



**UFRJ**

UNIVERSIDADE FEDERAL  
DO RIO DE JANEIRO

**Concurso do Edital 054 – Vaga MC-047**  
**Pesquisa Translacional em Doenças Crônicas Não-Transmissíveis**

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO  
Centro de Ciências da Saúde  
Instituto de Ciências Biomédicas



**PROJETO DE ATUAÇÃO PROFISSIONAL**

**PLATAFORMA INTEGRADA PARA TRIAGENS BASEADAS  
EM QUÍMICA BIOORTOGONAL**

**Candidato: Lucas Silva Franco**

Rio de Janeiro

Fevereiro de 2025

# Sumário desta apresentação

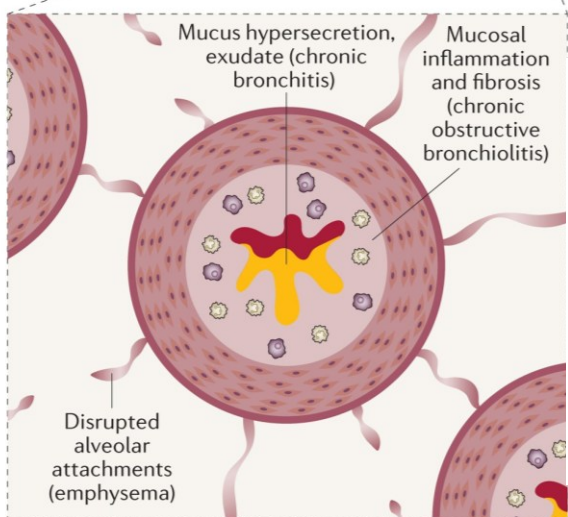
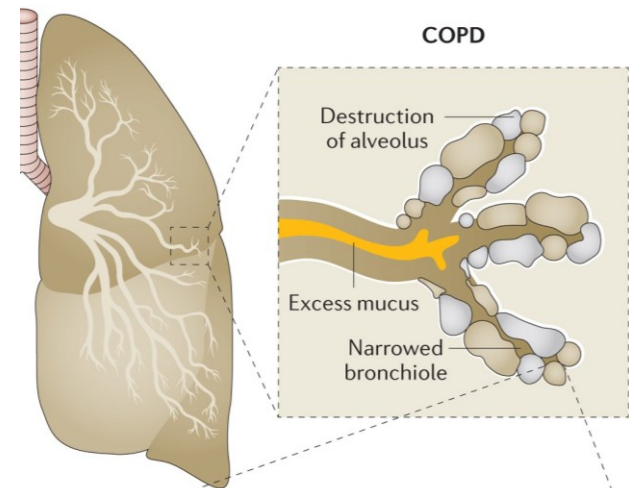
1. Introdução: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
2. Triagens Baseadas em Química Bioortogonal
3. Objetivos
4. Metodologia Proposta
5. Aplicações Adicionais da Química Bioortogonal
6. Propostas para Ensino
7. Propostas para Extensão

# Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica e DCNTs



- As DCNTs são definidas como **condições de saúde que não são causadas por agentes infecciosos e que geralmente têm longa duração, evolução lenta e são resultado de uma combinação de fatores genéticos, fisiológicos, ambientais e comportamentais.**

Organização Mundial da Saúde (OMS). (2021). Noncommunicable diseases. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>.



Nature Reviews | **Disease Primers**

- Hipersecreção de muco (bronquite crônica)
- Inflamação da mucosa e fibrose (bronquiolite obstrutiva crônica)
- Rompimento das ligações alveolares (enfisema)

Barnes, P., Burney, P., Silverman, E. *et al.* Chronic obstructive pulmonary disease. *Nature Reviews Disease Primers*, **1**, 15076 (2015).

Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)

A prevalência de DPOC no Brasil foi de 17% entre adultos maiores de 40 anos.

Cruz, M. M., & Pereira, M. (2020). *Ciência & Saúde Coletiva*, **25**(11), 4547-4557.

- Tratamento medicamentoso,
- Reabilitação pulmonar
- Suplementação de oxigênio (casos mais graves)



asthma



pollution



smoking

40+



age



chemical exposure

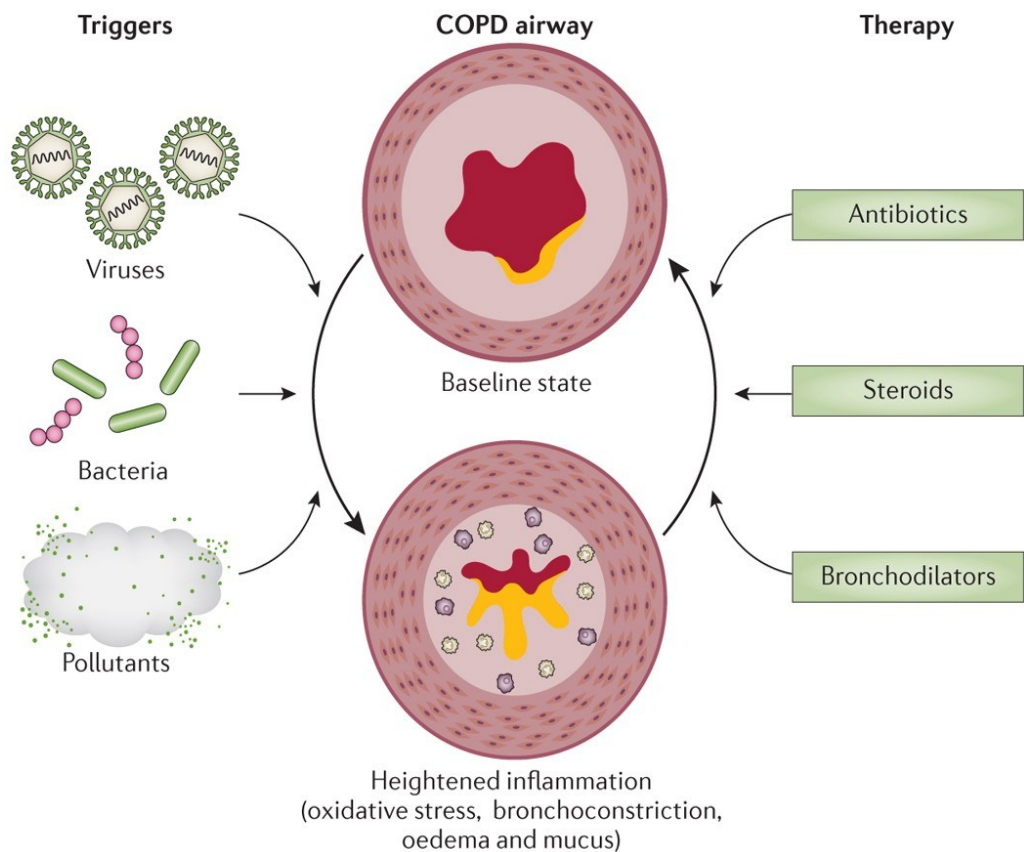


AAT deficiency  
Alpha-1 antitrypsin

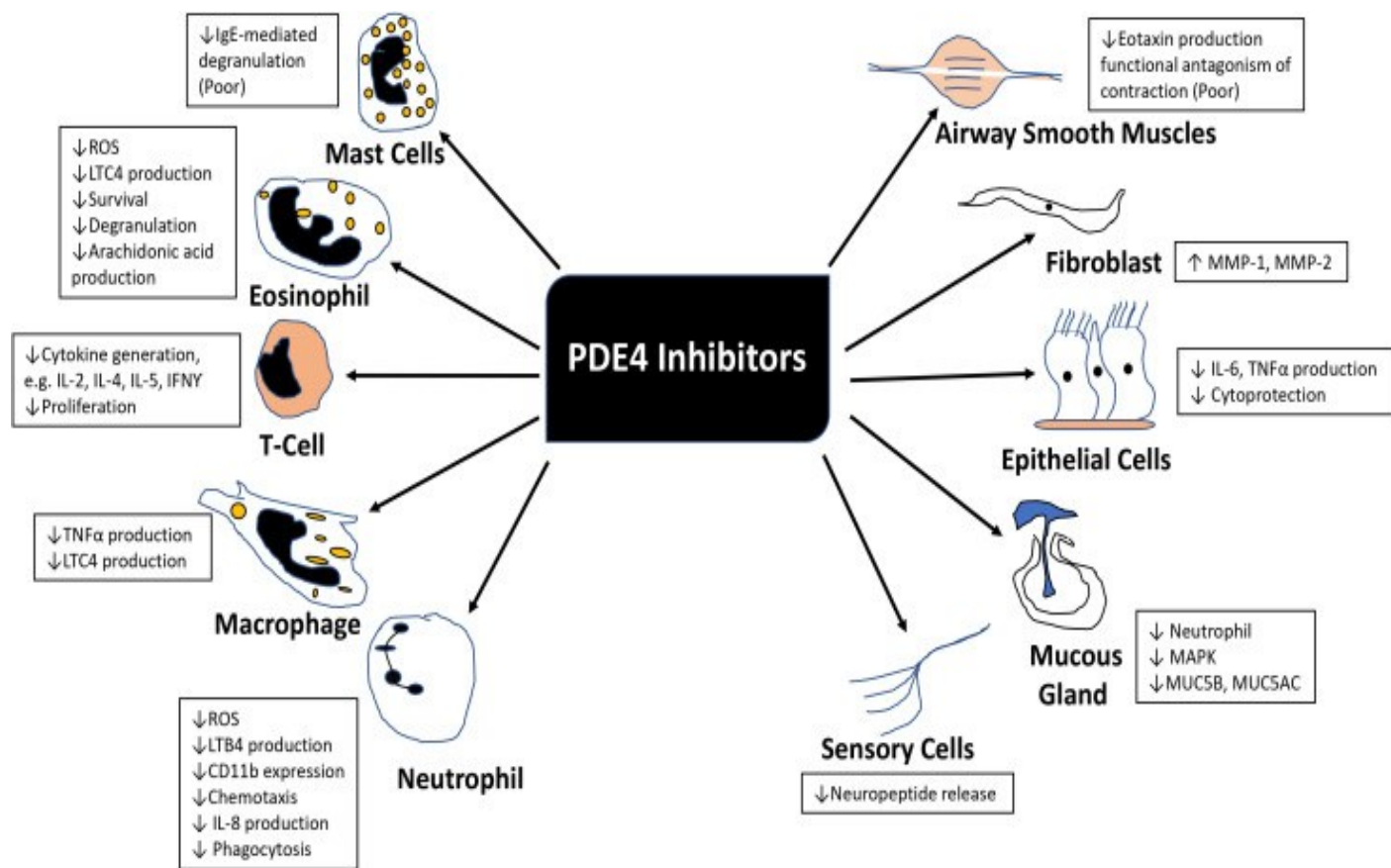
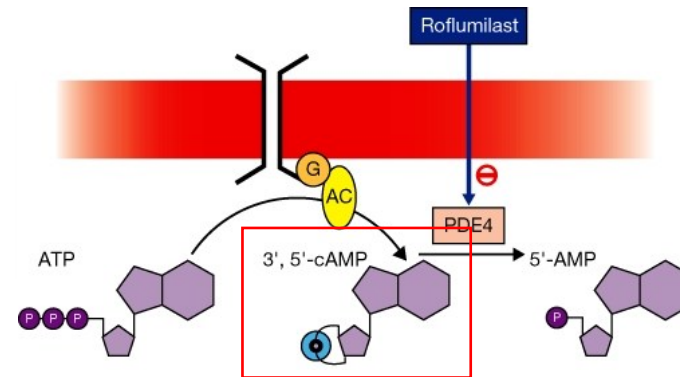
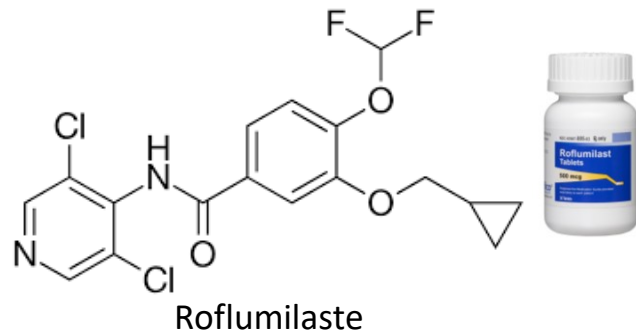


