

Potenziatori inibitori Bruton tirosina chinasi.

Confronto computazionale tra composti naturali e farmaci generici ed inibitori specifici della BTK

Bozza di progetto di studio di

Alessandro Careglio¹

¹Dipartimento di Scienza e Tecnologia dei Farmaci dell'Università degli Studi di Torino (studente e dott. in erboristeria)

Corrispondenza: Alessandro Careglio Frazione Santa Maria 92/a La Morra 12064 (CN) Italia

alessandro.careglio@edu.unito.it

ABSTRACT

In questo progetto di studio viene eseguito un confronto computazionale fra farmaci inibitori della Bruto tirosina chinase (BKT) e composti presenti in specie vegetali come metaboliti secondari e farmaci comuni approvati, usando il docking e Electrostatic complementarity scores con Flare Cresset.

Il modello della proteina BKT è stato scaricato da Protein Data Bank (PDB ID 5P9J)

Ed i composti (di sintesi e naturali) sono stati scaricati da PUBchem

Una libreria di composti naturali e farmaci di 2632 molecole è stata scaricata da selleckchem (2)riassunto dei risultati: emerso i farmaci Ibrutinib Evobrutinib hanno ottenuto i migliori punteggi considrando il docking e campo elettrostatico complementare

Dallo screening della libreria di composti è emerso che molti composti ottenevano punteggi paragonabili ai farmaci inibitiri BKT ed in particolare i composti chinonici

Dal testo di farmacognosia Brunetton (6) dal capitolo dei composti chinonici e relative specie che li contengono

Rumex) e rabarbaro sono risultate le specie con composti chinoni a punteggi paragonabili Dall'erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) e romice (genere agli inibitori BTK

Riassunto dei risultati: è emerso i farmaci Ibrutinib Evobrutinib hanno ottenuto i migliori punteggi considerando il docking e campo elettrostatico complementare

Dallo screening della libreria di composti è emerso che molti composti ottenevano punteggi paragonabili ai farmaci inibitori BTK ed in particolare i composti chinonici

Dal testo di farmacognosia Brunetton (6) dal capitolo dei composti chinonici e relative specie *Rumex*) e rabarbaro sono risultate le specie con composti chinoni a punteggi paragonabili Dall'erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) e romice (genere agli inibitori BTK) che li contengono

Introduzione

La tirosina chinasi di Bruton (BTK) è una proteina tirosina chinasi citoplasmatica, non recettoriale appartenente alla famiglia delle chinasi Tec ed è stato scoperto per la prima volta in X-linked agammaglobulinemia. Tutte le cellule di origine ematopoietica eccetto plasmacellule, cellule natural killer e i linfociti T esprimono BTK6. Mentre BTK era inizialmente noto per il suo ruolo fondamentale nello sviluppo del linfocita B quindi, l'immunità adattativa, studi più recenti indicano un punto cruciale dello ruolo di BTK nell'immunità innata (1)

l'inibizione dell'attività BTK riduce la lesione/disfunzione multiorgano (cardiaca, renale, epatica) causata dai traumi (1)

Riferito alla pandemia di COVID-19, gli inibitori BTK ridurrebbero la tempesta di citochine e le lesioni polmonari legate alla grave e acuta sindrome respiratoria causata dal coronavirus 2 (SARS-CoV-2).(1)

La BTK è emersa come un nuovo bersaglio molecolare anti-apoptotico per il trattamento delle leucemie e dei linfomi della linea B. I risultati preclinici e clinici precoci indicano che gli inibitori di BTK possono essere utili nel trattamento delle leucemie e dei linfomi. Gli inibitori BTK possono anche essere utili nella prevenzione e nel trattamento delle complicanze tromboemboliche e dei disturbi infiammatori.(5)

I composti dell'iperico sono fortemente sconsigliati se assunti in concomitanza con gli inibitori BTK per l'inibizione dei citocromi enzimatici responsabili del metabolismo dei farmaci inibitori e dai punteggi ottenuti da questo progetto di studio potrebbero "spiazzare" i farmaci dal loro sito di azione oppure dalle proteine plasmatiche di trasporto

Composti chinonici sono contenuti anche in alcune specie usate ad effetto lassativo (senna cascara) , ma l'eventuale assunzione concomitante è altamente improbabile in quanto i farmaci inibitori hanno come effetto collaterale diarrea o dissenteria

Un discorso diverso è per L'aloe (*Aloe vera*) usata sovente dai pazienti oncologici, l'aloe emodina potrebbe competere con i farmaci inibitori BTK

Composti del cardo Mariano (silimarina, silibinina e silicristina) ottengono punteggi interessanti.

DOCKING FARMACI INIBITORI BTK

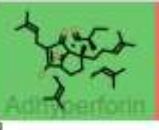
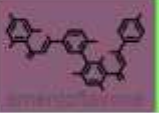

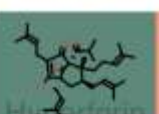



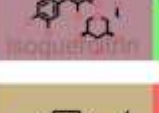

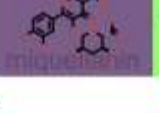


Si esegue un confronto structure-based tra l'Ibrutinib legato alla tirosina chinasi di Bruton PDB ID 5P9J (8) con farmaci inibitori BTK i

Index	Structure	LF Rank Score	LF dG	LF VScore	LF LE	Radial Plot	EC ⁻	EC ⁺	EC rho
> 1	 Ibrutinib	-8.004	-11.161	-15.304	-0.339	0.467	0.369	0.384	0.475
> 1	 Acalabrutinib	-6.608	-11.121	-12.49	-0.318	0.424	0.214	0.057	0.313
> 1	 Elnabrutinib	-4.143	-7.561	-10.94	-0.344	0.973	0.373	0.069	0.457
> 1	 Ertotimib	-4.769	-9.281	-10.351	-0.32	0.572	0.262	0.145	0.222
> 1	 Evobrutinib	-6.135	-10.173	-14.213	-0.318	0.457	0.309	0.39	0.408
> 1	 Fenebrutinib	-10.764	-11.539	-14.777	-0.236	0.290	0.114	0.104	0.13

