 meses de vida ao paciente. Obstante de serem valores ótimos há a necessidade da procura de novas terapias para esta patologia [1].

De modo a encontrar biomarcadores responsáveis pela resposta das células tumorais, vários autores precederam a rastreios na esperança de os encontrar. Muitos deles chegaram à conclusão de que a enzima ERCC1 (ativa na via NER) se encontra geralmente deficiente neste tipo de células, tendo sido considerada desde logo, como promissora para um possível tratamento. Os inibidores PARP foram classificados como sendo seletivamente tóxicos para células tumorais deficientes nesta enzima [2].

As Poli (ADP-ribose) polimerases (PARPs) são definidas como enzimas de sinalização celular que catalisam a transferência de unidades de ADP-ribose de NAD⁺ para um número de proteínas aceitadoras [2] [3].

As PARP estão envolvidas na reparação do DNA, na transcrição e ainda na regulação e são agora reconhecidas como um regulador chave da sobrevivência e morte celular, bem como um componente essencial de um número de fatores de transcrição envolvidos no desenvolvimento de tumores e inflamação [4].

A PARP-1 é essencial para a reparação de quebras de DNA de cadeia simples através da via de reparação da excisão de bases. Os inibidores da PARP-1 têm revelado aumentar os efeitos citotóxicos da radiação ionizante e da quimioterapia [4].

Atualmente, existem diversos inibidores das PARPs em desenvolvimento e em ensaios clínicos. Estudos recentes *in vitro* e *in vivo* sugerem que os inibidores das PARPs podem ser usados não apenas como sensibilizadores em quimioterapia/ radioterapia, mas também como agentes únicos para eliminar seletivamente cancros resultantes de defeitos na reparação do DNA [2] [3].

O objectivo do presente trabalho é a visão geral dos dados emergentes na literatura demonstrando o papel das PARP na patogénese do cancro e ainda estratégias e metodologias que levaram à descoberta deste tipo de inibidores.

Referências:

- [1] Carvalho L., *et al* (2009) *Os genes ERCC1 e RRM1 no carcinoma broncopulmonar*. Revista Portuguesa de pneumologia; XV (4): 683-696
- [2] S Postel-Vinay, *et al* (2013) *A high throughput screen identifies PARP 1/2 inhibitors as a potencial therapy for ERCC1-deficient non-small cell lung cancer*. Oncogene; 32, 5377-5387
- [3] Xie K.-J., *et al* (2014) *Expression of ERCC1, MSH2 and PARP1 in non-small cell lung cancer and prognostic value in patients treated with platinum-based chemotherapy*. Asian Pacific Organization for Cancer Prevention, Volume 15, Issue 6, 2014, Pages 2591-2596
- [4] Leal A., *et al* (2009) *PARP inhibitors: New partners in the therapy of cancer and inflammatory diseases*. Free Radical Biology & Medicine, 47, 13-26

Elipticina: Terapêutica anticancerígena de origem natural

António Ormonde¹, Pedro Oliveira², Rui Malheiro³

¹up201302054@ff.up.pt, ²micf12052@ff.up.pt, ³micf12284@ff.up.pt

Atualmente, o desenvolvimento de novos fármacos anticancerígenos tem como paradigma as interações entre o fármaco e o alvo molecular. Por outro lado, muitos compostos de origem natural deram origem a fármacos de sucesso, sendo uma tendência as investigações farmacêuticas focarem-se neste tipo de recurso na procura de candidatos promissores no tratamento do cancro. Por exemplo, até à data, o *National Cancer Institute* (NCI) já colectou mais de 28 mil amostras de plantas principalmente em florestas tropicais, evidenciando o potencial destes tipo de compostos inexplorados para a terapêutica [1].

Assim, diversas substâncias de origem natural tornaram-se a investigação, como é o caso da elipticina (**Fig. 1**). Esta substância corresponde a um alcalóide e pode ser isolada de plantas pertencentes à família Apocyanaceae. A sua actividade anticancerígena despertou interesse devido à ausência hematotoxicidade [2].

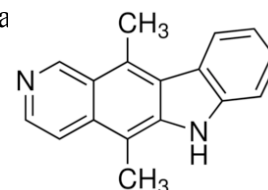


Fig. 1 - Elipticina

Este fármaco tem como alvo células em divisão, conduz à paragem do ciclo celular e inicia uma sequência de acontecimentos que resultam na apoptose celular. Apresenta diversos mecanismos de ação, entre os quais se destacam a sua capacidade de inibição da topoisomerase II e de intercalação no DNA. Também está descrito que, após a ativação mediada pela citocromo P450 (CYP) e peroxidases, tem capacidade de formar aductos com o DNA [2].

No entanto, a elipticina comporta-se como um agente mutagénico com distribuição não específica, sendo essencial o papel da química farmacêutica na modificação molecular para obtenção de derivados otimizados. Diversos estudos de derivados [3,4] foram realizados para o aproveitamento do potencial terapêutico deste composto líder. Espera-se que deste novo paradigma no desenvolvimento de medicamentos surjam fármacos eficazes no combate ao cancro.

Referências:

- [1] Cragg, G. M.; Boyd, M. R.; Cardellina, J. H.; Grever, M. R.; Schepartz, S. A. *et al.* (1993) *Human Medicinal Agents from Plants*. ACS Sym. Ser. vol. 534 p. 80-95
- [2] Stiborová, M.; Poljaková, J.; Martínková, E.; Bořek-Dohalská, L.; Eckschlager, T. *et al.* (2011) *Ellipticine cytotoxicity to cancer cell lines - a comparative study*. Interdiscip. Toxicol. vol. 4 (2) p. 98-105
- [3] Werbel, L. M.; Angelo, M.; Fry, D. W.; Worth, D. F. (2002) *Basically substituted ellipticine analogs as potential antitumor*. J. Med. Chem., 1986, 29 (7), pp 1321–1322
- [4] Guthrie, Robert W.; Brossi, Arnold; Mennona, Francis A.; Mullin, John G.; Kierstead, Richard W. *et al.* (2002) *Ellipticine derivatives*. J. Med. Chem., 1975, 18 (7), pp 755–760

WP 631: o início da era das bisantraciclinas?

Ana Margarida Malta¹, Daniela Correia², Patrícia Afonso³
¹ micf11114@ff.up.pt, ² micf11086@ff.up.pt, ³ micf11194@ff.up.pt

As antraciclinas são o resultado de uma pesquisa sistematizada de espécies químicas produzidas por microrganismos com metabolitos secundários ativos, neste caso pela espécie *Streptomyces peuceticus* [1]. Até aos dias de hoje, tanto a daunorrubicina (DNR) como o seu análogo largamente utilizado, a doxorubicina (DOX), são agentes anticancerígenos de primeira linha [2], bem estabelecidos na terapêutica e de grande eficácia [3]. No entanto, uma das grandes desvantagens da DOX é a indução de múltiplos mecanismos de resistência [4,5].

Neste sentido, foi pertinente explorar uma nova molécula da classe das bisantraciclinas, a WP 631, desde o seu design e síntese até à análise da sua eficácia *in vitro*, relativamente à DOX. Tendo em conta os dados disponíveis acerca da WP 631, verifica-se que esta molécula tem a capacidade de ultrapassar resistências em linhas celulares do cancro dos ovários, revelando-se mais citotóxica do que a doxorubicina e, como tal, deve ser considerada para mais estudos no combate contra o cancro [5,6].

Referências:

- [1] Arcamone, F. (1981) *Doxorubicin: Anticancer Antibiotics*. Academic Press, New York
- [2] Tacar, O., Sriamornsak, P., & Dass, C. R. (2012) *Doxorubicin: an update on anticancer molecular action, toxicity and novel drug delivery systems*. Journal of Pharmacy and Pharmacology, 65, 157-170
- [3] Octavia, Y., Tocchetti, C. G., Gabrielson, K. L., Janssens, S., Crijns, H. J., & Moens, A. L. (2012) *Doxorubicin-induced cardiomyopathy: From molecular mechanisms to therapeutic strategies*. Journal of Molecular and Cellular Cardiology, 52, 1213-1225
- [4] Tacar, O., Sriamornsak, P., & Dass, C. R. (2012) *Doxorubicin: an update on anticancer molecular action, toxicity and novel drug delivery systems*. Journal of Pharmacy and Pharmacology, 65, 157-170
- [5] Gajek, A., Denel, M., Bukowska, B., Rogalska, A., & Marczak, A. (2014) *Pro-apoptotic activity of new analog of anthracyclines – WP 631 in advanced ovarian cancer cell line*. Toxicology in Vitro, 28, 273-281
- [6] Rogalska, A., Gajek, A., Szwed, M., Józ'wiak, Z., & Marczak, A. (2011) *The role of reactive oxygen species in WP 631-induced death of human ovarian cancer cells: A comparison with the effect of doxorubicin*. Toxicology in Vitro, 25, 1712-1720

A importância das catequinas do chá verde para a terapêutica anticancerígena

Ana Rita Martins¹, Catarina Moreira², Vivian Silva³

¹up201307797@ff.up.pt, ²up201402184@ff.up.pt, ³micf08015@ff.up.pt

O chá verde é derivado das folhas secas de *Camellia sinensis* e é uma das bebidas mais consumidas em todo o mundo. Dados acumulados de diferentes modelos de doenças verificou a propriedade antitumoral de extratos de chá verde, especialmente catequinas do chá verde.

As principais catequinas no chá verde são (-) - epicatequina (EC), (-) - epigallocatequina (EGC), (-) - epicatequina-3-galato (ECG), e (-) - epigallocatequina-3-galato (EGCG), sendo o EGCG a principal catequina, que representa 50 a 80% do total de catequinas do chá verde. EGCG é também o composto mais potente no extracto de chá verde, uma vez que afecta uma variedade de vias metabólicas e de sinalização que podem resultar na inibição do crescimento de células de cancro, a apoptose, e de inibição de angiogénese tumoral e metástase.

A estrutura polifenólica das catequinas faz destas antioxidantes fortes e quelantes de iões metálicos. A estrutura de polifenóis das catequinas de chá verde torna-os bons dadores de ligação de hidrogénio, o que aumenta a solubilidade em água de EGCG e contribui para a elevada afinidade de EGCG para proteínas e ácidos nucleicos. [1]

Tem sido demonstrado que EGCG inibe a função da Hsp90 e induzir a degradação de proteínas na célula, incluindo a telomerase, várias cinases e o receptor de hidrocarboneto aromático (AhR). [2-4]. Visto que Hsp90 é uma proteína utilizada para estabilizar um número de proteínas necessárias para o crescimento do tumor, o estudo dos seus inibidores tem sido bastante investigados como fármacos anti-cancerígenos. [5] EGCG está, no entanto, susceptível à epimerização e / ou a dimerização e contribui para a sua baixa eficácia e instabilidade. Posto isto, na concepção de novos análogos da EGCG deve ter-se em conta este facto, de modo a produzir derivados estáveis que não propensos a oxidação / epimerização.

Para sondar relações de estrutura-atividade de EGCG com Hsp90, três séries de análogos foram perseguidos; (I) 3', 4', 5'-trimetoxi grupos foram incorporados no anel B; (II) compostos omitindo os substituintes no anel B; (III) os compostos a que falta o anel B. [6]

Referências:

- [1] Yu Y, Deng Y, Lu B, Liu Y, Li J, Bao J (2014); *Green tea catechins: a fresh flavos to anticancer therapy*; Apoptosis 19;
- [2] Cox MB, Miller CA. *Mol Pharmacol*. 2003; 64:1549–56. [PubMed: 14645686]
- [3] Palermo CM, Westlake CA, Gasiewicz TA. *Biochemistry*. 2005; 44:5041–52. [PubMed:15794642].
- [4] Tran PL, Kim SA, Choi HS, Yoon JH, Ahn SG. *BMC cancer*. 2010; 10:276. [PubMed: 20537126]
- [5] Csermely P, Schnaider T, Soti C, Prohászka Z, Nardai G (August 1998). "The 90-kDa molecular chaperone family: structure, function, and clinical applications. A comprehensive review". *Pharmacol. Ther.* 79: 129–68.
- [6]. *J Org Chem* (Agosto de 2014); *Synthesis and Structure activity relationships of EGCG Analogues, A Recently Identified Hsp90 Inhibitor*, National institutes of health, 78

Canabinóides: agentes anticancerígenos no combate ao cancro da mama

Joana Paquete¹, Melinda Pereira² e Sofia Chaves³

¹ up201402185@ff.up.pt, ² up201402188@ff.up.pt, ³ up201302065@ff.up.pt

A *Cannabis sativa*, da família *Cannabaceae*, é uma planta que tem sido utilizada como uso recreativo e medicinal pelos humanos há milhares de anos. É também conhecida por marijuana e contém mais do que 60 tipos de canabinóides. Os fitocanabinóides são os compostos mais ativos da marijuana. [3] De toda a riqueza de canabinóides existentes nesta planta herbácea, já foram isolados e identificados alguns deles, dos quais se destacam o tetra-hidrocanabinol (Fig. 1) e o canabidiol (Fig. 2), por apresentarem ação anticancerígena perante certos tipos de cancro, em especial no cancro da mama. [2] Neste trabalho será dado principal ênfase ao farmacóforo das moléculas, assim como as modificações moleculares que permitem a obtenção de análogos com melhor atividade terapêutica e menos efeitos secundários (REA). [1, 4, 5]

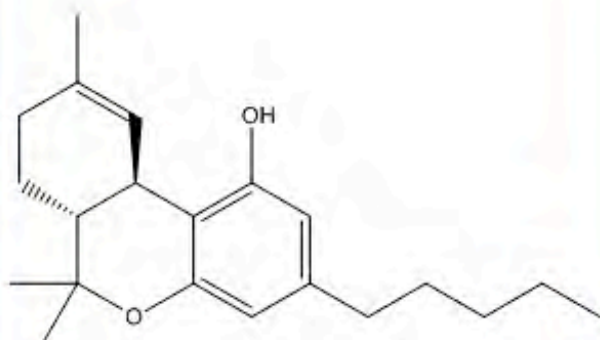


Fig. 1 Tetra-hidrocanabinol (THC).

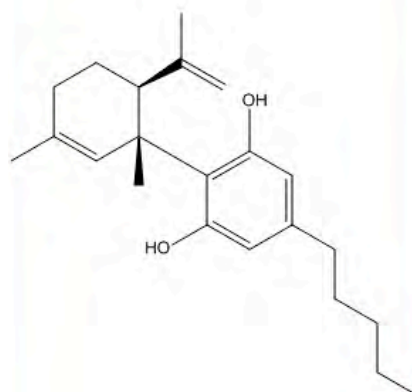


Fig.2 Canabidiol (CBD).

Referências:

- [1] Patrick, Graham L. (2013) *A introduction to Medicinal Chemistry*. Oxford University Press.
- [2] Chakravarti, B., Ravi, J. and Ganju, R. (2014) *Cannabinoids as therapeutic agents in cancer: current status and future implications*. *Oncotarget*, Vol. 5, No. 15.
- [3] Honório, K., Arroio, A. and Silva, A. (2006). *Aspectos terapêuticos de compostos da planta Cannabis sativa*. *Quim. Nova*. Vol. 29. No. 2.318.325.
- [4] Boianapalli, B. (2011). *Medicinal Chemistry of Cannabinoids – An Overview*. *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences*. Vol. 2 (4).
- [5] LIMA, Emmanuela. (2009). *Estudo da modelagem molecular do receptor canabinoide CB1 e suas interações com o Δ9-THC*. São Carlos. 2009. Tese de doutoramento.

"Diversidade da flora marinha" – O discodermolídeo como alternativa ao taxol

Sara Fernandes¹, Ana Clara Sá², Olatz Gaimberri³

¹ micf12179@ff.up.pt, ² micf12065@ff.up.pt ³ up201400683@ff.up.pt

O taxol (paclitaxel) é um fármaco usado no tratamento do cancro da mama, ovários, pulmões e sarcoma de Kaposi por se ligar à subunidade β -tubulina, uma proteína presente nos microtúbulos, impedindo assim a despolimerização e bloqueando a mitose, não permitindo a multiplicação celular. No entanto, revela-se ineficaz contra o cancro da próstata e do cólon, devido ao efeito conhecido como resistência múltipla a fármacos, devido a uma grande expressão de glicoproteína-P e uma expressão exagerada de tubulina, o que impede a sua estabilização [1]. Além do mais, a complexidade da sua estrutura e a relativa escassez da fonte natural levaram à procura de fontes naturais alternativas. O discodermolídeo, uma lactona poli-hidroxiada obtida da esponja marinha *Discodermia dissoluta*, e a dictioestatina, isolada da esponja marinha *Spongina sp*, são dois potentes anticancerígenos por promoverem a polimerização da tubulina e estabilizarem os microtúbulos. Isolaram-se alguns análogos deste género com potente atividade. Estudos demonstraram que em baixas concentrações tem uma potente atividade antiproliferativa, com detenção da divisão celular na fase G2/M [2]. Por isso são considerados como compostos quimioterápicos promissores. Depois de um estudo cristalográfico foi descoberto que, apesar de não partilharem o mesmo farmacóforo do taxol (como indicado na fig.1), conseguem ligar-se ao local ativo da tubulina por um mecanismo semelhante e ainda se revelam mais potentes no tratamento de vários tipos de cancro. Uma característica importante é que o discodermolídeo pode ser usado em terapêutica de combinação com o taxol com um efeito sinérgico e diminuí consideravelmente os efeitos secundários.

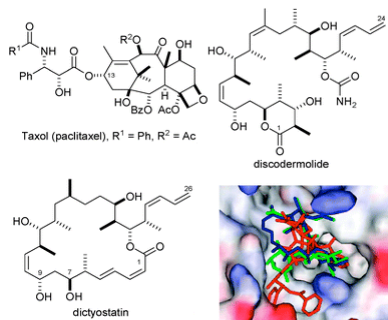


Fig. 1 – Estruturas moleculares sobrepostas; vermelho – Taxol; azul – dictioestatina; verde - discodermolideo

Pepinos do Mar: uma nova fonte de anticancerígenos?

