



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CAMPUS I
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA**

JOILLY NILCE SANTANA GOMES

**ESTUDO *IN SILICO* DE DERIVADOS ACRIDÍNICOS COM POTENCIAL
ATIVIDADE ANTITUMORAL**

**CAMPINA GRANDE- PB
2019**

JOILLY NILCE SANTANA GOMES

**ESTUDO *IN SILICO* DE DERIVADOS ACRIDÍNICOS COM POTENCIAL
ATIVIDADE ANTITUMORAL**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Farmácia da Universidade Estadual da Paraíba, em cumprimento à exigência para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Área de concentração: Química Medicinal

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Olímpio de Moura

**CAMPINA GRANDE- PB
2019**

É expressamente proibido a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano do trabalho.

G633e Gomes, Jolly Nilce Santana.
Estudo *in silico* de derivados acridínicos com potencial atividade antitumoral [manuscrito] / Jolly Nilce Santana Gomes. - 2019.
108 p. : il. colorido.
Digitado.
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2019.
"Orientação : Prof. Dr. Ricardo Olímpio de Moura, Coordenação do Curso de Farmácia - CCBS."
1. Câncer. 2. Atividade antitumoral. 3. Quimioterápicos. 4. Docking molecular. I. Título
21. ed. CDD 615.58

JOILLY NILCE SANTANA GOMES

**ESTUDO *IN SILICO* DE DERIVADOS ACRIDÍNICOS COM POTENCIAL
ATIVIDADE ANTITUMORAL**


Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Departamento de Farmácia
da Universidade Estadual da Paraíba, em
cumprimento à exigência para obtenção do
grau de Bacharel em Farmácia.


Área de concentração: Química Medicinal

Aprovada em: 04/06/2019.

BANCA EXAMINADORA


Prof. Dr. Ricardo Olímpio de Moura (Orientador)
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)


Prof. Dra. Vanda Lúcia dos Santos
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)


Prof. Me. Willian Charles da Silva Moura
Faculdade de Ciências Médicas Aggeu Magalhães (FAMA)

DEDICATÓRIA

A Deus e a toda minha família, em especial a minha mãe, Maria Aparecida, a meu pai, Joilson Gomes, e a minha irmã, Jamilly.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus, pelo seu amor incessante, pelo seu cuidado incomensurável, por sua benevolência e por sua infinita misericórdia que me conduz. Como já dizia Santa Teresinha: “O bom Deus não poderia inspirar sonhos irrealizáveis”.

A Nossa Senhora, que incansavelmente intercede por mim a Ele, além de me ensinar muito através da sua vida sobre doação e entrega.

Aos meus pais, Joilson e Aparecida, por todo esforço, incentivo, dedicação, cuidado e amor. Por terem sempre me apoiado nas minhas decisões. Sem hesitar, essa conquista é mais deles do que minha.

À minha irmã, Jamilly, por toda compreensão, amizade e carinho, sendo prova do amor de Deus por mim.

A toda família, que sonhou junto comigo, em especial a minha avó, Maria das Neves, e meu tio, Azuilo Santana, por todo apoio a mim dedicado.

Ao Professor Doutor Ricardo Olímpio de Moura, pela orientação, confiança, sensibilidade, inspiração e, principalmente por todos os ensinamentos, de forma especial, por incentivar a capacidade de conexão dos conhecimentos.

Aos amigos e colegas de curso, por comungarem comigo esses anos de preocupações, cobranças, ensinamentos, conquistas, amizade e muitas risadas. Agradeço, em especial, à Dennyse Ellen, que há aproximadamente oito anos é um presente na minha vida com seu amor, companheirismo, proteção e, sobretudo por acreditar na minha capacidade quando muitas vezes me subestimei.

Aos amigos e colegas dos laboratórios LDSF, por todo suporte e auxílio, em especial, Gleyton Leonel, Willian Moura e Sonaly Albino, pela paciência e por tantos conhecimentos a mim transmitidos.

A todos os professores que contribuíram a minha formação profissional, meu sincero agradecimento por todo conhecimento compartilhado.

Por fim, a todos que contribuíram de forma direta ou indiretamente para que esse sonho se tornasse realidade, gratidão.

“Dedica-te a Deus, espera com paciência”
Eclo 2:3

RESUMO

O câncer é um problema de saúde pública de enorme magnitude. Um dos principais fatores limitantes da atividade dos fármacos antineoplásicos é o aparecimento de células tumorais capazes de desenvolver mecanismos intracelulares de resistência farmacológica de etiologia multifatorial. Nas últimas décadas, está sendo aplicado um grande número de tecnologias em projetos de pesquisa e desenvolvimento de fármacos, uma delas é o *docking* molecular. Através desta técnica, podemos prever o modo de ligação e a afinidade das moléculas dentro do sítio catalítico de diversos alvos moleculares de interesse. Nesse contexto, a acridina e seus derivados são analisados por possuírem um núcleo privilegiado com importante atividade antitumoral em alvos já consolidados como DNA e Topoisomerases. O objetivo deste trabalho foi realizar um estudo *in silico* com quatro derivados espiro-acridínicos (AMTAC 01, AMTAC 02, AMTAC 06 e AMTAC 16) e quatro derivados tiossemicarbazônicos-acridínicos (GLCL 04, GLDL 01, SOLAC 01 e SOLAC 02) em nove alvos para câncer (CYP19A1, CK2, STEAP3, HSP90, EG5, ERK, MCL-1, VPS34 e TOPOISOMERASE II ALFA). Os derivados acridínicos foram submetidos às técnicas de minimização molecular (MM2) através do programa Chem3D Pro 12.0, enquanto que os alvos foram submetidos a um tratamento com a finalidade de retirar as moléculas que não são necessária para a interação ligante-receptor, sendo utilizado o PyMOL Win para esta etapa. Em seguida, foi realizado o *redocking* para que houvesse a validação da metodologia através do AutoDock Tools 1.5.6. Após o *redocking* foram realizadas oitenta e duas análises, onde foi observado que para o alvo CK2, o composto que apresentou menor Energia Livre de Ligação, ou seja, melhor complexo estável ligante-alvo foi o GLDL 01 (-10.81 Kcal mol⁻¹), enquanto que no EG5 foi o GLCL 04 (-10.32 Kcal mol⁻¹), no ERK foi o SOLAC 02 (-10.18 Kcal mol⁻¹) e no VPS 34 foi o SOLAC 01 (-9.84 Kcal mol⁻¹). Já em relação aos outros cinco alvos (CYP19A1, STEAP3, HSP90, MCL-1 e TOPOIIA) foi possível analisar que os seus respectivos ligantes apresentaram melhor interação e afinidade quando comparado com os derivados acridínicos envolvidos neste estudo. Desse modo, os derivados espiro-acridínicos não foram interessantes nos alvos avaliados, provavelmente devido as suas restrições conformacionais. Já os derivados tiossemicarbazônicos-acridínicos, que apresentam uma cadeia aberta acoplada ao núcleo acridínico, apresentaram os valores de interação e afinidade mais satisfatórios, sendo considerados *scaffolds* mais promissores para esses estudos. Por fim, o grande número de alvos moleculares atrativos explorados atualmente no planejamento de fármacos requer o emprego de métodos rápidos e relativamente precisos capazes de identificar protótipos, também conhecidos como compostos de partida. Diante disso, o estudo *in silico* corrobora neste processo e se faz tão imprescindível para que se evitem gastos e tempo com compostos que provavelmente não obteriam resultados satisfatórios em modelos *in vitro* e/ou *in vivo*.

Palavras-Chave: Câncer. *Docking* molecular. Derivados acridínicos. Atividade antitumoral.

ABSTRACT

Cancer is a public health issue of enormous magnitude. One of the main limiting factor for the activity of antineoplastic drugs is the appearance of tumor cells capable of developing intracellular pharmacological resistance mechanisms of multifactorial etiology. In the last decades, a large number of technologies are being applied in drug research and development projects, one of them being molecular docking. Through this technique, we can predict the binding mode and affinity of the molecules within the active site of various molecular targets of interest. In this context, acridine and its derivatives are investigated for its privileged nucleus capable of presenting relevant antitumor activity in already consolidated targets such as DNA and Topoisomerases. This study aimed to perform an *in silico* study with four spiro-acridines derivatives (AMTAC 01, AMTAC 02, AMTAC 06 and AMTAC 16) and four acridine-thiosemicarbazone derivatives (GLCL 04, GLDL 01, SOLAC 01 and SOLAC 02) in nine cancer targets (CYP19A1, CK2, STEAP3, HSP90, EG5, ERK, MCL-1, VPS34 and TOPOISOMERASE II ALFA). The acridine derivatives were submitted to the molecular minimization techniques (MM2) through the Chem3D Pro 12.0, while the targets were submitted to a treatment with the purpose of removing the molecules that are not necessary for the ligand-receptor interaction, using PyMOL Win for this step. Then, redocking was performed to validate the methodology through AutoDock Tools 1.5.6. After redocking, eighty-two analyzes were performed, from where it was observed that for the target CK2, the compound that showed lower Free Energy Binding, that is, the best stable drug-target complex, was GLDL 01 (-10.81 Kcal mol⁻¹); for EG5, it was GLCL 04 (-10.32 Kcal mol⁻¹); for ERK, it was SOLAC 02 (-10.18 Kcal mol⁻¹); for VPS 34, it was SOLAC 01 (-9.84 Kcal mol⁻¹). For the other five targets (CYP19A1, STEAP3, HSP90, MCL-1 and TOPOIIA) it was possible to analyze that their respective ligands presented better interaction and affinity when compared to the acridine derivatives involved in this study. Thus, spiro-acridine derivatives were not of interest to the evaluated targets, probably due to their restricted conformations. However, acridine-thiosemicarbazone derivatives, which present an open chain attached to the acridine nucleus, presented the most satisfactory interaction and affinity values, being considered as scaffolds more promising for these studies. Finally, the large number of attractive molecular targets currently explored in drug planning requires the use of fast and relatively accurate methods capable of identifying prototypes, also known as starting compounds. Therefore, *in silico* study corroborates this process and it's essential to avoid spending resources and time with compounds that probably would not obtain satisfactory results in *in vitro* and/or *in vivo* models.

Keywords: Cancer. Molecular docking. Acridine derivatives. Antitumor activity.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1-	Estrutura química da 3-amino-9-aminofenil-acridina	23
Figura 2-	Estrutura química da acridina	23
Figura 3-	Estrutura química da <i>m</i> -Amsacrina	30
Figura 4-	Derivados da acridina utilizados para o estudo de <i>docking</i> molecular	30
Figura 5-	<i>Redocking</i> do alvo VPS34 com o ligante EUT.....	33
Figura 6-	Representação 2D das interações entre o composto GLDL 01 (A) e o ligante ASD (B) com o alvo CYP19A1	35
Figura 7-	Representação 2D das interações entre o composto GLDL 01 (A) e o ligante 18E (B) com o alvo CK2	37
Figura 8-	Representação 2D das interações entre o composto AMTAC 01 com o alvo CK2	38
Figura 9-	Representação 2D das interações entre o composto GLCL 04 (A) e o ligante NAP (B) com o alvo STEAP3	40
Figura 10-	Representação 2D das interações entre o composto GLCL 04 (A) e o ligante 2GJ (B) com o alvo HSP90	42
Figura 11-	Representação 2D das interações entre o composto GLCL 04 (A) e o ligante VO2 (B) com o alvo EG5	44
Figura 12-	Representação 2D das interações entre o composto SOLAC 02 (A) e o ligante 19A (B) com o alvo ERK	46
Figura 13-	Representação 2D das interações entre o composto GLCL 04 (A) e o ligante EAW (B) com o alvo MCL-1	48
Figura 14-	Representação 2D das interações entre o composto SOLAC 01 (A) e o ligante EUT (B) com o alvo VPS34	49
Figura 15-	Representação 2D das interações entre o composto AMTAC 01 com o alvo VPS34	50
Figura 16-	Representação 2D das interações entre o composto GLCL 04 e o ligante ETP com o alvo TOPOISOMERASE II ALFA	52
Figura 17-	Representação 2D das interações entre o composto AMSACRINA com o alvo TOPOISOMERASE II ALFA	53

LISTA DE TABELAS

Tabela 1-	Estimativa do número de casos novos em homens, Brasil, 2018	15
Tabela 2-	Estimativa do número de casos novos em mulheres, Brasil, 2018	16
Tabela 3-	Mortalidade conforme a localização primária do tumor no sexo masculino, Brasil, 2015	16
Tabela 4-	Mortalidade conforme a localização primária do tumor no sexo feminino, Brasil, 2015	17
Tabela 5-	<i>Redocagem</i> molecular como método de validação do estudo	32
Tabela 6-	<i>Docking</i> molecular com derivados acridínicos no alvo CYP19A1 (PDB ID 5JKV)	34
Tabela 7-	<i>Docking</i> molecular com derivados acridínicos no alvo CK2 (PDB ID 3OWK)	36
Tabela 8-	<i>Docking</i> molecular com derivados acridínicos no alvo STEAP3 (PDB ID 2VQ3)	39
Tabela 9-	<i>Docking</i> molecular com derivados acridínicos no alvo HSP90 (PDB ID 2VCI)	41
Tabela 10-	<i>Docking</i> molecular com derivados acridínicos no alvo EG5 (PDB ID 4BBG)	43
Tabela 11-	<i>Docking</i> molecular com derivados acridínicos no alvo ERK (PDB ID 2OJG)	45
Tabela 12-	<i>Docking</i> molecular com derivados acridínicos no alvo MCL-1 (PDB ID 6FS0)	47
Tabela 13-	<i>Docking</i> molecular com derivados acridínicos no alvo VPS34 (PDB ID 4UWF)	48
Tabela 14	<i>Docking</i> molecular com derivados acridínicos no alvo TOPOISOMERASE II ALFA (PDB ID 5GWK)	51

