
IDENTIFICAÇÃO DE POTENCIAIS AGENTES TERAPÊUTICOS ESPECÍFICOS CONTRA TUMORES POR ANÁLISES DE DOCAGEM MOLECULAR: UMA REVISÃO

IDENTIFICATION OF POTENTIAL TUMOR-SPECIFIC THERAPEUTIC AGENTS BY MOLECULAR DOCKING ANALYSES: A REVIEW

VERIDIANA GUENIFER BORGES¹; JANE EYRE GABRIEL²

1 - Graduada no Curso de Bacharelado em Biotecnologia, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal de São Carlos UFSCar, Campus São Carlos, São Carlos, SP, Brasil.

2 - Docente do Curso de Licenciatura em Ciências Biológicas, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal de São Carlos UFSCar, Campus de São Carlos, São Carlos, SP, Brasil.

RESUMO:

O desenvolvimento de um novo medicamento é lento e dispendioso, e mesmo assim, a taxa de sucesso dos ensaios clínicos é normalmente muito baixa. Por meio da técnica de docagem molecular, milhares de estruturas moleculares, com efeitos positivos sobre inúmeras patologias, vêm sendo avaliadas, de forma eficiente. Assim, o presente estudo objetivou a realização de um levantamento bibliográfico de artigos científicos preferencialmente em idioma inglês, publicados em julho de 2023, que tratavam especificamente da temática proposta, utilizando informações contidas no banco de dados Pubmed/MEDLINE. Apenas 2 (dois) dos 51 artigos revisados atenderam a todos os critérios de inclusão estabelecidos, os quais confirmaram a eficácia da técnica de docagem molecular na predição de interações moleculares com potencial emprego em terapias antitumorais, confirmada posteriormente pela validação experimental *in vitro* ou *in vivo*. Apesar das limitações de várias metodologias de docagem molecular, tal ferramenta continua sendo extremamente aplicável nos estudos visando a descoberta de novos princípios bioativos a serem empregados como potenciais fármacos contra inúmeras patologias.

Palavras-chave: Predição de interações moleculares, terapias antitumorais, ferramentas computacionais na farmacologia.

ABSTRACT:

Developing a new medicine is slow and expensive, and yet the success rate of clinical trials is usually very low. Using the molecular docking technique, thousands of molecular structures, with positive effects on numerous pathologies, have been efficiently evaluated. Thus, the present study aimed to carry out a bibliographical survey of scientific articles, preferably in English, published in July 2023, which specifically dealt with the proposed theme, using information contained in the Pubmed/MEDLINE database. Only 2 (two) of the 51 articles reviewed met all established inclusion criteria, which confirmed the effectiveness of the molecular docking technique in predicting molecular interactions with potential use in antitumor therapies, later confirmed by experimental validation *in vitro* or *in vivo*. Despite the limitations of various molecular docking methodologies, this tool continues to be extremely applicable in studies aimed at discovering new bioactive principles to be used as potential drugs against numerous pathologies.

Keywords: Prediction of molecular interactions, antitumor therapies, computational tools in pharmacology.

1. INTRODUÇÃO

O processo de descoberta de novos fármacos é demasiado moroso e dispendioso, envolvendo desde a descoberta da ligação entre alvo molecular e determinada doença, bem como ensaios clínicos, marcados por reduzida taxa de sucesso. Além disso, não é possível identificar detalhes atômicos das interações entre alvo e ligante através de ensaios bioquímicos tradicionais. Portanto, para auxiliar a triagem biológica, abordagens computacionais de docagem molecular são empregadas para priorizar a predição de afinidade ligante-molécula alvo (SANTOS, 2021).