OpenBabel

Index	Structure	LF Rank Score	LF dG	LF VSscore	LF EE	Radial Plot	EC	EC+	EC rho
▼ Gefitinib (1)		-10.137	-10.254	-11.647	-0.331	0.363	0.089	-0.001	0.001
▼ Ibrutinib (1)		-8.224	-11.14	-15.304	-0.338	0.500	0.34	0.527	0.444
▼ Imatinib mesylate (1)		-7.094	-10.672	-12.411	-0.288	0.400	0.075	-0.005	-0.001
▼ Pertinotinib (1)		-9.443	-10.402	-15.399	-0.306	0.371	0.247	0.267	0.316
▼ Posotinib (1)		-4.483	-8.721	-11.518	-0.278	0.463	0.036	-0.018	-0.143
▼ Sunitinib (1)		-8.9	-9.449	-10.975	-0.305	0.428	0.13	0.029	0.043
▼ Structure2D Btk inhibitor (1)		-6.876	-11.671	-13.89	-0.271	0.283	0.158	0.014	0.06
▼ Tirabrutinib (1)		-6.855	-9.839	-14.227	-0.289	0.489	0.214	0.193	0.223
▼ Zanubrutinib (1)		-6.201	-10.637	-14.822	-0.304	0.415	0.309	0.173	0.379

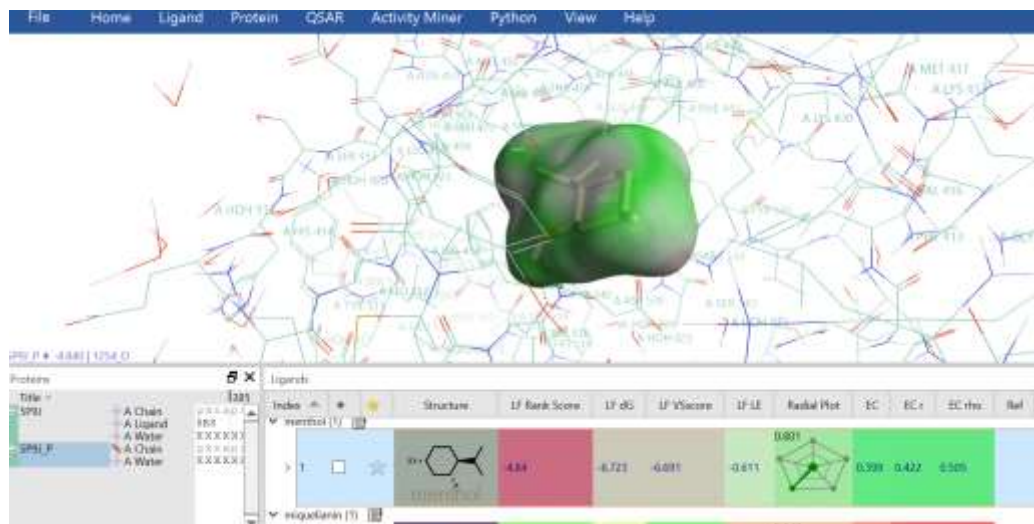
Docking composti iperico

Index	Structure	LF Rank Score	LF dG	LF VSscore	LF LE	Radial Plot	EC	EC r	EC rho
> 1	 Adhyperforin	-4.964	-9.44	-10.365	-0.236	0.200	0.198	-0.069	-0.049
▼ amentoflavone (1)	 amentoflavone	-12.871	-12.381	-13.894	-0.31	0.230	0.284	0.185	0.336
▼ Biapigenin (1)	 Biapigenin	-9.265	-9.798	-11.474	-0.245	0.240	0.117	-0.035	-0.05
▼ Hyperforin (1)	 Hyperforin	-5.669	-11.198	-11.871	-0.287	0.200	0.125	-0.23	-0.242
▼ hyperoside (1)	 hyperoside	-10.325	-9.603	-13.732	-0.291	0.274	0.293	0.123	0.322
▼ ipericina (1)	 ipericina	-12.746	-14.036	-14.19	-0.369	0.200	0.114	-0.113	-0.114
▼ isoquercitrin (1)	 isoquercitrin	-9.909	-9.785	-13.618	-0.297	0.274	0.247	0.005	0.245
▼ menthol (1)	 menthol	-4.84	-6.723	-6.691	-0.611	0.801	0.399	0.422	0.505
▼ miquelianin (1)	 miquelianin	-9.717	-8.529	-13.696	-0.251	0.243	0.224	0.17	0.16
▼ Procyanidin B2 (1)	 Procyanidin B2	-10.472	-13.191	-13.806	-0.314	0.120	0.072	0.073	0.057
▼ pseudoipericine (1)	 pseudoipericine	-12.473	-13.702	-14.289	-0.351	0.100	0.215	0.226	0.237
▼ quercitrin (1)	 quercitrin	-9.966	-8.881	-12.962	-0.278	0.309	0.278	0.11	0.245

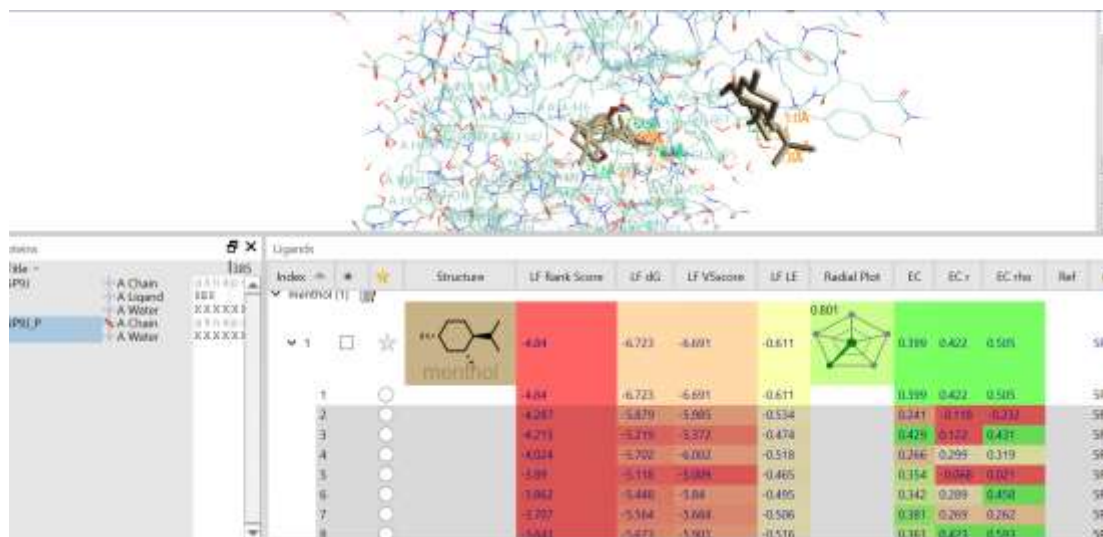
Commento ai risultati del docking dei composti iperico

L'affinità (ΔG) di legame di amentoflavone, hyperoside, ipericina, pseudoipericina e procianidina B2 risulta in questi composti superiore agli inibitori BTK.

