

DOCKING MOLECULAR NA PESQUISA CONTRA O CÂNCER DE MAMA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Júlia Vaz Schultz¹; Mirkos Ortiz Martins²; Solange Binotto Fagan²

RESUMO

O câncer de mama é definido como um conjunto de doenças devido a sua alta diversidade biológica, apresentando diferentes subtipos moleculares, que ditam tanto o prognóstico como as melhores terapias para a paciente. As pesquisas de desenvolvimento de tratamentos alternativos contra o câncer de mama tem a simulação computacional de docking molecular como um aliado na triagem virtual de compostos. Neste contexto, o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão de literatura, apontando biomarcadores de interesse no desenvolvimento de novas terapias, assim como alguns resultados encontrados pela simulação. A revisão demonstrou a importância e o sucesso do docking molecular nas pesquisas contra o câncer de mama, garantindo redução de tempo e custo de pesquisas experimentais, e permitindo a plena identificação de interação com diferentes proteínas de interesse.

Palavras-chave: Câncer de mama; *In silico*; Tratamento; Triagem virtual

ABSTRACT

Breast cancer is defined as a group of diseases due to its high biological diversity, presenting different molecular subtypes that indicate both prognosis and the best therapies for the patient. Research into the development of alternative treatments for breast cancer has computational molecular docking simulation as an ally in the virtual screening of compounds. In this context, the aim of this study was to conduct a literature review, highlighting biomarkers of interest in the development of new therapies, as well as some results found through molecular docking simulation. The review demonstrated the importance and the success of molecular docking in breast cancer research, ensuring a reduction in the time and cost of experimental research and enabling the full identification of interactions with different proteins of interest.

Keywords: Breast cancer; In silico; Treatment; Virtual Screening

Eixo Temático: Tecnologia, Inovação e Desenvolvimento Sustentável.

1. INTRODUÇÃO

O câncer de mama feminina (CM) é o mais incidente no mundo. Apenas para o Brasil, são estimados novos 74 mil casos da doença entre os anos de 2023 a 2025,

¹ Autor/Apresentador – Programa de Pós-Graduação em Nanociências – Universidade Franciscana – julia.schultz@ufb.edu.br.

² Demais autores – Universidade Franciscana – mirkos@gmail.com; solange.fagan@gmail.com

de acordo com o Instituto Nacional de Câncer (2022). Em comparação aos demais órgãos, o CM é equivalente a 10,5% dos casos totais de câncer, sendo apontado como o segundo tipo de câncer mais incidente, seguido do câncer de pele. É usualmente denominada um grupo de doenças, devido a alta variabilidade biológica em subtipos moleculares, os quais são indicadores dos métodos de tratamento adequados para cada subtipo, bem como do prognóstico da paciente (KASHYAP *et al.*, 2022).

As pesquisas em métodos de tratamento cada vez mais eficazes e com menos efeitos colaterais avançam pelo desenvolvimento de terapias específicas de inibição de biomarcadores específicos do CM. Medicamentos como o Lapatinibe e Trastuzumabe foram desenvolvidos especialmente para terapia do subtipo molecular HER2 (*Human Epithelial Receptor factor 2*), sendo possível direcionar as terapias para as células cancerosas (KAMEL; AL-AMODI; ABDELMONEIM, 2017).

Neste sentido, experimentos que ocorrem por meio de simulação computacional (*in silico*), ganham destaque. Sendo possível simular as interações desejadas na ação das terapias, trazendo refinamento das pesquisas, enquanto reduzem o tempo de pesquisas experimentais e auxiliam na descoberta de compostos de interesse. Uma das metodologias *in silico* mais encontradas em pesquisas é o *docking* molecular (DM), onde é possível identificar mecanismos de interação entre proteínas e pequenas moléculas (SUBRAMANI *et al.*, 2022).