A docagem molecular investiga como possíveis moléculas bioativas interagem com um determinado alvo molecular a fim de estabelecer qual, ou quais, delas apresentam melhor acomodação ao sítio ativo do alvo, sendo tais resultados gerados em termos da energia de ligação necessária para que a provável molécula bioativa se ligue ao sítio ativo do alvo molecular selecionado (BARROS, 2015, PAGGI et al., 2024). Ainda, segundo Barros (2015) e Paggi et al. (2024), a molécula que apresentar menor quantidade de energia necessária para se ligar ao sítio ativo, será aquela que, teoricamente, apresentará melhor resultado de atividade biológica. Desse modo, a ferramenta de docagem molecular permite que diversas estruturas intramoleculares de possíveis compostos bioativos sejam testadas a fim de obter um reconhecimento virtual, na qual aquelas que se apresentarem como mais promissoras passam para as etapas de síntese e avaliação de suas atividades biológicas, acelerando a fase inicial do desenvolvimento de um novo fármaco e evitando o trabalho desnecessário de síntese e avaliação biológica de estruturas não promissoras (BARROS, 2015, PAGGI et al., 2024). Sob este aspecto, é fundamental destacar que tais etapas preditivas maximizam a probabilidade de identificar potenciais alvos terapêuticos contra diferentes patologias, minimizando custos na busca por tais princípios bioativos pela indústria farmacêutica.

Especialmente, a seleção por tratamentos antitumorais mais eficazes vem sendo amplamente almejada e inúmeras equipes de pesquisas têm dispendendo esforços em busca de novas terapias anticâncer e do entendimento dos mecanismos de ação dessas terapias na erradicação da doença. Frente a este cenário, a docagem molecular caracteriza-se como metodologia bastante promissora para definir o desenho de medicamentos pela triagem prévia de moléculas em bancos de dados e seus potenciais receptores, buscando moléculas-alvo para um receptor ou mesmo identificando potenciais receptores para uma molécula-alvo de interesse (FAN et al., 2019). A metodologia de

docagem molecular investiga como moléculas pequenas se comportam ao se ligarem a uma proteína-alvo de interesse, permitindo o cálculo da afinidade de uma interação por meio de um algoritmo de pontuação que avalia as energias eletrostáticas e as de Van der Waals, promovendo a identificação e classificação dos encaixes de energia mínima (PAGADALA et al., 2017).

Sendo assim, o presente estudo de revisão narrativa de literatura compreendeu a busca e a seleção de artigos científicos, em um determinado período de tempo, pela compilação de dados bibliográficos, enfatizando a eficácia da técnica de docagem molecular pela predição prévia das interações moleculares entre distintas moléculas-alvos e potenciais agentes terapêuticos antitumorais, seguida por posterior validação positiva destas interações preditivas por meio de procedimentos experimentais *in vitro* e/ou *in vivo*.

2. MATERIAL E MÉTODOS

A metodologia empregada neste estudo compreendeu a condução de uma revisão narrativa de literatura temporal, com o foco na busca e seleção de artigos científicos publicados no período de um mês. A pesquisa e seleção destas referências foram executadas no mês de junho de 2024, a partir do banco de informação bibliográfica PubMed (MedLine), empregando os seguintes descritores em idioma inglês: “molecular docking” (docagem molecular), “screening *in vitro* and *in vivo*” (triagem *in vitro* e *in vivo*) e “antitumoral agentes” (agentes antitumorais). Os critérios preestabelecidos para inclusão dos artigos selecionados foram definidos de acordo com: (a) estudos que adotaram como metodologia a execução da docagem molecular, seguida necessariamente pela realização de análises *in vitro* e/ou *in vivo*; (b) artigos científicos na área de interesse publicados no período de publicação compreendido no intervalo de tempo de 01 de junho a 01 de julho de 2023; (c) os artigos selecionados independentemente dos resultados relatados serem positivos ou negativos; e (d) seleção de agentes terapêuticos potencialmente associados ao tratamento de tumores de diferentes naturezas.