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2D	2 dimensões
3D	3 dimensões
CCR	Câncer de Colo Retal
CGIAE	Coordenação-Geral de Informações e Análises Epidemiológicas
DASIS	Departamento de Análise de Situação de Saúde
DNA	Ácido desoxirribonucléico (<i>desoxiribonucleic acid</i>)
INCA	Instituto Nacional de Câncer
LMA	Leucemia Mielóide Aguda
MATs	<i>methionine adenosyltransferases</i>
MS	Ministério da Saúde
NEQs	Novas Entidades Químicas
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPAS	Organização Pan Americana da Saúde
PARP-1	Poli (ADP-ribose) polimerase-1
PCTA-1	Antígeno de tumor de carcinoma da próstata (<i>Prostate carcinoma tumor antigen</i>)
PDB	<i>Protein Data Bank</i>
PSCA	Antígeno de células-tronco da próstata (<i>Prostate stem cell antigen</i>)
PSM	Antígeno de membrana específico da próstata (<i>Prostate-specific membrane antigen</i>)
QVRS	Qualidade de Vida Relacionada à Saúde
SAMe	<i>S-adenosylmethionine</i>
STEAP	Antígeno Epitelial Seis-Transmembranar da Próstata (<i>Six-Transmembrane Epithelial Antigen of Prostate</i>)
SVS	Secretaria de Vigilância em Saúde
TNBC	Câncer de mama triplo-negativo (<i>Triple-Negative Breast Câncer</i>)
UEPB	Universidade Estadual da Paraíba

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 OBJETIVOS	14
2.1 Objetivo Geral	14
2.2 Objetivos Específicos	14
3 REVISÃO DE LITERATURA	15
3.1 Aspectos gerais sobre o câncer	15
3.2 Tratamentos quimioterápicos para o câncer e suas limitações	18
3.3 <i>Docking</i> molecular	19
3.4 Acridina e seus derivados	22
3.5 Estruturas cristalográficas	24
3.5.1 CITOCROMO P450 19 SUBFAMÍLIA A MEMBRO 1 (CYP19A1)	24
3.5.2 PROTEÍNA CASEÍNA QUINASE (CK2)	24
3.5.3 ANTÍGENO EPITELIAL SEIS-TRANSMEMBRANAR DA PRÓSTATA (STEAP3)	25
3.5.4 CHAPERONA MOLECULAR (HSP90)	25
3.5.5 CINESINAS MITÓTICAS (EG5)	25
3.5.6 PROTEÍNA QUINASE REGULADA POR SINAIS EXTRACELULARES (ERK)	26
3.5.7 PROTEÍNA DE DIFERENCIAÇÃO CELULAR DE LEUCEMIA MIELÓIDE INDUZIDA (MCL-1)	26
3.5.8 FOSFOINOSITIDA 3- QUINASE HUMANA DE CLASSE III (VPS34)	27
3.5.9 TOPOISOMERASE II ALFA (TOPOIIA)	27
4 METODOLOGIA	29
4.1 Seleção dos alvos	29
4.2 Obtenção e preparação dos alvos biológicos	29
4.3 Preparação dos ligantes	29
4.4 Estudos de ancoragem molecular para validação (<i>redocking</i>)	31
4.5 Obtenção das interações 2D entre os alvos e os ligantes	32
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	32
5.1 <i>Redocking</i>	32
5.2 <i>Docking</i> molecular	34
5.2.1 <i>Docking</i> molecular do alvo CYP19A1 (PDB ID 5JKV)	34
5.2.2 <i>Docking</i> molecular do alvo CK2 (PDB ID 3OWK)	36
5.2.3 <i>Docking</i> molecular do alvo STEAP3 (PDB ID 2VQ3)	38
5.2.4 <i>Docking</i> molecular do alvo HSP90 (PDB ID 2VCI)	41
5.2.5 <i>Docking</i> molecular do alvo EG5 (PDB ID 4BBG)	42
5.2.6 <i>Docking</i> molecular do alvo ERK (PDB ID 2OJG)	44
5.2.7 <i>Docking</i> molecular do alvo MCL-1 (PDB ID 6FS0)	46
5.2.8 <i>Docking</i> molecular do alvo VPS34 (PDB ID 4UWF)	48
5.2.9 <i>Docking</i> molecular do alvo TOPOISOMERASE II ALFA (PDB ID 5GWK)	51
6 CONCLUSÃO	55
7 PERSPECTIVAS	56
8 REFERÊNCIAS	57
ANEXO A – ALVOS E SEUS RESPECTIVOS LIGANTES	67
ANEXO B – REDOCAGEM MOLECULAR COMO MÉTODO DE VALIDAÇÃO DO ESTUDO (IMAGENS 3D)	69
ANEXO C- INTERAÇÕES EM 2D DOS COMPOSTOS COM OS ALVOS	73

1 INTRODUÇÃO

A neoplasia maligna pode ser compreendida como um conjunto de mais de 100 doenças que são caracterizadas por alterações no DNA ocasionando a proliferação anormal e desordenada de células, que invadem tecidos e órgãos. Estas células tendem a ser agressivas e incontroláveis, pois se dividem aceleradamente resultando na formação de tumores, que podem espalhar-se para outras regiões do corpo. A velocidade de multiplicação das células e a capacidade de invadir tecidos e órgãos vizinhos ou distantes, conhecida como metástase, é considerada a principal causa da morte pela doença (SCHOR; BOIM; SANTOS, 2003; OPAS, 2018; INCA, 2019).

Esta doença é apontada como a segunda causa de óbito nos países desenvolvidos, abaixo apenas das doenças cardiovasculares, sendo considerada um problema de saúde pública em todo mundo (INCA, 2007).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), até 2030 estima-se que serão mais de 27 milhões de casos incidentes de câncer, 17 milhões de vítimas fatais e 75 milhões de pacientes vivos, que afetarão os países de baixa e média renda.

Existem diferentes opções de tratamento para o câncer e de acordo com a gravidade da doença ou a condição do paciente podem ser escolhidos em conjunto ou isolados, e entre elas podemos destacar: a intervenção cirúrgica, radioterapia, quimioterapia, além da terapia gênica. Embora, atualmente poucos são os cânceres que são tratados com uma única terapia, contudo, a quimioterapia é um dos tratamentos mais utilizados e, desse modo se faz necessário o aprimoramento deste método, destacando-se, como prioridade, o desenvolvimento de novos quimioterápicos, em especial aqueles ativos contra os tumores sólidos (KLIGERMAN, 2000; GEYER et al., 2006).

Um dos principais fatores limitantes da atividade dos fármacos antineoplásicas é o aparecimento de células tumorais capazes de desenvolver mecanismos intracelulares de resistência farmacológica de etiologia multifatorial. Além de existir uma necessidade iminente no desenvolvimento de agentes mais seletivos e menos tóxicos, pois é notória e relevante a quantidade de reações adversas apresentadas por esses medicamentos (KLIGERMAN, 2000; GEYER et al., 2006).

As moléculas mais analisadas são os derivados de acridina que são exploradas desde 1888. O primeiro fármaco com base na acridina descrito na literatura em 1976 foi o N-[4-(acridin-9-ilamino-métoxi-fenil)-metanosulfonamida, mais designada como amsacrina, sendo até hoje o mais relevante composto desta classe, o qual expressa atividade citotóxica potente.

Todavia, apresenta baixa biodisponibilidade, além de já haver casos de resistência a este fármaco, que tornam o estudo e modificação estrutural deste composto totalmente viável (SANCHEZ et al., 2006; MOURA, 2009; KUMAR; KAUR; KUMARI, 2012).

Nas últimas décadas, estão sendo aplicado um grande número de tecnologias em projetos de pesquisa e desenvolvimento de fármacos. Neste contexto, destacam-se o estudo de proteínas e de genomas capazes de proporcionar informações relevantes de novos e atrativos alvos farmacológicos e sua relação com os mais diversos processos fisiopatológicos que afligem a humanidade (BUCHANAN, 2002; VERLI; BARREIRO, 2005; LIMA, 2007).

Grande parte dessas tecnologias fornece à comunidade científica enorme diversidade de dados e informações que podem ser traduzidas em conhecimento químico e biológico como seletividade, afinidade e potência. Com esse intuito, as técnicas computacionais aplicadas ao estudo de sistemas biológicos mostram-se eficazes no manejo de dados e mapeamento da estrutura 3D de alvos moleculares e ligantes, guiando a identificação e otimização de novos candidatos a fármacos (HANN; LEACH; GREEN, 2004; KITCHEN et al., 2004; KLEBE, 2004; RODRIGUES et al., 2012).

Desde a percepção do alvo biológico até o descobrimento de um novo fármaco, diversas abordagens computacionais de bioinformática e quimioinformática podem ser aplicadas nos distintos estágios do processo de desenvolvimento. Nos estágios iniciais, a ênfase principal concentra-se em identificar possíveis ligantes para um alvo biológico, enquanto que nos estágios finais a ideia é trabalhar apenas com ligantes que tenham propriedades físico-químicas, farmacodinâmicas e farmacocinéticas ideais para se tornarem fármacos e adentrar o mercado farmacêutico (ALONSO; BLIZNYUK; GREASY, 2006; TALEVI; BRUNO-BLANCH, 2009; HENZLER; RAREY, 2010; RODRIGUES et al., 2012).

Levando em consideração essa problemática é de suma importância à busca de novos antineoplásicos com boa atividade farmacológica e com irrelevantes reações adversas, a fim de melhorar a qualidade de vida dos pacientes acometidos pela doença. Dessa forma, os estudos *in silico*, dentre eles, o *docking* molecular associados a estratégias de planejamentos com desenho de fármacos baseado em fragmentos (FBDD) é de grande valia para prever o modo de ligação e a afinidade das moléculas dentro do sítio ativo de um receptor de interesse (SILVA, 2015).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Realizar o estudo de *docking* molecular de derivados acridínicos que possam ser utilizados como possíveis candidatos a fármacos antitumorais.

2.2 Objetivos Específicos

- a. Desenhar as moléculas para realizar análise de *docking* por MM2;
- b. Preparar as enzimas por meio do programa PyMOL Win;
- c. Executar o estudo de *docking* molecular com oito derivados acridínicos em nove alvos terapêuticos distintos;
- d. Avaliar a interação molécula- receptor e assim, analisar a atividade antitumoral dos compostos.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Aspectos gerais sobre o câncer

A neoplasia maligna mais conhecida como câncer é definida como uma doença que decorre da alteração do material genético de uma célula que, ao gerar clones, transforma-se em um conjunto de células atípicas e sem funcionalidade para o organismo. Estas células proliferam-se, ignorando os sinais de regulação do crescimento no ambiente adjacente e adquirem características invasivas, percorrendo os vasos sanguíneos e linfáticos, os quais transportam as células para outras regiões do corpo ocasionando a metástase (SMELTZER; BARE, 2011; CAMPANA; CUNICO, 2013).

Os diferentes tipos de câncer referem-se aos diversos tipos de células do corpo. Quando iniciam em tecidos epiteliais, como pele ou mucosas, são denominados carcinomas. Se o ponto de partida são os tecidos conjuntivos, como osso, músculo ou cartilagem, são intitulados sarcomas (INCA, 2018).

Nas últimas décadas, a incidência de pessoas acometidas pelo câncer aumentou, tornando-se um evidente problema de saúde pública mundial. Em nossa sociedade, o câncer continua sendo uma patologia de suma importância, tanto qualitativa como quantitativamente. Sua incidência e índices de mortalidade são cada vez mais alarmantes e, embora afete todas as faixas etárias, na maioria das vezes acomete as pessoas com mais de 65 anos de idade, sendo que os homens sofrem maior incidência de câncer do que as mulheres (FERREIRA, 1996; WHO, 2008).

A estimativa do número de novos casos em homens no Brasil para 2018 (Tabela 1) foi de 68.220 (31,7%) para câncer de próstata e em mulheres (Tabela 2) foi de 59.700 (29,5%) para câncer de mama (INCA, 2018).

Tabela 1- Estimativa do número de casos novos em homens, Brasil, 2018

LOCALIZAÇÃO	CASOS NOVOS	%
PRIMÁRIA		
Próstata	68.220	31,7
Traqueia, brônquios e pulmões	18.740	8,7
Cólon e Reto	17.380	8,1
Estômago	13.540	6,3
Cavidade Oral	11.200	5,2

(Continuação)

Esôfago	8.240	3,8
Todas neoplasias	300.140	

Fonte: MS / SVS/DASIS/CGIAE/Sistema de Informação sobre Mortalidade (2015)

A seguir, na tabela 2 é possível observar a estimativa do número de novos casos de câncer em mulheres no Brasil para o ano de 2018.

