



SEI-SICITE
2023

Estudo da potencialidade farmacêutica de derivados de cinamatos inibidores de enzima de interesse farmacológico

Study of the pharmaceutical potential of cinnamate derivatives that inhibit Enzymes of pharmacological interest

Mylena Felde Agnolin¹, Adriano Lopes Romero², Rafaelle Bonzanini Romero³

RESUMO

Os estudos sobre fenilpropanóides vem aumentando devido seu potencial para o desenvolvimento de novos fármacos. A partir de trabalhos reportados na literatura é possível notar que esses compostos possuem uma grande variedade de propriedades farmacológicas, tornando seus derivados interessantes para serem estudados quanto à potencialidade farmacêutica. Neste contexto, o presente trabalho teve como objetivo estudar, utilizando abordagens *in silico*, algumas das propriedades farmacocinéticas e possíveis alvos moleculares de 31 derivados do ácido 3,4-dimetoxicinâmico. Por meio do uso das ferramentas Molinspiration, Osiris e Swiss Target Prediction, observou-se que os ésteres e amidas avaliadas possuem baixo ou nulo efeitos tóxicos e propriedades moleculares adequadas para a biodisponibilidade oral, características importantes para fármacos de administração oral. Essas substâncias possuem potencial enquanto inibidores de enzima de interesse farmacológico, com destaque para enzimas relacionadas às classes liase, quinase e oxidoredutase. Esse *screening* indica que as substâncias avaliadas têm potencial para serem estudadas enquanto fármacos com ação diurética, anticancerígena e psicoativa.

PALAVRAS-CHAVE: Processos farmacocinéticos; Fenilpropanóides; Estudos computacionais.

ABSTRACT

The studies on phenylpropanoids have been increasing due to their potential for the development of new pharmaceuticals. From works reported in the literature, it is possible to observe that these compounds exhibit a wide range of pharmacological properties, making their derivatives interesting for pharmaceutical potential studies. In this context, the present study aimed to investigate, using *in silico* approaches, some of the pharmacokinetic properties and possible molecular targets of 31 derivatives of 3,4-dimethoxycinnamic acid. Through the use of Molinspiration, Osiris, and Swiss Target Prediction tools, it was observed that the evaluated esters and amides have low or no toxic effects and suitable molecular properties for oral bioavailability, which are important characteristics for orally administered drugs. These substances have potential as inhibitors of pharmacologically relevant enzymes, particularly those related to the lyase, kinase, and oxidoreductase classes. This screening indicates that the evaluated substances have the potential to be studied as drugs with diuretic, anticancer, and psychoactive actions.

KEYWORDS: Pharmacokinetic properties; Phenylpropanoids; Computational studies.

INTRODUÇÃO

Fenilpropanóides, em especial os cinamatos, possuem variadas propriedades biológicas e farmacológicas com efeitos notáveis em funções antitumorais, antioxidantes, antimicrobianas, anti-inflamatórias e antivirais, agregando grande contribuição nas indústrias farmacêuticas (GONÇALVES, 2020). No entanto, a busca por novas entidades farmacologicamente ativas de fontes naturais e/ou sintéticas é um processo demorado e caro. Neste contexto, a busca por novas tecnologias na indústria farmacológica é crescente,

¹ Voluntária. Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Campo Mourão, Paraná, Brasil. E-mail: agnolin@alunos.utfpr.edu.br. ID Lattes: 8681791309731379.

² Docente do Departamento Acadêmico de Química. Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Campo Mourão, Paraná, Brasil. E-mail: adrianoromero@utfpr.edu.br. ID Lattes: 9305249774964216.

³ Docente Departamento Acadêmico de Química. Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Campo Mourão, Paraná, Brasil. E-mail: rbromero@utfpr.edu.br. ID Lattes: 4304428333843056.