chronic bronchitis

# Tratamentos da DPOC



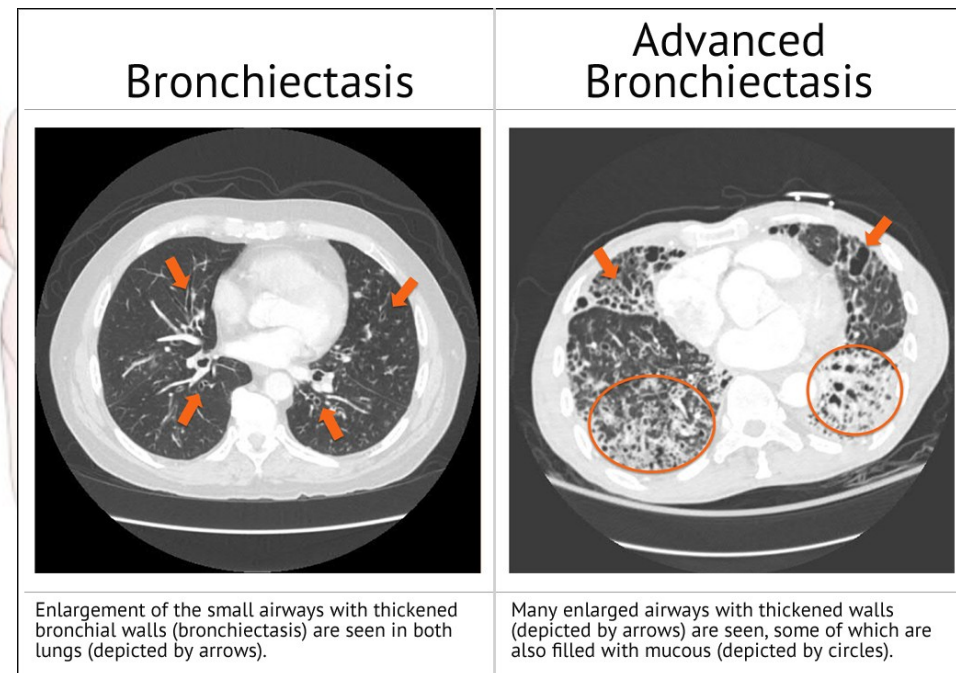
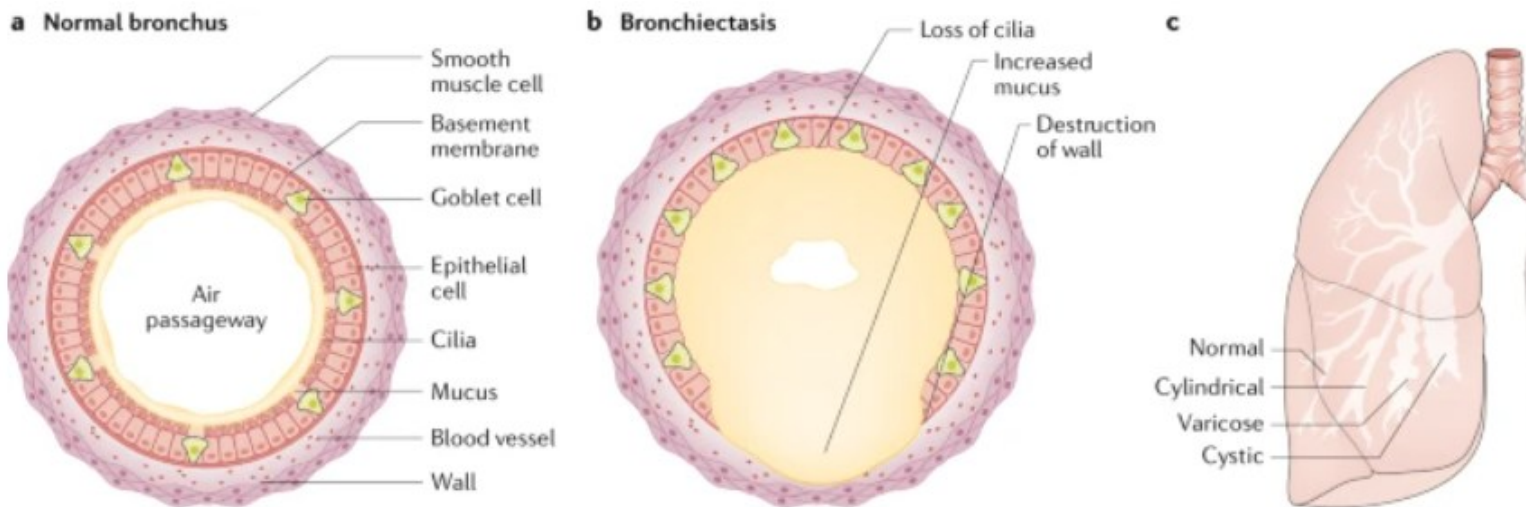
Barnes, P., Burney, P., Silverman, E. *et al.* Chronic obstructive pulmonary disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 1, 15076 (2015).



Cazzola, M. *et al.* (2023). Novel Anti-Inflammatory Approaches to COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 1333-1352.

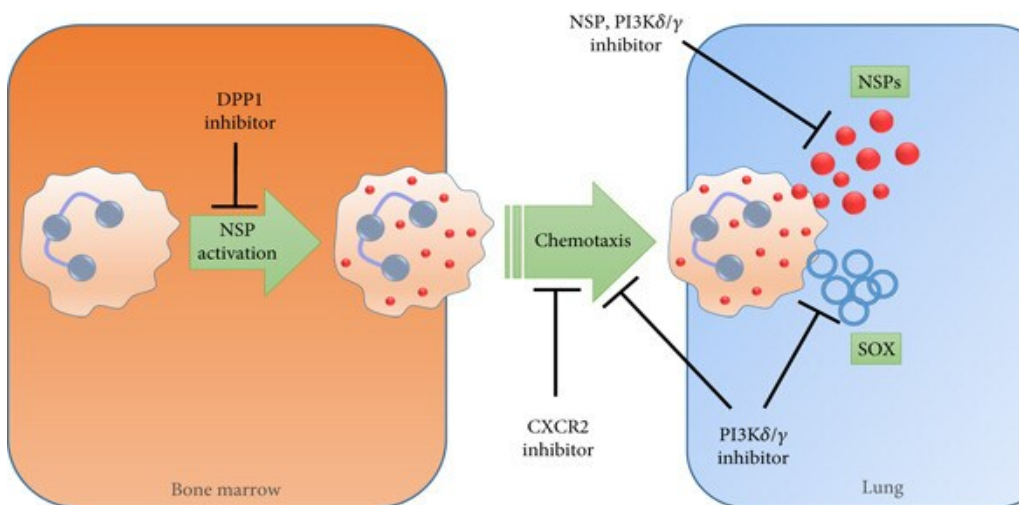
# Bronquiectasia: um biomarcador da DPOC

Bronquiectasia é a **dilatação irreversível da árvore brônquica** e é comumente acompanhada pelo **espessamento da parede brônquica** e impacto mucoide, como consequência da inflamação.

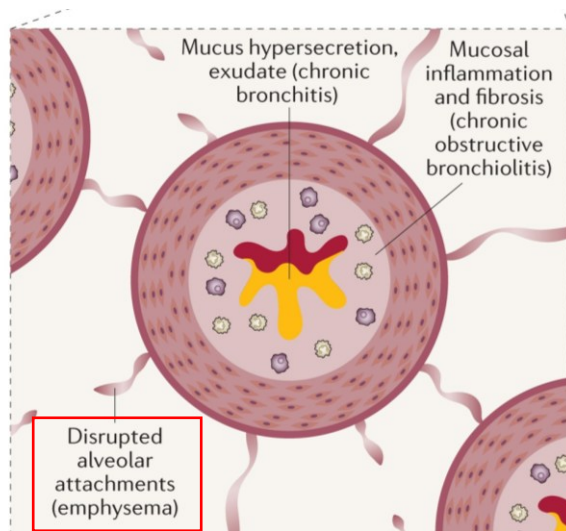


A **detecção e tratamento precoce** da bronquiectasia e de qualquer condição subjacente são importantes para **prevenir danos adicionais aos pulmões**.

# Bronquiectasia: um biomarcador da DPOC



Mårdh, C. K. et al. (2017). *Journal of Immunology Research*. 2017:2017:5273201



Rompimento das ligações alveolares (enfisema)

Nature Reviews | Disease Primers

A ativação de serina-proteases de neutrófilos (NSPs) durante a maturação de neutrófilos na medula óssea ocorre via DPP1.

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

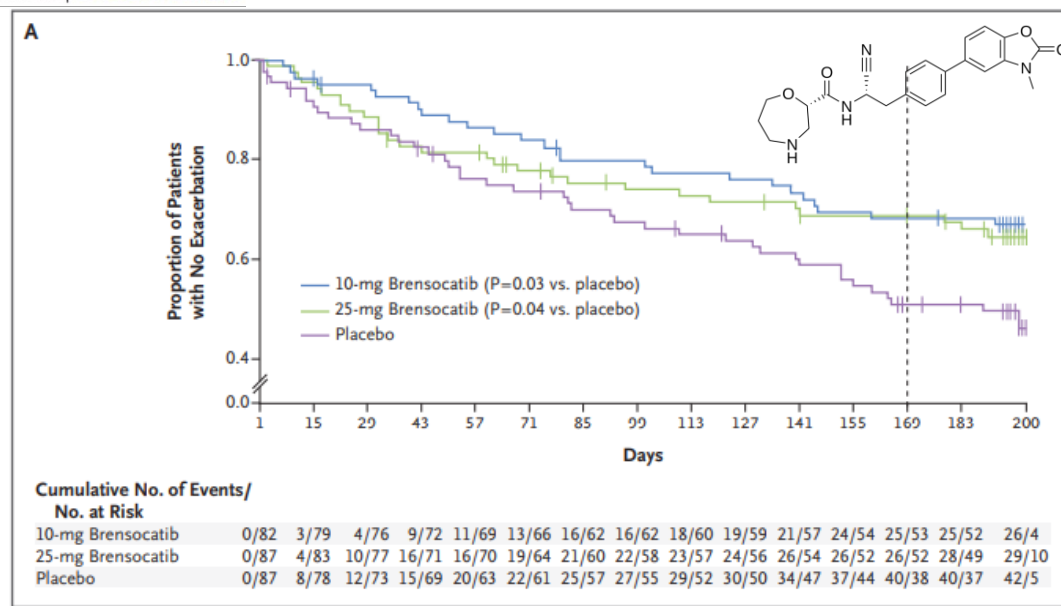
## Phase 2 Trial of the DPP-1 Inhibitor Brensocatic in Bronchiectasis

### Composição da Família de NSPs:

- Inclui **elastase de neutrófilos (NE), proteinase 3 (PR3) e catepsina G (CG)**.
- Todas estão localizadas nos grânulos primários.
- **Capazes de degradar** a maioria dos componentes da **matriz extracelular, como elastina e colágeno**.

