

Vinícius M. Alves^a

Eugene N. Muratov^b

Denis Fourches^b

Judy Strickland^c

Nicole Kleinstreuer^c

Carolina H. Andrade^a

Alexander Tropsha^b

^aUniversidade Federal de Goiás
(UFG), Faculdade de Farmácia.

^bUniversity of North Carolina (UNC),
Eshelman School of Pharmacy.

^cILS, Inc. NICEATM, Research
Triangle Park.

*Autor para correspondência:
Laboratório de Modelagem
Molecular, Faculdade de Farmácia –
Universidade Federal de Goiás,
Praça Universitária, Qd. 62, Goiânia,
Goiás, Brasil. 74.605-220. E-mail:
carolina@farmacia.ufg.br. Telefone:
+55(62)3209-6451.



Congresso de Ciências
Farmacêuticas do Brasil Central



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE GOIÁS
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-
GRADUAÇÃO

Endereço: BR-153 – Quadra Área
75.132-903 – Anápolis –
revista.prp@ueg.br

Coordenação:
GERÊNCIA DE PESQUISA
Coordenação de Projetos e Publicações
Publicação: 19 de setembro de 2013

Modalidade: Pós-Graduação

ANÁLISE DA RELAÇÃO ESTRUTURA-ATIVIDADE DA SENSIBILIZAÇÃO E PERMEABILIDADE DA PELE

Quantitative Structure-Activity Relationships Analysis of Skin Sensitization and Permeability

RESUMO

Introdução e objetivos: A sensibilização da pele é uma reação adversa comum causada pela exposição repetida a um agente químico¹. Apesar de vários compostos químicos estarem relacionados na sensibilização da pele, existem poucos estudos relacionando a relação entre a estrutura molecular e a potencial sensibilizador desses compostos, incluindo sua relação com a permeabilidade da pele. **Metodologia:** Foi compilado, curado e integrado o maior conjunto de dados publicamente acessível para sensibilização (381 compostos) e permeabilidade (186 compostos) da pele humana. Para ambos os conjuntos de dados, foram construídos modelos de QSAR rigorosamente validados usando-se Random Forest com descritores moleculares SiRMS e DRAGON. **Resultados e discussões:** Esses modelos mostraram cobertura razoável (39%-82%) e poder de preditividade externa tão alta quanto $CCR_{ext} = 71-88\%$ para sensibilização e $Q^2_{ext} = 87\%$ para permeabilidade. A triagem virtual da biblioteca química da Scorecard usando os modelos que QSAR selecionados identificaram 27 compostos como potenciais agentes sensibilizadores da pele que serão experimentalmente avaliados. Além disso, nós exploráramos a hipótese que o potencial sensibilizador de um composto poderia estar relacionado com sua permeabilidade na pele. A análise de concordância não mostrou nenhuma correlação significativa global; contudo, o agrupamento de compostos por similaridade estrutural revelou que há correlação em determinadas classes de compostos. **Conclusões:** Modelos de QSAR robustos e preditivos revelaram consistência experimental do conjunto de dados dentre as classes químicas e revelou novas regras de relação estrutura-atividade. **Agradecimentos:** CAPES, CNPq, NIEHS.

Palavras-Chave: QSAR, sensibilização da pele, permeabilidade da pele, clustering.

ABSTRACT

Introduction and objectives: Skin sensitization is a common adverse reaction caused by the repetitive exposure to a chemical agent¹. Although many chemicals have been implicated in skin sensitization, there have been very few reports analyzing the relationships between the molecular structure and the sensitization potential of these chemicals, including the connection to skin permeability. **Methodology:** We have compiled, curated, and integrated the largest publicly-accessible datasets of human skin sensitization (381 compounds) and skin permeability (186 compounds). For both endpoints, we have built rigorously validated QSAR models² using Random Forest with SiRMS and DRAGON molecular descriptors. **Results and discussions:** These models showed reasonable coverage (39-82%) and external predictive power as high as $CCR_{ext} = 71-88\%$ for skin sensitization and $Q^2_{ext} = 87\%$ for skin permeability. Virtual screening of the Scorecard chemical library using selected QSAR models identified 27 compounds as potential skin sensitizers that will be experimentally evaluated. Furthermore, we have explored a hypothesis that skin permeability and sensitization could be related. The concordance analysis showed no significant global correlation; however, clustering chemicals by structural similarity revealed that the correlation does exist for certain chemical classes. **Conclusions:** Predictive and robust QSAR models for skin sensitization and permeability have been built. Cluster analysis revealed the consistency of experimental data within chemical classes and revealed several SAR rules. **Acknowledgments:** CAPES, NIEHS, CNPq.

Keywords: QSAR modeling, skin sensitization, skin permeability, clustering.

¹OECD. **The Adverse Outcome Pathway for Skin Sensitisation Initiated by Covalent Binding to Proteins Part 1: Scientific Evidence.** OECD Environment, Health and Safety Publications, p. 1-59, 2012.

²Tropsha, A. Best Practices for QSAR Model Development, Validation, and Exploitation. **Molecular Informatics**, v. 29, p. 476-488, 2010.