Ana Margarida Machado¹, Andreia Lima², Sara Pinto³

¹ micf12035@ff.up.pt, ² up200905279@ff.up.pt, ³ micf11123@ff.up.pt

Os pepinos do mar são seres marinhos que contêm compostos com atividade biológica anticancerígena de baixa toxicidade e largo espectro, passíveis de serem administrados com segurança. Nesta categoria incluem-se glicosídeos triterpênicos tais como STC e STD, frondósido A e cucumariósidos, podendo revelar-se agentes importantes na prevenção e tratamento do cancro.

O STD e STC (Fig. 1 e 2) são hexaósidos: enquanto o STC contém quinovose, o STD contém glucose. Esta diferença de apenas um açúcar influencia a potência, sendo o STC 2 a 5 vezes mais potente na indução da morte celular¹. Este induz a apoptose de células de leucemia humana e de cancro colorectal, tendo como alvo a SMase (esfingomielinase)².

O frondósido A (Fig. 3) inibe a proliferação de metástases *in vivo*, atua em proteínas de transporte de membrana, induz a apoptose de células cancerígenas e inibe a invasão das células pelo cancro da mama¹. Por sua vez, os cucumariósidos (Fig. 4) aumentam a concentração intracelular de Ca²⁺ nos macrófagos, suprimem a secreção do INF- γ pelas células NK e estimulam a adesão, reação e mobilidade dos macrófagos³. Relativamente à relação estrutura-atividade, os compostos são bastante semelhantes mas o grupo acetil no C-16 da aglicona aumenta a potência do frondósido A na citotoxicidade contra as células cancerígenas. A presença de um grupo sulfato no C-4 dos cucumariósidos revela-se fundamental para a actividade deste composto¹.

Apesar de todos os compostos serem provenientes da mesma fonte e de as suas estruturas serem muito idênticas, apresentam mecanismos e alvos de ação muito distintos, sendo, por isso, dotados de grande interesse no âmbito do futuro dos anticancerígenos.

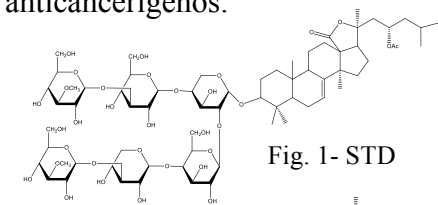


Fig. 1- STD

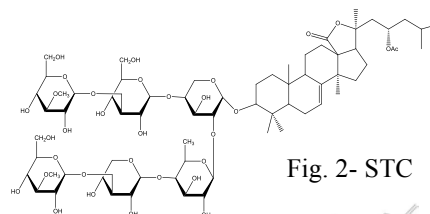


Fig. 2- STC

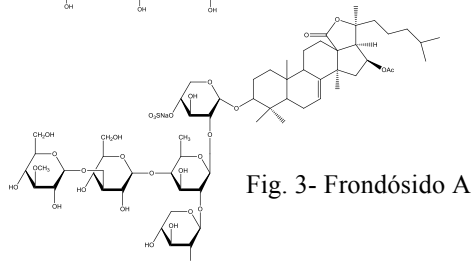


Fig. 3- Frondósido A

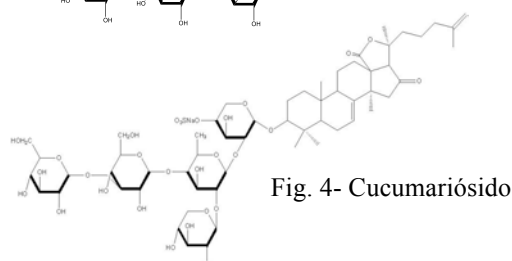


Fig. 4- Cucumariósido

Referências:

- [1] Park, J.; Bae, H.; Kim, C.; Stonik, V.; Kwak, J. (2014) *Relationships between chemical structures and functions of triterpene glycosides isolated from sea cucumbers*. *Frontiers in Chemistry*, 2 (77), 1-14.
- [2] Yun, S.; Park, E.; Shin, S.; Na, Y.; Han, J.; Jeong, J.; Shastina, V.; Stonik, V.; Park, J.; Kwak, J. (2012) *Stichoposide C Induces Apoptosis through the Generation of Ceramide in Leukemia and Colorectal Cancer Cells and Shows In Vivo Antitumor Activity*. *Clinical Cancer Research*, 18 (21), 1-15.
- [3] Menchinskaya, ES; Pislyagin, EA; Kovalchyk, SN; Davydova, VN; Silchenko, AS; Avilov, SA; Kalinin, VI; Aminin, DL. (2013) *Antitumor activity of cucumarioside A2-2*. *Chemotherapy*, 59(3), 181-91.

Cabozantinib, uma aposta promissora

Ana Morais¹, Cristina Nunes², Diana Ferreira³

¹ micf12151@ff.up.pt, ² micf12155@ff.up.pt, ³ micf12013@ff.up.pt

O gene N-metil-N-nitroso-guanidina osteossarcoma humano transformado (*N-methyl-N'-nitroso-guanidine human osteosarcoma transforming gene* - MET) do receptor cínase da tirosina e o seu fator de crescimento de hepatócitos (HGF) controlam a cascata de sinalização celular, o crescimento celular direto, a proliferação, a sobrevivência e a motilidade celular. A ativação anormal desta via é encontrada em cancros humanos, como sobreexpressão de proteínas, mutações, e amplificações de genes. Deste modo, a inibição desta via tem um grande potencial na terapêutica do cancro. O cabozantinib (**fig.1**) é uma pequena molécula que inibe a atividade das cínases múltiplas da tirosina, incluindo MET e VEGF-R2 (*vascular endothelial growth factor receptor 2*), ou seja atua como inibidor também a nível do recetor da cínase da tirosina. A sua actividade advém das interações de hidrogénio com a lis-1110, asp-1222 e met-1160. A partir daqui foram sintetizados derivados com vista a melhorar a sua actividade essencialmente por Docking Molecular. A aprovação deste fármaco foi baseada na demonstração do aumento da sobrevivência de progressão livre observada numa triagem aleatória realizada num multicentro internacional composto por um conjunto de 330 pacientes com cancro da tiróide. No dia 29 de Novembro de 2012, a FDA (Food and Drugs Administration) aprovou a cabozantinib-s-malato no tratamento de pacientes com metástases progressivas da medula do cancro da tiróide. O tratamento cabozantinib geralmente resulta em disfunção da tiróide variando de hipotireoidismo subclínica para tireotoxicose sintomática. A detecção precoce e caracterização de disfunção tireoidiana associada ao cabozantinib e acompanhamento rigoroso são essenciais para proporcionar uma gestão adequada desse evento adverso comum.

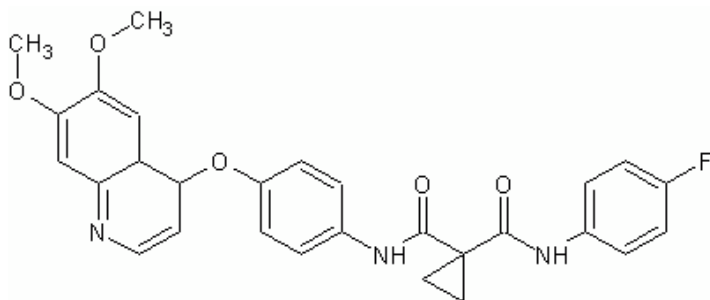


Fig1- molécula de cabozantinib

Referências:

- She, N., Zhuo, L., et al. "Design, synthesis and evaluation of highly selective pyridine-based class II Met inhibitors" (2014) *Bioorganic & Medicin Chemistry Letters*, volume (24), 3351-3355
- Cui, J.J. "Targeting Receptor Tyrosine Kinase MET in Cancer: Small Molecule Inhibitors and Clinical progress" (2013) *J.Med.Chem.* volume 57(11), 4427-4453
- Scagliotti, G., Novello, S., von Pawel, J. "The emergin role of MET/HGF inhibitors in oncology" (2013) *Cancer Treatment Reviews*, volume 39(7), 793-801
- S.Yavuz, S., Apolo, A.B., Del Del Ribero, J., Madan, R.A., Shawker, T., Reynolds, J. Celi, F.S. "Carbozantinib induced thyroid dysfunction: A review of the engoing trials for metastatic bladder cancer and sarcoma" (2014) *Thyroid*, volume 24 (8), 1223-1231

Alimentos com propriedades anticancerígenas e a sua aplicação na terapêutica

Ana Montes¹, Maria Inês Serra², Mariana Quaresma³

¹ micf12283@ff.up.pt, ² micf12227@ff.up.pt, ³ micf12286@ff.up.pt

O cancro é uma doença emergente responsável pela morte de 42 mil pessoas, por ano, em Portugal [1]. Esta patologia tem despertado a atenção da comunidade científica, com o intuito de desenvolver novos tratamentos e melhorar as terapêuticas já existentes. Neste sentido, torna-se urgente identificar novas substâncias com carácter anticancerígeno.

Pesquisas extensivas durante o último século permitiram identificar vários alvos moleculares que podem potencialmente ser usados, não apenas para a prevenção, mas também para o tratamento do cancro [2]. Vários alimentos têm na sua constituição substâncias capazes de actuar sobre estes alvos, tendo consequências benéficas no tratamento do cancro. Agentes como o resveratrol, existente em uvas vermelhas, bagas e amendoins, e o ácido elágico, presente na romã, têm propriedades anticancerígenas, atuando a nível das células tumorais e impedindo a sua proliferação [2].

O resveratrol actua a nível da enzima ribonucleótido redutase, enzima chave da síntese de novo DNA; esta enzima é responsável pela formação de desoxiribonucleótidos a partir de ribonucleótidos, sendo necessário para a sua atividade um radical livre tirosil [3]. Assim, o mecanismo de ação do resveratrol consiste em ligar-se à enzima, em vez do radical livre, impedindo que esta exerça a sua função, parando deste modo a síntese de novo DNA e inibindo o crescimento de células cancerígenas [3].

O ácido elágico tem vários mecanismos de ação, evitando a metabolização de hidrocarbonetos aromáticos policíclicos que podem ter efeitos mutagénicos e altamente cancerígenos, nomeadamente a nível da inibição do citocromo P450 dependente da ativação do benzo[α]pireno e a nível da redução dos produtos resultantes da metabolização do benzopireno [4]. O ácido elágico demonstrou também ter capacidade de induzir o aumento da atividade das enzimas de fase II glutationa S-transferase (responsável pela detoxificação do benzo[α]pireno) e NAD(P)H quinona redutase e ainda de se ligar ao DNA e inibir a formação da O⁶-metilguanina, através da metilação dos agentes carcinogénicos [4].

Assim, o estudo das substâncias com propriedades anticancerígenas, presentes nos alimentos, pode ser um ponto de partida para o desenvolvimento de novos fármacos e evolução das terapêuticas.

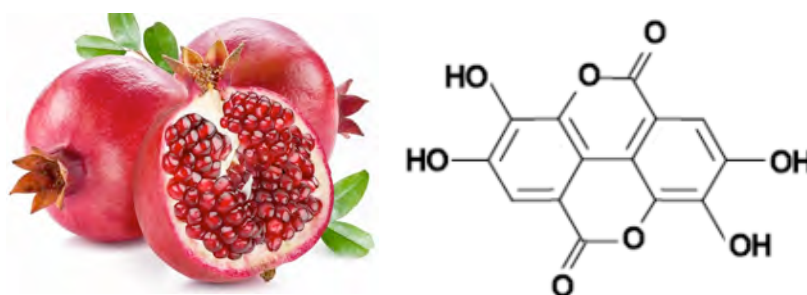


Fig. 1 – Estrutura do ácido elágico, substância com propriedades anticancerígenas presente na romã.

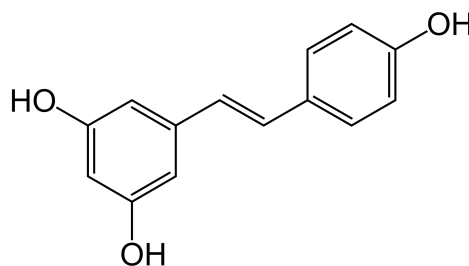


Fig.2 – Estrutura do resveratrol, substância com propriedades anticancerígenas presente nas uvas vermelhas.

Referências:

- [1] <<http://www.ligacontracancro.pt/noticias/detalhes.php?id=242>> Acesso em: 01/10/2014
- [2] Aggarwal, B.B.; Shishodia, S. (2006) *Molecular targets of dietary agents for prevention and therapy of cancer*. *Biochemical Pharmacology* 7 (1), 1397–1421.
- [3] Szekeres, T.; Szekeres, M.F.; Saiko, P.; Jäger, W. (2010) *Resveratrol and Resveratrol Analogues – Structure – Activity Relationship*. *Pharm Res* 27, 1042-1048.
- [4] Barch, D.H.; Rundhaugen, L.M.; Stoner, G.D.; Pillay, N.S.; Rosche, W.A (1996) *Structure-function relationships of the dietary anticarcinogen ellagic acid*. *Carcinogenesis* 2 (17), 265-269.

Derivados do Sulindac como potenciais anticancerígenos

Andreia Aguiar¹, Filipa Coutinho², Nuno Barradas³
¹ micf12019@ff.up.pt, ² micf12031@ff.up.pt, ³ micf08131@ff.up.pt

A inflamação constitui um papel importante em várias etapas no desenvolvimento de um tumor, desde a sua génese até à formação de metastases. Deste modo, foi verificado que existe uma relação importante entre o uso de anti-inflamatórios e a prevenção/terapêutica do cancro [1]. Por exemplo, o sulindac, um anti-inflamatório não esteróide muito utilizado na terapêutica, apresenta propriedades importantes para a prevenção do cancro do cólon em pacientes com adenomas esporádicos ou polipose adenomatosa familiar [1].

No entanto, o sulindac ostenta inúmeros efeitos secundários devido à sua toxicidade que resulta da inibição da ciclooxigenase (COX) e da subsequente síntese de prostaglandinas devido à ligação do grupo –COOH à COX. Daí surgiu a necessidade de modificar este grupo funcional por um grupo fosfo-éster para dar origem a um derivado, o fosfo-sulindac (PS), que mostrou ser mais potente no combate ao cancro e demonstrou ter menor toxicidade que o Sulindac em modelos animais [2]. No entanto, a nova cadeia carbonílica adicionada à molécula mostrou-se facilmente hidrolisável *in vivo* e *in vitro*.

Este facto levou a uma modificação posterior na molécula: transformação do grupo éster numa amida para evitar esta indesejada hidrólise, criando-se assim um amida do fosfo-sulindac (PSA) [3].

Enquanto decorre uma detalhada avaliação do PSA para averiguar o seu comportamento como agente anticancerígeno e anti-inflamatório, já são conhecidas as principais vias metabólicas do composto, mostrando que o PSA é extensivamente hidroxilado e sofre sulfoxidação, mas não é hidrolisado pelos microssomas humanos, o que para além de se mostrar um pormenor importante no uso do PSA como agente anticancerígeno, é uma garantia da sua segurança e eficácia.

Referências:

- [1] Gang Xie, Ka-Wing Cheng, Liqun Huang, Basil Rigas (2014) *The in vitro metabolism of phospho-sulindac amide, a novel potential anticancer agent* Biochemical Pharmacology, Volume 91, Issue 2, 249–255
- [2] G.G. Mackenzie, Y. Sun, L. Huang, G. Xie, N. Ouyang, R.C. Gupta, et al. *Phospho-sulindac (OXT-328), a novel sulindac derivative, is safe and effective in colon cancer prevention in mice* Gastroenterology, 139 (2010) 1320–1332
- [3] G. Xie, T. Nie, G.G. Mackenzie, Y. Sun, L. Huang, N. Ouyang, et al. *The metabolism and pharmacokinetics of phospho-sulindac (OXT-328) and the effect of difluorom*

Vinflunina – Uma nova esperança?

Isabel Rocha¹, Sandra Barreiro², Viviane Moniz³

¹ micf10008@ff.up.pt, ² micf12217@ff.up.pt, ³ micf09237@ff.up.pt

Os alcaloídes da vinca, nomeadamente a vincristina, a vimblastina, a vindesina e a vinorrelbina, compostos naturais obtidos a partir da planta *Catharantus roseus*, são agentes antineoplásicos citotóxicos que atuam a nível dos microtúbulos, inibindo assim, a proliferação celular. Estes fármacos são usados no tratamento de diabetes e determinados cancros como o da mama ou o do pulmão. [1]

A vinflunina é um novo composto semissintético, obtido a partir da vinorrelbina por adição de dois átomos de fluor. Foi desenvolvida pela necessidade de aumentar a eficácia no tratamento de determinadas neoplasias, já que, estudos recentes mostraram que as células cancerígenas podem desenvolver resistência a estes agentes. Tal como os outros alcaloídes da vinca, atua a nível dos microtúbulos, sendo que a sua atividade anticancerígena advém das interações com a tubulina, componente maioritário dos microtúbulos no fuso mitótico. No entanto, as suas diferentes propriedades de interação com a tubulina, relativamente aos alcaloídes da vinca, poderão explicar a sua maior atividade antitumoral, comparativamente com o seu composto de origem, a vinorrelbina. [2]

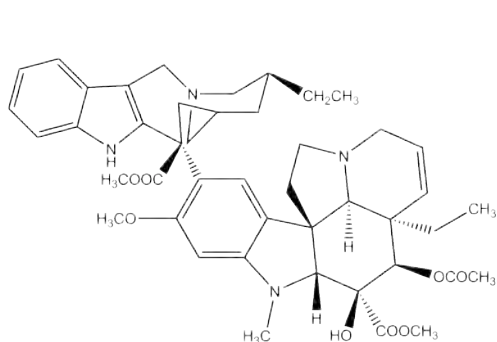


Figura 1. Vinorrelbina

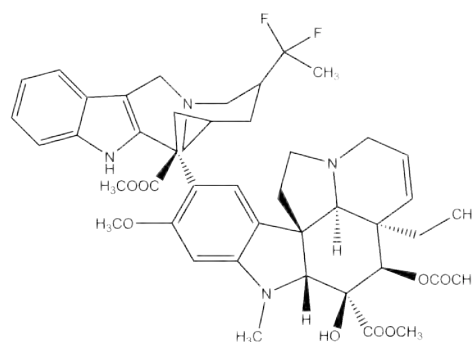


Figura 2. Vinflunina

A vinflunina tem sido usada no tratamento de cancros do trato urinário, inclusive cancro da bexiga, e cancro da mama, mas existe também a hipótese de ser utilizada em outros tipos de cancro, encontrando-se a ser testada em ensaios clínicos.

