



CARACTERIZAÇÃO ELETROFISIOLÓGICA E EFEITO ANTICONVULSIVANTE DE COMPOSTOS AMINOPIRIMIDÍNICOS

Márcio A. S. Fossari^{1*}, Caroline Amorim¹, Pedro Luis Dutra Reis¹, Sun Huang³, Márcia Maria de Souza¹, Vinícius Gadotti¹, Gerald Werner Zamponi³, Karla Seniuk Alferi², Fátima de Campos Buzzi¹

¹Escola de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas – UNIVALI, Itajaí - SC, Brasil.

²Escola de Ciências da Saúde-ECS, Curso de Farmácia – UNIVALI, Itajaí - SC, Brasil.

³Department of Clinical Neurosciences, Cumming School of Medicine, Hotchkiss Brain Institute and Alberta Children's Hospital Research Institute, University of Calgary, Canada.

*prof.marcio.fossari@univali.br

INTRODUÇÃO

Epilepsias idiopáticas generalizadas (EIG) podem se originar da disfunção de vários canais iônicos, principalmente os canais de cálcio voltagem-dependentes do subtipo Cav3.2 (Zamponi et al., 2016). Este estudo tem como objetivo verificar as propriedades de aminopirimidinas em parâmetros eletrofisiológicos e sob a atividades anticonvulsivantes em um modelo animal de convulsão tônico-clônica.

MATERIAIS E MÉTODOS

Uma série de aminopirimidinas foram obtidas a partir de chalconas previamente sintetizadas submetidas a reações de ciclização com cloridrato de guanidina e NaOH em etanol. A síntese foi conduzida em diferentes condições reacionais, incluindo temperatura ambiente, refluxo convencional e micro-ondas. A caracterização estrutural foi realizada por meio de ponto de fusão, IV, RMN-¹H e RMN-¹³C. As moléculas foram caracterizadas eletrofisiologicamente através de *whole-cell patch clamp* utilizando células TSA-201 expressando exclusivamente um de alguns diferentes subtipos de canais de cálcio (Cav1.2, Cav2.2 e Cav3.2). Para o estudo *in vivo*, camundongos Swiss machos (8-10 semanas) receberam uma injeção intraperitoneal de AMX (3 – 30 mg/Kg, i.p.) ou ainda veículo (DMSO 5% + PBS, controle) 30 minutos antes do tratamento com Pentilenotetrazol (PTZ, 80 mg/Kg, i.p.). Os animais foram monitorados quanto aos seguintes parâmetros: 1) latên-

cia para a primeira crise convulsiva; 2) frequência de crises na primeira hora; e 3) latência para morte em 1 hora. Este projeto obteve aprovação pelo CEUA nº 026/24.

RESULTADOS

A triagem eletrofisiológica inicial demonstrou que cada composto (10 µM) possuía graus variáveis de inibição para os diferentes subtipos de canais de cálcio. Os dois compostos mais eficazes para inibição dos canais do subtipo Cav3.2 (AMX e AMCI) foram selecionados para testes *in vivo*. Os testes comportamentais demonstraram que o AMX (30 mg/Kg, i.p.) quando comparado ao grupo controle (DMSO 5%+ PBS), aumentou significativamente a latência para primeira crise convulsiva, a latência para morte e a frequência de crises por minuto.

CONCLUSÕES

As aminopirimidinas avaliadas apresentaram ação bloqueadora direta sob diferentes subtipos de canais de cálcio, em particular o subtipo Cav3.2, ação essa que deve justificar o robusto efeito anticonvulsivante observado no modelo do PTZ em camundongos. Desta forma estas moléculas se apresentam como potenciais candidatas para o desenvolvimento de novos fármacos com propriedades anticonvulsivantes.

AGRADECIMENTOS

UNIVALI; UG/Governo de SC e CAPES

