

**Studio del ruolo delle mutazioni “gatekeeper” V654A e T670I di c-kit kinase  
nell’interazione con inibitori attraverso un approccio misto Dinamica  
Molecolare/Docking**

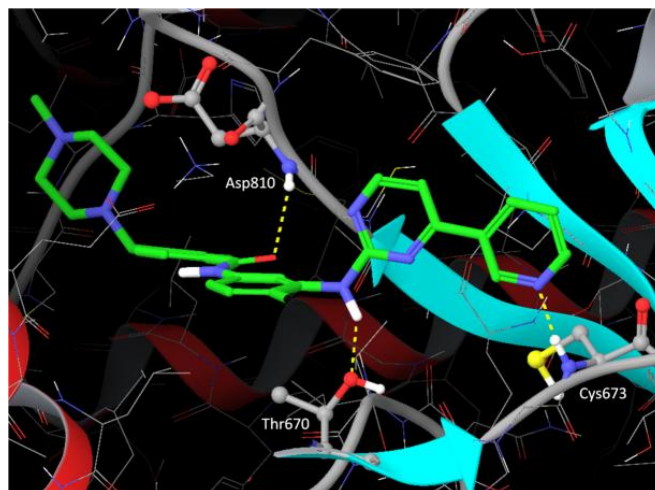
**M.Tutone, A.Lauria, A.M. Almerico**

Dipartimento di Scienze e Tecnologie Molecolari e Biomolecolari STEMBIO –  
Sezione di Chimica Farmaceutica e Biologica

Via Archirafi 32 – 90123 Palermo – Tel 0916161606

La sovraespressione del proto-oncogene *c-kit* è stata riscontrata nelle cellule ematopoietiche, nel cancro a piccole cellule del polmone e nei tumori stromali gastrointestinali<sup>1-3</sup>. L’importanza clinica dell’espressione di *c-kit* nei tumori ha indirizzato la ricerca verso inibitori di questa tirosina chinasi. Imatinib (Gleevec®)

(in figura) è stato il primo farmaco utilizzato in terapia, ma la comparsa di mutazioni su *c-kit* ha portato ad una riduzione dell’efficacia o a completa resistenza a questo trattamento. In alternativa, altri composti si sono mostrati attivi anche nei confronti dei mutanti come ad esempio Sunitinib (Sutent®)<sup>4</sup>, ma la necessità di nuovi e più efficaci inibitori contro i mutanti rimane ancora un punto critico della



ricerca. Si riporta uno studio misto Dinamica Molecolare/Docking (IFD) con lo scopo di svelare i meccanismi molecolari coinvolti nella resistenza a Imatinib, Sunitinib e altri inibitori contro le mutazioni “gatekeeper” V654A e T670I, provando ad evidenziare i punti forti e deboli degli attuali inibitori (Nilotinib, Sorafenib, Motesanib, PKC412, una tienopirimidina TPD, un aminobenzosossazolo ABIOZ). Questo approccio in silico può consentire di identificare le linee guida per la progettazione di nuovi farmaci attivi contro i mutanti.

#### Bibliografia

<sup>1</sup>Eklund, K.K. Immunol Rev, **2007**, 217, 38-52

<sup>2</sup>Marshall, J. Nat Rev Immunol, **2004**, 4, 787-799

<sup>3</sup>Linnekin, D. Int J Biochem Cell Biol, **1999**, 31, 1053-1074

<sup>4</sup>Gajiwala, K. S., Wu, C., Christensen, J., Deshmukh, G. D., Diehl, W., DiNitto, J.P., English, J.M., Greig, M.J., He, Y.A., Jacques, S.L., Lunney, E.A., McTigue, M., Molina, D., Quenzer, T., Wells, P.A., Yu, X., Zhang, Y., Zou, A., Emmett, M.R., Marshall, A.G., Zhang, H.M., Demetri, G.D. PNAS **2009**, 106,1542-1547