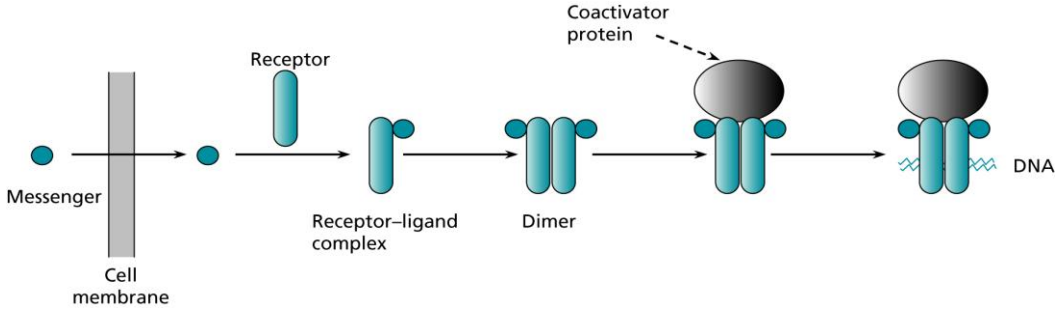
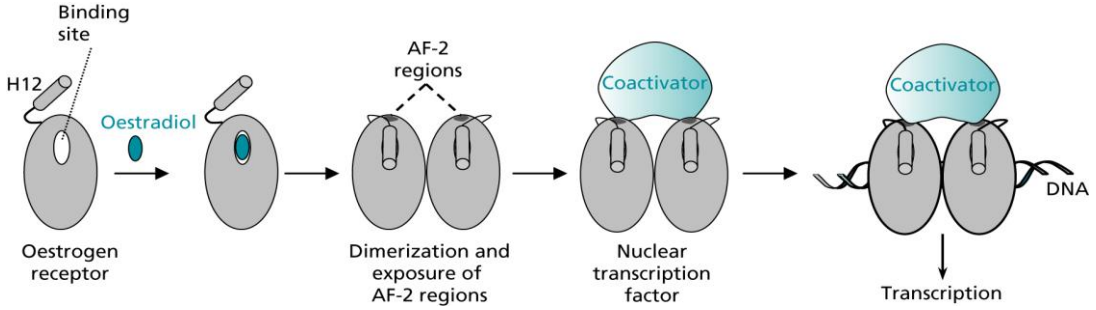
EXERCÍCIOS ANTINEOPLÁSICOS

1. Observe as figuras abaixo e explique a atuação do raloxifeno (antiestrogênio) em nível molecular:

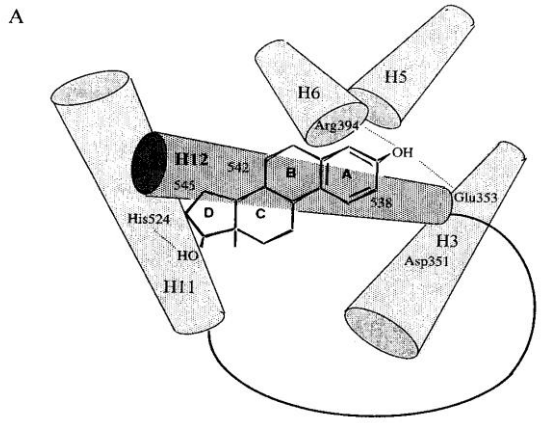
Funcionamento de receptores intracelulares pela ligação com o mensageiro (ligante):

