



## APLICAÇÃO DA HIBRIDAÇÃO MOLECULAR COMO FERRAMENTA DE PLANEJAMENTO DE NOVOS FÁRMACOS

Autor (Rafael Macedo Feijó); Co-autor (Lucas Linhares de Lócio); Co-autor (Sonaly Lima Albino); Co-autor (Raiff dos Santos Dantas); Orientador (Ricardo Olímpio de Moura)

(Universidade Estadual da Paraíba, raf3el\_ares@hotmail.com)

### INTRODUÇÃO

A química medicinal é um ramo da química que tem interesse na síntese, no planejamento e na caracterização de novas moléculas bioativas. Desta forma a química medicinal mescla os conhecimentos das ciências biológicas, exatas, e da saúde, de modo a atingir esses objetivos. Também é necessário fazer a interpretação dos mecanismos de ação dos fármacos, bem como elucidar as características de interação desses fármacos com os seus alvos farmacológicos, tudo isso para chegar a um objetivo principal: produzir um fármaco que seja promissor, estável, e de baixa toxicidade. Para isso os químicos medicinais utilizam de diversas estratégias, dentre elas a **hibridação molecular** (ARAÚJO et al, 2015).

De acordo com Junior (2007), a hibridação molecular se define como uma estratégia de planejamento de fármaco que se baseia na identificação dos grupamentos farmacofóricos de duas ou mais moléculas e juntá-los em uma só, levando ao desenvolvimento de um composto híbrido que mantém as características previamente selecionada dos compostos isolados. Com a estratégia de hibridação, uma infinidade de moléculas “filhas” podem ser sintetizadas partindo de diferentes compostos iniciais, e seguindo essa linha, os resultados quanto à atividade farmacológica, potência e outros fatores também serão extremamente diversos, sendo que o aumento da atividade farmacológica geralmente é o resultado esperado de uma hibridação molecular.

Segundo Araújo (2015) os estudantes de química medicinal e cursos afins se deparam com uma dificuldade na hora de estudar assuntos como hibridação molecular, isso se deve principalmente a escassez de conteúdos disponíveis tanto na internet quanto nas mídias físicas, especialmente na dificuldade de encontrar conteúdos em língua portuguesa. Isso se torna um problema grave visto que as estratégias de modificação molecular são de crucial importância no desenvolvimento de novos fármacos, pois são um parâmetro importante tanto para o melhoramento do fármaco em si, quanto para compreender as relações da estrutura



química e atividade farmacológica da molécula (BARREIRO et al, 2002).

Tendo em vista o que foi citado, esse trabalho foi escrito com o objetivo de disponibilizar conteúdo na língua portuguesa a respeito da hibridação molecular e demonstrar sua importância como alternativa para desenvolvimento de novos fármacos, sendo essa uma das principais estratégias de modificação molecular e de crucial importância para a química medicinal.

## METODOLOGIA

Para a revisão de literatura deste trabalho foi feita uma **revisão narrativa**, livre de muitos critérios exclusivos e sistemáticos, obtendo assim artigos mais diversificados para a elaboração do texto. Esse tipo de revisão foi escolhido principalmente devido ao pouco conteúdo disponível que fala exclusivamente sobre hibridação molecular como estratégia de modificação de fármacos, sendo necessária uma maior amplitude de pesquisa para encontrar material sobre o assunto tratado.

As bases de pesquisa utilizada para a busca de artigos foram: Scielo, Google Acadêmico, e o Science Direct, buscando artigos na língua inglesa e língua portuguesa. As palavras-chave para a pesquisa foram: hibridação molecular, medicinal chemistry, molecular hybridization e estratégias de modificação molecular. Os artigos selecionados não foram excluídos com base no ano de publicação, no entanto a maioria dos artigos encontrados datam do ano 2000 a 2017.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

O grupo de pesquisa de Heng Zhang realizou em 2016 no *Laboratory of Chemical Biology* da *School of Pharmaceutical Sciences*, na universidade de Shandong a síntese de 24 novos compostos híbridos derivados diarilpirimidínicos contendo grupamento uracila capazes de inibir a enzima transcriptase reversa do vírus HIV. A pesquisa se baseou na hibridação de dois compostos: o fármaco antiviral etravirina e um composto protótipo JLJ506, um catecol dieter inibidor da transcriptase reversa. A hibridação foi feita como mostrado na figura 1, juntando o grupamento uracil do JLJ506 com o farmacóforo arilpirimidínico da etravirina.

