
Homem e Máquina: Mãos Dadas na Descoberta de Fármacos Antiobesidade

Gabriel Arcanjo Viana Neto

<https://doi.org/10.69570/mp.978-65-84548-28-2.c11>

Resumo

A obesidade tem se tornado um problema de saúde muito comum no mundo todo, aumentando os riscos de doenças como diabetes, problemas no coração e no fígado. Isso acontece principalmente porque as pessoas consomem mais calorias do que precisam. Quando isso acontece, as células de gordura no corpo aumentam de tamanho ou de número, o que pode causar mais problemas de saúde ao longo do tempo. Para enfrentar esse problema, cientistas têm buscado novos medicamentos que ajudem na perda de peso. Um exemplo é o orlistat, que impede a absorção de gordura no corpo, embora possa causar alguns efeitos colaterais. Outra opção em estudo são medicamentos que ajudam o corpo a queimar gordura de maneira mais eficiente. Além disso, novas tecnologias, como o uso de computadores e inteligência artificial, estão ajudando os cientistas a descobrir remédios mais rápido e com menos riscos. Essas ferramentas permitem que eles identifiquem os melhores medicamentos antes mesmo de serem testados em animais ou pessoas.

Palavras-chave: descoberta de fármacos; obesidade; inteligência artificial

Abstract

Obesity has become a very common health issue worldwide, increasing the risks of diseases like diabetes, heart problems, and liver issues. This happens mainly because people consume more calories than they need. When this happens, fat cells in the body grow in size or increase in number, which can lead to more health problems over time. To deal with this issue, scientists have been searching for new medications that can help with weight loss. One example is orlistat, which prevents the body from absorbing fat, though it can cause some side effects. Another option being studied includes medicines that help the body burn fat more effectively. In addition, new technologies like computers and artificial intelligence are helping scientists discover drugs faster and with fewer risks. These tools allow them to identify the best treatments even before they are tested on animals and people.

Keywords: drug discovery; obesity; artificial intelligence

1. A problemática da obesidade ao redor do mundo

O excesso de peso corporal tem sido associado com diversas condições críticas no corpo humano, como o sobrepeso e a obesidade, que são consequências do excesso de calorias consumidas em relação à demanda energética do indivíduo. A obesidade tem se destacado nas duas últimas décadas como pandemia, estimulando estilo de vida estressante, sedentário e mudança de hábitos alimentares. Esse impacto na sociedade, tem se tornado cada vez mais amplo levando as pessoas à riscos de desenvolvimento de doenças como diabetes mellitus tipo 2, esteatose hepática não alcoólica, doenças cardiovasculares etc^{10,14}.

No corpo humano há células responsáveis pelo armazenamento de gordura que é criticamente importante para a sobrevivência quando o escasso de alimentos (jejum entre refeições), essas células em conjunto formam o tecido adiposo, entretanto, na obesidade, elas estão propícias a sofrer o aumento do número delas mesmas (conhecido como hiperplasia) ou o tamanho/largura (hipertrofia – sim, não somente o músculo é capaz de sofrer a hipertrofia e o aumento do mesmo, na obesidade o tecido que armazena a gordura também hipertrofia), como observado na Figura 1. Tanto a hiperplasia, quanto a hipertrofia, ambos acarretam consequências a longo prazo que conhecemos em relação à obesidade³.

