

Pred-hERG: uma nova ferramenta para rápida identificação de potenciais compostos cardiotoxicos

Vinicius M. Alves^{1,*} (PG), Rodolpho C. Braga^{1,2} (PG), Meryck F. B. Silva¹ (IC), Eugene Muratov^{3,4} (PQ), Denis Fourches⁴ (PQ), Alexander Tropsha⁴ (PQ), Carolina H. Andrade¹ (PQ)

E-mail: viniciusm.alves@gmail.com

¹LabMol, Faculdade de Farmácia, UFG, Goiás, Brasil; ²Instituto de Química, UFG, Goiás, Brasil; ³Laboratory of Theoretical Chemistry, Physical-Chemical Institute, Odessa, Ukraine. ⁴Laboratory for Molecular Modeling, Eshelman School of Pharmacy, University of North Carolina, Chapel Hill, USA.

Palavras Chave: Pred-hERG, QSAR, triagem virtual, servidor, desenvolvimento de fármacos, anti-alvo.

Introdução

A inibição da subunidade do canal de potássio codificado pelo gene hERG (*human ether-a-go-go related gene*) está associada ao prolongamento do potencial de ação das células cardíacas, que pode evoluir para uma arritmia cardíaca letal.¹ Vários fármacos já foram retirados do mercado ou tiveram seu uso limitado por bloquear a hERG. Portanto, a avaliação da segurança quanto ao potencial de bloqueio da hERG é indispensável no processo de desenvolvimento de fármacos, sendo etapa requerida pelas agências regulatórias. Por isso, há um crescente interesse em se desenvolver ferramentas computacionais capazes de identificar potenciais bloqueadores da hERG em estágios iniciais do processo de desenvolvimento de fármacos. Neste trabalho, descrevemos o desenvolvimento de uma nova ferramenta para a rápida identificação de potenciais compostos cardiotoxicos pelo bloqueio da hERG: Pred-hERG.²

Resultados e Discussão

Vários modelos de QSAR foram desenvolvidos e amplamente validados utilizando o maior conjunto de dados publicamente disponível para o bloqueio da hERG, contendo 11.958 registros, disponível no banco de dados ChEMBL. Durante o rigoroso preparo do conjunto de dados, duplicatas foram identificadas e removidas. A análise de duplicatas demonstrou alta concordância dos ensaios biológicos (90,19–93,61%), o que possibilitou a utilização de diferentes ensaios. Ao final, três conjuntos de dados foram gerados, com os limiares para a classificação de bloqueador/não-bloqueador definidos em 1 µM, 10 µM e 20 µM. Os modelos de QSAR foram gerados e validados utilizando um fluxo de trabalho completamente complacente com os princípios da OECD,² com diferentes tipos de descritores (MACCS, featMorgan, PubChem e Pharmacophore) e quatro métodos de aprendizado de máquina (SVM, GBM, RF e *Tree bagging*). Os modelos gerados foram capazes de discriminar bloqueadores da hERG com uma acurácia balanceada (BAC) de 74-78% quando avaliados pelo método de 5-fold e de 79-81% para o conjunto de avaliação externa, com

37^ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

uma cobertura variando entre 71-87%. Além dos modelos individuais, foram gerados modelos por consenso através da combinação de diferentes modelos individuais. O melhor modelo gerado foi o modelo por consenso que apresentou acurácia total de 84%, acurácia balanceada de 83%, sensibilidade de 85%, especificidade de 81%, área sob a curva ROC (AUC) de 83% e coeficiente de correlação de Matthews (MCC) de 0,65. Este modelo é, portanto, um ótimo classificador de bloqueadores e de não-bloqueadores da hERG, o que não foi observado com os modelos individuais (especificidade de 64-71%). Além disso, a cobertura deste modelo foi de 74%, o que significa que 74% dos compostos estavam dentro do domínio de aplicabilidade (DA). Este modelo foi ainda validado utilizando outros dois conjuntos externos, sendo um deles com 377 compostos e outro da WOMBAT-PK database com 66 compostos com atividade para hERG. Ao final, utilizamos o melhor modelo gerado para realizar uma triagem virtual do conjunto de dados da *World Drug Index*, que identificou 4.945 potenciais bloqueadores da hERG entre fármacos comercializados e compostos que entraram em desenvolvimento clínico. O melhor modelo de QSAR desenvolvido está disponível no servidor Pred-hERG para rápida identificação de potenciais compostos cardiotoxicos pelo bloqueio da hERG.

Conclusões

Pred-hERG é um servidor desenvolvido a partir do maior conjunto de dados publicamente disponível para o bloqueio da hERG e pode ser utilizado para a rápida identificação de potenciais bloqueadores e não-bloqueadores da hERG no contexto do desenvolvimento de fármacos. Pred-hERG está disponível gratuitamente para a comunidade científica no portal do LabMol-UFG (<http://labmol.farmacia.ufg.br/predherg>).

Agradecimentos

FAPEG, CAPES, CNPq, NIH.

¹Vandenberg, J. I. et al. *P. Physiol. Rev.* **2012**, 92, 1393–1478.

²Braga, R. C. et al. *Curr. Top. Med. Chem.* **2014**, in press.