

JPC

JORNADAS PEDAGÓGICO-CIENTÍFICAS MADALENA PINTO '19

*MP'19*

**21 NOVEMBRO**  
09h30-13h Anfiteatro 10

**U. PORTO**



FACULDADE DE FARMÁCIA  
UNIVERSIDADE DO PORTO



## **COMISSÃO CIENTÍFICA**

Ana Sara Gomes  
Andreia Palmeira  
Carla Fernandes  
Emília Sousa  
Marta Correia da Silva

## **COMISSÃO ORGANIZADORA**

### **Professores do LQOF**

Ana Sara Gomes  
Andreia Palmeira  
Carla Fernandes  
Carlos Afonso  
Daniela Pereira  
Emília Sousa  
Honorina Cidade  
José Soares  
Madalena Pinto  
Maria Elizabeth Tiritan  
Marta Correia da Silva

### **Estudantes de QFII**

Ana Filipa Rodrigues  
Ana Luísa Figueiredo  
Filipa Martins Pinto  
Mafalda Grade

## Lista dos resumos das comunicações em painel

- AB1 - Complexos de Ru (II) como antibiótico promissores no combate a bactérias resistentes
- AB2 - Serão os derivados de açúcar capazes de combater “anthrax”?
- AB3 – Ceftazidima + avibactam: uma nova opção de tratamento para pneumonia em meio hospitalar
- AB4 – Teixobactina: antibiótico promissor sem resistências descritas
- AB5 – Rifaximina: quando a não absorção é necessária
- AB6 – Análogos da vancomicina: dalbavancina e oritavancina
- AB7 – Polimixinas: o combate à resistência bacteriana
- AB8 – Descoberta da Levofloxacin e as suas características
- AC1 – Péptidos marinhos: a força impulsionadora da Natureza para a descoberta de anticancerígenos
- AC2 – Vizimpro®: uma nova perspectiva no tratamento de cancro do pulmão
- AC3 – Glutathione S-Transferase: como ultrapassar a resistência a anticancerígenos?
- AC5 – Cumarinas no cancro da mama
- AC6 – A estratégia PROTAC no desenvolvimento de novos anticancerígenos
- AC7 – Entrectinib: a evolução dos inibidores de recetores tirosina cinase na terapêutica do cancro
- AC8 – Ibuprofeno: uma nova utilidade como anticancerígeno?
- AH1 – Contextualização do labetalol e suas características
- AH2 – Metildopa: o seu uso como anti-hipertensor na gravidez e amamentação
- AH3 – Azilsartan medoxomilo, um novo e promissor fármaco da família dos sartans no tratamento da hipertensão arterial
- AH4 – Ação hipotensora do minoxidil no tratamento de formas mais graves e resistentes à hipertensão
- AH5 – A dupla eficácia da nifedipina na hipertensão arterial
- AH6 – Perindopril
- AH7 – Hidroclorotiazida e o seu papel como antihipertensor
- AH8 – Eprosartan: farmacologia, química e propriedades
- AT1 – O farmacóforo das heparinas e a descoberta do fondaparinux
- AT2 – Ciclização dos antagonistas do P2Y<sub>12</sub>: uma forma de resistir às esterases?
- AT3 –  $\beta$ -Sitosterol: a alternativa natural no tratamento e prevenção de trombose
- AT4 – PAR4: novo alvo para agentes antitrombóticos?
- AT5 – Bivalirudina: do perigo à cura
- AT6 – Pró-fármaco duplo: do dabigatran ao dabigatran etexilato
- AT7 – Fator Xa: o alvo da moda dos anticoagulantes orais
- AT8 – Um mar de ideias por explorar: antitrombóticos do futuro
- AV1 – AT-527: uma nova abordagem no tratamento da Hepatite C
- AV2 – Antirretrovíricos: o potencial de ambientes marinhos na descoberta de novos fármacos
- AV3 – De conhecidos fármacos a novas moléculas: em busca de tratamento para o Zika
- AV4 – Tenofovir alafenamida, um grande passo no combate da hepatite B
- AV5 – Ébola, uma emergência global
- AV6 – ProTide: uma forma de ultrapassar a barreira dos antivíricos
- AV7 – A magia da química na cura da Hepatite C
- AV8 – O caminho do adefovir

## Complexos de Ru(II) como antibióticos promissores no combate a bactérias resistentes

Alberto Magalhães<sup>1</sup>, Ana Cardoso<sup>2</sup>, André Machado<sup>3</sup>, Verónica Castro<sup>4</sup>  
<sup>1</sup>up201208816@ff.up.pt, <sup>2</sup>up201705365@ff.up.pt, <sup>3</sup>up201606888@ff.up.pt,  
<sup>4</sup>up201706753@ff.up.pt

O uso desmesurado de antimicrobianos levou ao aparecimento de populações de microrganismos multirresistentes. Isto resultou numa preocupação crescente por parte da comunidade científica em desenvolver novas estratégias assim como novos antibióticos no seu combate [1].

Uma das estratégias inovadoras para a resolução deste problema baseia-se na inativação fotodinâmica de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA) utilizando fotossensibilizadores à base de ruténio (II). O fundamento deste método consiste na combinação de um fármaco fotossensibilizador (complexos de ruténio (II)) e luz, que forma espécies reativas de oxigénio que destroem a membrana citoplasmática, proteínas intracelulares e o DNA. A quantidade de espécies reativas de oxigénio é tão elevada que as bactérias não têm poder antioxidante suficiente para sobreviver [2].

Os complexos de ruténio (II) são quelatos, o esqueleto maioritariamente carbonado complexa com um átomo de ruténio, o que resulta numa diminuição da polaridade, que se traduz numa maior lipofilicidade. Esta característica permite uma maior penetração na membrana, o que provoca o bloqueio dos locais ativos nas enzimas. Para além disso interferem com a respiração e impedem a síntese proteica ligando-se ao DNA por ligações eletrostáticas.

Nesta comunicação será abordado os vários mecanismos de ação que os complexos apresentam, as características que os tornam interessantes do ponto de vista farmacológico e abordar brevemente a relação estrutura-atividade.

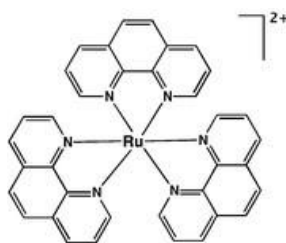


Figure 1: Exemplo de um complexo de ruténio (II)

### Referências:

- [1] Li, F., Collins, J. G., & Keene, F. R. (2015). *Ruthenium complexes as antimicrobial agents*. *Chemical Society Reviews*, 44, 2529-2542.
- [2] Arenas, Y., Monro, S., Shi, G., Mandel, A., McFarland, S., & Lilge, L. (2013). *Photodynamic inactivation of Staphylococcus aureus and methicillin-resistant Staphylococcus aureus with Ru(II)-based type I/type II photosensitizers*. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 10(4), 615-625
- [3] Lam, P., Lu, G., Hon, K., Lee, K., Ho, C., Wang, X., Wong, W. (2014). *Development of ruthenium (II) complexes as topical antibiotics against methicillin resistant Staphylococcus aureus*. *Dalton Transactions*, 43(10), 3949-3957

## Serão os derivados de açúcar capazes de combater “anthrax”?

Ana Martins<sup>1</sup>, Carolina Monteiro<sup>2</sup>, Catarina Santos<sup>3</sup>, Hugo Silva<sup>4</sup>, Rita Santos<sup>5</sup>

<sup>1</sup>up201705366@ff.up.pt, <sup>2</sup>up201708429@ff.up.pt, <sup>3</sup>up201709394@ff.up.pt, <sup>4</sup>

up201707091@ff.up.pt, <sup>5</sup>up201704668@ff.up.pt

A resistência aos antibióticos é uma realidade que tem aumentado nos últimos anos, acompanhada do acréscimo da taxa de mortalidade por infeções graves e de gastos socioeconómicos [1]. O interesse da organização mundial de saúde em combater este fenómeno tenta, primeiramente, incentivar a prevenção de infeções e, por outro lado, potenciar a investigação em novos modelos terapêuticos e otimização dos existentes [2].

“Anthrax” é uma doença infecciosa causada pela bactéria *Bacillus anthracis*. Esta bactéria encontra-se presente em solos de vários locais do mundo e pode afetar, em primeira instância, tanto animais domésticos como selvagens. Para além da sua difícil erradicação, desenvolve resistência aos antibióticos usados atualmente [3].

Segundo um estudo publicado recentemente, uma nova estratégia para resolver este problema, baseia-se no desenvolvimento de compostos derivados de açúcares. O seu mecanismo de ação consiste, de forma simplificada, na interação destes com a membrana da célula das bactérias do género “Bacillus”, provocando a sua destruição e contribuindo para a incapacidade de a própria germinar os seus esporos que dariam origem a novas bactérias [4].

Nesta comunicação será explorada a síntese destes compostos derivados de açúcares, o seu mecanismo de ação a nível molecular (estudos *in silico*) assim como estudos de relação estrutura atividade (SAR).

### Referências:

[1] Organização Mundial de Saúde. (2018). *Antibiotic resistance*. Acedido a 01 outubro, 2019 em <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>.

[2] Spellberg, Brad; Bartlett, John G.; Gilbert, David N. (2013). *The Future of Antibiotics and Resistance*. The New England Journal of Medicine, 368: 299-302.

[3] Observador. (2018). *Investigadores portugueses descobrem antibióticos contra a bactéria que provoca «anthrax»*. Acedido a 30 setembro, 2019 em <https://observador.pt/2018/11/23/investigadores-portugueses-descobrem-antibioticos-contra-a-bacteria-que-provoca-anthrax/?fbclid=IwAR2w8eStfdJEzSn1BUKH2aYNG08zJe5v27B7NlkyrM7Kct3uq9I3uY94i1k>.

[4] Dias, Catarina; Pais, João P.; Nunes, Rafael; Blázquez-Sánchez, Maria-Teresa; Marquês, Joaquim T.; Almeida, Andreia F.; Serra, Patrícia; Xavier, Nuno M.; Vila-Viçosa, Diogo; Machuqueiro, Miguel; Viana, Ana S.; Martins, Alice; Santos, Maria S.; Pelerito, Ana; Dias, Ricardo; Tenreiro, Rogério; Oliveira, Maria C.; Contino, Marialessandra; Colabufo, Nicola A.; Almeida, Rodrigo F.M.; Rauter, Amélia P. (2018). *Sugar-based bactericides targeting phosphatidylethanolamine-enriched membranes*. Nature Communications, 9: 4857-4874

## Ceftazidima + Avibactam: uma nova opção de tratamento para pneumonia em meio hospitalar

Débora Santos<sup>1</sup>, Jéssica Miranda<sup>2</sup>, Sofia Cardoso<sup>3</sup>, Tânia Santos<sup>4</sup>  
<sup>1</sup>up201706050@ff.up.pt, <sup>2</sup>up201709533@ff.up.pt, <sup>3</sup>up201709318@ff.up.pt  
<sup>4</sup>up201706169@ff.up.pt

Pneumonia bacteriana adquirida no hospital (PAH) e pneumonia bacteriana associada ao ventilador (PAV) são temas emergentes para todos os profissionais de saúde tendo em conta o registo de uma elevada mortalidade comumente atribuída a patógenos multirresistentes. Tendo em conta esta situação, foi necessário procurar outras opções de tratamento para patologias causadas, por exemplo, por certas *Enterobacteriaceae* que têm vindo a desenvolver resistência contra a colistina, um potente antibiótico bactericida.

Em 2015 surgiu o Zavicefta®, uma combinação de ceftazidima e avibactam. Esta última molécula, por ser um inibidor sintético das  $\beta$ -lactamases de largo espectro não  $\beta$ -lactâmico, atua pela formação de uma ligação covalente ao sítio catalítico da serina  $\beta$ -lactamase. Inibe tanto as enzimas da classe A e C, bem como algumas enzimas da classe D, incluindo  $\beta$ -lactamases de espectro alargado, carbapenemases KPC e OXA-48, e enzimas AmpC. O avibactam não inibe as enzimas da classe B (metalo- $\beta$ -lactamases) e não é capaz de inibir muitas das enzimas da classe D [1][3]. Uma das vantagens do avibactam é o facto de ser uma molécula “não suicida”, ou seja, a ligação é lentamente reversível através de uma desacilação [2].

Sendo o avibactam estável à hidrólise, consegue proteger a ceftazidima da degradação destas enzimas, permitindo a sua ação [3]. Assim, esta, uma cefalosporina semissintética de terceira geração, inibe a síntese dos peptidoglicanos da parede celular bacteriana ao ligar-se às proteínas de ligação à penicilina (PLPs), o que leva à lise e à morte celular da bactéria através da inibição do passo final da transpeptidação. Isto é facilitado pela ligação do anel aminotiazole às PLPs de microrganismos Gram-negativo (aumenta a penetração na membrana externa das bactérias) e pelo ião piridiníio (espécie zwitteriónica) que permite uma maior atividade em Gram-negativo e uma alta afinidade para transpeptidases [2].

Esta associação foi recentemente aceite para o tratamento de infeções complicadas das vias urinárias, incluindo pielonefrite, causada por bactérias Gram-negativo, incluindo certas *Enterobacteriaceae* e *Pseudomonas aeruginosa*, infeções complicadas intra-abdominal e PAH e PAV [1].

Neste trabalho, será destacado o mecanismo de ação a nível molecular, a interação com o alvo e as possíveis resistências do avibactam e a relação estrutura atividade da ceftazidima.

### Referências:

[1] Agência Europeia de Medicamentos (2016) *Resumo das características do medicamento*. Acedido a 11 de novembro de 2019 em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zavicefta-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zavicefta-epar-product-information_pt.pdf)

[2] Sims, S. et al. (2017) *Ceftazidime-avibactam: a novel cephalosporin/ $\beta$ -lactamase inhibitor* Clinical Pharmacist, Vol 9

[3] Pozzi, C. et al. (2018). *Atomic-Resolution Structure of a Class C  $\beta$ -Lactamase and Its Complex with Avibactam*. ChemMedChem, Vol 13(14), 1437–1446.

## Teixobactina: Antibiótico promissor sem resistências descritas

Clara Lopes<sup>1</sup>, Dinis Martins<sup>2</sup>, Neuza Pedrosa<sup>3</sup>, Rodrigo Mendes<sup>4</sup>, Sofia Leitão<sup>5</sup>  
<sup>1</sup>up201706190@ff.up.pt, <sup>2</sup>up201706626@ff.up.pt, <sup>3</sup>up201704764@ff.up.pt,  
<sup>4</sup>up201706639@ff.up.pt, <sup>5</sup>up201705695@ff.up.pt

A resistência aos antibióticos desenvolve-se mais rapidamente do que a inclusão de novos fármacos na prática clínica, levando a um panorama preocupante a nível mundial [1].

A procura de novos compostos com ação antibacteriana permitiu a descoberta de novos fármacos incluindo a Teixobactina (Figura 1). Esta foi descoberta numa triagem de bactérias não cultiváveis usando o método *i-Chip*. A Teixobactina inibe a síntese da parede celular bacteriana, ligando-se ao lipídeo II (precursor do peptidoglicano) e ao lipídeo III (precursor do ácido teicóico da parede celular) [1].

O que torna esta molécula e alguns dos seus análogos tão interessantes é o facto de serem eficazes contra bactérias Gram-positivo e ainda não terem sido reportados casos de resistência [2].

Nesta comunicação será abordada a descoberta deste fármaco, o seu mecanismo de ação, a obtenção de análogos que também emergiram como potenciais agentes antimicrobianos, estudos de relação estrutura-atividade (SAR), viabilidade no uso humano assim como mencionar estudos comparativos com outros antibióticos [1,2].

Dadas as propriedades deste composto acredita-se que se está a evoluir para o desenvolvimento de antibióticos potencialmente capazes de evitar o desenvolvimento de resistências.

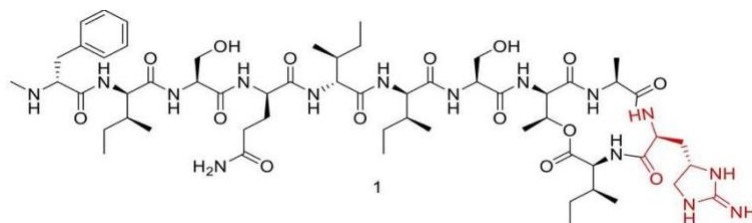


Fig.1 Estrutura química da Teixobactina (1).

### Referências:

[1] Losee L. Ling, Tanja Schneider, Aaron J. Peoples, Amy L. Spoering, Ina Engels, Brian P. Conlon, Anna Mueller, Till F. Scherle, Dallas E. Hughes, Slava Epstein, Michael Jones, Linos Lazarides, Victoria A. Steadman, Douglas R. Cohen, Cintia R. Felix, K. Ashley Fetterman, William P. Millett, Anthony G. Nitti, Ashley M. Zullo, Chao Chen & Kim Lewis. (2015) *A new antibiotic kills pathogen without detectable resistance*. Nature, 517, 455–459.

[2] Estelle J. Ramchuran, Anou M. Somboro, Shima A. H. Abdel Monaim, Daniel G. Amoako, Raveen Parboosing, Hezekiel M. Kumalo, Nikhil Agrawal, Fernando Albericio, Beatriz G. de La Torre, and Linda A. Bester. (2018) *In Vitro Antibacterial Activity of Teixobactin Derivatives on Clinically Relevant Bacterial Isolates*. Frontiers in Microbiology, 9: 1535. Doi: 10.3389/fmicb.2018.01535.

