

## COMPOSTOS DERIVADOS DE $\beta$ -CARBOLINAS CANDIDATOS A FÁRMACOS PARA TRATAMENTO DE CÂNCER DE MAMA TRIPLO NEGATIVO

NADINE GONÇALVES DA SILVA<sup>1</sup>; ADRIANA CASTRO PINHEIRO<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Universidade Federal de Pelotas – nadinegons@gmail.com

<sup>2</sup>Universidade Federal de Pelotas – adrianacastropinheiro@gmail.com

### 1. INTRODUÇÃO

O câncer de mama triplo negativo representa um dos subtipos mais agressivos e de pior prognóstico devido à escassez de terapias alvo específicas e eficazes à alta taxa de recorrência. De acordo com a FEMAMA (Federação Brasileira de Instituições Filantrópicas de Apoio à Saúde da Mama), o câncer de mama triplo negativo corresponde a 15% de todos os casos e tem maior incidência em mulheres jovens. A busca por novas moléculas capazes de atingir alvos moleculares críticos, como a proteína anti-apoptótica MCL-1, surge como uma estratégia promissora no tratamento. A proteína MCL-1, pertencente à família BCL-2, promove a sobrevivência celular ao inibir a morte programada e sua expressão está associada ao crescimento de tumores e à resistência a terapias, logo, a inibição desta proteína é algo que se almeja em um novo tratamento visando maior efeito apoptótico as células alvo (TANTAWY et al., 2023).

O processo de desenvolvimento de um novo medicamento é demorado e requer um alto investimento de diferentes setores. Os parâmetros de aceitação de um fármaco, para permissão de distribuição, é que apresente alta atividade biológica, baixa toxicidade e que seja de fácil absorção pelo organismo. Visando otimização de tempo e economia de recursos, no desenvolvimento de novos fármacos, centros de pesquisa, empresas tecnológicas e indústrias farmacêuticas vêm desenvolvendo diferentes ferramentas computacionais. A farmacocinética e um adequado perfil de toxicidade são determinantes para o sucesso de novos compostos. Visando isso, a primeira etapa desse desenvolvimento consiste na avaliação *in silico* dos parâmetros ADMET (administração, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade). A análise *in silico* destes parâmetros pode ser realizada de forma ágil e eficiente, e pode contribuir para a redução de falhas tardias e onerosas no desenvolvimento de novos fármacos. Ainda, possibilita minimizar ou eliminar a necessidade de experimentação animal nas etapas iniciais de triagem. Essa abordagem está alinhada aos princípios dos 3Rs (Redução, Substituição e Refinamento) e às diretrizes nacionais que incentivam métodos alternativos, reforçadas pela Lei nº 3.062/2022, sancionada em 30 de julho de 2025, que restringe o uso de animais vertebrados em determinadas áreas e estimula a adoção de estratégias substitutivas. Desta forma, a análise *in silico* das propriedades ADMET de novos candidatos a fármacos vêm sendo considerada uma etapa fundamental nesse processo (DAINA et al., 2017; LAVENZO et al., 2021).

Nosso grupo de pesquisa desenvolve compostos com potencial atividade anticâncer e, neste estudo, realizamos análises *in silico* das propriedades ADMET de novos derivados de  $\beta$ -carbolinas projetados como inibidores da proteína MCL-1, com o objetivo de avaliar seu potencial como candidatos ao tratamento do câncer de mama triplo negativo.

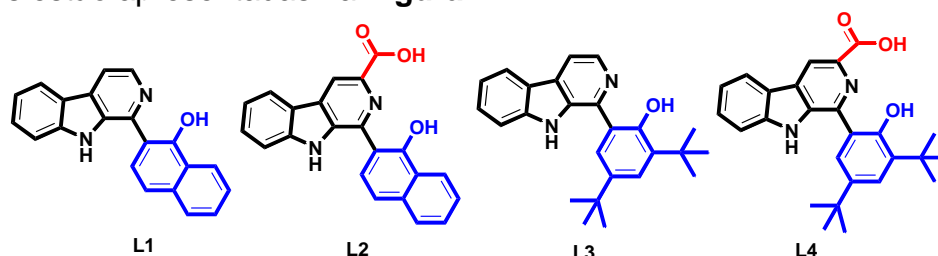
### 2. METODOLOGIA

Foram utilizadas as ferramentas computacionais (web servidores) SwissADME, ProTox-II, PassOnline e Osiris Property Explorer para avaliação das propriedades farmacocinéticas, farmacodinâmicas e toxicológicas de 4 novos

compostos derivados de  $\beta$ -carbolinas, conforme as estruturas moleculares apresentadas na **Figura 1**.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

As  $\beta$ -carbolinas são uma classe de compostos alcaloides heterocíclicos contendo um núcleo tricíclico (indol + piridina) que apresentam ampla atividade biológica, sendo utilizadas principalmente como sedativos, ansiolíticos, hipnóticos, anticonvulsivos, antivirais, antiparasitários e antimicrobianas (AAGHAZ et al., 2021). Além das múltiplas atividades biológicas descritas, essa classe de compostos é conhecida por apresentar potente atividade antitumoral, incluindo derivados identificados como potentes inibidores da proteína MCL-1 (XING, L. et al., 2020). Nesse contexto, foram avaliados *in silico* quatro novos derivados de  $\beta$ -carbolinas (**L1**, **L2**, **L3** e **L4**), com foco na previsão das propriedades ADME, predição de toxicidade e estimativa da atividade biológica. As estruturas químicas desses compostos estão apresentadas na **Figura 1**.