### Estimulação de Secreção de Muco:

- NSPs são potentes estimulantes da secreção de muco das células epiteliais.
- Hipersecreção de muco é uma característica comum nas doenças neutrofílicas.
- Doenças incluídas: fibrose cística, bronquiectasia e DPOC crônica bronquítica.



Chalmers, J. D. et al. (2020). Phase 2 Trial of the DPP-1 Inhibitor Brensocatic in Bronchiectasis. *New England Journal of Medicine* 383:2127-2137

# Justificativa

- A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) representa uma necessidade médica não atendida, com tratamentos limitados para controlar a progressão da doença e um aumento no número de casos.
- Identificar a possibilidade de efeitos sinérgicos decorrentes da combinação de inibidores de PDE4, alvo validado para DPOC, com inibidores de DPP1, em estudos clínicos para bronquiectasia, permitindo o planejamento de inibidores multialvo.
- Emprego de métodos de triagem modernos na área de pesquisa translacional em fármacos.

# Hipótese

Tratamento farmacológico da DPOC

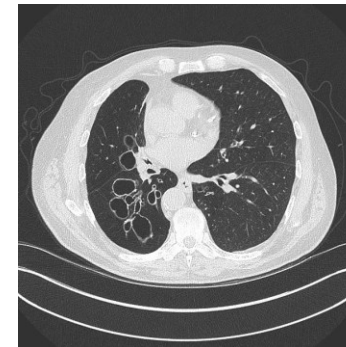
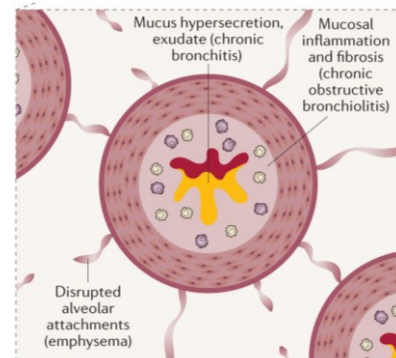


Modulação da resposta inflamatória

Inibidores PDE4 e DPP1

PDE4  
Redução de mediadores inflamatórios

DPP1  
Menor ativação de serina-proteases de neutrófilos



Rompimento das ligações alveolares  
Hipersecreção  
Inflamação da mucosa

Observáveis por biomarcador

Abordagem pré-clínica DPOC

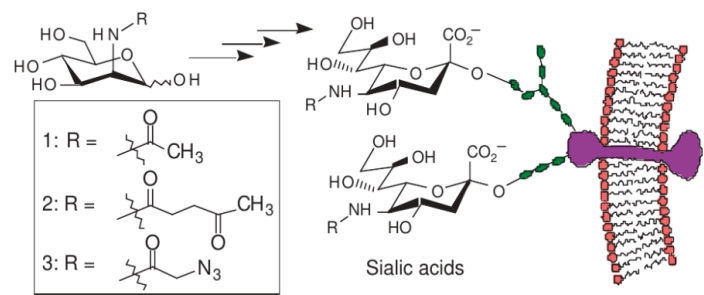


# Triagem baseada em Química Bioortogonal

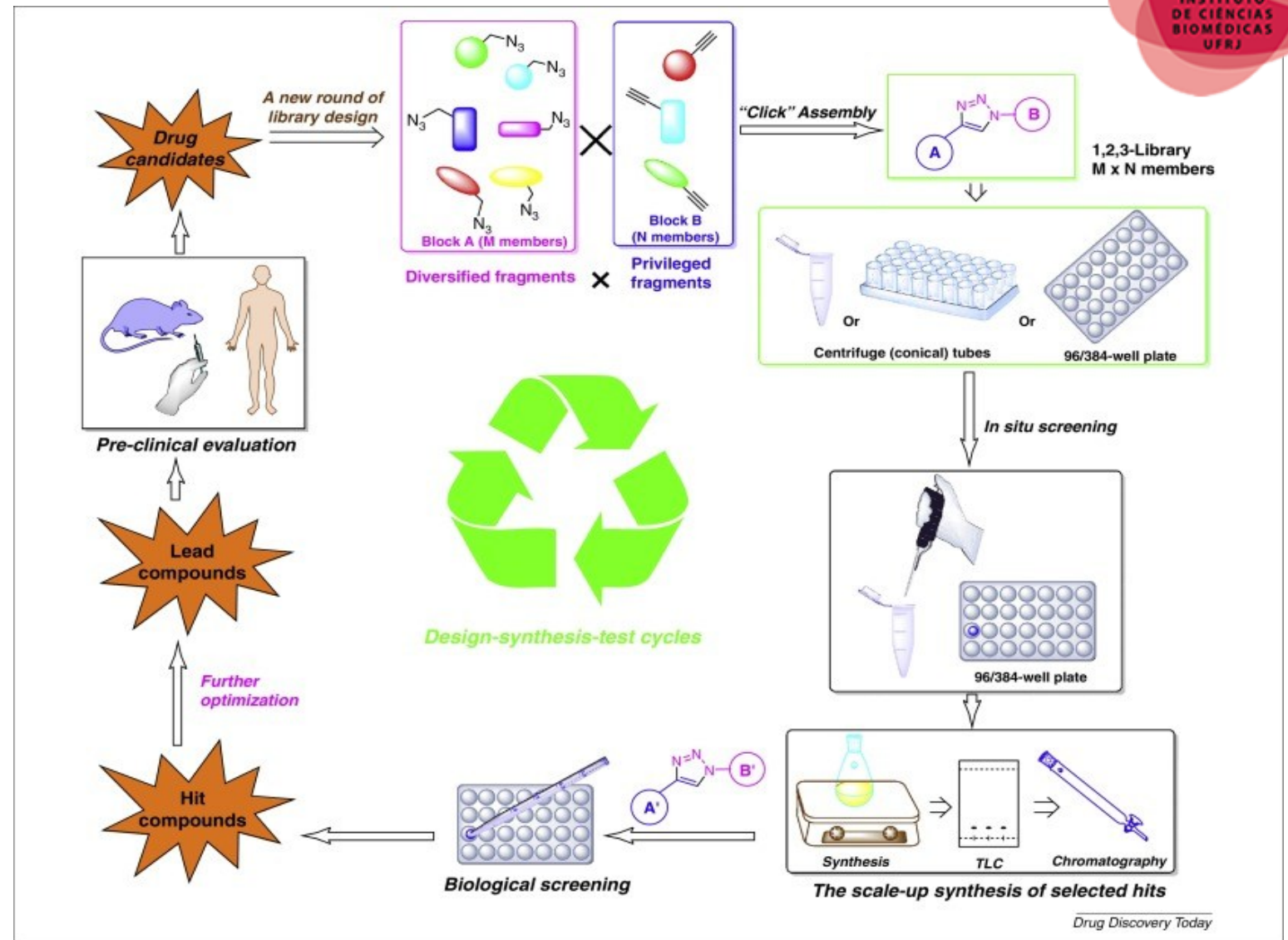


Carolyn R. Bertozzi  
Prêmio Nobel em Química (2022)

A química bioortogonal refere-se a qualquer reação química que pode ocorrer em sistemas biológicos sem interferir nos processos bioquímicos naturais.



Saxon, E.; Bertozzi, C. R. Cell Surface Engineering by a Modified Staudinger Reaction. *Science* (2000), 287 (5460), 2007–2010



Wang, X., Huang, B., Liu, X., & Zhan, P. (2016). Discovery of bioactive molecules from CuAAC click-chemistry-based combinatorial libraries. *Drug Discovery Today*, 21(1), 118-132.

# Triagem baseada em Química Bioortogonal

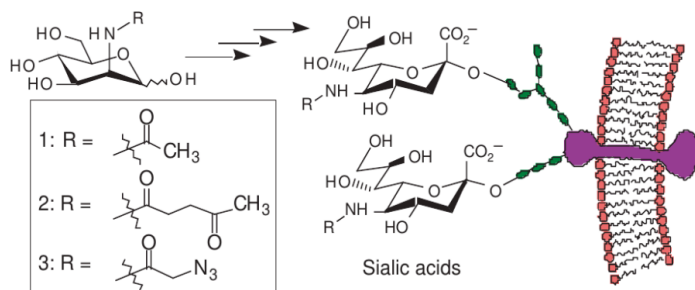


Carolyn R. Bertozzi  
Prêmio Nobel em  
Química (2022)

## OBJETIVOS DE DESENVOLVIMENTO SUSTENTÁVEL



A química bioortogonal refere-se a qualquer reação química que pode ocorrer dentro de sistemas vivos sem interferir nos processos bioquímicos naturais.