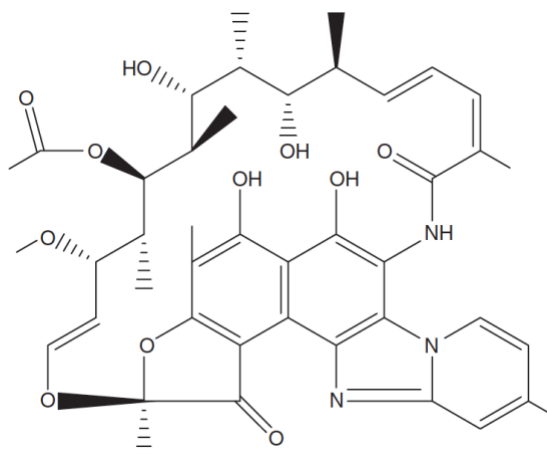


## Rifaximina – quando a não absorção é necessária

Madalena Pinto<sup>1</sup>, Emília Sousa<sup>2</sup>, Carla Fernandes<sup>3</sup>, Ana Sofia Domingues<sup>4</sup>, Aurínia Rosca<sup>5</sup>, Pedro Barbosa<sup>6</sup>, Pedro Silva<sup>7</sup>, Rita Cunha<sup>8</sup>

<sup>1</sup>madalena@ff.up.pt, <sup>2</sup>esousa@ff.up.pt, <sup>3</sup>cfernandes@ff.up.pt

A rifaximina é um antibiótico não sistémico semissintético com uma baixa absorção gastrointestinal. É sintetizado a partir da rifamicina em três etapas reacionais [1]. A sua utilização encontra-se aprovada para patologias graves como a encefalopatia hepática e a diarreia do viajante por patogénicos não invasivos *E. Coli*, bem como para patologias prevalentes e de reconhecido impacto na qualidade de vida como a diarreia aguda e a



**Fig.1 Estrutura química da Rifaximina**

síndrome do intestino irritável. Adicionalmente tem sido mostrada a sua capacidade na diminuição da transcrição de fatores próinflamatórios, através da sua ação sobre o receptor pregnano X (PXR) [2,3]. A rifaximina apresenta uma massa molecular de 785.9 daltons e uma estrutura química formada por um anel naftol e um anel piridoimidazólico (Fig.1)[4]. O seu amplo espectro de atuação, que advém das suas propriedades estruturais, permitem-lhe resistir à absorção por parte do trato gastrointestinal, tendo sido explicada pela sua tendência à autoassociação (*self association*) com aumento do seu tamanho molecular [4], bem como pela presença de um anel piridoimidazólico capaz de interferir na lipofilia da molécula [3,5]. O seu mecanismo antibacteriano tem sido explicado pela sua capacidade de ligação à subunidade-beta da RNA polimerase dependente do DNA, resultando na inibição da síntese de RNA bacteriano [1]. Este mecanismo de ação confere-lhe uma atuação de largo espectro, cobrindo Gram-positivos, Gram-negativos, aeróbios e anaeróbios [6].

### REFERENCIAS:

- [1] Scarpignato, C. and Pelosini, I., “Rifaximin, a poorly absorbed antibiotic: Pharmacology and clinical potential,” *Chemotherapy*, vol. 51, no. SUPPL. 1, pp. 36–66, 2005.
- [2] Rifaximin, “Drug Bank.” [Online]. Available: <https://www.drugbank.ca>. [Accessed: 29-Oct-2019].
- [3] Sartor, R. B. “Review article: The potential mechanisms of action of rifaximin in the management of inflammatory bowel diseases,” *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 43, no. Suppl 1, pp. 27–36, 2016.
- [4] Ojetti, V. *et al.*, “Rifaximin pharmacology and clinical implications,” *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.*, vol. 5, no. 6, pp. 675–682, 2009.
- [5] Pyta, K. *et al.*, “Synthesis, docking and antibacterial studies of more potent amine and hydrazone rifamycin congeners than rifampicin,” *Eur. J. Med. Chem.*, pp. 96–104, 2019.
- [6] Keam, S. J. *et al.*, “A Review of its Use in the Management of Subfoveal,” *Drugs*, vol. 63, no. 22, pp. 2521–2554, 2003.

## Análogos da Vancomicina: Dalbavancina e Oritavancina

João Pinheiro<sup>1</sup>, Jorge Sousa<sup>2</sup>, Nuno Fernandes<sup>3</sup>, Sara Pereira<sup>4</sup>

<sup>1</sup>up201704798@ff.up.pt, <sup>2</sup>up201705603@ff.up.pt, <sup>3</sup>up201705483@ff.up.pt, <sup>4</sup>up201707333@ff.up.pt

A vancomicina é uma das primeiras escolhas de antibióticos em casos de infeções hospitalares de *Staphylococcus aureus*, especialmente quando se tratam de estirpes MRSA (*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*), que são resistentes à meticilina e que apenas são sensíveis a uma pequena gama de antibióticos. [1] A vancomicina (isolado da fermentação de *Streptomyces orientalis*) foi o primeiro antibiótico glicopeptídico introduzido na clínica em 1959, usado contra infeções causadas por bactérias gram positivo. Devido ao aparecimento de resistências a este antibiótico, foram obtidos dois análogos semissintéticos: a dalbavancina (**Fig.1A**) e a oritavancina (**Fig.1B**), com um mecanismo de ação semelhante mas com algumas melhorias a nível farmacológico. Foram realizados ensaios clínicos com estes dois antibióticos que demonstraram que tanto a dalbavancina como a oritavancina possuem um tempo de semi-vida superior à vancomicina, dado que a dalbavancina foi apenas administrada uma vez por semana e a oritavancina em dose única, face à vancomicina que era administrada de 12h em 12h. A Dalbavancina foi sintetizada com base na teicoplanina e o aumento do tempo de semi-vida foi obtido através da adição do grupo dimetilaminopropilamida e pela Substituição de um anel pirano por um grupo 10-metilundecanamida. Para além disto, a dalbavancina tem a vantagem de ser ativa contra bactérias resistentes à vancomicina.[2] No caso da oritavancina ocorreu a adição do grupo hidrofóbico N-alkil-p-clorofenilbenzil ligado a um açúcar confere um maior tempo de semi-vida. A adição de uma porção lipofílica serviu também para estabilizar o ancoramento deste fármaco à membrana levando a um aumento de potência e atividade deste fármaco. [3]

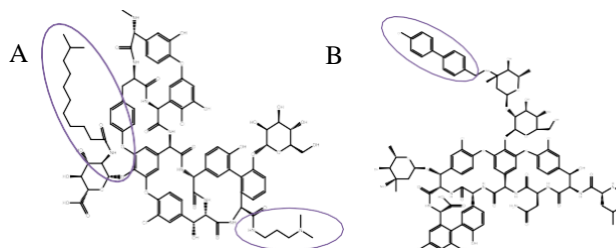


Fig. 1 Representação estrutural da

A) Dalbavancina

B) Oritavancina

### Referências:

[1] Corey GR, Kabler H, Mehra P, Gupta S, Overcash JS, Porwal A, Giordano P, Lucasti C, Perez A, Good S, Jiang H, Moeck G, O'Riordan W, *Oritavancina em dose única no tratamento de infeções bacterianas agudas da pele*. Acedido a 16 de outubro de 2019 em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24897083>

[2] Martínez-Sanz Javier, Gijón de la Santa Luis, Torralba Miguel *Treatment with dalbavancin in a patient with septic thrombophlebitis of the internal jugular vein due to Staphylococcus aureus after insertion of an implantable cardioverter defibrillator*. Acedido a 2 de Outubro, 2019 em <https://www.elsevier.es/pt-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-english-428-articulo-treatment-with-dalbavancin-in-patient-S2529993X18301230>

[3] Bouza, E. *New therapeutic choices for infections caused by methicillin-resistant Staphylococcus aureus*. Acedido a 16 de Outubro de 2019 em <https://www.italjmed.org/index.php/ijm/article/view/itjm.2016.790/895>

## Polimixinas: o combate à resistência bacteriana

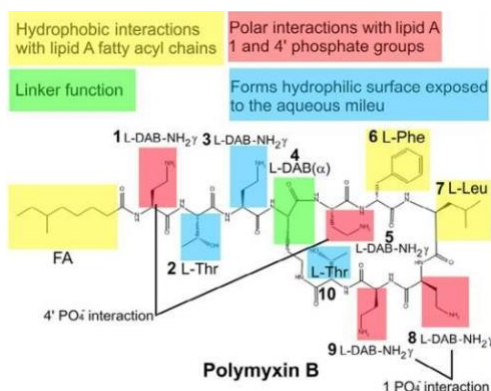
Francisca Cruz<sup>1</sup>, Inês Faria<sup>2</sup>, Inês Ferreira<sup>3</sup> e Luana Ribeiro<sup>4</sup>

<sup>1</sup>up201708038@ff.up.pt, <sup>2</sup>up201705106@ff.up.pt, <sup>3</sup>up201703292@ff.up.pt, <sup>4</sup>up201706394@ff.up.pt,

Comercializadas desde a década de 50, as polimixinas ressurgiram como opção para o tratamento de bactérias multirresistentes. As polimixinas são antibacterianos polipeptídicos catiónicos com um mecanismo de ação distinto dos utilizados na atualidade. Dessa forma, a possibilidade de resistência cruzada com outros antimicrobianos é muito baixa, o que justifica a sua atividade contra muitas espécies bacterianas gram-negativas. Somente as polimixinas B e E são comercializadas, sendo esta última a mais utilizada devido à toxicidade reduzida. O risco de nefrotoxicidade foi o principal motivo da sua descontinuidade na terapêutica entre 1970 e 1980. [1,2]

A maior diferença entre as duas é a forma como são administradas por via parentérica. A colistina (polimixina E) é administrada na forma de pró-fármaco inativo enquanto que a polimixina B é administrada diretamente na forma ativa. [2]

O mecanismo de ação das polimixinas está relacionado com a lise das membranas interna e externa das bactérias via mecanismo “self-promoted intake”, tendo uma ação bactericida. O passo inicial envolve a ligação da polimixina, carregada positivamente, ao lipopolissacarídeo (LPS), carregado negativamente, na membrana externa por interações eletrostáticas da cadeia lateral catiónica diaminobenzidina com o grupo fosfato do lipido A, deslocando competitivamente o cálcio e magnésio que lhe conferem estabilidade. As interações hidrofóbicas são estabelecidas entre cadeia N-terminal de ácidos gordos do antibacteriano e as cadeias de ácidos gordos do lípido A (**Figura 1**). A



cadeia lateral de ácidos gordos da polimixina é crucial na atividade antibacteriana.

As bactérias podem tornar-se resistentes às polimixinas por modificações dos grupos fosfato do lípido A ou pela perda de LPS. [3]

A ausência de antimicrobianos capazes de combater os patógenos referidos renovou o interesse neste antibacteriano nos últimos anos, na sua forma de atuação e nos possíveis mecanismos de resistência que se possam vir a desenvolver.

**Figura 1** – Esquema das ligações envolvidas na formação do complex polimixina B- lípido A. FA, N-terminal fatty acyl chain; OM, outer membrane. [3]

### Referências:

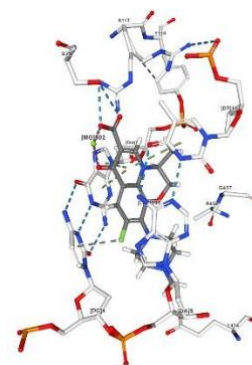
- [1] Mendes, C.; Burdmann, E. (2009) *Polimixinas -revisão com ênfase na sua nefrotoxicidade*. Rev Assoc Med Bras; 55(6): 752-759.
- [2] Mendes, I. (2019). *Polimixinas: conheça nova diretriz internacional sobre uso clínico*. Em PEBMED, Brasil. Acedido a 3 outubro 2019 em <https://pebmed.com.br/polimixinas-conheca-nova-diretriz-internacional-sobre-uso-clinico/>
- [3] Tran, TB; Velkov, T.; Nation RL.; Forrest A.; Tsuji BT., Bergen PJ., Li J. (2016) *Pharmacokinetics/pharmacodynamics of colistin and polymyxin B: are we there yet?*. Int J Antimicrob Agents.; 48(6):592-597

## A Descoberta da Levofloxacina e as suas características

Ana Isabel Sá <sup>1</sup>, Mafalda Costa <sup>2</sup>, Maria Beatriz <sup>3</sup>, Rita Lucas <sup>4</sup>, Sofia Figueiredo <sup>5</sup>  
up201703708@ff.up.pt<sup>1</sup>, up201703694@ff.up.pt <sup>2</sup>, up201704498@ff.up.pt <sup>3</sup>  
up201704664@ff.up.pt<sup>4</sup>, up201709233@ff.up.pt<sup>5</sup>

A maioria das infeções são combatidas, naturalmente, pelo nosso sistema imunitário. Infeções causadas por bactérias são tratadas por antibióticos. [1]

As quinolonas destacam-se pela sua importância histórica como antibióticos, tendo a sua atividade sido descoberta por serendipismo. Porém, ao contrário dos antibacterianos mais conhecidos, como as penicilinas e outros isolados de organismos vivos, as quinolonas obtêm-se por síntese química. A levofloxacina insere-se neste grupo, sendo uma quinolona de terceira geração obtida pelo isolamento do enantiómero L da ofloxacina. Além de quinolona, a levofloxacina pertence à subclasse das fluoroquinolonas, uma vez que a introdução de um átomo de flúor na posição 6 aumenta a potência do composto, sendo de elevada importância para a sua atividade. De facto, a Levofloxacina é capaz de inibir diretamente a síntese de ADN, ao bloquear a ADN girase e topoisomerase IV (**Fig.1**) das bactérias, conduzindo à morte celular [4]. Deste modo, a sua atividade é caracterizada como bactericida. Pode dizer-se que o fármaco é



**Fig.1** – Interação da Levofloxacina com a Topoisomerase IV de *S. Pneumoniae*

eficaz contra uma variedade de bactérias Gram negativo, mas também contra bactérias Gram positivo, e até anaeróbias. Tem um espectro de ação largo e, por isso, é prescrita para uma ampla gama de infeções, onde o agente causador é desconhecido. A levofloxacina é utilizada no tratamento de infeções respiratórias, da pele e geniturinárias, e como medicamento de segunda linha no tratamento da tuberculose. Os parâmetros farmacocinéticos foram sendo aperfeiçoados, permitindo o uso da levofloxacina a nível sistémico, em maior volume de distribuição, maior penetração nos tecidos, maior biodisponibilidade e maior tempo de semi-vida do que a ofloxacina, tornando possível a sua administração numa toma única diária. No entanto, e apesar desta evolução marcante, as quinolonas continuam a ser alvo de estudo, nos dias de hoje, devido à constante busca de novos fármacos ativos contra estirpes resistentes, com menos efeitos secundários e maior segurança. [2] [3]

### Referências:

- [1] Saúde CUF. Neto, Ana Serrão, *Antibióticos – Para que servem?*, Consultado a: 04/10/2019 <https://www.saudecuf.pt/areas-clinicas/pediatria/textos-para-pais/doencas-nas-criancas/antibioticos-para-que-servem>
- [2] Martins, Stephany. (2014) *Quinolonas em Química Medicinal*. Universidade do Algarve, Faculdade de Ciências e Tecnologia. Consultado a: 05/10/2019
- [3] Tunitskaya, VL. (2011) *Inhibition of DNA gyrase by levofloxacin and related fluorine-containing heterocyclic compounds*. Acta Naturae 3(4):94-9. Consultado a 16/10/2019
- [4] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22649708>

## Péptidos marinhos: a força impulsionadora da Natureza para a descoberta de anticancerígenos

Ana Cunha<sup>1</sup>, Carolina Rodrigues<sup>2</sup>, Catarina Cruz<sup>3</sup> Daniela Almeida<sup>4</sup>  
Sara Godinho<sup>5</sup>

<sup>1</sup>up201006260@ff.up.pt@ff.up.pt, <sup>2</sup>up201704083@ff.up.pt, <sup>3</sup>up201703596

@ff.up.pt, <sup>4</sup>up201704843@ff.up.pt, <sup>5</sup>up201704355@ff.up.pt

No que toca à procura de moléculas bioativas, a Natureza sempre foi uma fonte importante, sendo que nos últimos anos a exploração do Oceano se revelou proeminente. Moléculas e metabolitos com diferentes tipos de atividade biológica têm vindo a ser isolados de organismos marinhos, com destaque nos péptidos marinhos devido à sua alta especificidade contra linhas de células cancerígenas.<sup>[1]</sup>

O cancro, caracterizado pelo crescimento descontrolado de células com capacidade migratória e invasiva que originam metástases, é atualmente uma das principais doenças causadoras de morte.<sup>[2]</sup> No entanto, apenas um número limitado de medicamentos anticancerígenos está disponível no mercado, aparecendo como solução inovadora mais fármacos à base de péptidos.<sup>[3]</sup>

Deste modo, pretendemos expor o interesse manifestado pela Indústria Farmacêutica nos péptidos naturais marinhos como fármacos<sup>[4]</sup>; aludir aos aminoácidos como blocos construtores; referir problemas farmacológicos manifestados pelos péptidos naturais; apresentar estratégias para ultrapassar esses problemas, como síntese de análogos, realização de modificações moleculares e realçar a possibilidade de integração de aminoácidos não proteínogénicos<sup>[5]</sup> nos péptidos marinhos; referir o percurso da síntese do fármaco Dolastatina 10 (**Fig.1**)<sup>[1]</sup>; dar ênfase ao seu mecanismo de ação<sup>[1]</sup>, ao seu local de ação<sup>[2]</sup>, à relação entre a estrutura e a atividade; dar conhecimento sobre a resistência<sup>[6]</sup> ao mesmo e estratégias para a diminuir; por fim, mencionar a descoberta do péptido Similanamida (**Fig.2**) por investigadores da UP.<sup>[7]</sup>

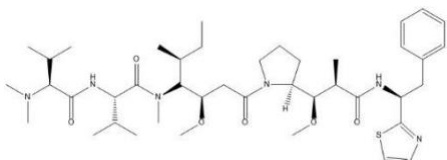


Fig.1: Estrutura molecular da Dolastatina 10

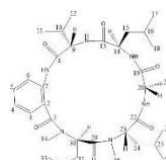


Fig.2: Estrutura molecular da Similanamida

Referências de suporte para o resumo:

- [1] Lotufo, L.C, Wilke D. V., Jimenez P. C., Epifanio R. A., *Marine organisms as a source of new pharmaceuticals: history and perspectives* (2009), Scielo, 32.
- [2] Naaz, F., Haider, M.R., Shafi, S., Yar, M.S. – “Anti-tubulin agents of natural origin: Targeting taxol, vinca, and colchicine binding domains”. *European Journal of Medicinal Chemistry* Volume 171, 1 June 2019, pp. 310-331. [Consultado em 15/10/2019].
- [3] Albericio, F.; Kruger, H. G. *Futur. Med. Chem.* 2012, 4, 1527–1531.
- [4] Aurelio, L.; Brownlee, R. T. C.; Hughes, A. B. *Chem. Rev.* 2004, 104, 5823–5846.
- [5] Monteiro, L. S.; Andrade, J. J.; Suárez, A. C. *Eur. J. Org. Chem.* 2011, 6764–6772.
- [6] Zask, A.; Kaplan, J.; Musto, S.; Loganzo, F. Hybrids of the hemiasterlin analogue taltobulin and the dolastatins are potent antimicrotubule agents. *J Am Chem Soc*, 2005, 127, 17667–17671
- [7] Saiote, J.; “Cientistas da U.Porto descobrem substâncias anticancerígenas”. Acedido a 12 Novembro, 2019 em <https://noticias.up.pt/ciimar-descobrem-novos-compostos-com-propriedades-anticancerigenas/>

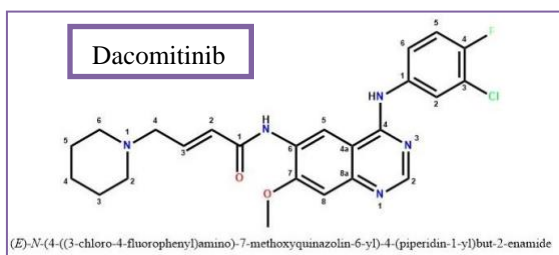
## Vizimpro®: uma nova perspetiva no tratamento de cancro do pulmão

AC2

André Neto<sup>1</sup>, Beatriz Carvalho<sup>2</sup>, Catarina Ferreira<sup>3</sup>, Maria Inês Monteiro<sup>4</sup>,  
Yousra Lmtioui<sup>5</sup>

<sup>1</sup>up201705785@ff.up.pt, <sup>2</sup>up201705811@ff.up.pt, <sup>3</sup>up201703946@ff.up.pt,

<sup>4</sup>up201709290@ff.up.pt, <sup>5</sup>up201909396@ff.up



Atualmente, o cancro do pulmão corresponde a um dos tipos de cancro com maior prevalência na população mundial e à principal causa de morte dos doentes oncológicos. O cancro do pulmão de células não-pequenas (NSCLC) representa aproximadamente 85% de todos os casos

registados, sendo por isso o subtipo mais comum deste cancro, em que grande parte dos pacientes já se encontra num estado mais avançado da doença, podendo inclusive apresentar metástases <sup>[1]</sup>. Cerca de 10%-35% dos NSCLC estão relacionados com mutações no recetor no fator de crescimento epidérmico (EGFR) <sup>[2]</sup>.

