

## PRINCIPAIS ALVOS BIOQUÍMICO ENVOLVIDOS COM A ÚLCERA GÁSTRICA

<sup>1</sup> Regina Célia da Silva; <sup>2</sup> Rita de Cássia Meneses Oliveira;

<sup>1</sup> Doutoranda em Biotecnologia pela Universidade Federal do Piauí – UFPI; <sup>2</sup> Docente do programa de pós-graduação em Biotecnologia pela Universidade Federal do Piauí – UFPI;

**Área temática:** Inovações em farmacologia

**Modalidade:** resumo simples

**E-mail do autor:** regina7.dasilva@gmail.com

### RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A úlcera gástrica é uma doença pluricausal que ocasiona lesão no trato digestivo, influenciada por um desequilíbrio entre os fatores agressores e protetores da mucosa. Apesar da diversidade de fármacos utilizados no tratamento, a doença apresenta uma elevada tendência à recidiva. Nesse sentido, há a necessidade de aprimorar as pesquisas relativas à produção e desenvolvimento de novos fármacos. **OBJETIVO:** O objetivo do estudo é apresentar uma prospecção, por meio de uma busca na literatura científica, dos alvos bioquímicos envolvidos com a úlcera gástrica e utilizados em estudos de docagem molecular. **MÉTODOS:** A prospecção foi realizada na base de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) com uso dos descritores “docagem molecular” e “Úlcera gástrica”. Os critérios de inclusão aplicados para a seleção de artigos foram artigos publicados cujo assunto principal era “Úlcera gástrica” e “Simulação de acoplamento molecular”. Os critérios de exclusão utilizados foram artigos de revisão. A aplicação dos filtros de inclusão e exclusão e análise minuciosa resultou na inclusão de 8 artigos. **RESULTADOS:** Os alvos bioquímicos encontrados foram glicoproteína p, proteína de resistência a múltiplas drogas 1, citocromo P450 3A4/1A2, ciclo-oxigenase 2, ATPase e H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase. Sendo que 5 dos 8 artigos selecionados apontam a ciclo-oxigenase 2 (COX-2) como principal alvo bioquímico envolvido com a úlcera gástrica. **CONCLUSÃO:** É provável que a escolha da ciclo-oxigenase 2 esteja intimamente relacionada com a conhecida cascata inflamatória, cujos produtos (prostaglandinas, por exemplo) estão envolvidos com a úlcera gástrica.

**Palavras-chave:** Docagem molecular, Lesão digestiva, Gastroproteção, Inflamação.

## 1 INTRODUÇÃO

A úlcera gástrica é uma doença que ocasiona lesão no trato digestivo, influenciada por um desequilíbrio entre os fatores agressores e protetores da mucosa (BRANDÃO *et al.*, 2019). Apresenta etiologia diversificada, sendo a infecção por *Helicobacter pylori* e o uso de anti-inflamatórios não esteroidais as principais causas (RODRÍGUEZ; MARTÍNEZ; PORTUONDO, 2021).

A literatura aponta ainda que a úlcera gástrica está associada a um não tratamento da gastrite, que pode levar a sangramentos e corrosão da parede do trato digestório pela presença de ácidos, identificada em exames, tal como a Endoscopia digestiva alta associada à biópsia (LIMA *et al.*, 2021).

O tratamento da doença ulcerosa tem por objetivo restabelecer o equilíbrio da mucosa gastroduodenal rompida. Inicialmente, os fármacos neutralizam o conteúdo gástrico com uso de antiácidos. Posteriormente, novos fármacos foram introduzidos no mercado, tais como a cimetidina e a ranitidina. E depois foram desenvolvidos fármacos citoprotetores, tal como o misoprostol, além dos fármacos gastroprotetores, cuja substância padrão é o omeprazol (BRANDÃO *et al.*, 2019).

Apesar da grande variedade de tratamentos, a doença apresenta uma elevada tendência à recidiva. Nesse sentido, há a necessidade de aprimorar as pesquisas de novos fármacos direcionados ao tratamento da úlcera gástrica. O primeiro passo é estudar e entender os alvos bioquímicos que estão relacionados com a etiopatogenia da doença e que possam ser inibidos por alguma molécula candidata a fármaco.