Neste trabalho abordar-se-á a química dos alcaloídes da vinca com especial enfoque a este novo derivado. Serão abordados os mecanismos utilizados para a síntese da nova molécula, assim como o seu mecanismo de acção e a relação estrutura-actividade.

Referências:

[1] Moudi, M.; Go, R.; Yien, C.; Nazre, M. (2013). *Vinca Alkaloids*, International Journal of Preventive Medicine 4 (11), 1231-1235

[2] Bachner, M.; Santis, M. (2008) *Vinflunine in the treatment of bladder cancer*, International Journal of Preventive Medicine. 4 (6), 1243-1253

Metalofármacos: o ruténio com potencial na terapêutica anticancerígena

Cristina Esteves¹, Paola Tibaldo², Tânia Morim³

¹micf12212@ff.up.pt, ²up201400783@ff.up.pt, ³micf12167@ff.up.pt

A descoberta serendipista das propriedades anticancerígenas da cisplatina permitiu um grande desenvolvimento na área dos compostos antineoplásicos baseados em metais. A necessidade de ultrapassar os seus efeitos laterais tóxicos e de ampliar o espectro de atividade estimulou a procura por outros metalofármacos que pudessem ser similarmente úteis como fármacos anticancerígenos. [1] Entre eles, o desenvolvimento de fármacos baseados no metal ruténio (Ru) tem-se mostrado uma área proeminente para a quimioterapia. Três classes principais de compostos ativos têm sido obtidas: compostos Ru-dmsO (p.e. NAMI-A), complexos de Ru(III) do tipo [LH]*trans*-[RuCl₄(L)₂] (p.e., KP1019) e complexos organometálicos de Ru(II)-areno (p.e. RAPTAC). [2] O Ru possui propriedades favoráveis para a sua aplicação no desenvolvimento de fármacos anticancerígenos, tais como a capacidade de ligação a proteínas plasmáticas e diferentes estados de oxidação possíveis, o que contribui para a sua baixa toxicidade, e uma velocidade de troca de ligandos adequada à estabilização do complexo. [2,3] Este metal é estável em dois estados de oxidação em condições fisiológicas: Ru (II) e Ru (III), sendo os complexos deste último menos reativos e considerados pró-fármacos. Em células cancerígenas, devido à hipoxia gera-se um ambiente redutor, permitindo uma “ativação por redução” do pró-fármaco. [2] Dependendo do tipo de complexo de Ru, verificam-se diferentes mecanismos de ação e alvos de atuação, apesar de estes ainda não estarem completamente compreendidos. Pensa-se que estes complexos podem atuar no DNA, em enzimas e outras proteínas, na mitocôndria e na geração de espécies reativas de oxigénio. [2,4,5] Atualmente, os compostos de Ru que se têm mostrado mais promissores são o NAMI-A, que se encontra em estudos clínicos de fase II, e o KP1019, que concluiu com sucesso estudos clínicos de fase I. [1] Alguns detalhes sobre estes compostos irão ser abordados neste trabalho.

Referências:

- [1] Barry, N.P.E.; Sadler, P. J. (2013) *Exploration of the medical periodic table: Towards new targets*. Chemical Communications, 49(45), 5106-5131.
- [2] Medici S.; Peana M.; Nurchi V. M.; Lachowicz J.I.; Crisponi G.; Zoroddu M.A; *Noble metals in medicine: latest advances*. Coordination Chemistry Reviews. DOI: 10.1016/j.ccr.2014.08.002
- [3] Gabbiani, C. (2009) *Proteins as Possible Targets for Antitumor Metal Complexes: Biophysical Studies of Their Interactions*. Firenze University Press, Firenze.
- [4] Gasser G., Ott I., and Metzler-Nolte N. (2011) *Organometallic Anticancer Compounds*. Journal of Medicinal Chemistry, 54 (1), 3-25.
- [5] Zhao Z., Luo Z., Wu Q., Zheng W., Feng Y., Chen T. *Mixed-ligand ruthenium polypyridyl complexes as apoptosis inducers in cancer cells, the cellular translocation and the important role of ROS-mediated signaling*. Dalton Transactions. DOI: 10.1039/c4dt01392a

Síntese de derivados de ciclopamina, como alvos no tratamento de determinados tipos de cancro

Alexandra Vasconcelos, Lília Fileno, Rita Moreira

¹micf12201@ff.up.pt, ²micf12200@ff.up.pt, ³micf12273@ff.up.pt

-História da descoberta da Ciclopamina: em meados do século passado, uma série de cordeiros, nasceram que defeitos craniofaciais, nos EUA. Estabeleceu-se uma ligação entre o consumo de *Veratrum californicum* pelas ovelhas grávidas e o nascimento de cordeiros ciclopes. Foi ainda verificado que as malformações eram induzidas a partir 14º dia de gestação.

-A extração e biossíntese da Ciclopamina: a Ciclopamina integra o grupo dos alcaloides da jervina, e

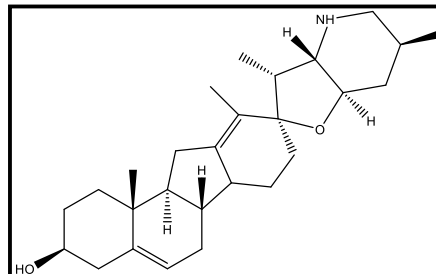
tem como precursor biossintético uma molécula de colesterol. A extração deste composto é feita a partir de raízes e rizomas de *Veratrum californicum*.

-Via de sinalização hedgehog: esta via é essencial nos processos de desenvolvimento múltiplo, na regulação das células estaminais e no desenvolvimento embrionário. Erros nesta via podem levar ao aparecimento de malformações, tais como carcinoma das células basais, meduloblastoma, cancro da mama, pâncreas, colo retal. O gene hedgehog codifica para três proteínas diferentes, a proteína *Shh*, *Ihh* e *Dhh*. Todas elas são ligandos de um recetor de membrana e ativam a via de sinalização hedgehog, ou seja, têm uma influência indireta na transcrição do gene. A ligação da proteína *Shh* ao recetor de membrana ativa a *Smo* (proteína transmembranar), o que leva à ativação de uma cascata de fatores de transcrição do gene *Gli*. A ciclopamina tem a capacidade de inibir a ligação da proteína *Shh*, e funciona assim como um antagonista desta proteína.

-A síntese de derivados da Ciclopamina: A Ciclopamina apresenta certas limitações como baixa solubilidade em água e instabilidade em soluções ácidas, o que acarreta um problema quando o fármaco contacta com o pH estomacal. Estas características limitam a biodisponibilidade e via de administração do composto. Assim, e para combater tais problemas, surge a síntese de derivados, tais como:

- A KAAD-Ciclopamina exhibe uma melhor solubilidade, tem uma potência biológica entre 10 a 20 vezes aumentada e apresenta uma maior capacidade de inibir a via de sinalização *Shh*;
- Derivados da D-homociclopamina, são derivados com um anel D de sete membros, mas que não exibem a mesma instabilidade da ciclopamina, uma vez que a quebra do éter alílico não ocorre.

A ciclopamina suprime a atividade da via hedgehog numa ampla variedade de tumores do trato digestivo. A ciclopamina interfere com o metabolismo do colesterol, o que resulta na diminuição da sua síntese e na acumulação de intermediários biossintéticos, sendo um inibidor de células tumorais, que se tinham mostrado resistentes a múltiplos fármacos.



Referências:

- Lee, S.T.; Welch, K.D.; Panter, K.E.; Gardner D.R.; Garrossian M.; Chang C.T (2014), *Cyclopamine: From Cyclops Lambs to Cancer Treatment*. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 62, 7355-7362
- Heretsch P.; Tzagkaroulaki L.; Giannis A. (2010), *Cyclopamine and Hedgehog Signaling: Chemistry, Biology, Medical Perspectives*. Minireviews, 49, 3418-3427
- Moschner J.; Chentsova A.; Eilert N.; Rovardi I.; Heretsch P.; Giannis A. (2013), *Cyclopamine analogs bearing exocyclic methylenes are highly potent and acid-stable inhibitors of hedgehog signaling*, 9, 2328-2335
- James F.L.; Panter E.K.; Gaffield W.; Molyneux J.R. (2004), *Biomedical Applications of Poisonous Plant Research*, 52, 3211-3230

TERAPÊUTICA FOTODINÂMICA: uma alternativa à quimioterapia convencional?

Célia Araújo¹, Maria Inês Pereira², Carla Santos³

¹ céliapfma@gmail.com, ² jcp.mariaines@gmail.com, ³ carla_santos94@live.com.pt

O cancro é caracterizado por um desenvolvimento anormal de células, que se dividem mais rapidamente que o normal, ultrapassando os sistemas reguladores do ciclo celular, infiltrando-se e destruindo o tecido saudável do organismo.

A terapêutica fotodinâmica (TFD) é uma alternativa para o tratamento de cancro, sendo utilizada maioritariamente para a destruição de células pré-cancerígenas e para o tratamento de cancros de pele do tipo não melanoma. [1] A TFD envolve três componentes essenciais: o fármaco fotossensibilizante; um foco de luz visível e o oxigénio tecidual. O fármaco fotossensibilizante acumula-se seletivamente no tecido alvo (tecido cancerígeno). Posteriormente, a zona lesada é irradiada com luz visível num comprimento de onda específico que vai promover a ativação do fármaco. Este

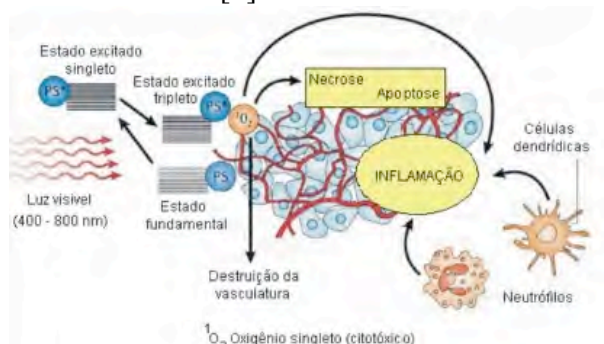


Figura 2: Mecanismo de ação da TFD na eliminação das células cancerígenas [1]:

processo leva à formação de radicais livres citotóxicos, graças à presença de oxigénio tecidual, causando a morte celular por necrose ou apoptose, a destruição vascular e a ativação de uma forte resposta imunológica. [2] Assim sendo, a técnica é farmacologicamente vantajosa para o organismo, uma vez que existe um direcionamento seletivo e eficiente para o tecido cancerígeno, uma eliminação rápida do organismo e baixa toxicidade sistémica.

Os fármacos fotossensibilizantes disponíveis no mercado são divididos em três classes: derivados da porfirina, derivados da clorofila e corantes. Neste momento a principal desvantagem dos fármacos disponíveis é o seu baixo espectro de ação em tumores sólidos e não periféricos. Desta forma, o objetivo do nosso trabalho é expor as possíveis modificações moleculares para a otimização do *scaffold* de fármacos pertencentes à classe dos derivados da porfirina [3], aos quais daremos especial atenção.

Referências:

- [1] Da Silva, E. R.; Dos Santos, E. P. ; Ricci-Júnior, E. (2009) *A Terapia Fotodinâmica no Tratamento do câncer de pele: conceitos, utilizações e limitações*. Rev. Bras. Farm., 90 (3), 211-217.
- [2] Majumdar, P.; Nomula, R.; Zhao, J. (2014) *Activatable tripete photosensitizers: magic bullets for targeted photodynamic therapy*. The Royal Society of Chemistry: J. Mater. Chem. C, 2, 5982-5997
- [3] Calvete, M. J. F.; Gomes, A. T. P. C.; Moura, N. M. M. (2009) *Clorinas em Terapia Fotodinâmica – Síntese e Aplicações*. Rev. Virtual Quim., 2 (1), 92-103

Favipiravir (T-705): o antivírico com novo mecanismo de ação e vasta aplicação terapêutica

Ana Rita Rocha¹, Francisca Alfaia², Marta Silva³
¹ micf12199@ff.up.pt, ² micf10198@ff.up.pt, ³ micf11214@ff.up.pt

O desenvolvimento de antivíricos com um largo espectro de ação em infeções virais é algo de extrema importância, especialmente tendo em conta a evolução da resistência a antivíricos já existentes. Através de um rastreio de uma biblioteca química em que foi utilizado um ensaio de redução de placas para atividade antivírica contra o influenza A, o composto líder T-1105 demonstrou ser eficaz. A partir dele foram sintetizados diversos derivados para estudar a relação estrutura-atividade *in vitro* e *in vivo*, também como a sua farmacocinética, de onde resultou o favipiravir (**Fig. 1**), também conhecido como T-705, que foi selecionado como possível candidato a fármaco [1].

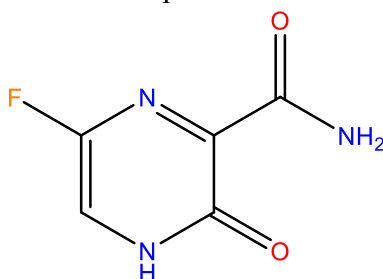


Fig. 1 Estrutura química do favipiravir

O T-705 tem um mecanismo de ação único, uma vez que atua diretamente na transcrição e replicação viral, o que não se verifica em outros antivíricos contra o influenza. Este inibe a RNA polimerase viral, sem comprometer a DNA e RNA polimerase celular [2]. Esta distinta característica do seu mecanismo de ação permite tratar amplos agentes patogénicos virais não só o Influenza, como também o Ébola, Febre Amarela, Febre do Vale do Rift, entre outros [3].

A combinação terapêutica é, também, uma das estratégias em que o favipiravir é utilizado para prevenir a resistência viral, e onde comparado com outros inibidores, com a mesma função, apresenta menor toxicidade [3].

Por isso, tendo em consideração tudo o que foi referido anteriormente pode-se concluir que é um antivírico bastante promissor que demonstra um elevado potencial na terapêutica.

Referências:

- [1] Furuta, Y.; Gowen, B.B; Takahashi, K.; Shiraki, K.; Smee, D.F; Barnard, D.L. (2013) *Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor*. Antiviral Research, 100 (2), 446-454.
- [2] Caroline, A.L.; Powell, D.S.; Bethel, L.M.; Oury; T.D.; Reed, D.S.; Hartman, A.L. (2014) *Broad Spectrum Antiviral Activity of Favipiravir (T-705): Protection from Highly Lethal Inhalational Rift Valley Fever*. PLoS Negl Trop Dis, 8(4), e2790.
- [3] Park, S.; Kim, J.I.; Lee, I.; Lee, S.; Hwang, M-W.; Bae, J-Y.; Heo, J.; Kim, D.; Jang, S-I.; Kim, H.; Cheong, H.J.; Song, J-W.; Song, K-I.; Baek, L.J.; Park, M-S. (2014) *Combination Effects of Peramivir and Favipiravir against Oseltamivir-Resistant 2009 Pandemic Influenza A(H1N1) Infection in Mice*. PLoS ONE, 9(7), e101325.

