

# ESTUDOS POR MODELAGEM MOLECULAR DE ANÁLOGOS DO GEFTINIB, ERLOTINIB E LAPATINIB COMO POTENTES CANDIDATOS A INIBIDORES DO RECEPTOR DO FATOR DE CRESCIMENTO EPIDÉRMICO EGFR

Aluno: Wilian Augusto Cortopassi Coelho

Orientador: André Silva Pimentel

## Introdução

As proteínas tirosina quinase receptoras (TKR) são responsáveis pela fosforilação enzimática através da transferência de um grupo fosfato do ATP a resíduos tirosina e tem um papel fundamental na progressão de alguns tipos de câncer<sup>1,2</sup>. O Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico (Epidermic Growth Factor Receptor - EGFR) faz parte da família das TKR e tem sido recentemente estudado como alvo molecular do fármaco lapatinib (inibidor do ATP e utilizado para o tratamento de câncer de mama avançado)<sup>3</sup>. Neste trabalho, foi realizada a modelagem por homologia do cristal EGFR disponível no Protein Data Bank ([www.pdb.org](http://www.pdb.org))<sup>4</sup> (código: 1XKK), utilizando-se o servidor Swiss Model ([swissmodel.expasy.org](http://swissmodel.expasy.org))<sup>5</sup>, e um posterior ancoramento molecular dos análogos do lapatinib, erlotinib e gefitinib com coeficiente de Tanimoto superior a 30 % no sítio ativo da proteína, utilizando-se o software Molegro Virtual Docker<sup>6</sup>. A seleção dos análogos foi feita utilizando-se o banco de dados DrugBank ([www.drugbank.ca](http://www.drugbank.ca))<sup>7</sup>. Os melhores resultados de ancoramento foram submetidos a etapas de minimização de energia seguidas de duas etapas, de 500 e 10000 ps, de dinâmica molecular (DM) utilizando-se o software GROMACS 4.5<sup>8</sup>.

## Objetivos

Estudar por técnicas de virtual screening, ancoramento molecular e dinâmica molecular compostos análogos dos fármacos gefitinib, erlotinib e lapatinib como potenciais candidatos a inibidores do EGFR.

## Resultados e Discussão

A construção do modelo por homologia foi feita para completar o cristal incompleto do EGFR disponível no PDB. O modelo foi construído por alinhamento à sequência primária do próprio EGFR. Os compostos com as menores energias de ancoramento e conformações energéticas mais semelhantes às do lapatinib, gefitinib e erlotinib constam na Tabela 1. O sapisartan, um fármaco que pode ser usado para tratamento da hipertensão, apresentou um valor de energia de ancoramento (-203,00 kcal.mol<sup>-1</sup>) próximo ao encontrado para o lapatinib (-210,90 kcal.mol<sup>-1</sup>). Isto sugere que, além de seu potencial para o tratamento da hipertensão, esse fármaco possa também ser um inibidor do EGFR. Os resultados da DM mostraram que todos os fármacos apresentaram estabilidade energética no sítio ativo do EGFR.

**Tabela 1.** Resultados de Ancoramento Molecular

Fármaco	MolDock Score (kcal.mol <sup>-1</sup> )
Lapatinib	-210,90
Sapisartan	-203,00
Antrafenine	-188,80
Udenafil	-183,80
Vincristine	-172,70
Reserpine	-170,50
Gefitinib	-148,90
Erlotinib	-146,10

## Conclusões

Saprisartan, antrafenine, udenafil, vincristine e reserpine são potentes candidatos a inibidores da EGFR. O saprisartan apresentou resultados de ancoramento e dinâmica mais próximos do lapatinib, sendo o composto mais promissor para futuras avaliações experimentais de sua atividade anticarcinogênica.

## Referências

- <sup>1</sup>Rusnak *et al.* Mol. Cancer Ther. **2001**, 1, 85.
- <sup>2</sup>Chen *et al.* Mol. Cell. **2007**, 27, 717.
- <sup>3</sup>Sherr, C. J *et al.* Science. **1996**, 274, 1672.
- <sup>4</sup>Berman *et al.* Nucl. Acids Res. **2000**, 28, 235-242.
- <sup>5</sup>Arnold *et al.* Bioinformatics. **2006**, 22, 195-201.
- <sup>6</sup>Thomsen *et al.* J. Med. Chem. **2006**, 49, 3315.
- <sup>7</sup>Wishart *et al.* Nucl. Acids Res. **2008**, 36 (database issue).
- <sup>8</sup>Spoel *et al.* University of Groningen, **2001**. 268p.