

ESTUDO COMPUTACIONAL DA ARTEMISININA E DERIVADOS ANTICÂNCER DE PULMÃO

Ana T. M. Lopes (IC)¹; Tainara G. Coelho (IC)¹; Marcos D. G. Pizon(IC)¹; Antonio F. de Figueiredo(PQ)²; José Ciríaco-Pinheiro(PQ)¹

¹Laboratório de Química Teórica e Computacional, UFPA, Belém, Pará ²Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia, Castanhal, Pará

Palavras-Chave: Artemisininas, câncer de pulmão, atividades biológicas.

Introdução

As artemisininas têm mostrado potente atividade anticancerígena em vários cânceres. Artemisininas e dihidroartemisinina exibiram efeitos terapêuticos contra vários tipos de tumores, como o câncer de pulmão. Portanto, as artemisininas podem funcionar em vários alvos e afetar várias vias de sinalização. Além disso, sabe-se que as artemisininas são bem toleradas e seguras em baixas doses, diminuindo o risco de toxicidade intolerável. Continuamente, a artemisinina é um composto derivado da planta chinesa *Artemisia annua*, também conhecida como Qinghao ou absinto doce. A planta foi descrita por mais de dois mil anos na medicina chinesa devido à sua capacidade de reduzir a febre. Na década de 1970, o Dr. Youyou Tu começou a pesquisar os efeitos antipalúdicos deste composto [1, 2]. Assim, as artemisininas apresentam grande potencial de reaproveitamento como drogas anticancerígenas.

O câncer é a denominação para um grupo de doenças devastadoras caracterizadas pelo crescimento e multiplicação descontrolados de células anormais, capazes de invadir estruturas próximas e se espalharem em diversas regiões do organismo [3]. Neste trabalho, os derivados da artemisinina são investigados através do potencial eletrostático molecular (*molecular electrostatic potential, MEP*), dos orbitais moleculares (OMs) e da interação com o receptor transferrina para identificar características estruturais necessárias às atividades biológicas, visando compreender o papel das artemisininas na atividade anticâncer pulmão.

Material e Métodos:

Foram usados os computadores com ambiente *Opensues Linux 11.0 64-bits* com processador *AMD PHENOM 955X4 2.2 GHZ* com *4GB* de memória real e um computador com sistema operacional *WINDOWS*. Os programas utilizados foram; *GAUSSIAN 98* [4], *MOLEKEL 5.4* [5], *HYPERCHEM 8.0.6*[6], *AUTODOCK TOOLS 4.2* [7], e o *MINITAB 19* [8], *CHEMSKETCH 2.4* [9], disponível no laboratório de química teórica e computacional (LQTC). A validação de métodos computacionais aplicados na modelagem molecular já foi estabelecida em estudos anteriores como Relevância do anel 1,2,4-trioxano na atividade leishmanicida da artemisinina e derivados: Um estudo computacional [10]. E as estruturas-2D dos artemisinina anticâncer de pulmão (Fig1) foram retiradas da literatura [X]. A estrutura cristalográfica da artemisinina foi retirada do banco de dados CSD (Cambridge Structural Database) [12] e otimizada com o método/base *B3LYP/6-31G*** que foi completamente otimizada, e os parâmetros obtidos foram comparados com os dados experimentais da literatura [13,14], na otimização e construção dos derivados da artemisinina, também completamente otimizada. As conformações mais estáveis dos compostos permitiram o cálculo do *MEP*, do OMs

e da interação do ligante-receptor. Para os compostos testados em câncer usamos o receptor transferrina, código 1A8E retirada da PDB [15].

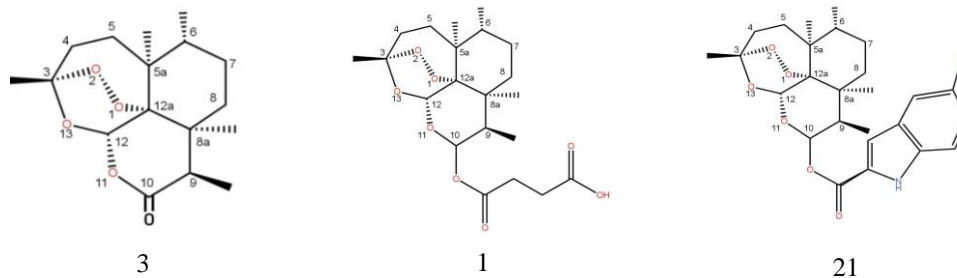


Figura 1 – Estruturas em 2d para a artemisinina (3), o derivado menos ativo (1) e o mais ativo (21).