Tabela 2- Estimativa do número de casos novos em mulheres, Brasil, 2018

LOCALIZAÇÃO	CASOS NOVOS	%
PRIMÁRIA		
Mama	59.700	29,5
Cólon e Reto	18.980	9,4
Colo do útero	16.370	8,1
Traqueia, brônquios e pulmões	12.530	6,2
Glândula Tireoide	8.040	4,0
Estômago	7.750	3,8
Todas neoplasias	282.450	

Fonte: MS / SVS/DASIS/CGIAE/Sistema de Informação sobre Mortalidade (2015)

Em relação à mortalidade, os tipos de câncer que mais matam homens no Brasil (Tabela 3) são o de traqueia, brônquios e pulmões com 15.514 (14,4%) e de próstata com 14.484 (13,5%).

Tabela 3- Mortalidade conforme a localização primária do tumor no sexo masculino, Brasil, 2015

LOCALIZAÇÃO	ÓBITOS	%
PRIMÁRIA		
Traqueia, brônquios e pulmões	15.514	14,4
Próstata	14.484	13,5
Estômago	9.132	8,5
Cólon e Reto	8.163	7,6
Esôfago	6.525	6,1

(Continuação)		
Fígado e vias biliares intra-hepáticas	5.647	4,4
Todas neoplasias	90.228	100

Fonte: MS / INCA / Estimativa de Câncer no Brasil (2018)

Entre as mulheres (Tabela 4), o câncer de mama é o que mais mata, com 15.403 (16,2%) mortes, seguido pelo de traqueia, brônquios e pulmões com 10.978 (11,5%) óbitos (SVS, 2015).

Tabela 4- Mortalidade conforme a localização primária do tumor no sexo feminino, Brasil, 2015

LOCALIZAÇÃO PRIMÁRIA	ÓBITOS	%
Mama	15.403	16,2
Traqueia, brônquios e pulmões	10.978	11,5
Cólon, reto e ânus	8.533	9
Colo do útero	5.727	6
Estômago	5.132	5,4
Pâncreas	4.808	5,1
Todas neoplasias	90.228	100

Fonte: MS / INCA / Estimativa de Câncer no Brasil (2018)

O surgimento do câncer pode ser decorrente de diversas causas que são divididas em duas vertentes, sendo uma externa (fatores ambientais) e a outra interna (como hormônios, condições imunológicas e mutações genéticas). Os fatores de risco ambientais de câncer são denominados cancerígenos ou carcinógenos. Esses fatores alteram a estrutura genética (DNA) das células. As causas internas estão ligadas à capacidade do organismo de se defender das agressões externas (INCA, 2018).

Apesar de o fator genético exercer uma importante função na oncogênese, são raros os casos de câncer que se devem exclusivamente a fatores hereditários, familiares e étnicos. Existem ainda alguns fatores genéticos que tornam determinadas pessoas mais suscetíveis à ação dos agentes cancerígenos ambientais. Isso parece explicar porque algumas delas desenvolvem câncer e outras não, quando expostas a um mesmo carcinógeno. O envelhecimento natural do ser humano traz mudanças nas células, que as tornam mais

vulneráveis ao processo cancerígeno. Isso, somado ao fato de as células das pessoas idosas terem sido expostas por mais tempo aos diferentes fatores de risco para câncer, explica, em parte, o porquê de o câncer ser mais frequente nessa fase da vida (INCA, 2018).

3.2 Tratamentos quimioterápicos para o câncer e suas limitações

As ciências progrediram juntamente com o pensamento humano, e vem crescendo rapidamente a cada década principalmente devido aos avanços tecnológicos. Na realidade, um grande número de informações em nível médico- biológico têm alcançado profissionais desta área, e com isso, grandes descobertas têm contribuído na compreensão e elucidação do desenvolvimento de determinadas doenças que há muitos anos vem afligindo a vida do homem. Com a descoberta do DNA como a molécula responsável pela informação genética, diversos pesquisadores dirigiram sua atenção à mesma. O fato é que apenas conhecendo a estrutura do DNA seria possível compreender como essa molécula carrega informações e como faz cópias idênticas de si mesma. A possibilidade de manipular direta e precisamente a molécula de DNA determinou o mapeamento genômico de várias doenças, entre elas o câncer (MICHELACCI et al., 2003; SCHOR, 2003; MOURA, 2009).

Entre as alternativas iniciais básicas no tratamento do câncer estão a cirurgia, quimioterapia, radioterapia e bioterapia, sendo a cirurgia, na maior parte dos casos, a terapia inicial de escolha para diversos tipos de cânceres. Os avanços nas técnicas cirúrgicas, o melhor entendimento da oncogênese e os cuidados intensivos do pós-operatório, têm tornado possível a remoção de tumores de qualquer parte do corpo (SPENCE; JOHNSTON, 2003; SAWADA et al., 2009).

Contudo, a quimioterapia constitui também uma das alternativas de maior escolha para a cura, controle e palição do câncer. Ela envolve a utilização de substâncias citotóxicas, administradas principalmente por via sistêmica (endovenosa) e pode ser classificada de acordo com a sua finalidade como: quimioterapia adjuvante, quimioterapia neoadjuvante, quimioterapia primária, quimioterapia paliativa, monoquimioterapia e poliquimioterapia (SPENCE; JOHNSTON, 2003; SAWADA et al., 2009).

Porém, como esses fármacos não possuem especificidade, acabam agredindo além das células tumorais, os tecidos e células normais, causando diversos efeitos colaterais que podem ser relatados por pacientes submetidos a este tipo de terapia (BONASSA, 2005; MACHADO; SAWADA, 2008).

Entre os efeitos colaterais da quimioterapia estão: as náuseas e vômitos, lesão de esôfago, fraturas, má nutrição, desequilíbrio hidroeletrólítico e acidobásico, que muitas vezes levam à recusa do paciente a continuar os ciclos quimioterápicos, diminuindo a sua Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (QVRS) e comprometendo a eficácia do tratamento (BALLATORI; ROILA, 2003; SAWADA et al., 2009).

Apesar do grande número de quimioterápicos disponíveis, existem inúmeras limitações relacionadas à toxicidade dos mesmos, assim como a mecanismo de resistência adquirida pelas células tumorais o que tem incentivado a descoberta e desenvolvimento de novos agentes quimioterápicos. Para isso, a química medicinal vem se destacando por apresentar ferramentas de planejamentos de moléculas assistidas por computadores, dentre elas os estudos de *docking* molecular.

3.3 *Docking* molecular

A grande utilização das técnicas de *screening* virtual e da química combinatória tem como finalidade sintetizar milhares de substâncias e avaliá-las farmacologicamente, a fim de descobrir novas substâncias protótipos, enquanto que o paradigma atual das indústrias farmacêuticas visa reduzir tempo e custos no desenvolvimento de novos fármacos. Dentro destas perspectivas, as pesquisas farmacêuticas caminham para processos mais racionais que levem a novas entidades químicas (NEQs) com perfis biológicos desejáveis. Neste contexto, estratégias racionais baseadas na compreensão das interações ligante-proteína são empregadas no desenvolvimento de protótipos de fármacos (YUNES; CALIXTO, 2001; ANDRICOPULO; GUIDO; OLIVA, 2008; DANUELLO, 2010).

O *docking* também conhecido como ancoragem molecular vem em um crescimento contínuo nos últimos anos, sendo aplicado como uma ferramenta para o planejamento de novos fármacos. No entanto, é necessário ressaltar que a utilização de programas computacionais é apenas uma parte do complexo processo para se chegar a uma substância protótipo (SANT'ANNA, 2009; DANUELLO, 2010).

A modelagem de compostos bioativos envolve o trabalho de um grupo multidisciplinar que emprega um grande conjunto de métodos computacionais sistematizado de forma a simplificar e otimizar o processo de desenvolvimento destes compostos, em conjunção com a síntese orgânica e avaliação farmacológica e toxicológica (SANT'ANNA, 2009).

O grande número de alvos moleculares atrativos explorados atualmente no planejamento de fármacos requer o emprego de métodos rápidos e relativamente precisos capazes de identificar protótipos, também conhecidos como compostos de partida. Uma das principais técnicas utilizadas atualmente na busca e descoberta de compostos de partida é a triagem virtual (RODRIGUES et al., 2012).

Portanto, as técnicas de triagem virtual, através da utilização de métodos computacionais, também conhecidos pelo termo “*in silico*”, colaboram na seleção de compostos orgânicos promissores como ligantes de alvos terapêuticos de interesse, sejam eles agonistas ou antagonistas de receptores, ou ainda inibidores enzimáticos (IRWIN; SHOICHET, 2005; RODRIGUES et al., 2012).

As estratégias de triagem virtual compreendem, basicamente, duas abordagens principais: a triagem baseada na estrutura do alvo molecular e a triagem baseada em ligantes (RODRIGUES et al., 2012).

As técnicas baseadas na estrutura do alvo molecular consideram a estrutura tridimensional (3D) do alvo terapêutico, utilizando como estratégia principal os cálculos de docagem para seleção de ligantes potenciais, com características químicas, eletrônicas e estruturais que favorecem interações com o sítio ligante do alvo molecular (ANDERSON, 2003; CRIVORI; POGGESI, 2006; TAFT; DA SILVA, 2008; RODRIGUES et al., 2012).

O planejamento de substâncias bioativas com base na estrutura do alvo molecular é uma das estratégias mais robustas de identificação de novos ligantes, capaz de contribuir em todo o processo, desde a análise da estrutura 3D do alvo terapêutico até a otimização das interações moleculares e propriedades farmacocinéticas de compostos candidatos a ensaios clínicos (ANDERSON, 2003; CRIVORI; POGGESI, 2006; TAFT; DA SILVA, 2008; RODRIGUES et al., 2012;).

Estas técnicas apresentam algumas limitações, como por exemplo, a contribuição dos efeitos hidrofóbicos decorrentes da dessolvatação dos ligantes e interações eletrostáticas, que não são consideradas adequadamente nas medidas de *docking* e podem ser significativamente relevantes para interação ligante-receptor. Além disto, a técnica de *docking* não considera todas as moléculas de água, que muitas vezes estão diretamente envolvidas nas interações micro-macromolécula e podem influenciar significativamente na posição dos ligantes no sítio ativo da enzima. Portanto, para seleção eficiente de um protótipo, não se deve confiar somente nos dados computacionais (KITCHEN et al., 2004; DANUELLO, 2010).

Deste modo, a utilização de *docking* molecular no processo de triagem virtual de compostos químicos (ligantes) mostra-se uma alternativa viável, a fim de haver redução dos custos decorrentes do processo de avaliação da atividade biológica. Os modelos empregados para a ancoragem utilizam o conhecimento científico relacionado aos alvos terapêuticos e

seus sítios ativos, e pretendem analisar a interação destes com pequenas moléculas [ligantes de massa molecular pequena (<1000 u)] (KUNTZ et al., 1982).

Para a realização do estudo de *docking* molecular faz-se necessário à utilização de vários softwares em todas as etapas deste estudo.

Normalmente, a estrutura química de possíveis ligantes advém da base de dados *Protein Data Bank* que contém milhares de compostos com propriedades físico-químicas semelhantes às exibidas por fármacos reconhecidos na prática clínica, além de grande diversidade química e, portanto, preenchendo os requisitos básicos para garantir ampla gama de possíveis interações intermoleculares com os mais diversos alvos moleculares (IRWIN; SHOICHET, 2005; RODRIGUES et al., 2012).

A base de dados PDB foi fundada em 1971, pelo Brookhaven National Laboratories (BNL), e consiste em um depósito de macromoléculas biológicas em 3D experimentalmente determinadas. Segundo o próprio site do PDB, em março de 2019, a plataforma contou com cerca de 149890 estruturas macromoleculares (incluindo proteínas, carboidratos, lipídios e os ácidos nucleicos) permitindo assim, avanços na pesquisa e na educação (BERNSTEIN, 1977; BERMAN et al., 2000; BERMAN, HENRICK, NAKAMURA, 2003).

Para o tratamento do alvo e isolamento do ligante pode-se utilizar o programa PyMOL Win. Ele é um sistema de visualização molecular desenvolvido por Lyford DeLano, atualmente comercializado pela Schrödinger, Inc. O programa pode produzir imagens 3D de alta qualidade de pequenas moléculas e macromoléculas biológicas, como proteínas ou mesmo a molécula do DNA. Este software é uma das poucas ferramentas *open-source* de visualização disponíveis para uso em biologia estrutural. De acordo com o autor, quase um quarto de todas as imagens 3D de estruturas proteicas em literatura científica utilizaram PyMOL para serem renderizadas (SCHRÖDINGER, LLC, 2015; DA COSTA, 2016).

Já para o desenho das estruturas químicas pode-se utilizar o Chem3D Pro 12.0 que determina as interações moleculares resultantes do estiramento das ligações, deformação angular, torsional e espacial e calcula a energia da molécula de partida de forma comparativa, com relação ao padrão metano (1 KJ mol⁻¹). O processo de mecânica molecular promove a modificação dos ângulos e comprimentos das ligações dos átomos originais e fornece novas conformações com os correspondentes cálculos de energia. O programa reconhece as mudanças que conduzem a estruturas mais estáveis, de menor energia estérica e os cálculos são interrompidos quando as modificações da estrutura mais estável, em relação à molécula original, não resultam em alteração considerável de energia. Logo, o objetivo da mecânica

molecular é prever a energia associada com determinada conformação de uma molécula (AMRITA, 2013; MOURA, 2019).

