

## **Análise in silico de propriedades farmacológicas de compostos híbridos uracil-triazolil-cumarinas**

Davi Piovesan Echevarria<sup>1</sup>, Lilian Elisabete da Silva Paim<sup>1</sup>, Maiara Correa de Moraes<sup>1</sup>, Thiago Barcellos da Silva<sup>1</sup>, Alessandra Nejar Bruno<sup>1\*</sup>

\*Orientador(a)

<sup>1</sup>Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Sul (IFRS) - *Campus* Porto Alegre. Porto Alegre, RS

O câncer inclui uma série de doenças que compartilham o crescimento irregular como característica. Essas doenças são um problema de saúde pública, correspondendo à segunda causa de mortes no mundo e projeções indicam crescimento da incidência e mortalidade no Brasil. Porém, os tratamentos convencionais apresentam efeitos adversos e não descartam a possibilidade de recorrência, destacando a relevância de novas terapias. Compostos naturais, como as cumarinas (encontradas em diferentes Angiospermas) e a uracila (uma pirimidina presente no RNA e em fármacos antitumorais aprovados) possuem propriedades farmacológicas promissoras. Neste sentido, o desenvolvimento de compostos bioativos conta com ferramentas como a hibridização molecular, em que o híbrido pode reter características das moléculas molde. Entretanto, o desenvolvimento de novos fármacos é um processo oneroso e lento, o que enfatiza a relevância de metodologias in silico que possibilitam a seleção de estruturas com potencial terapêutico com base em predições farmacológicas. Desta forma, esse trabalho visou avaliar as características farmacológicas in silico de novos compostos híbridos uracil-triazolil-cumarinas. Para isso, as estruturas químicas (nomeadas UC19, UC33 e UC36) foram traduzidas em notação SMILES e submetidas às plataformas online SwissADME - para avaliação das características físico-químicas e predição de propriedades farmacológicas, SwissTargetPrediction e HitPick, para predição de possíveis alvos moleculares. Cinco das características físico-químicas avaliadas pela plataforma (flexibilidade, lipofilicidade, tamanho, polaridade e insolubilidade) são consideradas ideais, já o parâmetro de insaturação determinado para as moléculas é próximo do adequado. Os compostos UC19 e UC33 não violaram as regras farmacológicas calculadas, indicando que os mesmos possuem semelhança com drogas já aprovadas. Em relação à predição farmacocinética, todas as moléculas estudadas apresentam possíveis interações com o transportador de efluxo P-gp, enquanto que as moléculas UC19 e UC33 também exibem possível interação com diferentes isoenzimas do complexo do citocromo P450. O composto UC19 tem como possíveis alvos moleculares as proteínas RYR3 (probabilidade 26,7%) EGFR e CDK2 (ambas com probabilidade de 11%). Já UC33 apresenta possíveis interações (probabilidade de 12%) com as proteínas MDM2, CDK2 e EGFR. Por fim, a molécula UC36 tem como alvos as proteínas RYR3 (probabilidade 26,4%), CDK2 e HSP90 (probabilidades de 10%). Relatos na literatura indicam que alterações na expressão dos alvos moleculares aqui preditos são encontradas em diferentes neoplasias e estão relacionadas com o desenvolvimento, progressão e sobrevivência tumoral, metástase e resistência à terapia, já que participam de processos como a proliferação, migração e divisão celular, apoptose e regulação metabólica. Dessa maneira, os resultados indicam que os novos compostos híbridos uracil-triazolil-cumarinas são promissoras como novas entidades farmacêuticas com atividade antitumoral, porém, estudos in vitro e in vivo são imprescindíveis para comprovar os dados obtidos.

Palavras-chaves: In silico. Câncer. Uracil-cumarinas.