## 12 CONSUMO E PRODUÇÃO RESPONSÁVEIS

Assegurar padrões de produção e de consumo sustentáveis



# Objetivos

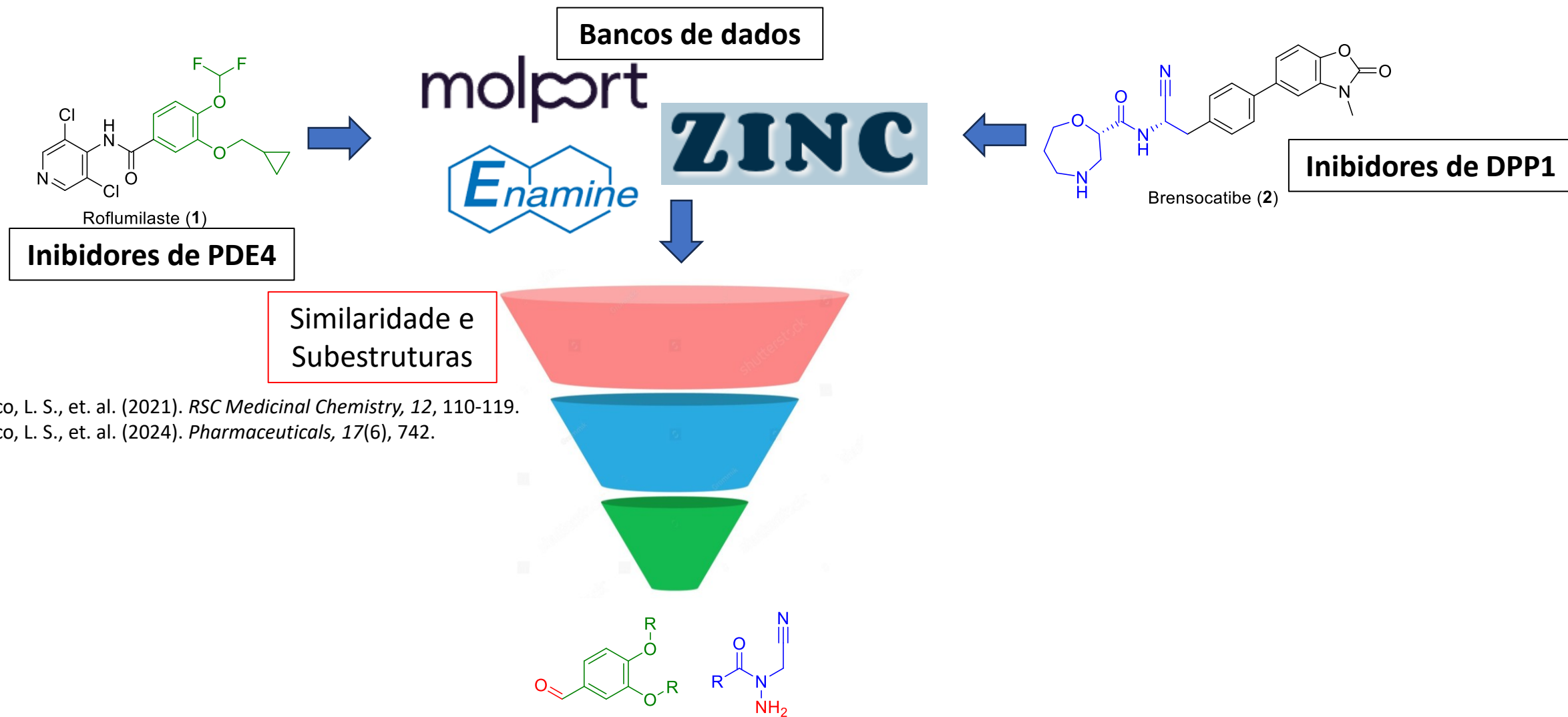
## OBJETIVO GERAL

Os objetivos gerais deste projeto incluem o **desenvolvimento e padronização de protocolo de triagem baseada em química bioortogonal**, utilizando os alvos PDE4B e DPP1 como modelos.

## OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. **Seleção de fragmentos com grupos reativos compatíveis com química bioortogonal** a partir de bancos de dados de substâncias, utilizando ferramentas *in silico*.
2. **Realização da triagem experimental** a partir dos fragmentos para identificar compostos com **atividade inibitória** frente aos alvos PDE4B e DPP1.
4. Planejamento e triagem de candidatos a **inibidores duais de PDE4B e DPP1**.
5. Síntese dos compostos ativos para **confirmação de atividade por ensaios ortogonais**.
6. Estudos de **relação estrutura-atividade** para selecionar compostos-protótipos promissores.
7. Realização de estudos farmacológicos para identificar **potencial para estudos pré-clínicos e projetos de pesquisa translacional em fármacos**.

# Metodologia: seleção de fragmentos por triagem virtual



Franco, L. S., et. al. (2021). *RSC Medicinal Chemistry*, 12, 110-119.

Franco, L. S., et. al. (2024). *Pharmaceuticals*, 17(6), 742.

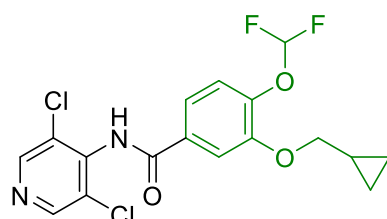
# Metodologia: seleção de fragmentos por triagem virtual

Bancos de dados

molport

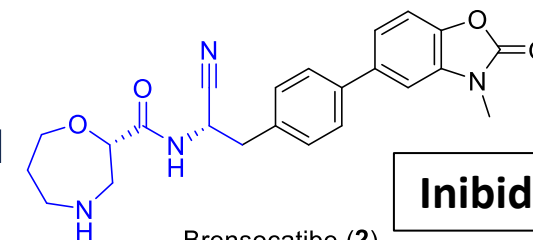
Enamine

ZINC



Roflumilaste (1)

Inibidores de PDE4



Brensocatibe (2)

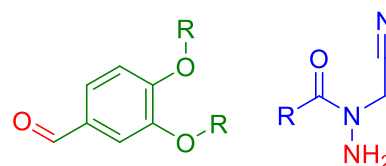
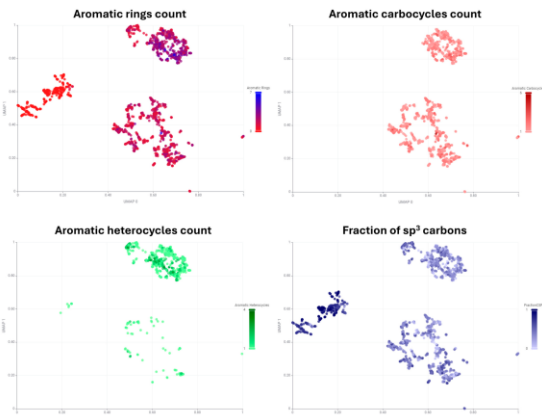
Inibidores de DPP1

Similaridade e Subestruturas

Franco, L. S., et al. (2021). *RSC Medicinal Chemistry*, 12, 110-119.

Franco, L. S., et al. (2024). *Pharmaceuticals*, 17(6), 742.

Agrupamento por similaridade estrutural



Colodette, N. M., Franco, L. S., et al. (2020). *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, 34, 1091-1103.

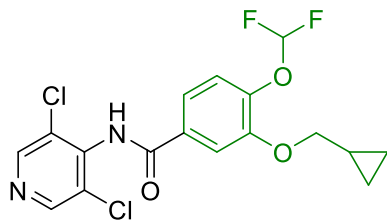
Franco, L. S., et al. (2024). *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 35(10), 1-13.

Franco, L., et al. (2025). *ChemRxiv*. 10.26434/chemrxiv-2025-340h4

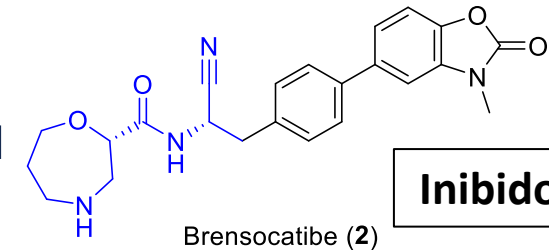
# Metodologia: seleção de fragmentos por triagem virtual

Bancos de dados

molport  
**ZINC**  
Enamine



Inibidores de PDE4

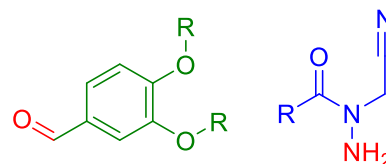
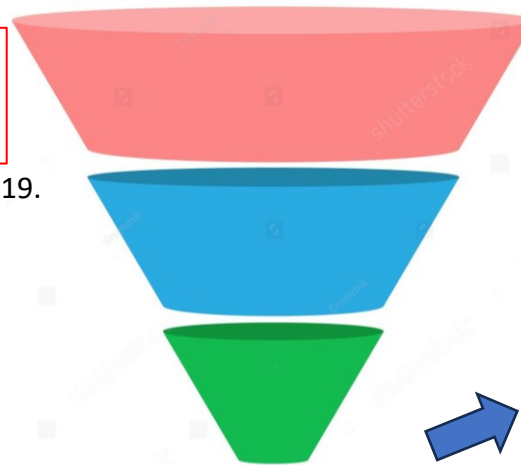
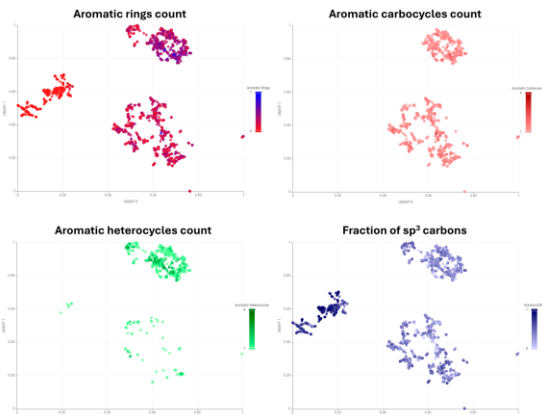


Inibidores de DPP1

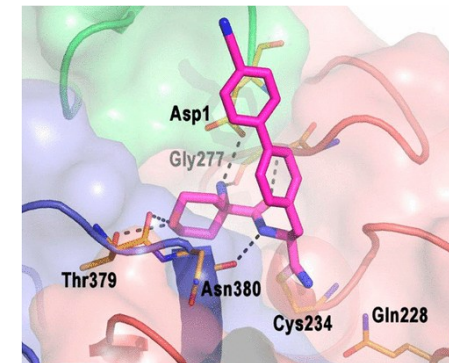
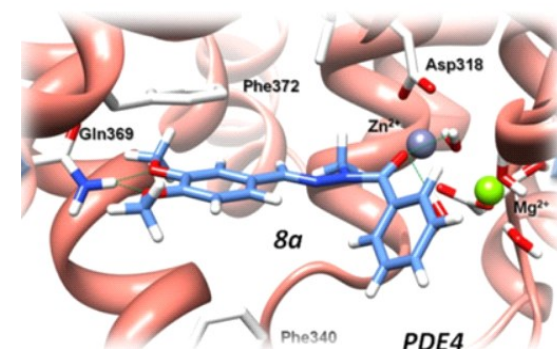
Similaridade e Subestruturas

Franco, L. S., et al. (2021). *RSC Medicinal Chemistry*, 12, 110-119.  
Franco, L. S., et al. (2024). *Pharmaceuticals*, 17(6), 742.