Porém, apesar dos processos de minimização de energia fornecer uma conformação 3D estável, não representa, necessariamente, a estrutura mais estável de determinada molécula (AMRITA, 2013; MOURA, 2019).

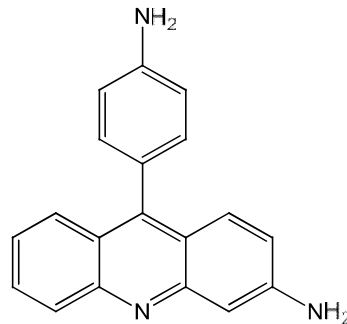
O programa AutoDock Tools 1.5.6 é uma ferramenta eficiente para prever de forma precisa e rápida, conformações preferenciais e energias de ligação não covalente de macromoléculas ou, como é mais frequente, de ligação de moléculas de pequena dimensão (ligante) com os respectivos receptores macromoleculares. O principal método utilizado para a pesquisa conformacional é o algoritmo genético lamarquiano (*Lamarckian Genetic Algorithm* – LGA), que tal como os demais algoritmos genéticos, usa como base linguagem da genética natural e evolução biológica, neste caso alusivo à teoria de Lamarck. Geralmente, um procedimento no AutoDock envolve no mínimo cinquenta operações do LGA com 25 milhões de avaliações em cada uma delas (MORRIS et al., 2009; TROTT; OLSON, 2010; MOURA, 2019).

O Discovery Studio 2.0 é um software para análise computacional química e modelagem molecular com uma ampla variedade de recursos para simulação. Este programa pode ser usado para visualização e edição de dados. Desse modo, ele foi utilizado para visualização das interações que as moléculas realizam com os aminoácidos, bem como para obtenção dessas imagens em duas dimensões (ROMERO, 2016).

Muitos estudos *in silico* vem sendo desenvolvidos com diversos compostos já conhecidos na literatura por suas ações quimioterápicas, dentre eles destacamos os derivados da acridina, que faz parte de um dos primeiros quimioterápicos intercaladores e inibidores de topoisomerasas descrito na literatura, a *m*-amsacrina.

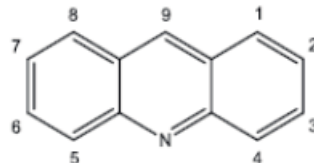
3.4 Acridina e seus derivados

As acridinas foram isoladas inicialmente de frações de alcatrão por Carl Graebe e Heinrich Caro na Alemanha no ano de 1870, elas exibem-se como moléculas de interesse clínico desde 1888 quando Auclert investigou o uso farmacológico do 3-amino-9-aminofenil-acridina representada na figura 1 (NASIM; BRYCHCY, 1979; ALBINO, 2017).

Figura 1 - Estrutura química da 3-amino-9-aminofenil-acridina

Fonte: Moura (2009)

A acridina (Figura 2), $C_{13}H_9N$, é um composto aromático policíclico com estrutura planar, também definido como compostos heterocíclicos formados de dois anéis fundidos a um anel piridínico em posição central. Quimicamente, a acridina é um alcaloide de antraceno, conhecido por denominações diversas como: dibenzo-piridina; 10-azaantraceno; 2,3,4,6-dibenzopiridina; 2,3-dibenzoquinolina, entre outros (KUMAR; KAUR; KUMARI, 2012; LAFAYETTE et al., 2013; SCHMIDT; LIU, 2015; GAO et al., 2015; GOUVEIA, 2017).

Figura 2- Estrutura química da acridina

Fonte: Próprio autor

Este composto é de interesse de diversos pesquisadores, por apresentar: (i) um amplo espectro de atividades biológicas, como atividades antimicrobiana, antiviral, antimalárica, antitripanossômica, leishmanicida, antiparkinsoniana, além de suas propriedades antineoplásicas bem conhecidas; (ii) a capacidade de interação com o DNA, inibindo as enzimas topoisomerases e telomerase, e o complexo proteossômico das células; (iii) ainda ocorre discussões acerca de mecanismos de ação não elucidados (PITTA, 2012).

A capacidade que os derivados acridínicos apresentam de se ligar ao DNA tem sido atribuída à planaridade destas estruturas aromáticas, que direcionam os estudos de drogas antineoplásicas, e com a finalidade de elucidar o mecanismo de ação das acridinas, nos alvos

biológicos, como: topoisomerases I e/ou II, a telomerase e telômeros / proteínas quinases estão sendo investigados (JANOVEC et al., 2011; BARROS et al., 2012; OLSZEWSKA et al., 2014).

Algumas modificações químicas na estrutura dos derivados acridínicos tais como a adição de substituintes ou anéis heterocíclicos diferentes, podem proporcionar uma melhor relação estrutura-atividade (SAR) com o alvo biológico desejado, garantindo atividades biológicas distintas como antibactericida, antiparasitária, antitumoral e intercaladora de DNA (PATEL et al., 2010; KALIRAJAN et al., 2012; BARROS et al., 2012; ALMEIDA et al., 2015; GAO et al., 2015; GOUVEIA, 2017).

3.5 Estruturas cristalográficas

3.5.1 CITOCROMO P450 19 SUBFAMÍLIA A MEMBRO 1 (CYP19A1)

É uma proteína do retículo endoplasmático que catalisa os últimos passos da biossíntese do estrogênio. O estrogênio controla o desenvolvimento feminino e a fertilidade, mas podem promover a proliferação do câncer de mama. Logo, os inibidores seletivos do CYP19A1 tratam o câncer de mama responsivo ao estrogênio (MEIER; JANSEN; BALLINGER, 2018; BRIXIUS; SCOTT, 2019).

3.5.2 PROTEÍNA CASEÍNA QUINASE (CK2)

A proteína quinase ou simplesmente CK2 realiza uma função crítica no crescimento celular, diferenciação celular, apoptose e transformação oncogênica (AHMED; GERBER; COCHET, 2002; LITCHFIELD, 2003; PRUDENT et al., 2010).

Ela foi observada desregulada em muitos tipos de câncer e sua função dupla na promoção do crescimento celular e na supressão da apoptose pode ser particularmente relevante para o seu potencial oncogênico (TAWLIC et al., 2001; PRUDENT et al., 2010).

A recente associação de expressão aberrante da CK2 com marcadores prognósticos desfavoráveis no câncer de próstata e na leucemia mielóide aguda sustenta a implicação direta da CK2 na formação e recorrência do tumor (LARAMAS et al., 2007; KIM et al., 2007; PRUDENT et al., 2010).

De fato, a CK2 é atualmente considerada como um alvo terapêutico promissor, dando suporte ao desenvolvimento de inibidores químicos (PRUDENT et al., 2010).

3.5.3 ANTÍGENO EPITELIAL SEIS-TRANSMEMBRANAR DA PRÓSTATA (STEAP3)

Segundo Hubert (1999), a STEAP é um gene específico da próstata e é único entre os marcadores desse tipo de câncer atualmente conhecidos devido à sua suposta estrutura secundária, da qual se pode prever que ela funcione como um canal potencial ou proteína transportadora. A STEAP também é diferente na medida em que é expressa em múltiplos cânceres, sugerindo que é um antígeno tumoral geral. Sua forte expressão no câncer de próstata avançado, sua localização na superfície celular e sua estrutura secundária predita sugerem que a STEAP pode ser um alvo importante para terapia e diagnóstico de tumores.

Esse gene pertence a uma restrita “família” de antígenos presentes na superfície da célula que são expressos no câncer de próstata e são considerados alvos potenciais para terapia e diagnóstico mediados por anticorpos. Entre estes antígenos incluem PSM, PCTA-1 e PSCA (ISRAELI et al., 1993; SU et al., 1996; REITER et al., 1998).

3.5.4 CHAPERONA MOLECULAR (HSP90)

A chaperona molecular 90 ou simplesmente HSP90 é uma proteína de choque térmico que desempenha uma função importante em diversos tipos de tumores participando também da modulação da atividade do receptor de tirosina quinase. Os níveis de HSP 90 refletem o menor potencial maligno no câncer de cólon, logo, esta proteína pode ser uma alternativa de abordagem terapêutica para esse tipo de câncer (DRECOLL et al., 2014).

As chaperonas moleculares são proteínas cruciais para a etapa final da leitura de genética de informação, o que resulta na formação de proteínas (YOUNG et al., 2004).

A HSP90, portanto, desempenha um papel fundamental na assistência, sobrevivência, proliferação, invasão, metástase e angiogênese, que representam os traços marcantes da malignidade (BROUGH et al., 2007).

3.5.5 CINESINAS MITÓTICAS (EG5)

As cinesinas mitóticas representam uma classe interessante de alvos terapêuticos para a terapia antitumoral. Os membros desta superfamília estruturalmente divergente de microtúbulos, baseados em proteínas motoras moleculares, têm extenso envolvimento ao longo da mitose, com funções que vão desde a organização da arquitetura mitótica até o

transporte de proteínas reguladoras (HIROKAWA et al., 2009; GOOD; SKOUFIAS; KOZIELSKI, 2011; RATH; KOZIELSKI, 2012; GOOD et al., 2013).

A inibição do EG5 por pequenas moléculas inibitórias resulta em fusos monopolares e parada mitótica que podem levar à morte celular. Logo, a utilização de EG5 como alvo terapêutico representa uma área de investigação instigante que pode oferecer vantagens clínicas e contribuir positivamente para o tratamento do câncer de pulmão (MAYER et al., 1999; GOOD et al., 2013).

3.5.6 PROTEÍNA QUINASE REGULADA POR SINAIS EXTRACELULARES (ERK)

A família MAPK, existente em mamíferos, consiste em proteínas quinases reguladas por sinais extracelulares (ERK), quinases c-Jun NH-terminal (JNK; também conhecidas como proteínas quinases ativadas por estresse ou SAPK) e p38. Entre a família MAPK, a cascata das ERKs tem sido um foco de quimioprevenção do câncer devido a sua importância na carcinogênese (DHILLON et al., 2007; LI et al., 2012).

As anormalidades na via das ERKs desempenham um papel crítico no desenvolvimento e progressão do câncer, e foram relatadas em aproximadamente um terço de todos os cânceres humanos (DHILLON et al., 2007; LI et al., 2012).

Portanto, direcionar as ERKs induzidas por UV pode ser uma estratégia eficaz para prevenir a tumorigênese da pele (LI et al., 2012).

3.5.7 PROTEÍNA DE DIFERENCIAÇÃO CELULAR DE LEUCEMIA MIELÓIDE INDUZIDA (MCL-1)

A MCL-1 está dentro de uma das regiões genéticas amplificadas com mais frequência em cânceres humanos e sua expressão é frequentemente associada com resistência a agentes citotóxicos e recaída em pacientes (WUILLEME-TOUMI et al., 2005; ZACK et al., 2013; TRON et al., 2018).

Vários tipos de tumores foram descritos como sendo dependentes de MCL-1, em particular mieloma múltiplo (MM), leucemia mielóide aguda (AML), leucemia mielóide crônica, leucemia linfoblástica aguda de células B, carcinoma hepatocelular e certos carcinomas de pulmão de células não pequenas. A MCL-1 também promove resistência inata e adquirida a vários agentes citotóxicos e terapias direcionadas (AICHBERGER et al., 2005; SIEGHART et al., 2006; WEI et al., 2008; WERTZ et al., 2011; ZHANG et al., 2011;

GLASER et al., 2012; AKAGI et al., 2013; KOSS et al., 2013; TOUZEAU et al., 2014; TRON et al., 2018).

O aumento aberrante no nível dessa proteína previne a apoptose, tanto promovendo o câncer quanto permitindo resistência à morte celular induzida pela terapia do câncer. Por isto, nas últimas duas décadas é notável o interesse em desenvolver inibidores seletivos de MCL-1, visto que é evidente o potencial destes inibidores como agentes antitumorais (TRON et al., 2018).

3.5.8 FOSFOINOSITIDA 3- QUINASE HUMANA DE CLASSE III (VPS34)

A VPS34 é uma quinase lipídica que trabalha em conjunto com a subunidade reguladora VPS15 (também conhecida como p150). Ela está envolvida no tráfico de vesículas e na autofagia e, portanto, constitui um alvo interessante para o tratamento de tumores sólidos (PASQUIER et al., 2014).

Além disso, as funções biológicas de VPS34 foram relacionadas à sinalização de mTOR, que é uma via frequentemente desregulada no câncer e distúrbios metabólicos. A VPS34 ainda desempenha um papel importante na autofagia, compreendida como sendo um processo pelo qual as células entregam seus próprios constituintes para se proteger do estresse metabólico, incluindo diminuição da disponibilidade de nutrientes e condições hipóxicas. A autofagia também pode ajudar as células tumorais a resistir a tratamentos contra o câncer, como agentes quimioterápicos e radiação ionizante (LIPINSKI et al., 2010; ZHOU; TAKATOH; WANG, 2011; JABER et al., 2012; WHITE, 2012; BOYA; REGGIORI; CODOGNO, 2013; CHOI; RYTER; LEVINE, 2013).

