

AVALIAÇÃO *IN SILICO* DA TOXICIDADE DE FÁRMACOS

Karlla Gonçalves de Macedo (PG), Cleber Camilo de Melo Filho (PG), Carolina Horta Andrade (PQ)*.

*carolina@farmacia.ufg.br

Laboratório de Modelagem Molecular (LabMol), Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Goiás, Goiânia – GO, 74605-220, Brasil.

Palavras Chave: avaliação *in silico*, ADME/Tox, toxicidade, fármacos

Introdução

A utilização de técnicas como triagem biológica automatizada em alta escala (*High Throughput Screening*, HTS) e química combinatória tornou evidente a necessidade de se avaliar, ainda nos estágios iniciais do planejamento de novos candidatos a fármacos, as propriedades farmacocinéticas e toxicológicas (ADME/Tox)¹. Nesse contexto, os estudos *in silico* para a previsão de propriedades ADME/Tox tem ganhado cada vez mais destaque, sendo utilizados como complemento aos estudos *in vitro* e *in vivo*². Os estudos *in silico* têm como vantagem a rapidez na sua execução, o baixo custo e a capacidade de reduzir o uso de animais em ensaios de toxicidade². Neste trabalho descrevemos uma aula prática abordando a avaliação *in silico* da toxicidade de fármacos selecionados utilizando o servidor OSIRIS Property Explorer³. Este servidor permite desenhar estruturas químicas em duas dimensões e estimar, com um bom grau de confiabilidade, algumas propriedades físico-químicas e toxicológicas relevantes para o planejamento de novos fármacos.

Resultados e Discussão

Sete fármacos foram escolhidos para avaliação das propriedades físico-químicas e toxicológicas. São fármacos anti-inflamatórios, antidepressivo, para o tratamento da doença de Alzheimer, antichagásico, antitumoral e antiúlcera. O servidor OSIRIS³ está fundamentado no uso de uma lista de fragmentos distintos (base de dados), gerados a partir da quebra das ligações simples das moléculas, que estão associados a uma classificação de similaridade a fármacos (*drug-likeness*). A avaliação *in silico* da toxicidade de moléculas neste servidor inclui efeitos mutagênico, tumorigênico, irritante e sobre a reprodução. O *Drug-Score* é um parâmetro

que combina os valores obtidos de *Drug-Likeness*, cLogP (lipofilicidade), logS (solubilidade), massa molecular e riscos toxicológicos em um único valor, de modo a avaliar se o composto tem potencial para se tornar um fármaco ou não. O servidor indica através de um esquema de cores se o fármaco apresenta propriedades desejáveis ou indesejáveis para ser um bom candidato a fármaco (verde = comportamento em conformidade com fármacos; vermelho = indica efeitos indesejáveis). Dentre os fármacos avaliados, a tacrina, utilizada para o tratamento da doença de Alzheimer, apresentou risco mutagênico e tumorigênico e a fluoruacila apresentou riscos mutagênico, tumorigênico, irritante e sobre a reprodução. Os outros fármacos apresentaram propriedades em conformidade. A partir destes resultados, os alunos podem fazer proposições de modificações estruturais nos fármacos que apresentaram toxicidade e repetir a avaliação no servidor.

Conclusões

Com a execução desta aula prática, o aluno pode avaliar algumas propriedades físico-químicas e toxicológicas de fármacos. A partir dos resultados obtidos, é possível propor modificações estruturais nos fármacos, visando a otimização de propriedades ADME/Tox, o que contribui para o processo de aprendizagem.

Agradecimentos

CNPq, CAPES e FAPEG.

¹ Van de Waterbeemd, H.; Gifford, E. *Nature Rev. Drug Discov.* **2003**, *2*, 192.

² Gleeson, M.P., Hersey, A., Hannongbua, S. *Curr. Top. Med. Chem.* **2011**, *11*, 358.

³ OSIRIS Property Explorer. <http://www.organic-chemistry.org/prog/peo>