Inicialmente, procedeu-se a realização de uma busca e seleção de artigos científicos a partir dos descritores acima elencados, obtendo-se, nesta etapa procedimental, 51 artigos publicados que abordassem os tópicos pertinentes à questão central desta revisão no período estipulado. Posteriormente, todas estes estudos publicados foram submetidos à leitura de seus conteúdos na íntegra, objetivando a triagem dos estudos que apenas atendessem todos os quatro critérios de inclusão descritos acima. Durante esta

etapa procedimental, foram eliminados todos os artigos científicos que empregaram as análises de docagem molecular, em uma fase posterior aos ensaios experimentais *in vitro* e/ou *in vivo*, cujo objetivo principal fosse empregar tal metodologia apenas como uma ferramenta complementar, para estimar quais átomos estavam envolvidos nas interações favoráveis entre determinados fármacos e suas moléculas-alvo experimental em resposta a determinado distúrbio fisiopatológico.

A discussão crítica produzida nesta revisão narrativa de literatura baseou-se na descrição dos resultados obtidos em cada um estudos descritos nos artigos científicos selecionados, cujo objetivo fosse enfatizar a eficácia da predição prévia das interações moleculares entre distintas moléculas-alvos e potenciais agentes terapêuticos antitumorais por docagem molecular, e que, posteriormente, foi validada por procedimentos experimentais *in vitro* e/ou *in vivo*.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos 51 artigos científicos levantados na busca, 49 estudos foram eliminados por não cumprirem todos os critérios de inclusão previamente definidos. Contudo, dois (02) artigos científicos definiram em sua metodologia a condução de simulações por análises prévias de docagem molecular, seguida pela validação destas predições a partir de estudos experimentais *in vitro* e/ou *in vivo*. Sendo assim, tais artigos foram selecionados por correlacionar interação positiva entre molécula-alvo e receptor predita por docagem molecular, e posterior confirmação desta interação a partir de estudos experimentais *in vitro* e/ou *in vivo* visando a identificação de agentes terapêuticos potencialmente alternativos ao tratamento de tumores de diferentes naturezas.

Baseado no levantamento bibliográfico obtido na presente revisão narrativa de literatura, Li et al. (2023) investigaram os efeitos moleculares de 31 compostos extraídos de extrato do inseto *Blaps rynchopetera* Fairmaire sobre o tratamento do câncer de pulmão de células específicas NSCLC, empregando análises de docagem molecular, seguida por experimentos *in vivo* e *in vitro*. Inicialmente, 31 componentes ativos provenientes de extratos de *B. rynchopetera* foram selecionados a partir da plataforma PharmMapper, e os alvos associados ao tratamento do câncer de pulmão NSCLC foram obtidos em diferentes bancos de dados, tais como: DrugBank, GeneCards, OMIM, TTD e PharmGKB. Após a identificação de moléculas alvos chaves, os programas computacionais AutoDock e PyMOL foram empregados nas análise de docagem molecular entre os alvos-chave e os

componentes ativos, predizendo parâmetros avaliativos favoráveis a uma alta interação entre eles. Em seguida, foram conduzidos experimentos *in vitro* em meio de cultura contendo células de adenocarcinoma pulmonar A549, de acordo com os seguintes tratamentos: 10% do extrato de *B. rynchopetera* diluído em soro; 2 µg/mL do medicamento antineoplásico cisplatina; e a combinação de ambos os tratamentos (10% do extrato de *B. rynchopetera* diluído em soro e 2 µg/mL cisplatina). Tais tratamentos testados foram empregados para avaliar a inibição do crescimento celular e redução de massa tumoral ao longo do tempo. Os resultados deste estudo indicaram a inibição significativa da proliferação, migração e invasão celular no tratamento combinando extratos de *B. rynchopetera* e cisplatina nos testes *in vitro*. Além disso, a administração da combinação de ambos *B. rynchopetera* e cisplatina apresentou eficácia na supressão do desenvolvimento tumoral em camundongos C57BL/6 infectados com células Lewis nas análises *in vivo*.