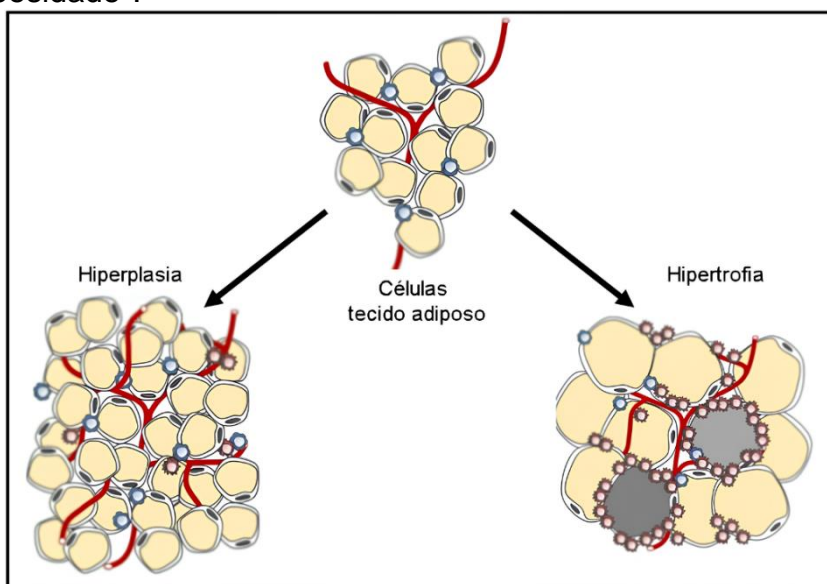


Figura 1. Processos decorrentes da obesidade sobre as células de armazenamento de gordura sendo a hiperplasia relacionada ao aumento de número de células e hipertrofia sobre o aumento das próprias células³.

2. Estratégias adotadas para a busca de novos medicamentos

Em junho de 2013, a Associação Médica Americana reconheceu oficialmente a obesidade como uma doença¹, desde então, programas públicos têm desenvolvido campanhas promocionais de saúde com o intuito de criar uma geração de crianças com hábitos mais saudáveis em relação à dieta consumida e à prática de exercícios físicos. Além disso, esse impasse mundial tem chamado atenção de cientistas para a descoberta e o desenvolvimento de fármacos efetivos que induzem a perda de peso e/ou previne/trata as consequências decorrente da obesidade⁹. Muitos fármacos relacionados com a perda de peso têm sido descobertos, por exemplo, orlistat, lorcaserina e fentermina. Entretanto, lorcaserina e fentermina despertam preocupações acerca da limitação da eficácia, surgimento de eventos cardiovasculares, disfunção cognitiva e apresentarem características carcinogênicas. Em 2013, apenas orlistat foi aprovado e liberado à venda sem prescrição médica.

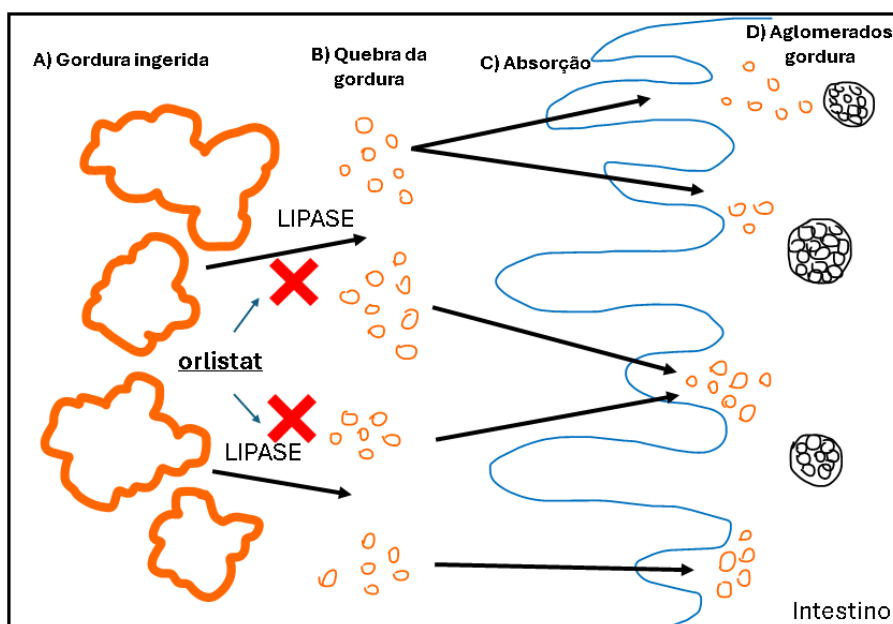


Figura 2. O processo, resumidamente, da absorção da gordura, sendo A) a gordura ingerida, B) a “quebra” da gordura em “frações” menores para que possa ocorrer a C) absorção e a D) aglomeração dessas frações para que a gordura seja transportada na corrente sanguínea. No caso do tratamento com Orlistat, não ocorre o processo a partir de (B), pois não haverá a quebra da gordura e a gordura ingerida, não é absorvida, tornando-se resíduos alimentares e, conseqüentemente, bolo fecal.