Uma das atuais problemáticas incide na resistência apresentada pelo recetor aos fármacos presentes no mercado <sup>[3]</sup>. Em 2019 foi aprovado pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) um novo medicamento, Vizimpro®, que surge como uma nova opção de tratamento de primeira linha para estes casos clínicos, uma vez que foi provado clinicamente o aumento do tempo de vida de pacientes a quem foi administrado este fármaco <sup>[1]</sup>.

Neste trabalho irá ser explorada a substância ativa do medicamento, Dacomitinib, uma quinazolina pertencente à segunda geração de inibidores da tirosina cínase do EGFR (EGFR-TKIs), que forma ligações covalentes e irreversíveis com o recetor <sup>[4]</sup>. Iremos aprofundar com mais detalhe o mecanismo de ação e relação estrutura-atividade, analisar as vantagens e desvantagens do fármaco em questão através de uma comparação com os da 1ª e 3ª gerações, Genfitinib e Osimertinib, respetivamente.

Referências:.

[1] European Medicines Agency (EMA). *Vizimpro*. Acedido a 3 Outubro, 2019 em <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vizimpro#product-information-section>

[2] Vizimpro (dacomitinib) for the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer. Acedido a 2 de Outubro de 2019 em <https://www.clinicaltrialsarena.com/projects/vizimpro-dacomitinib/>

[3] Ralki M, Maes B, Pat K, Wynants J, Cuppens K (2019) Case Report Oncology. Triple Trouble: A Case of Multiple Resistance Mechanisms after First Generation EGFR-TKI in NSCLC, 12, 625-630.

[4] Lavacchi D, Mazzoni F, Giaccone G (2019) *Drug Design, Development and Therapy*. Clinical evaluation of dacomitinib for the treatment of metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): current perspectives, 13, 3187-3198.

## Glutationa S-Transferase: como ultrapassar a resistência a anticancerígenos?

Bruna Silva<sup>1</sup>, Carolina Simão<sup>2</sup>, Cátia Antunes<sup>3</sup>, Eva Machado<sup>4</sup>

<sup>1</sup>up201705095@ff.up.pt, <sup>2</sup>up201704419@ff.up.pt, <sup>3</sup>up201705893@ff.up.pt

<sup>4</sup>up201707088@ff.up.pt

A resistência a anticancerígenos está correlacionada com diversas modificações bioquímicas, como por exemplo a destoxificação de fármacos citostáticos pela enzima Glutationa S-Transferase (GSTs).<sup>[1]</sup>

A GST é uma enzima que está envolvida na conjugação celular e na redução de substâncias hidrofóbicas e eletrofílicas de origem xenobiótica e endobiótica. As GSTs são, normalmente, sobre-expressas nas células cancerígenas e são potenciais alvos terapêuticos.<sup>[1]</sup>

Este trabalho foca-se em três potenciais anticancerígenos, com diferentes mecanismos, para ultrapassar a resistência mediada pela GST.<sup>[1]</sup>

Um dos fármacos é a etacraplatina que decorre do efeito sinérgico, proveniente de ligações covalentes da cisplatina com o ácido etacrínico (EA). A etacraplatina é mais hidrofóbica que a cisplatina, conferindo-lhe uma maior biodisponibilidade e, por isso, entra nas células por difusão passiva onde é clivada para libertar cisplatina.<sup>[1][3]</sup>

Sabe-se que a GST tem atividade de sulfanamidase e, portanto, o uso de pró-fármacos apresenta-se como uma estratégia interessante. Especificamente estão a ser testados pró-fármacos derivados da doxorubicina (DOX) com a incorporação da sulfonamida na sua estrutura, de forma a que, após a clivagem, a DOX seja libertada e atue no DNA. Consequentemente a sulfonamida ocupa a GST inibindo a destoxificação da DOX. Um desses derivados é o 4-mononitrobenzenossulfonil doxorubicina (MNS-DOX), que reverte totalmente a resistência e é menos tóxico, em comparação com o 2,4-dinitrobenzenossulfonil doxorubicina (DNS-DOX).<sup>[1]</sup>

A glutatona (GSH, ligando natural da GST) apresenta alguns problemas, tal como fraca absorção, estabilidade e solubilidade, limitando a sua administração. Deste modo, surge a necessidade de sintetizar análogos, sendo um deles Ezatiostat, que é baseado na estrutura do ligando GSH. Este sofre metabolização por esterases e os grupos ésteres passam a ácidos carboxílicos. Assim, fica mais similar à glutatona e liga-se ao local ativo G se da GST (mesmo local ao qual se liga a glutatona) inibindo-a.<sup>[2]</sup>

### Referências:

[1] Katarina Johansson; Mika Ito; Carolien M. S. Schophuizen; Sherin Mathew Thengumtharayil; Vanina D. Heuser; Jie Zhang; Miyuki Shimoji; Marie Vahter; Wee Han Ang; Paul J. Dyson Aya Shibata; Satoshi Shuto; Yoshihiro; Ito; Hiroshi Abe; Ralf Morgenstern. (2011). *Characterization of New Potential Anticancer Drugs Designed To Overcome Glutathione Transferase Mediated Resistance*. Acedido a 1 outubro, 2019 em <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/mp2000692>

[2] Nerino Allocati; Michele Masulli; Carmine Di Ilio; Luca Federici. (2018). *Glutathione transferases: substrates, inhibitors and pro-drugs in cancer and neurodegenerative diseases*. Acedido a 3 outubro, 2019 em <https://www.nature.com/articles/s41389-017-0025-3>

[3] Awasthi, S; Srivastava SK; Ahmad F; Ahmad H; Ansari GA; Division of Hematology and Oncology, University of Texas Medical Branch, Galveston. (1993) *Interactions of glutathione S-transferase-pi with ethacrynic acid and its glutathione conjugate*. Acedido a 15 outubro, 2019 em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8329448>

## Cumarinas no cancro da mama

Ana Carolina D. Rodrigues<sup>1</sup>, Ana Maria Espada<sup>2</sup>, Diana Gonçalves<sup>3</sup>,  
Maria Júlia Moreira<sup>4</sup>

<sup>1</sup>up201704222@ff.up.pt, <sup>2</sup>up201704325@ff.up.pt, <sup>3</sup>up201704024@ff.up.pt,

<sup>4</sup>up201704027@ff.up.pt

As cumarinas, lactonas do ácido *o*-hidroxi-cinâmico, devido à ampla variedade de atividades biológicas e ao facto de serem ubíquas na natureza, tornaram-se estruturas privilegiadas para o desenvolvimento de novos fármacos. Dependendo dos substituintes na estrutura química básica, as cumarinas apresentam diferentes aplicações terapêuticas, como anticoagulante, anti-inflamatória, antibacteriana e anticancerígena.<sup>[1]</sup>

Investigações biológicas das cumarinas, permitiram verificar que estas têm como alvo várias vias relacionadas com o cancro, como a inibição das cinases, a paragem do ciclo celular, a inibição da angiogénese e a inibição da telomerase.<sup>[1]</sup>

O cancro é uma das principais causas de morte a nível mundial e a resistência aos fármacos anticancerígenos é uma realidade. Apesar de todas as pesquisas desenvolvidas e de existirem vários fármacos na terapêutica, ainda não foi descoberta uma cura.<sup>[2]</sup>

O cancro da mama tem origem na glândula mamária e é o tumor maligno mais frequente nas mulheres. Estudos demonstraram que derivados das cumarinas podem ser usados no tratamento do cancro da mama, como o Irosustat, o primeiro inibidor da esterase sulfatase (STS) a entrar em ensaios clínicos de fase I para o cancro da mama pós-menopausa hormono-dependente.<sup>[3,4]</sup> O desenvolvimento de inibidores da STS é muito importante, uma vez que o cancro da mama depende da produção de estrona numa fase inicial do seu desenvolvimento e esta enzima apresenta maior atividade em células tumorais do que no tecido mamário normal.<sup>[3,4]</sup>

Estudos de relação estrutura atividade levaram à descoberta de diferentes substituições do núcleo da cumarina com o objetivo de ampliar a sua atividade e desenvolver um potente farmacóforo anticancerígeno. Concluiu-se também que a cumarina é o ponto de partida para o desenvolvimento de inibidores da STS.<sup>[1]</sup>

### Referências:

[1] Thakur, A.; Singla, R.; Jaitak, V. (2015) *Coumarins as anticancer agents: A review on synthetic strategies, mechanism of action and SAR studies*. European Journal of Medicinal Chemistry, 101, 476-495.

[2] Nasr, T.; Bondock, S.; Youns, M. (2014) *Anticancer activity of new coumarin substituted hydrazide hydrazone derivatives*. European Journal of Medicinal Chemistry, 76, 539-548.

[3] Musiliyu A. Musa, John S. Cooperwood, M. Omar F. Khan. (2008) *A Review of Coumarin Derivatives in Pharmacotherapy of Breast Cancer*. Current Medicinal Chemistry, 15 (26), 2264-2679.

[4] Purohit, A; Foster, P. (2012) *Steroid sulfatase inhibitors for estrogen- and androgen-dependent cancers*. Journal of Endocrinology, 212 (2), 99-110.



## A estratégia PROTAC no desenvolvimento de novos anticancerígenos

Ana Carolina Pereira<sup>1</sup>, Inês Afonso<sup>2</sup>, Marta Agostinho<sup>3</sup>, Vânia Maia<sup>4</sup>  
<sup>1</sup>up201706004@ff.up.pt, <sup>2</sup>up201704132@ff.up.pt, <sup>3</sup>up201709273@ff.up.pt,  
<sup>4</sup>up201706504@ff.up.pt

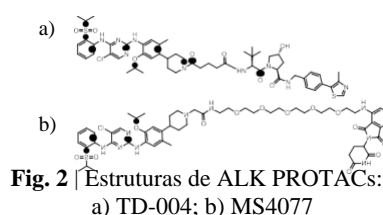
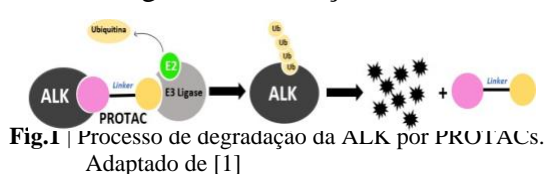
Nos últimos anos, desenvolver pequenas moléculas que permitam combater doenças como o cancro, tem-se mostrado um grande desafio. Deste modo, a procura de estratégias baseadas na degradação de proteínas-alvo tem vindo a crescer. [1]

Neste contexto, surgiu, em 2001<sup>[2]</sup>, uma tecnologia inovadora que recorre à utilização de “proteolysis targeting chimeras” (PROTACs) e que permite não só inibir a ação da proteína-alvo, como promover seletivamente a sua degradação.

Uma PROTAC é uma molécula heterobifuncional constituída por um ligando específico para a proteína-alvo, um outro para a E3 ubiquitina ligase e uma última molécula, o *linker*, que permite a ligação entre estes dois. Com a utilização desta nova molécula, a ubiquitinação da proteína-alvo é favorecida, ocorrendo a sua degradação via

proteassoma de forma mais eficiente (**Fig.1**). [1,3] Um dos alvos terapêuticos em estudo da PROTAC é a cinase do linfoma anaplásico (Anaplastic lymphoma kinase-ALK), cuja função fisiológica ainda não é completamente conhecida. Contudo, têm sido encontradas várias proteínas de fusão de ALK que são constitutivamente ativas, promovendo vias de sinalização envolvidas na proliferação e sobrevivência de células tumorais, como células do neuroblastoma e linfoma anaplásico de células grandes. [1,4]

Neste trabalho, serão abordadas duas ALK PROTACs distintas: a TD-004 (**Fig.2a**), que recruta a E3 ligase VHL [4] e que já foi testada *in vivo*, com atividade antitumoral e com sucesso, e a MS4077 (**Fig.2b**), com afinidade para a E3 ligase Cereblon [1]. Analisaremos alguns aspetos da MS4077 relacionados com a química medicinal, como algumas modificações moleculares e características do *linker*, e apresentaremos vantagens e desvantagens da utilização desta técnica.



[1] Kong, X.; Pan, P.; Sun, H.; Xia, H.; Wang, X.; Li, Y.; Hou, T. (2019) Drug Discovery Targeting Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) in Journal of Medicinal Chemistry, [Epub ahead of print].

[2] Sakamoto, K.M; Kim, K.B; Kumagai, A; Mercurio, F.; Crews, C.M; Deshaies, R.J. (2001) Protacs: chimeric molecules that target proteins to the Skp1-Cullin-F box complex for ubiquitination and degradation, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, [Epub].

[3] Watt, G.; Scott-Stevens, P.; Gaohua, L. (2019) Targeted protein degradation *in vivo* with Proteolysis Targeting Chimeras: Current status and future considerations, Drug Discovery Today: Technologies, Volume 31: 69-80.

[4] Kang, C.; Lee, D.; Lee, C.; Ha, J.; Park, C.; Hwang, J. (2018) Induced protein degradation of anaplastic lymphoma kinase (ALK) by proteolysis targeting chimera (PROTAC), Biochemical and Biophysical Research Communications, Volume 505(2):542-547.

## Entrectinib: a evolução dos inibidores de recetores tirosina cinase na terapêutica do cancro

AC7

Ana Catarina Duarte<sup>1</sup>, Ana Torres<sup>2</sup>, Rita Meireles<sup>3</sup>, Carolina Azevedo<sup>4</sup>, Sara Pereira<sup>5</sup>

<sup>1</sup>up201706591@ff.up.pt, <sup>2</sup>up201706122@ff.up.pt, <sup>3</sup>up201709497@ff.up.pt, <sup>4</sup>up201706127@ff.up.pt, <sup>5</sup>up201706641@ff.up.pt

O Entrectinib é um inibidor competitivo potente da adenosina trifosfato (ATP) da tirosina cinase (TRK) [1] que tem como alvo mutações nos genes *NTRK*, *ROS1* e *ALK* [2], apresentando biodisponibilidade oral [3]. Para além disso, apresenta uma penetração potente ao nível do sistema nervoso central [4].

Esta descoberta recentemente desenvolvida [4] foi realizada via *High Throughput Screening* (HTS) no programa de descoberta de fármacos Cinase do Linfoma Anaplásico (ALK) de Nerviano (Nerviano's ALK drug). Ao composto líder (com grupo indazol 3-amino-5-benzilo-substituído) foi adicionado apenas o grupo aminotetra- hidropiraniolo durante a otimização estrutural através de uma relação estrutura atividade, com o objetivo de alcançar o inibidor clínico Entrectinib. [3]

No sentido de comprovar a atividade anticancerígena deste fármaco, verificou-se a ocorrência de uma diminuição da proliferação celular e indução de apoptose em resposta, medido por Ki-67 e ativação da caspase-3, respetivamente. [1]

O Entrectinib apresenta tempo semi-vida de 20h após administração de 600mg de dose, sendo que a alimentação não produz um efeito na extensão da absorção [5]. Posteriormente, o mesmo é metabolizado principalmente pela CYP3A4, com uma menor contribuição da CYP2C9 e da CYP1C19. [3]

A aceitação no programa PRIME da *European Medicines Agency* (EMA), análoga à designação de terapia revolucionária da *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA, apoia ainda mais o amplo potencial do Entrectinib como um novo tratamento para pacientes com tumores *NTRK* positivos, independentemente da idade do paciente e do local do tumor. [3] As respostas apresentadas aquando da administração deste fármaco foram rápidas e duráveis, e o benefício clínico foi observado numa ampla gama de tumores sólidos, independentemente da histologia, incluindo o cancro do pulmão, cancro da mama, melanoma, tumor glioneuronal, cancro colorretal e carcinoma de células renais. [6]

### Referências:

- [1] L Pacenta, Holly; E Macy, Margaret (2018) *Entrectinib and other ALK/TRK inhibitors for the treatment of neuroblastoma*. Drug Design, Development and Therapy 12, 3549–3561
- [2] Liu, Dazhi; Offin, Michael; Harnicar, Stephen; Li T, Bob; Drilon, Alexander.(2018) Entrectinib: an orally available, selective tyrosine kinase inhibitor for the treatment of NTRK, ROS1, and ALK fusion-positive solid tumors. Ther Clin Risk Manag (14) 1247–1252
- [3] Menichincheri, Maria; Ardini, Elena; Magnaghi, Paola; Avanzi, Nilla; Banfi, Patrizia; Bossi, Roberto. (2016) Discovery of Entrectinib: A New 3-Aminoindazole As a Potent Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK), c-ros Oncogene 1 Kinase (ROS1), and Pan-Tropomyosin Receptor Kinases (Pan-TRKs) inhibitor. Journal of Medicinal Chemistry 59 (7), 3392–3408
- [4] Farago F, Anna; Le P, Long; Zheng, Zongli; Muzikansky, Alona;Drilon, Alexander. Durable Clinical Response to Entrectinib in NTRK1-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2015, 10(12): 1670–1674
- [5] <https://www.drugbank.ca/drugs/DB11986> - acedido em 25/10/2019
- [6] Drilon, Alexander; Salvatore, Siena; Patel, Manish; Ju Ahn, Myung; Duca, Matteo. (2017) Safety and Antitumor Activity of the Multi-Targeted Pan-TRK, ROS1, and ALK Inhibitor Entrectinib (RXDX-101): Combined Results from Two Phase 1 Trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1). Cancer Discov. 7 (4): 400–409