Ainda, Xin et al. (2023) desenvolveram um modelo de docagem da interação entre as moléculas-alvo PRADX (RNA não-codificante de cadeia longa) - EZH2 (proteína potenciadora de Zeste homóloga 2), importantes biomarcadores característicos no desenvolvimento de tumores. Nas análises de docagem molecular, o sítio de ligação PRADX – EZH2 foi definido como o centro da grade, e o módulo de fluxo de trabalho de triagem virtual foi implementado para uma triagem virtual de alto rendimento definida nos parâmetros de docagem. A partir dos programas AutoDock e PyMOL, tais análises preditivas identificaram um potencial inibidor de pequenas moléculas, denominado EPIC-0307, cuja ação promoveu aumentos na expressão de genes supressores de tumores, exercendo assim efeitos antitumorais em células cancerígenas de glioblastoma. Ainda, a molécula-alvo EPIC-0307 aumentou a eficácia quimioterápica do fármaco temozolomida, rotineiramente empregado no tratamento contra cânceres, diminuindo epigeneticamente a expressão de genes associados ao reparo do DNA e à expressão de O-6-metilguanina-DNA metiltransferase em células de glioblastoma.

Os resultados apresentados nos artigos selecionados, que atenderam todos os critérios predefinidos, reforçam a alta eficácia da predição das interações moleculares entre distintas moléculas-alvos e potenciais agentes terapêuticos antitumorais, seguida por validação nos procedimentos experimentais *in vitro* e/ou *in vivo*. Tendo em vista que todas as interações previamente ditas favoráveis nas análises de docagem molecular, resultaram em efeitos positivos com redução expressiva na proliferação de células cancerígenas nos ensaios experimentais *in vitro* e/ou *in vivo*.

Segundo Santos (2021), a docagem molecular é um dos métodos mais populares da modelagem molecular, cujo objetivo é buscar o encaixe perfeito entre duas moléculas, simulando assim o processo de reconhecimento molecular. Com isso, pode-se dizer que o conceito da docagem molecular é prever a orientação preferencial e as interações formadas entre uma molécula em relação a outra, descrevendo de forma computacional o possível complexo alvo-ligante que acontece no ambiente biológico (SANTOS, 2021).

Ainda, de acordo com Sahu et al. (2024), existem diferentes tipos de docagem molecular já bem caracterizadas, e independentemente da classificação rígida ou flexível, essas metodologias apresentam certas limitações. Sob este contexto, a ancoragem rígida negligencia a flexibilidade das estruturas, podendo causar previsões incorretas entre as interações químicas, enquanto a modelagem precisa da docagem flexível ainda representa um desafio, principalmente em grandes sistemas biomoleculares (SAHU et al., 2024). Recentemente, novos programas computacionais de docagem vêm sendo desenvolvidos, incluindo métodos quânticos-químicos, modelos de solventes implícitos e novos algoritmos de otimização global considerando a flexibilidade dos ligantes e a mobilidade dos átomos da proteína, visando aumentar a precisão dos cálculos de energia molecular sem depender de parâmetros de ajuste (AZAD, 2023). Sabidamente, a docagem molecular associada à simulação de dinâmica molecular tem permitido abordagens híbridas mais eficazes para investigar interações moleculares, em nível atômico, particularmente entre medicamentos e proteínas, DNA ou outras biomoléculas.

O aprimoramento das ferramentas computacionais de docagem molecular confere maior precisão e acurácia nas análises preditivas entre moléculas-alvo visando estimar possíveis interações químicas entre ligantes, e tais análises preditivas desempenham um papel crucial no delineamento de novos medicamentos a serem empregados nas terapias antitumorais, conforme demonstrado na presente revisão de literatura. Desta forma, tal procedimento metodológico pode ser empregado com eficácia para identificar novas estratégias terapêuticas, garantindo uma melhor compreensão dos mecanismos de sobrevivência celular associando moléculas-chaves candidatas à terapia anticâncer, e contribuindo, de forma impactante, para o desenvolvimento e surgimento de tratamentos mais eficazes e eficientes, bem como ao aperfeiçoamento das terapias anticâncer já existentes.