O *docking* molecular utiliza funções de *score* para identificar posições e locais de interação de ligantes em relação à proteína alvo, devolvendo valores em afinidade de ligação, bem como indicadores de validação da simulação e dos resíduos de aminoácidos envolvidos na interação (GUEDES; DE MAGALHÃES; DARDENNE, 2014). A importância do *docking* molecular foi destacada durante a pandemia de COVID-19, pois foi amplamente utilizada na busca entre fármacos já existentes com efeito potencial contra o novo coronavírus (HOSSEINI *et al.*, 2021). Tendo em vista a relevância das pesquisas em *docking* molecular no desenvolvimento de tratamentos eficientes, o presente trabalho teve como objetivo realizar uma revisão de literatura das pesquisas envolvendo *docking* molecular no desenvolvimento de propostas alternativas na terapia contra o câncer de mama.

2. METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão de literatura sobre as pesquisas em tratamentos do câncer de mama utilizando a metodologia *in silico* de *docking* molecular, realizada a partir de busca de artigos de pesquisa, por meio da busca dos descritores “*molecular docking*” e “*against breast cancer*”. As plataformas de busca de artigos escolhidas foram as bases de dados eletrônicas foram o *Science Direct* e *PubMed*.

Os critérios de inclusão utilizados para busca de artigos para essa revisão de literatura foram: artigos publicados nos últimos cinco anos, referente aos anos de 2019 a 2023, escritos na língua inglesa e disponíveis na íntegra na plataforma. Apenas os artigos apresentando o descritor “*molecular docking*” no título de publicação foram escolhidos. Os artigos que não contemplavam os critérios foram excluídos da pesquisa. A pesquisa retornou 1.543 artigos no total, dos quais 10 atenderam os critérios de inclusão e foram escolhidos para essa revisão de literatura.

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Na luta contra o câncer, o *docking* molecular é amplamente aplicado na tentativa de facilitar o desenvolvimento (ACHARYA *et al.*, 2019) e remodelamento de fármacos eficientes, com redução de efeitos colaterais para os pacientes (SUBRAMANI *et al.*, 2022). O DM permite a rápida, facilitada, e confiável triagem de compostos, indicando os mais promissores para o avanço da pesquisa em metodologias *in vitro* e *in vivo*, assim como auxiliam na compreensão de fenômenos e na justificativa da condução de estudos (ABOUL-SOUD *et al.*, 2022).

A metodologia de DM é semelhante nos artigos estudados, com o banco de dados *Protein Data Bank* (<https://www.rcsb.org/>) utilizado para aquisição dos modelos tridimensionais das proteínas de estudo, o *Pubchem* (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) para aquisição dos ligantes propostos, e a ferramenta gratuita *AutoDockTools* para tratamento dos ligantes e das proteínas. Já para a performance da simulação, o software mais utilizado é o *AutoDock Vina* (TROTT; OLSON, 2009), sendo encontrado também o software *Schrodinger Maestro* (<https://www.schrodinger.com/products/maestro>), e o software *PyRx-Vina* (<https://pyrx.sourceforge.io/>). Apesar das diferenças dos softwares, os resultados das

simulações são principalmente analisados de acordo com a energia de ligação, calculada pela energia livre de Gibbs (kcal/mol), indicador de estabilidade e estado de equilíbrio do sistema proteína-ligante (TAGHIZADEH *et al.*, 2022).

Os trabalhos buscam, em geral, identificar potenciais ligantes para interação com proteínas específicas, apresentando assim caráter inibitório contra a proteína em estudo. Assim, diversas são as proteínas de interesse, sendo apontadas como proteínas-alvo de interação, pois são expressadas pelas células e possuem atividade em funções metabólicas, como na regulação da apoptose e replicação celular. As proteínas alvo encontradas nos artigos estão descritas na tabela 1, enquanto os principais resultados em afinidade de ligação são demonstrados na tabela 2, bem como os softwares de simulação utilizados.