Peramivir: a chave no combate ao vírus Influenza A

Ana Raquel Costa¹, Juliana Azevedo², Marta Silva³

¹ micf12158@ff.up.pt, ² micf12275@ff.up.pt, ³ micf12215@ff.up.pt

O vírus *Influenza A* é responsável por doenças respiratórias graves, sendo a principal causa de mortalidade e morbidade. Este vírus contém na sua superfície glicoproteínas, como a neuraminidase (NA), que tem como função clivar os resíduos terminais de ácido siálico (A.S.) das células do hospedeiro promovendo a libertação das novas partículas víricas.[5] Esta glicoproteína é um alvo potencial para novos fármacos antivíricos, que atuam evitando que novos vírus emergjam a partir de células infetadas. Os fármacos assim sintetizados são análogos do A.S., sendo um exemplo, o oseltamivir, pró-fármaco que é convertido na sua forma ativa, oseltamivir carboxilato, após administração por via oral.[2] O surgimento de vírus resistentes a este fármaco levou ao desenvolvimento de novos inibidores potentes e seletivos da NA do *influenza*. Assim, por cristalografia de raios-X e modelização molecular surgiu o peramivir, atualmente em estudos de fase II.[4] Trata-se de um antivírico, efetivo, quando administrado intravenosamente, que é baseado na estrutura química do ácido 2,3-desidro-2-desoxi-N-acetilneuramico (DANA), um inibidor da NA análogo do estado de transição do A.S. e que resulta de modificações estruturais deste, que se traduzem numa conformação mais favorável à sua atividade.[4] O peramivir é sintetizado como uma mistura racémica, sendo que, a estrutura cristalográfica do composto com a NA demonstrou que apenas um dos isómeros é ativo, sendo este sintetizado por uma síntese estereoespecífica.[4] Este fármaco é muitas vezes usado em terapia de combinação sendo mais recorrentemente empregado com o favipiravir.[1] Outro objetivo será abordar o impacto destes antivíricos no ambiente que quando indevidamente rejeitados ou quando não são metabolizados completamente no organismo são libertados para o ambiente, levando a potenciais alterações no ecossistema e ao desenvolvimento de resistências virais.[3]

Referências:

- [1] Park S., Kim J.I., Lee I., Lee S., Hwang M.-W., Bae J.-Y., Heo J., Kim D., Jang, S.-I., Kim, H., Cheong, H.J.c Song, J.-W. Song, K.-J., Baek L.J., Park, M.-S. (2014) *Combination effects of peramivir and favipiravir against oseltamivir-resistant 2009 pandemic influenza A(H1N1) infection in mice* . PLOS ONE, 9 (7), 1-9.
- [2] [http://www.drugbank.ca/drugs/DB00198\(14-10-2014\)](http://www.drugbank.ca/drugs/DB00198(14-10-2014))
- [3] Carsten Prasse, Michael P. Schlüsener, Ralf Schulz and Thomas A. Ternes (2010) *Antiviral Drugs in Wastewater and Surface Waters: A New Pharmaceutical Class of Environmental Relevance?* . Environmental science & technology, 44 (5), 1728-1735.
- [4] Y. Sudhakar Babu, Pooran Chand, Shanta Bantia, Pravin Kotian, Ali Dehghani, Yahya El-Kattan, Tsu-Hsing Lin, Tracy L. Hutchison, Arthur J. Elliott, Cynthia D. Parker, Sandya L. Ananth, LaShun L. Horn, Graeme W. Laver, John A. Montgomery (2000) *BCX-1812 (RWJ-270201): Discovery of a Novel, Highly Potent, Orally Active, and Selective Influenza Neuraminidase Inhibitor through Structure-Based Drug Design*. J. Med. Chem. 2000 (43), 3482-3486
- [5] Jennifer L. McKimm-Breschkin (2012) *Influenza neuraminidase inhibitors: antiviral action and mechanism of resistance*. Influenza and Other Respiratory Viruses 7 (Suppl. 1), 25-36.

Boceprevir, telaprevir, ribavirina e peginterferão alfa: terapêutica tripla no tratamento da hepatite C crónica

Ana Sofia Costa¹, Joana Miguel Silva², Paula Leal³

¹ micf12040@ff.up.pt, ² micf12045@ff.up.pt, ³ micf12023@ff.up.pt

Atualmente, cerca de 180 milhões de pessoas estão cronicamente infetados com o vírus da hepatite C (HCV) [1], sendo a principal causa de cirrose hepática e carcinoma hepatocelular [2].

A terapêutica tripla é aplicada no tratamento da hepatite C genótipo 1 onde se administra conjuntamente ribavirina e peginterferão alfa e um inibidor da protease NS3/4A de primeira geração (boceprevir ou telaprevir, representados na Figura 1). Ao incluir um terceiro fármaco, a resposta virológica continuada aumentou cerca de 20 a 30% [3]. O peginterferão alfa é uma proteína que estimula o sistema imunitário, enquanto que a ribavirina é um análogo de um nucleósido cujo mecanismo de ação permite controlar a infeção por HCV.

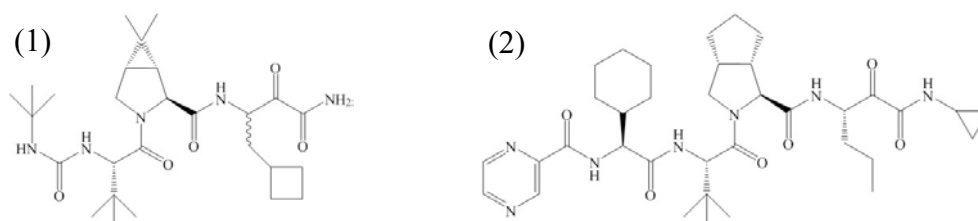


Figura 1 – Estruturas químicas do boceprevir (1) e do telaprevir (2).

Uma vez que a protease do HCV requer um substrato peptídico extenso, a descoberta e desenvolvimento do boceprevir prolongou-se durante anos, de modo a obter um fármaco com baixo peso molecular, potente atividade inibidora da protease NS3/4A, perfil farmacocinético adequado e boa biodisponibilidade oral. Posteriormente surgiu o telaprevir [4].

O boceprevir tem quatro porções moleculares: P1 – β -aminoamida racémica; P2 – análogo quiral da dimetilciclopropilprolina; P3 – (S)-tert-leucina; CAP – grupo tert-butilcarbamoil, representadas na Figura 2 [5].

Um dos elementos chave que contribui para a potência do boceprevir é a função cetoamida, que forma uma ligação covalente reversível com a serina 139 da protease do HCV. No entanto, esta porção molecular também é suscetível ao ataque de outros nucleófilos presentes noutras proteínas [4]. Esta falta de seletividade tem como consequência alguns efeitos secundários, tais como anemia, neutropenia, trombocitopenia, náuseas, disgeusia, entre outros [3].

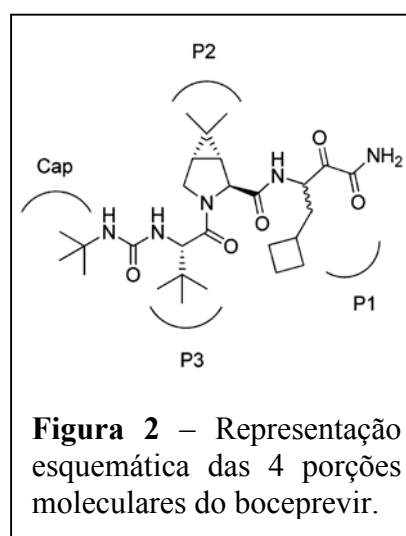


Figura 2 – Representação esquemática das 4 porções moleculares do boceprevir.

Os parâmetros farmacocinéticos do telaprevir e boceprevir estão resumidos na Tabela 1 [6].

Tabela 1 – Parâmetros farmacocinéticos do Boceprevir e Telaprevir.

	Boceprevir	Telaprevir
Absorção	Dose 800 mg x 3 Facilitada pela dieta T _{max} = 2h C _{max} = 1.723 ng/mL	Dose única 750 mg Facilitada por refeições com elevado teor de gordura T _{max} = 4-5 h C _{max} = 3,510 ng/mL
Distribuição	75% ligado a proteínas plasmáticas Influência da glicoproteína-P	60-76% ligado a proteínas plasmáticas Ligação a albumina e glicoproteína alfa-1 Influência da glicoproteína-P
Metabolismo	Maioritariamente por aldo-ceto redutase Inibidor da proteína transportadora OATP1B1 Substrato parcial e forte inibidor de CYP3A4/5	Substrato e forte inibidor de CYP3A4/5
Eliminação	79% nas fezes 9% na urina, dos quais 3% inalterado Clearance: 161L/h	82% nas fezes 1% na urina Clearance: 32L/h
t_{1/2}	3-4h	8-11h

Em suma, a terapêutica atualmente praticada em Portugal para pacientes infetados por HCV genótipo 1 é resultado de um extenso trabalho de investigação. No entanto, a presença de alguns efeitos secundários continua a ser um entrave a esta terapêutica, pelo que a procura de novos fármacos já se encontra em desenvolvimento.

Referências:

- [1] – Uhl, P.; Fricker, G.; Haberkorn, U.; Mier, W. (2014) *Current Status in the Therapy of Liver Diseases*, International Journal of Molecular Sciences, 15: 7500-7512
- [2] – Venkatraman, S. (2012) *Discovery of boceprevir, a direct-acting NS3/4A protease inhibitor for treatment of chronic hepatitis C infections*, Trends in Pharmacological Sciences, 33: 289-294
- [3] – Ahn, J.; Flamm, S.L. (2012) *Boceprevir versus Telaprevir: A New Era of Directly Acting Antiviral Therapy*, Current Hepatitis Reports, 11: 23–33
- [4] – Njoroge, F.G.; Chen, K.X.; Shih, N.; Piwinski, J.J. (2008) *Challenges in Modern Drug Discovery: A Case Study of Boceprevir, an HCV Protease Inhibitor for the Treatment of Hepatitis C Virus Infection*, Accounts of Chemical Research, 41: 50-59
- [5] - Li, T.; Liang, J.; Ambrogelly, A.; Brennan, T.; Gloor, G.; Huisman, G.; Lalonde, J.; Lekhal, A.; Mijts, B.; Muley, S.; Newman, L.; Tobin, M.; Wong, G.; Zaks, A.; Zhang, X. (2012) *Efficient, Chemoenzymatic Process for Manufacture of the Boceprevir Bicyclic [3.1.0] Proline Intermediate Based on Amine Oxidase-Catalyzed Desymmetrization*, Journal of the American Chemical Society, 134: 6467–6472
- [6] –Pons, S.T.; Lamblin, G.; Boyer, A.; Sautou, V.; Abergel, A. (2014) *Drug interactions and protease inhibitors used in the treatment of hepatitis C: How to manage?*, European Journal of Clinical Pharmacology, 70: 775–789

Derivados da Cânfora: uma nova perspectiva para o combate ao *Influenza*

Catarina Monteiro Alves¹, Francisca Silva², Andreia Sousa³
¹ micf11091@ff.up.pt, ² micf12089@ff.up.pt, ³ micf12091@ff.up.pt

Desde o seu aparecimento, o *Influenza*, um vírus de RNA, constitui um problema de saúde pública, causando morbidade e mortalidade, com a ocorrência de epidemias sazonais ou pandemias esporádicas [1].

A amantadina e a rimantadina são fármacos que tiveram especial foco para o tratamento deste vírus. No entanto, observou-se resistência da estirpe *Influenza A/California/7/09* (em alternativa, (H1N1)pdm09) a estas substâncias, o que suscitou a necessidade de procura de alternativas. O alvo de ação da amantadina e da rimantadina é o canal M2, existente no envelope do vírus; estes fármacos efetuam interações a partir do núcleo adamantano com a valina-24 e alanina-27 do canal M2, por interações Van der Waals, e com a serina-31, por interações de hidrogénio. Em casos de resistência, observa-se uma substituição, no canal M2, de um ou vários destes aminoácidos, o que invalida a ação dos adamantanos [2].

Os produtos naturais são uma fonte promissora para o desenvolvimento de novos fármacos. Entre outros, os monoterpenos demonstraram ser uma importante fonte de compostos com atividade antivírica. A cânfora, um composto natural com diversas aplicações, pertencente a esta classe, surge como o ponto de partida para a pesquisa de novos antivíricos [3].

A cânfora não possui atividade antivírica evidente, contudo, a partir de modificações moleculares na sua estrutura, usando métodos convencionais de química de aminas, foram descobertos compostos com a atividade pretendida, funcionalmente designados de diiminas. As diferenças estruturais destes compostos, comparativamente aos adamantanos, levantaram questões sobre o mecanismo de ligação dos derivados da cânfora ao canal M2 do vírus. O (1R, 1'R, 2E, 2'E, 4R, 4'R)-N,N'-(hexano-1,6-diil)bis(1,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]heptan-2-imina), um dos derivados obtidos, destacou-se por possuir uma actividade dez vezes superior à amantadina e rimantadina, e foi submetido a um estudo de docking. Este estudo revelou que o mecanismo de acção deste derivado da cânfora é diferente do mecanismo de ação dos adamantanos: a ligação ao canal M2 é estabelecida no exterior do mesmo e não envolve a ligação aos mesmos aminoácidos [3].

Referências:

- [1] Knipe, D.M.; Howley, P.M. (2001) *Fields of Virology* vol.1 4th edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
- [2] Intharathap, P.; Laohpongspaisan, C.; Rungrotmongkol, T.; Loiruangsinsin, A.; Malaisree, M.; Decha, P.; Aruksakunwong, O.; Chuenpenit, K.; Kaiyawet, N.; Sompornpisut, P.; Pianwanit, S.; Hannongdua, S. (2008) *How amantadine and rimantadine inhibit proton transport in M2 protein channel*. Journal of Molecular Graphics and Modelling, 27, 342-348.
- [3] Sokolova, A.S.; Yarovaya, O.I.; Korchagina, D.V.; Zarubaev, V.V.; Tretiak, T.S.; Anfimov, P.M.; Kiselev, O.I.; Salakhutdinov, N.F. (2014) *Champhor-based symmetric diimines as inhibitors of influenza virus reproduction*. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 22, 2141-2148.

Ébola, um inimigo à escala mundial

Eva Salgado¹, Sara Azevedo², Sara Rodrigues³

¹ micf12119@ff.up.pt, ² micf11218@ff.up.pt, ³ micf12140@ff.up.pt

O vírus do ébola - EBOV - (Fig. 1) é um agente patogénico responsável por uma febre hemorrágica, com principal incidência na região central do continente Africano, constituindo uma importante ameaça à saúde pública local, devido à falta de tratamento e vacinação [1].

Trata-se de um vírus da família Filoviridae, com uma morfologia variada, não segmentado e RNA anti-sentido de cadeia simples constituído por um total de 7 genes (NP, VP35, VP40, GP, VP30, VP24, L), pertencente à ordem Mononegavirales [1,2].

Este é transmitido através de fluidos orgânicos infetados como: sangue, saliva, urina, esperma e secreções nasais, provocando 90% de morte nos humanos [1].

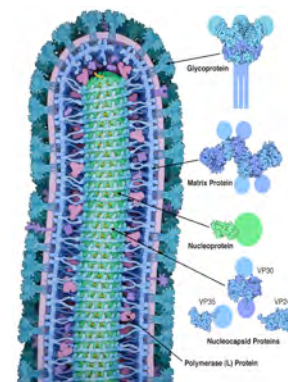


Figura 1 – Virus do Ébola

As infeções causadas pelo vírus em questão caracterizam-se por uma supressão imunológica e uma resposta inflamatória sistémica, sendo que o período de incubação do mesmo é de aproximadamente 2-21 dias [1].

Estudos recentes têm por objetivo aumentar o potencial dos inibidores do EBOV. Foi identificado um composto, o 6azaU, que suprime a biossíntese das pirimidinas. Este composto tem um largo espectro de atividade antivírica *in vitro* em particular contra os vírus patogénicos, sendo um potencial inibidor do genoma do EBOV. Foi demonstrado que o ensaio da luciferase pode ser utilizado para a identificação de inibidores das fases do ciclo de vida viral, assim como a replicação do RNA. A cloroquina (Fig. 2) e o imatinib (Fig. 3) representam dois agentes anti-EBOV, que são activos contra o ensaio em questão [2].

A combinação destes compostos uns com os outros, ou com outras abordagens terapêuticas como por exemplo siRNA, ou anticorpos neutralizantes, podem produzir um efeito sinérgico melhorado [2].

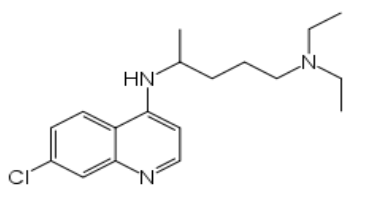


Figura 2 – Cloroquina

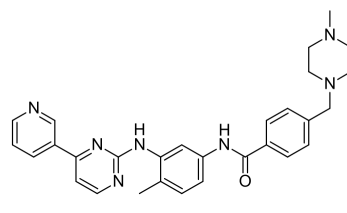


Figura 3 - Imatinib

Referências:

- [1] Feldmann, H.; Geisbert. (2011) *Ebola haemorrhagic fever*. Lancet, 377, 849–862.
 [2] Uebelhoer, S. L.; Albariño, G. C.; McMullan, K. L.; Chakrabarti, K. A.; Vincent, P. J.; Nichol, T. S.; Towner, S. J. (2014) *High-throughput, luciferase-based reverse genetics systems for identifying inhibitors of Marburg and Ebola viruses*. Antiviral Research, 106, 86-94.

Uma alimentação rica em proteção

Ana Camila Marques¹, Cláudia Costa², Mariana Antunes³
¹ micf12191@ff.up.pt, ² micf12115@ff.up.pt, ³ micf12110@ff.up.pt

A vitamina C (ou ácido L-ascórbico) (figura 1) é hidrossolúvel e essencial para o organismo do ser humano: reforça o sistema imunitário, é um forte antioxidante, é essencial para a produção de colagénio e auxilia na absorção do ferro proveniente da dieta [1]. Mas não só... Vários estudos revelaram o seu potencial antivírico, razão pela qual esta molécula merece especial atenção [2].

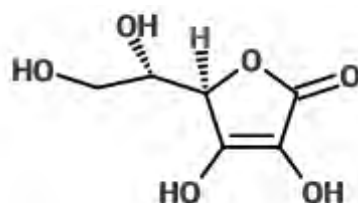


Fig.1 – Ácido L-ascórbico

No que respeita ao efeito antivírico do ácido ascórbico, é hoje possível caracterizar alguns dos seus mecanismos de ação, nomeadamente o de conversão de radicais livres de oxigénio em espécies quimicamente inertes, no combate à infeção causada pelo vírus [3].

Assim, o ácido ascórbico inibe a multiplicação de vários vírus com diferentes estruturas e estratégias de replicação e que induzem patologias no Homem tais como: *Herpes Simplex tipo 1* (HSV-1), *Influenza vírus tipo A* e *Herpes Zoster* [2,4].

O ácido desidroascórbico, uma forma oxidada do ácido ascórbico, e outros derivados, tais como o 2-O-glucopiranosil-L-ascórbico e o ácido 6-O-palmitoil-2-O-glucopiranosil-L-ascórbico, apresentam também atividade antivírica [2,3].

Deste modo, parece evidente a necessidade de incluir alimentos ricos em vitamina C na dieta, como a goiaba, os citrinos e algumas leguminosas, para a manutenção do equilíbrio e do bom funcionamento do nosso corpo. [1]

Neste trabalho serão abordados aspetos relacionados com as características químicas e os mecanismos de ação responsáveis pelo potencial antivírico do ácido ascórbico e seus derivados.