4. Conclusão

Os resultados compilados a partir da presente revisão narrativa de literatura bibliográfica demonstram que a técnica de docagem molecular pode representar uma ferramenta alternativa para validar e consolidar o potencial de agentes terapêuticos no tratamento contra tumores de diferentes naturezas, especialmente quando realizada previamente para direcionar ensaios experimentais, que frequentemente exigem tempo demasiado e altos custos nestes procedimentos experimentais.

5. REFERÊNCIAS

AZAD, I. **Molecular docking in the study of ligand-protein recognition: an overview**. Molecular Docking-Recent Advances, e-book, 2023.

BARROS, M. E. S. B. **Estudos de Docking Molecular, Síntese e Atividade Biológica de Análogos da (-)-Massoialactona e da Combretastatina**. Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal de Pernambuco – UFPE, 2015.

FAN, J.; FU, A.; ZHANG, L. 2019. Progress in molecular docking. **Quantitative Biology**, v. 7, p. 83-89.

LI, X.Y.; MA, K.; YAN, J.N.; *et al.* 2023. Blaps rynchopetera affects proliferation, migration, and invasion of non-small cell lung cancer: a study based on network pharmacology and *in vivo* and *in vitro* experiments. **China Journal of Chinese Materia Medica**, v. 48, n. 13, p. 3576-3588.

NYAMBO, K.; ADU-AMANKWAAH, F.; TAPFUMA, K.I.; *et al.* 2023. *In-silico* and *in-vitro* assessments of some fabaceae, rhamnaceae, apocynaceae, and anacardiaceae species against Mycobacterium tuberculosis H37Rv and triple-negative breast cancer cells. **BMC Complement Med Therapy**, v. 23, n. 1, p. 219.

PAGADALA, N.S.; SYED, K.; TUSZYNSKI, J. 2017. Software for molecular docking: a review. **Biophysical reviews**, v. 9, p. 91-102.

SAHU, M.K.; NAYAK, A.K., HAILEMESKEL, B.; *et al.* 2024. Exploring Recent Updates on Molecular Docking: Types, Method, Application, Limitation & Future Prospects. **International Journal of Pharmaceutical Research and Allied Sciences**, v. 13, n. 2-2024, p. 24-40.

SANTOS, L. 2021. Docagem molecular: em busca do encaixe perfeito e acessível. **BIOINFO–Revista Brasileira de Bioinformática**, v. 1.

SONG, J.; LIU, S.; REN, Y.; *et al.* 2023. Organotin benzohydroxamate derivatives (OTBH) target colchicine-binding site exerting potent antitumor activity both *in vitro* and *vivo* revealed by quantitative proteomic analysis. **European Journal of Pharmacology Science**, v. 187, p. 106488.

WU, H.; ZHANG, L.; CHEN, B.; *et al.* 2023. B13, a well-tolerated inhibitor of hedgehog pathway, exhibited potent anti-tumor effects against colorectal carcinoma *in vitro* and *in vivo*. **Bioorganic Chemistry**, v. 135, p. 106488.

XIN, L.; TAN, Y.; ZHU, Y.; *et al.* 2023. EPIC-0307-mediated selective disruption of PRADX-EZH2 interaction and enhancement of temozolomide sensitivity to glioblastoma via inhibiting DNA repair and MGMT. **Neuro-Oncology**, v. 25, n. 11, p. 1976-1988.

YIN, Z.; LV, Y.; DENG, L.; *et al.* 2023. Targeting ABCB6 with nitidine chloride inhibits PI3K/AKT signaling pathway to promote ferroptosis in multiple myeloma. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 203, p. 86-101.

***Autor(a) para correspondência:**

Jane Eyre Gabriel

Email: jeangabriel@ufscar.br

Universidade Federal de São Carlos UFSCar

RECEBIDO: 21/09/2024 ACEITE: 18/11/2024