Os compostos naturais ganham destaque como alternativas terapêuticas contra o câncer de mama, em busca da redução de efeitos colaterais provenientes dos tratamentos com quimioterápicos sintéticos. Taghizadeh e colaboradores (2022) utilizaram DM para identificar que a hesperidina apresenta tendência de ligação com proteínas relacionadas à regulação da apoptose e crescimento de células cancerosas. Aboul-Soud e colaboradores (2022) encontraram indicadores de um complexo estável da caspase-3 (CP3) com os compostos prioritários extraídos da *Centaurea Calcitrapa*, a evidenciando como um produto com propriedade anticancerígena. Compostos bioativos da planta *Calligonum Comosum*, também apresentam afinidade de ligação com a CP3, sendo complementar à estudos *in vitro* que demonstram capacidade na inibição da proliferação celular, pela mediação da apoptose (KUMAR *et al.*, 2022).

Tabela 1 – Proteínas alvo de interação na pesquisa de tratamentos contra o câncer de mama.

Proteína alvo	Descrição	PDB ID	Função
RE- α	Receptor de Estrogênio alfa	3ERT; 6CHZ	Exerce função na iniciação e propagação do câncer de mama (RAJU; LIPIN; ESWARAN, 2021).
RE- β	Receptor de Estrogênio beta	5TOA	Está relacionada com a proliferação e desenvolvimento do câncer de mama (ABOUL-SOUD <i>et al.</i> , 2022).
RP	Receptor de Progesterona	4OAR	Exerce função na iniciação e propagação do câncer de mama (ACHARYA <i>et al.</i> , 2019).

EGFR	Receptor de Fator de Crescimento Epitelial	2J6M; 6S9B; 7PCD	Ligante da família EGFR: Ativação de diversas cascatas de ligação; Promove migração e invasão celular (GOVINDARAO <i>et al.</i> , 2022; JHA <i>et al.</i> , 2022).
mTOR	Alvo mecânico da rapamicina	4DRH	Regulação do metabolismo celular, crescimento e sobrevivência (JHA <i>et al.</i> , 2022).
BRCA-1	Proteína associada ao câncer 1	1JNX	Desempenha papel na diferenciação das células epiteliais mamárias (SARAVANAN; RAJA; SHANTHI, 2022).
CP3	Caspase 3	3GJQ	Responsável por efeitos celulares deletérios da apoptose (ABOUL-SOUD <i>et al.</i> , 2022; KUMAR <i>et al.</i> , 2022)
p53R2	ribonucleotídeo difosfato redutase	3HF1	Repara DNA danificado dependente de P53/TP53, o qual tem papel na sobrevivência celular (JHA <i>et al.</i> , 2022).
CTLA4	Proteína 4 de linfócitos T citotóxicos	1DQT	Regula negativamente a resposta imunológica (JHA <i>et al.</i> , 2022).
CDK8	Quinase 8 dependente de ciclina	6T41	Coativador envolvido na transcrição gênica (JHA <i>et al.</i> , 2022).
HER2	Proteína HER2 (Receptor 2 do fator de crescimento epitelial humano)	3PP0	Indução do crescimento e proliferação celular por ativação de vias de sinalização, que estimulam crescimento, sobrevivência e diferenciação celular (ELKHALIFA <i>et al.</i> , 2023; KAVARTHAPU; ANBAZHAGAN; DUFAU, 2021)
CRMP-2	Proteína mediadora de resposta à colapsina 2	5LXX	Exerce função na regulação da dinâmica do citoesqueleto. Está relacionada com a progressão do câncer de mama (ELKHALIFA <i>et al.</i> , 2023; LIN <i>et al.</i> , 2020).
MUC1	Glicoproteína mucina 1	5T6P	Causa alteração na transcrição envolvida na reprogramação metabólica (GOODWIN <i>et al.</i> , 2021).
CA15.3	Antígeno tumoral 15.3	1Y8X	Regulador do metabolismo celular (GOODWIN <i>et al.</i> , 2021). Forma solúvel da MUC1.
UBL	Proteína semelhante à ubiquitina	2NVU	Proteínas UBL possuem função na regulação de processos celulares, como transporte nuclear e reparo de DNA (WU, 2007).

Fonte: Construção do autor.

