Mapeamento eletrônico e estudo estrutural de inibidores da Tirosina Quinase Abl-Bcr.

*Washington A. Pereira¹ (PG), Érica C. M. Nascimento² (PQ), João B. L. Martins¹ (PQ).

was.a.pra@gmail.com

¹Universidade de Brasília, Laboratório de Química computacional, IQ, CP 4478, Brasília-DF, Brasil.

²Departamento de Química Física y Analítica, Universitat Jaume I, Castellón, Espanha.

RESUMO

A proteína tirosina quinase Bcr-Abl, é a responsável por um tipo específico de neoplasia conhecida como leucemia mieloide crônica (LMC). Este tipo de câncer é caracterizado pelo excesso da produção de glóbulos brancos no organismo. A LMC é uma doença terminal e a única forma de tratamento é o transplante de medula óssea.^{1,2} A forma de tratamento da LMC passou por várias modificações no decorrer das décadas, a partir dos anos 2000 o tratamento passou a ser feito com os inibidores da classe dos TINIBES, moléculas que inibem a proteína tirosina Abl-Bcr com o intuito de aumentar a sobrevida dos pacientes.³ Os métodos de cálculos quânticos de estrutura eletrônica como DFT e os métodos semiempíricos, são amplamente empregados no estudo das propriedades eletrônicas e estruturais. Estes métodos são valiosas ferramentas no estudo de drug design na busca de novos inibidores.⁴

Palavras-chave: Tirosina Quinase, Inibidores, estrutura eletrônica, DFT.

O tratamento da LMC na fase crônica se dá pelo uso de moléculas que atuam como inibidores da tirosina quinase (TKI)⁵. Esses inibidores se ligam ao sítio ativo da proteína bloqueando que seu substrato natural acesse o sítio catalítico, impedindo a fosforização da enzima.⁶

O imatinibe é um fármaco desenvolvido e produzido pela indústria farmacêutica Novartis, revolucionou o tratamento da LMC. É o fármaco de primeira linha, ou seja aquele com o qual se inicia o tratamento. Porém, devido as complicações diversas apresentadas pelos pacientes o uso do Imatinibe deve ser breve, sendo este fármaco substituído por outros *Tinibes* como o dasatinibe, nilotinibe e o ponatinibe.⁷

O Estudo das propriedades eletrônicas dos inibidores usando os método DFT/B3LYP e MP4 com a função de base 6-311+g(d,p) foram realizados. Estes cálculos foram realizados para descrever as características que levam estes ligantes a interagirem com a enzima tirosina quinase.⁷

Figura 1. Orbitais de fronteira HOMO e LUMO e vetor de dipolo do imatinibe. Cálculos realizados com método DFT/B3LYP 6-311+(d,p).

Referências

[1] Carlos M. R. Sant'Anna. Métodos de modelagem molecular para estudo e planejamento de compostos bioativos: Uma introdução. Revista Virtual de Química, 1(1):49–57, 2009.

- [2] Maria de Lourdes Lopes Ferrari Chauffaille. Leucemia mieloide crônica: tratamento baseado em evidências. *Clínica Médica Ou Diagnóstico Tratamento*, São Paulo, 14(2):62–65, **2009**.
- [3] Gabriel Heerdt and Nelson H. Morgon. Validação computacional de métodos compostos no estudo de propriedades moleculares. *Química Nova*, 34(5):868–873, **2011**.
- [4] Alphy Rose James, BS Unnikrishnan, R Priya, Manu M Joseph, TK Manojkumar, K Raveendran Pillai, R Shiji, GU Preethi, P Kusumakumary, and TT Sreelekha. Computational and mechanistic studies on the effect of galactoxyloglucan: Imatinib nanoconjugate in imatinib resistant k562 cells. *Tumor Biology*, 39(3):1010428317695946, **2017**.
- [5] Caio Abner V. G. Leite, José Victor G. Costa, Rodrigo B. Callado, João Nathanael L. Torres, and Roberto César P Lima. Receptores tirosina-quinase: implicações terapêuticas no câncer. *Revista Brasileira de Oncologia Clínica*, 8(29):140–142, **2012**.
- [6] Taira Maekawa, Eishi Ashihara, and Shinya Kimura. The bcr-abl tyrosine kinase inhibitor imatinib and promising new agentes against Philadelphia chromosome-positive leukemias. *International journal of clinical oncology*, 12 (5): 327–340, **2007**.
- [7] Ruriko Tanaka and Shinya Kimura. Abl tyrosine kinase inhibitors for overriding bcr-abl/t315i: from the second to third generation. *Expert review of anticancer therapy*, 8(9):1387–1398, **2008**.