

Coordenação de Armindo Rodrigues

## Modelização informática na descoberta de novos medicamentos

Autor:

Maria do Carmo Barreto

Na sua maioria, os novos medicamentos são desenvolvidos a partir de compostos químicos de origem natural. Estes podem ter origem em plantas, como é o caso do ácido acetilsalicílico (Aspirina®), ou em organismos marinhos, como o quimioterápico tarbedectina (Yondelis®). Desde que se descobre uma nova substância até à sua aprovação como medicamento há muitas etapas, que vão desde as experiências iniciais em laboratório até aos ensaios clínicos. A maioria dos compostos fica pelo caminho por diversas razões, nomeadamente por serem menos eficazes do que o pretendido, por apresentarem toxicidade ou efeitos secundários adversos, por serem pouco específicos ou de fabrico demasiado dispendioso. É principalmente na primeira etapa que as ferramentas informáticas são de maior utilidade.

Quando se pesquisa novas substâncias com potencial farmacológico, antes de mais é necessário realizar uma série de tes-

tes para avaliar que atividades têm, e portanto que aplicação poderão ter em termos de saúde. Por exemplo, para saber se temos um bom agente contra o cancro, começamos por avaliar a sua capacidade de matar e/ou impedir o desenvolvimento de células tumorais cultivadas em laboratório. Caso seja muito ativo, passaremos às experiências que se destinam a caracterizar o seu modo de ação – matam as células de cancro de modo mais favorável, como a apoptose, que é um mecanismo natural do organismo, ou desfavorável, como a necrose, que pode provocar inflamações e efeitos adversos? As experiências de laboratório têm custos elevados, que se multiplicam quando temos a necessidade de testar muitas moléculas alternativas. No entanto, se aliarmos os ensaios em laboratório aos ensaios virtuais no computador (também designados in silico), podemos reduzir em grande parte os custos, nomeadamente porque as indicações dadas pelo

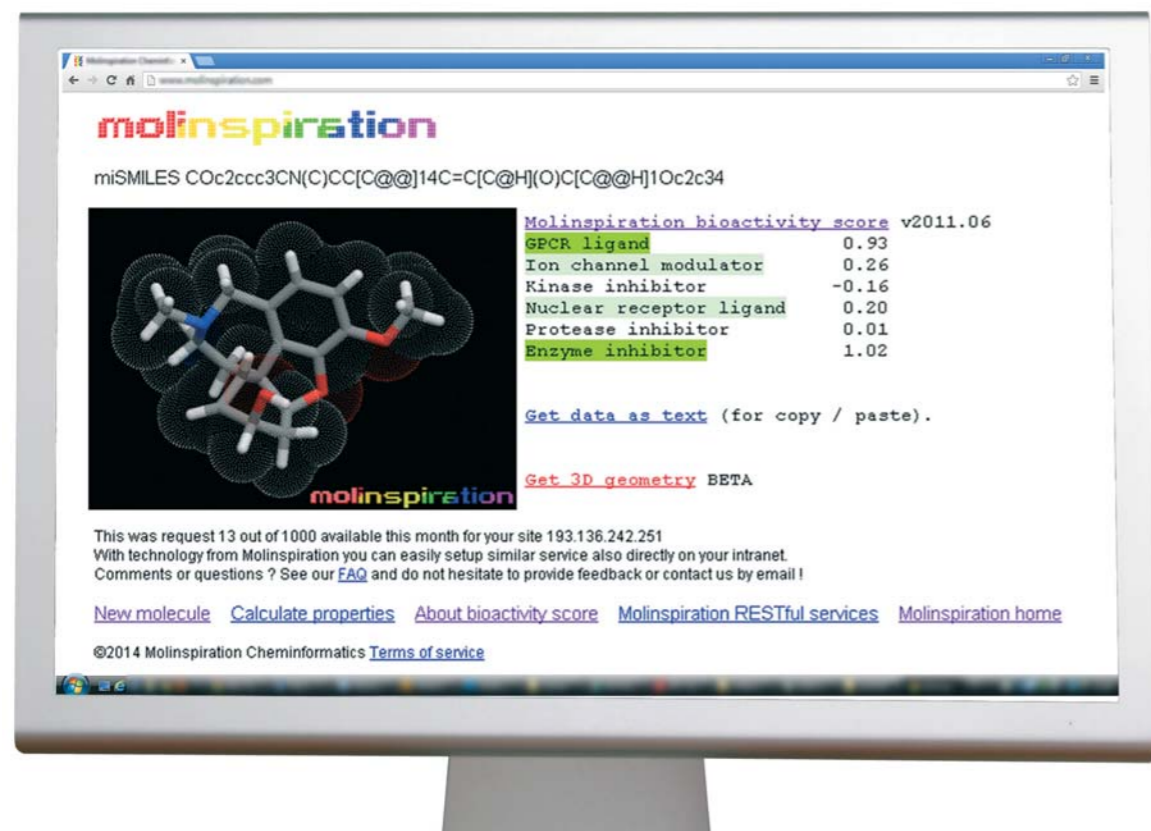


Fig 1. Avaliação das propriedades da galantamina pelo programa Molinspiration.