O CM é classificado quanto ao seu subtipo molecular, que vão ditar as melhores alternativas terapêuticas para cada caso. Um dos subtipos mais agressivos é o HER-2 positivo, que apresenta superexpressão da proteína HER-2. Sohrab e Kamal (2022) identificaram a interação da proteína HER-2 com diferentes fármacos específicos Anti-HER2 (Lapatinibe, Afatinibe, Sapitinibe, e Ácido Salvianólico C), e apontam que os resíduos de aminoácidos em comum para os sistemas foram: Leu726, Val734, Ala751, Lys753, Thr798, Gly804, Arg849, Leu852, Thr862, e Asp863. Assim, foi possível realizar a triagem de compostos naturais, buscando interações com os mesmos resíduos de aminoácidos, além da afinidade de ligação, e demais resultados da simulação.

A triagem virtual por DM permite maior agilidade nas pesquisas, mostra-se como uma excelente ferramenta auxiliar no planejamento de pesquisas de fármacos, sendo evidenciada por Jha e colaboradores (2022) que identificaram os melhores compostos para inibição de diferentes proteínas envolvidas na evolução do câncer de mama. Foi possível reduzir o estudo de 38 compostos iniciais para apenas 10 compostos bioativos com potencial inibitório, dos quais somente 5 foram identificados como seguros por outras metodologias de bioinformática, são eles: ácido ursólico, enterolactona, partenolida, berberina e berberastina.

De maneira semelhante, 165 compostos do extrato aquoso da *Solanum torvum*, conhecido como berinjela ervilha, foram estudados frente à proteína BRCA1. Apenas 10 dos compostos apresentaram bons resultados de interação com a proteína (entre -6,4 e -7,3 kcal/mol), sendo comparados à interação da BRCA1 com o quimioterápico sintético Doxorrubicina (DOX). A energia de afinidade da DOX com a proteína BRCA1 foi de -7,4 kcal/mol, interagindo com os aminoácidos Val 1740, Val 1741, Asp 1840, Thr 1852, Tyr 1853, Pro 1812 e Gln 1811 (SARAVANAN; RAJA; SHANTHI, 2022). O DM da DOX frente à proteína HER2, apresentou -12,4 kcal/mol como afinidade de ligação, e os resíduos de ligação em comum foram: Asp 863, Ser 728, Met 801, Gln 799, e Arg 849. Ainda, destaca-se que os produtos naturais são apontados como não-tóxicos em contramão à DOX, que é apontada como tóxica para o organismo humano.

Tabela 2 – Proteínas alvo, softwares de simulação, e afinidades de ligação obtidas nas pesquisas de tratamentos contra o câncer de mama.

Proteína alvo	PDB ID	Software de MD	Melhor afinidade de ligação (kcal/mol)	Composto com melhor afinidade de ligação	Referência
BRCA-1	1JNX	PyRx	-7,3	<i>ergost-25-eno-3,6-diona,5,12-dihidroxi-, (5 alfa,12 beta)</i>	Saravanan; Raja; Shanthi, (2022)
RE- α	3ERT	AutoDock	-8,9	7-	Raju; Lipin;
RP	4OAR	Vina	-8,9	<i>desidrodiosgenina</i>	Eswaran, (2021)
EGFR	2JRM		-10,0		
CP3	3GJQ	Schroedinger Maestro	-4,69	1,1,7-trimetil-4-metilideno-1a,2,3,4a,5,6,7a,7b-octahidrociclopropa[h]azulen-7-ol	Aboul-Soud e colaboradores (2022)
RE- α	3ERT	FlexX	-13,55	Xantotoxol	Acharya e colaboradores (2019)
RP	4OAR		-18,11		
EGFR	2J6M		-14,09		
mTOR	4DRH		-16,69	Isoimperatorin	
RP	4OAR	AutoDock	-9,8	Ácido ursólico	Jha e colaboradores (2022)
EGFR	2J6M	Vina	-9,9		
mTOR	4DRH		-11,3		
CTLA4	1DQT		-9,5		
p53R2	3HF1		-9,7	<i>Berberastine</i>	
CDK8	6T41		-9,4	Partenolida	
HER2	3PP0	PyRx-vina	-11,3	Racemosa B	Sanger e colaboradores (2023)
HER2	3PP0	AutoDock	-5,5 a -11,0	ZINC43069427 (Base de dados ZINC)	Sohrab e Kamal (2022)
CP3	3GJQ	Schroedinger Maestro	-0,96 a -4,14 (glide score)	DL-alfa-tocoferol	Kumar e colaboradores (2022)
EGFR	6S9B	AutoDock Vina e PyRx	-8,3 a -9,3	2-azetidinonas conjugadas com quinolina: R: 6-F, R: 6-Cl, e R: 6-F	Govindarao e colaboradores (2022)
RE- β	5TOA	AutoDock	-8,3	Genistin	Elkhalifa e colaboradores (2023)
CRMP-2	5LXX	Vina	-9,6		
CA15.3	1Y8X		-7,0		

