

Estudos *In Silico* do Ácido Ferúlico e Derivados Candidatos a Novos Fármacos.

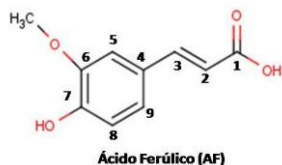
*Aline Cavalcanti e Cavalcante¹ (PG), Carlos Alberto Montanari² (PQ) e Maria Goretti de V. Silva¹ (PQ), lineccavalcante@hotmail.com.

¹ Universidade Federal do Ceará; ² Universidade de São Paulo.

Palavras Chave: *In silico*, ácido ferúlico, antitumoral, logP, BBB.

Introdução

Métodos *in silico* são utilizados como estratégia para auxiliar a descoberta de possíveis fármacos, possibilitando a predição de propriedades farmacocinéticas, correlação estrutura-atividade, pKa dentre outras¹. Cerca de 40% do insucesso no desenvolvimento de novos fármacos são atribuídos a um perfil farmacocinético inadequado². Neste trabalho, o planejamento de novas moléculas com potencial terapêutico, notadamente antitumoral, foi realizado tendo como base o ácido ferúlico (AF), um dos ácidos hidroxicinâmicos mais abundantes na natureza. O AF está presente em diversas plantas e apresenta propriedades tais como potente antioxidante, estimulante do sistema imunológico e fotoprotetor. Derivados ferúlicos possuem atividade antitumoral, atuando em linhagens de células cancerosas de pulmão, cólon, mama e melanoma.

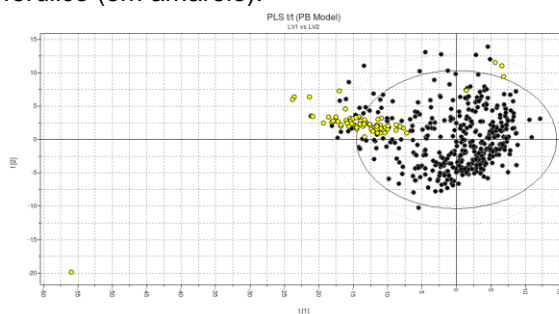


Resultados e Discussão

Foram obtidos *in silico*, 70 derivados do ácido ferúlico e suas estruturas tridimensionais e valores de pKa foram gerados usando Marvin Sketch (ChemAxon). O programa Molinspiration (Cheminformatics) foi usado para os cálculos de vários parâmetros físico-químicos (PSA), (logP) e também de predição da atividade frente aos grupos de proteínas GPCRs e kinases, visando relacionar o comportamento do AF e derivados com a atividade antitumoral³. Os campos de interações moleculares foram obtidos pelo programa GRID empregando três sondas químicas virtuais: SIZE, DRY, H₂O, que geram descritores considerando momento anfifílico, logP, hidro e lipofilicidade entre outras propriedades. Aplicou-se então a PCA (Análise de Componentes Principais) com os descritores gerados para caracterizar o AF e seus derivados. Os mesmos descritores foram utilizados na análise de PLS (Mínimos Quadrados Parciais) para determinar as propriedades farmacocinéticas de permeabilidade com os modelos Caco2 e BBB (VolSurf-X/Tripos-Molecular Discovery Ltd.). Estes modelos são baseados em dados de 1500 compostos que avaliam o potencial da substância de cruzar a barreira hemato-encefálica (BBB) e as membranas intestinais (Caco-2). A análise dos dados com as 71 moléculas revelou que todas estão de acordo com a

regra de Lipinski e os valores de pKa e logP entre 0,28 e 2,28 indicam propriedades adequadas para o conjunto de moléculas, pois 97% dos fármacos são ionizáveis e tem valores de logP entre 0 e 3, que são características desejáveis para fármacos serem administrados por via oral⁴. A predição das bioatividades indicou duas moléculas com o dobro do potencial antitumoral do AF. A análise de PCA mostrou que o uso das sondas SIZE, H₂O e DRY promovia bons resultados com 92,68, 84,72 e 80,29% de variância com apenas dois componentes (PC1 e PC2). Os ensaios nos modelos Caco2 e BBB revelaram um pequeno número de moléculas com permeabilidade adequada (valores positivos de PC1), embora três derivados tenham apresentado excelente permeabilidade no modelo BBB, comparável ao diazepam.

Figura 1. PLS score plot do modelo BBB para a projeção do banco de moléculas derivadas do ácido ferúlico (em amarelo).



Conclusões

O estudo *in silico* do ácido ferúlico e derivados, revelou propriedades adequadas como pKa e logP além de resultados pouco satisfatórios nos ensaios de permeabilidade para estas substâncias. O planejamento de novas moléculas com potencial antitumoral, a partir do ácido ferúlico (AF), permitiu a obtenção de dois compostos com maior potencial, confirmando que métodos *in silico* são ferramentas potencialmente úteis na busca de candidatos a fármacos mais promissores.

Agradecimentos

FUNCAP, CNPQ, FAPESP.

¹ Keldenich, J. *Chemistry & Biodiversity*, **2009**, *6*, 2000.

² Van de Waterbeemd, H.; Gifford, E. *Nature reviews. Drug discovery*, **2003**, *2*, 192.

³ Mori, H.; Kawabata, K.; Yoshimi, N.; Tanaka, T.; Murakami, T.; Okada T.; Murai, H. *Anticancer Res.* **1999**, *19*, 3775.

⁴ Avila, C. M.; Romeiro, N. *C.Rev. Virtual Quim.*, **2010**, *2*, 59.