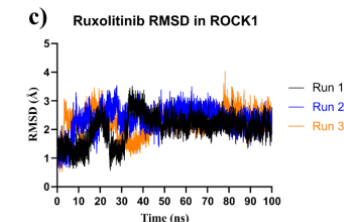
Agrupamento por similaridade estrutural



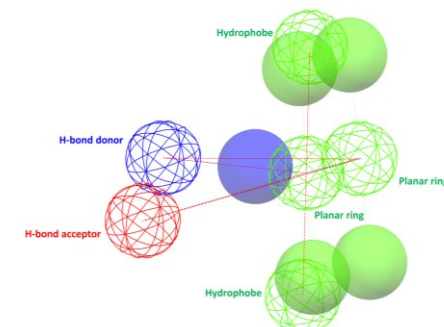
Ancoramento molecular



Dinâmica molecular

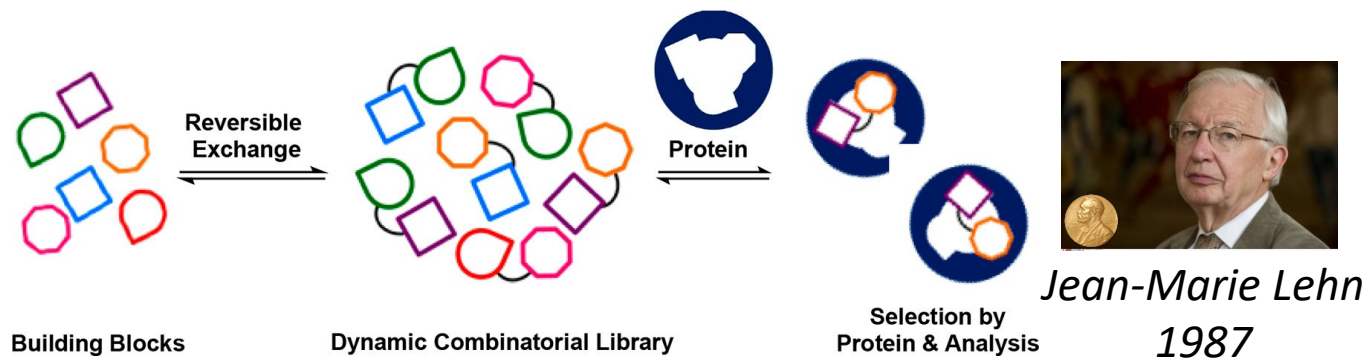


Mapas Farmacofóricos



Colodette, N. M., Franco, L. S., et al. (2020). *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, 34, 1091-1103.  
Franco, L. S., et al. (2024). *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 35(10), 1-13.  
Franco, L., et al. (2025). *ChemRxiv*. 10.26434/chemrxiv-2025-340h4

# Metodologia: triagem baseada em bibliotecas combinatórias dinâmicas



Building Blocks      Dynamic Combinatorial Library  
Lehn, J.-M., & Eliseev, A. V. (2001). *Science*, 291(5512), 2331-2332.

**Table 1. Protein-Directed DCC Reported<sup>a</sup>**

reversible exchange	protein target	analytical method	DCL BBs	DCL conditions	references	
boronate ester	$\alpha$ -CT	<sup>11</sup> B-NMR	6	pH 5.8	Leung et al. <sup>6</sup>	
	PHD2	DC-MS	8 × 11	pH 7.5, r.t.	Demetriades et al. <sup>7</sup>	
imines	HEWL	SEC-MS	12	3 h, r.t.	Fang et al. <sup>9</sup>	
hydrazone	MPO	activity assay	1 × 30, 1 × 20	pH 7, 25 °C	Soubhye et al. <sup>10</sup>	
	mGAT1	MS	9 × 28	pH 7.1, 4 h, r.t.	Hauke et al. <sup>11</sup>	
acyl hydrazone	GST	LC-MS	11	pH 6.2, 6 h, r.t.	Bhat et al. <sup>12</sup>	
	endothiapepsin	LC-MS	10	pH 6, 24 h, r.t.	Mondal et al. <sup>19</sup>	
	FimH	HPLC	2 × 5	pH 7, 3 d	Frei et al. <sup>13</sup>	
	UGM	HPLC	7 × 14	pH 6, 14 h, 25 °C	Fu et al. <sup>14</sup>	
	FabH	<sup>19</sup> F-NMR	6	pH 6.2, 12 h, r.t.	Ekström et al. <sup>15</sup>	
	ALKBH3	DSF, HPLC	2 × 10	pH 6, 5 h, r.t.	Das et al. <sup>16</sup>	
	TcBDF3	LC-MS	10	pH 6.5, 10 h, r.t.	García et al. <sup>17</sup>	
	NCS1	LC-MS	6	pH 7.8, 5 h, 4 °C	Canal-Martin et al. <sup>5</sup>	
	bisacyl hydrazone	GST	HPLC	7	pH 6.4, 6 h, 25 °C	Clipson et al. <sup>18</sup>
		endothiapepsin	LC-MS	1 × 4, 1 × 5	pH 4.6, 20 h, r.t.	Mondal et al. <sup>20</sup>
oximes	GAT1	MS	22 × 5	pH 7.1, 4 h, 37 °C	Kern et al. <sup>22</sup>	
thiol-disulfide	TGR	LC-MS	6	pH 8.8, 24 h, r.t.	Saiz et al. <sup>24</sup>	
hemithio-acetal	$\beta$ -galactosidase	STD-NMR	7	pH 7.5, r.t.	Caraballo et al. <sup>25</sup>	

<sup>a</sup>The table has been adapted from Hartman et al.<sup>3</sup> and complemented. Copyright 2019 John Wiley & Sons.

Journal of  
**Medicinal  
Chemistry**

Article  
pubs.acs.org/jmc

## Design, Synthesis, and Pharmacological Evaluation of *N*-Acylhydrazones and Novel Conformationally Constrained Compounds as Selective and Potent Orally Active Phosphodiesterase-4 Inhibitors

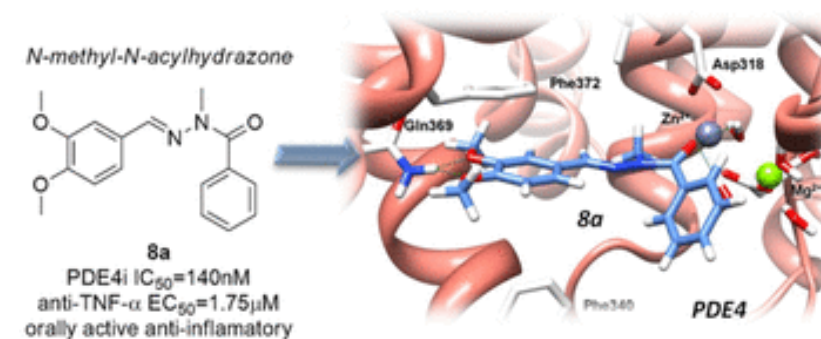
Arthur E. Kümmerle,<sup>†,‡,||</sup> Martine Schmitt,<sup>§</sup> Suzana V. S. Cardozo,<sup>∇,¶</sup> Claire Lugnier,<sup>△</sup> Pascal Villa,<sup>#</sup> Alexandra B. Lopes,<sup>†,‡</sup> Nelilma C. Romeiro,<sup>▼</sup> Hélène Justiniano,<sup>△</sup> Marco A. Martins,<sup>∇</sup> Carlos A. M. Fraga,<sup>†,||</sup> Jean-Jacques Bourguignon,<sup>§,⊥</sup> and Eliezer J. Barreiro<sup>\*,†,⊥</sup>

<sup>†</sup>Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio), Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro 68023, RJ 21944-971, Brazil

<sup>‡</sup>Programa de Pós-Graduação em Química, Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 21941-902, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

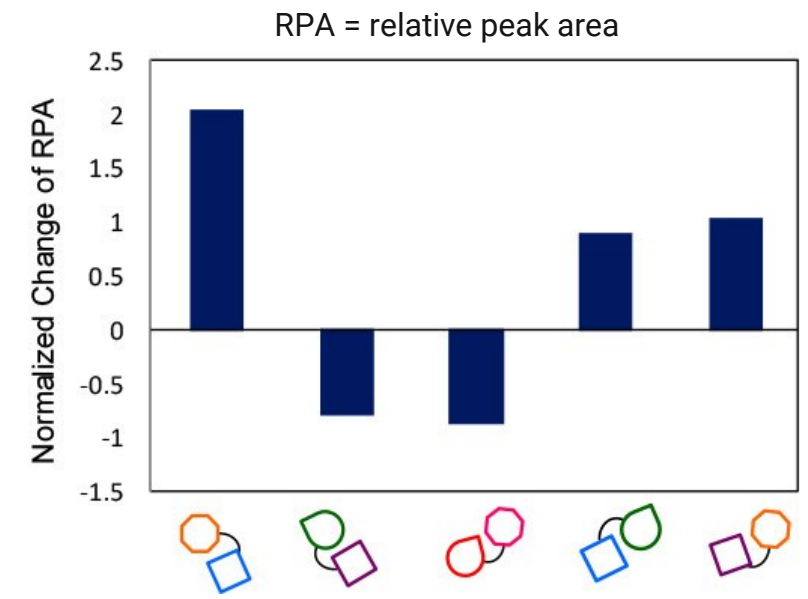
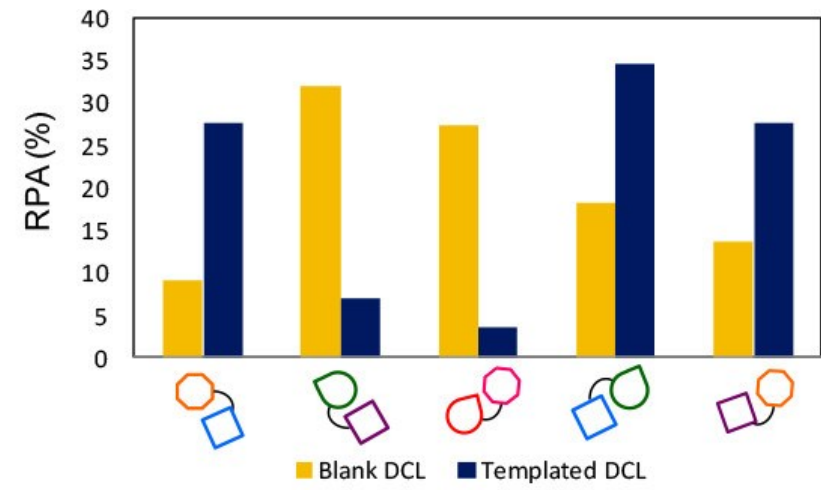
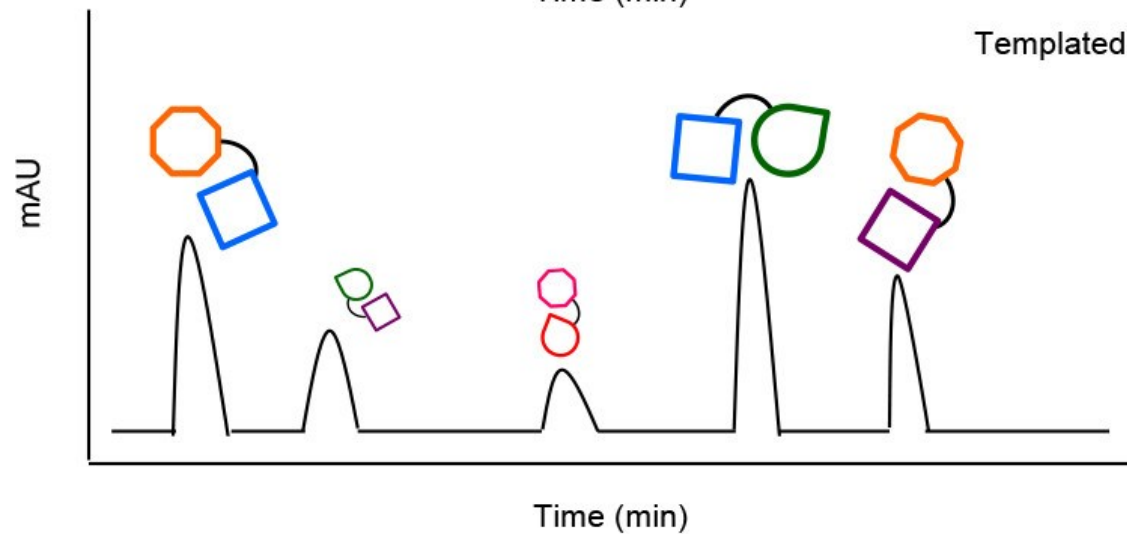
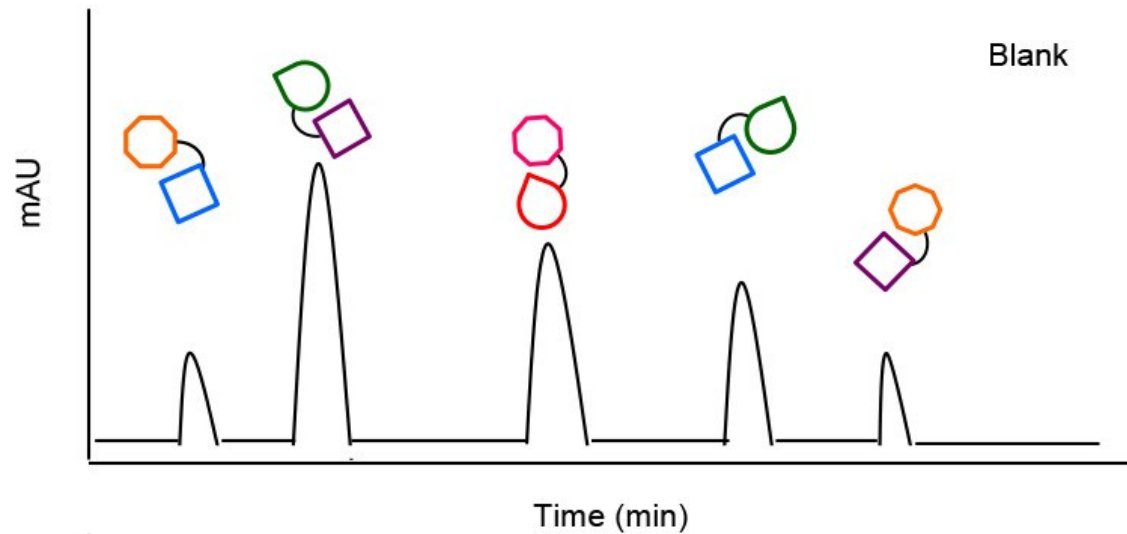
<sup>§</sup>Laboratoire d'Innovation Thérapeutique, UMR7200, CNRS, Université de Strasbourg, Faculté de Pharmacie, 74 Route du Rhin, 67400 Illkirch-Graffenstaden, France

