

Uso de Fragmentos Moleculares na Identificação de Determinantes Estruturais na Seletividade de Agentes com Atividade Anticâncer

Ricardo N. dos Santos^{1*} (PG), Rafael V. C. Guido¹ (PQ), Marcelo S. Castilho² (PQ)
 Glaucius Oliva¹ (PQ), Adriano D. Andricopulo¹ (PQ)

**rnsantos@ursa.ifsc.usp.br*

¹ Laboratório de Química Medicinal e Computacional, Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo. ² Faculdade de Farmácia, Universidade Federal da Bahia.

Palavras Chave: QSAR, Câncer, Células Tumorais, Quimioterápicos.

Introdução

Agentes antimetabólicos, que modulam a formação de microtúbulos ligando-se à tubulina, representam a classe de fármacos anticâncer de maior sucesso terapêutico.¹ Moduladores da tubulina atuam em três sítios distintos de ligação, conhecidos como: (i) vinca; (ii) taxol e (iii) colchicina.² Dentre os diversos fármacos disponíveis para o tratamento do câncer, nenhum deles se liga ao sítio da colchicina.³ Entretanto, diversos compostos de outras classes estruturais têm sido identificados com capacidade de ligação ao sítio da colchicina.^{4,5} No presente trabalho, uma série de derivados γ -carbolínicos com propriedades citotóxicas, determinadas contra células tumorais K562 (leucemia humana) e SGC (adenocarcinoma gástrico humano), foi utilizada para estudos de QSAR baseados em fragmentos moleculares.^{3,4,6} Os mapas de contribuição, obtidos através dos modelos preditivos gerados, identificaram fragmentos essenciais para a atividade biológica, bem como características estruturais importantes para a seletividade celular dos compostos frente as duas linhagens.^{4,5}

Resultados e Discussão

O conjunto de dados selecionado consiste em 41 derivados de γ -carbolínicos. A propriedade biológica alvo foi a citotoxicidade contra às células tumorais K562 e SGC, representada por valores de IC₅₀ (concentração de composto requerida para reduzir em 50% a proliferação de células tumorais). Os valores de IC₅₀ variam de 68 a 100.000 nM (fator de potência de aproximadamente 1500) para as células K562 e de 150 a 100.000 nM (fator de potência de aproximadamente 700) para SGC. Os valores de IC₅₀ foram convertidos em pIC₅₀ (-logIC₅₀) para os estudos de holograma QSAR (HQSAR). O conjunto de dados foi dividido em conjunto treinamento (33 compostos) e conjunto teste (8 compostos). As etapas de análise, construção e visualização dos modelos de HQSAR foram executadas na plataforma SYBYL 8.0 (Tripos, St. Louis, USA). Durante a etapa de construção dos modelos os parâmetros: tamanho de fragmento, comprimento do holograma e distinção de fragmentos foram variados sistematicamente. Os melhores modelos para ambos os conjuntos foram obtidos utilizando-se como distinção de fragmentos: átomos, ligações, conexões e aceptores/doadores; com tamanho de fragmentos entre 6 e 9 átomos. Ambos os modelos apresentaram elevada consistência interna (K562: $q^2 = 0,69$ e $r^2 = 0,97$; SGC: $q^2 = 0,67$ e $r^2 = 0,92$). O processo de validação externa confirmou a elevada capacidade preditiva dos modelos (Tabela 1). A análise dos mapas de contribuição dos fragmentos moleculares gerados para os dois modelos permitiu a identificação de elementos estruturais importantes para a atividade citotóxica e seletividade.

Tabela 1: Valores de pIC₅₀ experimentais e preditos para os compostos do conjunto teste.

Mol. ^a	K562			SGC		
	Exp. ^b	Pred. ^c	Res. ^d	Exp. ^b	Pred. ^c	Res. ^d
34	5,79	4,43	-0,65	5,08	4,43	-0,65
35	4,54	5,27	0,60	4,67	5,27	0,60
36	6,33	5,19	-0,64	5,82	5,19	-0,64
37	5,26	4,16	-0,21	4,37	4,16	-0,21
38	5,22	4,50	0,50	4,00	4,50	0,50
39	4,73	4,85	-0,82	5,67	4,85	-0,82
40	4,87	4,77	-0,02	4,79	4,77	-0,02
41	4,64	4,79	0,35	4,44	4,79	0,35

^aMol. = molécula; ^bExp. = Experimental; ^cPred = Predito; ^dRes. = Resíduo

Por exemplo, contribuições favoráveis para a atividade citotóxica são observadas no anel piridínico da carbolina para ambas as células (Figura 1A e 1B). Em relação à seletividade, a análise dos mapas indicou que substituintes no nitrogênio do grupo pirrol da carbolina são favoráveis para o aumento da seletividade frente as células K562 (Figura 1A), enquanto que a ausência de substituintes aumenta a seletividade frente a SGC (Figura 1C e 1D).

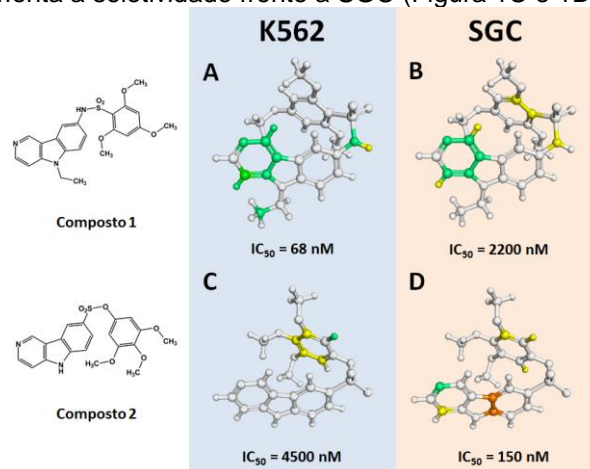


Figura 1. Mapas de contribuição para o modulador mais potente de K562 (composto 1, A e B) e para o inibidor mais potente da célula tumoral SGC (composto 2, C e D).

Conclusões

Os modelos de QSAR baseados em gfragmentos apresentaram elevada consistência interna e capacidade preditiva. A análise dos modelos permitiu identificar fragmentos moleculares importantes relacionados a potência e seletividade dos compostos para distintas células tumorais. As informações estruturais obtidas nesse estudo são úteis para o direcionamento de síntese de novos agentes anticâncer mais potentes e seletivos.

Agradecimentos

FAPESP, CNPQ

¹ Wilson L. et al. *Nat Rev Cancer*. 2004, 4, 253.

² Panda, D. et al. *Biochemistry*. 2004, 43, 6645.

³ Hu, Y. et al. *Bioorg. Med. Chem*. 2010, 18, 8478.

⁴ Hu, Y. et al. *Bioorg. Med. Chem*. 2009, 17, 3324.

⁵ Braguer, D. et al. *Cell Mol. Life Sci*. 2005, 62, 3039.

⁶ Andricopulo, A.D. et al. *Expert Opin. Drug Discov*. 2010, 5, 1.