

Estudo in silico das características farmacológicas e potenciais alvos moleculares de compostos alquenilindóis

Lilian Elisabete Paim¹, Davi Piovesan Echevarria¹, Juliana Miolo Schneider¹, Sabrina Stefanie Santos¹, Alessandra Nejar Bruno^{1*}

*Orientador(a)

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

O câncer é um desafio à saúde humana e aos serviços de saúde. Atualmente, entre a população feminina mundial, o câncer de mama é o mais incidente, e o câncer cervical apresenta a segunda maior taxa de mortalidade por câncer entre as mulheres. Entretanto, os tratamentos convencionais induzem efeitos adversos que diminuem a qualidade de vida e não excluem a possibilidade de recorrência do tumor, o que ressalta a importância do desenvolvimento de novas propostas terapêuticas. Nesse sentido, os núcleos indólicos são interessantes para o desenvolvimento de novos fármacos antineoplásicos devido à sua estrutura versátil, alta seletividade e bons rendimentos das estratégias de síntese, além de serem encontrados em diversos fármacos aprovados, incluindo antineoplásicos. A seleção de novas moléculas com características farmacocinéticas e farmacodinâmicas adequadas é facilitada por metodologias in silico devido à agilidade e rapidez desses estudos, evitando investimentos em estruturas sem atividade ou com propriedades biofísico-químicas inadequadas. Diante destas informações, dois novos compostos alquenilindólicos (SS14 e SS16) foram sintetizados e avaliados quanto às suas características farmacológicas e potenciais alvos moleculares in silico. Para isso, as estruturas químicas foram traduzidas em notação SMILES e submetidas às plataformas online SwissADME, para predição de propriedades de absorção, distribuição, metabolismo, excreção, SuperPred e SwissTargetPrediction, ambas para predição de possíveis alvos moleculares. Os compostos SS14 e SS16 apresentaram propriedades físico-químicas adequadas e não violaram nenhuma regra farmacológica, porém possivelmente a molécula SS14 inibe as isoenzimas da CYP450, assim como é substrato da glicoproteína P-gp, o que pode impactar nas suas propriedades farmacocinéticas. O composto SS16 inibe as isoenzimas da CYP450, exceto a CYP3A4. Em relação aos possíveis alvos moleculares, os compostos SS14 e SS16 apresentaram probabilidade de 82.67% e 76.47% para a proteínas DNA topoisomerase II (TOP2) e de 85.93% e 92.06% para a proteína Catepsina D, respectivamente. Considerando que a TOP2 possui funções cruciais na replicação do DNA, transcrição e integridade genômica, a capacidade de interferir no TOP2 e gerar danos ao DNA tem sido indicada como uma estratégia antitumoral eficaz. Já a Catepsina D, é uma enzima associada à mitose durante a regeneração tecidual e facilitação da disseminação e invasividade tumoral devido ao seu poder proteolítico, sendo associada com pior prognóstico do tumor de mama. Desta forma, esse estudo fornece informações que podem ajudar na obtenção de fármacos mais seletivos, com baixo custo e com características farmacológicas adequadas.

Palavras-chaves: antineoplásico; in silico; alquenilindóis.