Referências:

[1] Roche – Emagreça com Saúde: http://www.roche.pt/emagrecer/vitaminas/v_c.cfm (data de acesso: 30/09/2,014)

[2] Furuya, A; Uozaki, M.; Yamasakih, H; Arakawat, T; Arita, M; Koyama, AH; (2008) *Antiviral effects of ascorbic and dehydroascorbic acids in vitro*; *International Journal of Molecular Medicine*, 22 (4), 541-545.

[3] Brinkevich, Sviatoslav D.; Boreko, Eugene I.; Savinova Olga V.; Pavlova, Natalia I.; Shadyro, Oleg I.; (2012) *Radical-regulating and antiviral properties of ascorbic acid and its derivatives*; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 22, 2424-2427.

[4] Byun, Sung H.; Jeon, Y.; (2011) *Administration of Vitamin C in a Patient with Herpes Zoster - A case report -*; *The Korean Journal of Pain*, 24 (2), 108-111.

Sofosbuvir: uma nova esperança no tratamento da hepatite C

Amadeu Câmara¹, Catarina Confraria², Joana Queirós³
¹ up201402182@ff.up.pt, ² up201402183@ff.up.pt, ³ micf11145@ff.up.pt

A infeção pelo vírus da hepatite C (HCV) afeta mais de 150 milhões de pessoas em todo o mundo e causa, aproximadamente, 350 mil mortes por ano. A maioria dos infetados não está consciente do seu estado de saúde, principalmente devido à ausência de sintomas aquando da fase aguda da doença. [1]

O HCV pertence à família Flaviviridae, [2] sendo que existem sete genótipos de HCV e que cada um pode responder de diferentes formas à terapêutica. [1] Todos os vírus desta família possuem uma cadeia simples linear de RNA, com um genoma que codifica uma poliproteína com aproximadamente 3000 aminoácidos. [2]

O sofosbuvir (Fig. 1) é um novo inibidor análogo do nucleótido da polimerase NS5B do HCV que foi recentemente aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento dos genótipos 1, 2, 3 e 4. [1] É caracterizado pela sua grande potencialidade, por possuir elevadas barreiras à resistência, perfis de segurança favoráveis e taxas de sucesso significativamente melhoradas. Contudo, os elevados custos associados a este novo tratamento podem limitar a sua vasta utilização. [3]

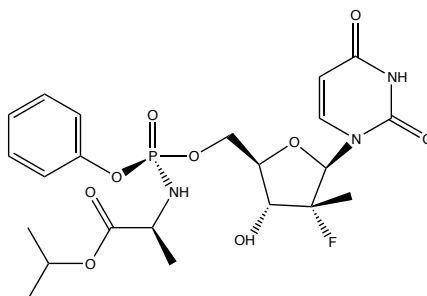


Fig. 1: Sofosbuvir

No presente trabalho dar-se-á a conhecer o pró-fármaco em questão, abordando desde a sua descoberta à farmacocinética e farmacodinamia, benefícios relativamente a terapias atuais, entre outros assuntos.

Referências:

- [1] Summers, B. B.; Beavers, J. W. F.; Klibanov, O. M. (2014) *Sofosbuvir, a novel nucleotide analogue inhibitor used for the treatment of hepatitis C virus*. Journal of Pharmacy and Pharmacology. doi: 10.1111/jphp.12294
- [2] Deval, J.; Symons, J. A.; Beigelman, L. (2014) *Inhibition of viral RNA polymerases by nucleoside and nucleotide analogs: therapeutic applications against positive-strand RNA viruses beyond hepatitis C virus*. Current Opinion in Virology, 9, 1-7.
- [3] Belousova, V.; Abd-Rabou, A. A.; Mousa, S. A. (2014) *Recent advances and future directions in the management of hepatitis C infections*. Pharmacology & Therapeutics. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.09.002

Otimização de inibidores da polimerase do vírus *Influenza*

Ana Seixas¹, Daniela Coelho², Vanessa Sousa³

¹ micf12149@ff.up.pt, ² micf20661@ff.up.pt, ³ micf12281@ff.up.pt

O vírus *Influenza* é um agente patogénico responsável por infeções respiratórias, nomeadamente a gripe. O seu envelope lipídico é constituído por três proteínas: a hemaglutinina (HA), a neuraminidase (NA) e o canal iónico M2, as quais são importantes no processo de infeção das células hospedeiras. Presentemente, existem três tipos de vírus *Influenza* (A,B,C) distinguidos pelas diferenças antigénicas nas proteínas internas virais. [1]

Atualmente, para além da vacina profilática, estão disponíveis duas linhas de tratamento para a infeção provocada por este vírus, sendo que a primeira é composta por inibidores do canal iónico M2 e a segunda por inibidores da NA, os quais impedem a saída dos viriões da célula. [1]

Verifica-se que os inibidores M2 atuam apenas na estirpe A enquanto que os inibidores da NA são capazes de actuar tanto na A como na B. Apesar disto, os fenómenos de resistência têm vindo a aumentar cada vez mais e, como tal, tornou-se necessária a pesquisa de novas formas de combater estas estirpes resistentes.

Desta forma, vários investigadores têm-se debruçado sobre o estudo de um novo alvo – a RNA polimerase vírica. Esta proteína é um complexo heterotrimérico formado pelas subunidades PA, PB1 e PB2, fulcrais para a transcrição e replicação do RNA vírico (figura 1). [2]

Para o correto funcionamento desta RNA polimerase é essencial a associação entre estas três subunidades. Ao interromper a ligação entre a subunidade PA e PB1 verifica-se a perda de atividade desta enzima e, como tal,

o vírus fica impedido de se multiplicar. Graças a estudos cristalográficos realizados com a RNA polimerase, tornou-se possível a descoberta de um composto *hit*, *N*-(3-carbamoil-5,6-dihidro-4*H*-ciclopenta[b]tiofen-2-il)-7-(difluorometil)-5-fenilpirazolo [1,5- α] pirimidina-3-carboxamida, capaz de interferir com esta interação proteína-proteína e, embora o uso de inibidores da RNA polimerase vírica ainda esteja em investigação, o *design* de pequenas moléculas capazes de inibir a ligação PA-PB1 tem sido uma estratégia promissora no desenvolvimento de novos antivíricos contra o vírus *Influenza*. [1]

Assim, torna-se fundamental a otimização destes compostos, visto que há a necessidade de combater este vírus que causa centenas de milhares de mortes a cada ano. [1,2]



Fig. 1: Esquemática da enzima RNA polimerase vírica e respetivas subunidades.

Referências:

- [1] Lepri, S.; Nannetti, G.; Muratore, G.; Cruciani, G.; Ruzziconi, R.; Mercorelli, B.; Palù, G.; Loregian, A. and Goracci, L. (2014) *Optimization of small molecule inhibitors of influenza virus polymerase: from thiophene-3-carboxamide to polyamido scaffolds*. Journal of Medicinal Chemistry, 57, 4337-4350.
- [2] Massari, S.; Nannetti, G.; Goracci, L.; Sancineto, L.; Muratore, G.; Sabatini, S.; Manfroni, G.; Mercorelli, B.; Cecchetti, V.; Facchini, M.; Palù, G.; Cruciani, G.; Loregian, A.; Tabarrini, O (2013) *Structural investigation of cycloheptathiophene-3-carboxamide derivatives target-ing influenza virus polymerase assembly*. Journal of Medicinal Chemistry, 56, 10118–10131.

Atividade antivírica de terpenos: o caso Chikungunya

Ana Raquel Ribeiro¹, Ana Rita Alves², Rita Afonso³
¹ micf12112@ff.up.pt, ² micf12126@ff.up.pt, ³ micf12069@ff.up.pt

O vírus Chikungunya é um arbovírus cujo vetor de transmissão é o mosquito, sendo a sua principal consequência o surgimento de artrites, podendo até levar à morte. Foi classificado pelo “U.S. National Institute of Allergy and Infectious Diseases” como um patógeno de prioridade classe C, que engloba patógenos com elevada morbidade e mortalidade. [1] Atualmente, não existe qualquer tratamento disponível, pelo que, recentemente, têm sido feitos estudos em relação aos possíveis alvos, bem como com o intuito de descobrir um composto líder. Vários terpenos demonstraram ter potencial anti vírico, [2] pelo que foi efetuado o estudo da atividade de várias substâncias, nomeadamente derivados de diterpenos com esqueleto jatrofénico (figura 1). [3] Neste trabalho, serão apresentados estudos do potencial deste produto natural e análogos. Conclui-se assim que é com a máxima urgência que se procuram novos compostos hit ou mesmo novos alvos para que se consiga um eficaz combate a este vírus, estando ainda sob investigação diversas formas de o fazer.

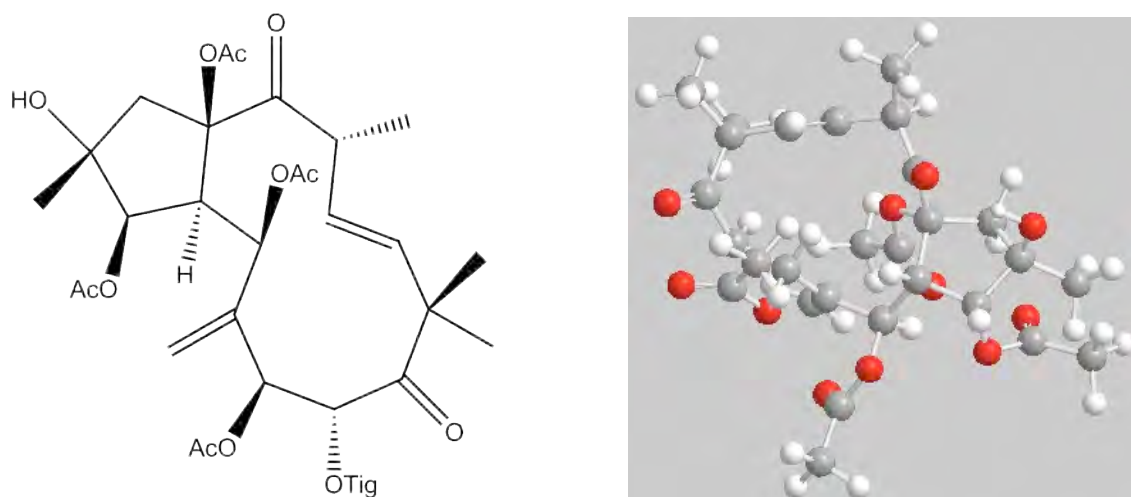


Figura 1: Esqueleto jatrofénico encontrado na *Euphorbia amygdaloides ssp. semiperfoliata* [2]

Referências:

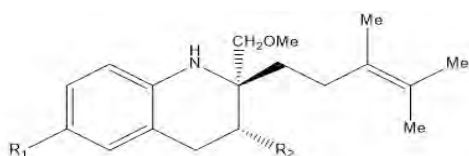
- [1] Rashad, A.A; Mahalingam, S.; Keller, A. (2014) *Chikungunya Virus: Emerging Targets and New Opportunities for Medicinal Chemistry*. Journal of Medicinal Chemistry, 57, 1147-1166
- [2] Bourjot, M.; Leyssen, P.; Eydoux, C.; Guillemot, J.; Canard, B.; Rasoanaivo, P.; Guéritte, F.; Litaudon, M. (2012) *Chemical constituents of Anacolosa pervilleana and their antiviral activities*. Fitoterapia, 83, 1076-1080.
- [3] Nothias-Scaglia, L.; Retailleau, P.; Paolini, J.; Pannecouque, C.; Neyts, J.; Dumontet, V.; Roussi, F.; Leyssen, P.; Costa, J.; Litaudon, M. (2014) *Jatrophane Diterpenes as Inhibitors of Chikungunya Virus Replication: Structure-Activity Relationship and Discovery of a Potent Lead*. Journal of Natural Products, 77, 1505-1512.

Actinobacteria: o bom do mar para o bem da terra

Beatriz Sá¹, Gustavo Sousa², Lucas Ribeiro³

¹ biaaaa.gs@gmail.com, ² sousaguga@live.com.pt, ³ j.lucassr@hotmail.com

A actinobacteria, obtida a partir de fontes terrestres, tem sido estudada desde a década de 50 devido à sua importância na descoberta de antibióticos, anticancerígenos e imunossuppressores. Ao mesmo tempo, a actinobacteria de ambientes marítimos tem vindo a suscitar interesse devido à diversidade e às atividades biológicas únicas dos seus metabolitos secundários. Os compostos bioativos destas possuem estruturas químicas distintas que poderão ser a base da síntese de novos fármacos usados no combate a agentes patogénicos resistentes. [1]. Neste trabalho daremos especial importância a alguns compostos desta bactéria como a benzastatina C e seus análogos, benzastatina D e virantmicina, como potenciais agentes antivíricos. A benzastatina C (Fig. 1), um alcalóide 3-cloro-tetra-hidroquinolona produzido por *Streptomyces nitrosporeus*, mostrou atividade antivírica dependente da dose. Porém, a benzastatina D (Fig. 1), o derivado não clorado, não mostrou qualquer tipo de atividade antivírica. [2]. A virantmicina é um potente inibidor de vírus que contém a sua informação genética codificada em RNA e DNA e é um alcalóide 2,2-disubstituído tetra-hidroquinolona [3].



	R1	R2
Benzastatina C	CONH2	Cl
Benzastatina D	CONH2	OH
Virantmicina	COOH	Cl

Fig. 1. Estrutura da benzastatina C, benzastatina D e virantmicina

Referências:

- [1] Manivasagan, P.; Venkatesan, J.; Sivakumar, K.; Kim, S.-K. (2014) *Pharmaceutically active secondary metabolites of marine actinobacteria*. Microbiological Research, 169, 262–278
- [2] Lee, J.-G.; Yoo, I.-D.; Kim, W.-G. (2007) *Differential Antiviral Activity of Benzastatin C and Its Dechlorinated Derivative from Streptomyces nitrosporeu*. Biological and Pharmaceutical Bulletin, 30 (4), 795—797
- [3] Ori, M.; Toda, N.; Takami, K.; Tago, K.; Kogen, H. (2005) *Stereospecific synthesis of 2,2,3-trisubstituted tetrahydroquinolines: application to the total syntheses of benzastatin E and natural virantmycin*. Tetrahedron, 61, 2075–2104

A biodiversidade marinha como fonte de compostos com ação farmacológica anti-HIV

Andreia Amorim¹, Eliana Freitas², João Brás³
¹micf12183@ff.up.pt, ²micf12092@ff.up.pt, ³micf11019@ff.up.pt

A morte por “Human Immunodeficiency Virus” (HIV) continua a ser uma das preocupações do mundo atual. Apesar do avanço na descoberta de fármacos eficazes para o tratamento desta patologia, o aparecimento de mutações que conferem resistência aos mesmos, obriga a uma constante pesquisa neste âmbito. A biodiversidade marinha tem-se revelado uma fonte promissora de compostos com ação farmacológica anti-HIV [1].

Neste trabalho irão ser abordados alguns dos compostos extraídos quer de algas, quer de bactérias ou de esponjas marinhas que em estudos científicos demonstraram a atividade pretendida. Daremos ênfase a três diterpenos: o dolabeladienotriol (THD) [1], o (6*R*)-6-hidroxi-diquotoma-3,14-dieno-1,17-dial (HDD) [1] e o (6*R*)-6-acetoxi-diquotoma-3,14-dieno-1,17-dial (ADD) [1]; e também dois alcalóides: a baculiferina [2,3] e xiamicina [2,4]. Serão ainda referidos os seus alvos moleculares bem como a relação estrutura-atividade antivírica.

Certamente, novos compostos irão emergir e as suas potencialidades farmacológicas devem ser estudadas para que um dia esta preocupação deixe de existir.

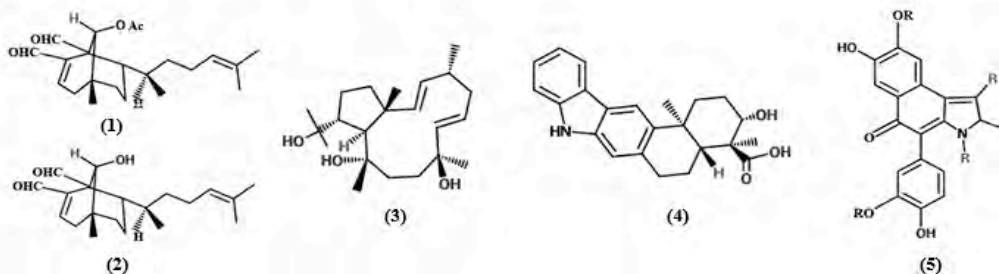


Fig. 3. Estruturas químicas do ADD (1), HDD (2), THD (3), Xiamicina (4) e Baculiferina A-N (5).

Referências:

- [1] Miceli, L. A. et al. (2013) *Molecular Docking Studies of Marine Diterpenes as Inhibitors of Wild-Type and Mutants HIV-1 Reverse Transcriptase*. *Marine Drugs*, 11, 4127-4143.
 [2] Mayer, A. M. S. et al. (2013) *Marine Pharmacology in 2009–2011: Marine Compounds with Antibacterial, Antidiabetic, Antifungal, Anti-Inflammatory, Antiprotozoal, Antituberculosis, and Antiviral Activities; Affecting the Immune and Nervous Systems, and other Miscellaneous Mechanisms of Action*. *Marine Drugs*, 11, 2510-2573.
 [3] Fana, G. et al. (2010); *Baculiferins A–O, O-sulfated pyrrole alkaloids with anti-HIV-1 activity, from the Chinese marine sponge Iotrochota baculifera*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 18, 5466-5474.
 [4] Dinga, L. et al. (2010); *Xiamycin, a pentacyclic indolosesquiterpene with selective anti-HIV activity from a bacterial mangrove endophyte*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 20, 6685-6687.