Resultados e Discussão

A Tabela 1 apresenta as atividades anticâncer de derivados da artemisinina testados contra o câncer de pulmão, com base nos valores de IC₅₀ de cada composto. Na Figura 3, são representadas a estrutura 2D (a), o Potencial Eletrostático Molecular (MEP) (b), os orbitais moleculares (c) e os resultados de docking molecular (d). A Tabela 1 utiliza a artemisinina (composto 3) como referência, com IC₅₀ = 35,34 µM, e os derivados variam significativamente em termos de eficiência, com IC₅₀ que vai de 6,17 µM (derivado 21, o mais ativo) a 50,68 µM (derivado 1, o menos ativo). Os derivados que apresentam IC₅₀ menores que o da artemisinina, como o derivado 21 (IC₅₀ = 6,17 µM), demonstram uma atividade anticâncer superior à da artemisinina. Já os derivados menos ativos, como o composto 1, com IC₅₀ de 50,68 µM, mostram menor potência em relação ao composto de referência.

A figura 2a, mostra os mapas (MEP) para as artemisininas e dos derivado mais ativo (21), AR = 0.175, e menos ativa (1) AR= 1,43. De acordo com essa figura o MEP do derivado mais ativo na faixa de -121,7 (vermelho) é aproximadamente inferior a +50,83 kcal/mol (amarelo e verde), já a menos ativa (21) situa-se na faixa de -124,2 (vermelho) a aproximadamente inferior a + 25,60 kcal/mol (amarelo verde). Em adição, como pode ser visto nessa figura a densidade eletrônica correspondente ao MEP mais negativo concentra-se na região do anel trioxano na artemisinina mais ativa, enquanto naquela menos ativa a densidade eletrônica apresentando MEP mais negativos é distribuída diferentes regiões da molécula. [16]

A Figura 2b mostra os orbitais (OMs) das artemisininas mais ativa (21) e menos ativa (1). Nessa figura o composto mais ativo apresenta o LUMO +2 posicionado em átomos do anel trioxano, enquanto no menos ativo esse orbital posiciona-se em átomos situados exteriormente a esse anel. O HOMO-2 da artemisinina mais ativa encontra-se posicionados em átomos do anel trioxano e por sua vez naquela menos ativa é distribuído em átomos em diferentes regiões da estrutura molecular. Essas diferenças na localização dos HOMOs e LUMOs são fundamentais para entender a variabilidade na atividade biológica entre as duas artemisininas, evidenciando como a estrutura eletrônica influencia a interação com alvos celulares. [10]

A Figura 2c, mostra as interações entre os compostos testados em câncer e a transferrina. Nessa figura, a interação entre artemisinina (3) e o receptor é evidenciadas através das distância entre o átomo de O1 do ligante e o átomo de ferro da transferrina, d(O1-Fe) é de 2.315 Å, enquanto para O2 do ligante e o Fe do receptor, d(O2-Fe) é 2.648 Å. Para o composto (1) as distâncias d(O1-Fe) e d(O2-Fe) são 3,75 e 3,83 Å, respectivamente e para o composto (21) as distâncias d(O1-Fe) e d(O2-Fe) são 4,22 e 4,91 as distâncias d(O1-Fe) e d(O2-Fe) são um fator importante na atividade anticâncer dos compostos, pois distâncias menores geralmente favorecem interações menos estáveis com o receptor, dificultando a formação de ligações que

podem ser cruciais para a eficácia do tratamento. O composto 21, com distâncias maiores demonstra que a interação é mais eficiente. Essa distância aumentada pode facilitar a formação de interações complementares necessárias para uma atividade anticâncer [17, 10], aumentando sua eficácia. Já o composto (21), demonstra-se ser menos eficiente por apresentar distâncias menores.

³Artemisinina $IC_{50} \leq 35,34 \mu M$. ¹Derivado mais ativo $IC_{50} \leq 50,68 \mu M$. ²¹Derivado menos ativo $IC_{50} \leq 6,17 \mu M$

Tabela 1 Atividades anticâncer de pulmão das artemisininas

Derivados	IC50 (μM)	R.A
1	50,68	1,43
2	45,33	1,28
3 (artemisinina)	35,34	1
4	26,71	0,756
5	26,02	0,736
6	25,79	0,73
7	24,74	0,7
8	23,31	0,66
9	20,95	0,593
10	20,68	0,585
11	19,97	0,565
12	19,61	0,555
13	18,88	0,534
14	17,92	0,507
15	16,53	0,468
16	14,01	0,396
17	13,39	0,379
18	12,92	0,366
19	12,7	0,359
20	12,36	0,35
21	6,17	0,175