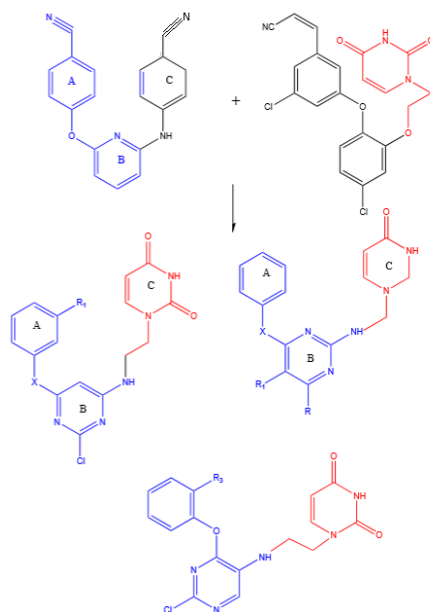


Figura 1: hibridação do JLJ506 com a etravirina.

Segundo Taha et al (2017) o Brasil é o terceiro país mais endêmico para leishmaniose no mundo. Tendo essa justificativa, seu grupo de pesquisa realizou a síntese de 18 novos compostos híbridos com propriedades anti-leishmania, partindo de duas moléculas primárias: um derivado quinolinico-oxadiazol e um composto isotiocianato aromático (figura 2). Os resultados demonstraram que o híbrido mais potente da série se apresentou-se 70 vezes mais letal do que o fármaco padrão (pentamidina).

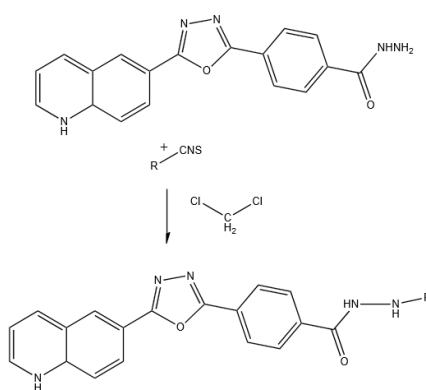


Figura 2: hibridação do composto quinolínico-oxadiazolico com isotiocianatos aromáticos

O trabalho feito por Yu et al (2016) descreve a síntese de 26 novos compostos híbridos utilizando 7 compostos alcinos com diferentes substituintes e um outro grupamento esteroidal ligado a um triazol (figura 3). Os testes farmacológicos foram direcionados para avaliar a ação

antitumoral dos novos híbridos e comparando os resultados com a 5-fluoruracila utilizada como fármaco de referência por ter mecanismo de ação similar ao dos compostos sintetizados. Como apresentado na tabela 1 retirada do artigo, os resultados demonstraram-se bastante diversificados para cada uma das 5 linhas de células utilizadas no teste.