## Ibuprofeno: Uma nova utilidade como anticancerígeno?

Carolina Oliveira<sup>1</sup>, Mara Pereira<sup>2</sup>, Sarah Michelis<sup>3</sup>, Shianda Barbosa<sup>4</sup>  
<sup>1</sup>up201606559@ff.up.pt, <sup>2</sup>up201307170@ff.up.pt, <sup>3</sup>up201803563@ff.up.pt,  
<sup>4</sup>up201508915@ff.up.pt

O ibuprofeno é tradicionalmente classificado na terapêutica como sendo um anti-inflamatório não esteróide (AINE) de tripla ação: anti-inflamatório, analgésico e antipirético, que atua inibindo a atividade das enzimas ciclo-oxigenase (COX), diminuindo assim a produção de prostaglandinas (moléculas pró-inflamatórias). Porém, foi recentemente descoberta uma nova atividade biológica do ibuprofeno, mais especificamente no combate ao cancro. [1]

Um dos mecanismos de ação anticancerígena do ibuprofeno relaciona-se com a sua capacidade de impedir as células tumorais de produzirem variantes oncogénicas de certas proteínas, no processo de 'splicing alternativo' inibindo o crescimento destas células. Com isto, foi relatada uma redução de risco de morte por cancro do cólon, através do uso profilático dos AINEs, mais especificamente do ibuprofeno, reduzindo em 51% o risco de desenvolver este cancro (dose diária de 200mg). [1]

Outro mecanismo é através da inibição da COX 2, uma vez que quando um tecido está em condições inflamatórias crónicas pode estar relacionado com o processo de tumorigenese.[2]

O ibuprofeno é uma molécula quiral em que o enantiómero *S* (usado para tratar a inflamação) é ativo, e o *R* inativo, sendo este alvo de conversão quiral *in vivo* feita pela  $\alpha$ -metilacil-CoA racemase (AMACR). Esta proteína é também responsável pela inversão quiral de éster 2-metil CoA de ácidos gordos que, são essenciais para o metabolismo de células tumorais. Na presença de ibuprofeno, esta proteína catalisa a sua conversão quiral em vez de catalisar a conversão quiral dos ésteres dos ácidos gordos, resultando num efeito quimiopreventivo. [2]

Assim, este analgésico, ou os seus análogos (fig.1), pode ser utilizado no tratamento preventivo do cancro da próstata, contudo, são necessários mais testes e estudos sobre a sua toxicidade e efeitos secundários. [1,2]

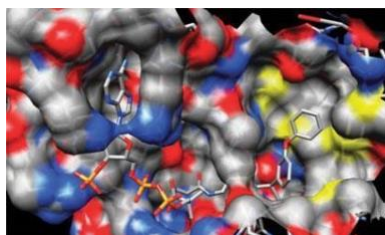


Figura 1 – Ligação do enantiómero R do fenoprofenol (análogo do ibuprofeno) á proteína AMACR, que o converte na forma ativo – enantiómero S.

### Referências:

[1] Jordan P., Gonçalves V., Matos P.(Junho de 2019). *A New Twist to Ibuprofen: Alternative Action in Alternative Splicing*. European Medical Journal, pp. 64-71.

[2] Timothy J. Woodman, Pauline J. Wood, Andrew S. Thompson, Thomas J. Hutchings, Georgina R. Steel, Ping Jiao, Michael D. Threadgill and Matthew D. Lloyd, (2011) Chiral inversion of 2-arylpropionyl-CoA esters by human  $\alpha$ -methylacil-CoA racemase 1A (P504S) - a potential mechanism for the anti-cancer effects of ibuprofen, Chemical Communications, ppt 47, 7332-7334.

## Contextualização do Labetalol e suas características

Isabel Couto<sup>1</sup>, Laura Lopes<sup>2</sup>, Leandro Santos<sup>3</sup>  
 iup201903501@ff.up.pt, iup201903502@ff.up.pt, iup201903503@ff.up.pt

O Labetalol é um bloqueador dos recetores alfa- e beta-adrenérgicos, sendo utilizado como anti-hipertensivo. Este pode se ligar ao receptor adrenérgico beta-1 no músculo liso vascular, o que leva à inibição da vasoconstrição nos vasos sanguíneos periféricos e à estimulação adrenérgica da função celular endotelial(2). É usado de forma isolada ou em conjunto com outros medicamentos no tratamento da pressão arterial elevada (hipertensão). É um betabloqueador, pois afeta a resposta aos impulsos nervosos em certas partes do organismo, como por exemplo o coração. Sendo assim, o coração vai bater mais lentamente, havendo a diminuição da pressão sanguínea. (1)

Os receptores beta-adrenérgicos mediam a ativação induzida por catecolamina da adenilato ciclase através da ação das proteínas G. Este receptor liga epinefrina e noradrenalina com afinidade aproximadamente igual. Medeia a ativação de Ras através da sinalização mediada por G (s) - alfa e cAMP .

É usado na forma de mistura racémica de 4 estereoisómeros, em que o dilevalol, o estereoisómero R,R, representa 25% da mistura. As fórmulas farmacêuticas existentes são comprimidos e injetável (intravenoso). (2)

Este fármaco é considerado um “pseudo-híbrido”, porque múltiplas formas isoméricas estão envolvidas na atividade biológica. O seu isómero R,R possui atividade β-bloqueadora e o isómero S,R é predominantemente α-bloqueador; os outros 50% dos isómeros isómero são inativos, podendo ser considerados como impurezas, que não são separadas pois consiste num processo dispendioso. (4)

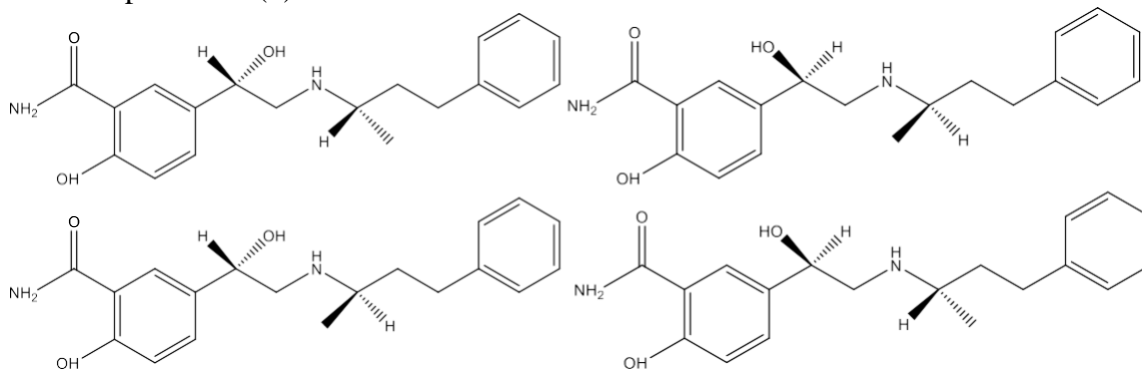


Figura 1: Os quatro estereoisómeros do labetalol. S,S, R,R, S,R e R,S, reactivamente

### Referências:

- [ 1 ] Índice toda a saúde (2017), acessido a 3 de outubro de 2019 em:  
<https://www.indice.eu/pt/medicamentos/DCI/labetalol/informacao-geral>
- [2] Pubchem, Labetalol (2019), acessido a 16 de outubro de 2019 em:  
[https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3869?fbclid=IwAR2w\\_d8WiwLZX1QS1AbXrggZyObgPtIKmo-5JzWSTFJfN4nk8wdTB6IYnMM#section=Pharmacology-and-Biochemistry](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3869?fbclid=IwAR2w_d8WiwLZX1QS1AbXrggZyObgPtIKmo-5JzWSTFJfN4nk8wdTB6IYnMM#section=Pharmacology-and-Biochemistry)
- [3] Drugbank (2019), acessido a 3 de outubro de 2019 em:  
<https://www.drugbank.ca/drugs/DB00598>
- [4] Lima, V. (1997) Os fármacos e a quiralidade: uma breve abordagem, acessido a 16 de outubro de 2019 em:  
<http://www.scielo.br/pdf/qn/v20n6/v20n6a15.pdf>

## Metildopa: o seu uso como anti-hipertensor na gravidez e amamentação

Ana da Conceição Silva<sup>1</sup>, Ana Rita Casimiro<sup>2</sup>, Dulce Martins Duarte<sup>3</sup>  
Inês Lascasas<sup>4</sup>

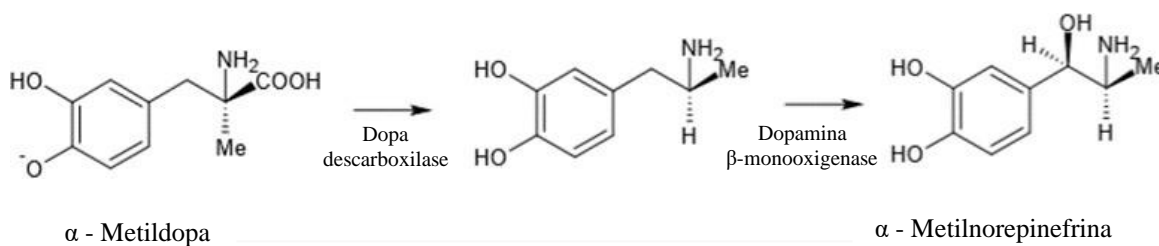
<sup>1</sup>up201703609@ff.up.pt, <sup>2</sup>up201706310@ff.up.pt, <sup>3</sup>up201706516@ff.up.pt,  
<sup>4</sup>up201706923@ff.up.pt

A hipertensão é uma das intercorrências clínicas mais frequentes na gravidez, acarretando riscos quer para a saúde da mãe quer para a saúde do bebé. Pode complicar a evolução normal da gravidez, condicionando a restrição de crescimento intrauterino, prematuridade ou mesmo a própria morte do feto. Um dos fármacos utilizados para o tratamento desta condição é a metildopa<sup>[1]</sup>.

A metildopa é um agente anti-hipertensivo de ação central que foi descoberta inicialmente como um análogo da Levodopa<sup>[2]</sup>, e pode ser sintetizada a partir do (3,4- dimetoxifenil) acetona. Trata-se de um pró-fármaco, em que a sua ação anti- hipertensora se rege pelo seu metabolito ativo ( $\alpha$ - metilnorepinefrina) (**Fig. 1**) sendo um agonista alfa-adrenérgico seletivo para alfa 2. Apresenta um efeito gradual, entre seis e as oito horas, com diminuição do tónus simpático, e consequentemente reduz a resistência vascular sistémica, associada a uma pequena diminuição do débito cardíaco. Este fármaco é absorvido parcialmente no intestino, originando vários metabolitos e é eliminado via renal.

Apesar de ser usado no tratamento de estados de hipertensão avançados na gravidez, apresenta alguns efeitos secundários sérios.

Em Portugal, este fármaco está presente como substância ativa em medicamentos como o Aldomet<sup>®</sup> e Aldomet Forte<sup>®</sup>.



**Fig. 1** – Metabolismo da Metildopa<sup>[3]</sup>

### Referências:

- [1] *PubChem*. Acedido a 4 de Outubro de 2019 <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/methyldopa>
- [2] Sjoerdsma, A. (1982) *Methyldopa*. Br. J. Clin. Pharmac. 13, 45-49
- [3] Patrick, G.L. (2013) *An Introduction to Medicinal Chemistry*. Oxford University Press, Oxford.

## Azilsartan medoxomilo, um novo e promissor fármaco da família dos *sartans* no tratamento da hipertensão arterial

Ana Laranjeira<sup>1</sup>, Bruno Sousa<sup>2</sup>, Diana Mendes<sup>3</sup>, José Rocha<sup>4</sup>  
<sup>1</sup>up201602884@ff.up.pt, <sup>2</sup>up201605844@ff.up.pt, <sup>3</sup>up201705807@ff.up.pt,  
<sup>4</sup>up201705606@ff.up.pt

A hipertensão arterial é o fator de risco cardiovascular mais frequente e está associada a várias doenças cardiovasculares de maneira que o seu tratamento é essencial na prevenção destas doenças. O tratamento da hipertensão pode passar apenas por uma alteração de comportamentos; no entanto, noutras situações, a terapêutica anti-hipertensora requer uma abordagem farmacológica.

Um dos fármacos anti-hipertensores mais recentes (aprovado em 2011, FDA) e promissores é o azilsartan medoxomilo (**Fig. 1**), um pró-fármaco administrado por via oral que atua como bloqueador dos recetores da angiotensina II e que constitui uma opção terapêutica segura e eficaz para qualquer estágio de hipertensão. É hidrolisado a nível dos intestinos ao componente ativo azilsartan com uma biodisponibilidade de 60% sendo posteriormente degradado pelo citocromo p450 a um metabolito inativo predominantemente excretado pelos rins. [1,2]

O azilsartan medoxomilo foi descoberto com o intuito de encontrar uma nova classe de antagonistas dos recetores da angiotensina II por modificação molecular do anel tetrazólico do candesartan; esta modificação molecular garantiu uma menor acidez e maior lipofilia do azilsartan medoxomilo, características essenciais à sua atividade. A sua síntese é feita por reação do azilsartan, com cloreto de medoxomilo ou álcool medoxomílico [3]

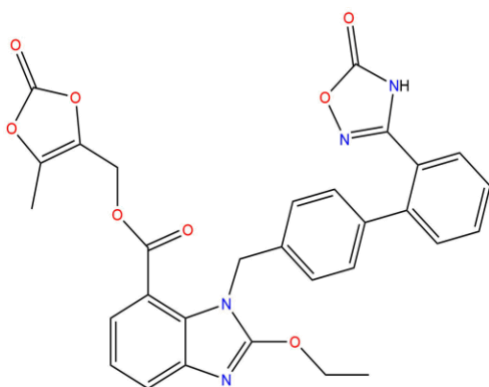


Fig.1 – Estrutura azilsartan medoxomilo

Comparativamente a outros fármacos anti-hipertensores (especialmente, fármacos da família dos sartans), o azilsartan medoxomilo revela ser superior em termos de eficácia e de tolerância, além da possibilidade de ser usado isoladamente (monoterapia) ou em associação com outros fármacos anti hipertensores; a menor dissociação do azilsartan no recetor da angiotensina II poderá explicar uma eventual maior eficácia marginal em relação a outros fármacos já adotados na terapêutica. [4]

### Referências:

- [1] Hjerimitslev, M. ; Grimm, DG. ; Wehland, M. ; Simonsen, U. ; Krüger, M. (2017). *Azilsartan Medoxomil, um antagonista dos receptores da angiotensina II para o tratamento da hipertensão*. Acedido em 4 outubro, 2019 em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28444983>
- [2] Perry, CM. (2012). *Azilsartan medoxomil: uma revisão do seu uso na hipertensão*. Acedido em 4 outubro, 2019 em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22877322>
- [3] Stanislav, R. ; Josef Č. ; StachZuzana G. (2012). *Improved Process for Azilsartan Medoxomil: A New Angiotensin Receptor Blocker*. Acedido em 16 outubro, 2019 em <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/op3002867>
- [4] European Medicines Agency. (2013). *Edarbi*. Acedido a 4 outubro, 2019 em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/edarbi-epar-summary-public\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/edarbi-epar-summary-public_pt.pdf)

## Ação hipotensora do minoxidil no tratamento de formas mais graves e resistentes à hipertensão

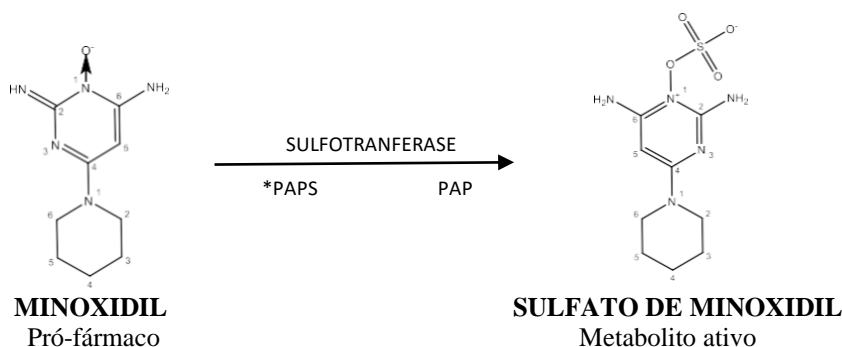
Rita Silva<sup>1</sup>, Ana Quinta<sup>2</sup>, Rafael Gomes<sup>3</sup>, Bruno Alves<sup>4</sup>, André Seixas<sup>5</sup>

<sup>1</sup> up201704663@ff.up.pt, <sup>2</sup> up201703603@ff.up.pt, <sup>3</sup> up201803642@ff.up.pt,

<sup>4</sup> up201706335@ff.up.pt, <sup>5</sup> up201706216@ff.up.pt

Os vasodilatadores foram algumas das primeiras classes de medicamentos utilizados no tratamento da hipertensão no século passado. A descoberta da ação hipotensora do minoxidil, em 1965, representou um avanço significativo no tratamento da hipertensão, visto que demonstrou ser eficaz para pacientes com as formas graves e resistentes de hipertensão [1]. Este fármaco é sintetizado a partir do 2-etil-cianoacetato, formando um intermediário linear, o (E)-1-(2-ciano-1-(piperidino-1-yl)etilideno)-3-hidroxi guanidina. O minoxidil não é ativo in vitro, mas deve ser metabolizado à molécula ativa, o sulfato de minoxidil. A formação desse metabolito ativo possibilita o relaxamento da musculatura lisa ao abrir os canais de K<sup>+</sup> no músculo liso e, portanto, causar a hiperpolarização das células da musculatura lisa. Os seus efeitos adversos são divididos em três categorias: retenção de líquido e de sal, efeitos cardiovasculares e hipertricose [2]. O minoxidil tópico é comercializado sem prescrição médica para o tratamento da calvície de padrão masculino e o minoxidil sistémico é reservado para o tratamento da hipertensão grave que responde precariamente a outras medicações anti-hipertensivas, sobretudo em pacientes do sexo masculino com insuficiência renal. Dada a utilização do minoxidil na terapêutica é prudente conhecer seu mecanismo de ação, efeitos e usos terapêuticos [3].