Dessa forma, o objetivo deste trabalho é apresentar uma prospecção, por meio de uma busca na literatura científica, dos alvos bioquímicos envolvidos com a úlcera gástrica e utilizados em estudos de docagem molecular, servindo como subsídio teórico na triagem de candidatos a fármacos em novas pesquisas.

## 2 MÉTODO

A prospecção foi realizada em julho de 2022, por meio de buscas na base de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) com uso dos descritores “docagem molecular” e “Úlcera gástrica”. A partir dessa busca inicial resultaram 35 artigos.

Os critérios de inclusão aplicados para a seleção de artigos foram artigos publicados cujo assunto principal era “Úlcera gástrica” e “Simulação de acoplamento molecular”. Os critérios de exclusão utilizados foram artigos de revisão.

A aplicação dos filtros de inclusão e exclusão resultou em 15 artigos, que foram lidos e averiguados na íntegra. Após análise, 8 artigos foram incluídos no presente trabalho e os resultados serão úteis na montagem de um banco de dados possibilitando escolhas adequadas para docagem molecular.

### **3 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

A tabela 1 elenca todos os alvos bioquímicos utilizados nos artigos selecionados que permitiram a realização da docagem molecular relacionada com a úlcera gástrica.

Tabela 1 - Alvos bioquímicos encontrados nos artigos selecionados.

<b>Alvos bioquímicos</b>	<b>Artigos selecionados</b>
Glicoproteína p	CHEN <i>et al.</i> , 2022
Proteína de resistência a múltiplas drogas 1	CHEN <i>et al.</i> , 2022
Citocromo P450 3A4/1A2	CHEN <i>et al.</i> , 2022
Ciclo-oxigenase 2 (COX-2)	AHMED <i>et al.</i> , 2020; SAKR <i>et al.</i> , 2019; ABDELLATIF <i>et al.</i> , 2018; ABDELGAWAD <i>et al.</i> , 2017; ABUO-RAHMA <i>et al.</i> , 2014
ATPase	KUMAR <i>et al.</i> , 2020
H+/K+-ATPase	RAJESH <i>et al.</i> , 2017

Fonte: autoria própria.

O estudo de Chen *et al.* (2022) utilizou docagem molecular avaliando moléculas de origem natural em alvos relacionados com a úlcera gástrica. Os autores esclareceram que os possíveis mecanismos envolvem a inibição da bomba de efluxo (p-glicoproteína e proteína de resistência a múltiplas drogas 1), como também os efeitos de bloqueio de enzimas metabólicas (citocromo P450 3A4/1A2) e de depósito de albumina sérica.

Os resultados de Kumar *et al.* (2020) apontam uma molécula candidata a fármaco com atividade promissora, inibindo 50% da atividade da enzima ATPase, alvo bioquímico utilizado, além de atividade sinérgica com doses sub efetivas de lansoprazol.

Enquanto que o estudo de Rajesh e colaboradores (2017) utilizaram como alvo bioquímico a enzima H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase em docagem com uma série de derivados de metoxibenzil-sulfonil-1H-benzo[d]imidazol, na busca por investigar sua terapêutica anti-úlcera que demonstraram uma faixa de porcentagem de atividade relativa de 72-92%.

Já os autores Ahmed *et al.* (2020) realizaram estudo de docagem molecular de vários candidatos a fármacos aplicando como alvo a proteína COX-2, no qual os resultados demonstraram o modo de ligação mais favorável em relação ao celecoxib, explicando uma notável potência inibitória da COX-2. Sendo assim, candidatos considerados para ensaios *in vivo*.

Sakr e colaboradores (2019) também utilizaram a COX-2 como alvo estratégico. Sendo que os resultados do estudo de docagem corroboram com os resultados do ensaio de inibição de COX *in vitro*.

Outro estudo que utilizou a COX-2 foi o de Abdellatif *et al.* (2018), que analisou doze novos compostos derivados de pirazol 1,3,4-tris. Este estudo foi esclarecedor, pois forneceu as duas porções farmacofóricas de importância da COX-2: SO<sub>2</sub>Me ou/e SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, que permite melhor projeção para avaliação na docagem molecular. Os resultados apontaram que todos os compostos analisados foram mais seletivos para a isoenzima COX-2 e mostraram boa atividade anti-inflamatória *in vivo*, além de que exibiram um padrão de ligação e interações semelhantes ao do celecoxib com formação de mais ligações por pontes de hidrogênio.