Un discorso diverso per il mentolo:



I valori EC indicano che il mentolo si adatta particolarmente bene ad una parte della tasca di legame e considerata la sua azione decongestionante è possibile che influenzi il BTK verso l'attivazione di vie metaboliche riducono l'infiammazione

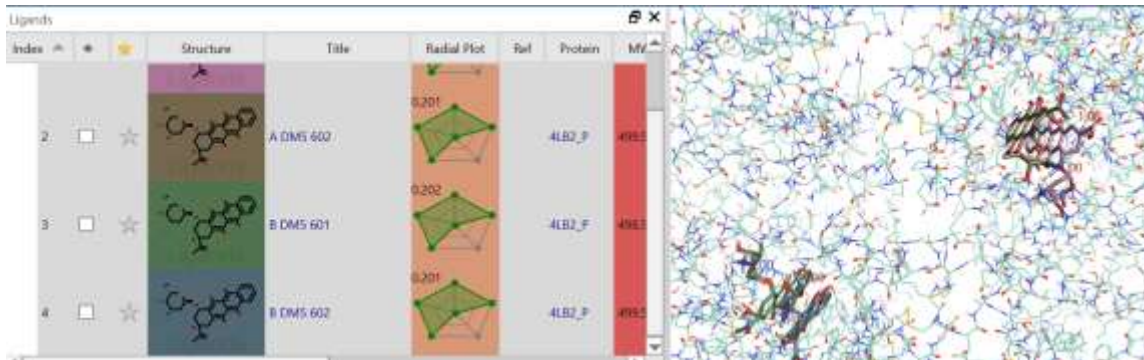


Le 8 conformazioni del mentolo sono raggruppate in due zone una all'interno della tasca ed una all'esterno

Competizione del legame all'albumina fra inibitori BTK e composti iperico

Viene usato il modello di albumina umana scaricato da PDB complessato con idrarubicin (un chinone con un'elevata affinità per la BKT)

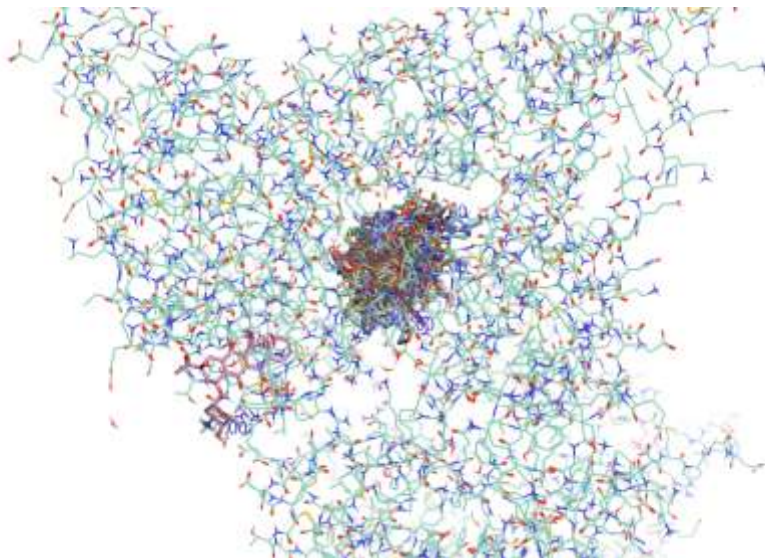
(PDB ID 4LB2)



Il legame dell'idrarubicina nel cristallizzato si concentra in due posizioni

Le dimensioni del sito attivo vengono impostate su 60 Angstrom

Viene scelta una griglia ampia(circa 2000 atomi "pesanti")che occupa circa 1/3 della proteina





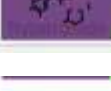
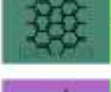



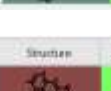







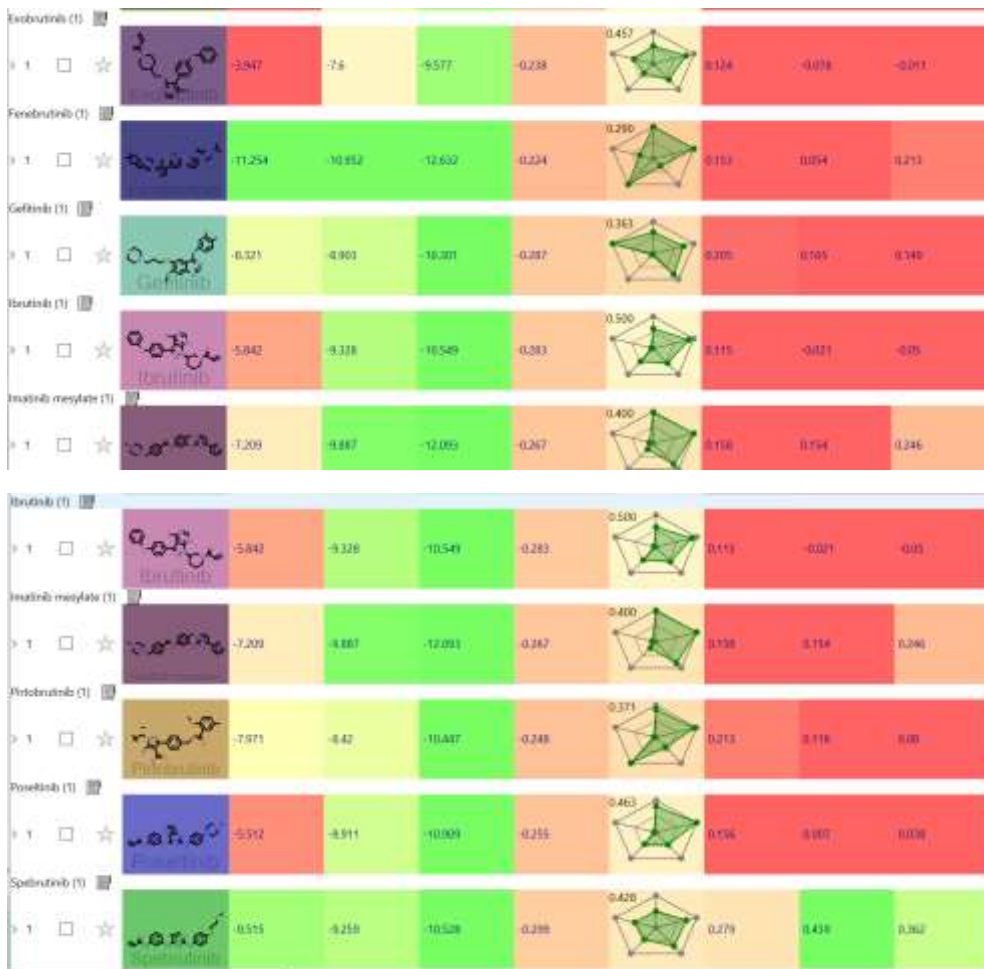
I 14 composti BTK e i 13 composti testati dell'iperico risultano avere un'alta affinità per un unico sito (tranne per una molecola di idrarubicin del cocristallizzato).