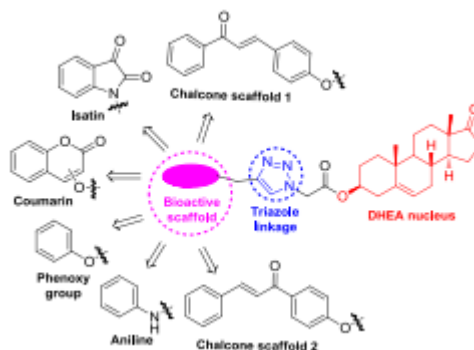


Figura 3: hibridação do núcleo esteroidal com compostos alcinos

Compound	IC <sub>50</sub> (µM)				
	MCF-7	U87	SH-SY5Y	MGC-803	EC109
12a	>128	45.61 ± 1.66	<b>8.62 ± 0.94<sup>a</sup></b>	>128	>128
12b	>128	47.89 ± 1.68	<b>7.32 ± 0.87</b>	57.77 ± 1.32	61.72 ± 1.79
12c	>128	39.21 ± 1.59	<b>10.3 ± 1.01</b>	32.49 ± 1.51	44.11 ± 1.65
12d	>128	91.13 ± 1.96	<b>9.25 ± 0.97</b>	58.85 ± 1.77	>128
12e	>128	38.07 ± 1.52	<b>18.51 ± 1.27</b>	>128	123.99 ± 2.09
12f	>128	21.31 ± 0.58	>128	26.38 ± 1.42	78.35 ± 1.31
12g	<b>32.25 ± 1.51</b>	<b>9.57 ± 0.98</b>	<b>4.06 ± 0.61</b>	<b>5.95 ± 0.77</b>	<b>20.77 ± 1.73</b>
12h	13.29 ± 1.12	20.82 ± 1.32	14.6 ± 1.16	8.74 ± 0.94	84.61 ± 1.93
13a	>128	>128	75.0 ± 1.88	>128	117.59 ± 2.07
13b	91.47 ± 1.97	>128	46.45 ± 1.67	>128	>128
14a	111.88 ± 2.05	>128	72.56 ± 1.86	>128	79.81 ± 1.33
14b	>128	>128	36.64 ± 1.56	>128	>128
14c	73.34 ± 1.87	>128	50.06 ± 1.70	>128	>128
14d	92.58 ± 1.97	>128	42.07 ± 1.62	>128	>128
14e	>128	>128	>128	99.46 ± 2.00	>128
15a	>128	43.71 ± 1.64	54.85 ± 1.74	>128	>128
15b	>128	47.43 ± 1.68	49.47 ± 1.70	>128	>128
16	>128	40.02 ± 1.6	>128	>128	>128
17a	45.12 ± 1.65	>128	65 ± 1.81	51.34 ± 1.71	49.84 ± 1.70
17b	93.18 ± 1.97	30.13 ± 1.48	22.72 ± 1.36	48.23 ± 1.68	20.99 ± 1.32
17c	38.6 ± 1.59	18.46 ± 1.14	26.95 ± 1.43	21.61 ± 1.34	23.89 ± 1.38
18a	21.27 ± 1.05	96.53 ± 1.42	69.76 ± 1.84	11.56 ± 1.06	24.73 ± 0.85
18b	27.6 ± 1.39	86.72 ± 0.89	59.41 ± 1.77	19.42 ± 1.35	37.12 ± 1.43
18c	45.2 ± 1.12	>128	>128	28.62 ± 1.46	55.43 ± 1.84
20	>128	>128	>128	>128	>128
21	>128	>128	>128	>128	>128
5-Fu	7.61 ± 1.31	5.61 ± 0.37	3.26 ± 0.46	1.25 ± 0.22	3.17 ± 0.43

<sup>a</sup> The data shown in bold mean acceptable values.

Tabela 1: atividade antiproliferativa in-vitro dos híbridos.

## CONCLUSÕES

Os resultados com relação aos testes farmacológicos dos artigos pesquisados demonstraram que alguns dos novos híbridos sintetizados demonstraram atividade com potencia semelhante e por vezes maior do que alguns dos fármacos de referência. Os três artigos trabalharam isoladamente com antitumorais, antivirais e antiprotozoário, o que deixa evidente que a hibridação apresenta extrema versatilidade podendo ser aplicada no desenvolvimento de diversos fármacos.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

ARAÚJO, C.; FILHO, C.; SANTOS, V.; MAIA, G.; Gonsalves, A. Desenvolvimento De Fármacos Por Hibridação Molecular: Uma Aula Prática de Química Medicinal Usando Comprimidos de Paracetamol e Sulfadiazina e a Ferramenta Virtual Scifinder®. *Química Nova*, São Paulo, v. 38, n. 6, p. 51-59, 2015.

JUNIOR, C.; BOLZANI, V.; BARREIRO, E.; FRAGA, C. Molecular Hybridization: A Useful Tool in the Design of New Drugs Prototypes. *Current Medicinal Chemistry*, São Paulo, v. 14, n. 17, p. 1829-1852, 2007.

BARREIRO, E.; FRAGA, C.; MIRANDA, A.; RODRIGUES, C. A Química Medicinal de N-Acildrazonas: Novos Compostos-Protótipos de Fármacos Analgésicos, Antiinflamatórios e Anti-Trombóticos. *Química Nova*, São Paulo, v. 25, n. 1, p. 129-148, 2002.

ZHANG, H.; TIAN, Y.; KANG, D.; HUO, Z.; ZHOU, Z.; LIU, H.; CLERQ, E.; PANNECOUQUE, C.; ZHAN, P.; LIU, X. Discovery of uracil-bearing DAPYs derivatives as novel HIV-1 NNRTIs via crystallographic overlay-based molecular hybridization. *European Journal of Medicinal Chemistry*, Shandong, v. 130, p. 209-222, 2017.

TAHA, M.; ISMAIL, N.; ALI, M.; RASHID, U.; IMRAN, S.; UDDIN, N.; KHAN, K. Molecular hybridization conceded exceptionally potent quinolinylloxadiazole hybrids through phenyl linked thiosemicarbazide antileishmanial scaffolds: In silico validation and SAR studies. *Bioorganic Chemistry*, v. 71, p. 192-200, 2017.

YU, B.; QI, P.; SHI, X.; HUANG, R.; GUO, H.; ZHENG, Y.; YU, D.; LIU, H. Efficient synthesis of new antiproliferative steroidal hybrids using the molecular hybridization approach. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 117, p. 241-255, 2016.