### Pró-Fármaco<sup>[4]</sup>:



### Referências:

- [1] Laurence L. Brunton, Bruce A. Chabner, B. C. K. (2011) *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*.
- [2] McComb, M. N., Chao, J. Y. & Ng, T. M. H. Direct Vasodilators and Sympatholytic Agents. **21**, 3–19 (2016).
- [3] VM., C. Minoxidil. A review of its pharmacological properties and therapeutic use. (1981).
- [4] Robert J. Anderson a, Patrick E. Kudlacek a, Dahn L. Clemens b (1998). *Sulfation of minoxidil by multiple human cytosolic sulfotransferases*.

## A dupla eficácia da nifedipina na hipertensão arterial

Ana Luísa Figueiredo<sup>1</sup>, Inês Vieira<sup>2</sup>, Leandra Leal<sup>3</sup>, Luísa Sá<sup>4</sup>, Patrícia Silva<sup>5</sup>  
<sup>1</sup>up201705390@ff.up.pt, <sup>2</sup>up201704315@ff.up.pt, <sup>3</sup>up201704649@ff.up.pt,  
<sup>4</sup>up201707432@ff.up.pt, <sup>5</sup>up201703650@ff.up.pt

A hipertensão arterial (HTA) é uma doença crónica caracterizada pelo aumento da força de circulação de sangue nos vasos sanguíneos, ou seja, pela elevação dos valores de pressão arterial. Indivíduos com HTA são, também, mais propensos a desenvolver outras doenças como insuficiência cardíaca e renal, acidentes vasculares cerebrais (AVC) e perda gradual da visão.

Assim, surge a nifedipina, um fármaco, frequentemente, utilizado no tratamento desta patologia (Fig. 1), que foi descoberto em 1960 por *screening* de atividade dilatadora coronária. Atua no bloqueio dos canais de cálcio (BCCs) e, simultaneamente, possui efeito espasmolítico na parede das artérias coronárias. Provoca vasodilatação periférica melhorando o fluxo sanguíneo. [1]

A nifedipina por ser obtida através da reação multicomponente de *Hantzsch* sob radiação micro-ondas por dois passos reacionais pela reação entre o 2-nitrobenzaldeído, um excesso de acetoacetato de metilo e amónia em metanol. [2] Este fármaco é quase completamente absorvido pelo trato gastrointestinal, sendo a biodisponibilidade cerca de 56% a 77% devido ao metabolismo pré-sistémico. É eliminado do organismo pelo metabolismo hepático na forma de dois principais metabolitos ácidos.

Quanto à relação estrutura-atividade, o anel B pode ser *orto*- ou *para*-substituído, tendo isto consequências na sua atividade. A nifedipina com o grupo nitro em *orto* é uma das 1,4-dihidropiridinas mais ativas. [3]

Como já mencionado anteriormente, a HTA tem um grande impacto na função renal, podendo levar mesmo à insuficiência renal terminal de forma irreversível. Uma particularidade da nifedipina é o seu efeito renoprotetor o que torna este fármaco interessante tendo em conta o efeito que esta doença produz no rim, um dos principais órgãos-alvo. Algumas dessas consequências incluem a redução do fluxo sanguíneo renal e lesões isquémicas na estrutura glomerular e no túbulo intersticial. [4]

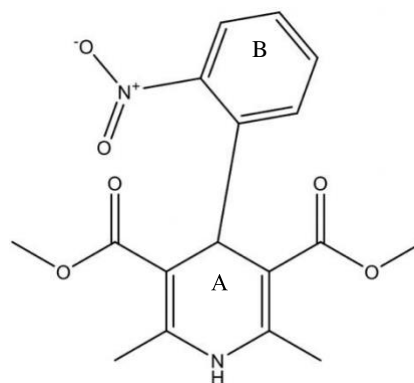


Fig. 1: Estrutura da nifedipina

### Referências:

[1] Ribeiro, W.; Muscará, M.N. (2001) *Características farmacocinéticas de antagonistas de cálcio, inibidores da ECA e antagonistas de angiotensina II em humanos*. Revista Brasileira da Hipertensão, 8 (1), 114-24.

[2] da Costa Cabrera, D. et al. (2019). *Synthesis and antioxidant activity of new lipophilic dihydropyridines* Bioorganic Chemistry, 84, 1-16.

[3] Costa, M.C.A. et al. (1997). *A comparative study of principal component and linear multiple regression analysis in SAR and QSAR applied to 1,4-dihydropyridine calcium channel antagonists (nifedipine analogues)*. Journal of Molecular Structure (Theochem), 394, 291-300.

[4] Praxedes, J.N.; Caetano, E.R.P. (1998) *Efeito renoprotetor das drogas anti-hipertensivas*. HiperAtivo, 5 (4), 267-273.



## Perindopril

AH6

Ana Margarida Sousa <sup>1</sup>, Eva Pereira <sup>2</sup>, Joana Gomes <sup>3</sup>, Mariana Ramos <sup>4</sup>  
<sup>1</sup>up201703286@ff.up.pt, <sup>2</sup>up201707316@ff.up.pt, <sup>3</sup>up20170704014@ff.up.pt,  
<sup>4</sup>up201707328@ff.up.pt

A Hipertensão Arterial (HTA) é uma doença que afeta cerca de 30% dos portugueses. Ocorre quando a pressão arterial se encontra elevada de forma crónica, sendo a pressão arterial a força com que o sangue circula pelo interior das artérias do corpo. Assim sendo, a hipertensão é diagnosticada quando um indivíduo apresenta um dos valores de pressão arterial (sistólica ou diastólica ou ambos),

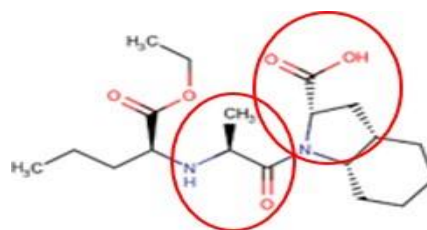


Fig. 1 Farmacóforo da classe

iguais ou superiores a 140/90mmHg, sendo que, os valores normais são valores abaixo de 130/85mmHg. [1]

Para o tratamento da HTA são utilizados os fármacos anti-hipertensores, de entre os quais o Perindopril. Este fármaco é usado no tratamento da hipertensão lenta a moderada, na falência cardíaca congestiva leve a moderada, para reduzir o risco cardiovascular em indivíduos com hipertensão ou pós enfarte do miocárdio e para estabilizar a doença coronária. Trata-se de um fármaco da classe dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina (anti-hipertensores de 1ª classe). A angiotensina é uma hormona peptídica que intervém na regulação da vasoconstrição ou vasodilatação dos vasos sanguíneos e na produção de aldosterona, que aumenta a retenção de eletrólitos e água, controlando assim os valores de pressão arterial. [2]

Após a administração oral, a absorção do Perindopril é rápida e a concentração plasmática máxima atinge-se numa hora. O Perindopril é um pró-fármaco que, após metabolização no fígado, transforma-se em perindoprilato, o metabolito ativo. O perindoprilato reduz a pressão sanguínea, antagonizando o efeito do RAAS (Sistema Renina - angiotensina - aldosterona), um mecanismo homeostático para regular a hemodinâmica, a água e o equilíbrio eletrolítico. Além do perindoprilato, o Perindopril dá origem a mais cinco metabolitos, mas todos inativos.[3] Apresenta uma elevada toxicidade hepática, relacionada com o aumento da enzima aminotransferase, estando por esta razão associado ao aparecimento de icterícia e doenças hepáticas.[4] Na Figura 1 encontra-se destacado o seu farmacóforo, sendo importante salientar que o Perindopril trata-se de um “me too drug” do Captopril, tendo mostrado melhor desempenho na sua biodisponibilidade assim como no seu tempo de semi-vida.[2]

Referências:

- [1] Sociedade Portuguesa de Hipertensão. (2019). *Conheça melhor a Hipertensão Arterial*. Acedido a 2 de outubro, 2019 em [https://www.sphta.org.pt/pt/base8\\_detail/24/89](https://www.sphta.org.pt/pt/base8_detail/24/89)
- [2] Todd, P.A. & Fitton, A. (1991) *Perindopril*. *Drugs*, 42 (1), 90–114.
- [3] Agência Europeia do Medicamento. (2003). *Coversyl (Anexo III)*. Acedido em 2 de outubro, 2019 em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/covercyl-article-30-referral-annex-ii-iii\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/covercyl-article-30-referral-annex-ii-iii_en.pdf)
- [4] U.S National Library of Medicine. *PubChem Database*. Acedido a 2 de outubro, 2019 em <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Perindopril?fbclid=IwAR36RAVePUEKARYNaGEnvdpW3Wh-PYTLBaY80K1BoZr2M-3KG4yNI52JfUg>

## Hidroclorotiazida e o seu papel como antihipertensor

Beatriz Lopes<sup>1</sup>, Giuseppe Taglialegami<sup>2</sup>, Hermínia Lima<sup>3</sup>, Inês Batista<sup>4</sup>,  
Mónica Cabral<sup>5</sup>

<sup>1</sup>up201903500@ff.up.pt, <sup>2</sup>up201902514@ff.up.pt, <sup>3</sup>up201810615@ff.up.pt,  
<sup>4</sup>up201706087@ff.up.pt, <sup>5</sup>up201903504@ff.up.pt

A Hidroclorotiazida (6-cloro-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-1λ<sup>6</sup>,2,4-benzotiodiazida-7-sulfonamida) <sup>[1]</sup> é um fármaco pertencente ao grupo das tiazidas e têm sido um dos fármacos mais utilizados no tratamento da hipertensão arterial nas últimas décadas. São geralmente de baixo custo e bem toleráveis, sendo todas eficazes por via oral e bem absorvidas no trato gastrointestinal. As substâncias tiazídicas têm uma ação diurética, isto é, aumentam a eliminação de líquidos do organismo através da urina <sup>[2,3]</sup>. Este fármaco tem como principal local de ação a porção inicial do túbulo contornado distal, inibindo a ativação do cotransporte de Na<sup>+</sup>/Cl<sup>-</sup> (Solute Carrier Family 12 Member 3 (SLC12A3) <sup>[4]</sup>, ligando-se ao local de fixação do Cl<sup>-</sup> que nele existe. Assim, diminui a reabsorção de sais e água associada e aumenta a excreção dos iões Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> e Mg<sup>2+</sup> <sup>[3]</sup>. Este fármaco pode ser obtido por síntese pela reação entre o *p*-formaldeído com 5-cloro- 2,4-dissulfamoilânilina (em meio não aquoso). No que se refere à relação estrutura- atividade, alguns grupos parecem ser essenciais para atividade diurética: a substituição no C6 por Cl, Br, ou CF<sub>3</sub> aparenta estabelecer efeito estérico e/ou forças de van der Waals; em C7 o melhor substituinte é o grupo sulfamoil pela contribuição da carga formal. Relativamente à clorotiazida, a hidroclorotiazida é 10 a 20 vezes mais ativa devido à hidrogenação da ligação dupla C3-C4 <sup>[5]</sup>. Portanto o farmacóforo tem 4 locais possíveis de substituição (Fig. 1).

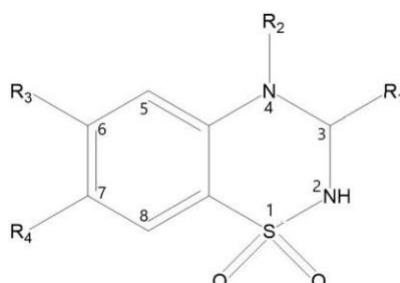


Figura 1: Farmacóforo da Hidroclorotiazida

### Referências:

- [1] Drugbank. (2019). *Hydrochlorothiazide*. Acedido a 11 de Novembro, 2019 em <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00999>
- [2] Batlouni, M. (2009) *Diuréticos*. Revista Brasileira de Hipertensão, 16 (4), 211-214
- [3] Mota, R. (2012) *Diuréticos: revisão farmacológica e avaliação do consumo em Portugal*. (Dissertação de mestrado, Universidade Fernando Pessoa, Porto) Consultada em [https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/3558/3/T\\_RenataMota.pdf?fbclid=IwAR0TjTcUQ7a2I7s\\_tGY1KRMRysi9\\_eV-qC8Ddje8YK8gASjjiR2WcHA8Bjl](https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/3558/3/T_RenataMota.pdf?fbclid=IwAR0TjTcUQ7a2I7s_tGY1KRMRysi9_eV-qC8Ddje8YK8gASjjiR2WcHA8Bjl)
- [4] Blowey, D. (2016) *Diuretics in the treatment of hypertension*. Pediatric Nephrology 31 (12), 2223–2233
- [5] Szasz, G.; Budvari-Barany, Z. (1991) *Pharmaceutical Chemistry of Antihypertensive Agents, Volume 1* CRC Press, Florida

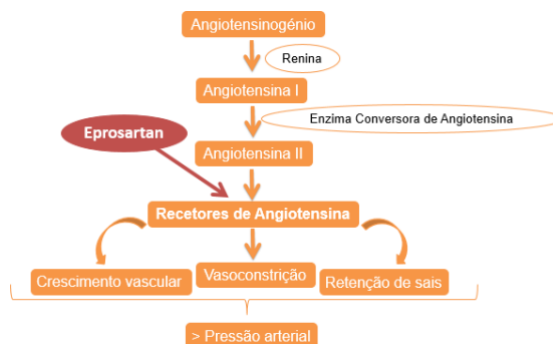
## Eprosartan: farmacologia, química e propriedades

Cláudia Azevedo<sup>1</sup>, Francesco Napolitano<sup>2</sup>, Joana Correia<sup>3</sup>, Tiago Rodrigues<sup>4</sup>

<sup>1</sup> up201608550@ff.up.pt, <sup>2</sup> up201903380@ff.up.pt, <sup>3</sup> up201803658@ff.up.pt, <sup>4</sup> up201704629@ff.up.pt

Eprosartan é um Bloqueador dos Recetores da Angiotensina II (BRA) relativamente novo. É antagonista competitivo e reversível do recetor da angiotensina II, e é quimicamente distinto, tendo sido descoberto em 1992 e sendo usado no tratamento da hipertensão, isoladamente ou em combinação com outros agentes com propriedades anti-hipertensivas (**Fig. 1** – Esquema do sistema renina-angiotensina). A maioria dos Bloqueadores dos Recetores da Angiotensina II tem o mesmo farmacóforo, constituído por um anel imidazol, um grupo bifeníl-metilo e um grupo tetrazol. No entanto, o fármaco não apresenta o grupo bifeníl-metilo. Este grupo é substituído por um grupo carboxi-benzilo. Isso faz com que o Eprosartan apresente maior afinidade para o recetor. Porém, em termos de atividade fisiológica não apresenta alteração significativa. <sup>[1]</sup> A angiotensina II é um peptídeo que faz parte do Sistema Renina-Angiotensina- Aldosterona (SRAA), e é uma substância produzida no organismo que causa vasoconstrição. <sup>[2]</sup> Este facto dificulta a passagem do sangue pelos vasos sanguíneos e aumenta a pressão arterial. O fármaco realiza duas ações no Sistema Renina- Angiotensina-Aldosterona: bloqueia a ligação da angiotensina II ao recetor da angiotensina (AT1), relaxando o músculo liso vascular e ocorrendo vasodilatação, diminuindo assim a pressão arterial; além disso, o Eprosartan inibe a produção simpática de noradrenalina, reduzindo ainda mais a pressão sanguínea. Eprosartan tem baixo potencial para interagir com outros fármacos que envolvem o sistema de enzimas do citocromo P450 (CYP), por não ser metabolizado pelo mesmo.

**Fig. 1** – Esquema do sistema renina-angiotensina. <sup>[3]</sup>



### Referências:

[1] *Descoberta e desenvolvimento de bloqueadores do receptor da angiotensina - Discovery and development of angiotensin receptor blockers*. Acedido a 16 Outubro, 2019 em [https://pt.qwertyu.wiki/wiki/Discovery\\_and\\_development\\_of\\_angiotensin\\_receptor\\_blockers](https://pt.qwertyu.wiki/wiki/Discovery_and_development_of_angiotensin_receptor_blockers)

[2] *Eprosartan*. Acedido a 4 Outubro, 2019 em <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Eprosartan>

[3] P. J Blankestijn and H Rupp (2008) *Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry*, 6(4): 253–257. Acedido a 16 Outubro, 2019 em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2748700/>

## O farmacóforo das heparinas e a descoberta do Fondaparinux

Ana Sofia Araújo<sup>1</sup>, Diana Rebelo<sup>2</sup>, Inês Augusto<sup>3</sup>, Inês Santos<sup>4</sup>  
<sup>1</sup>up201703589@ff.up.pt, <sup>2</sup>up201706084@ff.up.pt, <sup>3</sup>up201705502@ff.up.pt  
<sup>4</sup>up201704171@ff.up.pt

As heparinas foram, durante muito tempo, os principais fármacos utilizados na terapêutica anticoagulante. Para atenuar as suas limitações surgiu o Fondaparinux, que, juntamente com a heparina não fracionada (HNF) e as heparinas de baixo peso molecular (HBPM), tem sido utilizado na terapêutica de curta duração, profilática ou até de emergência.<sup>1</sup>

A HNF é de origem natural, constituída por cadeias de polissacarídeos provenientes do tecido da mucosa de bovinos e suínos. Devido à presença de elevado número de cargas negativas, interage com várias proteínas fisiológicas, o que obriga a uma monitorização da coagulação regular. A obtenção de HBPM por semi-síntese permitiu uma redução do peso molecular, o que lhes confere uma maior biodisponibilidade e tempo de semi-vida devido a uma menor ligação às proteínas plasmáticas.<sup>1</sup>

Em 2001, foi introduzido no mercado o Fondaparinux, um polissacarídeo de apenas 5 resíduos obtido por síntese química em mais de 50 etapas, a partir de hidratos de carbono que ocorrem naturalmente. A simplificação máxima das heparinas apresenta menor afinidade às proteínas plasmáticas, o que lhe confere uma maior biodisponibilidade e tempo de semi-vida,<sup>1</sup> sendo a sua toma feita apenas 1 vez por dia, o que relativamente às heparinas referidas anteriormente, se torna vantajoso. Para além disso, não é necessário monitorizar a coagulação regularmente.<sup>2</sup>

Relativamente, ao mecanismo de ação, o Fondaparinux ao ligar-se à antitrombina III (ATIII), leva à neutralização seletiva do fator Xa, constituindo o farmacóforo da inibição do fator Xa via ATIII.<sup>2</sup>

Apesar da alternativa proposta pelo Fondaparinux, este é um fármaco caro apenas utilizado em casos de HIT (*heparin-induced thrombocytopenia*).<sup>4</sup> Desta forma, a procura por uma heparina com biodisponibilidade oral contínua,<sup>3</sup> enquanto, paralelamente, se aposta na descoberta de pequenas moléculas polissulfatadas que desempenhem funções semelhantes à das heparinas.<sup>4</sup>

### Referências:

- [1] Correia-da-Silva, M., Sousa, E., Marques, F., Pinto, M. M. M (2013) *Estado da arte na terapêutica anticoagulante: Novas abordagens*. Acta Farmacêutica Portuguesa, volume 2, nº2, 67-78.
- [2] Maurice Petitou e Constant A. A. van Boeckel (2004), A Synthetic Antithrombin III Binding Pentasaccharide Is Now a Drug! What Comes Next? : *Angewandte Chemie*, 43, 3118-3133
- [3] Ana Rita Neves, Marta Correia-da-Silva, Emília Sousa e Madalena Pinto (2016), Strategies to Overcome Heparins' Low Oral Bioavailability : *Pharmaceuticals*, 9, 37, 1-5.
- [4] Marta Correia-da-Silva, Emília Sousa, Bárbara Duarte, Franklim Marques, Félix Carvalho, Luís M. Cunha-Ribeiro, e Madalena M. M. Pinto (2011), Flavonoids with an Oligopolysulfated Moiety: A New Class of Anticoagulant Agents: *Journal of medicinal chemistry*. 95-97.

