

## Avaliação de modelo farmacofórico de Derivados Benzotiazólicos como inibidores de Aldose Redutase: Drogas promissoras no tratamento de complicações da diabetes crônicas.

Maria Luiza N. Dias<sup>1,2</sup>, Ruan S. Bastos<sup>3</sup>, Cleydson B. R. dos Santos<sup>2,3</sup> e Williams J. Macêdo<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Bolsista PIBIC/Cnpq, Discente do curso de Eng. Ambiental/ Universidade Federal Rural da Amazônia, Campus Capanema-PA.

<sup>2</sup>Laboratório de Modelagem Molecular e Simulação de Sistemas -LMFS<sup>2</sup>, Universidade Federal Rural da Amazônia, Campus Capanema, Rua João Pessoa, 121, Centro, Capanema – PA.

<sup>3</sup>Laboratório de Modelagem e Química Computacional, Universidade Federal do Amapá, Rod. JK, KM 02, Macapá – AP.

\*[m.luiza.dn@gmail.com](mailto:m.luiza.dn@gmail.com) – **Somente para apresentação oral disponibilizar link da gravação**

Palavras-chave: Diabetes Mellitus; Farmacoforo; HCA.

### Introdução

A diabetes mellitus traz consigo complicações como insuficiência renal, cegueira, membro amputação, neuropatia, enfarte do miocárdio e acidente vascular cerebral, de caráter incapacitante, afetando milhões de pessoas em todo o mundo. <sup>1</sup>

Os inibidores da aldose redutase podem ser usados para prevenir algumas mudanças bioquímicas e metabólicas, que vem sendo associadas as complicações da patogênese diabetes. <sup>2</sup>

Durante o passar dos anos alguns inibidores de aldose redutase (ARIs) com grande eficácia foram identificados, entretanto, muitos destes não obtiveram aceitação em decorrência do índice terapêutico desvantajoso, em que alguns dos casos esta toxicidade pode ter-se resultado de falta de seletividade quanto a aldeído redutase (ALR1). <sup>3</sup>

Neste trabalho, o objetivo é validar o modelo farmacofórico formado a partir de um a de série de ácidos indol-N-acéticos, através da técnica de agrupamento hierárquico (HCA).

### Materiais e Métodos

O modelo farmacofórico foi construído através do webservidor PharmaGist (<http://bioinfo3d.cs.tau.ac.il/pharma/>), utilizando 32 estruturas a partir da literatura série de ácidos indol-N-acéticos com sua síntese por Van Zandt et al. (2005) <sup>4</sup>, sendo o composto clínico 3 - [(4,5,7-trifluorobenzotiazol-2-il) metil] indol-N-ácido acético (lidorestat) utilizado como pivô, pois este inibe a aldose redutase com um IC<sub>50</sub> de 5 nM. Em seguida, o modelo farmacofórico foi selecionado por maior escore, tendo sua validação através da análise HCA, utilizando os componentes descritores farmacofóricos de caráter molecular adquirido pelo Phamagist, por meio do agrupamento de observações no software Minitab, usando estruturas mais ativas e menos ativas (5 nM a 1000 nM), em função do IC<sub>50</sub>(nM).

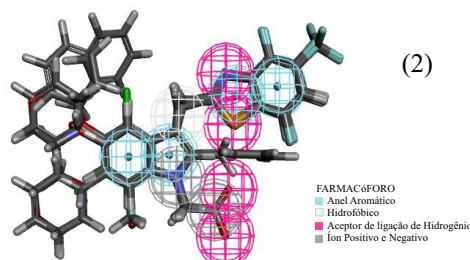
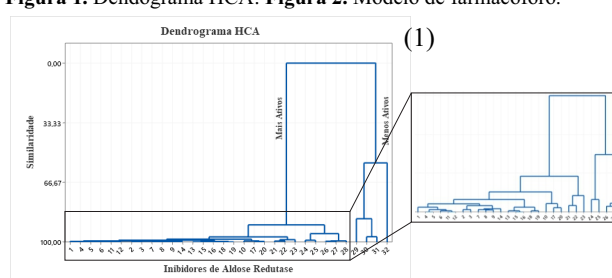
### Resultados e Discussão

O modelo farmacofórico validado apresentou score=120.096, sendo o maior valor e sem perda de moléculas no alinhamento, além de 4 características farmacofóricas, (4 aromáticos, 1 hidrofóbico e 4 aceptores de ligação de hidrogênio, 1 Íon positivo e 1 Íon negativo), totalizando 11 farmacóforos. Com base na técnica de HCA foi possível confirmar em duas categorias, de estruturas mais ativas e menos ativas baseando-se no valor de IC<sub>50</sub>, com variável dependente (IC<sub>50</sub>), e independente os componentes descritores farmacofóricos

moleculares, gerando assim um dendograma de similaridade estrutural (Figura 1).

Com a técnica de HCA, foram selecionadas apenas as mais ativas para composição do farmacóforo (Figura 2).

Figura 1. Dendograma HCA. Figura 2. Modelo de farmacóforo.



### Conclusões

Desta forma, o HCA foi adequado para a avaliação, possibilitando a visualização de e cluster do grupo teste de moléculas e suas similaridades estruturais associado ao modelo farmacofórico. As estruturas selecionadas ainda precisam de mais estudos *in silico* frente a atividade inibitória de Aldose Redutase.

### Referências

- 1 American Diabetes Association's homepage. <http://www.diabetes.org>.
- 2 a) Oates, P. J.; Mylari, B. L. Aldose reductase inhibitors: Therapeutic implications for diabetic complications. *Exp. Opin. Invest. Drugs* 1999, 8, 1 -15. (b) Ramasamy, R. Aldose reductase: A novel target for cardioprotective interventions. *Current Drug Targets* 2003, 4, 625-632.
- 3 (a) Hamada, Y.; Nakamura, J. Clinical potential of aldose reductase inhibitors in diabetic neuropathy. *Treatments Endocrinol.* 2004, 3, 245-255. (b) Shinoda, Michio et al. Inibição da aldeído redutase humana por drogas para testar a função do fígado e dos rins. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, v. 22, n. 7, pág. 741 -744, 1999. (c) Suzuki, Keiichiro et al. Overexpression of aldehyde reductase protects PC12 cells from the cytotoxicity of methylglyoxal or 3-deoxyglucosone. *The Journal of Biochemistry*, v. 123, n. 2, p. 353-357, 1998.
- 4 Van Zandt, Michael C. et al. Discovery of 3-[(4, 5, 7-trifluorobenzotiazol-2-yl) methyl] indole-N-acetic acid (lidorestat) and congeners as highly potent and selective inhibitors of aldose reductase for treatment of chronic diabetic complications. *Journal of medicinal chemistry*, v. 48, n. 9, p. 3141-3152, 2005.

### Agradecimentos

Ao CNPq pelo fomento de incentivo à pesquisa PIBIC, à Universidade Federal Rural da Amazônia (UFRA) e ao LM2S2.