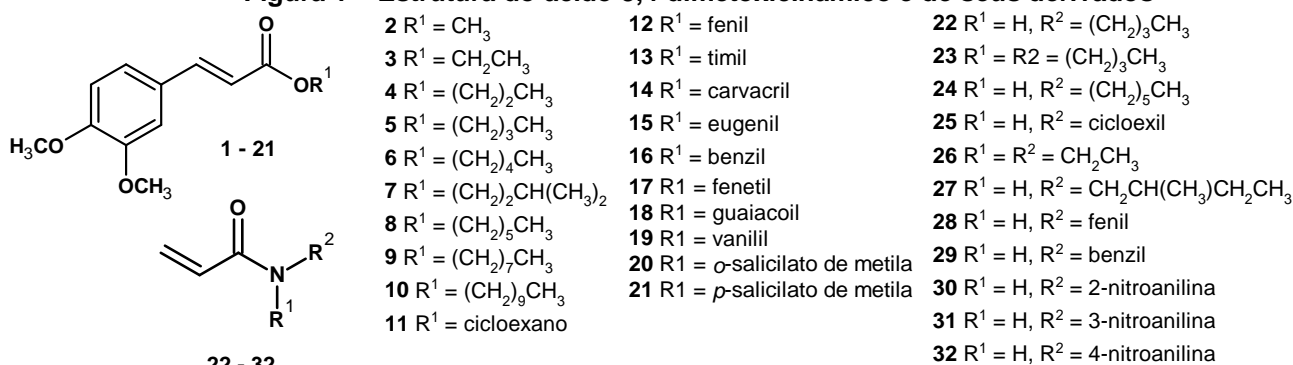
tornando os estudos *in silico* cada vez mais frequentes para identificação e otimização de possíveis fármacos.

Dentre os variados compostos pertencentes à classe dos fenilpropanóides, no presente trabalho elegemos o ácido cinâmico, que possui variadas propriedades biológicas/farmacológicas (RODRIGUES, 2022) e potencialidade enquanto matéria-prima em síntese orgânica. Neste contexto, o presente trabalho teve como objetivo estudar, utilizando abordagens *in silico*, algumas das propriedades farmacocinéticas e possíveis alvos moleculares de 31 derivados do ácido 3,4-dimetoxicinâmico.

METODOLOGIA

Para o presente trabalho foram analisados derivados do ácido 3,4-dimetoxicinâmico, cujas estruturas, produzidas na ferramenta ChemSketch, são apresentadas na Figura 1.

Figura 1 – Estrutura do ácido 3,4-dimetoxicinâmico e de seus derivados



Fonte: Autoria própria (2023).

A ferramenta ChemSketch foi usada para gerar as estruturas moleculares e seus respectivos códigos SMILES, estes foram utilizados em três ferramentas computacionais. Esses códigos são únicos para cada estrutura e são reconhecidos em todas as plataformas utilizadas.

A ferramenta Molinspiration foi utilizada para calcular propriedades moleculares relacionadas à biodisponibilidade oral. Para isto, a ferramenta efetua cálculos de propriedades físico-químicas relevantes para o estudo de novos fármacos, utilizando como base a “Regra dos Cinco” de Lipinski (1997): o coeficiente de partição octanol-água (miLogP) deve ser igual ou inferior a 5,00; a área de superfície topológica (TPSA) deverá ser inferior a 140 Å²; a massa molar (MM) deve ser menor ou igual a 500 g/mol; o número de receptores de ligação de hidrogênio (nALH) deve ser igual ou menor que 10; o número de doadores de ligação de hidrogênio (nDLH) devem ser menores ou iguais a 5.

A ferramenta Osiris foi utilizada para avaliar o potencial toxicológico. Na ferramenta é possível desenhar a estrutura molecular do composto a ser avaliado e o site calcula possíveis efeitos indesejados, fornecendo os resultados em forma de gráfico colorido: verde significa sem efeito indesejado, laranja indica risco médio e vermelho é considerado alto risco de efeito indesejado.

A ferramenta Swiss Target Prediction foi utilizada para prever potenciais alvos macromoleculares para as substâncias idealizadas. A ferramenta prevê alvos para os organismos de *Homo sapiens*, *Mus musculus* e *Rattus norvegicus*.



RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente avaliou-se, por meio da ferramenta Molinspiration, propriedades moleculares relacionadas à biodisponibilidade oral (Tabela 1).

Tabela 1 - Propiedades moleculares, calculadas na ferramenta Molinspiration, dos compostos 1-32

Composto	miLogP	TPSA	MM	nALH	nDLH	nviolações
1	1.56	55,77	208.21	4	1	0
2	2.17	44.77	222.24	4	0	0
3	2.55	44.77	236.27	4	0	0
4	3.05	44.77	250.29	4	0	0
5	3.61	44.77	264.32	4	0	0
6	4.12	44.77	278.35	4	0	0
7	3,83	44,77	278.35	4	0	0
8	4.62	44.77	292.38	4	0	0
9	5.63	44.77	320.43	4	0	1
10	6.64	44.77	348.48	4	0	1
11	4.08	44.77	290.36	4	0	0
12	3.28	44.77	284.31	4	0	0
13	4.79	44.77	326.39	4	0	0
14	4.07	65.00	342.39	5	1	0
15	3.69	54.01	354.40	5	0	0
16	3.77	44.77	298.34	4	0	0
17	3.98	44.77	312.37	4	0	0
18	2.89	54.01	314.34	5	0	0
19	2.66	71.08	342.35	6	0	0
20	3.48	71.08	342.35	6	0	0
21	3.45	71.08	342.35	6	0	0
22	2.85	47.57	263.34	4	1	0
23	4.54	38.78	319.44	4	0	0
24	3.87	47.57	291.39	4	1	0
25	3.32	47.57	289.38	4	1	0
26	2.41	38.78	263.34	4	0	0
27	3.04	47.57	277.36	4	1	0
28	3.11	47.57	283.3	4	1	0
29	2.81	47.57	297.35	4	1	0
30	3.02	93.39	328.32	7	1	0
31	3.05	93.39	328.32	7	1	0
32	3.07	93.39	328.32	7	1	0

Fonte: Autoria própria (2023).

É possível observar que a maioria dos compostos avaliadas não violam à nenhuma regra dos cinco de Lipinski, apenas os compostos **9** e **10** apresentam uma violação, por possuírem $\log P > 5,00$. Desta forma, espera-se que os compostos avaliados não apresentarão problemas relacionados à biodisponibilidade, característica importante para fármacos de administração oral.

Na Tabela 2 é apresentado a predição de toxicidade, para os compostos **1-32**, calculados na ferramenta Osiris. É possível observar que, para nenhum dos compostos avaliados foi previsto efeito mutagênico; para o composto **15** foi previsto alto risco de efeito tumorigênico; para os compostos **5**, **8**, **15** e **19** foi previsto alto risco de efeito irritante e para o composto **7** foi previsto alto risco de efeito reprotóxico.



XIII Seminário de Extensão e Inovação
XXVIII Seminário de Iniciação Científica e Tecnológica da UTFPR

Ciência e Tecnologia na era da Inteligência Artificial: Desdobramentos no Ensino Pesquisa e Extensão
 20 a 23 de novembro de 2023 - *Campus Ponta Grossa, PR*

SEI-SICITE
2023



Tabela 2 - Predição de toxicidade, prevista pela ferramenta Osiris, para os compostos 1-32

Compostos	Toxicidade			
	Mutagênico	Tumorigênico	Irritante	Reprodução
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
11				
12				
13				
14				
15				
16				
17				
18				
19				
20				
21				
22				
23				
24				
25				
26				
27				
28				
29				
30				
31				
32				

Fonte: Autoria própria (2023).

A Tabela 3 apresenta os resultados obtidos na ferramenta Swiss Target Prediction para potenciais alvos farmacológicos para os compostos 1-32.