UBL	2NVU	-9,5
MUC1	5T6P	-8,8
ER-α	6CHZ	-8,8
EGFR	7PCD	-9,7

Fonte: Construção do autor.

Além das plantas terrestres, espécies marinhas também são apontadas como agentes antitumorais promissores. Em estudo sobre o extrato de *Caulerpa racemosa* (alga-marinha) foram identificados que 12 dos 21 compostos extraídos apresentam potencial inibição da proteína HER2. Destes, destacaram-se a racemosa B (-11,3 kcal/mol), o ácido hexadeca-4,7,10,13-tetraenóico (-7,9 kcal/mol), e o ácido linoleico (-7,4 kcal/mol), com ligações químicas semelhantes às encontradas em interação com a DOX (SANGER *et al.*, 2023). É importante destacar a utilização de DM no estudo das características de interação de fármacos já validados, como uma maneira de garantir os melhores sítios de interação para inibição das proteínas.

4. CONCLUSÃO

Foram identificados alguns dos biomarcadores de interesse de interação, como proteínas alvo para desenvolvimento das novas terapias, bem como diferentes potenciais ligantes. Os autores trazem comparações com controle positivo ao realizar a simulação das proteínas de interesse com fármacos já indicados para tratamento do câncer de mama. Os resultados apontam, em geral, para valores em torno de -7,5 kcal/mol de afinidade de interação dos fármacos com as proteínas alvo, sendo este um valor de referência para validação das pesquisas. Por conta de o câncer de mama ser uma doença muito complexa, são diversos os biomarcadores de interesse, e há interesse dos pesquisadores de trazer compostos naturais como tratamentos alternativos. Os artigos escolhidos para revisão demonstram o sucesso da metodologia *in silico* por *docking* molecular na triagem de compostos, na proposta de compostos naturais, e conseqüentemente na redução de tempo, custo, e esforço das pesquisas em experimentais.

AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES).

REFERÊNCIAS

ABOUL-SOUD, M. A. M. et al. Antioxidant, Anti-Proliferative Activity and Chemical Fingerprinting of *Centaurea calcitrapa* against Breast Cancer Cells and Molecular Docking of Caspase-3. **Antioxidants**, v. 11, n. 8, p. 1514, 3 ago. 2022.

ACHARYA, R. et al. Structure Based Multitargeted Molecular Docking Analysis of Selected Furanocoumarins against Breast Cancer. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 15743, 31 out. 2019.

ELKHALIFA, A. E. O. et al. Structure-Based Multi-Targeted Molecular Docking and Dynamic Simulation of Soybean-Derived Isoflavone Genistin as a Potential Breast Cancer Signaling Proteins Inhibitor. **Life**, v. 13, n. 8, p. 1739, 13 ago. 2023.

GOODWIN, P. J. et al. Cancer Antigen 15-3/Mucin 1 Levels in CCTG MA.32: A Breast Cancer Randomized Trial of Metformin vs Placebo. **JNCI Cancer Spectrum**, v. 5, n. 5, p. pkab066, 1 set. 2021.

GOVINDARAO, K. et al. Quinoline conjugated 2-azetidinone derivatives as prospective anti-breast cancer agents: In vitro antiproliferative and anti-EGFR activities, molecular docking and in-silico drug likeliness studies. **Journal of Saudi Chemical Society**, v. 26, n. 3, p. 101471, maio 2022.