## Ciclização dos antagonistas do P2Y<sub>12</sub>: uma forma de resistir às esterases?

Filipa Pinto<sup>1</sup>, Mariana Barbosa<sup>2</sup>, Sandra Gonçalves<sup>3</sup>, Sandra Oliveira<sup>4</sup>

<sup>1</sup>up201605834@ff.up.pt, <sup>2</sup>up201706588@ff.up.pt, <sup>3</sup>up201707247@ff.up.pt, <sup>4</sup>up201704330@ff.up.pt

A terapêutica antiagregante plaquetária inibe a agregação das plaquetas. Esta surgiu da necessidade de combater a aterosclerose na população mais envelhecida, sendo essencial descobrir antiagregantes para combater este problema. Assim, em 1991 foram descobertas as tienopiridinas, que devem a sua ação à antagonização dos recetores P2Y<sub>12</sub> do ADP.<sup>[1]</sup> O recetor do P2Y<sub>12</sub> tem um papel fundamental na amplificação da ativação de plaquetas, agregação e formação trombos estáveis.<sup>[2]</sup>

O sucesso da terapêutica do Clopidogrel, que é uma tienopiridina e um pró- fármaco, requer conversão metabólica pelo citocromo P450 (CYP450), para gerar um metabolito ativo. Este liga-se irreversivelmente ao recetor P2Y<sub>12</sub> de forma antagonista, resultando numa lenta ação farmacológica. Estas desvantagens levaram ao desenvolvimento de fármacos que se ligam reversivelmente ao P2Y<sub>12</sub>, levando a uma rápida recuperação das funções plaquetárias, que são mais potentes e confiáveis: as não Tienopiridinas, como o ticagrelor e o cangrelor. No entanto, o Cangrelor tem de ser administrado por via intravenosa.<sup>[1][2]</sup>

Como o Cangrelor possuía muitos efeitos adversos, prosseguiu-se com a pesquisa de novos fármacos para ultrapassar as desvantagens até agora encontradas. Foi então que AstraZeneca apresentou um fármaco de administração oral, o AZD1283 um ligando reversível antagonista do P2Y<sub>12</sub>. Contudo, a investigação deste composto terminou na fase I dos estudos, devido à pobre absorção e baixa estabilidade metabólica do éster. Posto isto, observou-se que a ciclização do grupo éster para o orto-metilo iria gerar novos análogos de AZD1283, que retêm a atividade do P2Y<sub>12</sub>, enquanto aumentam a estabilidade metabólica.<sup>[2]</sup>

Foram desenhadas e sintetizadas várias piridinas bicíclicas análogas do AZD1283, sendo que tinha melhor estabilidade metabólica é o produto obtido pela seguinte reação:

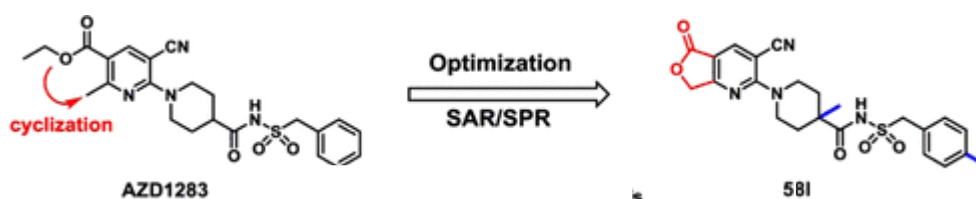


Fig.1- Síntese do análogo metabolicamente mais estável do AZD1283<sup>[2]</sup>

### Referências:

[1] Angiologia e Cirurgia Vascular. (2016). *A terapêutica antitrombótica: atual e em desenvolvimento*. Acedido a 4 de outubro, 2019 em: [http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1646-706X2016000300003&fbclid=IwAR1mQSQVA7o1Nd-U5xapr4iZ3Qab2heYvZnzMqDwOFtsuwcQ5R5CHVYVRiY](http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1646-706X2016000300003&fbclid=IwAR1mQSQVA7o1Nd-U5xapr4iZ3Qab2heYvZnzMqDwOFtsuwcQ5R5CHVYVRiY)

[2] J.MED.CHEM. (2019) *Optimization of P2Y<sub>12</sub> Antagonist Ethyl 6-(4-((Benzylsulfonyl)carbamoyl)piperidin-1-yl)-5-cyano-2-methylnicotinate (AZD1283) Led to the Discovery of an Oral Antiplatelet Agent with Improved Druglike Properties*, 62(6), 3088-3106

## **$\beta$ -Sitosterol: a alternativa natural no tratamento e prevenção de trombose**

**Horácio Castro<sup>1</sup>, Tiago Moreira<sup>2</sup>, Tiago Teixeira<sup>3</sup>**  
**1up201706133@ff.up.pt, 2up201705233@ff.up.pt, 3up201709428@ff.up.pt**

Atualmente, uma em cada quatro pessoas no mundo morre ou sofre de distúrbios cardiovasculares devido a condições causadas por trombose, sendo de destacar o ataque cardíaco, enfarto do miocárdio e as tromboembolias venosas. Desta forma, a trombose, é uma das principais causas de morte e incapacidade globais.

Desta forma, durante as últimas duas décadas, o desenvolvimento de novas drogas orais antitrombóticas tem-se movido num sentido de atingir seletividade e especificidade, tal como a seletividade para a trombina, para o fator Xa, ou inibidores do fator XIa, com a esperança de melhorar a segurança sobre os já utilizados e aprovados anticoagulantes.

A procura de agentes anticoagulantes de fontes naturais, que seriam seguros e facilmente absorvidos, torna-se, então, uma área de interesse científico com abordagens de pesquisa interdisciplinar.

O  $\beta$ -Sitosterol (BSS), um fitoesterol, que embora não houvesse evidência direta das suas propriedades antitrombótica, foi alvo de estudos *in vitro*, *in silico* e *in vivo*, visto que, demonstrava propriedades biológicas promissoras incluindo a capacidade de uma diminuição significativa da absorção de colesterol no intestino<sup>1</sup>, propriedades de imunomodulação e também, atividade anticancerígena contra vários tipos de cancro, incluindo o cancro da mama, dos pulmões e leucemia<sup>2</sup>,

Os resultados sugeriram que o BSS, que pode ser encontrado em frutas, legumes e sementes, numa primeira estância exibiu a sua atividade anticoagulante e atividade antiagregante plaquetário, *in vitro*; numa segunda estância, estas propriedades foram relacionadas por um mecanismo de inibição não competitiva da trombina, por parte do BSS, *in silico* - através de ferramentas de docking. Para além disso, o BSS demonstrou o seu efeito antitrombótico em trombose induzida na cauda de ratos modelo, ou seja, demonstrou o seu efeito antitrombótico *in vivo*. Tendo isto, podemos afirmar que o BSS apresenta a possibilidade de ser introduzido na terapêutica para ser usado no tratamento e/ou prevenção de trombose e distúrbios associados.<sup>3</sup>

### Referências:

- [1] Heinemann, T., Kullak-Ublick, G.A., Pietruck, B. et al. *Eur J Clin Pharmacol* (1991) 40(Suppl 1): S59. <https://doi.org/10.1007/BF03216292> Acedido a 12 novembro, 2019
- [2] Muhammad Shahdaat Bin Sayeed & Syeda Sadia Ameen (2015) Beta-Sitosterol: A Promising but Orphan Nutraceutical to Fight Against Cancer, *Nutrition and Cancer*, 67:8, 1216-1222, DOI: [10.1080/01635581.2015.1087042](https://doi.org/10.1080/01635581.2015.1087042) Acedido a 12 novembro, 2019
- [3] Debananda Gogoi, Anirban Pal, Pronobesh Chattopadhyay, Subrata Paul, Ramesh C. Deka, and Ashis K. Mukherjee *Journal of Natural Products* **2018** 81 (11), 2521-2530 <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.8b00574> Acedido a 14 outubro, 2019

## PAR4 – Novo alvo para agentes antitrombóticos?

Rafael Santos<sup>1</sup>, Kristjan Lozar<sup>2</sup>, Costanza Failla<sup>3</sup>, Eduardo Loureiro<sup>4</sup>  
<sup>1</sup>up201703704@ff.up.pt, <sup>2</sup>up201902027@ff.up.pt, <sup>3</sup>up201903292@ff.up.pt,  
<sup>4</sup>up201703289@ff.up.pt

**Protease-activated receptors (PAR)** pertencem a uma família de recetores integrantes da membrana das plaquetas, e que são ativados por clivagem de parte do seu domínio extracelular (sequência N-terminal) por uma protease, a **trombina**. Esta clivagem vai expor uma nova sequência N-terminal que vai funcionar como um ligando amarrado que se vai ligar intramolecularmente para ativar o recetor – efeito agonista, causador da resposta fisiológica da formação do coágulo. [2]

É de destacar dois dos recetores PAR, **PAR1** e **PAR4**, os quais foi possível evidenciar como mais relevantes para da formação do coágulo. [2] O **PAR1** é necessário para a ativação plaquetária em concentrações baixas, mas não altas de trombina, e a ativação máxima plaquetária em altas concentrações de trombina requer **PAR4**. À medida que a concentração de trombina aumenta, a sinalização de **PAR1** é rapidamente superada pela sinalização de **PAR4**. E mais, o antagonismo de **PAR4** reduz a resposta máxima à trombina em mais de 50%.

### Objetivos deste estudo foram:

1. Procurar saber de novas moléculas que tenham entrado em estudos clínicos e apresentem o efeito antitrombótico desejado, a destacar os **inibidores de PAR4**.
2. Destacar **análogos de fármacos já existentes**, ou **possíveis modificações moleculares a moléculas em estudo**.

### Referências:

[1] Kayla J. Temple, et al (2016) *Identification of the minimum PAR4 inhibitor pharmacophore and optimization of a series of 2-methoxy-6-arylimidazo[2,1-b][1,3,4] thiadiazoles*. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 26, 5481–5486.

[2] Michael M. Miller, et al (2019) *Discovery of Potent Protease-Activated Receptor 4 Antagonists with in Vivo Antithrombotic Efficacy*. Journal of Medicinal Chemistry 2019, 62, 7400-7416.

### Imagem adaptada:

[3] Tejinder S. Sidhu, et al (2014) *Differential Signaling by Protease-Activated Receptors: Implications for Therapeutic Targeting*. International Journal of Molecular Sciences (2014), 15(4), 6169-6183.

[4] Netdoctor. (2012). *Thrombocytopenia (reduced platelet count)*. Acedido a 17 de Novembro, 2019 em <https://www.netdoctor.co.uk/conditions/heart-and-blood/a1177/thrombocytopenia-reduced-platelet-count/>

## Bivalirudina: Do perigo à cura

Ana Carolina Rodrigues<sup>1</sup>, Ana Rita Duarte<sup>2</sup>, Catarina Costa<sup>3</sup>, Leonor Brandão<sup>4</sup>  
<sup>1</sup>up201703970@ff.up.pt, <sup>2</sup>up201706277@ff.up.pt, <sup>3</sup>up201705400@ff.up.pt,  
<sup>4</sup>up201709361@ff.up.pt

O fármaco que escolhemos explorar foi a bivalirudina (Fig.1) e este pertence à classe dos antitrombóticos.

Em 1884, o fisiologista britânico John B. Haycraft descreveu pela primeira vez a presença de atividade anticoagulante na saliva de *H. medicinalis*. Mais tarde a partir dos extratos foi isolada uma pequena proteína, a hirudina, que com o tempo, após vários estudos, se tornou o inibidor por excelência da trombina.<sup>1</sup>

Os vários estudos relativos à atividade anticoagulante da hirudina levaram ao desenvolvimento de outros compostos, como a bivalirudina, que tinham a capacidade de inibir a atividade da trombina sem a necessidade de adição de cofatores.

A bivalirudina, comercializada como Angiox, é um inibidor da trombina, direto e específico, que se liga ao local catalítico e à zona externa de ligação aos aniões, tanto da trombina solúvel como da trombina ligada ao coágulo. Esta atua inicialmente como um inibidor total não-competitivo da trombina, mas modifica-se ao longo do tempo para se tornar num inibidor competitivo.<sup>3</sup>

Para dar continuidade aos medicamentos com ação antitrombótica que surgem de produtos naturais, apresentamos um ainda recente proveniente do veneno da cobra *Tropidolaemus wagleri*, em que uma proteína específica desta tem como alvo de ação a glicoproteína VI, localizada na superfície das plaquetas.<sup>4</sup>

Para concluir, pretendemos realçar que é na natureza que se encontram muitos fármacos ainda desconhecidos e que poderão ser a cura de várias doenças.

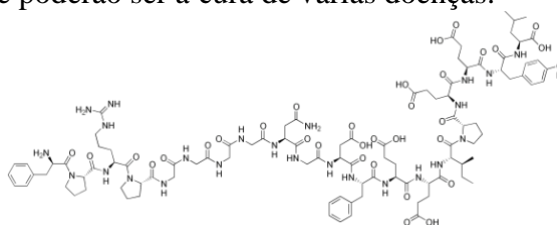


Figura 1- Bivalirudina

### Referências:

- [1] Rodríguez M.A, Ribeiro S., Pereira P.J, Prior P. (2010) *Leech-Derived Thrombin Inhibitors: From Structures to Mechanisms to Clinical Applications*. Journal of Medicinal Chemistry 53 (10), 3847-3861
- [2] Gladwell, Timothy D. *Bivalirudin: A direct thrombin inhibitor*; Clinical Therapeutics 24(1), 38 - 58
- [3] European Medicines Agency. (1995). Angiox: EPAR - Product information. Acedido a 25 de Setembro, 2019 em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/angiox-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/angiox-epar-product-information_en.pdf)
- [4] Netfarma. (2018). *Criado medicamento seguro com veneno de cobra para prevenir trombozes*. Acedido a 18 de Setembro, 2019 em <https://www.netfarma.pt/criado-medicamento-seguro-com-veneno-de-cobra-para-prevenir-trombozes/?fbclid=IwAR0z5XHeQrIT0ENikmoNiy8y1TLjQajzMZv2mRsyuIJ1Y80haWjktmV1EM>



## Pró-fármaco duplo : do Dabigatrano ao Dabigatrano Etexilato

Bárbara Pereira<sup>1</sup>, Cláudia Leite<sup>2</sup>, Duarte Pinto<sup>3</sup>, José Silva<sup>4</sup>, Mariana Neto<sup>5</sup>

<sup>1</sup>barpereira2010@gmail.com, <sup>2</sup>claudia\_teixeiraleite@hotmail.com,

<sup>3</sup>duartefilipe.pinto@gmail.com, <sup>4</sup>josee0703@gmail.com,

<sup>5</sup>mariana\_netto@live.com.pt

Um pró-fármaco tem como objetivo aumentar a biodisponibilidade do fármaco no alvo de atuação, no entanto pode haver falhas no que toca à estabilidade. Para as diminuir, existem algumas soluções como o uso da latenciação em cascata ou do conceito de pró-fármaco duplo, isto é, fazer um pró-fármaco de um pró-fármaco <sup>1</sup>, que é o caso do Dabigatrano Etexilato, um pró-fármaco duplo do Dabigatrano.

O Dabigatrano Etexilato possui cadeias laterais hidrofóbicas em relação ao Dabigatrano, permitindo-lhe a administração oral. Para ser absorvido a nível intestinal, necessita de um ambiente ácido, que lhe é proporcionado através de grânulos de ácido tartárico revestidos. Depois de absorvido é hidrolisado por esterases tanto a nível dos enterócitos, como a nível hepático obtendo-se o metabolito ativo, o Dabigatrano. O Dabigatrano é um anticoagulante que atua de forma seletiva para a trombina, tanto na forma livre como a ligada ao coágulo pré-existente.

As suas principais vantagens são o rápido início de ação e a não interação com o citocromo P450, fazendo com que a interação com alimentos e fármacos seja mínima.

A síntese eficaz deste pró-fármaco envolveu otimizações de processos, para minimizar impurezas e aumentar a rapidez. Otimizou-se a Reação de Pinner para a formação da amidina, através do design num software permitindo obter um elevado rendimento. A substituição [...]do intermediário amidina pelo carbonato de hexil-4-nitrofenil, [...] de forma a haver uma maior eliminação de potenciais impurezas [...] forneceu a base de Dabigatrano, que foi então convertida [...] para fornecer Dabigatrano Etexilato<sup>2</sup>.

Assim, este pró-fármaco, para além de fornecer uma alternativa no modo de administração e aumento da biodisponibilidade, é ainda mais inovador por ser duplo e, ao sofrer duas reações de metabolização, garantir muito mais estabilidade ao composto. Ainda assim, o Dabigatrano Etexilato continua com baixa biodisponibilidade em humanos, estando em investigação um inibidor direto da trombina polar não peptídica como um único pró-fármaco (aciloxi) alcoxi clivável por esterase macrocíclica<sup>3</sup>.

Referências:

[1] Hans Bundgaard (1989). *The double prodrug concept and its applications*. Advanced Drug Delivery Reviews, 3, 39-65.

[2] Pavankumar V. Solanki, Sekhar Babu Uppelli, Ravin B. Patil, Pramod A. Dhokrat, Saroj R. Bembalkar and Vijayavithal T. Mathad (2018) *Facile Synthesis of Dabigatran Etexilate Mesylate, an Anticoagulant Drug, Using a Novel Synthon, N-Hexyl-4-nitrophenyl Carbonate*. ACS Omega, 3 (5), 5744-5753.