<sup>∇</sup>Laboratório de Inflamação, Departamento de Fisiologia e Farmacodinâmica, Instituto Oswaldo Cruz-Fiocruz, Rio de Janeiro, RJ, Brazil



J. Med. Chem. 2012, 55, 17, 7525–7545

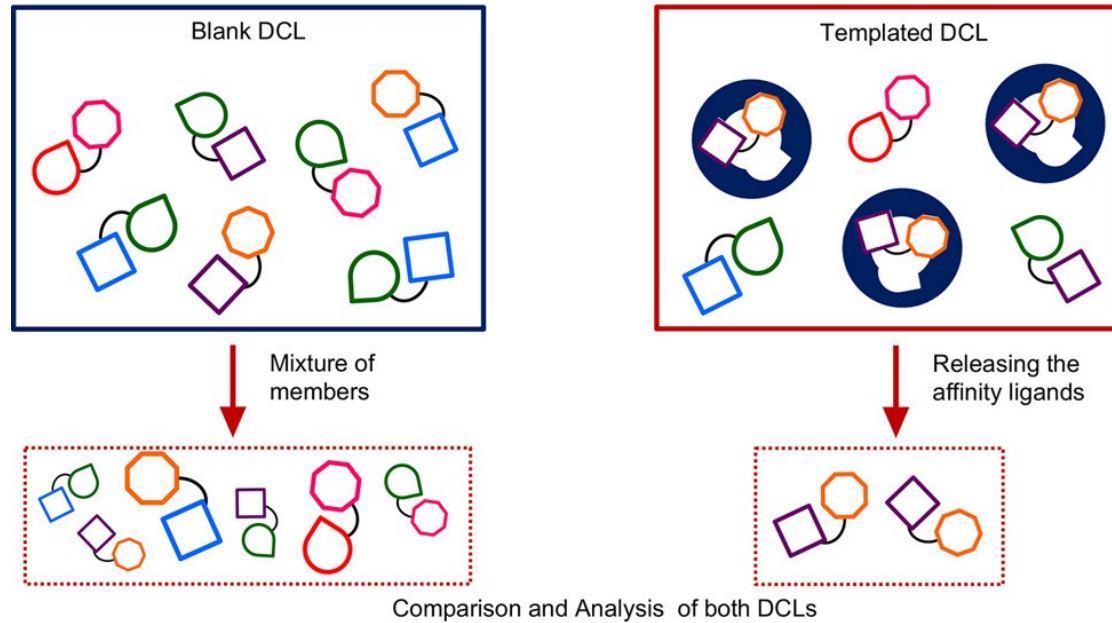
# Metodologia: triagem baseada em bibliotecas combinatórias dinâmicas



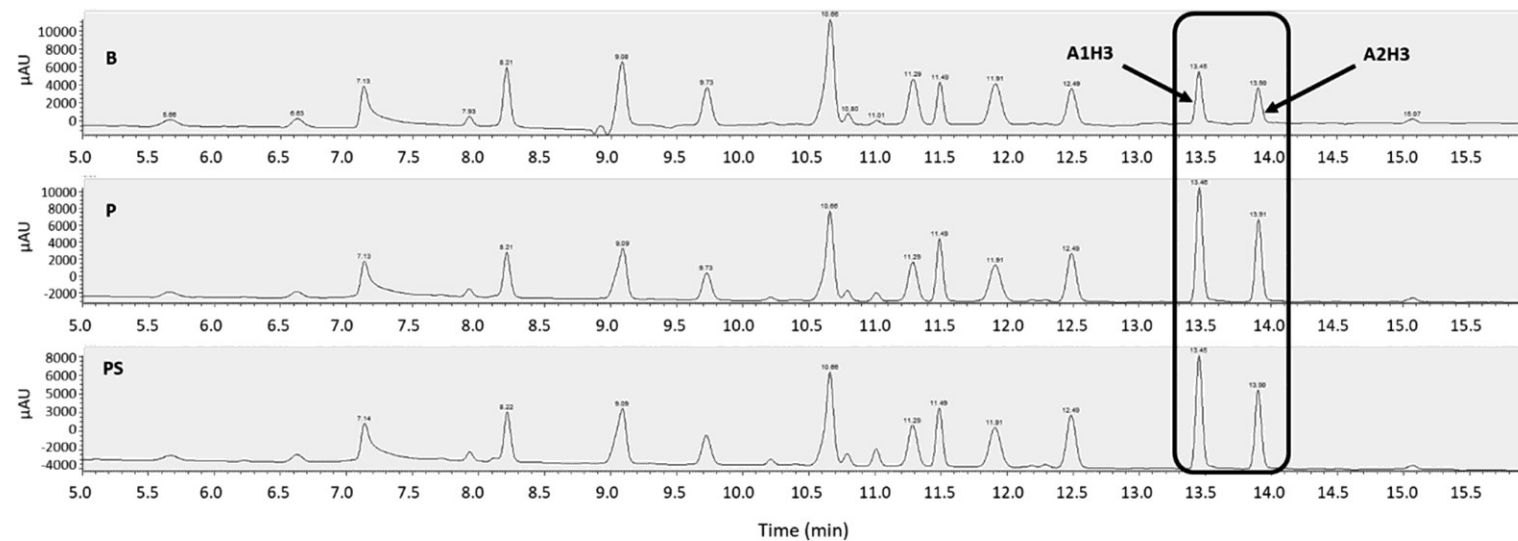


# Metodologia: triagem baseada em bibliotecas combinatórias dinâmicas

COMPARATIVE METHODS: HPLC, MS



Canal-Martín, A., & Pérez-Fernández, R. (2020). *ACS Omega*, 5(41), 26307-26315.



14-3-3 /  
synaptopodin  
PPI stabilizers

Hartman, A. M., et al. (2020). *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 11(5), 1041-1046.

