

Triagem virtual de inibidores da enzima prostaglandina E microssomal sintetase I (mPGES-1).

Thamires Quadros Froes (PG)¹, Denis de Melo Soares(PQ)², Marcelo Santos Castilho (PQ)^{3*}
*castilho@ufba.br

^{1,2,3}Laboratório de Bioinformática e Modelagem Molecular (LaBIMM), Faculdade de Farmácia (UFBA) - Salvador, BA.

Palavras Chave: Triagem virtual, modelo farmacofórico, mPGES-1, AINEs.

Introdução

Antiinflamatórios não esteroidais (AINEs) são amplamente utilizados como analgésicos e antiinflamatórios.¹ Entretanto, efeitos colaterais no trato gastrointestinal e no sistema cardiovascular limitam o uso desses fármacos na terapêutica.² Visando contornar essas limitações, novos alvos macromoleculares têm sido explorados para o desenvolvimento de antiinflamatórios mais eficientes e seguros.² Entre eles destaca-se a mPGES-1, cuja inibição não causa os efeitos colaterais decorrentes do uso de AINEs tradicionais. Resultados prévios de nosso laboratório levaram a identificação de um modelo farmacofórico capaz de explicar as relações entre a estrutura química e a atividade biológica e 5 classes de inibidores de mPGES-1³ (Figura 1). Dando continuidade a esse projeto, relatamos aqui a utilização desse modelo para identificar moléculas com esqueletos químicos inéditos que também tem afinidade por mPGES-1.

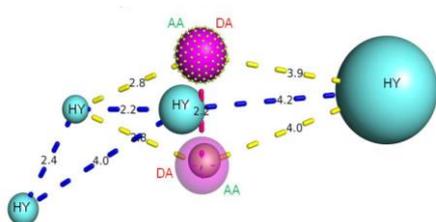


Figura 1. Modelo farmacofórico de inibidores de mPGES-1.

Resultados e Discussão

Embora o modelo farmacofórico previamente construído seja útil para explicar a variação de potência de diversos inibidores conhecidos de mPGES-1,³ não há garantias de que ele seja capaz de diferenciar moléculas ativas de inativas (falso-positivo). A fim de avaliar essa hipótese, foi construída uma base de dados virtual com 6500 falso-positivos e 128 moléculas ativas contra mPGES-1, utilizando o site <http://dude.docking.org/>. A seguir, o programa UNITY 3D foi utilizado para ranquear todas as moléculas da base de dados com base no valor de QFIT. A eficiência da busca foi avaliada através de uma curva ROCS.

37ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

O primeiro falso-positivo ocupa a 120ª posição no ranqueamento (QFIT=39). Adicionalmente, verifica-se que somente compostos ativos são identificados quando os 1,8% compostos com maior valor de QFIT são considerados. Após essa etapa de validação, o modelo farmacofórico foi utilizado para realizar a triagem da base de dados *líder-similar* (*lead-like*) do ZINC.⁴ A busca farmacofórica, realizada com o programa UNITY 3D, identificou 452 moléculas, das quais 119 apresentam QFIT>39. Destas, 64 estavam disponíveis comercialmente. A fim de reduzir custos e maximizar a diversidade química das moléculas que seriam adquiridas, elas foram agrupadas com base em uma Análise Hierárquica de Agrupamentos (HCA).

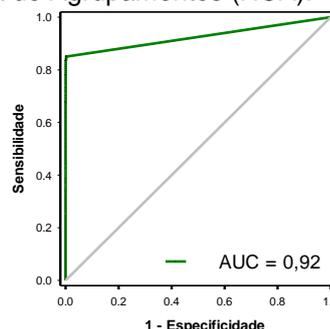


Figura 2. Eficiência do modelo farmacofórico em diferenciar moléculas ativas das inativas.

Conclusões

O valor de área sob a curva da curva ROCS (0,92) sugere que o modelo farmacofórico tem alta capacidade de diferenciar moléculas ativas das inativas. Por essa razão ele foi utilizado, juntamente com técnicas quimiométricas (HCA), para selecionar 11 compostos que foram adquiridos e estão sendo avaliados *in vivo* e *in vitro* quanto ao seu potencial inibitório frente a mPGES-1.

Agradecimentos

FAPESB; CNPq

¹ Wang, M., Song, L., FitzGerald, G.A. Cheng. J. Intern Med. **2008**,263, 500.

² Scholich, K; Geisslinger, G. TRENDS Pharm. Sci. **2006**, 27, 8.

³ Froes, T.Q. Castilho, M.S., Soares, D.M. 9th CIFARP, 2013. Ribeirão Preto.

⁴ ZINC: <http://zinc.docking.org>, acessada em Junho de 2013.