[3] Vincent Andersson, Fredrik Bergström, Jonas Brånalt, Gunnar Grönberg, David Gustafsson, Staffan Karlsson, Magnus Polla, Joakim Bergman and Jan Kihlberg (2016) *Macrocyclic Prodrugs of a Selective Nonpeptidic Direct Thrombin Inhibitor Display High Permeability, Efficient Bioconversion but Low Bioavailability*. J. Med. Chem., 59 (14), 6658-6670.

[4] Norbert H. Huel, Herbert Nar, Henning Priepke, Uwe Ries, Jean-Marie Stassen, and Wolfgang Wienen (2002), *Structure-Based Design of Novel Potent Nonpeptide Thrombin Inhibitors*. J. Med. Chem., 45, 1757-1766.

## Fator Xa: o alvo da moda dos anticoagulantes orais

Svitlana Prots<sup>1</sup>, Mafalda Grade<sup>2</sup>, Sofia Ferreira<sup>3</sup>, Tatiana Gonçalves<sup>4</sup>,  
Eduardo Pereira<sup>5</sup>

<sup>1</sup>up201706204@ff.up.pt, <sup>2</sup>up201705198@ff.up.pt,

<sup>3</sup>up201703652@ff.up.pt, <sup>4</sup>up201803662@ff.up.pt, <sup>5</sup>up201706226@ff.up.pt

O fator Xa é um constituinte da cascata de coagulação e é um dos alvos mais atrativos para o desenvolvimento de anticoagulantes orais de nova geração[1].

Estes foram descobertos por cristalografia de raios X.

Já existem na terapêutica em Portugal o rivaroxabano (2008), apixabano (2011) e edoxabano (2015), todos eles com boa biodisponibilidade, ligação a proteínas plasmáticas, e com metabolismo semelhante, apresentando, no entanto, muitas interações medicamentosas. Para além destes existem outros que não se encontram, de momento, na terapêutica no nosso país. Em 2019 foi descoberto um antídoto para os primeiros dois fármacos referidos, mas apenas se encontra na terapêutica nos Estados Unidos.

Os inibidores do fator Xa revelaram, após diversos estudos, múltiplas vantagens quer em relação à varfarina, como a maior comodidade para o doente, não terem necessidade de monitorização, janela terapêutica mais ampla, doses fixas, entre outros; e aos novos anticoagulantes orais inibidores diretos da trombina, como maior biodisponibilidade, doses muito mais baixas, eventos tromboembólicos e hemorrágicos menos significativos menores manifestações gastrointestinais.

O desenvolvimento, hoje em dia, para este alvo é feita com base nos estudos de docking e métodos de screening já elaborados e têm como objetivo encontrar novas estruturas moleculares passíveis de serem patenteados e com síntese química viável[2]. Estão em desenvolvimento alguns fármacos, como o DD217, que já comprovou o seu perfil farmacodinâmico para administração oral, provando a sua eficácia e é um candidato promissor para testes pré-clínicos e clínicos futuros.

### Referências:

[1] Kelly C. Rogers, Shannon W (2019) New option for reversing the anticoagulant effect of factor Xa inhibitors: Andexanet alpha (ANDEXXA). *The American Journal of Medicine*, 38-41.

[2] Dmitry N. Tarasov, Dmitry G. Tovbin, Dmitry V. Malakhlov, Arseniy V. Aybush, Natalia A. Tserkovniova, Marina L. Savelyeva, Dmitry A. Sychev, Natalia N. Drozd, Alla Y. Savchenko, 2018, The development of new factor Xa inhibitors based on amide synthesis, December, 10.2174.

[3] Siavash Piran, Rasha Khatib, Sam Schulman, Ammar Majeed, Anne Holbrook, Daniel M. Witt, Wojtek Wiercioch, Holger J. Schunemann, Robby Nieuwlaat (2018) Management of direct factor Xa inhibitor-related major bleeding with prothrombin complex concentrate: a meta-analysis. *Blood Advances*, 158-167

[4] Dagmar Kubitzka, Michael Becka, Michael Zuehlsdorf, Georg Wensing (2005) Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59-7939, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Clinical, Pharmacology and Therapeutics*, 412-421.

## Um mar de ideias por explorar – Antitrombóticos do futuro

Luís Pereira<sup>1</sup>, Bernardo Rodrigues<sup>2</sup>, Nuno Reis<sup>3</sup>, Filipa Mendes<sup>4</sup>

up201706396<sup>1</sup>@ff.up.pt, up201404467<sup>2</sup>@ff.up.pt, up201707149<sup>3</sup>@ff.up.pt,  
up201705014<sup>4</sup>@ff.up.pt

Atualmente, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), as principais causas de morte no mundo são a doença cardíaca isquémica e o acidente vascular cerebral. Ambos estes problemas foram responsáveis por 15,2 milhões de vítimas no ano de 2016 (OMS 2018) [who.int 17/11/2019].

Com o intuito de amenizar os efeitos destes problemas surgiram fármacos capazes de atuar no sentido de impedir a formação de trombos. A heparina foi o primeiro fármaco a ser utilizado numa vertente clínica e, apesar de todos os seus efeitos secundários, continua a ser um dos fármacos mais aplicados na terapia com antitrombóticos [1,2].

Por falta de adaptação e variedade na terapêutica antitrombótica surgiu a necessidade de criar ou obter moléculas quimicamente capazes de atingir a mesma ação farmacológica que a heparina, com menos efeitos secundários, e capazes de atuar em várias vertentes [1].

Uma das fontes que suscitou maior interesse foi a vida marinha, pela sua representatividade ao nível dos antibióticos, considerando-se a possibilidade de se encontrar novas opções para outros fármacos [2]. A investigação nesta via, outrora inexplorada, originou numa primeira fase resultados representativos da capacidade que seres invertebrados marinhos e algas teriam em produzir substâncias bioativas e únicas para combater doenças do foro cardíaco nomeadamente antitrombóticos [1,2]. Compostos da família dos glicosaminoglicanos (GAGs) como o sulfato de heparano e o sulfato de dermatano [1], os péptidos disinosina A e B, os terpenos halisulfato e suvanina e os polifenóis “eckol” e “dieckol” revelaram efeitos antitrombóticos *in vitro* [2]. Os polissacarídeos são uma das moléculas mais estudadas como agentes antitrombóticos [1]. Apesar de todos estes compostos apresentarem efeitos positivos no que toca à formação de trombos, não apresentam os mesmos alvos de atuação. Os péptidos (disinosina A e B) atuam na trombina e no fator VIIa, os terpenos (halisulfato e suvanina) atuam a nível da trombina e tripsina e os polifenóis (“eckol” e “dieckol”) são os principais inibidores da plasmina. Acredita-se que os péptidos devem grande parte da sua atividade à presença de grupos sulfato, visto que outros compostos sem este grupo demonstraram atividades dez vezes menores [2]. Os terpenos atuam na trombina e na  $\alpha$ -tripsina. A sua ação dá-se sobre a forma de sais de halisulfato e suvanina [2]. Os polifenóis, dois florotaninos, apresentam efeitos semelhantes. Contudo, a atividade do “dieckol” é mais elevada podendo explicar-se esta diferença pela diferença em número e posição dos grupos hidroxilos dadores de hidrogénio [1].

Este amplo leque de atuações farmacológicas contribui para o desenvolvimento de uma abordagem terapêutica multifacetada. Contudo, a disponibilidade oral destes compostos poderá ser uma complicação [1,2]. A investigação de novas classes e novas estruturas poderá ser uma vantagem na descoberta de compostos oralmente ativos. Nem todos estes compostos estão em fases avançadas de estudos, mas a dedicação e empenho em explorar novas vertentes poderá ser um ponto de partida para um futuro no qual estes compostos são essenciais.

### Referências:

[1] Ariana A. Vasconcelos, Isabela D. Sucupira, Alessandra L. Guedes, Ismael N. Queiroz, Flavia S. Frattani, Roberto J. Fonseca, and Vitor H. Pomin (2018) *Anticoagulant and Antithrombotic Properties of Three Structurally Correlated Sea Urchin Sulfated Glycans and Their Low-Molecular-Weight Derivatives*. MDPI, 16 (9), 304.

[2] Francisca Carvalhal, Ricardo R. Cristelo, Diana I. S. P. Resende, Madalena M. M. Pinto, Emília Sousa and Marta Correia-da-Silva (2019) *Antithrombotics from the Sea: Polysaccharides and Beyond*. MDPI.

## AT-527: uma nova abordagem no tratamento da Hepatite C

Ana Oliveira<sup>1</sup>, Ana Paredes<sup>2</sup>, Camila Henriques<sup>3</sup>, Sara Silva<sup>4</sup>

<sup>1</sup>up201706333@ff.up.pt, <sup>2</sup>up201707289@ff.up.pt, <sup>3</sup>up201706769@ff.up.pt, <sup>4</sup>up201703874@ff.up.pt

O vírus da hepatite causou 1,34 milhões de mortes em 2015, tendo uma taxa de mortalidade superior aos vírus da imunodeficiência humana (HIV) com tendência para aumentar. Nesse ano existiam aproximadamente 71 milhões de pessoas infetadas cronicamente com o vírus da hepatite C (HCV), o qual provoca uma inflamação no fígado e pode originar cirrose, insuficiência hepática e cancro. Em 2016, a Assembleia Mundial da Saúde aprovou, então, uma estratégia global que apela à eliminação da hepatite como uma ameaça de saúde pública até 2030. [1]

Apesar dos avanços terapêuticos, persistem desafios significativos no tratamento de alguns grupos populacionais. Os análogos de nucleótidos são candidatos ideais para antivíricos de ação direta de HCV, mas até à data apenas o sofosbuvir (SOF), inibidor da polimerase NS5B do vírus, foi aprovado globalmente. Contudo, apesar das altas taxas de eficácia e elevadas barreiras à resistência no uso de SOF em combinação com outros fármacos, 12 semanas de tratamento são necessárias na maioria dos pacientes sendo que o tratamento ideal teria no máximo 8 semanas de duração, segurança similar e menos potencial da interação com outros fármacos.

Neste trabalho vamos explorar o AT-527 (**Fig. 1**) em contraste com o SOF, evidenciando as modificações moleculares e a relação estrutura-atividade. O AT-527 é um novo pró-fármaco análogo da guanósina, inibidor da polimerase NS5B do HCV, com atividade antivírica *in vitro* aumentada em relação ao SOF e um perfil pré-clínico altamente favorável comparativamente com outros análogos. Atualmente encontra-se em ensaios clínicos de fase II. [2]

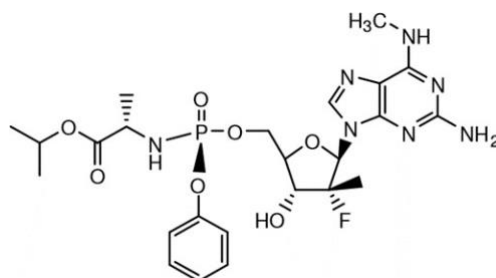


Fig. 1 - Estrutura do AT-527

### Referências:

[1] World Health Organization. (2017). *Global Hepatitis Report, 2017*. Acedido a 4 Outubro, 2019 em <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255016/9789241565455-364eng.pdf;jsessionid=8EB397C58B3837AB5F66A2E8C53A8718?sequence=1>

[2] Berliba, E., Bogus, M., Vanhoutte, F., Berghmans, P., Good, S., Moussa, A., Pietropaolo, K., Murphy, R., Zhou X., Sommadossi, J. (2019). *Safety, pharmacokinetics and antiviral activity of AT-527, a novel purine nucleotide prodrug, in HCV-infected subjects with and without cirrhosis*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. DOI: 10.1128/AAC.01201-19

## Antirretrovíricos: O potencial de ambientes marinhos na descoberta de novos fármacos

Cátia Silva<sup>1</sup>, Daniela Silva<sup>2</sup>, Gabriela Almeida<sup>3</sup>, Pedro Olim<sup>4</sup>

<sup>1</sup>up201705825@ff.up.pt, <sup>2</sup>up201705982@ff.up.pt, <sup>3</sup>up201707436@ff.up.pt,

<sup>4</sup>up201706671@ff.up.pt

O Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) é ainda hoje um grande problema de saúde pública mundial, especialmente em países e regiões em desenvolvimento, onde os cuidados de saúde não têm capacidade de resposta e a educação sexual é muitas vezes inexistente. Apesar dos desenvolvimentos com sucesso na procura de antirretrovíricos com ação direta sobre o vírus do HIV, ainda não existe uma cura para a infeção por este vírus. A utilização de antirretrovíricos provoca, a longo prazo, o desenvolvimento de resistências, pelo que se torna essencial a procura de novas moléculas que possam ser implementadas na terapêutica com características antirretrovíricas.<sup>1</sup>

Nos últimos anos, começou-se a procurar moléculas com potencial antirretrovírico no meio marinho, ainda pouco estudado até aos dias de hoje, mas onde se acredita que exista uma maior diversidade molecular devido à competitividade por parte dos organismos para a sua sobrevivência e à abundante biodiversidade marinha. Estes estudos revelaram que existem classes de moléculas que podem ser utilizadas ou melhoradas, para exercerem ação antirretrovírica, através de diferentes mecanismos de ação. Nesta comunicação, são enfatizados: “Penicillixanthone A”, isolado do fungo *Aspergillus fumigates* existente em medusas,<sup>2</sup> “Alaska pollock collagen hydroxyproline (APCHP) peptide”, isolado de *Gadus chalcogrammus*,<sup>3</sup> e sulfatos de heparanos, que existem em elevada quantidade em moluscos marinhos<sup>4</sup>.

É de reconhecer, porém, que a sua implementação na terapêutica é difícil, baseada em estudos de sustentabilidade, complexidade molecular, otimização da formulação e propriedades relativas à absorção, distribuição, metabolização, eliminação e toxicidade.

### Referências:

- [1] Wittine, K.; Saftić, L.; Peršurić, Ž.; Kraljević Pavelić, S. (2019) *Novel Antiretroviral Structures from Marine Organisms*. *Molecules*, 24 (19), 3486.
- [2] Tan, S.; Yang, B.; Liu, J.; Xun, T.; Liu, Y.; Zhou, X. (2017). *Penicillixanthone A, a marine-derived dual-coreceptor antagonist as anti-HIV-1 agent*. *Natural Product Research*, 33(10), 1467-1471.
- [3] Jang, I.; Park, S. (2016). *Hydroxyproline-containing collagen peptide derived from the skin of the Alaska pollack inhibits HIV-1 infection*. *Molecular Medicine Reports*, 14(6), 5489-5494.
- [4] Pomin, V.; Bezerra, F.; Soares, P. (2017). *Sulfated Glycans in HIV Infection and Therapy*. *Current Pharmaceutical Design*, 23(23).

## De conhecidos fármacos a novas moléculas: em busca de tratamento para o Zika

Filipa Pinto<sup>1</sup>, Mariana Guedes<sup>2</sup>, Mariana Romanholo<sup>3</sup>, Rosa Silva<sup>4</sup>

<sup>1</sup>up201709489@ff.up.pt, <sup>2</sup>up201704578@ff.up.pt, <sup>3</sup>up201710112@ff.up.pt,

<sup>4</sup>up201705185@fc.up.pt

O vírus Zika, um flavivírus transmitido por mosquitos, foi identificado pela primeira vez no Uganda, em 1947, e nunca teve grande importância na comunidade médica internacional até à sua propagação, em 2015, no Brasil, causando alarme social e sanitário principalmente devido à sua associação a anomalias neurológicas severas, como a síndrome de Guillain-Barré e microcefalia em fetos e recém-nascidos.

Não existem ainda vacinas ou fármacos aprovados para o tratamento da infeção pelo vírus e, portanto, nos últimos anos, diversos estudos têm sido realizados com o intuito de encontrar tratamento para o Zika, usando diferentes metodologias, desde testes de compostos com atividade antivírica conhecida até ao *screening* de bibliotecas de centenas de moléculas bioativas. Os candidatos antivíricos já identificados incluem moléculas que têm como alvo tanto componentes víricos como celulares. [1] Um possível alvo para futuros fármacos contra o Zika é a protease vírica N2SB/NS3 devido à sua importância na replicação e maturação do vírus. A (*S*)-2-acetamido-6-amino-*N*-((*S*)-5-guanidino-1-oxopentan-2-il)hexanamida (**Fig.1**) liga-se covalentemente ao resíduo de serina 135, para além de estabelecer outro tipo de interações, inibindo a protease vírica, ainda que apresente uma baixa afinidade. [2]

O sinefungin é um análogo da adenosina, que inibe a enzima metiltransferase (**Fig.2**) por competição com o substrato natural, a *S*-adenosil-L-metionina, ainda que também com pouca afinidade. [3]

Assim, tanto a (*S*)-2-acetamido-6-amino-*N*-((*S*)-5-guanidino-1-oxopentan-2-il)hexanamida como o sinefungin podem ser usados como moléculas de referência para a síntese de inibidores da protease e da metiltransferase víricas, respetivamente.



**Figura 1** – Estrutura cristalográfica da protease vírica com a (*S*)-2-acetamido-6-amino-*N*-((*S*)-5-guanidino-1-oxopentan-2-il)hexanamida. (PDB:5H6V)



**Figura 2** – Estrutura cristalográfica da metiltransferase vírica com o sinefungin. (PDB:5MRK)

### Referências:

- [1] Saiz, J. C., & Martín-Acebes, M. A. (2017). The Race To Find Antivirals for Zika Virus. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 61(6), e00411-17
- [2] Li Y., Zhang Z., Phoo W., et al. Structural Dynamics of Zika Virus NS2B-NS3 Protease Binding to Dipeptide Inhibitors. *Cell press: Structure*. 2017;25(8):1242-1250.
- [3] Z. Tao, R. Cao, Y. Yan, G. Huang, K. Lv, W. Li, Y. Geng, L. Zhao, A. Wang, Q. He, J. Yang, S. Fan, M. Huang, H. Guo, W. Zhong, M. Liu. (2018). Design, synthesis and in vitro anti-Zika virus evaluation of novel Sinefungin derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, Volume 157, 994-1004

## Tenofovir alafenamida, um grande passo no combate da hepatite B

Ana Mendes<sup>1</sup>, Gloria Minutoli<sup>2</sup>, Oriana Graça<sup>3</sup>, Pedro Oliveira<sup>4</sup>, Sérgio Ferreira<sup>5</sup>  
<sup>1</sup>up201505063@ff.up.pt, <sup>2</sup>up201902754@ff.up.pt, <sup>3</sup>up201704198@ff.up.pt, <sup>4</sup>  
up201705484@ff.up.pt, <sup>5</sup>up201704675@ff.up.pt

Segundo a *World Health Organization*, a hepatite B é uma doença hepática causada pelo vírus da hepatite B (VHB). Este vírus, descoberto em 1966, interfere nas funções do fígado e causa danos patológicos, aumentando o risco de morte por cirrose e cancro do fígado. A sua transmissão pode ser feita através do contacto entre sangue ou outros fluidos corporais de uma pessoa infetada, assim como pelo uso de seringas e agulhas não esterilizadas e por transmissão congénita.<sup>[1]</sup> Apesar de já existir vacinação para prevenir a propagação do VHB, por vezes é necessário recorrer a tratamentos com antivíricos, como é o caso do tenofovir alafenamida (TAF), de modo a combater esta infeção.