$$RA = IC_{50} (\text{Derivado}) / IC_{50} (\text{Artemisinina}).$$

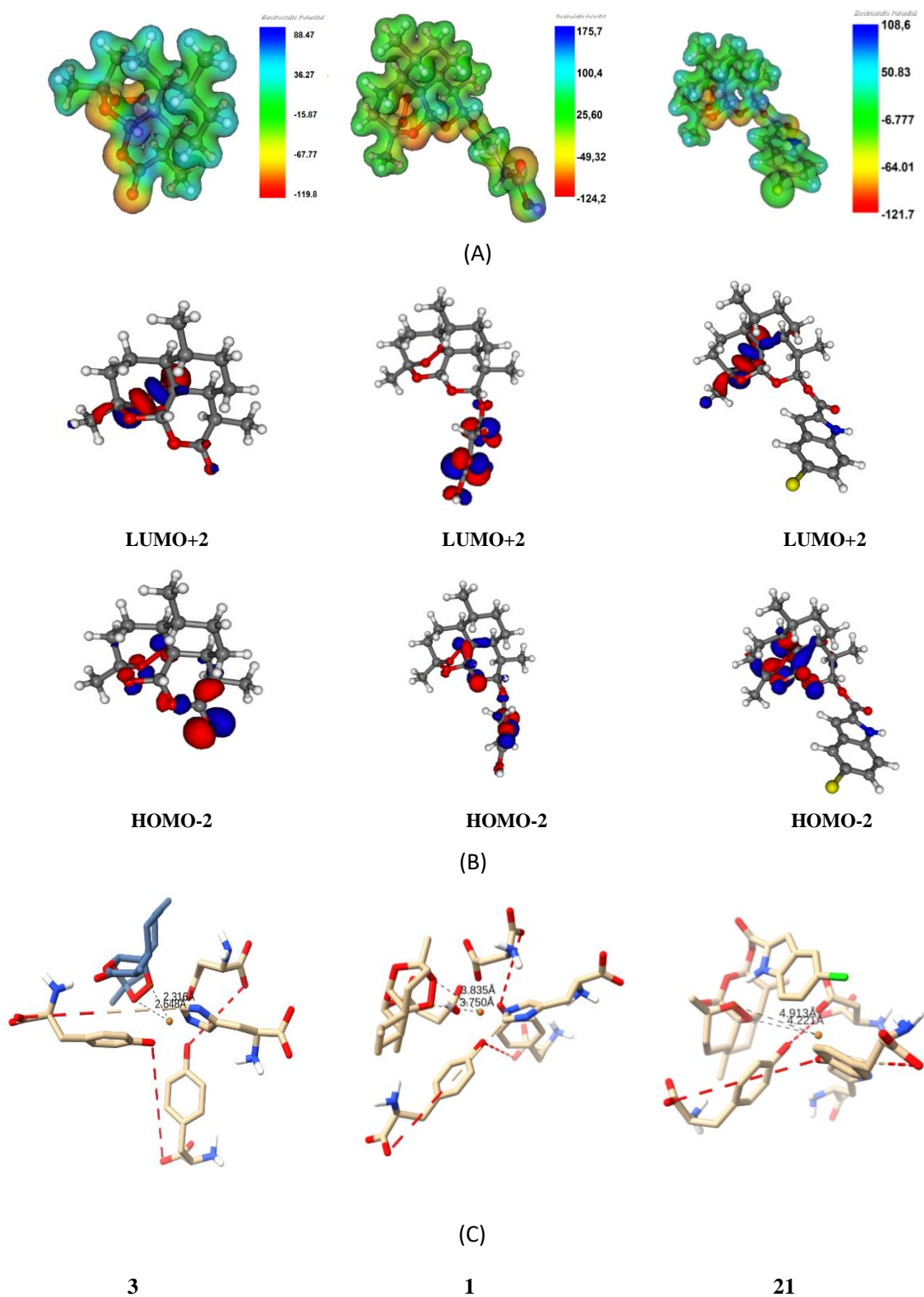


Figura 2. Mapas de Potencial Eletrostático Molecular (MEP)(a), orbitais moleculares(b) e interação da transferrina com a artemisina 1 e os derivados 2 e 21 (c).

Conclusão

Vinte e uma (21) artemisininas com diferentes graus de atividade anticâncer de pulmão foram investigadas através do MEP, da interação ligante-receptor e dos OMs. A investigação mostrou que: Nas artemisininas mais ativas, a densidade eletrônica mais negativa concentrou-se na região do anel trioxano. A Investigação da interação ligante-receptor mostrou que as distâncias dos átomos de O1 e O2 para o átomo de Fe do receptor nas artemisininas mais ativas são maiores que nos compostos menos ativos. Na investigação dos OMs, em princípio, qualquer um dos OMs investigado das artemisininas mais ativas poderá participar em uma reação por transferência de elétrons entre um desses ligantes e o receptor transferrina, em decorrência da impossibilidade de estabelecer diferenças marcantes entre esses orbitais para artemisininas mais ativas em relação a menos ativas. A análise de docking evidencia que o derivado 21 da artemisinina demonstra uma eficiência superior nas interações com o receptor transferrina, conforme evidenciado pelas distâncias entre os átomos de oxigênio do ligante e o ferro do receptor.