Risultato del docking tra inibitori BTK e composti iperico sull'albumina sierica umana:

L'ipericina se assunta dopo il farmaco iBKT avendo una maggior affinità (ΔG) che una migliore complementarità elettrostatica è probabile che

spiazza il farmaco dalla proteina causando un picco plasmatico e un rischio di intossicazione.

Ligands									
See	Structure	LF Rank Score	LF DG	LF VScore	LF LE	Radial Plot	EC	EC r	EC rho
> 1		-5.734	-10.382	-11.046	-0.26	0.205	0.292	0.061	0.176
> 1		-11.604	-11.387	-14.086	-0.285	0.230	0.303	0.374	0.335
> 1		-9.543	-8.131	-10.567	-0.203	0.248	0.174	0.103	0.071
> 1		-5.97	-11.382	-12.063	-0.201	0.205	0.289	0.142	0.129
> 1		-10.604	-10.204	-11.699	-0.308	0.274	0.233	0.374	0.359
> 1		-8.595	-12.587	-12.035	-0.321	0.206	0.386	0.412	0.449
> 1		-10.217	-10.548	-11.545	-0.32	0.274	0.216	0.172	0.325
> 1		-5.134	-6.594	-6.397	-0.588	0.801	0.491	0.503	0.39
> 1		-8.053	-8.239	-13.224	-0.272	0.243	0.228	0.236	0.24
> 1		-12.099	-12.846	-13.325	-0.306	0.139	0.177	0.121	0.064
> 1		-10.152	-12.338	-12.711	-0.322	0.205	0.324	0.289	0.268
> 1		-10.409	-8.376	-11.005	-0.293	0.308	0.264	0.186	0.249
> 1		-5.839	-3.347	-10.744	-0.267	0.404	0.191	0.246	0.105
> 1		-4.406	-4.598	-10.17	-0.3	0.675	0.111	0.045	-0.111
> 1		2.68	-4.11	-8.282	-0.297	0.572	0.193	0.04	0.029



Docking composti romice

-  Chrysophanol
-  citreorosein
-  emodin
-  nepodin
-  physcion
-  Pulmatin
-  resveratrol
-  rumexneposides
-  torachryson

Ligands

Structure	LF Rank Score	LF dG	LF VScore	LF LE	Radial Plot	EC	EC r
<p>Chrysochanol (1)</p>  <p>Chrysochanol</p>	-9.935	-8.119	-9.404	-0.427	1.000	0.419	0.553
<p>citreorosein (1)</p>  <p>citreorosein</p>	-10.511	-9.601	-10.959	-0.457	0.811	0.335	0.537
<p>emodin (1)</p>  <p>emodin</p>	-10.412	-9.061	-10.109	-0.453	0.926	0.374	0.549
<p>nepodin (2)</p>							

Docking composti rabarbaro ed edera

- emodin
- Emodin-8-glucoside
- glucorhein
- lindleyine
- Rhapontin
- rhein
- rutin Quercetin 3-rutinoside
- Zeaxanthin
- 2d ederacodide C
- 2D Structure alpha ederin
- beta carotene
- beta sitosterol
- caffeic acid
- campesterol
- chlorogenic acid
- cholesterol
- cis vaccenic acid
- emetin
- falcarinol
- falcarinone
- hederagenin
- hidroxicinnamic acid
- kaempferol
- oleanolic acid
- oleic acid
- palmitoleic acid
- panaxydol
- petroselinic acid
- quercetin
- rosmarinic acid
- scopolin
- stigmasterol
- Structure2D_helixoside
- vitamin c
- vitamin E


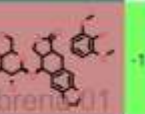







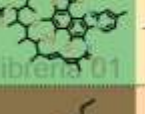
Ligands

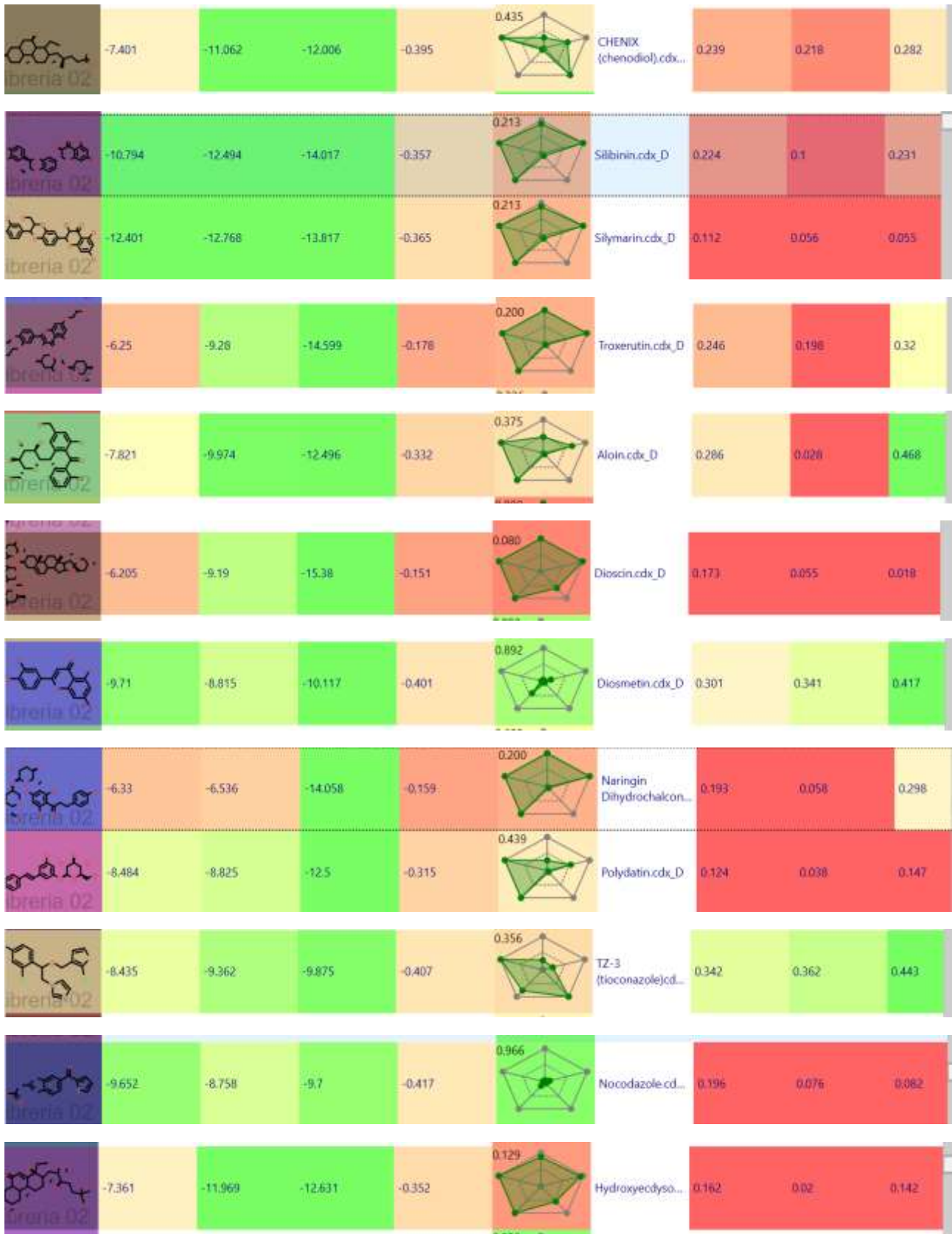
sdex	Structure	LF Rank Score	LF dG	LF VScore	LF LE	Radial Plot	EC	EC r
emodin (1)		-10.249	-8.986	-9.982	-0.449	0.926	0.368	0.563
Emodin-8-glucoside (1)		-8.974	-8.866	-11.615	-0.286	0.343	0.323	0.414
glucorhein (1)		-8.61	-8.718	-12.771	-0.272	0.313	0.158	0.115
lindleyine (1)								