Orlistat é um medicamento antiobesidade responsável pela inibição da enzima lipase, ou seja, impede a quebra da gordura no intestino e, conseqüentemente, a absorção de gordura (Figura 2). Como qualquer medicamento, também está propício a apresentar efeitos adversos, como na literatura apresentada a possibilidade de desenvolver danos no fígado, pâncreas e pedra nos rins^{4,8}.

Muitos outros alvos têm chamado atenção de pesquisadores e esses alvos têm sido estrategicamente usados por causa de nossas células que estão aptas a reconhecer qualquer estímulo interno e/ou externo e responder conforme necessário. Uma dessas respostas, se encontra no controle da expressão de diferentes genes a partir dos fatores transcricionais. Levando em consideração que, a alteração de atividade e regulação desses fatores transcricionais, se relacionam, principalmente, pela diversidade fenotípica¹³, o que significa isso? Os genes são como se fossem a "receita" da individualidade de cada indivíduo, há gene no DNA que expressa a cor dos olhos, a característica do cabelo, da produção de melanina na pele, inclusive, para cada molécula que participa ou não de processos químicos importantes no corpo humano, como por exemplo, de moléculas que auxiliam na quebra de gordura ou da síntese dela. E cada gene desse é regulado a sua expressão, ou seja, sua "leitura" com os fatores transcricionais (Figura 3). Pode-se dizer que, os fatores transcricionais trazem os utensílios de cozinha para que, a receita, com os ingredientes conhecidos, seja reproduzida. E se os cientistas fossem capazes de estimularem esses fatores transcricionais a irem em determinados genes de interesse, ou seja, em determinadas receitas alvos que estão envolvidas com o metabolismo dos nutrientes acumulados? Como por exemplo, a gordura?

Os PPAR (receptores ativados por proliferação do peroxissoma) são um grupo de proteínas que funcionam como fatores transcricionais e subtipos foram identificados como PPARalfa, PPARgama e PPARdelta. O primeiro grupo identificado foi PPARalfa e esse grupo relaciona-se com o processamento de gordura, principalmente na "quebra", denominado beta-oxidação, ou seja, medicamentos têm sido descobertos que estimulem esses fatores transcricionais e, conseqüentemente, estimulem na "quebra" da gordura, resumidamente².