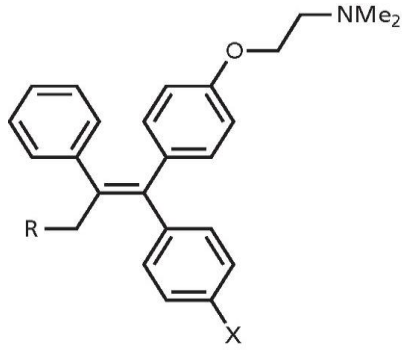


Controle da transcrição pelo receptor de estrógeno



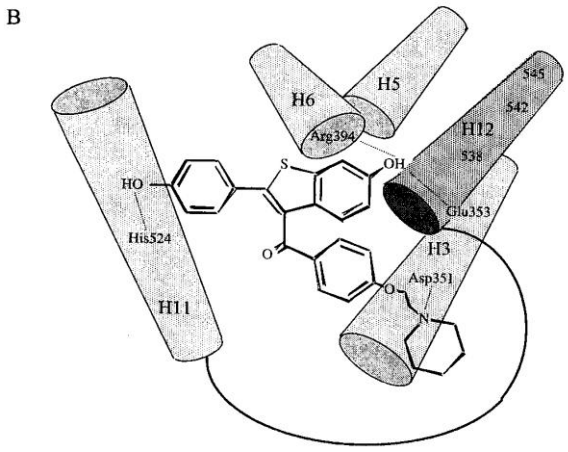
A) Estradiol

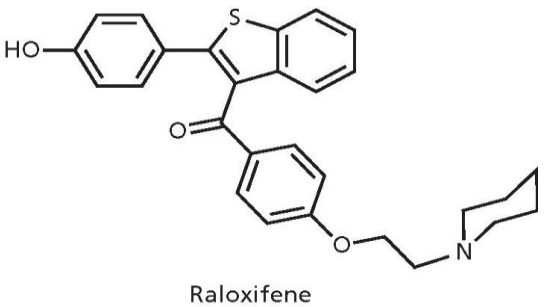




Tamoxifen; X=H, R-Me
4-Hydroxytamoxifen; X-OH, R=Me
Toremifene ; X=H, R=CH_2Cl

B) raloxifeno

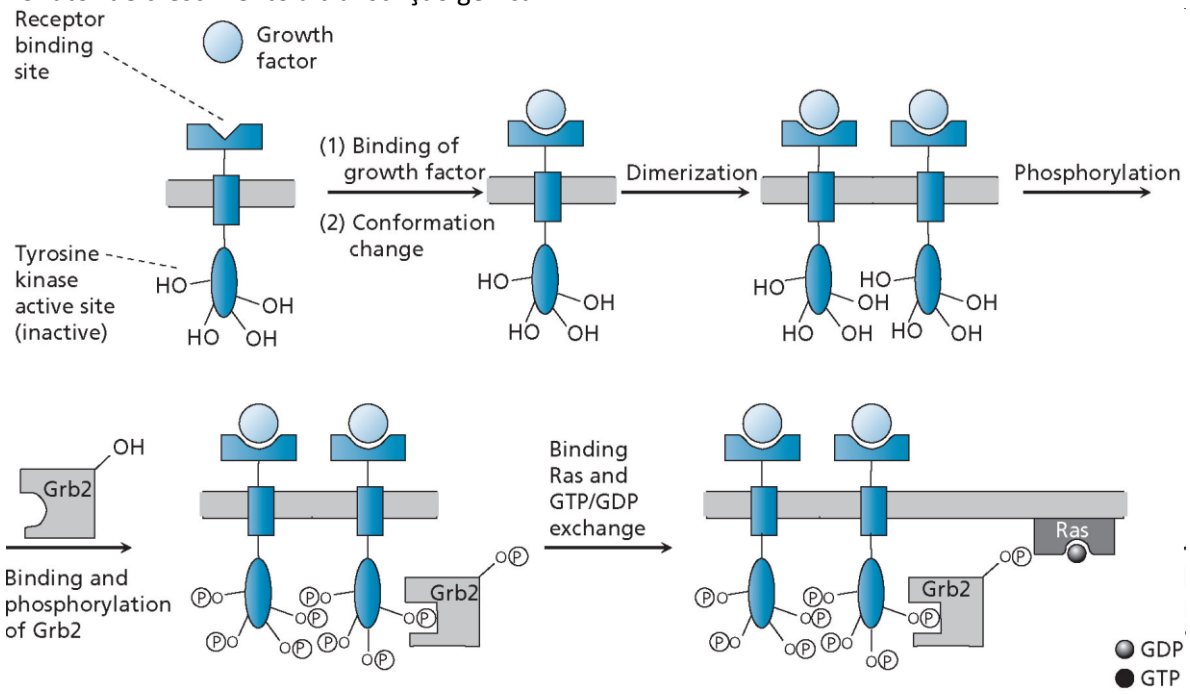


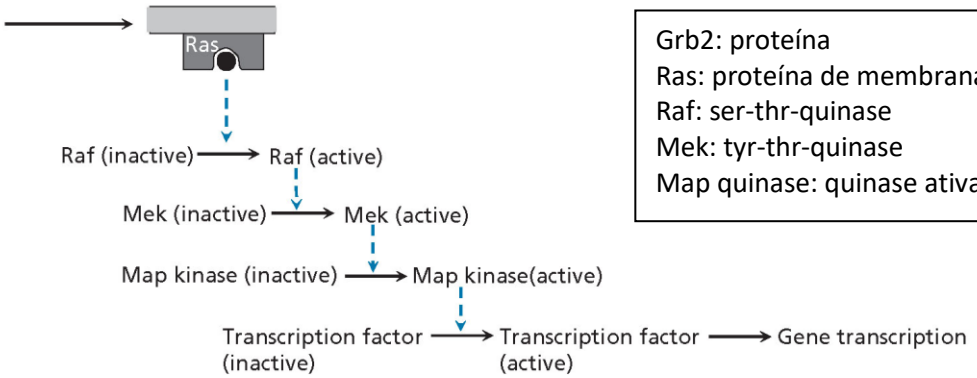


Raloxifene

2. **Inibidores de vias de sinalização.** Interpretar as figuras a seguir para entender porque os inibores de Farnesil transferase têm utilidade no tratamento do câncer

