

Um modelo PLS Discriminante para a Atividade Citostática da Indolo[2,1b] Quinazolina e seus Derivados Análogos contra o Câncer de Mama

Lílian T. F. M. Camargo (PG), Marcelo M. Sena (PQ)*, Ademir J. Camargo (PQ), marcsen@ueg.br

UnUCET, Universidade Estadual de Goiás (UEG) , BR 15, Km 9, Anápolis /GO, 75001-970

Palavras Chave: PLS discriminante, relação estrutura-atividade, câncer de mama, quimiometria, PCA, DFT.

Introdução.

Segundo a Organização Mundial de Saúde, o câncer é responsável por cerca de 7,6 milhões (13%) de todas as mortes ocorridas por ano no mundo, sendo que 70% desses óbitos ocorrem em países de economia baixa ou média, devido às limitações no diagnóstico e tratamento da doença¹.

Esta doença ainda não tem cura definitiva e o seu controle em geral não é eficaz, apresentando vários efeitos colaterais indesejáveis. Com o objetivo de desenvolver novas drogas que sejam capazes de melhorar o tratamento desta doença, um conjunto de 34 compostos análogos da Indolo[2,1-b]quinazolina (IQZ, Fig. 1) foram sintetizados e testados contra o câncer de mama.² Alguns destes derivados sintetizados mostraram-se bastante ativos nos testes *in vitro* e *in vivo*.

A combinação de métodos quimiométricos e de química quântica tem sido uma ferramenta útil no cálculo de propriedades moleculares e na discriminação de quais delas são responsáveis por atividade farmacológica. O presente trabalho investigou, usando a teoria do funcional da densidade (DFT) e os métodos quimiométricos PCA e PLS, a relação estrutura atividades (SAR) da IQZ e de seus derivados análogos como agentes citostáticos contra o câncer de mama. O objetivo principal foi desenvolver um modelo PLS discriminante para classificar as moléculas estudadas como ativas ou inativas.

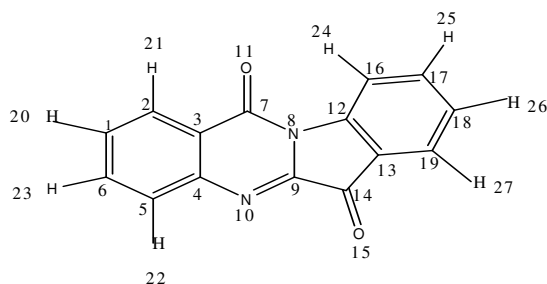


Figura 1. Indolo[2,1b]quinazoline

Resultados e Discussão

A otimização da conformação mais estável foi realizada com o programa Gaussian 03 usando a DFT com funcional híbrido de correlação e troca

B3LYP juntamente com o conjunto de funções de base 6-31G*.

A partir das estruturas moleculares otimizadas, 88 descritores geométricos e eletrônicos foram calculados para serem correlacionados com a atividade citostática contra o câncer de mama. Um modelo de Análise de Componentes Principais (PCA) permitiu selecionar 5 variáveis responsáveis pela discriminação das moléculas em ativas e inativas: diferença de energia entre os orbitais LUMO e HOMO (GAP), carga sobre o átomo 15 (c15), ordens de ligação entre os átomos 12-13 (b₁₂₋₁₃), 17-25 (b₁₇₋₂₅) e 18-26 (b₁₈₋₂₆).³ A partir das 5 variáveis selecionadas na PCA, foi construído um modelo PLS para discriminar as moléculas em ativas ou inativas. As moléculas foram separadas em um conjunto de calibração (24) e outro de validação (10). O melhor modelo PLS discriminante foi selecionado com 3 variáveis latentes e a variância explicada foi 76,36% em X e 53,70% em Y. Os coeficientes de regressão para o modelo são apresentados na equação abaixo:

$$Y = 0,55C_{15} - 0,61b_{12-13} - 0,3b_{17-25} + 0,09b_{18-26} + 0,47 \text{ Gap}$$

Este modelo foi capaz de classificar tanto as amostras do conjunto de validação quanto as do próprio conjunto de calibração com 100% de eficiência. Embora a variável b₁₈₋₂₆ não tenha apresentado um peso significativo no modelo, a sua presença se mostrou necessária, pois na sua ausência o modelo não forneceu boas previsões.

Conclusões

Com base nos cálculos mecânico-quânticos (DFT) e quimiométricos (PCA) foi possível identificar os descritores responsáveis pela separação da IQZ e de seus derivados análogos em ativos e inativos contra o câncer de mama. A partir dos descritores selecionados na PCA, foi construído um modelo PLS discriminante capaz de prever a atividade das moléculas com 100% de eficácia e que poderá ser utilizado na previsão de novos derivados análogos da IQZ.

¹ WORLD HEALTH ORGANIZATION, New Guide on Palliative Care Services For People Living With Advanced Cancer, 2007.

² Sharma, V.M.; Prasanna, P.; Seshu, K. V.A.; Renuka, B. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2002**, *12*, 2303.

³ Camargo, L.T.F.M., Dissertação de Mestrado, UnUCET-UEG, Anápolis, 2008.