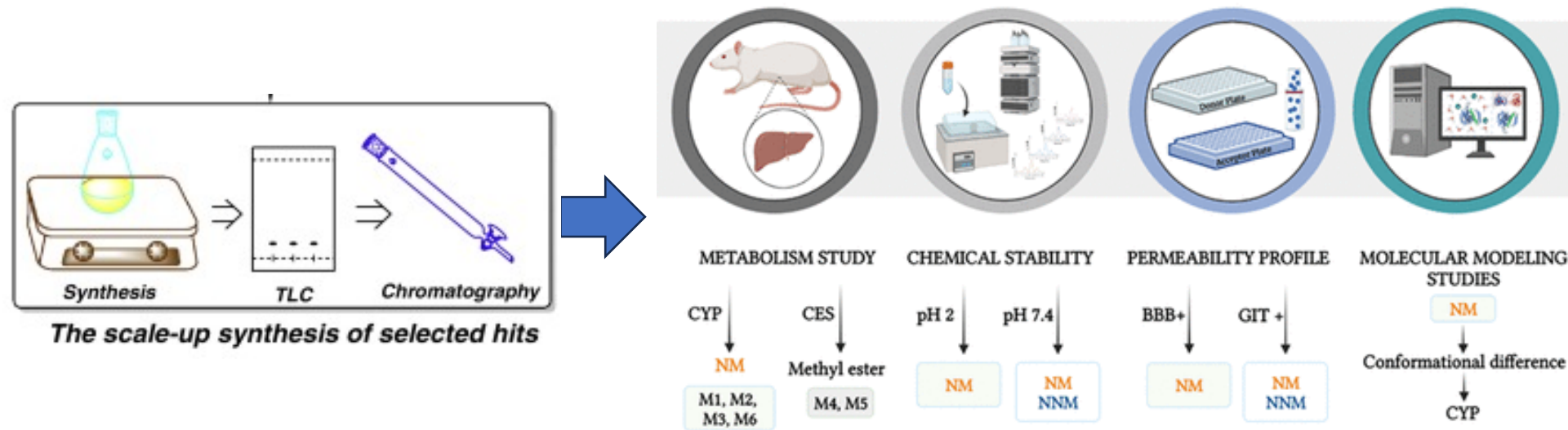


Professora Lídia Moreira Lima  
LASSBio - UFRJ



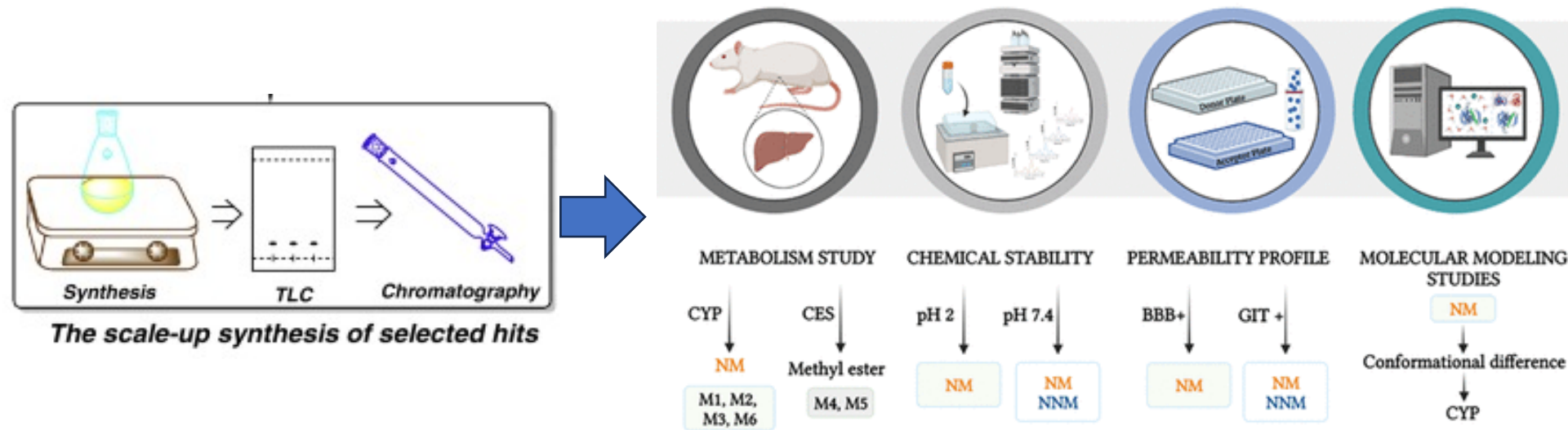
Professor Arthur Kümmerle  
LaDMolQM – UFRJ  
&  
Professora Luzineide Tinoco  
LADIE - UFRJ

# Metodologia: síntese, avaliação DMPK e avaliação farmacológica



Professora Lídia Moreira Lima  
LASSBio - UFRJ

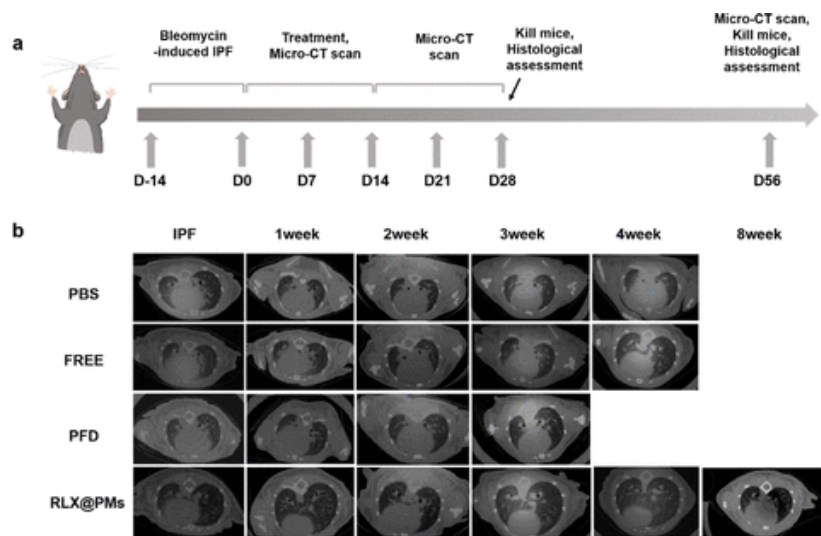
# Metodologia: síntese, avaliação DMPK e avaliação farmacológica



Programa de Pós-Graduação em Farmacologia & Química Medicinal

Professora Lídia Moreira Lima  
LASSBio - UFRJ

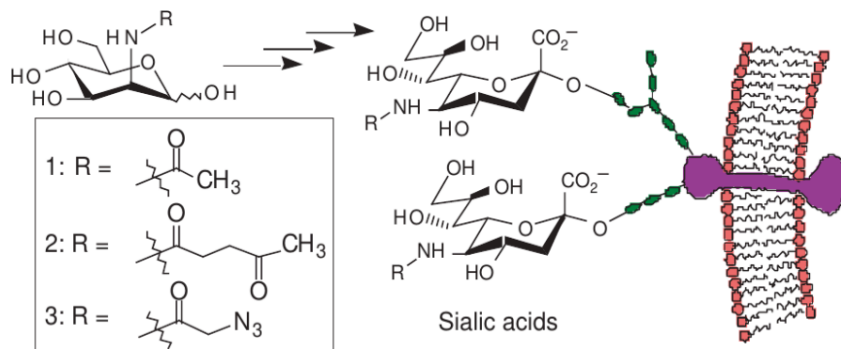
- Plataforma de imagem por tomografia computadorizada para animais de pequeno porte



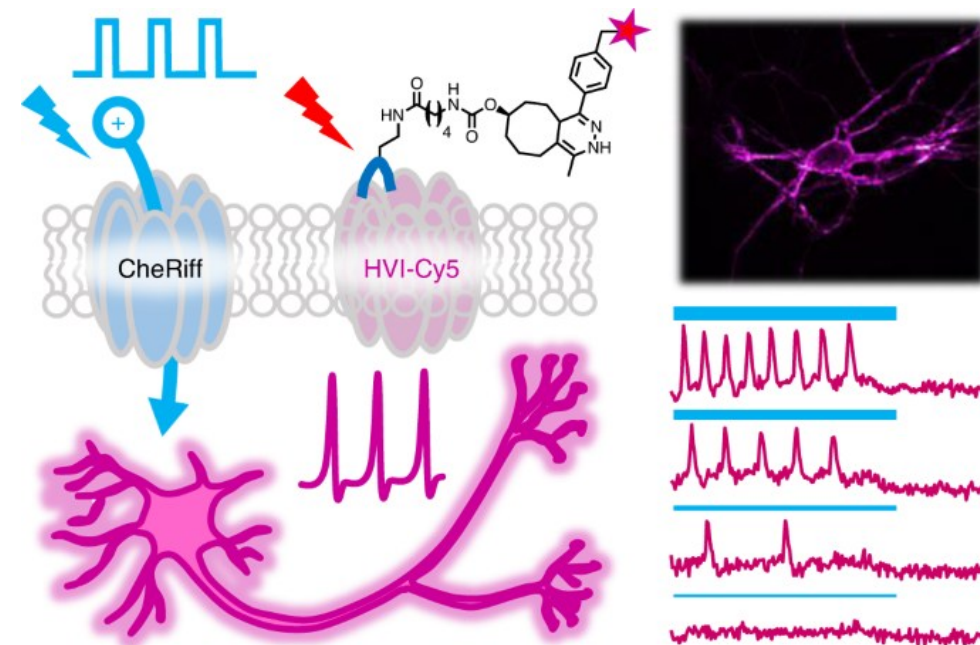
Programa de Pós-Graduação em Farmacologia & Química Medicinal

Professor Marco Aurélio Martins  
Laboratório de Inflamação (Fiocruz)

# Aplicações adicionais da química bioortogonal

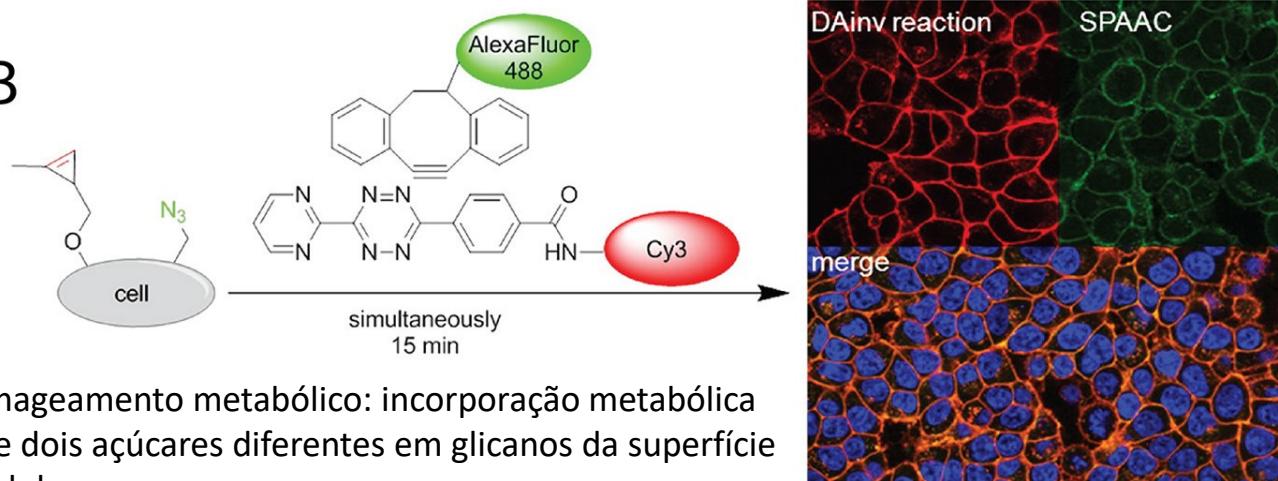


Saxon, E.; Bertozzi, C. R. Cell Surface Engineering by a Modified Staudinger Reaction. *Science* (2000), 287 (5460), 2007–2010



Liu, S. et al. (2021). A far-red hybrid voltage indicator enabled by bioorthogonal engineering of rhodopsin on live neurons. *Nature Chemistry*, 13, 472–479.

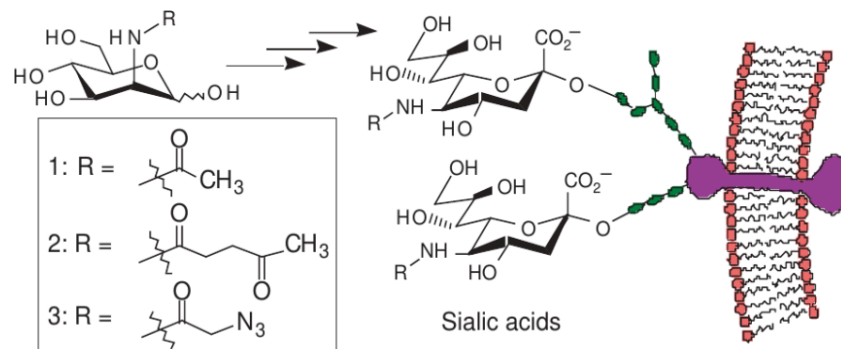
B



Confocal microscopy (Olympus FV1000)

Imageamento metabólico: incorporação metabólica de dois açúcares diferentes em glicanos da superfície celular.