3.5.9 TOPOISOMERASE II ALFA (TOPOIIA)

As enzimas topoisomerase II são, assim como as topoisomerase I, importantes para resolução de problemas topológicos associados com a replicação, desempenhando também um papel importante na estruturação e condensação dos cromossomos, assim como sua separação durante a divisão celular (JORGE, 2012).

A enzima nuclear topoisomerase II α é mais incidente em linhagens celulares de câncer de mama e de ovário. Para manter o crescimento, as células cancerígenas replicam rapidamente, o que favorece a conversão da clivagem causada pela topoisomerase em uma

clivagem permanente, tornando as células cancerígenas mais sensíveis aos fármacos (DEWEESE et al., 2009; MOURA, 2009).

O câncer é uma doença de grande magnitude e que tem apresentado números cada vez mais alarmantes. Dessa forma, é de suma importância o desenvolvimento de novos quimioterápicos para o tratamento dos mais variados tipos de neoplasias malignas. E para o desenvolvimento desses novos fármacos se faz necessário à utilização de métodos computacionais para a análise da interação molécula- alvo, visando o direcionamento das pesquisas e, dessa forma, havendo redução de custos e ganho de tempo.

A acridina é uma molécula importante como ponto de partida para o desenvolvimento de novos fármacos por possuir sua atividade antineoplásica já elucidada.

4 METODOLOGIA

4.1 Seleção dos alvos

Inicialmente foram realizadas buscas diretas nas bases de dados Science Direct, PubMed, Scielo, Scopus e Mendeley com as seguintes palavras chave: *in silico*, antitumoral, câncer, ancoragem e *docking*. Em seguida, através da plataforma PDB foram escolhidos 106 artigos com qualis A1, A2 e B1. Desses 106 artigos selecionou-se 9 com qualis A1 e que abordavam tipos de câncer com maior relevância.

Através dos artigos selecionados foram definidos os nove alvos analisados no estudo de *docking* molecular. As oito moléculas deste estudo fazem parte da quimioteca do Laboratório de Síntese e Vetorização Molecular da Universidade Estadual da Paraíba- UEPB e foram escolhidas por apresentarem melhores resultados *in vitro* de suas determinadas séries.

4.2 Obtenção e preparação dos alvos biológicos

Para obtenção dos nove alvos biológicos CYP19A1 (PDB ID 5jkv), CK2 (PDB ID 3owk), STEAP3 (PDB ID 2vq3), HSP90 (PDB ID 2vci), EG5 (PDB ID 4bbg), ERK (PDB ID 2ojg), MCL-1 (PDB ID 6fs0), VPS34 (PDB ID 4uwf) e TOPOISOMERASE II ALFA (PDB ID 5gwk) foi utilizado o banco de dados do PDB e, logo em seguida foi iniciado o processo de preparação dos alvos.

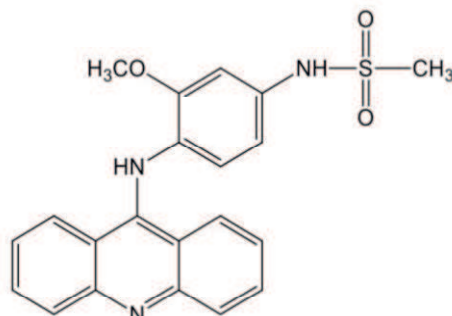
Para o estudo da interação molécula- alvo a macromolécula foi baixada no formato PDB e aberta no programa PyMOL Win, foi realizado a remoção da água, assim como de pequenas moléculas (ex: Mg, Cl, Fe). Após este procedimento foi extraído o ligante, que consiste em um fármaco já utilizado para o alvo. Ele serve de parâmetro para os resultados, bem como, para a realização do *redocking* onde ocorre a validação do método realizado. E dessa forma, o alvo tratado está pronto para o estudo de *docking*.

4.3 Preparação dos ligantes

Os oito compostos analisados (AMTAC 01, AMTAC 02, AMTAC 06, AMTAC 16, GLCL 04, GLDL 01, SOLAC 01 e SOLAC 02) foram desenvolvidos de um fragmento privilegiado (núcleo de acridina), a partir de planejamentos moleculares, como o baseado na estrutura do receptor (SBDD) levando em consideração o alvo biológico, além do

planejamento fundamentado no fragmento privilegiado de droga já descoberta (FBDD) que no caso é a *m*-amsacrina (Figura 3).

Figura 3- *m*-Amsacrina



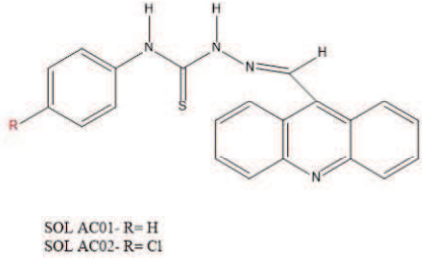
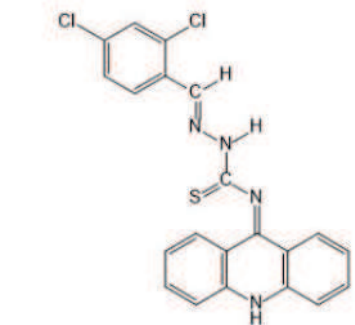
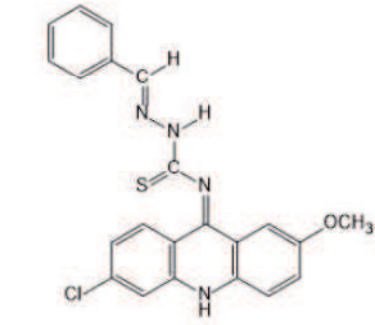
Fonte: Ketron et al. (2012)

Os ligantes foram desenhados no ChemDraw Ultra 12.0 (Figura 4) e, em seguida, foram submetidos no programa Chem3D Pro 12.0 para análise conformacional através do cálculo de mecânica molecular mínima e dinâmica (MM2) obtendo a conformação com menor energia. Após o cálculo do MM2, os compostos foram salvos no formato MOL2.

Figura 4- Derivados da acridina utilizados para o estudo de *docking* molecular

COMPOSTO	NOMENCLATURA	ESTRUTURA
Derivados da acridina (AMTAC)	AMTAC 01- (<i>E</i>)-1'-(<i>benzylideneamino</i>)-5'- <i>oxo</i> -1',5'- <i>dihydro</i> -10 <i>H</i> - <i>spiro</i> [<i>acridine</i> -9,2'- <i>pyrrole</i>]-4'- <i>carbonitrile</i>	<p>AMTAC 01- R= H AMTAC 02- R= OCH₃ AMTAC 06- R= 4-Cl AMTAC 16- R= 3-OCH₂CH₃ 4-OH</p>
	AMTAC 02- (<i>E</i>)-1'-((4- <i>methoxybenzylidene</i>) <i>amino</i>)-5'- <i>oxo</i> -1',5'- <i>dihydro</i> -10 <i>H</i> - <i>spiro</i> [<i>acridine</i> -9,2'- <i>pyrrole</i>]-4'- <i>carbonitrile</i>	
	AMTAC 06- (<i>E</i>)-1'-((4- <i>chlorobenzylidene</i>) <i>amino</i>)-5'- <i>oxo</i> -1',5'- <i>dihydro</i> -10 <i>H</i> - <i>spiro</i> [<i>acridine</i> -9,2'- <i>pyrrole</i>]-4'- <i>carbonitrile</i>	
	AMTAC 16- (<i>E</i>)-1'-((3- <i>ethoxy</i> -4- <i>hydroxybenzylidene</i>) <i>amino</i>)-5'- <i>oxo</i> -1',5'- <i>dihydro</i> -10 <i>H</i> - <i>spiro</i> [<i>acridine</i> -9,2'- <i>pyrrole</i>]-4'- <i>carbonitrile</i>	

(Continuação)

Derivados da acridina (SOLAC)	SOLAC 01- <i>(E)</i> -2-(acridin-9-ylmethylene)-N-phenylhydrazinecarbothioamide SOLAC 02- <i>(E)</i> -2-(acridin-9-ylmethylene)-N-(4-chlorophenyl)hydrazinecarbothioamide	 <p>SOL AC01- R= H SOL AC02- R= Cl</p>
Derivados da acridina (GLCL 04)	<i>(E)</i> -N-(acridin-9(10H)-ilideno)-2-(2,4-diclorobenzilideno)hidrazinacarbotioamida	
Derivados da acridina (GLDL 01)	<i>(2E,NE)</i> -2-benzilideno-N-(6-cloro-2-metoxiacridin-9(10H)-ilideno)hidrazinacarbotioamida	

Fonte: Próprio autor

Para este estudo alguns parâmetros foram calculados através da Equação de Westheimer, o qual avaliou as propriedades específicas da molécula, tais como: Energia de estiramento (ou compressão) (Es), Energia de deformação angular (Eb), Energia de torção em torno de ligações (Ew) e Energia de interação não-ligante (Enb) (MOURA, 2019).

As estruturas químicas de todos os ligantes utilizados nos estudos de *docking* molecular que foram co-cristalizados com os alvos encontram-se no anexo A.

4.4 Estudos de ancoragem molecular para validação (*redocking*)

Visto que as estruturas cristalográficas dos alvos biológicos estão co-cristalizadas com os ligantes (Anexo A), foi realizada a redocagem como método de validação. Este método baseia-se em submeter o mesmo ligante co-cristalizado com o biorreceptor em questão aos

estudos de ancoragem molecular e observar se as interações com os resíduos de aminoácidos chave e a orientação espacial do ligante são preservadas, ou seja, que o RMSD (*root-mean-square deviation*) entre o ligante cristalográfico e a proteína ou enzima seja o menor possível, de modo a comprovar a capacidade preditiva do modelo *in silico* (MOURA, 2019).

Para realizar a validação do método além do programa AutoDock Tools 1.5.6 foi utilizado o Discovery Studio 2.0 no qual é possível observar a sobreposição entre o ligante cristalografado e a molécula em estudo.

No anexo B, encontra-se todas as imagens em três dimensões obtidas do *redocking* de cada alvo específico.

4.5 Obtenção das interações 2D entre os alvos e os ligantes

As ilustrações 2D foram geradas através do programa Discovery Studio 2.0, no qual foi possível definir as interações ocorridas entre o alvo e o ligante, assim como as distâncias das mesmas. E dessa forma, foi possível analisar os tipos de interações envolvidas, os resíduos que estão interagindo com a molécula e as ligações mais estáveis através da análise da distância de ligação molécula- alvo.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Redocking

Primeiramente, foram realizados os estudos de *redocking* entre os ligantes co-cristalizados com as suas respectivas enzimas.

Na tabela 5 é possível observar os resultados de *redocking* para as nove enzimas, onde constam os valores de Energia Livre de Ligação (kcal mol^{-1}), as constantes de afinidade (Ki) e os valores de RMSD (Desvio médio quadrático do ligante antes e depois do ancoramento) das estruturas analisadas.

Tabela 5- Redocagem molecular como método de validação do estudo

ENZIMAS	REDOCKING			
	Energia Livre de Ligação (Kcal mol^{-1})	Constante de Afinidade (Ki) nM	RMSD (<i>clustering</i>) (Å)	RMSD (<i>reference</i>)
CYP19A1	-12,80	0,41533	0,13	0,63
CK2	-9,32	147,32	0,04	0,49

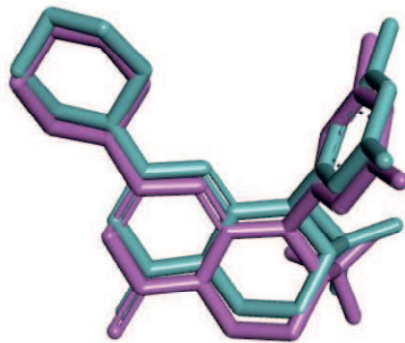
(Continuação)				
STEAP3	-11,98	1,65	0,00	1,65
HSP90	-11,69	2,71	1,33	0,96
EG5	-9,84	60,95	0,21	0,76
ERK	-8,01	1350	0,31	0,70
MCL-1	-16,81	0,00047262	0,04	0,60
VPS34	-7,95	1490	0,12	0,55
TOPO II ALFA				

Fonte: Próprio autor

De acordo com estes resultados, os *redocking* dos ligantes com suas respectivas enzimas apresentaram importantes interações, visto que quanto menor a energia livre de ligação maior será a interação do ligante com a enzima. Nesse caso, todos os ligantes apresentaram atividades inibitórias. Outra informação que corrobora com o resultado obtido é a previsão da constante de afinidade K_i . Por fim, a validação da metodologia se dá pelos valores de RMSD, o qual, como descrito na metodologia, deve apresentar valores $< 2,0 \text{ \AA}$.

Na Figura 5 é possível visualizar a posição espacial de cada átomo do ligante EUT co-cristalizado (em rosa) e do mesmo ligante redocado (em verde).

Figura 5- *Redocking* do alvo VPS34 com o ligante EUT



Fonte: Próprio autor

Analisando a Figura 5 é possível verificar que a posição espacial dos átomos do EUT redocado é muito semelhante ao mesmo ligante co-cristalizado com a estrutura VPS34, estando em acordo com o valor de RMSD disposto na Tabela 5. Porém, essas posições ainda possuem pequenas variações justificando uma pequena elevação no valor do RMSD da estrutura de 0.55. Portanto, compreende-se que o modelo computacional é eficiente em suas

previsões, porém possui limitações que necessitam ser avaliadas cuidadosamente para cada ligante.

