

# Estudos por modelagem molecular de potentes candidatos a inibidores do Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico

Wilian Augusto Cortopassi<sup>1</sup> (IC), Tanos Celmar Costa França<sup>2</sup> (PQ) e André Silva Pimentel<sup>1</sup> (PQ)

<sup>1</sup> Departamento de Química, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Rua Marquês de São Vicente, 225 Gávea, Rio de Janeiro, Brasil

<sup>2</sup> Laboratório de Modelagem Aplicada a Defesa Química e Biológica, Instituto Militar de Engenharia, Praça General Tibúrcio, 80, Rio de Janeiro, RJ Brasil

\*wilian.cortopassi@fornixbio.com.br

Palavras Chave: EGFR, câncer, homologia, docking, dinâmica molecular, lapatinib

## 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)<sup>4</sup> (código: 1XKK), utilizando-se o servidor Swiss Model (swissmodel.expasy.org)<sup>5</sup>, e em posterior ancoramento molecular de 30 análogos do lapatinib e do ATP 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)<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>.

## Resultados e Discussão

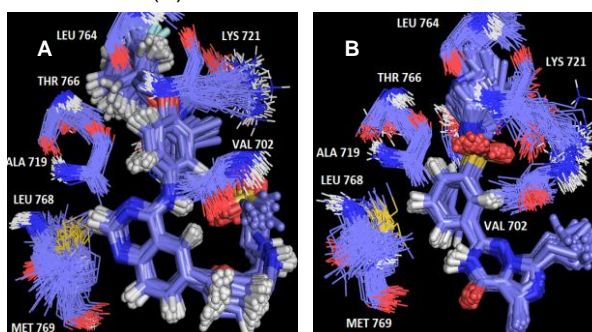
A construção do modelo por homologia foi feita para completar o cristal incompleto do EGFR disponível do PDB. O modelo foi construído por alinhamento à sequência primária do próprio EGFR. Os compostos com as menores energias de ancoramento e conformações energéticas mais semelhantes às do lapatinib constam na Tabela 1. O vardenafil, um fármaco utilizado para o tratamento da disfunção erétil, apresentou um valor de energia de ancoramento (-155 kcal.mol<sup>-1</sup>) próximo ao encontrado para o lapatinib (-165 kcal.mol<sup>-1</sup>) e realizou maior número de interações de hidrogênio (11) com o sítio ativo da enzima. Isto sugere que, além de seu potencial para o tratamento da impotência sexual, 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. A Figura 1 ilustra o

comportamento dinâmico do lapatinib e do vardenafil ao longo dos 10 ns.

Tabela 1. Resultados de Ancoramento Molecular

Fármaco	MolDock Score (kcal.mol <sup>-1</sup> )	Interações de hidrogênio
Lapatinib	-165,04	5
Vardenafil	-155,00	11
Cefmenoxime	-145,70	7
Flucloxacilin	-134,60	15
Cefditoren	-130,40	10
Adefovir	-112,00	13

Figura 1. Comportamento dinâmico do lapatinib (A) e do vardenafil (B) no EGFR



## Conclusões

Vardenafil, flucloxacilin, cefditoren pivoxil, adefovir pivoxil e cefmenoxime são potentes candidatos a inibidores da EGFR. O vardenafil apresentou resultados de ancoramento e dinâmica mais próximos do lapatinib, sendo o composto mais promissor para futuras avaliações experimentais de sua atividade anticarcinogênica.

## Agradecimentos

Fundação Estudar, CNPq, DM Branco, PUC-RIO e IME.

<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.