# Aplicações adicionais da química bioortogonal

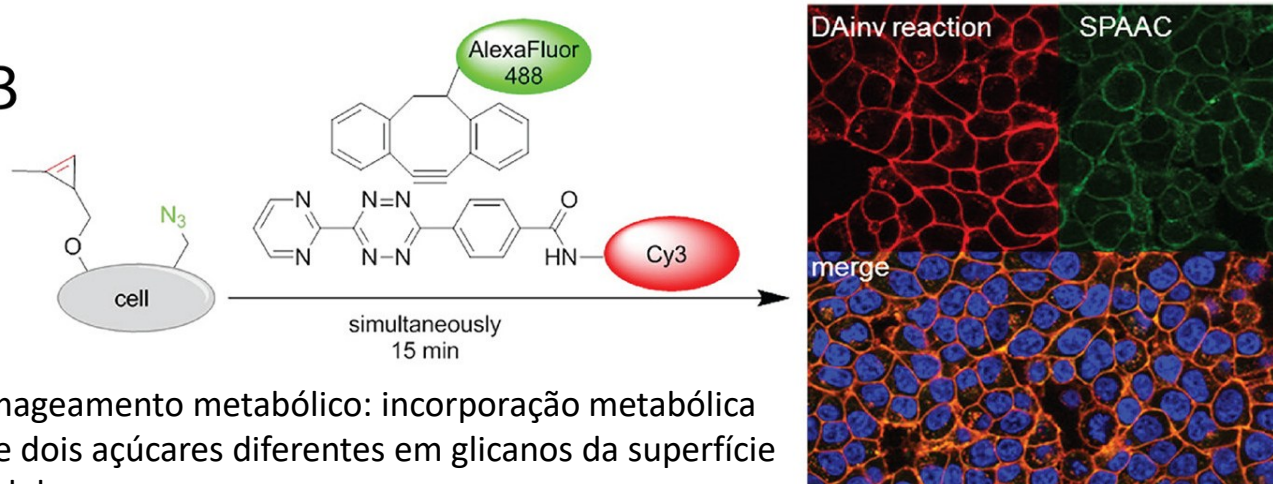


Saxon, E.; Bertozzi, C. R. Cell Surface Engineering by a Modified Staudinger Reaction. *Science* (2000), 287 (5460), 2007–2010

## Sondas Químicas Covalentes



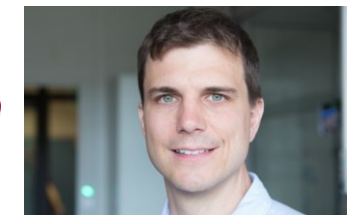
B



Imageamento metabólico: incorporação metabólica de dois açúcares diferentes em glicanos da superfície celular.

Confocal microscopy (Olympus FV1000)

EBERHARD KARLS  
UNIVERSITÄT  
TÜBINGEN



Professor Matthias Gehring  
Covalent Kinase Inhibitors

# Fomento e colaborações em pesquisa translacional



UFRJ  
UNIVERSIDADE FEDERAL  
DO RIO DE JANEIRO

Programa de Apoio a Docente Recém  
Doutor – Antonio Luís Vianna

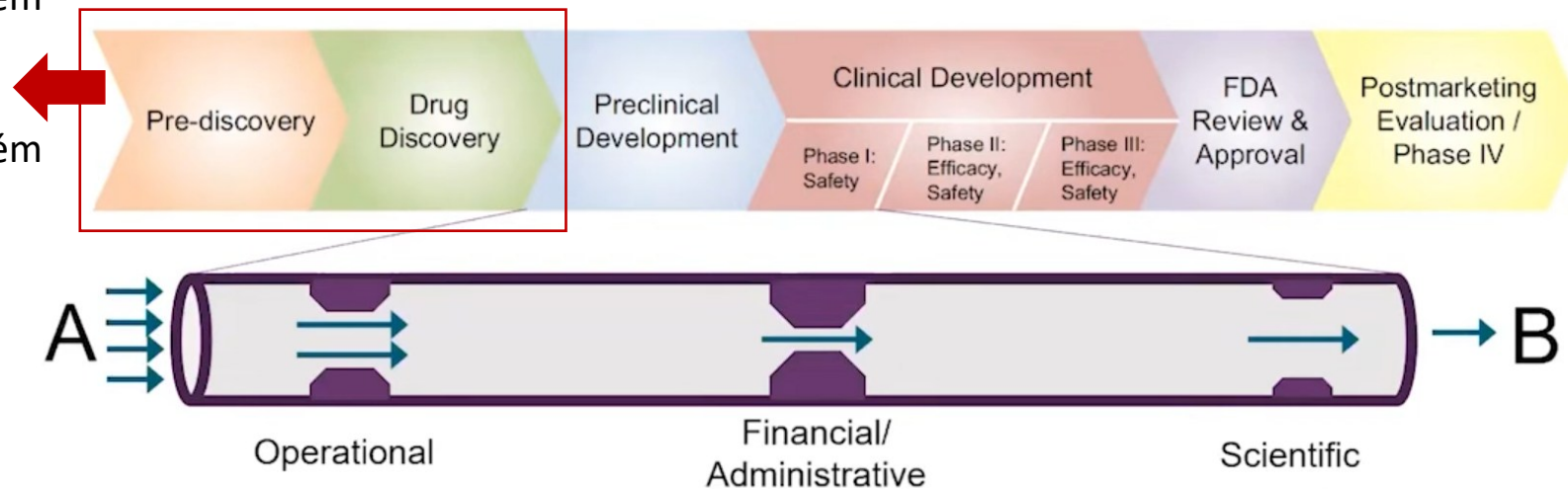
Auxílio ao Pesquisador Recém  
Contratado (ARC)  
Auxílio a Pesquisa (APQ1)  
Auxílio a Jovens Pesquisadores



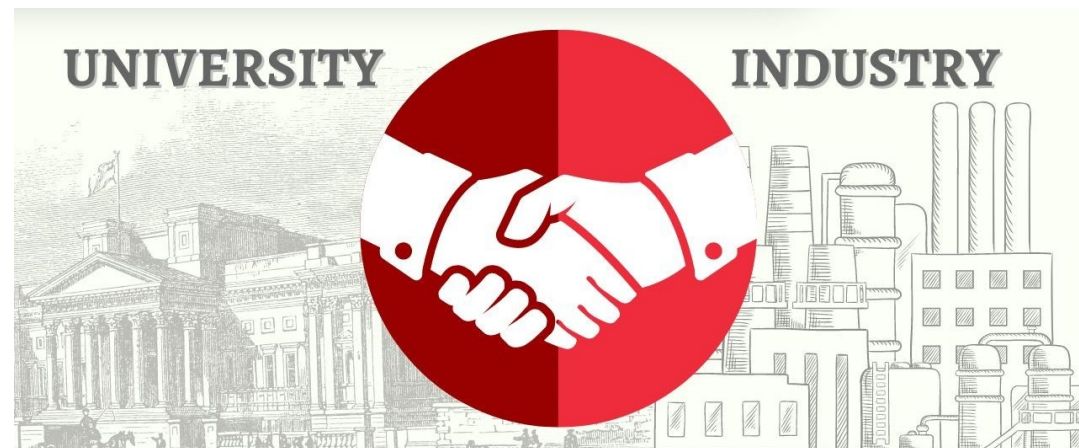
Bolsas e projetos em pesquisa



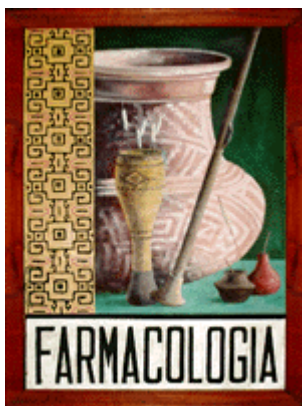
Fomentos e colaborações  
internacionais  
Prof. Matthias Gehringer e Stefan Laufer



Fonte: Duke-Margolis Health Policy Center. Translational Science in Drug Development: Surrogate Endpoints, Biomarkers, and More. Virtual Meeting

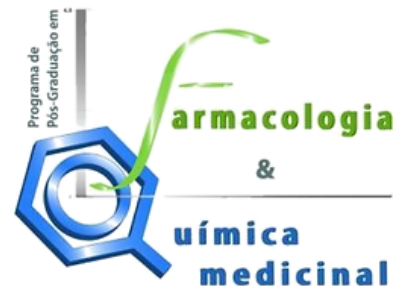


# Atividades de Ensino



Programa de Ensino  
de Graduação de  
Farmacologia - PGF

Medicina  
Farmácia  
Enfermagem  
Odontologia  
Nutrição  
Psicologia  
Ciências Biológicas  
Fisioterapia



PIPD - UFRJ  
BMF-762 - Redação Científica  
BMF-775 - Seminários Internacionais



GESELLSCHAFT  
DEUTSCHER CHEMIKER

*Tuesday, 25th of February 2025, 5-6 PM (CET)*

**Targeting the Oncogenic State of RAS with Tri-Complex Inhibitors**



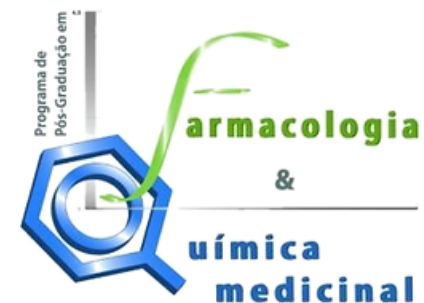
**Dr. Elena Koltun**  
REVOLUTION  
MEDICINES

Credenciamento junto ao PPGFQM

*Proposta de disciplina: Pesquisa Translacional em Fármacos*

*Proposta de disciplina: Princípios do Planejamento de Fármacos*

# Atividades de Extensão



**BMF744 – Divulgação Científica I**

Carga Horária: 60 horas – 4 créditos

Ementa: se propõe a preparar material de divulgação em tópico a ser escolhido e apresentar o tema em escolha da rede pública de ensino do Rio de Janeiro.

**Divulgação e Popularização da Ciência: “Uso Racional de Medicamentos”**



Atividades na Escola Estadual Professor Theotônio Vilela Brandão e no 51º Congresso da SBFTE, em Maceió.



# Agradecimentos



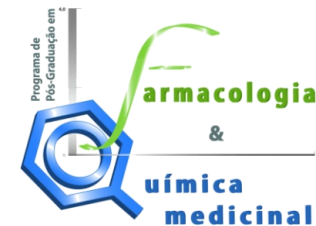
Prof. Eliezer Barreiro  
*In memoriam*



Prof.ª Lídia M. Lima



Prof. Carlos A. M. Fraga  
*In memoriam*



# Agradecimentos



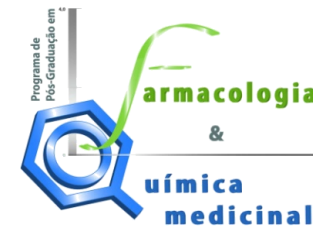
Prof. Eliezer Barreiro  
*In memoriam*



Prof.ª Lídia M. Lima



Prof. Carlos A. M. Fraga  
*In memoriam*



“Meditai se só as nações fortes podem fazer ciência ou se é a ciência que as torna fortes.”

Walter Oswaldo Cruz



BADEN-WÜRTTEMBERGISCHES  
BRASILIEN- UND LATEINAMERIKA-ZENTRUM