

RESUMO

Introdução e Objetivos: Diretamente ligadas à etapa mitocondrial da apoptose, as proteínas antiapoptóticas da família Bcl-2 são superexpressas, responsáveis pela sobrevivência das células tumorais e pela resistência à farmacologia atual disponível para o tratamento de células cancerígenas¹. Segundo estimativas do Instituto Nacional do Câncer, esperam-se 576 mil novos casos de câncer no Brasil em 2014/2015². Este trabalho visa o planejamento e identificação de novos inibidores da proteína antiapoptótica Bcl-2 usando técnicas de modelagem molecular e planejamento racional de fármacos.

Metodologia: Um conjunto de 478 compostos ativos e 212.712 inativos contra Bcl-2 foi gerado a partir de bases de dados públicas, rigorosamente processado e balanceado para a construção de modelos que sejam capazes de prever novos compostos ativos contra Bcl-2. Foram gerados modelos farmacofóricos baseados na estrutura de três inibidores conhecidos de Bcl-2 através do software LigandScout⁴ v. 3.12. **Resultados:** O índice de modelabilidade³ (IM) do conjunto de dados foi de 0,89 e o modelo, gerado através do método de *Random Forest* e de descritores CDK usando a plataforma ChemBench (www.chembench.mml.unc.edu), apresentou taxa de classificação correta (CCR, *Correct Correlation Rate*) de 0,91. O melhor modelo farmacofórico obteve valor de área sob a curva ROC 0,87. **Conclusão:** Em consonância com os valores de IM e de CCR, o modelo de QSAR mostrou-se preditivo, confirmando que o conjunto de compostos é modelável e pode ser utilizado para a predição de novos compostos. O melhor modelo farmacofórico classificou bem as moléculas ativas e inativas, quando analisado o conjunto total ou em regiões de alta seletividade e especificidade da curva ROC. Os modelos gerados e validados serão utilizados no processo de triagem virtual para identificar novos inibidores da Bcl-2, que serão testados em experimentos *in vitro*.

Palavras-Chave: Bcl-2, QSAR, câncer, apoptose, modelagem molecular.

¹CERELLA, C. et al. From nature to bedside: Pro-survival and cell death mechanisms as therapeutic targets in cancer treatment. *Biotechnology Advances*, v. 32, p. 1111-1122, 2014.

²INCA, Instituto Nacional do Câncer José de Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil**, 2014.

³GOLBRAIKH, A. et al. Data set modelability by QSAR. *Journal of Chemical Information and Modeling*, v. 54, p. 1-4, 2014.

⁴Wolber, G.; Dornhofer, A. A.; Langer, T.; Efficient overlay of small organic molecules using 3D pharmacophores *J. Comput. Aided Mol. Des.* 20(12); 773-788, 2007.

Vol. 4, Nº. 1, Ano 2015

Ney R. Toledo^a

Arthur C. e Silva^a

Rodolpho C. Braga^a

Eugene N. Muratov^b

Carolina H. Andrade^{a*}

^aUniversidade Federal de Goiás (UFG), Faculdade de Farmácia.

^bUniversity of North Carolina in Chapel Hill. Eshelman School of Pharmacy

*Autor para correspondência: Laboratório de Modelagem Molecular e Planejamento de Fármacos, Faculdade de Farmácia – Universidade Federal de Goiás, Praça Universitária, Qd. 87, Goiânia, Goiás, Brasil. 74.605-170. E-mail: carolina@ufgl.br



II CONGRESSO DE CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS DO BRASIL
CENTRAL

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
GOIÁS
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-
GRADUAÇÃO
Endereço: BR-153 – Quadra Área
75.132-903 – Anápolis –
revista.prp@ueg.br

Coordenação:
GERÊNCIA DE PESQUISA
Coordenação de Projetos e Publicações

Publicação: 30 de Junho de 2015.