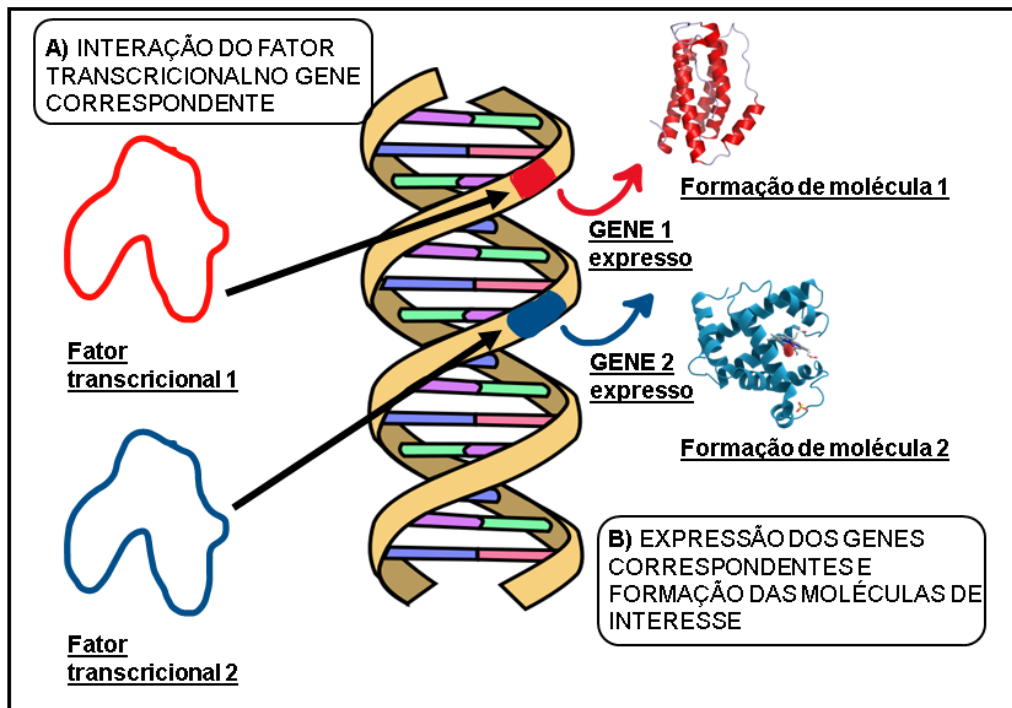


Figura 3. Processo de expressão gênica, ou seja, no qual estimula o DNA com A) a interação do fator transcricional no DNA no gene correspondente ao fator transcricional, estimulando a B) expressão desses genes, ou seja, produção das moléculas a partir dessas “receitas”.

3. Fases experimentais e clínicas na indústria farmacêutica

Quando se menciona a descoberta de novos fármacos, é necessário o conhecimento acerca dos processos e das etapas da indústria farmacêutica. É altamente complexo e as etapas envolvidas são desde a identificação de um alvo até os testes clínicos em humanos (Figura 4). Cada fase possui objetivos específicos para garantir a eficácia e a segurança antes da sua aprovação para o uso comercial⁶.

1. Na primeira fase, é a seleção do alvo, que identifica e valida tal alvo como relevante, por exemplo, escolher os PPARalfa que são fatores transcricionais (como comentado no tópico anterior) que participam dos processos químicos na “quebra” da gordura. É crucial a escolha de um bom alvo que alterando suas funcionalidades possa influenciar no tratamento de determinada doença.

2. Na segunda fase, entra a descoberta do “líder”, onde pesquisadores irão fazer varredura de diversos compostos químicos ou biológicos, ou seja, de diferentes drogas, que possam ser promissoras a se tornarem potentes medicamentos interagindo com o alvo selecionado na primeira fase.

3. Na terceira fase, químicos profissionais trabalham em cima desses compostos biológicos melhorando as propriedades químicas aumentando a eficácia e com foco de reduzir possíveis efeitos colaterais e toxicidade.

4. Na quarta e quinta fase, entra os testes experimentais *in vitro* e *in vivo*, respectivamente, envolvendo testes em modelos artificiais em laboratórios, ou seja, simulações como se fosse em organismo vivo e, posteriormente, se caso analisado eficácia e segurança, em animais. Dentro dos estudos *in vivo*, entram diferentes etapas como: desenvolvimento de modelo, no qual, animais geneticamente modificados para apresentarem a doença são utilizados ou animais que apresentam os mesmos sintomas; validação do alvo comprova aos pesquisadores sobre a interação do composto químico com o alvo (fatores transcricionais) se traz, ou não, os efeitos desejados; medição dos efeitos fora do alvo que é possível identificar possíveis efeitos colaterais com o composto químico interagindo não somente no alvo desejado, mas também com outro indesejado acarretando nos efeitos adversos e, por último, o gerenciamento dos dados, no qual, pesquisadores coletam, organizam e interpretam todos os experimentos realizados e seus resultados para a decisão da continuação do desenvolvimento do fármaco.

5. Na sexta fase, o medicamento entra em testes clínicos, ou seja, é testado em humanos desde a etapa inicial com pequenos números de indivíduos, até larga escala envolvendo centenas ou milhares de indivíduos para que seja liberado para a comercialização.

