

Aplicación de Análisis Lineal Discriminante en la Búsqueda de Drogas Antiepileptogénicas

Carolina L. BELLERA ¹, Alan TALEVI ^{1,2} & Luis E. BRUNO-BLANCH ^{1*}

¹ *Cátedra de Química Medicinal, Departamento de Ciencias Biológicas, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata. Calle 47 y 115 (B1900AVV). La Plata, Buenos Aires, Argentina.*

² *Instituto de Investigaciones Físicoquímicas Teóricas y Aplicadas (INIFTA), Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata. La Plata, Buenos Aires, Argentina.*

RESUMEN. El tratamiento farmacológico tradicional de la epilepsia está orientado al control de las convulsiones que caracterizan las crisis epilépticas. En contraste, las investigaciones más recientes ponen énfasis en la comprensión de los mecanismos de epileptogénesis, a fin de lograr el desarrollo de fármacos que inhiban la progresión de la enfermedad en pacientes epilépticos y prevengan la probabilidad de adquirir epilepsia en grupos considerados en riesgo de desarrollar la enfermedad. En el presente trabajo se aplicó el Análisis Lineal Discriminante para generar una función discriminante basada en descriptores constitucionales y topológicos y capaz de distinguir fármacos con y sin actividad antiepileptogénica. La función discriminante elegida en base a parámetros estadísticos (F de Snedecor, U de Wilk, % global de buenas clasificaciones) fue validada en forma interna y externa. Posteriormente, fue aplicada en la selección de compuestos potencialmente antiepileptogénicos a partir de una base de datos de 250.000 estructuras químicas. La regla de cinco de Lipinski y el valor óptimo del coeficiente de reparto octanol-agua para fármacos que actúan a nivel del sistema nervioso central fueron utilizados como filtros secundarios, seleccionándose 677 compuestos con potencial antiepileptogénico.

SUMMARY. "Application of Linear Discriminant Analysis in the Search of Antiepileptogenic Drugs". Traditional pharmacologic treatment of epilepsy is aimed to the control of convulsions that characterize epilepsy crisis. In contrast, the latest research in the epilepsy field points towards the understanding of the mechanism involved in epileptogenesis, in order to achieve the discovery of drugs that inhibit the disease progression, minimizing the probability of developing epilepsy in those patients considered at risk. In the present work we have applied linear discriminant analysis to generate a discriminant function based on constitutional and topological descriptors and capable of differentiating drugs with and without antiepileptogenic activity. The discriminating function that was chosen on the basis of statistical parameters (Snedecor's F, Wilk's U and global percentage of good classifications) was validated internally and externally. Afterwards, it was applied in the selection of potentially antiepileptogenic compounds from a database of 250,000 chemical structures. Lipinski's rule of five and the optimal value of octanol-water partition coefficient for drugs acting at the central nervous system were applied as secondary filters, selecting 677 compounds with antiepileptogenic potential.

PALABRAS CLAVE: Análisis lineal discriminante, encendido por PTZ, epileptogénesis, modelos crónicos de epilepsia, "screening" virtual.

KEY WORDS: Chronic models of epilepsy, Epileptogenesis, Linear discriminant analysis, PTZ kindling, Virtual Screening

* Autor a quien la correspondencia deber ser dirigida. *E-mail:* lbb@biol.unlp.edu.ar