

REZUMATE

CZU: 582.998:581.192

SCREENING VIRTUAL AL COMPUȘILOR CHIMICI DIN GENUL *HELIANTHUS* PENTRU POTENȚIALA ACTIVITATE DE INHIBARE A HMG-CoA REDUCTAZEI**Robert-Viorel ANCUCEANU, Mihaela-Alexandra-Ioana GIUVELEA-TILICI*, Beatrice-Elena LASCU, Marilena Viorica HOVANETȚ, Adriana Iuliana ANGHEL, Mihaela DINU***Disciplina Botanică Farmaceutică și Biologie celulară, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București, România*Autor corespondent*: mihaela.giuvelea-tilici@drd.umfcd.ro

3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductaza joacă un rol esențial în controlul etapei de limitare a ratei de sinteză a colesterolului, ceea ce face ca inhibarea acestei enzime să fie o țintă cheie pentru terapiile de control al nivelului colesterolului. Tratamentele cu statine sunt foarte eficiente în reducerea nivelurilor crescute de lipoproteine aterogene, în special a colesterolului LDL. Inhibitorii enzimei (cunoscuți sub denumirea uzuală de statine) sunt utilizați pe scară largă astăzi pentru reducerea morbidității și mortalității la pacienții cu boli cardiovasculare. În plus, cercetări non-clinice și clinice sugerează că aceste medicamente par tot mai atrăgătoare și pentru alte arii terapeutice decât cea cardiovasculară. Descoperirea și dezvoltarea de noi inhibitori ai HMG-CoA reductazei rămâne de interes din mai multe puncte de vedere, iar compușii naturali, prin diversitatea lor remarcabilă, pot reprezenta nuclee structurale de pornire foarte promițătoare.

Genul *Helianthus* a fost delimitat într-o manieră heterogenă de-a lungul timpului, numărul de specii alocate acestuia variind de la 9 (la prima descriere de către Linnaeus) până la peste 200. Cele două specii larg cultivate sunt de un mare interes economic, valorând sute de milioane de dolari la nivelul economiei globale. Pornind de la un set de modele QSAR care au fost dezvoltate și validate anterior, ne-am propus realizarea unui screening virtual pentru compușii chimici care au fost raportați până în prezent în specii din genul *Helianthus*. Un număr de 792 de compuși chimici au fost descărcați din baza de date Lotus, s-au calculat descriptorii moleculari relevanți cu ajutorul aplicației software AlvaDesc (v. 1.0.22) și, respectiv amprentele digitale MACCS cu ajutorul pachetului R „Rcpi”, apoi s-a realizat screening-ul virtual. Efecte de inhibare mai pronunțată a HMG-CoA s-au identificat doar pentru un mic număr de compuși chimici, cu o valoare IC50 estimată la peste 100 nM pentru toți compușii chimici testați (pentru niciun compus chimic nu s-a estimat o valoare IC50 mai mică de 100 nM).

Bibliografie.

1. Markowska A, Antoszczak M, Markowska J, Huczyński A. Statins: HMG-CoA reductase inhibitors as potential anticancer agents against malignant neoplasms in women. *Pharmaceuticals*. 2020 Nov 25;13(12):422.
2. Seiler GJ, Gulya TJ. Exploration for wild *Helianthus* species in North America: Challenges and opportunities in the search for global treasures. In *International Sunflower Conference Proceedings 2004 Aug 29 (Vol. 1, pp. 43-68)*.

CZU: 582.998:581.192

VIRTUAL SCREENING OF *HELIANTHUS* CHEMICAL COMPOUNDS FOR POTENTIAL HMG-CoA REDUCTASE INHIBITORY ACTIVITY

Robert-Viorel ANCUCEANU, Mihaela-Alexandra-Ioana GIUVELEA-TILICI*, Beatrice-Elena LASCU, Marilena Viorica HOVANETȚ, Adriana Iuliana ANGHEL, Mihaela DINU

Department of Pharmaceutical botany and cell biology, Faculty of Pharmacy, Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania

Corresponding author*: mihaela.giuvelea-tilici@drd.umfcd.ro

3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase plays a key role in controlling the rate-limiting step of cholesterol synthesis, making inhibition of this enzyme a key target for cholesterol control therapies. Statin treatments are highly effective in reducing elevated levels of atherogenic lipoproteins, particularly LDL cholesterol. Enzyme inhibitors (commonly known as statins) are widely used today to reduce morbidity and mortality in patients with cardiovascular disease. In addition, non-clinical and clinical research suggests that these drugs are increasingly appealing in therapeutic areas other than cardiovascular. The discovery and development of novel HMG-CoA reductase inhibitors remains of interest from several perspectives, and natural compounds, with their remarkable diversity, may represent very promising starting structural scaffolds.

The genus *Helianthus* has been heterogeneously delimited over time, with the number of species assigned to it ranging from 9 (when first described by Linnaeus) to over 200. The two widely cultivated species are of great economic interest, worth hundreds of millions of dollars to the global economy. Starting from a set of QSAR models that have been previously developed and validated, we aimed to perform a virtual screening for chemical compounds that have been reported so far in species of the genus *Helianthus*. A total of 792 chemical compounds were downloaded from the Lotus database, relevant molecular descriptors were calculated using the software application AlvaDesc (v. 1.0.22) and MACCS fingerprints using the R package „Rcpi”, respectively, and then the virtual screening was performed. More pronounced HMG-CoA inhibitory effects were only identified for a small number of chemical compounds, with an IC₅₀ value estimated to be above 100 nM for all chemical compounds tested (no chemical compound was estimated to have an IC₅₀ value below 100 nM).

Bibliography.

1. Markowska A, Antoszczak M, Markowska J, Huczyński A. Statins: HMG-CoA reductase inhibitors as potential anticancer agents against malignant neoplasms in women. *Pharmaceuticals*. 2020 Nov 25;13(12):422.
2. Seiler GJ, Gulya TJ. Exploration for wild *Helianthus* species in North America: Challenges and opportunities in the search for global treasures. In *International Sunflower Conference Proceedings 2004 Aug 29* (Vol. 1, pp. 43-68).

Author's ORCID

Robert-Viorel Ancuceanu	https://orcid.org/0000-0002-9369-3314
Mihaela-Alexandra-Ioana Giuvelea-Tilici	https://orcid.org/0009-0001-1691-6174
Beatrice-Elena Lascu	https://orcid.org/0009-0005-3558-2834
Marilena Viorica HovanetȚ	https://orcid.org/0000-0003-1054-4709
Adriana Iuliana Anghel	https://orcid.org/0000-0003-1716-5189
Mihaela Dinu	https://orcid.org/0000-0002-1845-6175