



## DESENVOLVIMENTO DE UMA ESTRATÉGIA COMPUTACIONAL PARA A IDENTIFICAÇÃO DE SUBSTÂNCIAS INDÓLICAS MULTIFUNCIONAIS EM ALVOS RELACIONADOS À DOENÇA DE ALZHEIMER

*Brendha Monique Mendes de Almeida, Luiz Carlos Klein Junior, Gabriel Helmuth Teston Grasel*

Química - Química Orgânica

Em mais de 400 ensaios clínicos para desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento da Doença de Alzheimer (DA), apenas dois (Aducanumab e Lecanemab) foram aprovados nos últimos anos. E, mesmo assim, cobertos de incertezas clínicas e regulatórias. Isto parece estar vinculado ao fato de que a maior parte do desenvolvimento de fármacos na DA ainda foca em um mecanismo ou alvo único. Embora mecanismos multifatoriais e, com base nisso, estratégias multialvos tenham sido propostas, esta abordagem não tem sido amplamente empregada. Um dos núcleos químicos promissores é o indol, que tem comprovada atividade em diversos alvos no tratamento da DA. Todavia, a multifuncionalidade destes compostos é pouco explorada. Dois dos alvos comumente explorados para substâncias indólicas são as monoamina oxidases A (MAO-A) e B (MAO-B), que estão envolvidas na gênese da DA por produzirem como subprodutos espécies reativas de oxigênio, atrelados à morte neuronal. Este trabalho objetivou identificar substâncias indólicas potencialmente multifuncionais, bem como regiões de baixa atividade nestes alvos, a partir do estudo do espaço químico ocupado por estes compostos. A partir da revisão da literatura (2000-2022), as moléculas identificadas foram classificadas conforme seu IC<sub>50</sub>: quando  $> 20 \mu\text{M}$ , foram consideradas "inativas"; quando  $\leq 20 \mu\text{M}$ , foram consideradas hits. Assim, 141 compostos foram capazes de inibir a MAO-A, 122 para MAO-B e 51 foram classificados como inativos. Todas as moléculas foram desenhadas usando o Software ChemDraw 12.0 e, posteriormente, foram condensadas com auxílio do software Knime 4.1.2 no formato .sdf. Este arquivo foi importado para o software disponível em <https://www.cbligand.org/PAINS/> a fim de verificar a presença de grupamentos característicos de pan-assay interference compounds (PAINs). No total, 50 compostos foram removidos, apresentando grupamentos característicos de PAINs, principalmente para análogos de harmina conjugadas a 1,2,3-triazóis e núcleos 2-(indolilmetilideno)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-ona. Em seguida, com o auxílio do software HyperChem 7.5, adicionou-se hidrogênio às estruturas para iniciar os cálculos dos descritores. Primeiramente, para avaliar a capacidade de permeação da barreira hematoencefálica (BHE), foram calculados os descritores área de superfície polar (PSA), número de grupos doadores de ligação de hidrogênio (HBD), logP e massa molecular (MM). Foram considerados como limites para predição de permeação da BHE os seguintes valores:  $\text{PSA} < 90 \text{ \AA}^2$ ,  $\text{HBD} < 3$ ,  $\text{logP} 2-5$  e  $\text{MM} < 450$ . Ao final dos filtros, como algumas das substâncias preditas como capazes de permear a BHE podem inibir tanto a MAO-A quanto a MAO-B, de fato foram identificadas 96 moléculas diferentes, sendo 30 capazes de inibir apenas a MAO-A, 21 apenas a MAO-B e 45 bifuncionais; 51 foram identificadas como inativas. Para realizar as análises do espaço químico ocupado por estas substâncias, foram calculados descritores pelo Software Dragon 7:



índices constitucionais, descritores de anéis, contagens de grupos funcionais, fragmentos centrados em átomos e propriedades moleculares. Foram excluídos descritores com valores constantes e quase constantes, descritores com pelo menos um valor ausente e descritores com correlação de pares maior ou igual a 0,95. Os valores calculados pelo software foram dispostos numa matriz, denominada matriz X. Nela as linhas representam as amostras ou compostos e as colunas representam os descritores. Estas matrizes foram exportadas para o software Matlab R2022a, os dados foram normalizados e analisados, com o auxílio de Análise de Componente Principal (PCA). Os três primeiros PCs contribuem em 42% na explicação da variação dos dados. Se observou que existe uma marcante região de compostos inativos e outra de compostos seletivos pela MAO-B. Uma região de multifuncionalidade pôde ser evidenciada, porém não é clara em relação aos compostos seletivos por MAO-A, como derivados das apolisinopsinas e derivados de indol-5,6-dicarbonitrila. Este trabalho aponta para novas possibilidades e abre novas perspectivas quanto ao desenvolvimento de substâncias multifuncionais.

Palavras-chave: Quimiometria; Neurodegeneração; Alcaloide

Apoio: Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica - PIBIC/CNPq e UNIVALI