

Título	Uma nova abordagem na obtenção de fármacos activos contra a tuberculose. Co-fármacos activados por esterases micobacterianas
Resumo	<p>Há muito que se esperava que no início do presente século o problema da tuberculose estivesse debelado, principalmente depois da descoberta de potentes fármacos na segunda metade do século passado. No entanto não só isso não aconteceu como também emergiram novas estirpes resistentes a esses mesmos compostos, criando um problema que está longe de ser resolvido.</p> <p>Na sequência da investigação que temos vindo a efectuar de pró-fármacos que permitem superar a resistência à pirazinamida (PZA), verificámos que alguns álcoois de cadeia longa (LCA) tinham actividade "per se" a qual era significativa mesmo sobre estirpes resistentes à PZA. Pensamos que esta descoberta abre uma janela de oportunidade no desenvolvimento de novos fármacos pois permite construir pró-fármacos mútuos contendo moléculas comprovadamente activas e os LCA as quais poderão ter potencialmente uma acção sinérgica e uma melhoria da penetração nas micobactérias devido à sua lipofilia mais adequada.</p> <p>Pensamos que os candidatos ideais serão ésteres obtidos por reacção entre um fármaco contendo uma função ácido carboxílico (AD) e um LCA. Uma vez que as micobactérias são ricas em actividade esterásica, é possível usar uma esterase micobacteriana para libertar os fármacos no local de acção. Os ésteres precisam de ser estáveis durante a fase de absorção e transporte mas suficientemente lábeis perante esterases micobacterianas para serem activados. Durante os últimos anos dedicamos esforços significativos a este assunto e desenvolvemos metodologia para estudar a activação de pró-fármacos por micobactérias comparando-a com a estabilidade dos mesmos compostos em plasma e frente a esterases de fígado, tendo demonstrado que não estão correlacionados. Por exemplo obtivemos pró-fármacos são facilmente activados por esterases micobacterianas mas que são estáveis em presença de plasma humano. É assim possível obter ésteres de LCA e AD adequados ao uso in vivo.</p> <p>Existem vários ácidos com actividade sobre a tuberculose adequados para a conjugação com álcoois de cadeia longa. Um exemplo simples o próprio ácido benzóico mas a lista é extensa incluindo por exemplo o clássico p-aminosalicílico, o ácido pirazinóico ou o grupo das quinolonas.</p> <p>De modo a atingir os objectivos propostos pretendemos sintetizar uma série de ésteres de ácidos fracos com diferentes álcoois de cadeia longa e avaliar a estabilidade, a activação e a actividade dos compostos enquanto exploramos potenciais mecanismos de acção.</p> <p>O trabalho insere-se num projeto financiado pela FCT</p>
Local de trabalho	Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa
Orientador (es)	Luís Constantino e Teresa Pamplona
Informações	constant@ff.ul.pt