**Figura 1.** Estruturas dos compostos **L1-L4**.

No *SwissADME* (<http://www.swissadme.ch>), primeiro site utilizado nesse estudo, se pode prever certas propriedades farmacocinéticas de novos compostos orgânicos. Quando se avalia a biodisponibilidade de um fármaco, dois critérios principais devem ser levados em consideração: a absorção gastrointestinal, e a permeabilidade na barreira hematoencefálica (BHE). Os dados obtidos revelam alta absorção gastrointestinal para todas as moléculas. **L1** foi a única que demonstrou potencial para penetrar a BHE e para inibir a glicoproteína de permeabilidade (P-gp). Também foram analisadas cinco isoformas do citocromo P450. **L1-L4** apresentaram potenciais para inibir as mesmas 3 isoformas analisadas (CYP1A2, CYP2C19 e CYP2D6). A inibição das isoenzimas CYP, responsáveis pelo metabolismo de fármacos, reduz a eliminação desses compostos e de seus metabólitos, elevando o risco de efeitos colaterais (KIRCHMAIR et al., 2015). Os resultados são apresentados na **Tabela 1**.

**Tabela 1:** Propriedades farmacocinéticas obtidas através do *SwissADME*

Parâmetros avaliados	L1	L2	L3	L4
Absorção gastrointestinal	Alta	Alta	Alta	Alta
Permeação na BHE	Sim	Não	Não	Não
Substrato de glicoproteína-P	Sim	Não	Não	Não
Inibidor CYP1A2	Sim	Sim	Sim	Sim
Inibidor CYP2C19	Sim	Sim	Sim	Sim
Inibidor CYP2C9	Não	Não	Não	Não
Inibidor CYP2D6	Sim	Sim	Sim	Sim
Inibidor CYP3A4	Não	Não	Não	Não

Fonte: Elaborada pela autora.

Ainda por meio do *SwissADME*, foi possível prever os valores de área de superfície polar molecular (TPSA) dos compostos. A TPSA provê informações

sobre a capacidade de interação do composto com a membrana celular, sendo compostos com  $TPSA \leq 140 \text{ \AA}^2$  descritos como tendo boa absorção gastrointestinal. Os compostos apresentaram valores de  $TPSA$  na faixa de  $48.91 \text{ \AA}^2$  à  $88.21 \text{ \AA}^2$ , sendo o composto **L1** é o menos lipofílico, pois apresenta maior capacidade de permeação nas membranas biológicas. A pontuação de biodisponibilidade foi de 0.55 para **L1** e 0.56 para os demais compostos. Como todos os compostos passaram pela regra dos cinco sem nenhuma violação (Lipinski, Ghose, Veber, Egan e Muegge), a pontuação de biodisponibilidade de referência é 0.55 (fala da regra dos 5, vai precisar de mais tabela). Dados disponíveis na **Tabela 2**.

**Tabela 2:** Propriedades físico-químicas e similaridade a fármacos obtidas através do SwissADME.

Parâmetros avaliados	L1	L2	L3	L4
$TPSA (\text{\AA}^2)$	$48.91 \text{ \AA}^2$	$88.21 \text{ \AA}^2$	$86.21 \text{ \AA}^2$	$86.21 \text{ \AA}^2$
Lipofilicidade (iLOGP)	2.65	2.31	2.31	2.31
Pontuação de Biodisponibilidade Lipinski	0.55	0.56	0.56	0.56
	Sim, 0 violações	Sim, 0 violações	Sim, 0 violações	Sim, 0 violações

Fonte: Elaborada pela autora.

Utilizando o site *PASSonline* (<http://way2drug.com/passonline/index.php>), é possível realizar a predição de mais de 4000 atividades biológicas, bem como obter os valores de  $P_a$  e  $P_i$ , que indicam, respectivamente, a probabilidade de um composto ser ativo ou inativo para determinada atividade. Os valores variam de 0 a 1, sendo que apresentam maior chance de atividade quando os valores estão acima de 0,5. Valores de inatividade próximos a 1 sinalizam que a molécula não apresenta potencial biológico (FILIMONOV et al., 2014). Apenas a molécula **L1** obteve score acima de 0,5 para efeito antineoplásico; nenhuma molécula obteve valores favoráveis para nenhum outro parâmetro avaliado (inibição de topoisomerase I e II, anticarcinogênico e antioxidante), mas também não apresentaram valores indicando inatividade total. Dados disponíveis na **Tabela 3**.