GUEDES, I. A.; DE MAGALHÃES, C. S.; DARDENNE, L. E. Receptor–ligand molecular docking. **Biophysical Reviews**, v. 6, n. 1, p. 75–87, 21 mar. 2014.

HOSSEINI, M. et al. Computational molecular docking and virtual screening revealed promising SARS-CoV-2 drugs. **Precision Clinical Medicine**, v. 4, n. 1, p. 1–16, 2021.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, 2022.

JHA, V. et al. Screening of Phytochemicals as Potential Inhibitors of Breast Cancer using Structure Based Multitargeted Molecular Docking Analysis. **Phytomedicine Plus**, v. 2, n. 2, p. 100227, maio 2022.

KAMEL, H. F. M.; AL-AMODI, H. S. B.; ABDELMONEIM, H. M. Molecular Fingerprints and Biomarkers of Breast Cancer. Em: PHAM, P. V. (Ed.). **Breast Cancer - From Biology to Medicine**. [s.l.] InTech, 2017.

KASHYAP, D. et al. Global Increase in Breast Cancer Incidence: Risk Factors and Preventive Measures. **BioMed Research International**, v. 2022, p. 1–16, 18 abr. 2022.

KAVARTHAPU, R.; ANBAZHAGAN, R.; DUFAU, M. L. Crosstalk between PRLR and EGFR/HER2 Signaling Pathways in Breast Cancer. **Cancers**, v. 13, n. 18, p. 4685, 18 set. 2021.



KUMAR, A. et al. Apoptosis-mediated anti-proliferative activity of *Calligonum comosum* against human breast cancer cells, and molecular docking of its major polyphenolics to Caspase-3. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, v. 10, p. 972111, 10 out. 2022.

LIN, B. et al. CRMP2 is a therapeutic target that suppresses the aggressiveness of breast cancer cells by stabilizing RECK. **Oncogene**, v. 39, n. 37, p. 6024–6040, 10 set. 2020.

RAJU, L.; LIPIN, R.; ESWARAN, R. Identification, ADMET evaluation and molecular docking analysis of Phytosterols from Banaba (*Lagerstroemia speciosa* (L.)Pers) seed extract against breast cancer. **In Silico Pharmacology**, v. 9, n. 1, p. 43, 19 jul. 2021.

SANGER, G. et al. Green seaweed *Caulerpa racemosa* - Chemical constituents, cytotoxicity in breast cancer cells and molecular docking simulation. **Journal of Agriculture and Food Research**, v. 12, p. 100621, jun. 2023.

SARAVANAN, R.; RAJA, K.; SHANTHI, D. GC–MS Analysis, Molecular Docking and Pharmacokinetic Properties of Phytocompounds from *Solanum torvum* Unripe Fruits and Its Effect on Breast Cancer Target Protein. **Applied Biochemistry and Biotechnology**, v. 194, n. 1, p. 529–555, jan. 2022.

SOHRAB, S. S.; KAMAL, M. A. Screening, Docking, and Molecular Dynamics Study of Natural Compounds as an Anti-HER2 for the Management of Breast Cancer. **Life**, v. 12, n. 11, p. 1729, 28 out. 2022.

SUBRAMANI, A. K. et al. QSAR and Molecular Docking Studies of Pyrimidine-Coumarin-Triazole Conjugates as Prospective Anti-Breast Cancer Agents. **Molecules**, v. 27, n. 6, p. 1845, 11 mar. 2022.

TAGHIZADEH, M. S. et al. Experimental, molecular docking and molecular dynamic studies of natural products targeting overexpressed receptors in breast cancer. **PLOS ONE**, v. 17, n. 5, p. e0267961, 10 maio 2022.

TROTT, O.; OLSON, A. J. AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. **Journal of Computational Chemistry**, v. 31, n. 2, p. NA-NA, 2009.

WU, F. Ubiquitin-like protein modifications in prostate and breast cancer. **Frontiers in Bioscience**, v. 12, n. 1, p. 700, 2007.