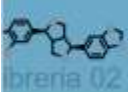
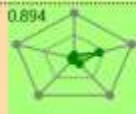





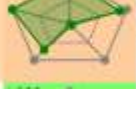


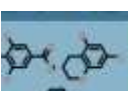









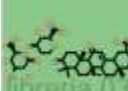
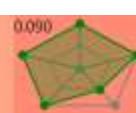


File Home Ligand Protein QSAR Activity Miner Python View Help											
Ligands											
Index	Structure	LF Rank Score	LF dG	LF VScore	LF LE	Radial Plot	EC	EC r	EC t	EC s	EC m
> 1	 Rhapontin	-7.799	-10.535	-13.809	-0.351		0.175	0.146	0.146	0.146	0.146
rhein (1)											
> 1	 rhein	-8.842	-7.932	-9.435	-0.378	0.813 	0.36	0.207	0.207	0.207	0.207
rutin Quercetin 3-rutinoside (1)											
> 1	 rutin	-8.505	-6.862	-14.069	-0.16	0.200 	0.236	0.333	0.333	0.333	0.333
Zeaxanthin (1)											
> 1	 Zeaxanthin	-3.277	-9.625	-11.419	-0.229	0.187 	0.198	0.019	0.019	0.019	0.019
rosmarinic acid (1)											
> 1	 rosmarinic acid	-7.69	-9.207	-11.004	-0.354	0.508 	0.002	-0.081	-0.081	-0.081	-0.081
scopolin (1)											
> 1	 scopolin	-6.276	-6.941	-10.071	-0.278	0.528 	0.162	0.112	0.112	0.112	0.112
stigmasterol (1)											
> 1	 stigmasterol	-6.629	-10.308	-10.776	-0.344	0.184 	0.201	0.011	0.011	0.011	0.011
vitamin E (1)											
> 1	 vitamin E	-6.236	-9.626	-10.269	-0.311	0.209 	0.311	0.114	0.114	0.114	0.114

Docking libreria composti (2632) (rif 2)

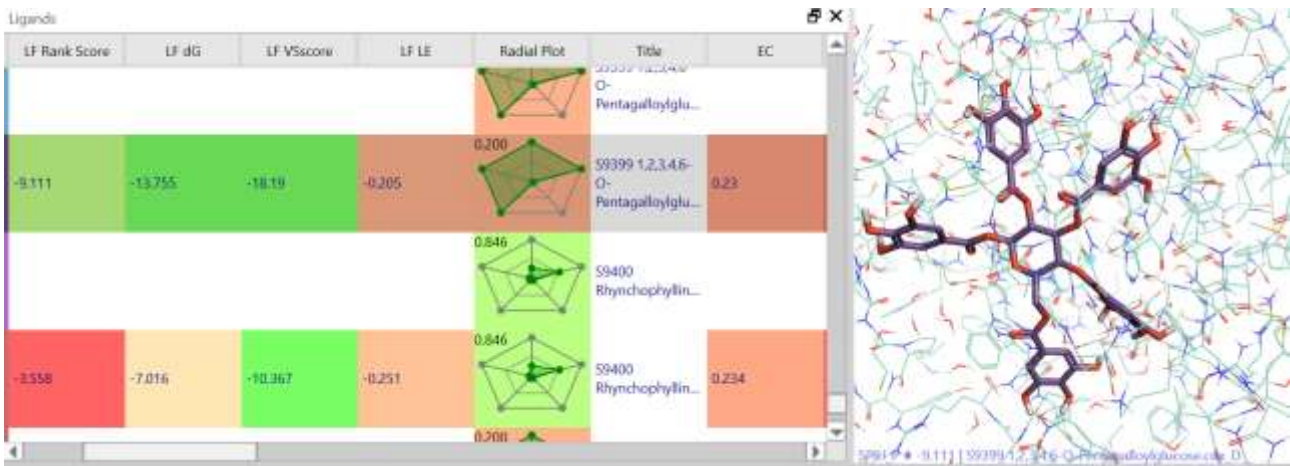
Di seguito i composti della libreria con punteggi analoghi o superiori ai farmaci di riferimento

Ligands									
Structure	LF Rank Score	LF dG	LF VScore	LF LE	Title	EC	EC r	EC rh	
	-7.682	-12.011	-14.265	-0.207	Docetaxel.cdx_D	0.171	0.048	0.163	
	-10.6	-10.75	-13.779	-0.256	Etoposide.cdx_D	0.098	0.02	0.087	
	-7.63	-9.6	-10.478	-0.291	Celestrol.cdx_D	0.31	0.135	0.278	
	-6.542	-9.185	-9.823	-0.328	Dexamethasone.cdx_D	0.286	0.368	0.375	
	-7.068	-9.89	-12.581	-0.235	Tigecycline.cdx_D	0.05	0.026	0.01	
	-6.522	-9.882	-11.069	-0.329	Calcitriol.cdx_D	0.223	0.032	0.103	
	-5.962	-11.91	-13.899	-0.14	NEORAL (cyclosporine).cdx_D	0.149	0.071	0.017	
	-8.924	-13.232	-13.63	-0.323	SPECTRACEF (cefditoren pivoxil).cdx_D	0.131	0.036	0.054	
	-7.079	-11.485	-12.897	-0.201	XIFAXAN (rifaximin).cdx_D	0.044	-0.1	-0.177	
	-6.673	-9.599	-10.247	-0.32	ZOCOR (simvastatin).cdx_D	0.139	0.011	0.052	