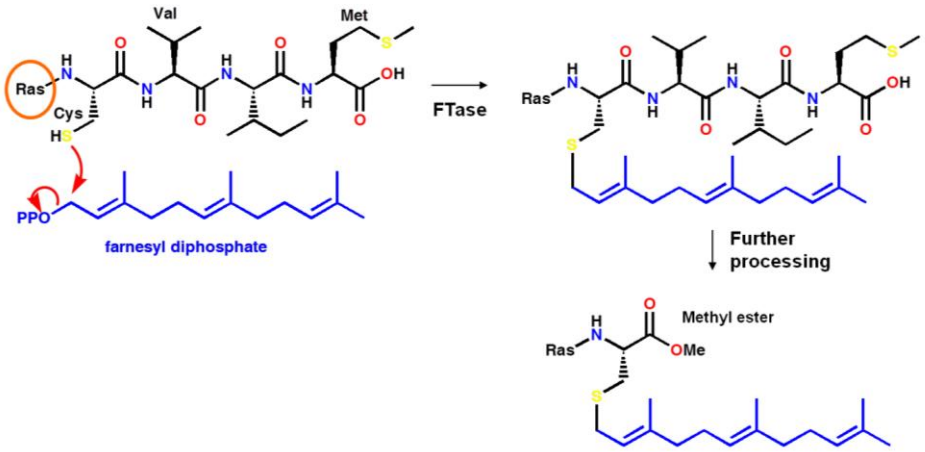
Do fator de crescimento à transcrição gênica





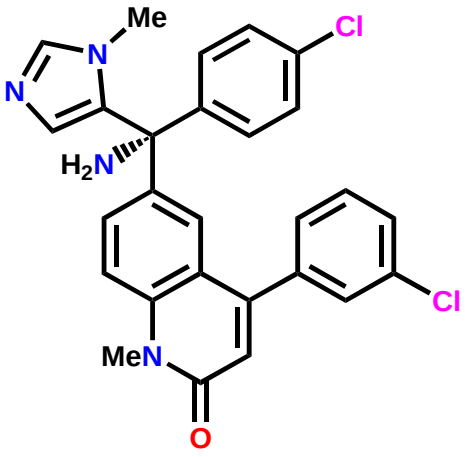
Grb2: proteína
Ras: proteína de membrana
Raf: ser-thr-quinase
Mek: tyr-thr-quinase
Map quinase: quinase ativada por mitogênio

- ✓ Função anormal da proteína de sinalização **Ras** está presente em 30% dos cânceres humanos, e é principalmente prevalente em cânceres de cólon e pâncreas;
- ✓ **Ras** anormal deriva de mutação no gene *ras*;
- ✓ **Ras** ligada a GDP: estado de repouso / **Ras** ligada a **GTP**: estado **ativo**
- ✓ Os mutantes ligam-se persistentemente ao GTP e não conseguem hidrolisá-lo, portanto ficam constantemente ativos;
- ✓ **Ras** *é parte de um sistema integral* de vias de sinalização que controla crescimento e divisão celular, portanto acredita-se que isso contribua para o desenvolvimento do câncer;
- ✓ Métodos para neutralizar Ras – úteis no tratamento do câncer;
- ✓ Enzima **farnesil transferase** (zinco-metaloenzima) (**FTase**): responsável pela ligação de um grupo farnesila (C-15) à proteína Ras no citoplasma.
- ✓ O grupo farnesila é hidrofóbico e atua como uma âncora para segurar a proteína Ras na superfície interna da membrana celular – necessário para a interação da Ras com outros elementos do processo de transdução do sinal.
- ✓ Inibidores da Farnesil Transferase – controlam células cancerígenas que contém o oncogene *ras* in vitro

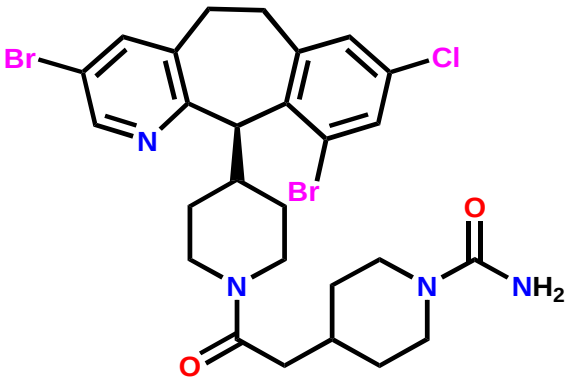


- Farnesil difosfato (FPP) liga-se primeiro no sítio ativo
- FPP auxilia a ligação da proteína Ras no sítio ativo
- Íons magnésio e ferro estão presentes como cofatores
- Magnésio interage com grupo pirofosfato, resultando em melhor grupo abandonador
- Ferro interage com grupo tiol da cisteína, resultando em melhor nucleófilo