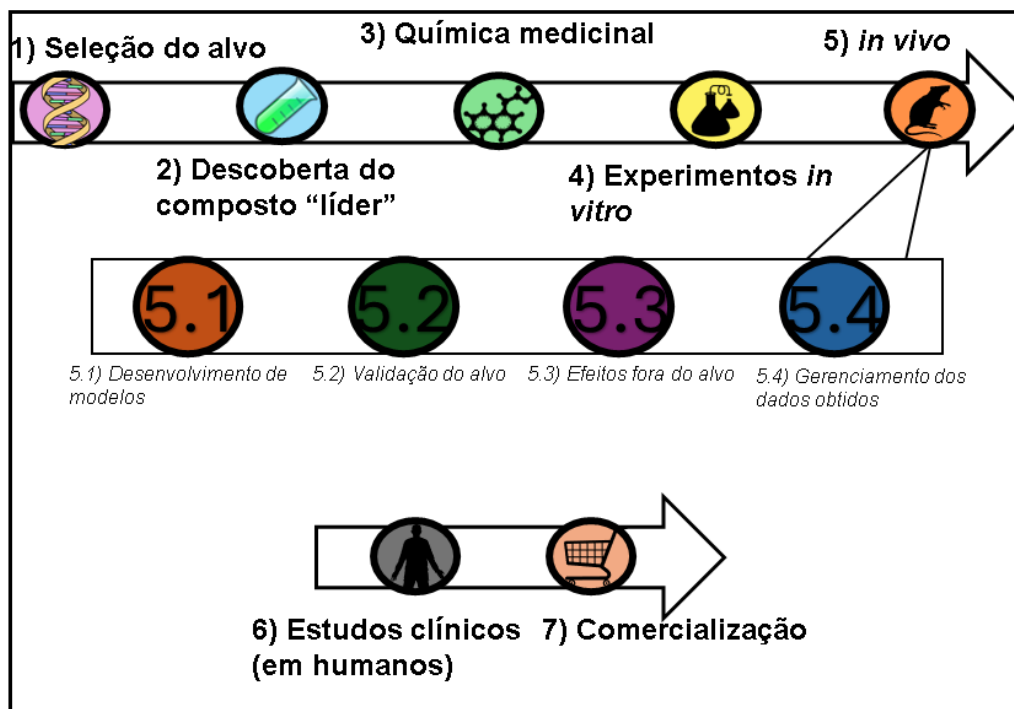


Figura 4. Mapa resumido das etapas do desenvolvimento de um novo fármaco

4. A implementação de simulações computacionais nas etapas do desenvolvimento de novo fármaco

Com o desenvolvimento da tecnologia, implementações computacionais têm auxiliado cientistas em busca de novos fármacos. Na fase pré-clínica, as simulações computacionais direcionam os pesquisadores aos compostos químicos promissores antes mesmo do teste *in vivo*, destacando as preocupações éticas no uso de animais para estes fins. Com a bioinformática, é possível que sejam feitos a modelagem do alvo de interesse com estrutura tridimensional (3D) (Figura 5) e a varredura para encontrar o melhor composto químico que melhor se interage com o alvo, entre milhares de compostos disponíveis na comunidade científica. Após a modelagem do alvo obtendo um sistema mais próximo do real possível (presente no corpo humano) e o download dos milhares de compostos químicos disponíveis, é feito docking molecular, no qual, a partir de vários cálculos é possível obter o ranqueamento dos compostos químicos – entre os milhares – dos melhores que se interagiram onde os pesquisadores queriam que se interagissem, ou seja, no alvo escolhido, por

exemplo, o PPARalfa um fator transcricional que seria ativado, se ligaria no DNA e então induziria a expressão e a liberação de moléculas que auxiliariam na “quebra” de gordura. É possível observar o ranqueamento na Tabela 1.