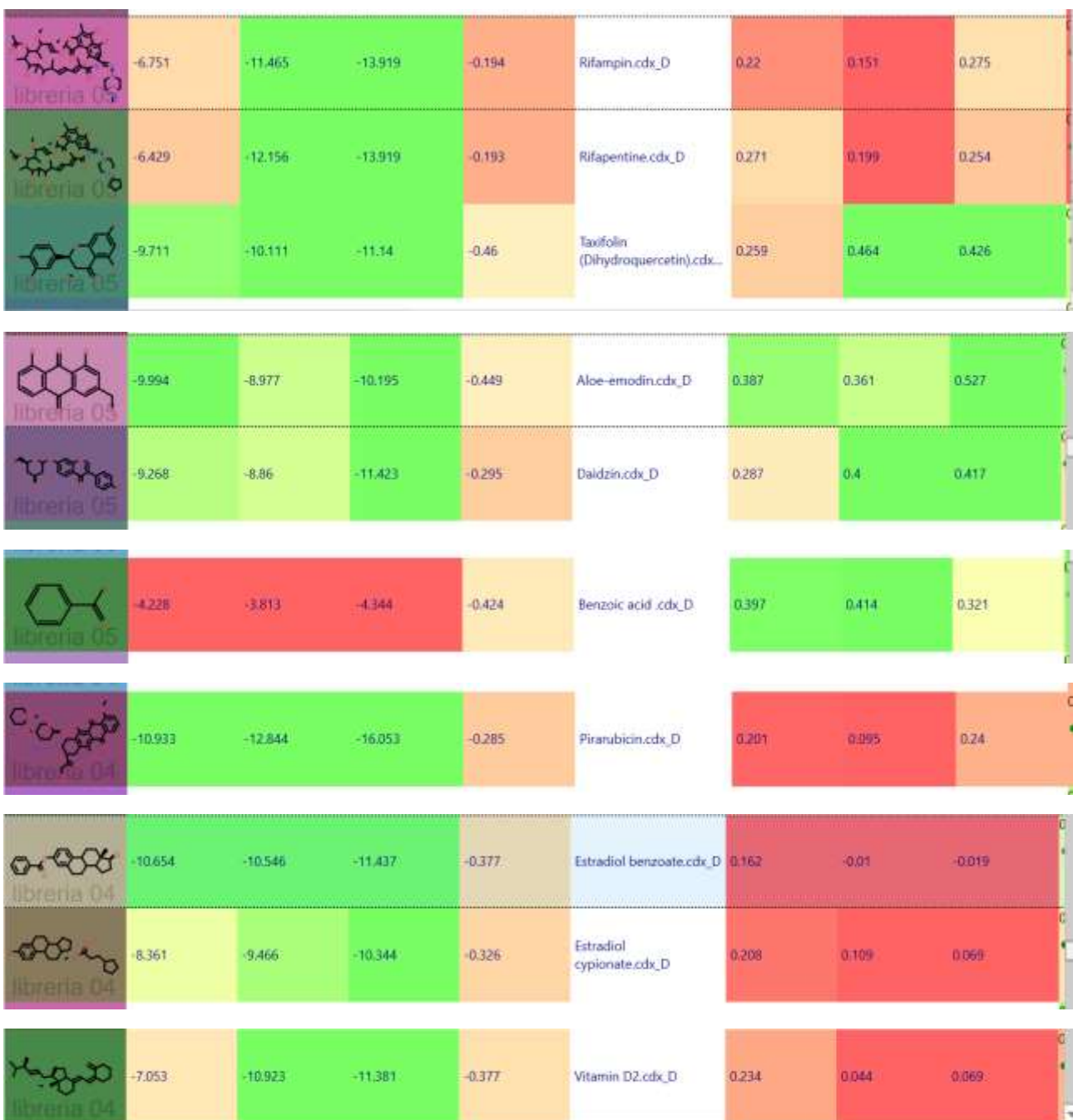


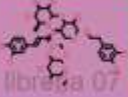
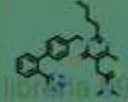


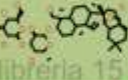

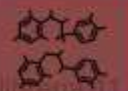
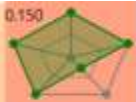

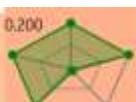
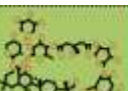
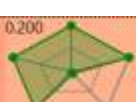
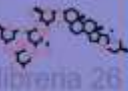

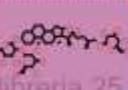

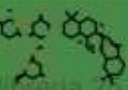
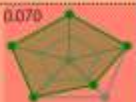
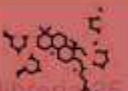

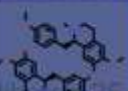



 libreria 02	-9.529	-8.967	-10.263	-0.408	 0.773	Quercetin.cdx_D	0.323	0.47	0.516
 libreria 02	-6.656	-9.074	-10.214	-0.349	 0.894	Sesamin.cdx_D	0.108	0.239	0.184
 libreria 02	-9.28	-8.694	-9.624	-0.435	 0.965	Naringenin.cdx_...	0.311	0.453	0.476
 libreria 02	-6.906	-11.192	-11.761	-0.339	 0.288	Tebipenem pivoxil.cdx_D	0.175	0.211	0.093
 libreria 02	-4.963	-10.943	-13.896	-0.177	 0.000	ivermectin.cdx_D	0.265	0.055	0.226
 libreria 02	-11.011	-11.499	-13.4	-0.348	 0.292	(-)-Epigallocatechin gallate.cdx_D	0.159	0.115	0.247
 libreria 02	-6.772	-9.975	-10.565	-0.285	 0.112	Asiatic acid.cdx_D	0.252	0.215	0.225
 libreria 03	-10.544	-9.175	-10.2	-0.459	 0.926	Emodin.cdx_D	0.377	0.476	0.506
 libreria 03	-6.913	-10.574	-11.067	-0.311	 0.314	Enoxolone.cdx_D	0.363	0.393	0.495
 libreria 03	-6.056	-9.343	-15.59	-0.161	 0.090	Glycyrrhizic acid.cdx_D	0.056	-0.004	-0.108
 libreria 03	-9.738	-9.242	-10.225	-0.42	 0.892	Hesperetin.cdx_D	0.208	0.333	0.31
 libreria 03	-9.046	-9.241	-15.44	-0.215	 0.200	Hesperidin.cdx_D	0.259	0.11	0.307
 libreria 03	-10.059	-9.531	-10.466	-0.454	 0.851	Luteolin.cdx_D	0.29	0.488	0.425

