



IDENTIFICAÇÃO DE SUBSTÂNCIAS INDÓLICAS MULTIFUNCIONAIS EM ALVOS RELACIONADOS À DOENÇA DE ALZHEIMER

Gabriel Helmuth Teston Grasel, Luiz Carlos Klein Junior

Química - Química Orgânica

A Doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa de gênese diversa e com poucos medicamentos capazes de mudar o seu curso. Especificamente, recentemente Aducanumab e Lecanemab foram aprovados pelo FDA após mais de 400 ensaios clínicos voltados ao desenvolvimento de novos medicamentos no tratamento desta doença. De fato, os demais fármacos disponíveis para o tratamento da DA se voltam apenas ao manejo dos sintomas. Por se tratar uma doença multifatorial, estratégias se voltam à busca de fármacos multialvo, ou seja, que sejam capazes de modular diferentes alvos que estão correlacionados à DA. Neste aspecto, um núcleo que apresenta grande potencial multifuncional é o núcleo indol, que apresenta diversos hits descritos na literatura, especialmente nos alvos monoamina oxidases (MAOs) e fosfodiesterase 5 (PDE5). As MAOs, durante a metabolização de monoaminas, produzem espécies reativas de oxigênio, reconhecidos por poderem causar morte celular (neuronal); já a PDE5, é uma das enzimas responsáveis pela hidrólise de AMP cíclico e GMP cíclico, segundos mensageiros que estão relacionados à neuroproteção e neuroplasticidade. Assim, a inibição destas enzimas inibe a morte celular e promove melhora cognitiva, pontos favoráveis ao tratamento da DA. Para este trabalho, através da revisão da literatura entre 2000-2022, foram encontrados 43 artigos que relatam substâncias indólicas capazes de inibir as MAOs ou a PDE5. Destes, foram selecionadas 263 moléculas capazes de inibir as MAOs e 178 moléculas para PDE5, todas caracterizadas como hits ($IC_{50} < 20 \mu M$). Após sua representação no software ChemDraw 12.0, suas estruturas foram avaliadas quanto à presença de Pan Assay Interference Compounds, sendo removidas 50 substâncias no total. Após minimização estrutural com o software HyperChem 7.5, as moléculas não removidas foram avaliadas quanto à predição de permeação da barreira hematoencefálica (BHE), sendo selecionadas apenas aquelas com área de superfície polar $< 90 \text{ \AA}^2$, número de grupos doadores de ligação de hidrogênio < 3 , $\log P$ entre 2-5 e massa molecular $< 450 \text{ Da}$. Um total de 274 moléculas foram preditas como capazes de permear a BHE. Para a análise do espaço químico, 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. Estas matrizes foram exportadas para o software Matlab R2022a e os dados foram normalizados. A partir desta matriz normalizada, foi realizada análise não supervisionada dos dados com o auxílio de Análise de Componente Principal (PCA). Observou-se que as três primeiras PCs contribuem em aproximadamente 39% para explicar a variação da PCA. Foi possível observar que algumas substâncias tendem a se agrupar na mesma região para as MAOs e para a



PDE5: i) derivados sintéticos de apsinopsinas, que são produtos naturais marinhos com núcleo do triptofano, originalmente testados apenas para inibição das MAOs; ii) híbridos baseados na rasagilina, rivastigmina e indol, testados apenas para inibição das MAOs; e iii) derivados sintéticos de β -carbolicinas, que são produtos naturais pertencentes à classe dos alcaloides indólicos, testados apenas como inibidores da PDE5. Esta análise permite indicar oportunidades futuras na busca contínua de novas substâncias indólicas capazes de inibir estes alvos e eventualmente identificar substâncias multifuncionais.

Palavras-chave: Quimiometria; Neurodegeneração; Alcaloide

Apoio: CNPq; FAPESC; Programa de Bolsas de Pesquisa do UNIEDU/Governo de Santa Catarina e UNIVALI