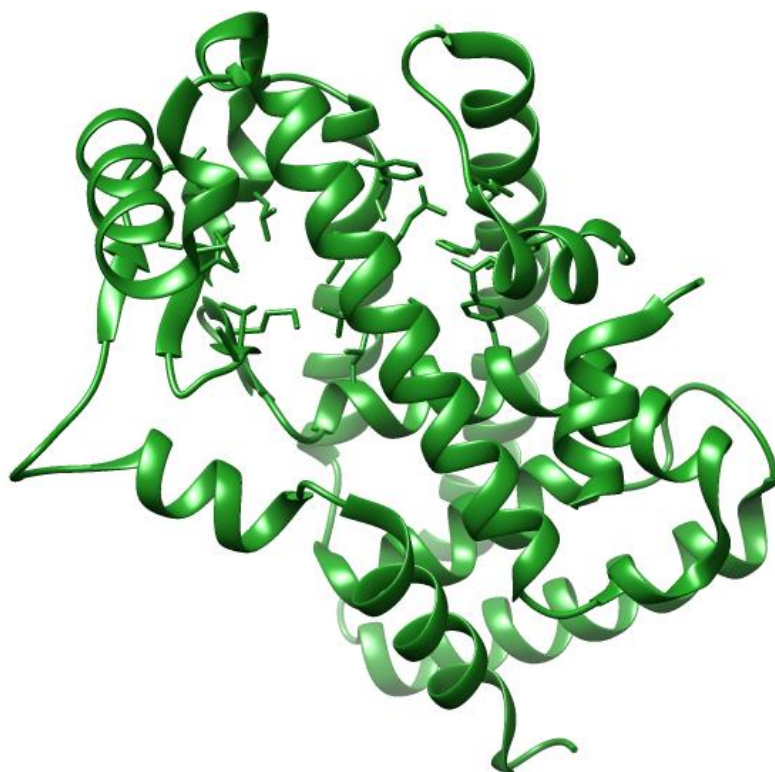


Figura 5. Modelagem do fator transcricional PPARalfa obtendo estrutura tridimensional da proteína o mais próximo do real possível.

Tabela 1. O ranqueamento das melhores moléculas obtidas com os cálculos, sendo os números de identificação os códigos para encontrá-las na comunidade científica.

Identificação	Programa 1
1. 53710163	-9.41 ± 0.27
2. 23856208	-9.14 ± 0.26
3. 23848706	-8.82 ± 0.32
4. 8925584	-8.59 ± 0.89
5. 7839641	-8.48 ± 0.13

Os cálculos tentam interagir os compostos químicos com o alvo (Figura 6) até que encontrem a melhor posição de interação e nos mostram em números os mais bem colocados.

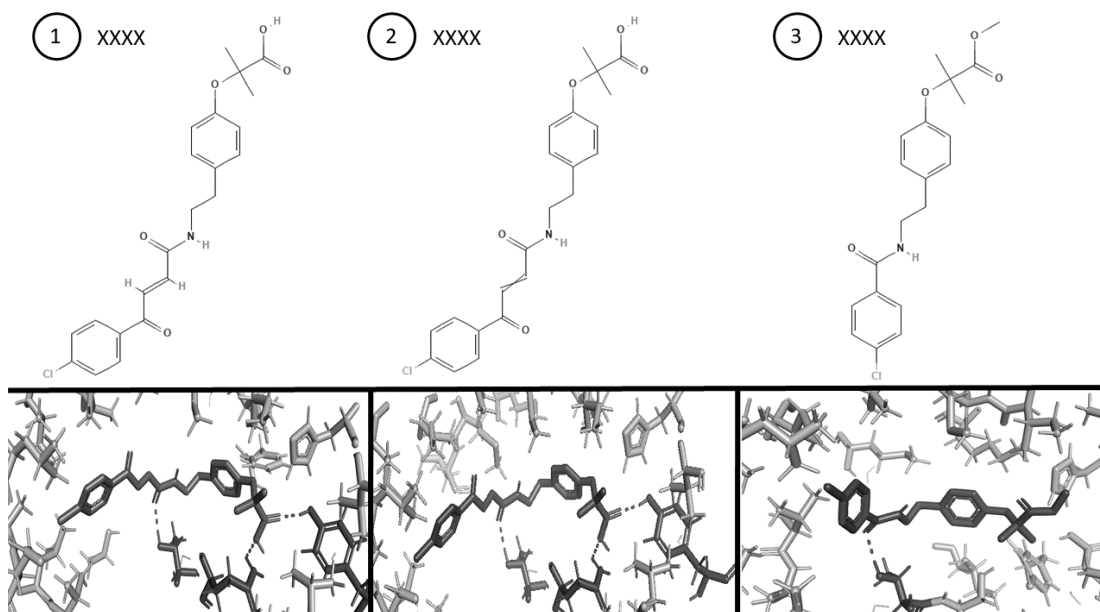


Figura 6. A melhor posição encontrada dos três compostos químicos obtidos do TOP3 do ranqueamento no alvo PPARalfa