Inibidores FTase:



Tipifarnibe (IC_{50} = 0,6 nM)

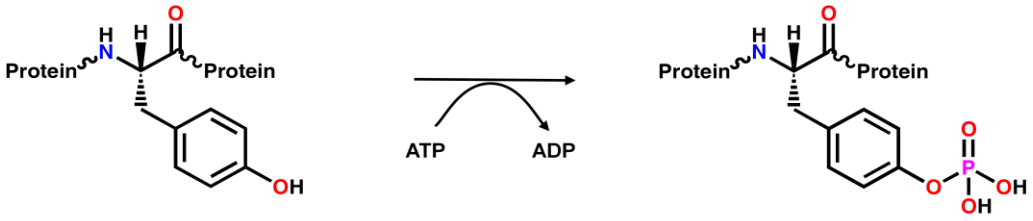


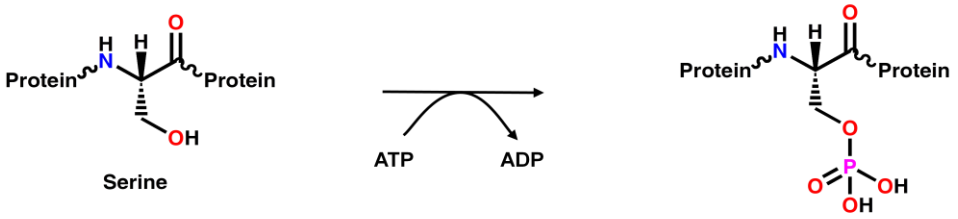
Lonafarnibe (IC_{50} = 0,6 nM)

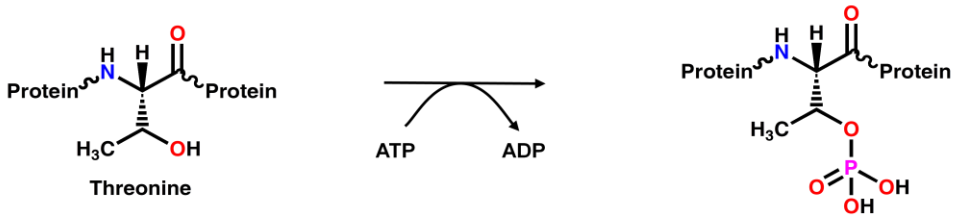
3. Inibidores de Proteínas Quinase:

- Enzimas que catalisam reações de fosforilação em substratos proteicos
- 500-2000 proteinas quinases na célula
- Proteínas quinases estão presentes no citoplasma
- Receptores de Proteínas quinases – função dupla como receptor e enzima
- Super-expressão pode resultar em cancer
- Tirosina quinases, serina-treonina quinases e histidina quinases
- ATP usado como cofator enzimático – agente de fosforilação

Tirosina quinases / Serina-treonina quinases

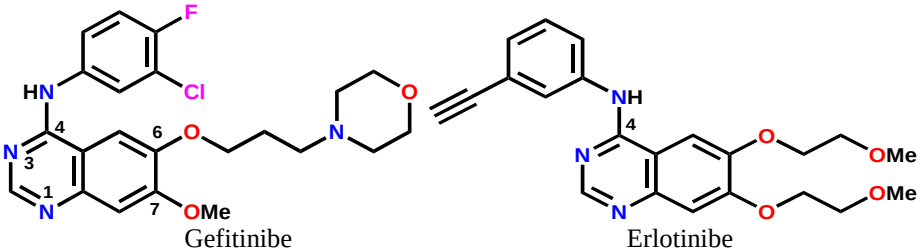






Inibidores Tipo I

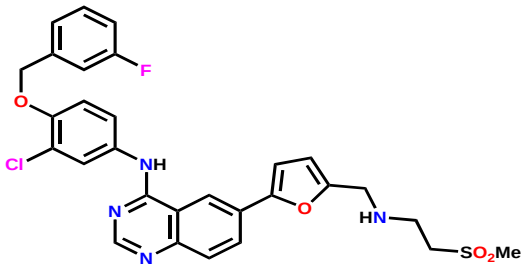
atuam na conformação ativa da enzima
ligam no sítio de interação do ATP e bloqueiam o acesso do ATP
ex: **gefitinibe, erlotinibe, SU11248** e **seliciclibe**



Gefitinibe Erlotinibe

Inibidores Tipo II

atuam na conformação inativa da enzima
ligam na enzima e estabilizam a conformação inativa
provavelmente são mais seletivos
ex: **imatinibe, lapatinibe, sorafenibe** e **vatalanibe**



lapatinibe