

DynaPro: Avaliação da Quiralidade Dinâmica no Resgate da Melanostatina na Terapia da Parkinson

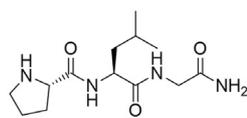
>
Ivo E. Sampaio-Dias
ivdias@fc.up.pt

••• A doença de Parkinson (DP) é um distúrbio neurodegenerativo que conduz à perda de neurónios dopaminérgicos no sistema nervoso central, os quais são responsáveis pela produção de dopamina. À medida que a neurodegeneração progride, os níveis de dopamina no sistema nervoso central diminuem, comprometendo a ativação dos recetores de dopamina e, por conseguinte, as vias dopaminérgicas, resultando em sintomas motores (característicos da DP) e não motores. Para contrariar a depleção de dopamina no sistema nervoso central, as terapias atuais baseiam-se na administração de levodopa (precursor de dopamina) e de inibidores das principais enzimas envolvidas no metabolismo da dopamina e levodopa. Contudo, a longo prazo, o tratamento com levodopa perde eficácia, necessitando de doses farmacológicas cada vez maiores, o que resulta em efeitos secundários sérios e que podem mesmo agravar os sintomas. Torna-se, portanto, imperativo o desenvolvimento de novas alternativas farmacológicas viáveis para reduzir a dependência de levodopa no tratamento da DP.

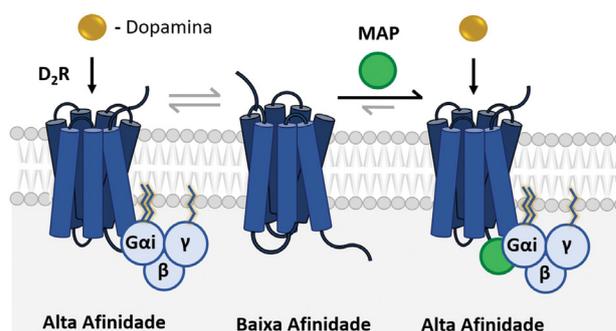
A melanostatina (L-prolil-L-leucilglicinamida) é

um pequeno neuropeptídeo endógeno que possui atividade anti-Parkinson comprovada através de ensaios clínicos. Este neuropeptídeo atua como modulador alostérico positivo (MAP) dos recetores de dopamina D_2 , aumentando a afinidade destes recetores para a dopamina. Assim, os recetores de dopamina podem ser ativados em níveis subótimos de dopamina, sendo por isso muito relevante na terapia da DP. Contudo, apesar do seu potencial terapêutico, a melanostatina possui baixa estabilidade bioquímica nos tecidos neuronais e baixa permeabilidade gastrointestinal, limitando assim a sua translação clínica.

Neste contexto, o principal objetivo deste projeto foca-se no resgate da melanostatina para aplicação na terapia da DP. Para alcançar esse objetivo, o consórcio reúne uma equipa multidisciplinar de investigadores nas áreas da química computacional, química orgânica, farmacologia e toxicologia para a obtenção de análogos da melanostatina com maior potência e afinidade para os recetores de dopamina D_2 que exibam propriedades farmacocinéticas adequadas para poderem avançar para estudos pré-clínicos.



Melanostatina (MAP)



>
Ficha Técnica do Projeto

Ivo E. Sampaio Dias

Acrónimo: DynaPro

Financiamento: Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT) - 2022.01175.PTDC.

Equipa: LAQV/REQUIMTE, FCUP – Ivo E. Sampaio Dias (IR), José E. Rodríguez Borges, Sara C. Silva Reis, Xavier C. Correia, Hugo F. Costa Almeida; USC – Xerardo García Mera (co-IR); FFUP – Vera M. Costa; UPV/EHU – Humberto González Díaz.