5. Implementação de “neurônios” na máquina para que desenvolva com o homem novos medicamentos antiobesidade

Além de simulações computacionais, o que tem sido bastante implementado na comunidade científica é o uso da inteligência artificial para diversos fins, por exemplo, um dos mais importantes, avaliação da toxicidade antes do uso em animais. A inteligência artificial torna o método mais rápido e preciso, tendo a máquina como o braço direito do pesquisador⁷.

Um dos métodos de inteligência artificial é a aprendizagem profunda, ou seja, a máquina aprende simulando “neurônios humanos” (Figura 7) a identificar um padrão, por exemplo, características de um cão ou um gato, para que no final, quando inserido uma imagem ela saiba nos informar qual animal está presente na foto.

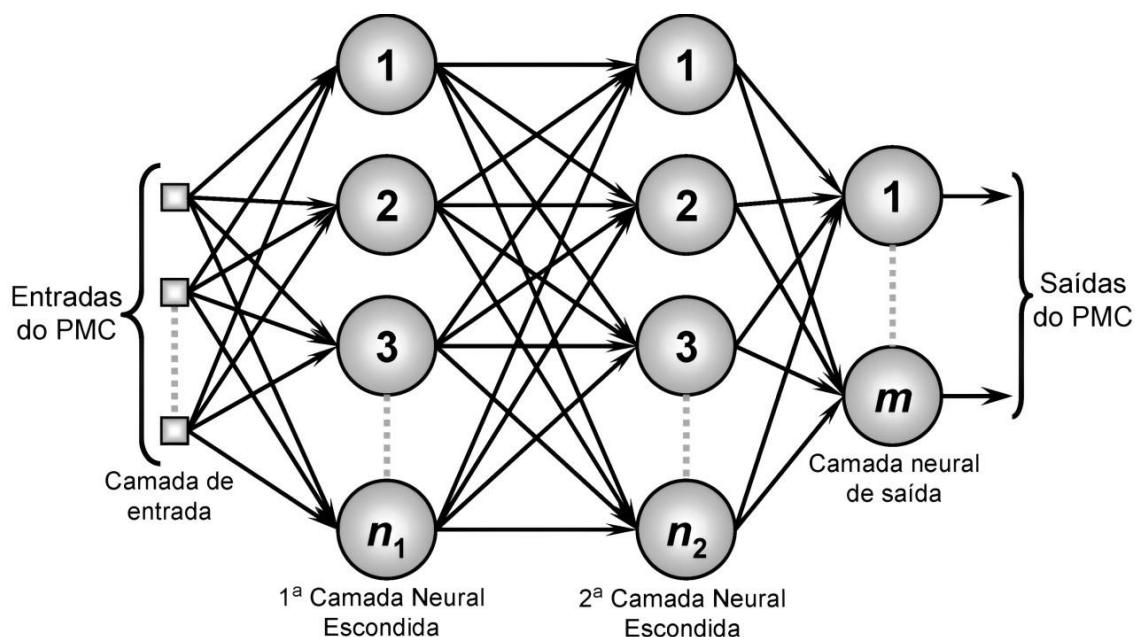


Figura 7. Representação de uma rede neural implementada na máquina, os padrões encontrados nas características vão sendo obtidos em cada camada neural escondida, até que, na camada de saída retorne o resultado encontrado na imagem.

Primeiro, é necessário ensinar a máquina a identificar os padrões nas características, então passa nela diferentes imagens, por exemplo, imagens de diferentes cachorros e gatos. Cada camada neural escondida vai guardando diferentes informações sobre essas imagens, como orelha identificada em cachorro, o fucinho do gato, a anatomia de um e do outro etc. Até que, quando inserida uma imagem que o pesquisador quer que a máquina identifique, a partir das características armazenadas em cada camada neural escondida, ela retorna o resultado se o que está presente na foto é um gato, ou um cachorro.