Referência

- [1] EFFERTH, T.; OESCH, F. The anti-cancer activity of artemisinin and its derivatives: A review. *Cancer Letters*, v. 218, n. 2, p. 127-143, 2004. doi:10.1016/j.canlet.2004.06.025.
- [2] Guo, Z. Medicamentos antimaláricos de artemisinina na China. *Acta Pharmacol. Sin. B* 2016 , 6 , 115–124. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] Tu, Y. Artemisinina - Um presente da Medicina Tradicional Chinesa para o mundo (Palestra Nobel). *Angew. Chem. Int.* 2016 , 55 , 10210–10226. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
- [3] INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). O que é câncer? Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/o-que-e-cancer>. Acesso em: 22 jan. 2024.
- [4] Frisch, A.; Frisch, M. J. *Gaussian 98 User 'S Reference*, revision A.7. Gaussian, Inc, 1998.
- [5] Flukiger, P.; Luthi, H. P.; Portmann, S.; Weber, J. *Molekel. Swiss Center for Scientific Computing*: Mano, Switzerland, 2000-2001.
- [6] HYPERCUBE, Inc. *HyperChem (Versão 8.0.6)* [Software]. Gainesville, FL: Hypercube, Inc., 2007.
- [7] MORRIS, G. M.; HUEY, R.; LINDSTROM, W.; SANNER, M. F.; BELEW, R. K.; GOODSSELL, D. S.; OLSON, A. J. AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. *Journal of Computational Chemistry*, v. 30, n. 16, p. 2785-2791, 2009.
- [8] MINITAB, LLC. *Minitab (Versão 19)* [Software]. State College, PA: Minitab, LLC., 2019.
- [9] ADVANCED CHEMISTRY DEVELOPMENT, Inc. *ACD/ChemSketch (Versão 2.4)* [Software]. Toronto, ON: ACD/Labs, 2012.
- [10] Pizon, M. D. G., Farias, M. de S., Figueiredo, A. F. de, Gil, F. dos S., Pinheiro, A. C. B., Pinheiro, A. de L. R., dos Santos, M. A. B., & Pinheiro, J. C. (2024). Relevance of the 1,2,4-trioxane ring in the leishmanicidal activity of artemisinin and derivatives: A computational study *African Journal of Chemical Education*, 14(3), 141-158

- [11] WEATHERS, P. J.; RASSIA, P. T. Artemisinin: From Traditional Chinese Medicine to Modern Medicine. 2019. p. 52.
- [12] Hu Y, Li N, Zhang J, Wang Y, Chen L, Sun J. Artemisinin-indole and artemisinin-imidazole hybrids: Synthesis, cytotoxic evaluation and reversal effects on multidrug resistance in MCF-7/ADR cells. *Bioorg Med Chem Lett*. 2019 May 1;29(9):1138-1142. doi: 10.1016/j.bmcl.2019.02.021. Epub 2019 Feb 20. PMID: 30837097.
- [13] I. Leban, L. Golicœ, M. Japelj. (1988) Crystal and molecular structure of Qinghaosu: a redetermination, *Acta Pharm. Jugosl.*, 38, 71-77.
- [14] J. N. Lisgarten, B. S. Potter, C. Bantuzeko, et al. (1981) Structure, absolute configuration, and conformation of the antimalarial compound: Artemisinin. *J. Chem. Cryst.*, 28, 1998, 539-543.
- [15] Protein Data Bank. The Rutgers State University. Piscataway, New Jersey. <http://www.resb.org/pdb/>. Acessado em 20 de janeiro, 2024.
- [16] Araújo, J. , Miranda, R. , Castro, J. , Figueiredo, A. , Pinheiro, A. , Morais, S. , Santos, M. , Pinheiro, A. , Pinheiro, A. , Gil, F. , Bitencourt, H. , Alves, G. and Pinheiro, J. (2023) Designing Artemisinins with Antimalarial Potential, Combining Molecular Electrostatic Potential, Ligand-Heme Interaction and Multivariate Models. *Computational Chemistry*, **11**, 1-23. doi: [10.4236/cc.2023.111001](https://doi.org/10.4236/cc.2023.111001).
- [17] Santos, C., Lobato, C., Vieira, J., Brasil, D., Brito, A., Macêdo, W., Carvalho, J. and Pinheiro, J. (2013) Evaluation of Quantum Chemical Methods and Basis Sets Applied in the Molecular Modeling of Artemisinin. *Computational Molecular Bioscience*, **3**, 66-79. doi: [10.4236/cmb.2013.33009](https://doi.org/10.4236/cmb.2013.33009).