Tabela 3 - Alvos farmacológicos, previstos na ferramenta Swiss Target Prediction, para os compostos 1-32

Compostos	Alvo	Classe do alvo
1	Anidrase carbônica	Liase
2	Monoamina oxidase	Oxidoredutase
3	Monoamina oxidase	Oxidoredutase
4	Monoamina oxidase	Oxidoredutase
5	Receptor de fator de crescimento do hepatócito	Quinase
6	Receptor de fator de crescimento do hepatócito	Quinase
7	Receptor de fator de crescimento do hepatócito	Quinase



XIII Seminário de Extensão e Inovação

XXVIII Seminário de Iniciação Científica e Tecnológica da UTFPR

Ciência e Tecnologia na era da Inteligência Artificial: Desdobramentos no Ensino Pesquisa e Extensão
20 a 23 de novembro de 2023 - Campus Ponta Grossa, PR

SEI-SICITE
2023



8	Receptor de fator de crescimento do hepatócito	Quinase
9	Araquidonato 5-lipoxigenase	Oxidoredutase
10	Araquidonato 5-lipoxigenase	Oxidoredutase
11	Monoamina oxidase	Oxidoredutase
12	Anidrase carbônica	Liase
13	Anidrase carbônica	Liase
14	Anidrase carbônica	Liase
15	Serine/threonine-protein Kinase	Quinase
16	Anidrase carbônica	Liase
17	Anidrase carbônica	Liase
18	Monoamine oxidase	Oxidoredutase
19	Mitogen-activated protein Kinase	Quinase
20	Dual specificity protein Kinase	Quinase
21	Anidrase carbônica	Oxidoredutase
22	Receptor de melatonina	Receptores acoplados às proteínas G
23	Monoamina oxidase	Oxidoredutase
24	Monoamina oxidase	Oxidoredutase
25	Receptor de fator de crescimento epidermal	Receptores acoplados às proteínas G
26	Monoamina oxidase	Oxidoredutase
27	Monoamina oxidase	Oxidoredutase
28	Metaloproteinase matriz	Protease
29	Metaloproteinase matriz	Quinase
30	Óxido nítrico sintase	Enzima
31	Metaloproteinase matriz	Quinase
32	Metaloproteinase matriz	Quinase

Fonte: Autoria própria (2023).

É possível observar que, as classes que apareceram com mais frequência foram liase, quinase e oxidoredutase, com destaque para as enzimas anidrase carbônica, receptor de fator de crescimento do hepatócito e monoamina oxidase, respectivamente. Esse *screening virtual* indica que as substâncias avaliadas têm potencial para serem estudadas enquanto fármacos com ação diurética, anticancerígena e psicoativa.

CONCLUSÃO

A partir das análises computacionais realizadas é possível afirmar que os estudos *in silico* são fundamentais para auxiliar no processo de pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos. Os dados apontam que os ésteres e amidas do ácido 3,4-dimetoxicinâmico avaliados possuem baixo ou nulo efeitos tóxicos e propriedades moleculares adequadas para a biodisponibilidade oral, características importantes para fármacos de administração oral. Em relação à potencialidade farmacêutica, as substâncias avaliadas possuem potencial enquanto inibidores de enzima de interesse farmacológico, com destaque para enzimas relacionadas às classes liase, quinase e oxidoredutase

Agradecimento

Agradecimento destinado à UTFPR pelo apoio financeiro.



Conflito de interesse

Não há conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

GONÇALVES, R. O. **Síntese de ésteres derivados do ácido cinâmico, p-metoxicinâmico e ferúlico e avaliação da citotoxicidade**. 2020. Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2020.

LIPINSKI, C. A. et al. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 23, n. 1-3, p. 3-25, 1997.

RODRIGUES, M. V. O. **Estudo da potencialidade farmacêutica de ácidos cinâmicos e de cinamatos de zinco**. 2022. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade Tecnológica Federal do Paraná, 2022.

SOUZA, J. P. A. **Estudo de ancoragem molecular de derivados de ácido cinâmico frente a enzimas do ciclo replicativo do HIV-1**. 2015. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade Tecnológica Federal do Paraná, 2015.