Um importante passo foi dado na síntese de fosfonatos nucleósidos acíclicos de adenina com a descoberta do adefovir. Este fármaco incorpora-se nas células por endocitose, e após essa incorporação necessita de duas fosforilações para ser convertido nos seus metabolitos ativos. Estes interagem com a DNA polimerase, funcionando como terminador de cadeia, impedindo a elongação do DNA. Este fármaco apresenta atividade principalmente contra VIH e VHB. Contudo, sendo um fármaco com baixa biodisponibilidade oral, houve a necessidade de formular um pró-fármaco, o adefovir dipivoxil, que posteriormente liberta o adefovir no sangue, após absorção gastrointestinal. Inicialmente utilizado como fármaco anti-VIH, revelou-se nefrotóxico quando usado durante um período longo. Quando colocado numa perspetiva anti-VHB, verificou-se que era requerida uma dosagem mais baixa o que diminuía a toxicidade renal.<sup>[2,3]</sup>

Posteriormente, em 1993, surge o tenofovir como alternativa ao adefovir, revelando-se um fármaco mais potente e seletivo. Relativamente ao mecanismo de ação, atua de forma idêntica ao adefovir, e tal como este, apresenta fraca biodisponibilidade oral, sendo necessária a criação de novos pró-fármacos. Assim surgiu o tenofovir disoproxil fumarato (TDF), um pró-fármaco com carregador, que apresenta uma boa biodisponibilidade oral uma vez que as cargas negativas do monofosfato se encontram “mascaradas”. Contudo, apesar da sua elevada potência e não apresentar sinais de resistência ao vírus, verificou-se que o TDF poderia ser muito agressivo para os rins e para os ossos, o que constituiria um novo problema para a saúde dos doentes.

Sendo assim procurou-se uma alternativa menos tóxica que este fármaco, surgindo o tenofovir alafenamida (TAF). Este pró-fármaco não só se consegue transportar de forma mais eficiente até às células-alvo infetadas como também pode ser administrado numa dose dez vezes inferior relativamente ao TDF. Esta diferença de dosagem permite essencialmente diminuir a exposição sistémica, havendo assim uma redução dos efeitos tóxicos do fármaco a nível ósseo e renal. Este novo fármaco é comercializado sob a marca de Vemlidy e é um passo em frente no controlo de uma doença que afeta 13 milhões de europeus.

[1] World health organization. Acedido a 1 outubro 2019 em <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>

[2] De Clercq, E. *A Cutting-Edge View on the Current State of Antiviral Drug Development*; Medical Care Research and Review; 2013; 33; 1257-1264

[3] De Clercq, E. *The Discovery of Antiviral Agents: Ten Different Compounds, Ten Different Stories*; Medical Care Research and Review; 2008; 28; 937-940

## Ébola, uma emergência global

Ana Pinto<sup>1</sup>, Ana Guimarães<sup>2</sup>, Pedro Anjo<sup>3</sup>, Pedro Rocha<sup>4</sup>, Sofia Sanroque<sup>5</sup>  
<sup>1</sup>up201705389@ff.up.pt, <sup>2</sup>up201705088@ff.up.pt, <sup>3</sup>up201705179@ff.up.pt,  
<sup>4</sup>up201608344@ff.up.pt, <sup>5</sup>up201706244@ff.up.pt

O vírus ébola, cientificamente chamado *Ebolavírus Zaire*, espécie do Ebolavírus que pertence à família Filoviridae, infeta humanos e animais. O vírus é transmitido às pessoas por animais selvagens e ocorre por contato direto ou indireto com fluidos corporais de pessoas infetadas pelo vírus. Laboratorialmente, deteta-se baixo número de glóbulos brancos e plaquetas e aumento de ATP (adenosina trifosfato) e GTP (guanosina trifosfato).<sup>[1]</sup>

O ébola é constituído por pequenos filamentos que contêm RNA no seu interior. Na membrana exterior do vírus existem glicoproteínas, que se fazem passar por porções de uma célula que sofreu apoptose, sendo assim reconhecidas e fagocitadas por células ainda funcionais. Uma vez dentro, o vírus liberta o seu RNA e utiliza a maquinaria celular para se reproduzir e infetar outras células, causando ainda graves danos no sistema imunológico.<sup>[1]</sup> Para inibir a replicação do vírus nas células, investigaram-se dois pró-fármacos ambos descobertos por *screening*, o favipiravir (**Fig. 1**) e o remdesivir (**Fig. 2**). O remdesivir é um análogo do nucleótido de adenosina monofosforilado com grupos carregadores que facilitam a biodisponibilidade; uma vez dentro da célula sofre a ação de esterases que retiram esses grupos e o monofostato é fosforilado a remdesivir-trifosfato, que compete com o ATP sendo incorporado pela RNA polimerase do vírus, causando um atraso na terminação da cadeia nascente de RNA. O fato de já entrar na célula fosforilado faz com que tenha maior sucesso porque não passa pela primeira fosforilação que é considerada uma etapa limitante.<sup>[2]</sup>

Já o favipiravir é um derivado da pirazinacarboxamida, em que a função carboxamida é uma "pseudobase" que mimetiza a guanina e a adenina; é convertido em favipiravir-ribofuranosilmonofosfato pela enzima hipoxantina-guanina fosforibosiltransferase, sofre difosforilação por cínases formando favipiravir-ribofuranosiltrifosfato que compete com o GTP para a RNA polimerase vírica. Não é terminador de cadeia; contudo, promove a síntese de proteínas mutadas danificando o vírus.

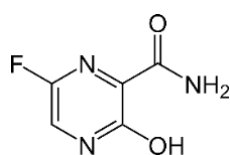


Figura 1 - Favipiravir

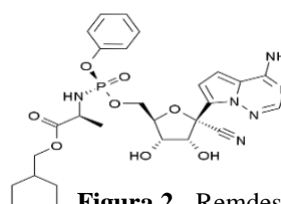


Figura 2 - Remdesivir

Foram estudados análogos do favipiravir, mas mostram apresentar toxicidade ou menor atividade.<sup>[3]</sup> No entanto, foi concluído que os anticorpos monoclonais têm maior probabilidade de sucesso que estes antivíricos aqui referidos.

### Referências:

- [1] Greshko, M. (2019). *National Geographic*. Acedido a 5 outubro, 2019 em [www.nationalgeographic.com/science/health-and-human-body/human-diseases/ebola-virus](http://www.nationalgeographic.com/science/health-and-human-body/human-diseases/ebola-virus)
- [2] Tchesnokov, EP; Feng, JY; Porter, DP; Götte, M. (2019). *Mechanism of Inhibition of Ebola Virus RNA-Dependent RNA Polymerase by Remdesivir*. *Viruses*, 11(4).
- [3] Naesens, L.; Guddat, LW; Keough, DT; van Kuilenburg, ABP; Meijer, J.; Vande Voorde, J.; Balzarini, J.(2013) *Crystal structure of human hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase in complex with 6-fluoro-3-hydroxy-2-pyrazinecarboxamide (T-705) ribose-5'-monophosphate*. *Molecular Pharmacology* 84:615–629.



## ProTide: uma forma de ultrapassar a barreira dos antivíricos

Ana Rodrigues<sup>1</sup>, Ana Mendes<sup>2</sup>, Catarina Moreira<sup>3</sup>, Clarisse Ribeiro<sup>4</sup>, Joana Costas

<sup>1</sup>up201703558@ff.up.pt, <sup>2</sup> up201705892@ff.up.pt, <sup>3</sup>up201705240@ff.up.pt, <sup>4</sup>  
up201705894@ff.up.pt, <sup>5</sup> up201707271@ff.up.pt

Em meados do século XX surgiu uma nova abordagem ao tratamento de infeções víricas – os nucleósidos análogos, que mimetizam os nucleósidos naturalmente presentes no organismo. O seu mecanismo de ação consiste na inibição de enzimas que intervêm no processo de formação do material genético, pelo que são previamente fosforilados pelas cinases víricas ou celulares, sendo a etapa limitante deste processo a primeira das três fosforilações necessárias [1].

Surgem em sequência os análogos nucleotídeos, moléculas já com um grupo fosfato, podendo assim atuar em vírus que não possuam cinases. No entanto, quando fosforilados, estes compostos são muito polares e, conseqüentemente, pouco biodisponíveis oralmente, para além de apresentarem alguma toxicidade visto serem pouco seletivos para as cinases víricas. [2]

Assim, a estratégia ProTide começa a ser desenvolvida por Chris McGuigan [1] no início da década de 1990 com o intuito de mascarar os átomos de oxigénio dos grupos fosfatos dos análogos de nucleósidos, de forma a aumentar a absorção destes compostos a nível celular. Deste modo, com a introdução de grupos arilos e ésteres de aminoácidos obtiveram-se pró-fármacos que seriam clivados após entrada na célula [1]. Desde aí que esta tecnologia tem sido largamente utilizada na descoberta de novos fármacos que já levou à aprovação pela *Food Drug Administration* (FDA) de dois novos antivíricos: o sofosbuvir e tenofovir alafenamide (TAF) em 2013 e 2015, respetivamente [3].

Em suma, o objetivo do nosso trabalho é abordar a evolução dos diversos antivíricos até ao desenvolvimento da técnica ProTide e esta como uma fonte de novos pró-fármacos de antivíricos, as suas vantagens em termos de biodisponibilidade e diminuição da resistência vírica e também exemplificar os novos antivíricos que já se encontram na terapêutica [4].

### Referências:

- [1] De Clercq, E.; Field, H.. (2006) *Antiviral prodrugs – the development of successful prodrug strategies for antiviral chemotherapy*. *British Journal of Pharmacology*, 147(1): 1–11
- [2] Slusarczyk, M.; Serpi, M.; Pertusati, F. (2018) *Phosphoramidates and phosphoramidates (ProTides) with antiviral activity*. *Antiviral Chemistry and Chemotherapy*, 26, 1-31.
- [3] Mehellou, Y.; Rattan, H.S.; Balzarini, J. (2018) *The ProTide Prodrug Technology: From the Concept to the Clinic*. *Journal of Medicinal Chemistry*, 61 (6), 2211-2226.
- [4] Alanazi, A.S.; James, E.; Mehellou, Y.. *The ProTide Prodrug Technology: Where Next?*. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 10(1): 2-5

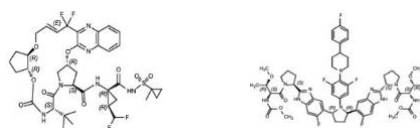
## A magia da química na cura da Hepatite C

Bárbara Freitas<sup>1</sup>, Carlos Daniel Fonseca<sup>2</sup>, Neuza Oliveira<sup>3</sup>, Patrícia Pinto<sup>4</sup>  
<sup>1</sup>up201704477@ff.up.pt, <sup>2</sup>up201706757@ff.up.pt, <sup>3</sup>up201803648@ff.up.pt,  
<sup>4</sup>up201705521@ff.up.pt

A hepatite C é uma inflamação do fígado provocada pelo vírus da hepatite C (VHC).<sup>[1]</sup> Este vírus é de RNA de cadeia simples positiva<sup>[2]</sup> e transmite-se, essencialmente, através de sangue contaminado.<sup>[1]</sup>

A combinação dos fármacos glecaprevir (**Fig.1**)<sup>[3]</sup>/pibrentasvir (**Fig.2**)<sup>[3]</sup>, comercializada sob o nome Maviret, é utilizada no tratamento da infeção crónica em adultos, e foi aprovada em 2017 pela *Food and Drug Administration*. A ação sinérgica destes dois fármacos numa dose fixa permite o tratamento de todos os genótipos do vírus, para além de apresentar uma elevada potência.<sup>[4]</sup>

O glecaprevir tem como alvo o complexo VHC protease NS3/4A, enzima que atua no início da replicação do VHC, interferindo na quebra de poliproteínas.<sup>[5]</sup> Por *structure-based drug design*, criaram-se análogos polipeptídicos que mimetizaram o substrato, no entanto com reduzida biodisponibilidade oral. Outras modificações moleculares envolveram a eliminação de alguns aminoácidos e a adição de prolina, aumentando a biodisponibilidade oral. Descobriram-se então inibidores que continham uma cetoamida em vez de uma amida no local de clivagem, criando uma ligação covalente reversível do inibidor à protease.<sup>[2]</sup> Contudo, surgiram resistências à 1ª geração destes fármacos. Assim, chegou-se à molécula em causa (glecaprevir), que não tinha o grupo cetoamida e que tinha sofrido outras alterações moleculares relativamente aos fármacos de 1ª geração. O pibrentasvir é um inibidor da NS5A do VHC, fosfoproteína fundamental para a replicação do RNA e estruturação dos viriões. Surgiu por modificações moleculares do ombitasvir (outro inibidor da NS5A). A atividade inibitória deste fármaco está intrinsecamente relacionada com a simetria dos substituintes do núcleo central constituídos por prolina e benzimidazol. A estereoquímica do anel pirrolidínico também é muito importante para a atividade.<sup>[3]</sup>



**Fig.1:**Glecaprevir [3] **Fig.2:**Pibrentasvir [3]

### Referências:

- [1] SNS 24. (2019). *Doenças Infeciosas*. Acedido a 4 Outubro, 2019 em <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-infeciosas/vhc/>.
- [2] Srikanth Venkatraman. (2012). Discovery of boceprevir, a direct-acting NS3/4A protease inhibitor for treatment of chronic hepatitis C infections. *Trends in Pharmacological Sciences*, Vol. 33, No. 5.
- [3] Wagner, R., et al. , (2018). Highlights of the Structure–Activity Relationships of Benzimidazole Linked Pyrrolidines Leading to the Discovery of the Hepatitis C Virus NS5A Inhibitor Pibrentasvir (ABT-530). *Journal of Medicinal Chemistry*, 61(9), 4052–4066.
- [4] FDA approves Mavyret for Hepatitis C. (2017). Acedido a 6 Outubro, 2019 em <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-mavyret-hepatitis-c>
- [5] Ali, A., et al. (2013). Evaluating the Role of Macrocycles in the Susceptibility of Hepatitis C Virus NS3/4A Protease Inhibitors to Drug Resistance. *ACS Chemical Biology*, 8(7), 1469– 1478.

## O caminho do adefovir

Cátia Soares<sup>1</sup>, Joana Almeida<sup>2</sup>, Márcio Freitas<sup>3</sup>, Marisa Gomes<sup>4</sup>

<sup>1</sup>up201602892@ff.up.pt, <sup>2</sup>up201707222@ff.up.pt, <sup>3</sup>up201703894@ff.up.pt,

<sup>4</sup>up201508109@ff.up.pt

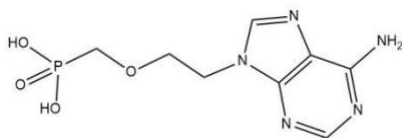


Fig. 1 Estrutura do adefovir

A hepatite B é uma inflamação do fígado, aguda ou crónica. Em cerca de 5% dos casos pode provocar cirrose hepática e cancro do fígado nos adultos. No entanto, a maioria das pessoas não desenvolve qualquer sintoma na fase inicial da infeção.

A lamivudina foi o 1º inibidor da transcriptase reversa (TR) aprovado para o tratamento do vírus da hepatite B. Porém, o adefovir - análogo nucleótico da adenina- descoberto no Instituto de Química Orgânica e Bioquímica da Academia de Ciências da República Checa por Antonín Holý em colaboração com Erik De Clercq, necessitava de um período de tempo muito mais longo para o vírus desenvolver resistência ao mesmo.

Inicialmente, este fármaco foi desenvolvido pela Gilead Sciences para combater o vírus da imunodeficiência humana (do inglês HIV). No entanto, eram precisas doses muito elevadas entre 60-120 mg provocando hepatotoxicidade, não tendo tido a aprovação da *Food and Drug Administration* (FDA). A Gilead Sciences interrompeu o seu desenvolvimento para o tratamento do HIV em 1999, mas continuou a desenvolver o fármaco para o vírus da hepatite B (do inglês HBV), onde é eficaz com uma dose muito menor, de 10 mg. A aprovação pela FDA foi concedida em 2002 e o adefovir é atualmente utilizado para o tratamento da hepatite B crónica em adultos. [2]

Hepsera® é uma formulação presente na terapêutica de adefovir dipivoxil, o pró-fármaco oral do adefovir que é rapidamente absorvido após administração oral. Para se tornar ativo, é necessária a hidrólise do adefovir e a fosforilação por cinases celulares em difosfato (adefovir DP), a forma ativa do adefovir. O adefovir DP inibe competitivamente a desoxiadenosina trifosfato como substrato da TR (enzima que converte RNA em DNA, crucial para o HBV se reproduzir no hospedeiro) e causa a terminação da cadeia quando incorporado na cadeia de DNA. [3]

Atualmente, o adefovir também tem potencial para o tratamento de carbúnculo e outras infeções bacterianas causadas por bactérias que secretam as toxinas adenilato ciclase. O adefovir DP estabelece interações van der waals mais estáveis e mais interações de hidrogénio com a adenilato ciclase do fator edema *in vitro* do que o substrato natural, adenosina trifosfato (ATP), provocando a inibição da toxina.

Além do adefovir, temos ainda outros fármacos com ação na hepatite B como o tenofovir, entecavir, telbivudina, entre outros. O futuro passa pela descoberta de novos fármacos como a adenosina 2'-fluoro-6'-metileno-carboxcíclica. A introdução do flúor aumenta a estabilidade da ligação glicosídica perante a degradação química e metabólica e é menos suscetível às resistências.

### Referências:

[2] De Clercq, Erik; Holý, Antonín. (2005) *Acyclic nucleoside phosphonates: A key classe of antiviral drugs*. Nature, 4 (11), 928-940.

[3] De Clercq, Erik. (2003) *Potential of acyclic nucleoside phosphonates in the treatment of DNA virus and retrovirus infections*. Expert Review of Anti-infective Therapy, 1 (1), 21-43.