Virus varicela-zoster (VZV)...um vírus a combater

Gonçalo Esteves¹, Isabel Melo², Sara Lira³

¹ micf11043@ff.up.pt, ² micf11289@ff.up.pt, ³ micf12241@ff.up.pt

O vírus *varicela-zoster* (VZV) é o vírus causador de duas doenças : a varicela e a zona (popularmente designada cobrão ou cobreiro) e atinge pessoas com baixa defesa imunológica.

A brivudina, o aciclovir e o foscarnet sódico são exemplos de agentes antivíricos utilizados no combate a este vírus.

A brivudina **Fig. (1)** é um fármaco análogo da timina que exerce a sua atividade viral através da inibição da DNA polimerase viral.

O β-L-1-[5-(*E*-2-bromovinil)-2-(hidroximetil)-1,3-(dioxolan-4-il)]uracilo (L-BH DU) **Fig. (2)** é um antagonista da atividade da brivudina, do aciclovir e do foscarnet.

O L-BH DU é um análogo da brivudina mas, apesar das suas semelhanças estruturais, não interfere com o catabolismo do 5-fluorouracil (5-Fu) [1].

O L-BH DU inibe a replicação viral através da competição com o processo de biossíntese da pirimidina [2].

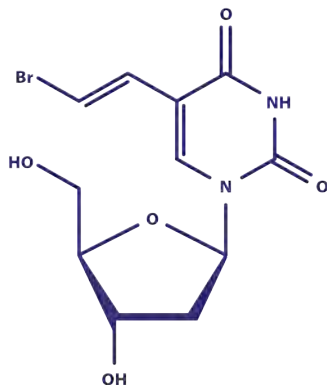


Fig.1 brivudina

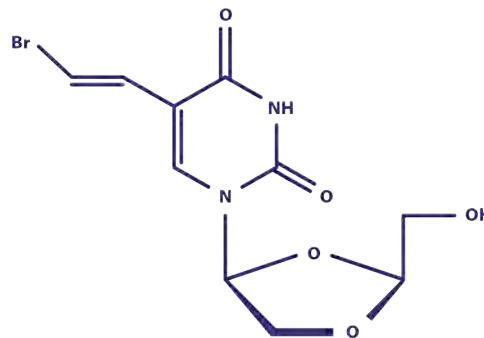


Fig.2 L-BH DU

Todavia, já foram descobertos análogos do L-BH DU que se mostraram mais eficazes no combate a este vírus, tais como 5'-O-Valil-L-BH DU e fosforamidatos de L-BH DU.[3]

[1,3] De, C. [et al.] (2014) β-L-1-[5-(*E*-2-bromovinil)-2-(hidroximetil)-1,3-(dioxolan-4-il)]uracil (L-BH DU) prevents varicella-zoster virus replication in a SCID-Hu mouse model and does not interfere with 5-fluorouracil catabolism. *Antiviral Research*, 110 (2014), 10-19.

[2] De, C. [et al] (2013) L-BH DU Requires VZV TK and Prevents Virus Replication by Competition with the Pyrimidine Biosynthesis Pathways 26th international conference on antiviral research (ICAR), San Francisco, May 11 – May 15, 2013, pp. 92.

HPV (vírus do papiloma humano) e o desenvolvimento de novos fármacos

Alexandra Costa¹, Ana Teresa Silva², Sara Aguiar³

¹ micf12184@ff.up.pt, ² micf12150@ff.up.pt, ³ micf12142@ff.up.pt

O vírus do papiloma humano (HPV), frequente nos humanos, provoca o aparecimento de lesões (papilomas), sendo responsável pela maior parte dos casos de cancro cervical. [1] Não há cura para o HPV, mas o organismo da maioria das pessoas consegue eliminar a infeção. Embora uma elevada percentagem esteja infetada pelo vírus, só uma pequena porção poderá evoluir para o cancro.

O HPV16 e HPV18 são tipos de HPV de alto risco. Embora existam duas vacinas desenvolvidas recentemente contra estes tipos, estas são unicamente profiláticas, faltando opções terapêuticas para tratar e gerir a doença. Neste trabalho, serão apresentadas algumas estratégias para tratamento farmacológico do cancro cervical induzido por HPV, realçando o papel da química farmacêutica.

A beta-lactoglobulina de origem bovina quimicamente modificada (JB01) é uma candidata promissora a agente antivírico de semi-síntese, apresentando eficácia, segurança e de fácil obtenção contra infeções pelos subtipos HPV6, HPV16 e HPV18. O HPV utiliza as proteínas da cápside L1 e L2 para infetar as células basais do epitélio estratificado. A JB01 contém resíduos de lisina e de arginina na sua cadeia de aminoácidos que se revelaram essenciais na sua interação com as proteínas L1 e L2. Verificou-se uma correlação proporcional entre o aumento da concentração de anidrido 3-hidroxiftálico e resíduos de lisina e arginina modificados, resultando num aumento da atividade antivírica. Os resultados sugerem que a esta proteína bloqueia a entrada do HPV nas células, devido às interações entre os resíduos de carga negativa na JB01 e os resíduos positivos das proteínas L1 e L2. [2]

O mecanismo carcinogénico do HPV depende maioritariamente da expressão das oncoproteínas E6 e E7 codificadas pelo genoma viral. A 1,8-naftiridona, de síntese completa, mostrou ser um inibidor eficaz da transcrição efetuada pela região de controlo do HPV. Ao se sintetizarem diferentes análogos deste composto obteve-se o 1,8-naftiridina-3-carboxilato, mostrando este ser o mais promissor para o desenvolvimento de agentes inovadores potencialmente úteis para o tratamento do cancro cervical induzido pelo HPV. Estes compostos necessitam ainda de outras otimizações para obtenção de análogos com maior potência capazes de induzirem respostas celulares dependentes de p53 e pRb. [3]

Referências:

[1] www.portaldasaude.pt/portal

[2] Lu L.; Yang X.; Li Y.; Shibo J. (2013) *Chemically modified bovine beta-lactoglobulin inhibits human papillomavirus inection*, Microbes and Infection, 15, 506-510

[3] Donalisio, M., Massari, S. et al. (2014) *Ethyl 1,8-naphthyridone-3-carboxylates downregulate human papillomavirus-16 E6 and E7 oncogene expression*, Journal of Medicine Chemistry, 57 (13) 5649-5663

Favipiravir: a inesperada chave para o Ébola?

Ana Sofia Fonte¹, Judite Oliveira², Rogério Cruz³

¹ micf20672@ff.up.pt, ² micf12118@ff.up.pt, ³ micf11195@ff.up.pt

Desde fevereiro de 2014, um surto de doença causada pelo vírus Ébola decorre na Costa Ocidental de África[1] e a sua amplitude de difusão continua a aumentar, causando pânico nas populações infetadas e receio no resto do Mundo. Da família Filoviridae e do género *Ebolavirus*, este vírus é transmitido pelo contacto com o sangue, secreções ou outros fluidos corporais. A doença é caracterizada pelo aparecimento repentino de febre, fraqueza, dor muscular, dores de cabeça e inflamação na garganta e é seguida de vômitos, diarreia, deficiência nas funções hepáticas e renais e, em alguns casos, sangramento interno e externo.[2]

Atualmente, não existe qualquer tipo de vacina ou de antivírico que seja considerado eficaz contra o Ébola, sendo que o tratamento da doença se limita à terapêutica de apoio, à hidratação do paciente, à manutenção dos níveis de oxigénio e da pressão sanguínea e ainda ao tratamento de infeções oportunistas.[2]

No entanto, estudos recentes, realizados em modelos animais e dirigidos ao vírus Ébola, comprovaram a eficácia do T-705, favipiravir (Figura 1), um antivírico derivado da pirazinacarboxamida, que é presumivelmente convertido num análogo de um nucleótido, que irá inibir seletivamente a RNA polimerase viral, impedindo, desta forma, a replicação do vírus. [3,4]

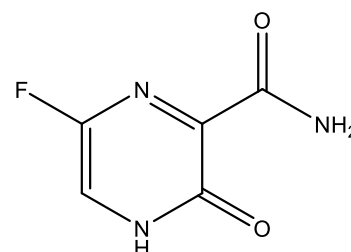


Figura 4 - Estrutura química do favipiravir

Assim sendo, esta poderá ser a inesperada chave para o tratamento do Ébola, uma vez que também já havia sido comprovada a sua eficácia no tratamento do vírus

Influenza. [3,4] Estes dois vírus pertencem, então, à classe V no sistema de classificação de Baltimore, ou seja, possuem RNA de cadeia simples negativo. Portanto, esta interessante relação entre ambos, no que respeita aos efeitos do Favipiravir, pode ser de grande importância do ponto de vista da Química Medicinal. [5,6]

Tendo em consideração o sucesso destes estudos, o conhecimento do fármaco favipiravir em termos de relação estrutura-atividade e mecanismo de ação é essencial, na medida em que este fármaco poderá ser o ponto de partida para a criação e para o desenvolvimento de novos fármacos ainda mais eficazes para o tratamento do Ébola.

Referências:

[1] <http://www.dgs.pt/paginas-de-sistema/saude-de-a-a-z/ebola.aspx> (acedido a 30/09/2014)

[2] <http://www.ms.f.org.br/o-que-fazemos/atividades-medicas/ebola> (acedido a 30/09/2014)

[3] Oestereich, Lisa; Ludtke, Anja; Wurr, Stephanie; Rieger, Toni; Munoz-Fontela, César; Gunther, Stephan (2014) *Successful treatment of advanced Ebola virus infection with T-705 (favipiravir) in a small animal model*. Elsevier B.V., 105, 17-21

[4] Smither, Sophie J.; Eastaugh, Lin S.; Steward, Jackie A.; Nelson, Michelle; Lenk, Robert P.; Lever, Mark S. (2014) *Post-exposure efficacy of Oral T-705 (Favipiravir) against inhalational Ebola virus infection in a mouse model*. Elsevier B.V., 104, 153-155

[5] Patrick G. (2009) *An Introduction to Medicinal Chemistry* 4th Edition Oxford University, cap.20

[6] <http://www.cdc.gov/vhf/ebola/index.html> (acedido a 30/09/2014)

De que se lembra quando lhe falamos de esteroides?

Adriana Alves¹, Ana Laura Rodrigues², Ana Teresa Mota³
¹ micf12144@ff.up.pt, ² micf12182@ff.up.pt, ³ micf12164@ff.up.pt

Para a população em geral, o termo “esteróide” tornou-se sinónimo de “droga de abuso” no desporto. No entanto, estes esteróides – androgénios anabolizantes – correspondem apenas a uma reduzida fatia do vasto universo de esteróides biologicamente ativos, muitos dos quais atualmente introduzidos na terapêutica. [1] A classe farmacológica dos esteróides, compostos naturais presentes em praticamente todos os organismos vivos, abrange um grande número de moléculas, dotadas de distintas atividades biológicas. Existem, ainda, estruturas diméricas, como, por exemplo, a riterazina (heterodímero), que exibe uma atividade citotóxica muito marcada, sendo bastante mais ativa, *in vitro*, que o taxol, um anticancerígeno de referência. [2] Por outro lado, a tomatidina, um alcaloide esteróidico disponível no tomate, apresenta um grande potencial para utilização terapêutica, devido, entre outras, à sua atividade antibacteriana, tendo demonstrado potenciar a atividade bactericida de antibióticos aminoglicosídeos no combate às infeções por *Staphylococcus Aureus*. [3] Também os corticoesteróides desempenham funções importantes no corpo humano. Compostos similares podem ser obtidos sinteticamente e ser usados como anti-inflamatórios ou no tratamento de asma. A prednisolona mostrou-se extremamente eficaz no tratamento dos sintomas de angina vasoespástica e asma brônquica. [4]

Como justificar, então, as possibilidades tão variadas de aplicação dos esteróides?

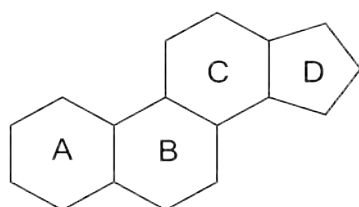


Figura 1 Núcleo esteróide

Todos se sustentam num núcleo base comum - ciclohexano-per-hidrofenantreno -, uma estrutura privilegiada capaz de fornecer ligandos para vários alvos biológicos (Figura 1). A tridimensionalidade dos esteróides influencia a sua ligação aos diferentes recetores, estando intimamente relacionada com a atividade biológica. [5]

O presente trabalho pretende mostrar, de uma forma exemplificativa, a versatilidade dos esteróides, relacionando-a com as respetivas estruturas.

Referências:

[1] Lednicer, D. (2011) *Steroid Chemistry at a Glance*. Chichester, UK: John Wiley & Sons.

[2] Krsti, N. M.; Mati, I. Z. (2014) *Steroid dimers — In vitro cytotoxic and antimicrobial activities*, Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology 143, 365-375.

[3] Chagnon, F. ; Guay, I.; (2014) *Successful treatment using corticosteroids in a patient with refractory vasospastic angina and bronchial asthma*, European Journal of Medicinal Chemistry 80, 605-620.

[4] Numasawa, Y. (MD), Motoda, H. (MD), Takahashi, T. (MD); *Unraveling the structure-activity relationship of tomatidine, a steroid alkaloid with unique antibiotic properties against persistent forms of Staphylococcus aureus* (2014); *Journal of Cardiology Cases* 10 pp 132–135

[5] Pinto, M. M.M. (2009) *Química do Amor e do Sexo*. Lidel. ISBN: 97

Eco-estrogénios - Relação estrutura-atividade e impacto ambiental

André Ribeiro¹, Cecília Ferreira², Luís António Vieira³
¹micf11288@ff.up.pt, ²cecilia_sferreira@hotmail.com, ³vluis1993@gmail.com

Atualmente têm vindo a surgir vários compostos de síntese que apresentam efeitos sobre o meio ambiente, nomeadamente alguns dos designados estrogénios ambientais que, por possuírem algum grau de actividade semelhante aos estrogénios, interagem com os recetores estrogénicos (RE) no homem e em diversas espécies animais afectando o equilíbrio hormonal. [1]

As substâncias denominadas de “eco-estrogénios” ou, segundo um conceito mais abrangente, de desreguladores endócrinos, são uma categoria recente de poluentes ambientais que surgiram com o aparecimento de substâncias como o dietilestilbestrol (DES), os pesticidas bisfenol-A, α -p-diclorodifeniltricloroetano (DDT), octilfenol, clordecona, os ftalatos, os derivados policlorados (PCD), os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (HAP), entre outros exemplos, que mesmo apresentando uma estrutura atípica relativamente à dos estrogénios, possuem uma ação *estrogen-like* sendo capazes de alterar o desenvolvimento sexual [1,2,3].

Torna-se, assim, importante conhecer a relação estrutura-atividade dos estrogénios endógenos (17 β -estradiol), modificações que influenciam a sua ação e conhecer a estrutura e natureza dos receptores estrogénicos (α -RE e β -RE) de forma a compreender melhor a influência dos eco-estrogénios em fenómenos tão diversos como, por exemplo, alterações no sistema reprodutor de peixes ou a influência no esperma humano [2, 3, 4, 5, 6, 7].

Desta forma, quanto melhor for entendido o mecanismo de ação dos estrogénios ambientais mais capazes seremos de prever e, sempre que possível, evitar os efeitos adversos. Por outro lado, não será de excluir a possibilidade de aproveitar esses conhecimentos para utilizar como ponto de partida para novas terapêuticas.