Coordenação de Armindo Rodrigues

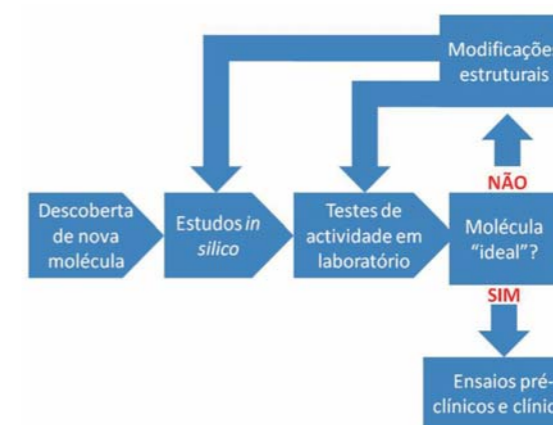


Fig. 2. Exemplo da utilização de ferramentas informáticas (estudos in silico) na descoberta e otimização de um medicamento

software nos ajudam na escolha do caminho a seguir. Por exemplo, em vez de testar 1000 moléculas, podemos testar apenas as 20 ou 50 que o software nos indique como sendo mais favoráveis. As modelizações informáticas na descoberta e otimização de medicamentos não seriam possíveis sem o acesso a bases de dados

com os resultados de milhares e milhares de experiências laboratoriais. A análise do conjunto destes resultados permitiu, entre outras coisas, compreender: (i) que características químicas são comuns à maioria dos medicamentos, e de que modo essas características se correlacionam com a sua Absorção, Distribuição, Metabolismo, Excreção e Toxicidade no organismo humano (perfil ADMET); (ii) quais são os alvos dos medicamentos nas principais doenças e terapias. Vejamos que informação dois programas diferentes nos podem dar sobre a galantamina, um composto que foi descoberto na planta *Galanthus nivalis* e que é usado na terapia da doença de Alzheimer. Recorrendo ao programa Molinspiration (<http://www.molinspiration.com>), o resultado da simulação aponta para a elevada probabilidade deste composto ser inibidor de enzimas (Fig. 1). Usando o AutoDock (<http://http://autodock.scripps.edu>), que avalia a

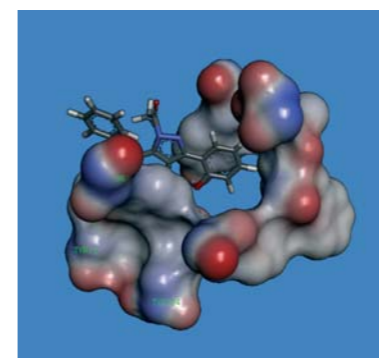
probabilidade de uma determinada molécula interagir com uma proteína (neste caso, com uma proteína enzimática), ficamos a saber que a galantamina tem uma elevada probabilidade de interagir com o centro ativo da enzima Acetilcolinesterase. Este facto é facilmente comprovado em laboratório: a

galantamina é um poderoso inibidor da Acetilcolinesterase, o que está na base da sua ação terapêutica.

O exemplo apresentado demonstra a capacidade dos ensaios in silico fornecerem indicações fiáveis e de grande utilidade. Estas indicações necessitam sempre de ser confirmadas e corrigidas pelas abordagens laboratoriais, e são particularmente úteis se for necessário modificar as substâncias para as tornar mais adequadas às aplicações terapêuticas (Fig. 2).

A modelização informática constitui assim uma ferramenta que cada vez contribui mais para a descoberta de novos medicamentos e para a otimização das suas características farmacológicas. É também um excelente exemplo do interesse das abordagens multidisciplinares na resolução de problemas, envolvendo num objetivo comum químicos, biólogos, bioquímicos e informáticos.

## Investigadores da UAc testam moléculas com potencial farmacológico



Os inibidores da Acetilcolinesterase utilizados na terapêutica da doença de Alzheimer têm efeitos secundários negativos, principalmente a nível do aparelho digestivo. Por essa razão continuam-se a procurar substâncias que inibam a enzima mas não provoquem esses efeitos. Nos laboratórios do DCTD / CIRN da Universidade dos Açores temos testado uma série de compostos químicos sintetizados na Universidade de Aveiro pela

Doutora Diana Pinto, alguns dos quais são extremamente ativos. Para identificar que zona das moléculas é essencial a essa atividade, fez-se uma análise com o programa AutoDock, coordenada pelo Doutor Miguel Xavier Fernandes, da Universidade de La Laguna, nas Canárias. A investigação prossegue, e já temos algumas pistas acerca de alterações que deverão melhorar as características das moléculas.