

## **Inibidores da caspase-1 como alternativa de drogas antiinflamatórias: indo além dos inibidores da COX-2**

Ana Tereza Gomes Guerrero \*

Caspases são uma família de proteases que apresentam funções apoptóticas e não-apoptóticas. Foram identificados quatorze tipos de caspases, sendo doze em humanos. São divididas em dois grupos de acordo com a sua função, sendo um grupo envolvido nos processos de morte celular programada (caspases 2, 3 e 6-10) e outro grupo contendo as caspases que apresentam atividades inflamatórias (caspases 1, 4, 5, 12 e 13), as quais incluem maturação de citocinas, diferenciação celular, proliferação e ativação do fator de transcrição NF- $\kappa$ B. Quinze anos se passaram desde a clonagem e caracterização do primeiro membro da família das caspases, a enzima conversora da interleucina-1 $\beta$  (ICE/caspase-1). A caspase-1 é a protease responsável pela conversão da pró-IL-1 $\beta$  em IL-1 $\beta$  e conversão e posterior ativação da IL-18 e IL-33. Contudo, a caspase-1 se encontra na forma de pró-caspase. Para sua ativação é necessária a participação de um complexo de multiproteínas chamado inflamassoma. A forma ativa da caspase-1 atuará sobre as formas inativas pró-IL-1, pró-IL-18 e pró-IL-33 para convertê-las na forma ativa. Estas citocinas, uma vez na forma ativa, serão liberadas no organismo, levando aos seus efeitos inflamatórios característicos.

Foram desenvolvidos inibidores farmacológicos da caspase-1. O primeiro inibidor da caspase-1 desenvolvido foi o YVAD. A partir de modificações na sua estrutura química foram também desenvolvidos os inibidores da caspase-1 pranalcasan, um potente inibidor da caspase-1 que também é pró-droga do VRT-18858, o VX-765, pertencente à segunda geração dos inibidores da caspase-1 e que é pró-droga do VRT-43198, e o inibidor irreversível IDN-6556. O pranalcasan foi testado clinicamente no tratamento da artrite reumatóide e apresentou resultados promissores, chegando na fase IIB dos testes. Entretanto, os testes foram interrompidos devido à constatação de desenvolvimento de toxicidade hepática em animais que estavam recebendo altas doses e durante um período prolongado de 9 meses. Contudo, tal toxicidade hepática não foi observada nos 400 pacientes com artrite reumatóide que participaram dos testes clínicos. O outro inibidor da caspase-1, o VX-765, estava sendo estudado no tratamento da psoríase e encontrava-se na fase IIA dos testes clínicos. Os estudos *in vitro* demonstraram que o VX-765 é mais potente que o pranalcasan. Infelizmente, as empresas Vertex Farmacêutica e Aventis, que estavam desenvolvendo estes testes, ainda não se pronunciaram sobre os resultados destes estudos. Além desses testes, o inibidor irreversível da caspase-1 IDN-6556 também estava na fase II dos testes clínicos, direcionado para tratamento da hepatite C e transplantes de fígado. Estes estudos estavam sendo desenvolvidos pela Pfizer e também ainda não se tem informações sobre os resultados obtidos.

Analisando-se os dados da literatura que demonstram a efetividade destas drogas tanto *in vitro* quanto em modelos experimentais animais de artrite induzida por colágeno, osteoartrite e sepse, podemos sugerir que estas apresentam um potencial efeito antiinflamatório em patologias autoimunes e inflamatórias nas quais se observa a produção de citocinas como IL-1 $\beta$ , IL-18 e IL-33. Portanto, as drogas inibidoras da caspase-1 apresentam elevado potencial terapêutico para o tratamento de diversas patologias inflamatórias, sendo um interessante e promissor alvo de pesquisas.

### **Referências**

- MARTINON F et al., *The Inflammasome: A molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-1 $\beta$* . Molecular Cell, v.10, p.417-426, 2002.



Dor On Line

[www.dol.inf.br](http://www.dol.inf.br)

---

- CORNELIS S et al., *Inflammatory caspases: targets for novel therapies*. *Curr Pharm Des*, v.13, p.367-85, 2007.
- 

\* Farmacêutica-Bioquímica, Doutoranda do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP