

7. Tempo de residência do complexo fármaco-receptor

François Noël - Matéria publicada na Newsletter da SBFTE, em Abril 2016

Dez anos após que Copeland e colaboradores (2006; Copeland, 2016) sugeriram que o fator determinante da atividade farmacológica *in vivo*, e da sua duração, não era a afinidade do fármaco para seu receptor, mas o tempo de vida do complexo fármaco-alvo, nós pareceu oportuno definir e discutir aqui o conceito de ***Tempo de Residência do complexo fármaco-receptor***. Stricto sensu, conforme definido originalmente (Copeland e cols., 2006), o tempo de residência do fármaco no alvo (receptor, enzima) é o recíproco da constante de velocidade de dissociação (k_{off} , k_{-1}), ou seja: $\tau = 1 / k_{off}$. De acordo com este modelo, a atividade farmacológica (pelo menos para antagonistas e inibidores enzimáticos) dependeria da ligação do fármaco ao seu alvo desejado, sendo que a atividade farmacológica persistiria somente quando o fármaco permanecer ligado. Desta forma, pode haver interesse em compostos com alto tempo de residência, sobretudo se este for maior do que o tempo de meia-vida plasmática (Copeland, 2016), sendo assim um fator importante para entender a relação Farmacocinética/Farmacodinâmica (PK/PD) destes fármacos. Como exemplo de trabalho reforçando esta ideia, Guo e colaboradores (2012) mostraram que não existia nenhuma relação entre eficácia e afinidade de uma série de agonistas do receptor A_{2a} , enquanto encontraram uma boa correlação entre eficácia e tempo de residência. Por outro lado, um tempo de residência mais curto poderia ser benéfico para evitar um bloqueio contínuo de um receptor, como no caso da clozapina no receptor D_2 . De fato, a teoria do "fast-off" propõe que os antipsicóticos atípicos são fracamente ligados aos receptores D_2 na sinapse, e assim rapidamente libertados destes, o que explicaria sua menor propensão para induzir efeitos extrapiramidais e hiperprolactinemia, os quais seriam consequências de bloqueio prolongado destes receptores (Kapur e Seeman, 2000).

Assim sendo, podemos ver que este conceito pode mudar um dos paradigmas da avaliação de novos compostos dentro do processo de descoberta de novos fármacos, tradicionalmente baseada em medidas de afinidade de ligação em condições de equilíbrio termodinâmico, condições que não são inteiramente válidas no contexto de um sistema aberta, onde as concentrações do fármaco na biofase mudam de acordo com

processos farmacocinéticos (Copeland, 2016; Swinney *e cols.*, 2015). Nota-se que desde as primeiras descrições deste modelo, numerosos compostos avançaram para ensaios clínicos com base nos esforços para incorporar o conceito de tempo de residência do fármaco no alvo, como um fator-chave para a otimização de compostos-protótipos (Copeland, 2016).

Por fim, é importante salientar que este parâmetro farmacodinâmico “tempo de residência” (do fármaco no receptor), não tem nada a ver com o um parâmetro farmacocinético “tempo de residência médio” (“*mean residence time*”), que estima o tempo médio que um fármaco permanece no organismo.

Referências

Copeland RA. The drug–target residence time model: a 10-year retrospective. *Nat. Rev. Drug Discov.* 15:87–95, 2016.

Copeland RA, Pompliano DL, Meek TD. Drug-target residence time and its implications for lead optimization. *Nat. Rev. Drug Discov.* 9:730–739, 2006.

Guo D, Mulder-Krieger T, Ijzerman AP, Heitman LH. Functional efficacy of adenosine A2A receptor agonists is positively correlated to their receptor residence time. *Br. J. Pharmacol.* 166:1846–1859, 2012.

Kapur S, Seeman P. Antipsychotic agents differ in how fast they come off the dopamine D2 receptors. Implications for atypical antipsychotic action. *J. Psychiatry Neurosci.* 25(2):161–166, 2000.

Swinney DC, Haubrich BA, Van Liefde I, Vauquelin G. The Role of Binding Kinetics in GPCR Drug Discovery. *Curr. Top. Med. Chem.* 15:1-19, 2015.