E se com essa capacidade, os pesquisadores comesçassem, ao invés de colocarem imagens de gato e cachorro, usassem estruturas de medicamentos que foram aprovados anteriormente na comunidade científica por não apresentarem riscos quando implementados às pessoas no comércio e, também, estruturas de medicamentos que não foram aprovados por apresentarem certa toxicidade? É possível que ensine a máquina a identificar padrões nas estruturas químicas desses medicamentos, vide que, certas

características possam se encaixar em compostos com potencial tóxico para o ser humano e outras que não apresentam potencial de toxicidade. Assim, é possível que, com a obtenção de um novo composto químico, a máquina saiba reconhecer se possui possibilidade ou não de apresentar efeitos adversos aos seres humanos^{5,12}.

6. Referências

1. AMA Adopts New Policies on Second Day of Voting at Annual Meeting (2013). Disponível em: <<http://www.amaassn.org/ama/pub/news/news/2013/2013-06-18-new-ama-policies-annual-meeting.page>>. Acesso em: 10 de setembro de 2024.
2. Bougarne, N. *et al.*, (2018). Molecular Actions of PPAR α in Lipid Metabolism and Inflammation. *Endocrine reviews*, 39(5), 760–802. Doi: 10.1210/er.2018-00064
3. Choe, S. S. *et al.*, (2016). Adipose Tissue Remodeling: Its Role in Energy Metabolism and Metabolic Disorders. *Frontiers in endocrinology*, 7, 30. Doi: 10.3389/fendo.2016.00030
4. EMA (2013). Withdrawal of the marketing authorisation application for Belviq (lorcaserin).
5. Galati, S. *et al.*, (2022). VenomPred: A Machine Learning Based Platform for Molecular Toxicity Predictions. *International journal of molecular sciences*, 23(4), 2105. Doi: 10.3390/ijms23042105
6. Hughes, J. P. *et al.*, (2011). Principles of early drug discovery. *British journal of pharmacology*, 162(6), 1239–1249. Doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.01127.x
7. Karim, A. *et al.*, (2019). Efficient Toxicity Prediction via Simple Features Using Shallow Neural Networks and Decision Trees. *ACS Omega*, v. 4, n. 1, p. 1874–1888. Doi: 10.1021/acsomega.8b03173
8. Kim, G. W. *et al.*, (2013). New advances in models and strategies for developing anti-obesity drugs. *Expert opinion on drug discovery*, 8(6), 655–671. Doi: 10.1517/17460441.2013.792804
9. Kim, G. W. *et al.*, (2014). Antiobesity pharmacotherapy: new drugs and emerging targets. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 95(1), 53–66. Doi: 10.1038/clpt.2013.204

10. Ruze, R. *et al.*, (2023). Obesity and type 2 diabetes mellitus: connections in epidemiology, pathogenesis, and treatments. ***Frontiers in Endocrinology***, 21;14:1161521. doi: 10.3389/fendo.2023.1161521
11. Santos, L. H. S. *et al.*, (2019). Integrating Molecular Docking and Molecular Dynamics Simulations. ***Methods in molecular biology***, 2053, 13–34. Doi: 10.1007/978-1-4939-9752-7_2
12. Sharma, A. K. *et al.*, (2017). ToxiM: A Toxicity Prediction Tool for Small Molecules Developed Using Machine Learning and Chemoinformatics Approaches. ***Frontiers in Pharmacology***, v. 8.
13. Vaquerizas, J. M. *et al.*, (2009). A census of human transcription factors: function, expression and evolution. ***Nature reviews. Genetics***, 10(4), 252–263. Doi: 10.1038/nrg2538
14. Zhang, X. *et al.*, (2023). Excess body weight: Novel insights into its roles in obesity comorbidities. ***Seminars in cancer biology***, 92, 16–27. Doi: 10.1016/j.semcancer.2023.03.008

Autores

Gabriel Arcanjo Viana Neto

Programa de Pós-graduação em Bioquímica, Universidade Estadual de Maringá