Referências:

- [1] McLachlan, J. A. and Arnold, S. F., (1996) *Environmental Estrogens*. American Scientist, 84, 452-461
- [2] Fisch, H. and Golden, R. (2003) *Environmental estrogens and sperm counts*. Pure and Applied Chemistry, 75, 11–12, 2181–2193
- [3] Bila, D. M. and Dezotti, M. (2007) *Desreguladores endócrinos no meio ambiente: efeitos e consequências*. Química Nova, 30, 3, 651-666.
- [4] Jordan, V.C., Mittal, S., Gosden, B., Koch, R. and Lieberman, M. E. (1985) *Structure-Activity Relationships of Estrogens*. Environmental Health Perspectives, 61, 97-110
- [5] Jing Fang, J., Shen, J., Cheng, F., Xu, Z., Liu, G. and Tang, Y., (2011) *Computational Insights into Ligand Selectivity of Estrogen Receptors from Pharmacophore Modeling*, Molecular Informatics, 30, 539-549
- [6] Sumpter, J.P. (1995) *Feminized responses in fish to environmental estrogens*. Toxicology Letters, 82-83, 737-742
- [7] Larsson, D.G.J., Adolfsson-Erici, M., Parkkonen, J., Pettersson, M., Berg, A. H., Olsson, P.-E., Förlin, L. (1999) *Ethinylestradiol — an undesired fish contraceptive?*, Aquatic Toxicology, 45, 91–97

Finasterida: Um esteróide versátil na terapêutica

Catarina Antunes¹, Patrícia Sousa², Rafaela Santos³

¹ micf11285@ff.up.pt, ² micf11125@ff.up.pt, ³ micf11110@ff.up.pt

A hiperplasia benigna da próstata é uma doença que afeta bastantes Homens, sendo a finasterida o principal fármaco usado no combate à mesma. A Finasterida (Fig.1) é um fármaco 4-azo-esteróide sintético (antiandrógeno), altamente seletivo para a enzima 5 α -redutase do tipo II, sendo um inibidor específico e competitivo desta enzima- atua como como antagonista da mesma. [1]

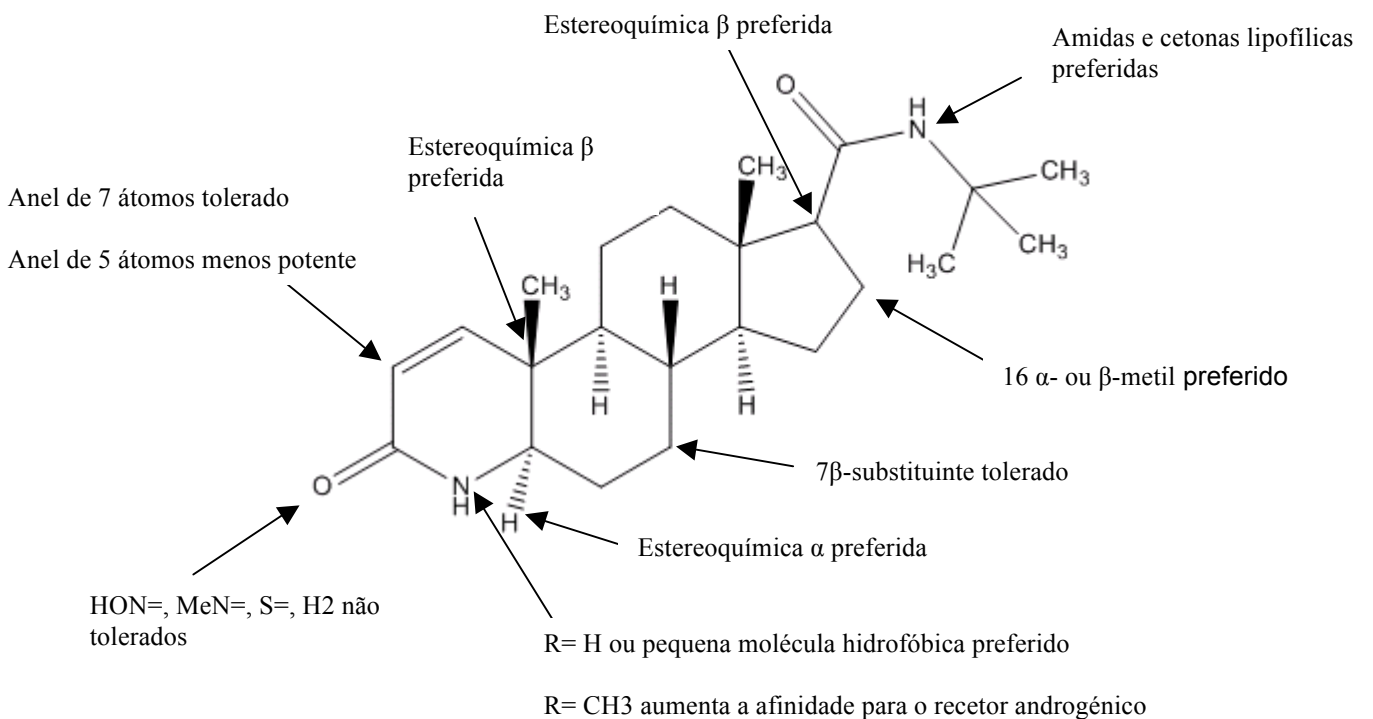


Fig.1- Relação estrutura-atividade da Finasterida

A 5 α -redutase faz parte da biossíntese de neuroesteróides e a sua principal função é na conversão da testosterona em di-hidrotestosterona (substância androgénica bioativa) (Fig.2). [2]

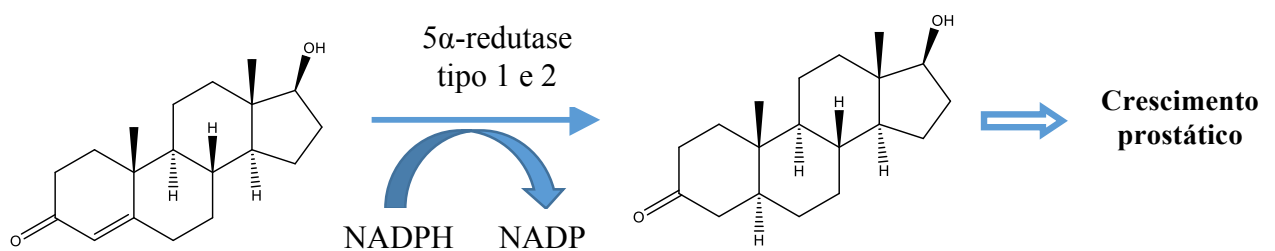


Fig.2 – Conversão da testosterona em di-hidrotestosterona

A Finasterida forma um complexo enzima-NADPH e compete com a testosterona (substrato), ligando-se ao local ativo da 5α -redutase através de uma inibição irreversível que diminui a sua síntese. [2]

Inicialmente a Finasterida foi sintetizada para o tratamento da hiperplasia prostática. No entanto, observou-se que os homens sujeitos a este tratamento aumentavam a densidade capilar. Desta maneira, surge, por serendipismo, um novo fármaco para o tratamento da alopecia.[3][4]. Esta versatilidade terapêutica faz com que esta molécula seja alvo de estudos, não só no sentido de melhorar os seus efeitos secundários, como aumentar a sua eficácia na terapêutica. Por exemplo, a síntese de um híbrido entre a finasterida e o polimod, demonstra um melhoramento nos seus efeitos secundários. [5]

Ainda, outros estudos demonstram a sua potencialidade como agente terapêutico: a sua fermentação com *O. Sanctum* originou um novo metabolito, 16 β -hidroxifinasterida e dois outros metabolitos, 11 α -hidroxifinasterida e 15 β -hidroxifinasterida que são potentes inibidores da tirosinase. Esta última, está relacionada com doenças como o Parkinson e doenças neurodegenerativas. [6]

Referências

- [1] Stanczyk, Frank Z.; Azen, Colleen G.; Pike, Malcolm C. (2013) *Effect of finasteride on serum levels of androstenedione, testosterone and their 5- reduced metabolites in men at risk for prostate cancer*, Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology
- [2] Schieck, Cynthia L., Graduate student, Department of Medicinal Chemistry, Medical College of Virginia Campus, Virginia Commonwealth University-<http://www.chm.bris.ac.uk/motm/finasteride/Finasteride%20%28Propecia%29%20-%20Feature%20Molecule.htm>
- [3] Kenny, Barry; Ballard, Stephen; Blagg, Julian; Fox, David (1997) *Pharmacological Options in the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia*. Journal of Medicinal Chemistry, 10.
- [4] Pinto, Madalena M. M. (2011) *Química do Amor e do Sexo*. Grupo Lidel, Portugal
- [5] Liu, Jui-Ming; Chiang, Yang-Jen; Chi, Chen-Lin; Lo, Yung-Feng; Chou, Chih-Yuan (2013) *Male breast cancer after finasteride therapy for benign prostate*, Elsevier.
- [6] Ali, Sajid; Nisar, Muhammad; Iriti, Marcello; Shah, Mohammad Raza; Mahmud, Maqsood; Ali, Ihsan; Khan, Inamullah (2014) *Biotransformations of Finasteride by *Ocimum sanctum* L., and tyrosinase inhibitory activity of transformed metabolites: Experimental and computational insight*, Elsevier.

Neuro-esteróide inimigo da cannabis

Helena Pinheiro¹, Tânia Sousa², André Pires³

¹ micf12274@ff.up.pt, ² micf08146@ff.up.pt, ³ micf12036@ff.up.pt

A cannabis é a droga ilegal mais consumida no mundo [1]. Já é consumida há muitos anos e a sua história é quase tão antiga como a civilização, aparecendo sugestões medicinais do seu uso no texto medicinal mais antigo conhecido, Pen Ts'oo Ching. Era indicada para asma, cólicas menstruais e inflamações da pele sendo comercializada nos Estados Unidos por grandes empresas e usada para combater o stress e a asma [2]. Em 1964 foram iniciados os primeiros estudos pela comunidade científica, sendo que o investigador Raphael Mechoulam concluiu que o Δ -9-tetrahidrocanabinol (THC) era o principal responsável pelos efeitos da *Cannabis sativa*. Além disso ainda realizou um estudo sistemático das suas ações no corpo humano após ter conseguido sintetizar o THC.

A intoxicação cerebral pela cannabis poderá ser um problema com resolução num futuro próximo. Recentemente foi desenvolvido um estudo que evidencia a existência de um neuro-esteróide (pregnenolona) capaz de exibir um *feedback* negativo em relação ao efeito do THC no cérebro. Perante isto, poderão estar abertas novas portas para o tratamento da intoxicação cerebral pela cannabis e a sua dependência [3].

Referências:

[1] United Nations Office on Drugs and Crime, *World Drug Report 2014* (United Nations publication, Sales No. E.14.XI.7).

[2] Petta, Rosângela (1995) *Quando a cannabis cura*. Super Interessante.

[3] Vallée M, Vitiello S, Bellocchio L, Hébert-Chatelain E, Monlezun S, Martin-Garcia E, Kasanetz F, Baillie GL, Panin F, Cathala A, Roullot-Lacarrière V, Fabre S, Hurst DP, Lynch DL, Shore DM, Deroche-Gamonet V, Spampinato U, Revest JM, Maldonado R, Reggio PH, Ross RA, Marsicano G, Piazza PV (2014). *Pregnenolone can protect the brain from cannabis intoxication*. Science. 2014 feb 28;343 (6174):969.

Contraceptivos Orais: a face oculta

Beatriz Pereira¹, Diana Pereira², Joana Carvalho³
¹ micf12213@ff.up.pt, ² micf12063@ff.up.pt, ³ micf12059@ff.up.pt

Os contraceptivos hormonais são a maior ferramenta no controlo da natalidade, como tal é importante pesquisar, o mais exaustivamente possível, quais os seus efeitos no organismo humano.

O etinilestradiol, (composto representado na figura 1) sendo um dos componentes mais comuns dos agentes contraceptivos, é um esteróide semi-sintético obtido por alquilação do estradiol através da introdução do grupo etinilo na posição 17 α . Este fármaco tem uma grande potência estrogénica quando administrado por via oral, geralmente em combinação com outros compostos.

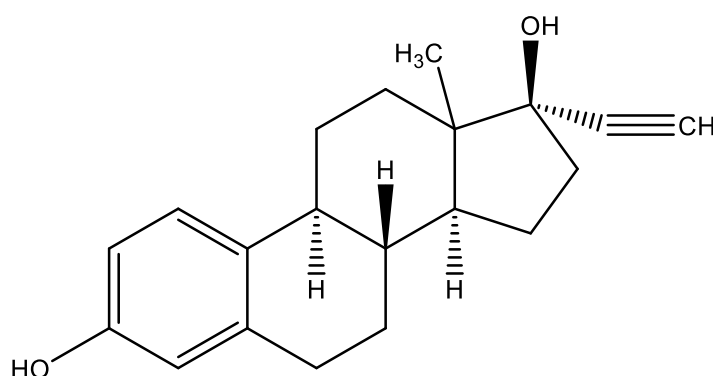


Figura 1. Etinilestradiol

Têm sido referenciadas alterações de humor na mulher, bem como casos de depressão, ansiedade, fadiga, entre outros. Contudo, verifica-se também um efeito positivo no controlo hormonal, o que explica o elevado consumo deste tipo de medicamentos a nível mundial [1] [2].

Neste trabalho será abordada a relação estrutura-atividade do etinilestradiol, as suas interações com o recetor e a sua ação farmacológica, bem como será apresentado o efeito de contraceptivos orais, nomeadamente do etinilestradiol, na função e na estrutura do cérebro, no comportamento humano e na sua capacidade cognitiva.

Referências:

- [1] Pletzer, B. A.; Kerschbaum, H. H. (2014) *50 years of hormonal contraception – time to find out, what it does to our brain*. *Frontiers in Neuroscience*, 8 (256), 1-6.
- [2] Borrow A., Cameron N. (2014) *Estrogenic mediation of serotonergic and neurotrophic systems: Implications for female mood disorders*. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 54 (3), 13-25.

Acetato de ulipristal: a pílula dos “5 dias seguintes” e não só...

Catarina Cardoso¹, Cláudia Ferreira², Rita Ribeiro³
¹ micf11107@ff.up.pt, ² micf10089@ff.up.pt, ³ micf11076@ff.up.pt

O acetato de ulipristal (UPA) é um esteróide que tem como efeito terapêutico a contraceção de emergência e deve ser administrado até 5 dias após a relação sexual desprotegida ou falha no método contraceptivo. [1]

Recentemente, o UPA tem sido utilizado como tratamento emergente em fibromiomas, um tipo de tumor benigno das células do músculo liso do útero que provocam uma menstruação abundante e dor pélvica, com o potencial de poder vir a ser utilizado como tratamento a longo prazo. [2]

Este composto é um modulador seletivo da progesterona, ativo por via oral e de origem sintética que atua através da ligação de alta afinidade com o receptor de progesterona humano, e possui efeito tanto antagonista parcial como agonista. [3]

Como esteroide, o UPA é substrato do citocromo P450 (CYP) 3A4, não inibindo nem induzindo o sistema de CYP ou transporte de proteínas. Com a exceção dos fármacos que modulam a atividade do CYP3A4, o risco de interações com outros fármacos é pouco provável. [2]

O UPA tem sido reconhecido como o contraceptivo de emergência mais eficaz, e foi recentemente recomendado como primeira escolha para todas as mulheres, independentemente da sua idade ou do tempo após a relação sexual. [3]

Referências:

[1] Shrader, S. et al. (2011). *Updates in Hormonal Emergency Contraception*. 31(9):887-895

[2] Pohl, O. et al. (2014). *The Clinical Pharmacology and Pharmacokinetics of Ulipristal Acetate for the Treatment of Uterine Fibroids*. pp. 1-8

[3] Goldstajn, MS. et al. (2014). *Ulipristal acetate in emergency contraception*. 38(1):379-84

Dexametasona: a aplicação de um fármaco esteróide na neuro-oncologia

Tiago Macedo¹, Jorge Conceição²

¹ tiagomgmacedo@gmail.com, ² jorgedaniel2@hotmail.com

O impacto dos glucocorticoides no tratamento do cancro é conhecido desde há várias décadas, sendo que o seu uso se revela eficaz em várias terapêuticas, em particular em pacientes que sofram de cancro cerebral com edema peritumoral significativo e défices neurológicos associados. Ainda assim, e apesar da sua eficácia clínica comprovada, o conhecimento de como exercem os seus efeitos pode considerar-se reduzido[1].

Entre os glucocorticoides que revelam efetivamente capacidades antineoplásicas encontram-se a prednisona, a prednisolona, a metilpredisolona e a dexametasona, merecendo esta última o principal destaque [1].

A dexametasona (Fig. 1), sintetizada pela primeira vez em 1958 (ref), afirmou-se como o fármaco mais favorável para pacientes com cancro cerebral, oferecendo uma característica única relacionada com o seu baixo índice de retenção de sódio e água em comparação com outros compostos. Com o tempo transformou-se num fármaco de eleição em neuro-oncologia, revelando um longo tempo de semi-vida, baixa atividade mineralocorticoide e uma tendência relativamente baixa para originar psicoses. Este fármaco é utilizado, pela sua forte capacidade anti-inflamatória, quando a estratégia terapêutica envolve a inibição da formação de edema cerebral, que por sua vez é uma das principais causas de morte em pacientes com tumores cerebrais [1-2].

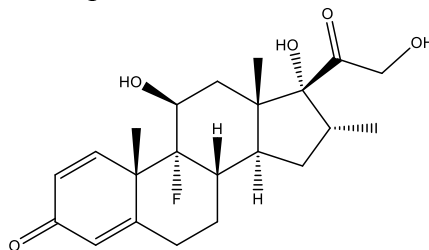


Fig. 1 Dexametasona

Ainda que, tal como noutros compostos deste tipo, as dúvidas acerca do mecanismo de ação da dexametasona persistam, pensa-se que poderá bloquear as vias inflamatórias atuando em recetores glucocorticoides, reduzindo assim a permeabilidade vascular dos capilares dos tumores e aumentando a remoção de fluidos extracelulares. Os efeitos secundários, como a síndrome de Cushing, miopatia e infeções oportunistas, são um problema associado a esse fármaco, assim como a possibilidade admitida em estudos recentes de interferir com outros tratamentos atuais, diminuindo a sua eficácia [2].

Referências:

- [1] Dietrich, J.; Rao, K et al (2011) Corticosteroids in Brain Cancer Patients: Benefits and Pitfalls. National Institute of Health, Boston.
- [2] Fan, Z.; Sehm, T. et al (2014) Dexamethasone Alleviates Tumor Associated Brain Damage and Angiogenesis. Open Access Publishing, Florida.
- [3] Taub D, Hoffsommer RD, Slaters HL, Iwendler NL (1958) *16β-Methyl cortical steroids*. Journal of the American Chemical Society 80 (16) 4435

Trembolona: um drama no reino animal

Inês Borges¹, Fátima Dias², João Pereira³

¹ micf12214@ff.up.pt, ² micf12104@ff.up.pt, ³ micf12103@ff.up.pt

Os esteroides androgénicos anabólicos são uma família de compostos sintéticos que derivam da testosterona, hormona sexual masculina. Estes são utilizados na terapêutica principalmente em casos de distúrbios hormonais e de perda de massa muscular. São conhecidos pelo seu amplo uso por desportistas com o objetivo de melhorar a aparência física e o rendimento atlético, gerando controvérsia no que toca ao seu uso excessivo.