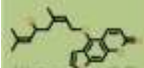
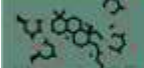
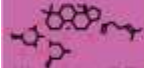
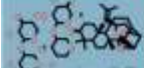
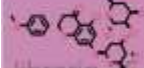


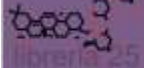



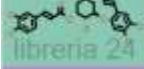

 libreria 03	-10.501	-10.412	-11.434	-0.453	 0.760	Myricitrin.cdx_D	0.3	0.369	0.453
 libreria 03	-9.53	-9.924	-13.296	-0.301	 0.274	Myricitrin.cdx_D	0.226	0.189	0.194
 libreria 03	-10.389	-10.664	-12.111	-0.464	 0.760	Dihydromyricet...	0.272	0.364	0.376
 libreria 03	-6.465	-12.251	-17.476	-0.223	 0.090	Astragaloside A.cdx_D	0.24	0.166	0.346
 libreria 03	-7.95	-10.133	-10.599	-0.349	 0.541	Cortisone acetate.cdx_D	0.087	0.065	0.03
 libreria 03	-5.792	-6.853	-7.793	-0.527	 0.900	L-Adrenaline.cdx_D	0.288	0.446	0.472
 libreria 05	-4.85	-4.613	-5.062	-0.577		54580 Hydroquinone.cdx_D	0.295	0.404	0.363
 libreria 05	-9.38	-7.45	-8.669	-0.414		Denthron.cdx_D	0.379	0.447	0.505
 libreria 05	-5.462	-5.387	-5.807	-0.449		Ethylparaben.cdx_D	0.396	0.521	0.473
 libreria 05	-11.009	-11.275	-11.98	-0.403		Flavopiridol hydrochloride.cdx_D	0.231	0.188	0.245
 libreria 05	-6.648	-12.755	-14.26	-0.156		Anidulafungin.cdx_D	0.187	0.012	0.134
 libreria 05	-6.874	-9.649	-14.423	-0.175		Digoxin.cdx_D	0.232	0.071	0.245
 libreria 05	-10.974	-8.887	-10.367	-0.355		Dicoumarol.cdx_D	0.184	0.169	0.045