**Tabela 3:** Atividades biológicas obtidas através do PASSonline.

Parâmetros avaliados	L1		L2		L3		L4	
	$P_a$	$P_i$	$P_a$	$P_i$	$P_a$	$P_i$	$P_a$	$P_i$
Antineoplásico	0,690	0,028	0,442	0,089	0,404	0,103	0,217	0,215
Inibidor Topoisomerase I	0,389	0,007	0,347	0,009	0,231	0,025	0,209	0,031
Inibidor Topoisomerase II	0,282	0,012	0,278	0,012	0,091	0,068	0,104	0,058
Anticarcinogênico	0,211	0,108	0,226	0,097	0,173	0,155	0,184	0,139
Antioxidante	-	-	-	-	0,187	0,064	0,218	0,046

Fonte: Elaborada pela autora.

Por meio do programa *Osiris Property Explorer*, é possível prever dados relacionados ao risco de mutagenicidade, tumorigênico, irritação e efeitos no sistema reprodutor, além de também buscar semelhança com fármacos (*drug-likeness*) e índice de aproximação para se tornar um potencial candidato à fármaco (*drug-score*). Valores maiores que -2 para *drug-likeness* e menores que 1 para *drug-score* são mais favoráveis. A análise feita por meio desse software indicou risco médio de mutagenicidade para todos os compostos, risco médio de serem tumorigênicos para os compostos **L1** e **L2**, e não apontou risco de irritação ou de efeitos no sistema reprodutor para nenhuma das moléculas. Os índices de *drug-likeness* das moléculas **L1-L4** foram de -1.44, -3.93, -10.64 e -10.46 para cada uma respectivamente e o *drug-score* foi 0.19, 0.15, 0.12 e 0.12. Os dados estão presentes na **Tabela 4**.

**Tabela 4:** Estudos toxicológicos e farmacocinéticos empregando Osiris Property Explorer.

Parâmetros avaliados	L1	L2	L3	L4
Mutagenicidade	Médio	Médio	Médio	Médio
Tumorigênico	Médio	Médio	Não	Não
Irritante	Não	Não	Não	Não
Efeitos no sistema reprodutor	Não	Não	Não	Não
Drug-likeness	-1.44	-3.93	-10.64	-10.46
Drug-score	0.19	0.15	0.12	0.12

Fonte: Elaborada pela autora.

#### 4. CONCLUSÕES

Neste trabalho avaliamos as propriedades ADMET de quatro novos compostos derivados de  $\beta$ -carbolinas. Os compostos apresentaram bom perfil de absorção oral e conformidade com as principais regras de absorção oral, sendo **L1** o mais promissor pelo potencial antineoplásico e inibição da P-gp. No entanto, sua capacidade de atravessar a BHE representa um ponto desfavorável para o tratamento de câncer sem metástases no SNC, além do risco médio de mutagenicidade e inibição de isoformas do CYP. A próxima etapa do estudo envolverá docagem molecular com o alvo MCL-1 para confirmar e aprofundar o potencial antitumoral observado *in silico*.

#### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- FEMAMA. **Entenda o que é câncer de mama triplo negativo**. 2021. Disponível em: [https://femama.org.br/site/noticias-recentes/entenda-o-que-e-o-cancer-de-mama-triplo-negativo]. Acesso em: 27 jul. 2025.
- TANTAWY, S.I.; TIMOFEEVA, N.; SARKAR, A.; GANDHI, V. Targeting MCL-1 protein to treat cancer: opportunities and challenges. **Frontiers in Oncology**, [S.l.], v.13, p.1226289, jul. 2023.
- HEGDEN, P. R. et al. In silico design, synthesis and biological evaluation of novel carbazole derivatives. **Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 13, p. 8-18, 2021.
- DAINA, A. et al. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. **Scientific Reports**, v. 07, p. 1-13, 2017.
- LAVENZO, I. et al. Prospecção in silico de moléculas antineoplásicas a partir da espécie *Artemisia annua*. **Repositório PUC**, Goiás, 2021.
- AAGHAZ, S. et al.  $\beta$ -Carbolines as potential anticancer agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 216, p. 1-25, 2021.
- KIRCHMAIR, J. et al. Predicting drug metabolism: experiment and/or computation? **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 14, p. 387-404, 2015.
- FILIMONOV, D. et al. Prediction of the biological activity spectra of organic compounds using the pass online web resource. **Chemistry of Heterocyclic Compounds**, vol. 50, p. 444-457, 2014.
- FERREIRA, W.V. **Síntese, caracterização, estudos de DFT e avaliação da atividade biológica de novos complexos de Cu(II) contendo ligantes NN e NNO**. 2025. Tese (Doutorado em química) - Pós-Graduação em Química do Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos da Universidade Federal de Pelotas.
- XING, L. et al. Discovery of a Copper-Based Mcl-1 Inhibitor as an Effective Antitumor Agent. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 63 (17), p. 9154, 2020.