O acetato de trembolona faz parte desta família de esteroides, apresentando atividade hormonal similar à testosterona mas com maior atividade anabólica. Tem sido amplamente usado a nível veterinário com a finalidade de promover o crescimento de bovinos. Quando metabolizado origina os estereoisómeros 17 α -, 17 β -trembolona e a trendiona, os quais são ligandos dos recetores androgénicos dos vertebrados. Uma das implicações mais negativas deste facto é que estes metabolitos ativos são estáveis em resíduos de origem animal e potentes androgénios em peixes e mamíferos. [1] Deste modo, têm sido realizados vários estudos ecotoxicológicos que comprovam a sua presença no solo e na água próximos dos locais de exploração agrícola, o que leva a alterações nos sistemas endócrinos de alguns organismos aquáticos, nomeadamente inibição do desenvolvimento embrionário, masculinização e genotoxicidade. [2] [3]

Assim sendo, é importante continuar a desenvolver estudos que nos permitam identificar e avaliar os impactos ambientais dos esteroides, de modo a serem minimizados ou evitados.

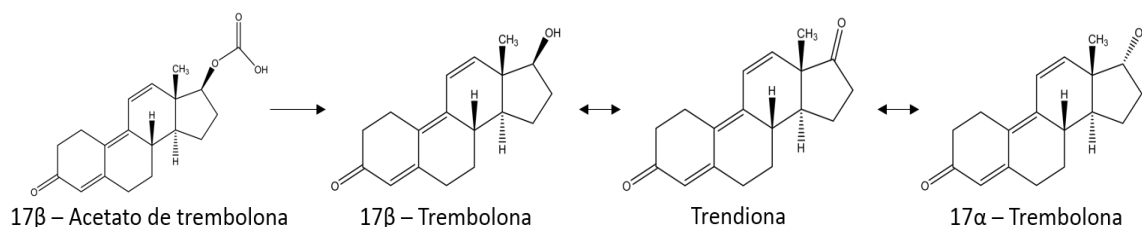


Fig. 1 Metabolismo do acetato de trembolona

Referências:

[1] Jensen, K.; Makynen, E.; Kahl, M.; Ankley, G. (2006) *Effects of the Feedlot Contaminant 17 α -Trenbolone on Reproductive Endocrinology of the Fathead Minnow*, Environmental Science Technology, 40, 3112-3117.

[2] Kolodziej, E.; Shen, Q.; Forsgren, K.; Long, S.; Gloer, J.; Jones, G.; Schlenk, D.; Baltrusaitis, J.; Cwiertyny, D. (2013) *Identification and Environmental Implications of Photo-Transformation Products of Trenbolone Acetate Metabolites*. Environmental Science & Technology, 47, 5031-5041.

[3] Forsgren, K. L.; Shen, Q.; Lavado, R.; Cwiertyny, D.; Schlenk, D. (2014) *Trenbolone acetate metabolites promote ovarian growth and development in adult Japanese medaka (Oryzias latipes)*. General and Comparative Endocrinology, 202, 1-7.

Neuroesteroides: a ação no cérebro humano e as suas potenciais ações terapêuticas

Catarina Leite¹, João Costa², Ricardo Ferreira³

¹ catarinaamoedo@gmail.com, ² joaomi_costa@hotmail.com

³ ricardoandremferreira@gmail.com

O termo “neuroesteroides” foi introduzido por Etienne Baulieu no início dos anos 80, referindo-se a uma classe de esteroides endógenos sintetizados no cérebro, a partir de colesterol (Fig. 1). Estes podem ser classificados de acordo com as suas estruturas como pregnanos, androsteranos ou sulfatados. [2]

Geralmente, a ação dos neuroesteroides não está associada aos recetores que regulam a transcrição génica, onde atuam habitualmente os esteroides, mas sim, em recetores membranares e canais iónicos no cérebro, sendo o principal alvo o recetor GABA_A. No entanto, os seus efeitos crónicos derivam da sua metabolização em esteroides clássicos, adicionando ações genómicas a estes compostos.[3]

No recetor GABA_A, os neuroesteroides podem atuar a dois modos: modulando a via sinática (fásica) ou extrassinática (tónica).[4] Apesar de não ser conhecido o local exato de ligação destes compostos ao recetor, sabe-se que há uma especificidade estrutural.

A nível terapêutico, os neuroesteroides podem ter diversas aplicações como: tratamento da epilepsia (são agentes anticonvulsionantes de largo espetro), ansiedade, depressão, condições de stress, entre outras condições neurológicas e psiquiátricas.

Em suma, os processos de biossíntese de neuroesteroides no cérebro estão bem entendidos, ao contrário dos mecanismos de ação e interações com o recetor, cujo processo não está compreendido na totalidade. Os vários efeitos terapêuticos resultam da ativação dos recetores GABA_A sendo estes efeitos mais direcionados para o tratamento de condições de stress e depressão.

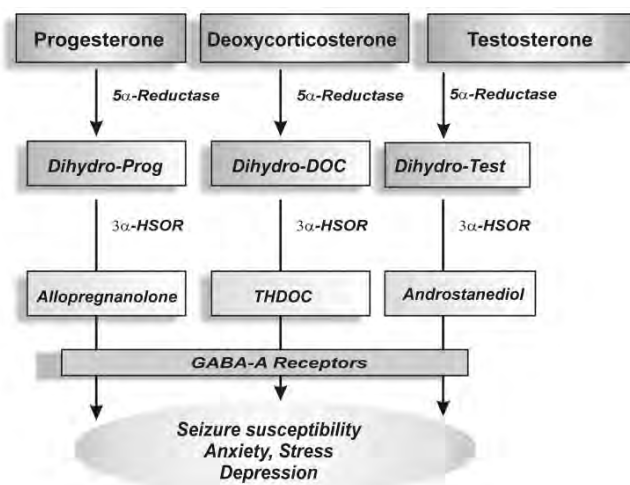


Figura 5 - Biosynthetic pathways of neurosteroids in the human brain and their impact on brain function [1]

Referências:

[1, 2, 3, 4] Reddy, D.S., (2010) *Neurosteroids: endogenous role in the human brain and therapeutic potentials*. Progress Brain Research, 186, 113–137.

Os corticosteroides desde a sua descoberta até à atualidade

Mariana Barbosa¹, Joana Miranda²

¹ mariana-fb@live.com.pt, ² joanasantasmiranda94@gmail.pt

Neste trabalho é abordado um grupo de hormonas esteroides muito importante, os glucocorticoides, dando a conhecer a perspectiva histórica, evolução e descobertas. Os glucocorticoides foram descobertos na década de 1940 em extratos de córtex adrenal. E.C.Kendall, T.Reichstein e P.S.Hench colocaram em evidência a ação benéfica da cortisona na poliartrite crónica evolutiva, tendo-lhes sido atribuído o Prémio Nobel da Fisiologia e Medicina em 1950.

O dipropionato de beclometasona que é um glucocorticoide inalatório foi introduzido em 1972, inicialmente em doses baixas e mais tarde em doses mais elevadas tornando-se o tratamento padrão para asma persistente. [1]

A asma é uma doença inflamatória crónica das vias aéreas e como tal os glucocorticoides estão na base do seu tratamento.

Os glucocorticoides entram na célula por difusão passiva e ligam-se aos respetivos receptores que estão presentes no citoplasma das células respiratórias. Embora ainda não seja possível ter a certeza dos mecanismos de ação mais específicos dos esteroides na asma, é provável que estes diminuam a acumulação e ativação de células inflamatórias no pulmão asmático.

Uma nova geração de glucocorticoides não halogenados, como budesonida (figura 1), com elevada potência anti-inflamatória local é um dos mais recentes avanços na utilização de fármacos inalatórios para a asma. Estes fármacos têm como vantagem provocar menores efeitos colaterais sistémicos pois a dose para inalação é mais reduzida.

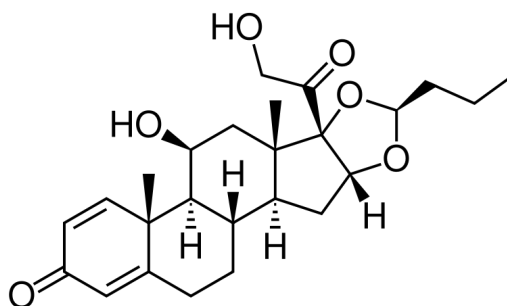


Fig 1- Budesonida

Referências:

- [1] Barnes, P.J. (2014) *Chem Immunol Allergy*, 100:311-6.
- [2] Gupta, R.; Jindal, D.P.; Kumar, G. (2004) *Bioorganic & Medicinal Chemistry. Corticosteroids: the mainstay in asthma therapy*, 24 (12), 6331-6342.

Pílula Masculina: perto ou distante?

Carolina Pereira¹, Luís Melo², Tiago Ferreira³

¹ carolinarsp@hotmail.com, ² luis_18melo@hotmail.com, ³ micf12102@ff.up.pt

O interesse do nosso tema surgiu após lermos algumas notícias perspetivando a necessidade de desenvolvimento de um anticoncepcional masculino. No âmbito da Química Farmacêutica podemos distinguir duas vias: o tratamento hormonal e o não-hormonal. Ambas têm sido investigadas para desenvolver um fármaco ou associação de fármacos capazes de induzir uma infertilidade reversível e sem efeitos secundários.

Na contraceção hormonal existem 2 métodos principais com o intuito de inibir a espermatogénese e causar azoospermia [1]. Um deles é o uso de testosterona sozinha, variando na forma de administração. Por exemplo o undecanoato de testosterona (TU), um éster injetável que mostrou ser eficaz ao produzir azoospermia e oligospermia. Porém, demora tanto a produzir efeito como a mostrar reversibilidade. O outro método é a associação de testosterona com outros compostos, principalmente progestinas pois estas aumentam a inibição da secreção de LH e FSH conduzindo à supressão da espermatogénese. A 19-noretisterona é uma progestina que, em associação com o TU, provocou azoospermia em 90% dos voluntários. Outro exemplo é a associação com antagonistas da GnRH que são péptidos que bloqueiam os recetores de GnRH na hipófise, resultando uma ação mais rápida e completa na inibição da espermatogénese.

Na contraceção não hormonal, mostramos quatro exemplos:

Um extracto da planta *Tripterygium wilfordii* que é usado para tratar artrite reumatóide e psoríase provocou infertilidade masculina nos pacientes tratados. A partir daqui, estudos demonstraram que alguns compostos da planta inibem irreversivelmente os canais de cálcio (Ca^{2+}) das células espermatogénicas, cálcio esse necessário na interação ovócito-espermatozóide e na reação acrossómica e motilidade do espermatozoide [2].

O Adjudin é um derivado de ácidos indazolcarboxílicos e é sintetizado a partir da lonidamina. Este quebra a adesão dos espermatídios às células de Sertoli levando a uma espermição precoce, e interfere na capacitação espermática ao bloquear os canais de Cl^- , resultando numa infertilidade reversível [1].

Os genes CATSPER são um grupo de 4 genes responsáveis pelos canais catiónicos específicos essenciais para a motilidade presentes no espermatozóide. Assim, está-se a investigar fármacos que atuam nestes canais, sendo a seletividade a sua mais valia [1].

Uma descoberta recente foi a de um potencial líder com biodisponibilidade oral, a JQ1, um inibidor específico da BRDT1, uma proteína altamente conservada exclusiva dos testículos que atua na espermatogénese. Testes comprovaram a sua eficácia e a sua total reversibilidade tornando os inibidores da BRDT um alvo importante para o futuro [1].

Podemos então concluir que ainda não é viável, devido a vários obstáculos encontrados, desenvolver um fármaco com resultados satisfatórios. Ainda que as questões sociais de outrora já não se levantem devido à modernização da sociedade, parecemos algo distantes do objetivo.

[1] Chao, J., Page, S. T., Anderson, R. A., (2014) “Male Contraception”, *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 28, 845-857.

[2] Bai, J. P., Shi, Y. L., “Inhibition of Ca^{2+} channels in mouse spermatogenic cells by male antifertility compounds from *Tripterygium Wilfordii* Hook. f”, *Contraception*, 65, 441-445.

Derivados do D-homo e D-seco estratrieno: uma abordagem renovada dos inibidores da aromatase

Luís Fernandes¹, Marcos Gomes², Rita Pinho³

¹ micf12220@ff.up.pt, ² micf12082@ff.up.pt, ³ micf12229@ff.up.pt

Os esteroides são um conjunto de moléculas lipossolúveis que englobam uma série de substâncias orgânicas com importância fisiológica. Esta família de compostos está envolvida na patofisiologia de alguns tipos de neoplasias mamárias que afetam ubiquamente a população mundial. Dentro destes tipos de cancros, um exemplo com maior relevância é o cancro de mama, que se manifesta maioritariamente em mulheres, com maior incidência no período de pós-menopausa. [1], [3]

A aromatase é uma enzima da família do citocromo P450, que atua na última fase da biossíntese dos estrogénios. Naturalmente esta enzima está presente em maior quantidade na placenta e nos folículos ovários, mas no caso de neoplasia mamária, a sua presença é evidenciada pelo elevado teor de estradiol nesse tecido, relativamente ao plasma sanguíneo, dado que atua como indutor da mitogénese. [1]

A procura constante de alternativas mais eficazes à terapêutica convencional, tem levado ao estudo pormenorizado de alternativas com as quais se obtenha um menor risco/benefício para o doente. Esta premissa leva a que surjam ao longo do tempo novas linhas de atuação e com isso o surgimento de novos fármacos. Os fármacos derivados de esteroides têm assim assumido um papel cada vez mais relevante no combate a resistências às chamadas terapêuticas de primeira linha. [2], [3]

Assim, por cristalografia de raios-X e estudos de ligação molecular, foi possível avaliar que derivados do D-homo e D-seco estratrieno, manifestam atividade sobre a aromatase. Alguns deles mostram baixa atividade inibidora, enquanto outros exibem uma atividade ativadora. Não obstante, a síntese de novos derivados por diversas estratégias de modificação molecular conduzem ao aparecimento de diversificadas linhas de pensamento que, no futuro, poderão levar a novas opções farmacológicas ou mesmo substituição das atuais. [4]

Referências:

- [1] Amaral, C., *et al* (2013) *Steroidal aromatase inhibitors inhibit growth of hormone-dependent breast cancer cells by inducing cell cycle arrest and apoptosis*. *Apoptosis*, Volume 18(11), pp 1426-1436
- [2] Coss, C. C., *et al* (2014) *Selective androgen receptor modulators as improved androgen therapy for advanced breast cancer*. *Steroids*. doi.org/10.1016/j.steroids.2014.06.010
- [3] Arumugam, A., *et al* (2014) *The role of hormones and aromatase inhibitors on breast tumor growth and general health in a postmenopausal mouse model*. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 12(66)
- [4] Jovanović-Šanta, S. S., *et al* (2014) *Antihormonal potential of selected D-homo and D-seco estratriene derivatives*. *Steroids*. doi.org/10.1016/j.steroids.2014.08.026

Os Esteroides e a Química Verde

Ana Navio¹, Mariana Órfão², Regina Baptista³

¹ micf12173@ff.up.pt, ² micf12015@ff.up.pt, ³ micf12239@ff.up.pt

Com o desenvolvimento da indústria farmacêutica, a investigação e procura de processos químicos mais “verdes” para a síntese de princípios ativos tem-se mostrado um grande desafio, devido à natureza química dos compostos e às suas sínteses complexas. Assim, por vezes, torna-se difícil aplicar os princípios da Química Verde à indústria farmacêutica [1].

Pertencente à família 17-cetoesteroides, a 4-androstene-3,17-diona (AD) (figura 1) é uma molécula com grande potencial farmacêutico que pode ser utilizada para a produção diversa de fármacos devido ao facto de ser um precursor importante de esteroides [2]. Neste trabalho de revisão, serão discutidos dois processos de síntese desta molécula que seguem vias mais sustentáveis e ecológicas.

Um dos métodos é a clivagem seletiva da cadeia lateral de fitoesteróis realizada por *Mycobacterium sp.* Esta biotransformação é um processo multi-enzimático industrial bem estabelecido, que envolve o uso de 9 enzimas catabólicas numa via metabólica constituída por 14 passos [3]. Ao longo dos anos, investigações e estudos têm sido feitos com o objetivo de otimizar o processo e aplicar os princípios da Química Verde, nomeadamente no que diz respeito à redução do uso de solventes orgânicos e ao aproveitamento de resíduos como fonte de reagentes.

A oxidação de álcoois esteroides é, possivelmente, o processo mais comum na oxidação de esteróides. Uma das reações mais significativas é oxidação de Δ -esteroides nas correspondentes Δ -7-cetonas. Esta transformação foi inicialmente realizada utilizando vários sistemas de oxidação. Contudo, devido às suas características tóxicas e elevado custo, foi necessário desenvolver processos “mais verdes”. Neste contexto, o segundo método de síntese da AD baseia-se no uso de um sistema de oxidação que consiste na combinação de clorito de sódio como oxidante e *N*-hidroxiftalimida como catalisador [4].

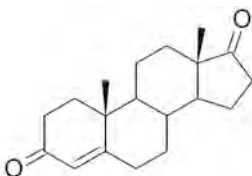


Figura 1 - 4 - Androstene-3,17-diona

Referências:

- [1] Salvador, J., Silvestre, S., Moreira, V. (2012) *Recent Developments in Oxidative Processes in Steroids Chemistry*. Current Organic Chemistry, 16 (34), 1243-1276.
- [2] Fernandes, P., Cruz, A., Angelova, B., Pinheiro, H.M., Cabral, J.M.S. (2003) *Microbial conversion of steroid compounds: recent developments*. Enzyme and Microbial Technology, 32 (6), 688-705.
- [3] Marques, M.P.C., Carvalho, F., Carvalho, C.C.C.R., Cabral, J.M.S., Fernandes, P. (2010) *Steroid bioconversion: Towards green processes*. Food and bioproducts processing, 88 (9), 12-20.
- [4] Salvador, J.A.R, Clark, J.H. (2002) *The allylic oxidation of unsaturated steroids by tert-butyl hydroperoxide using surface functionalised silica supported metal catalysts*. Green Chemistry, 4 (5), 352-356.

U. PORTO



FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