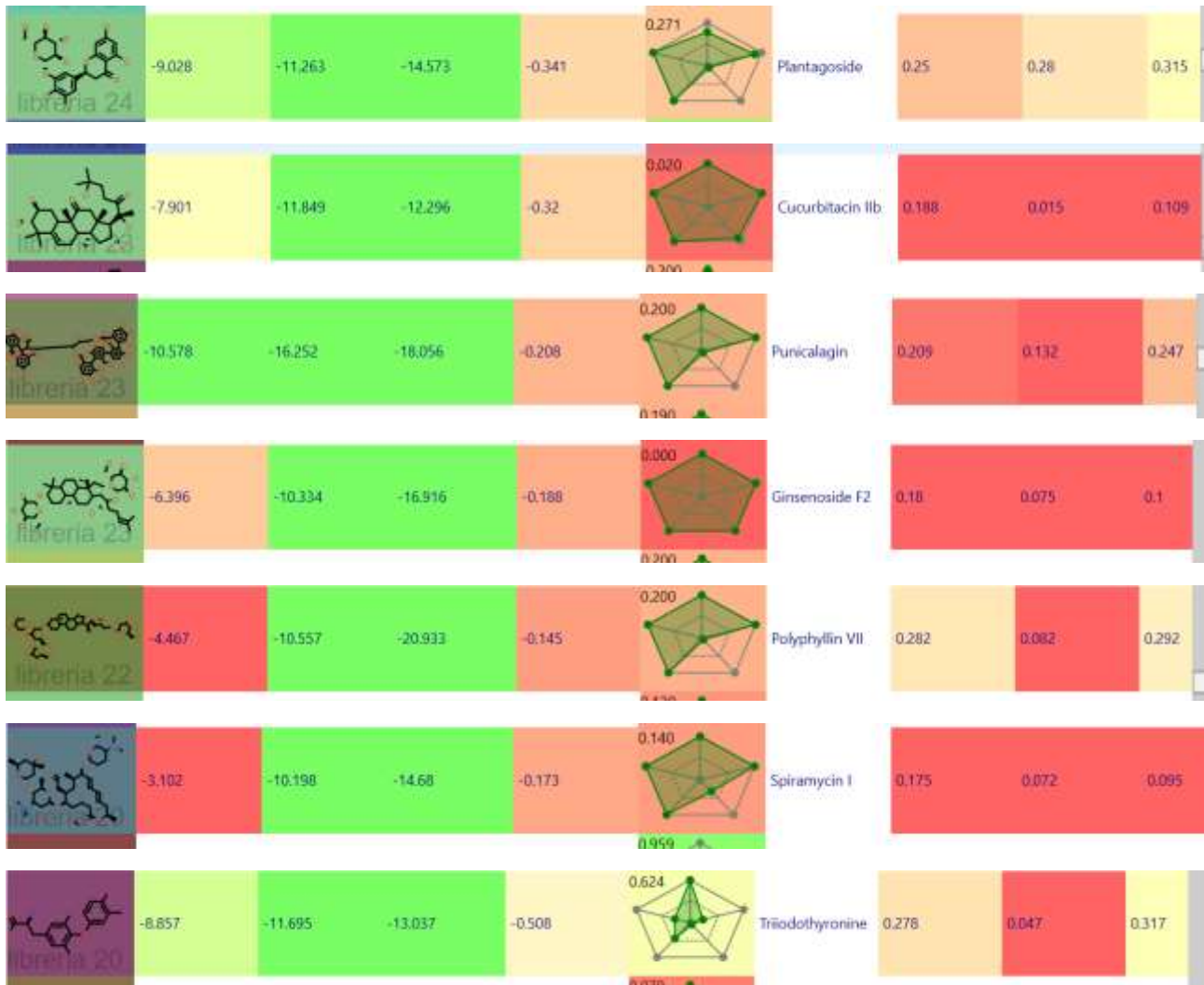


pentagalloylglucose



 libreria 07	-4.456	-8.231	-15.955	-0.15	53783 Echinacoside.cdx_D	0.194	0.085	0.148	
 libreria 29	-10.473	-10.823	-12.179	-0.301	54975 Fimasartan.cdx_D	0.152	0.05	0.106	
 libreria 15	-10.009	-12.573	-14.038	-0.314	0.200 	Sultamicillin	0.06	0.006	0.106
 libreria 15	-5.217	-10.528	-14.879	-0.191	0.030 	Saikosaponin A	0.11	-0.019	-0.06
 libreria 26	-11.896	-13.23	-14.796	-0.308	0.150 	Proanthocyanid...	0.224	0.17	0.254
 libreria 26	-9.142	-10.612	-14.082	-0.253	0.200 	Amarogentin	0.178	0.095	0.132
 libreria 25	-2.297	-13.637	-15.71	-0.147	0.200 	Tubeimoside II	0.219	0.043	0.187
 libreria 26	-3.415	-8.68	-15.172	-0.121	0.200 	Tomatine	0.196	0.025	0.054
 libreria 25	-3.435	-11.742	-16.504	-0.183	0.200 	Timosaponin BII	0.126	-0.041	-0.055
 libreria 25	-6.442	-10.366	-17.954	-0.159	0.070 	Saikosaponin C	0.292	0.264	0.324
 libreria 25	-4.864	-10.867	-20.842	-0.145	0.130 	Ginsenoside Rg	0.289	0.011	0.377
 libreria 25	-10.646	-11.512	-13.139	-0.256	0.169 	Isoliensinine	0.16	0.088	0.08
 libreria 25	-5.292	-10.074	-15.602	-0.16	0.000 	Raddeanin A	0.236	0.145	0.118

Structure	LF Rank Score	LF dG	LF VScore	LF LE	Radial Plot	Name	EC	EC r	EC
 libreria 25	-8.386	-9.493	-10.461	-0.365	0.614	Notopterol	0.308	0.232	0.319
 libreria 25	-4.185	-11.571	-19.555	-0.154	0.130	Ginsenoside Rb3	0.176	0.062	0.116
 libreria 25	-6.494	-10.443	-15.153	-0.193	0.000	Ginsenoside Rk1	0.211	0.028	0.022
 libreria 25	-2.368	-7.972	-15.084	-0.109	0.140	Jujuboside B	0.176	0.079	0.107
 libreria 25	-7.419	-9.904	-14.063	-0.236	0.200	Poncirin	0.187	0.07	0.15
 libreria 25	-3.475	-13.181	-23.164	-0.153	0.200	Macranthoidin A	0.142	0.038	0.042
 libreria 25	-4.708	-10.093	-13.833	-0.18	0.020	Tenacissoside H	0.219	0.079	0.243
 libreria 25	-5.331	-11.611	-17.699	-0.176	0.110	Buddlejasonin IVb	0.219	0.01	0.183
 libreria 25	-5.192	-13.582	-14.76	-0.295	0.001	Solanesol (Nonaisoprenol)	0.246	0.075	0.113
 libreria 25	-9.697	-11.552	-12.788	-0.269	0.111	Irinotecan	0.275	0.084	0.282
 libreria 24	-9.113	-11.297	-12.924	-0.297	0.030	Gossypol	0.257	0.09	0.278
 libreria 24	-7.743	-12.255	-13.374	-0.331	0.200	Cynarin	0.177	0.009	0.115
 libreria 24	-10.161	-12.562	-15.203	-0.237	0.170	9'-Methyl salvianolate B	0.196	0.147	0.215



Pubchem <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Milk-thistle>

Il cardo mariano è una sostanza derivata da uno qualsiasi dei numerosi arbusti e sottoarbusti spinosi del Vecchio Mondo, inclusa la pianta *Silybum marianum*. Il componente chimico attivo del cardo mariano è la silimarina, che è una combinazione di flavonoidi come la silibinina, la deidrosilibinina, la silicristina e la silidianina. Questi composti sono antiossidanti e possono alterare la struttura della membrana della cellula epatica, bloccando così l'assorbimento delle tossine; possono anche stimolare la produzione di nuove cellule epatiche. Inoltre, il cardo mariano può aumentare i livelli cellulari di adenosina trifosfato (ATP), mostrando una citoprotezione dei miociti cardiaci dose-dipendente contro la doxorubicina. È stato dimostrato che il componente silibinina del cardo mariano inibisce la segnalazione mitogena e di sopravvivenza cellulare mediata dal recettore del fattore di crescita, inibendo così la crescita del tumore.

Compound	Star	Value 1	Value 2	Value 3	Value 4	Value 5	Value 6	Value 7	Value 8
silibinin (1)	★	-10.123	-11.384	-11.766	-0.325	0.213	0.156	0.061	0.12
Silymarin (1)	★	-10.316	-9.971	-11.059	-0.285	0.213	0.194	0.187	0.25
silicristin (1)	★	-10.952	-12.488	-12.763	-0.357	0.203	0.19	0.083	0.28

Riferimenti

- 1 Inhibition of Bruton's tyrosine kinase activity attenuates trauma-induced multiple organ dysfunction in rats**
Nikita M Patel, Filipe RMB Oliveira, Hanna Pillmann Ramos, Eleonora Aimaretti, Gustavo Ferreira Alves, Sina M Coldewey, Massimo Collino
- 2 <http://www.selleckchem.com/products/Cinchonidine.html>**
- 3 Tyrosine kinase – Role and significance in Cancer**
Manash K. Paul and Anup K. Mukhopadhyay
- 4 https://it.wikipedia.org/wiki/Tirosina_chinasi_di_Burton**
(errore ortografia "Bruton")
- 5 Bruton's tyrosine kinase as a molecular target in treatment of leukemias and lymphomas as well as inflammatory disorders and autoimmunity**
Fatih M Uckun
- 6 Pharmacognosie Phytochimie Plant medicinales**
Jean Brunetton (Lavoisier)
- 7. Ability of Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors to Sequester Y551 and Prevent Phosphorylation Determines Potency for Inhibition of Fc Receptor but not B-Cell Receptor Signaling**
Andrew T. Bender, Anna Gardberg, Albertina Pereira, Theresa Johnson, Yin Wu, Roland Grenningloh, Jared Head, Federica Morandi, Philipp Haselmayer, and Lesley Liu-Bujalski

Molecular Pharmacology March 2017, 91 (3) 208-219; DOI:

<https://doi.org/10.1124/mol.116.107037>

8. 5P9J

BTK1 COCRYSTALLIZED WITH IBRUTINIB

PDB DOI: 10.2210/pdb5P9J/pdb

<https://www.rcsb.org/structure/5P9J>

Contatti:

alessandrocareglio@gmail.com

alessandrocareglio@edu.unito.it

**Il Progetto di studio è autofinanziato,
si ringrazia Cresset per la licenza accademica di Flare**

TABELLE:

TABELLA 1: Inibitori BTK

-
-  Acalabrutinib
 -  Elsubrutinib
 -  Erlotinib
 -  Evobrutinib
 -  Fenebrutinib
 -  Gefitinib
 -  Ibrutinib
 -  Imatinib mesylate
 -  Pirtobrutinib
 -  Poseltinib
 -  Spebrutinib
 -  Structure2D Btk inhibitor
 -  Tirabrutinib
 -  Zanubrutinib