5.2 Docking molecular

5.2.1 Docking molecular do alvo CYP19A1 (PDB ID 5JKV)

Segundo a literatura o citocromo p450 19 subfamília a membro 1 é uma proteína que catalisa os últimos passos da biossíntese do estrogênio. Sendo um alvo para o tratamento de câncer de mama.

Na tabela 6, encontra-se descritos os resultados de *docking* molecular obtidos para o alvo CYP19A1.

Tabela 6- Docking molecular com derivados acridínicos no alvo CYP19A1 (PDB ID 5JKV)

Compostos	Energia Livre de Ligação (Kcal mol ⁻¹)	Constante de Afinidade (Ki) nM	RMSD (<i>clustering</i>) (Å)
AMTAC 01	-1,83	45890000	0,00
AMTAC 02	-1,20	132180000	0,11
AMTAC 06	2,93	-	0,18
AMTAC 16	0,98	-	0,07
GLCL 04	-10,13	37,62	0,40
GLDL 01	-10,60	17,01	0,37
SOLAC 01	-10,31	27,7	0,22
SOLAC 02	-10,41	23,55	0,16
Ligante ASD	-12,80	0,41475	0,00

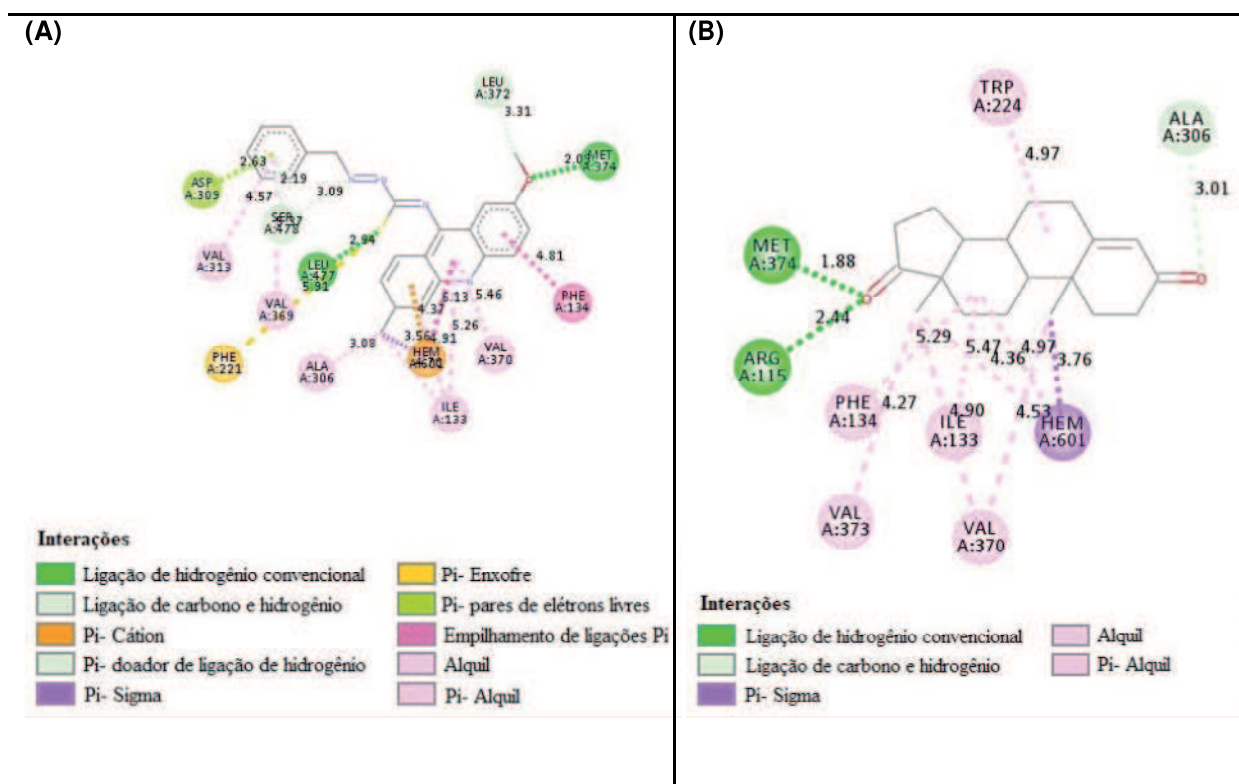
Fonte: Próprio autor

Ao analisar a tabela acima, é possível perceber que o ligante padrão ASD apresentou melhor interação (-12.8 Kcal mol⁻¹) e afinidade (0,41475 nM) com o alvo proposto quando comparado com os outros compostos. Contudo, entre os compostos analisados os que apresentaram melhores resultados foram: GLDL 01, SOLAC 02, SOLAC 01 e GLCL 04, respectivamente. Os compostos AMTAC 06 e AMTAC 16 apresentaram Energia Livre de Ligação positiva, portanto, a interação dessas estruturas com o alvo não são espontâneas, podendo ser devido às restrições conformacionais dos derivados espiro-acridínicos que impedem uma melhor interação com pontos importantes do alvo. Já os derivados GLDL 01,

GLCL 04, SOLAC 01 e SOLAC 02, por serem compostos de cadeias abertas podem favorecer essas interações. Logo, o alvo CYP 19A1 não é um alvo interessante para os AMTACs.

O ligante ASD apresentou um menor número de interações com o alvo quando comparado com o composto GLDL 01, entretanto, foi o que apresentou menor Energia Livre de Ligação. O composto GLDL 01 realizou interações semelhantes ao ligante ASD, como por exemplo, ligação de hidrogênio convencional com MET A:374, sendo esta ligação mais estável no ligante ASD, visto que a distância da interação foi de 1.88 Å em relação ao composto GLDL 01 que foi de 2.09 Å, o que pode sugerir que essa interação com o aminoácido MET A:374 é importante, justificando assim, a Energia Livre de Ligação e a Constante de Afinidade encontradas (Figura 6).

Figura 6- Representação 2D das interações entre o composto GLDL 01 (A) e o ligante ASD (B) com o alvo CYP19A1



Fonte: Próprio autor

As imagens das interações dos demais compostos com o respectivo alvo encontra-se no anexo C.

5.2.2 Docking molecular do alvo CK2 (PDB ID 3OWK)

Segundo PRUDENTE e colaboradores (2010), a proteína caseína quinase realiza função no crescimento celular, apoptose, diferenciação celular e transformação oncogênica e tem sido associada ao câncer de próstata, leucemia mielóide aguda, câncer de ovário e mama.

Os resultados de *docking* molecular obtidos para o alvo CK2, encontram-se na tabela 7.

Tabela 7- Docking molecular com derivados acridínicos no alvo CK2 (PDB ID 3OWK)

Compostos	Energia Livre de Ligação (Kcal mol ⁻¹)	Constante de Afinidade (Ki) nM	RMSD (<i>clustering</i>) (Å)
AMTAC 01	-7,53	3000	0,15
AMTAC 02	-7,76	2050	0,14
AMTAC 06	-7,86	1720	0,00
AMTAC 16	-7,94	1520	0,08
GLCL 04	-10,34	26,38	0,28
GLDL 01	-10,81	11,83	0,38
SOLAC 01	-9,58	94,44	0,33
SOLAC 02	-9,92	53,53	0,41
Ligante 18E	-9,33	145,07	0,00

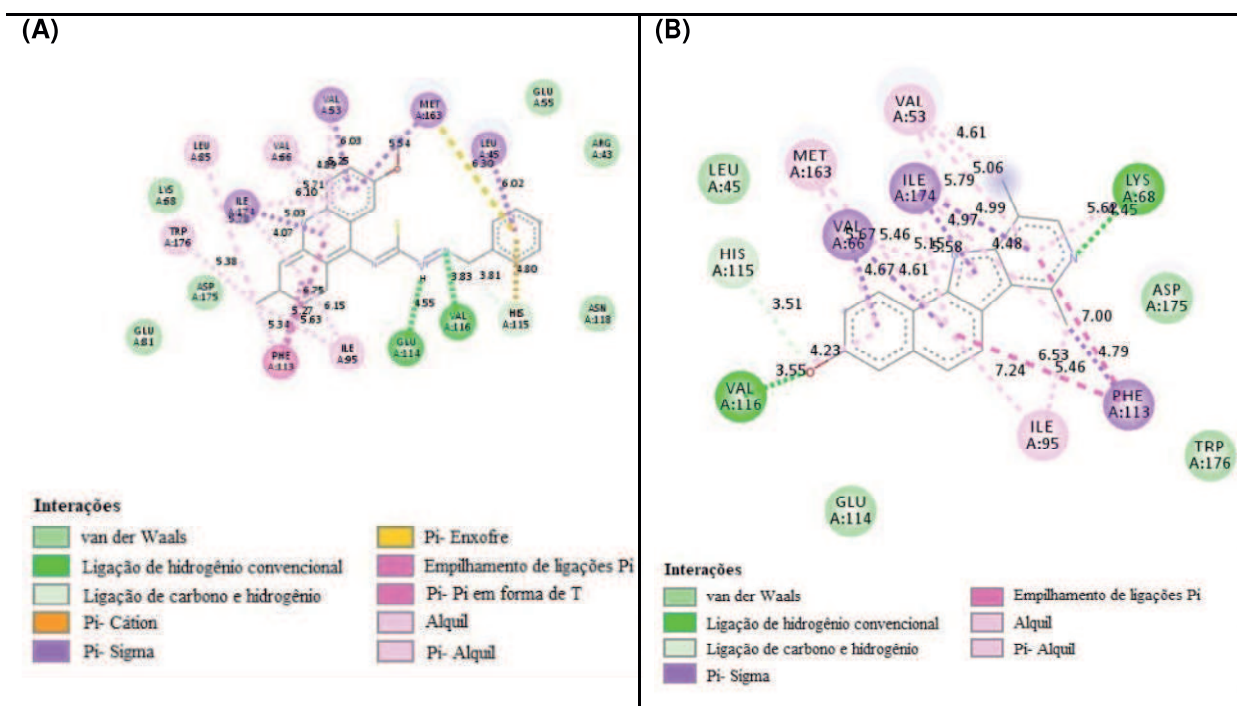
Fonte: Próprio autor

Ao analisar a tabela 7, observou-se que os compostos GLCL 04, GLDL 01, SOLAC 01 e SOLAC 02 apresentaram energias menores que o composto de referência já conhecido 18E, ou seja, obtiveram uma melhor interação enzima- ligante bem como, valores de constante de afinidade (Ki) mais baixos, o que indica que apresentaram maior afinidade do ligante com a estrutura cristalográfica.

Na figura 7 é possível observar as interações ocorridas entre o composto com menor Energia Livre de Ligação, GLDL 01 (-10.81 Kcal mol⁻¹) com a enzima CK2, bem como, as interações entre o ligante, 18E (-9.33 Kcal mol⁻¹) com seu respectivo alvo. Podemos observar que o composto GLDL 01 apresentou ligações semelhantes ao ligante 18E, como por exemplo, ligação de hidrogênio convencional com VAL A:116 e ligação Pi- Sigma com ILE A:174. Contudo, a ligação de hidrogênio convencional que o ligante 18E realiza com VAL A:

116 apresenta distância de 3.55 Å, já o composto GLDL 01 interage com VAL A:116 com uma distância de 3.83 Å. O que implica dizer que esta interação é mais estável no ligante 18E.

Figura 7- Representação 2D das interações entre o composto GLDL 01 (A) e o ligante 18E (B) com o alvo CK2

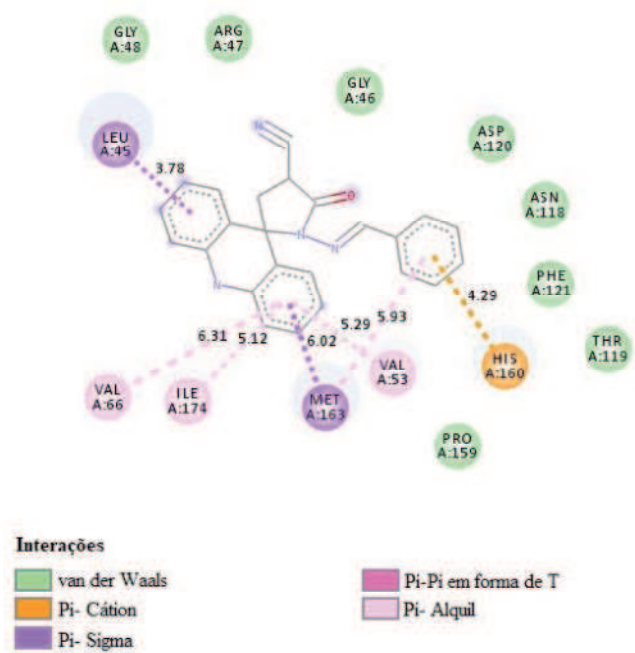


Fonte: Próprio autor

O composto GLDL 01 apresentou duas interações em que o ligante 18E não apresentou, são elas: Pi- Cation com HIS A:115 e Pi- Enxofre com MET A:163, o que pode sugerir o motivo ao qual o GLDL 01 obteve menor Energia Livre de Ligação e, conseqüentemente, a formação de um complexo ligante- proteína mais estável.

