

## Estudos de Docagem Molecular e de Inibição de Proteínas Tirosina Fosfatases.

**Kishore R. Mandapati<sup>1</sup> (PG), Akhila Gaddam<sup>1</sup> (PG), Emanuella M. B. Fonseca<sup>1</sup> (PG), Valéria Scorsato<sup>1</sup> (PG), Maruska do Rocio Neufert Fernandes<sup>2</sup> (PG), Carmen V. Ferreira<sup>2</sup> (PQ), Ronaldo Aloise Pilli<sup>1</sup> (PQ), Paulo C. M. L. Miranda<sup>1</sup> (PQ).**

miranda@iqm.unicamp.br

<sup>1</sup> Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, Campinas, SP, Brasil, CEP-13083-970, Caixa Postal-6154.

<sup>2</sup> Instituto de Biologia, Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, Campinas, SP, Brasil. CEP-13083-862, Caixa Postal-6109.

Palavras Chave: Câncer, PTP1B, LMW-PTP, Inibidores.

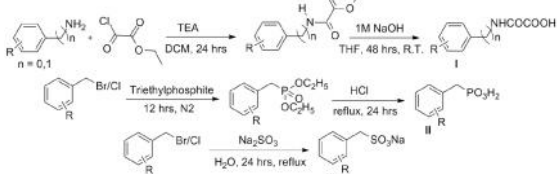
### Introdução

De acordo com a Organização Mundial da Saúde, o câncer está entre as três principais causas de morte em adultos em países em desenvolvimento, com tendência de aumento da incidência e da mortalidade. Em 2020, o câncer pode matar mais que AIDS, tuberculose e malária juntos, com 10,3 milhões de óbitos estimadas em todo o mundo, dois terços delas em países recém-industrializados e em desenvolvimento. Portanto, a prevenção e tratamento do câncer adquire enorme importância na era atual<sup>1</sup>.

As Proteínas Tirosina Fosfatases (PTPs) exercem funções reguladoras cruciais em várias patologias, em particular no processo de carcinogênese. Entre todas as PTPs, a Proteína Tirosina Fosfatase 1B (PTP1B) e proteína tirosina fosfatase de baixo peso molecular (LMW-PTP) foram identificadas como novos alvos contra o câncer. A PTP1B está envolvida nas vias de sinalização celular<sup>2</sup>. A LMW-PTP é uma enzima citoplasmática expressa em uma ampla variedade de tecidos de mamíferos. Ambas são superexpressas em muitos tipos de tumores, sendo identificadas como alvos para novas terapias anticâncer<sup>3</sup>. O objetivo deste estudo é identificar compostos que inibem as fosfatases pela utilização de ferramentas de modelagem molecular e ensaios de inibição.

### Resultados e Discussão

Com base nos estudos de docagem molecular para a PTP1B, utilizando o programa FRED,<sup>4</sup> foram selecionados e sintetizados derivados de ácido oxâmico (I)<sup>5</sup>, do ácido benzilfosfônico (II)<sup>6</sup> e dos ácidos sulfônicos (III)<sup>7</sup> mostrados na figura 1.



**Figura 1.** Síntese de ácidos oxâmicos, fosfônicos e sulfônicos empregados neste estudo.

Além disso, os ácidos carboxílicos isoxazólicos (IV), benzimidazólicos (V), benzotiazólicos (VI) e ácidos borônicos (VII), disponíveis comercialmente, também foram testados (figura 2).



**Figura 2.** Estruturas de ácidos carboxílicos e borônicos disponíveis comercialmente.

Nos estudos de docagem molecular, foram selecionados compostos para ensaios de inibição que apresentaram interações hidrofóbicas com resíduos Phe182 e Tyr46, e também interações por ligação de hidrogênio com os resíduos no fundo do sítio ativo da PTP1B.

Um total de 57 compostos foi ensaiado contra as fosfatases PTP1B e LMW-PTP em ensaio de concentração única (5 mM). Nesta triagem inicial, 45 compostos mostraram potencial atividade inibitória contra PTP1B e 27 compostos contra LMW-PTP.

### Conclusões

As famílias selecionadas mostraram potencial atividade inibitória frente a PTP1B e LMW-PTP. A determinação dos valores de IC<sub>50</sub>, ensaios celulares e cocristalização estão em curso.

### Agradecimentos

Gostaríamos de agradecer à **FAPESP (11/03054-9, 11/15792-4, 09/51602-5)** e ao **CNPq** pelo apoio financeiro. **K. R. Mandapati** é apoiado por uma bolsa da **TWAS/CNPq**. Um agradecimento especial ao software científico **OpenEye**.

<sup>1</sup> Boyle, P.; Levin, B. WHO-World Cancer Report. **2008**: International Agency for Research on Cancer.

<sup>2</sup> Barford, D.; Flint, A.J.; Tonks, N.K. *Science*. **1994**, *263*, 1397-1404.

<sup>3</sup> Zhang, M.; Stauffacher, C.V.; Lin, D.; Van Etten, R.L. *J.Biol.Chem.* **1998**, *273*, 21714-21720.

<sup>4</sup> McGann, M. J., *Chem Info Model*, **2011**, *51(3)*, 578-596.

<sup>5</sup> Navarrete-Vazquez, G. et al., *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *53*, 346-355.

<sup>6</sup> Katritzky, R. A.; Pilarski, B.; Johnson, J.W. *Org. Prep. Proced. Int.* **1990**, *22(2)*, 209-213.

<sup>7</sup> Nakayama, j.; Tanuma, M.; Honda, Y.; Hoshino, M. *Tetrahedron Letters*. **1984**, *25(40)*, 4553-4556.