Abdelgawad e colaboradores (2017) também testaram compostos acoplando com a COX-2, com resultados demonstrando proteção gástrica maior ou comparável ao celecoxib com seletividade no sítio ativo da COX-2, além de apresentar interações e padrão de ligação semelhantes ao do ligante cocristalizado bromocelecoxib.

Na pesquisa de Abuo-Rahma *et al.* (2014) foram analisados uma série de derivados de 1,2,4-triazol que se revelaram altamente seletivos ao alvo utilizado, a COX-2. Demonstraram também menor requisição de energia para a interação adequada com a enzima. As ligações H adicionais com o oxigênio da amida e/ou H do NH da amida com os resíduos de aminoácidos podem ser responsáveis pela maior afinidade de ligação deste grupo de compostos para a COX-2.

## 4 CONCLUSÃO

Os resultados permitem inferir que 5 dos 8 artigos selecionados apontam a ciclo-oxigenase 2 (COX-2) como principal alvo bioquímico envolvido com a úlcera gástrica. É provável que a escolha desse alvo esteja intimamente relacionada com a conhecida cascata inflamatória, cujos produtos (prostaglandinas, por exemplo) estão envolvidos com a doença em questão. Nesse sentido, a docagem molecular de possíveis candidatas a fármacos deve envolver a inibição da enzima COX-2.

## REFERÊNCIAS

- ABDELGAWAD, M. A. *et al.* Discovery of a COX-2 selective inhibitor hit with anti-inflammatory activity and gastric ulcer protective effect. **Future medicinal chemistry**, v. 9, n. 16, p. 1899-1912, 2017.
- ABDELLATIF, K. R. A. *et al.* Non-acidic 1, 3, 4-trisubstituted-pyrazole derivatives as lonazolac analogs with promising COX-2 selectivity, anti-inflammatory activity and gastric safety profile. **Bioorganic Chemistry**, v. 77, p. 568-578, 2018.
- ABUO-RAHMA, G. E. A. A. *et al.* Novel 1-[4-(Aminosulfonyl) phenyl]-1H-1, 2, 4-triazole derivatives with remarkable selective COX-2 inhibition: Design, synthesis, molecular docking, anti-inflammatory and ulcerogenicity studies. **European journal of medicinal chemistry**, v. 83, p. 398-408, 2014.
- AHMED, E. M. *et al.* New pyridazine derivatives as selective COX-2 inhibitors and potential anti-inflammatory agents; design, synthesis and biological evaluation. **Bioorganic chemistry**, v. 95, p. 103497, 2020.
- CHEN, Y. *et al.* Oral supramolecular nanovectors for dual natural medicine codelivery to prevent gastric mucosal lesion. **Nanoscale**, v. 14, p. 8967-8977, 2022.
- BRANDÃO, L. B. *et al.* Aspectos atuais no tratamento da Doença Ulcerosa Péptica. **Revista de Saúde**, v. 10, n. 1, p. 03-07, 2019.
- LIMA, A. G. *et al.* Gastrite e Úlcera Gástrica. **Anuário Pesquisa e Extensão Unoesc Xanxerê**, v. 6, p. e28102-e28102, 2021.
- KUMAR, V. A. *et al.* The Benefit of Passion Fruit as an Anti-ulcerogenic Diet: Scientific Evidence by In vitro and In silico H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase Inhibitory Activity Assessment. **Current Computer-Aided Drug Design**, v. 16, n. 5, p. 555-563, 2020.



RAJESH, R. *et al.* Substituted methoxybenzyl-sulfonyl-1H-benzo [d] imidazoles evaluated as effective H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase inhibitors and anti-ulcer therapeutics. **European journal of medicinal chemistry**, v. 139, p. 454-460, 2017.

RODRÍGUEZ, I. R.; MARTÍNEZ, Y. G. R.; PORTUONDO, A. I. M. Evolución del tratamiento de la Úlcera péptica duodenal. **Revista Habanera de Ciencias Médicas**, v. 20, n. 4, p. 3293, 2021.

SAKR, A. *et al.* 1, 4-dihydroquinazolin-3 (2h)-yl benzamide derivatives as anti-inflammatory and analgesic agents with an improved gastric profile: Design, synthesis, cox-1/2 inhibitory activity and molecular docking study. **Bioorganic Chemistry**, v. 84, p. 76-86, 2019.