A seguir, é possível observar as interações ocorridas entre o composto espiro-acridínico (AMTAC 01) com a proteína quinase (CK2) (Figura 8).

Figura 8- Representação 2D das interações entre o composto AMTAC 01 com o alvo CK2



Fonte: Próprio autor

Como foi mostrado na tabela 7, o AMTAC 01 foi o composto que apresentou menor interação com a Energia Livre de Ligação de $-7.53 \text{ Kcal mol}^{-1}$ quando comparado, por exemplo, com o GLDL 01 que obteve uma Energia Livre de Ligação de $-10.81 \text{ Kcal mol}^{-1}$. Estes resultados podem ser justificados pelas conformações dos compostos, ou seja, o derivado espiro-acridínico cíclico (AMTAC 01) apresenta restrições conformacionais o que ocasiona uma diminuição das interações com o alvo terapêutico e, assim, uma maior Energia Livre de Ligação.

As imagens das interações dos demais compostos com o respectivo alvo encontra-se no anexo C.

5.2.3 Docking molecular do alvo STEAP3 (PDB ID 2VQ3)

Segundo Hubert (1999), o antígeno epitelial seis-transmembranar da próstata é um gene específico da próstata e é único entre os marcadores desse tipo de câncer atualmente

conhecidos devido à sua suposta estrutura secundária. Logo, é um alvo potencial para este tipo de câncer.

Na tabela 8, estão descritos os resultados de *docking* molecular obtidos para o alvo STEAP3.

Tabela 8- *Docking* molecular com derivados acridínicos no alvo STEAP3 (PDB ID 2VQ3)

Compostos	Energia Livre de Ligação (Kcal mol ⁻¹)	Constante de Afinidade (Ki) nM	RMSD (<i>clustering</i>) (Å)
AMTAC 01	-7,88	1680	0,04
AMTAC 02	-8,07	1210	0,12
AMTAC 06	-8,09	1170	0,07
AMTAC 16	-7,71	2220	0,22
GLCL 04	-10,28	29,24	0,38
GLDL 01	-9,05	234,23	0,55
SOLAC 01	-9,39	130,97	0,18
SOLAC 02	-9,39	130,69	0,27
Ligante NAP	-11,98	1,65	0,91

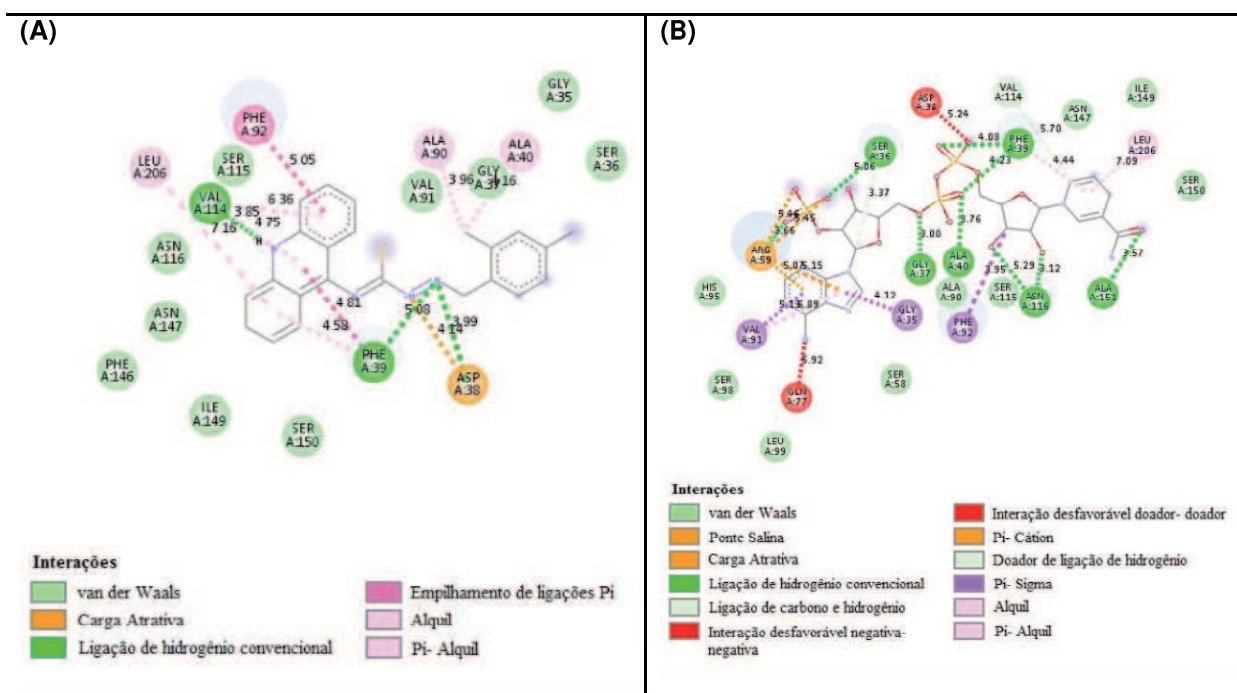
Fonte: Próprio autor

Podemos observar que nenhum dos compostos em análise obteve resultados mais satisfatórios do que o ligante já conhecido NAP (-11.98 Kcal mol⁻¹), contudo, entre os compostos, o que apontou a formação de um complexo enzima-ligante mais estável foi o GLCL 04, que apresentou valores de Energia Livre de Ligação de -10.28 Kcal mol⁻¹ e Constante de Afinidade de 29.24 nM.

O AMTAC 16 foi o composto que atingiu o resultado menos satisfatório para este alvo com a Energia Livre de Ligação de -7.71 Kcal mol⁻¹ e Constante de Afinidade de 2.220 nM. Devido este composto ser um derivado espiro-acridínico cíclico ele apresenta restrições conformacionais o que resulta na diminuição das interações molécula- alvo e, assim, uma maior Energia Livre de Ligação quando comparado como, por exemplo, o derivado tiossemicarbazônico-acridínico (GLCL 04) com a Energia Livre de Ligação de -10.28 Kcal mol⁻¹.

A figura 9 mostra as interações ocorridas entre o composto GLCL 04 (-10.28 Kcal mol⁻¹ - 29.24 nM) com a enzima STEAP3. Bem como, as interações ocorridas entre o ligante NAP que obteve melhor interação e afinidade (-11.98 Kcal mol⁻¹ - 1.65 nM) com o alvo terapêutico. Através dessas ilustrações 2D podemos observar que o ligante NAP fez interação semelhante a o GLCL 04, como por exemplo, a ligação de hidrogênio convencional com PHE A:39. Entretanto, esta interação é mais estável no ligante NAP devido a distância de 4.08 Å em comparação ao composto GLCL 04 que foi de 5.08 Å. Além de que, o ligante NAP apresentou mais regiões de interação, o que justifica sua maior interação com o alvo quando comparado com o composto GLCL 04.

Figura 9- Representação 2D das interações entre o composto GLCL 04 (A) e o ligante NAP (B) com o alvo STEAP3



Fonte: Próprio autor

As imagens das interações dos demais compostos com o respectivo alvo encontra-se no anexo C.

5.2.4 Docking molecular do alvo HSP90 (PDB ID 2VCI)

Segundo a literatura a chaperona molecular 90 desempenha um papel fundamental na assistência, sobrevivência, proliferação, invasão, metástase e angiogênese. E está relacionada ao câncer de cólon.

A seguir, encontra-se descritos os resultados de *docking* molecular obtidos para o alvo HSP90 (tabela 9).

Tabela 9- Docking molecular com derivados acridínicos no alvo HSP90 (PDB ID 2VCI)

Compostos	Energia Livre de Ligação (Kcal mol ⁻¹)	Constante de Afinidade (Ki) nM	RMSD (<i>clustering</i>) (Å)
AMTAC 01	-7,95	1490	0,12
AMTAC 02	-7,68	2350	0,01
AMTAC 06	-6,57	15250	0,13
AMTAC 16	-6,58	14990	0,46
GLCL 04	-10,39	24,02	0,25
GLDL 01	-9,94	51,64	0,47
SOLAC 01	-8,88	309,16	0,35
SOLAC 02	-8,94	281,11	0,42
Ligante 2GJ	-12,17	1,20	0,13

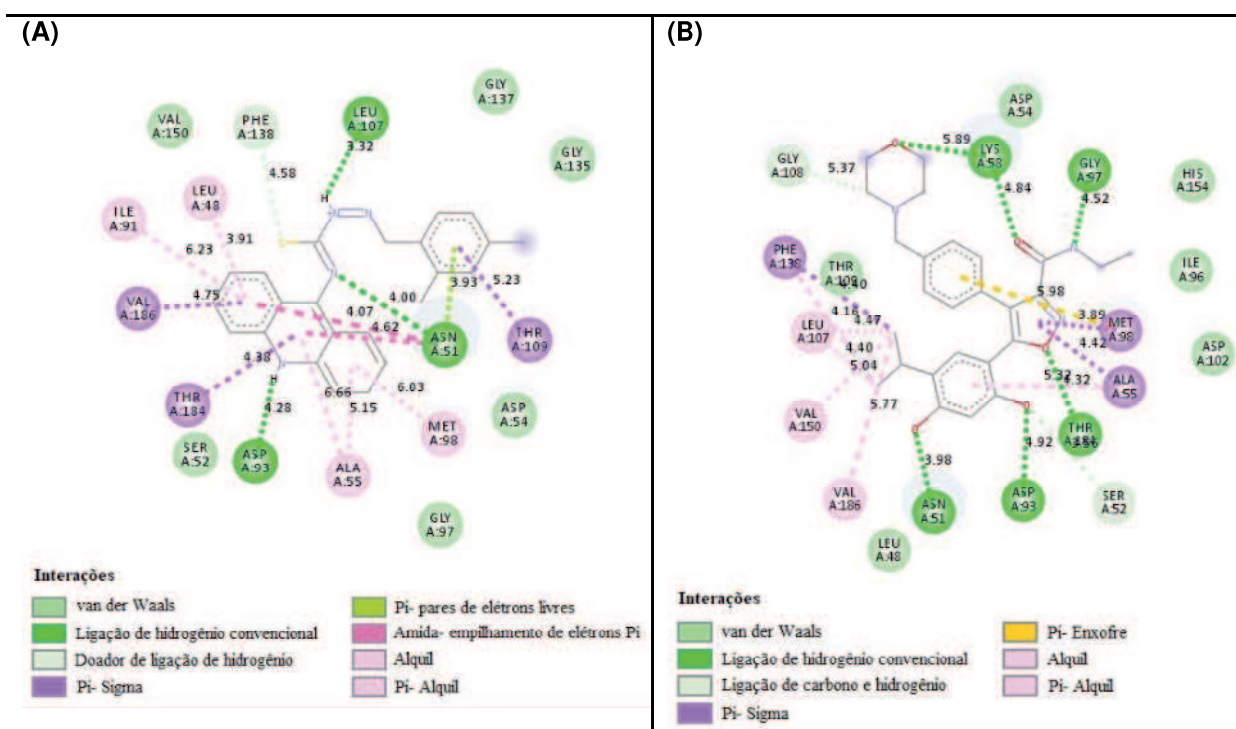
Fonte: Próprio autor

Observamos que nenhum composto apresentou Energia Livre de Ligação menor que a energia do composto de referência 2GJ (-12,17 Kcal mol⁻¹), onde apresentou menor valor e consequentemente, maior afinidade com a enzima. Podemos analisar também que dos compostos desenvolvidos o que obteve melhor resultado para este alvo foi o composto GLCL 04 com Energia Livre Ligação de -10.39 Kcal mol⁻¹ e Constante de Afinidade (Ki) de 24.02 nM.

Através da figura 10 podemos analisar as interações ocorridas entre o ligante que apresentou melhor interação com o alvo, 2GJ (-12.17 Kcal mol⁻¹), bem como, verificamos as interações geradas entre o GLCL 04 com o alvo HSP90. Dessa maneira, observamos que o composto GLCL 04 exibiu interações semelhantes com o ligante 2GJ, como por exemplo, ligação de hidrogênio convencional com ASN A:51e com ASP A:93. Sendo a ligação com

ASN A:51 mais estável no ligante 2GJ devido apresentar distância de ligação menor (3.98 Å) quando comparado com a distância de ligação do composto GLCL 04 (4.00 Å). Além do mais, o 2GJ apresentou um maior número de interações no somatório geral do que o GLCL 04, justificando uma energia menor e, conseqüentemente, uma maior interação.

Figura 10- Representação 2D das interações entre o composto GLCL 04 (A) e o ligante 2GJ (B) com o alvo HSP90



Fonte: Próprio autor

As imagens das interações dos demais compostos com o respectivo alvo encontra-se no anexo C.

5.2.5 Docking molecular do alvo EG5 (PDB ID 4BBG)

Segundo a literatura, as cinesinas mitóticas têm extenso envolvimento ao longo da mitose e representam uma classe interessante de alvos terapêuticos para o tratamento do câncer de pulmão.

Na tabela 10 encontra-se exposto os resultados de *docking* molecular obtidos para o alvo terapêutico EG5.

Tabela 10- *Docking* molecular com derivados acridínicos no alvo EG5 (PDB ID 4BBG)

Compostos	Energia Livre de Ligação (Kcal mol ⁻¹)	Constante de Afinidade (K _i) nM	RMSD (<i>clustering</i>) (Å)
AMTAC 01	-10,05	43,09	0,00
AMTAC 02	-9,77	69,30	0,12
AMTAC 06	-9,65	85,03	0,00
AMTAC 16	-9,85	60,16	0,15
GLCL 04	-10,32	27,36	0,10
GLDL 01	-8,94	280,98	0,41
SOLAC 01	-8,53	561,68	0,33
SOLAC 02	-9,00	252,62	0,31
Ligante VO2	-9,92	53,40	0,18

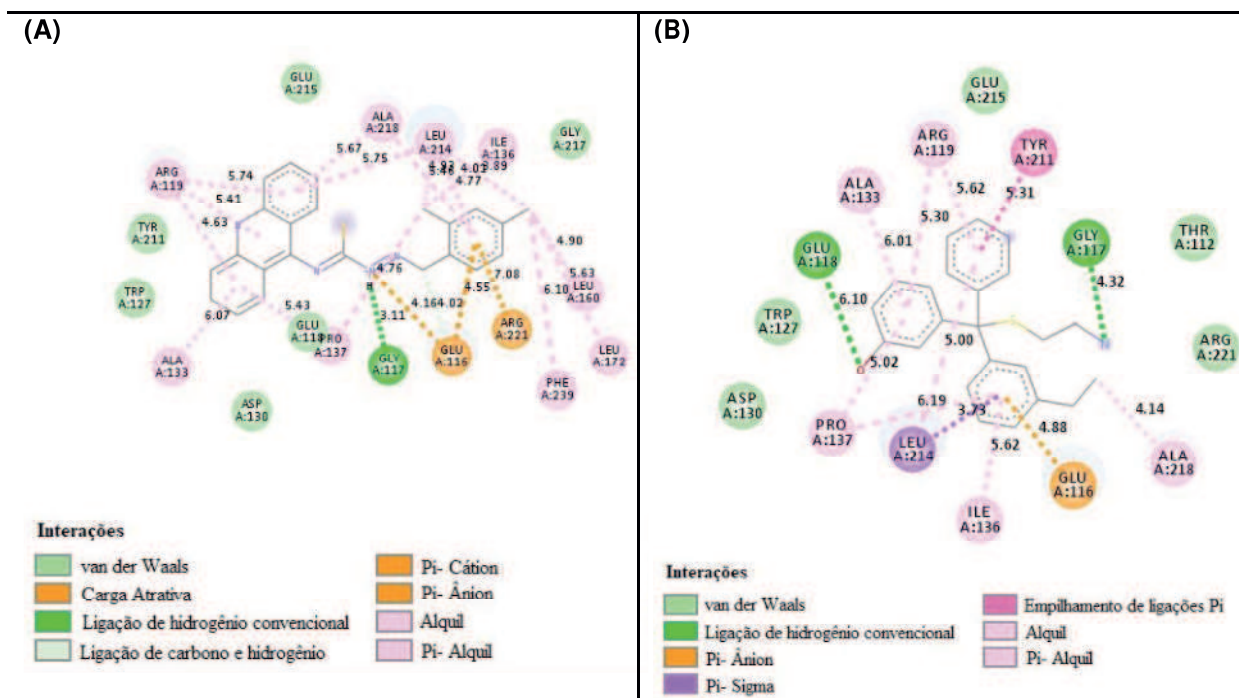
Fonte: Próprio autor

No *docking* da EG5, é possível identificar que dois compostos obtiveram melhores resultados de energia e constante de afinidade quando comparados com o ligante, e um deles foi o composto GLCL 04 que apresentou maior interação com o alvo do que os outros compostos, uma vez que o mesmo exibiu os menores valores de Energia Livre de Ligação (-10.32 Kcal mol⁻¹) e Constante de Afinidade (27.36 nM). Já o ligante VO2, obteve o terceiro melhor resultado, visto que, a Energia Livre de Ligação foi de -9.92 Kcal mol⁻¹ e a Constante de Afinidade de 53.40 nM.

Além do GLCL 04, outro composto que apresentou uma Energia Livre de Ligação menor que a do ligante de referência (VO2) foi o AMTAC 01 (-10.05 Kcal mol⁻¹) podendo ser justificado pela especificidade do alvo EG5, ou seja, de forma geral os compostos apresentam seletividade em determinadas linhagens celulares podendo explicar esse resultado de Energia Livre de Ligação e Constante de Afinidade.

Na figura 11, podemos observar que composto GLCL 04 realiza interações semelhantes ao ligante VO2, como por exemplo, a ligação de hidrogênio convencional com o aminoácido GLY A:117, entretanto, esta interação é mais estável no composto GLCL 04, visto que a distância dessa ligação foi de 3.11 Å em relação a do ligante VO2 que foi de 4.32 Å. Além de que o composto GLCL 04 apresentou maior número de interações com o alvo, o que pode justificar sua Energia Livre de Ligação de -10.32 Kcal mol⁻¹ e sua Constante de Afinidade de 27.36 nM.

Figura 11- Representação 2D das interações entre o composto GLCL 04 (A) e o ligante VO2 (B) com o alvo EG5



As imagens das interações dos demais compostos com o respectivo alvo encontra-se no anexo C.

5.2.6 Docking molecular do alvo ERK (PDB ID 2OJG)

Segundo a literatura, as anormalidades na via das ERKs desempenham um papel crítico no desenvolvimento e progressão do câncer. A cascata das ERKs tem sido um foco de quimioprevenção do câncer devido a sua importância na carcinogênese. Logo, é um alvo para a prevenção do câncer de pele.

Abaixo estão descritos os resultados de *docking* molecular obtidos para o alvo ERK.

Na tabela 11 podemos observar que os compostos GLCL 04, GLDL 01, SOLAC 01 e SOLAC 02 apresentaram valores de Energia Livre de Ligação mais baixos que a energia do ligante 19A. O mesmo aconteceu com a Constante de Afinidade, podendo concluir que o composto que apresentou melhor interação e afinidade com a estrutura cristalográfica foi o composto SOLAC 02.

Tabela 11- *Docking* molecular com derivados acridínicos no alvo ERK (PDB ID 2OJG)

Compostos	Energia Livre de Ligação (Kcal mol ⁻¹)	Constante de Afinidade (K _i) nM	RMSD (<i>clustering</i>) (Å)
AMTAC 01	-4,06	1060000	0,08
AMTAC 02	-3,36	3450000	0,03
AMTAC 06	-0,33	573900000	0,23
AMTAC 16	-1,78	49570000	0,31
GLCL 04	-9,62	88,21	0,41
GLDL 01	-10,02	45,17	0,42
SOLAC 01	-9,63	86,75	0,24
SOLAC 02	-10,18	34,40	0,25
Ligante 19A	-8,19	996,12	0,13

Fonte: Próprio autor

Ao analisar a figura 12, podemos identificar que o composto SOLAC 02 apresentou interações semelhantes ao ligante 19A, como por exemplo, ligação de hidrogênio convencional com ASP A:104, sendo esta ligação mais estável no composto SOLAC 02, visto que a distância da interação foi de 4.37 Å em relação ao ligante 19A que foi de 6.04 Å. Portanto, possivelmente esta ligação de hidrogênio convencional com ASP A:104 seja importante para que o *docking* do SOLAC 02 tenha resultado em uma Energia Livre de Ligação de -10.18 Kcal mol⁻¹ comparando com o ligante 19 A que foi de -8.19 Kcal mol⁻¹.

Tabela 12- *Docking* molecular com derivados acridínicos no alvo MCL-1 (PDB ID 6FS0)

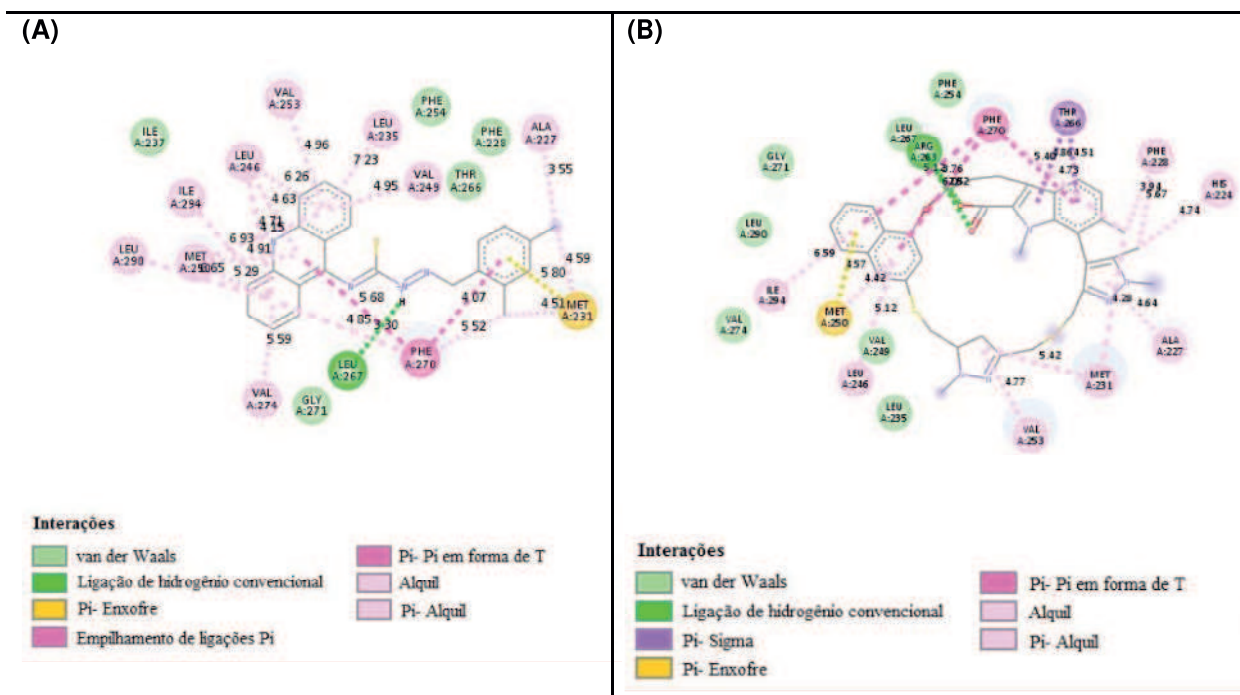
Compostos	Energia Livre de Ligação (Kcal mol ⁻¹)	Constante de Afinidade (Ki) nM	RMSD (<i>clustering</i>) (Å)
AMTAC 01	-9,54	101,86	0,04
AMTAC 02	-8,82	341,16	0,01
AMTAC 06	-9,08	221,34	0,00
AMTAC 16	-9,07	222,98	0,26
GLCL 04	-10,73	13,65	0,32
GLDL 01	-10,26	30,14	0,40
SOLAC 01	-10,13	37,67	0,00
SOLAC 02	-10,73	13,68	0,00
Ligante EAW	-16,83	0,0004638599999999997	0,00

Fonte: Próprio autor

Para a Leucemia Mielóide Aguda, o ligante já conhecido (EAW) foi o que apresentou melhor interação e afinidade com o alvo. Entre os compostos analisados o que chegou mais próximo do ligante foi o GLCL 04 apresentando uma Energia Livre de Ligação de -10.73 Kcal mol⁻¹ e uma Constante de Afinidade (Ki) de 13.65 nM.

Como foi observado na tabela 12, o ligante EAW apresentou menor Energia Livre de Ligação (-16.83 Kcal mol⁻¹) em relação aos outros compostos. Esse resultado pode ser devido à estrutura do ligante que através dessa conformação facilitou para que houvesse melhores pontos de interações e, conseqüentemente, menor Energia Livre de Ligação. Podemos observar na figura 13 que o composto GLCL 04 apresentou ligações semelhantes ao ligante EAW, como por exemplo, a ligação Pi- Pi em forma de T com o aminoácido PHE A: 270 e as ligações Alquil/ Pi- Alquil com VAL A:253, ALA A:227, LEU A:246 e ILE A:294. Porém, o composto GLCL 04 realizou apenas duas interações com o PHE A:270 já o ligante EAW realizou três interações com o PHE A:270. Ademais, as ligações Pi em forma de T são ligações energeticamente mais fracas do que a Pi-Pi por empilhamento.

Figura 13- Representação 2D das interações entre o composto GLCL 04 (A) e o ligante EAW (B) com o alvo MCL-1



Fonte: Próprio autor

As imagens das interações dos demais compostos com o respectivo alvo encontra-se no anexo C.

5.2.8 Docking molecular do alvo VPS34 (PDB ID 4UWF)

Segundo PASQUIER e colaboradores (2014), a fosfoinositida 3-quinase humana de classe III é uma quinase lipídica que está envolvida no tráfico de vesículas e na autofagia e, portanto, constitui um alvo interessante para o tratamento de tumores.

Os resultados apresentados abaixo dizem respeito ao estudo de *docking* molecular para o alvo VPS34.

Tabela 13- Docking molecular com derivados acridínicos no alvo VPS34 (PDB ID 4UWF)

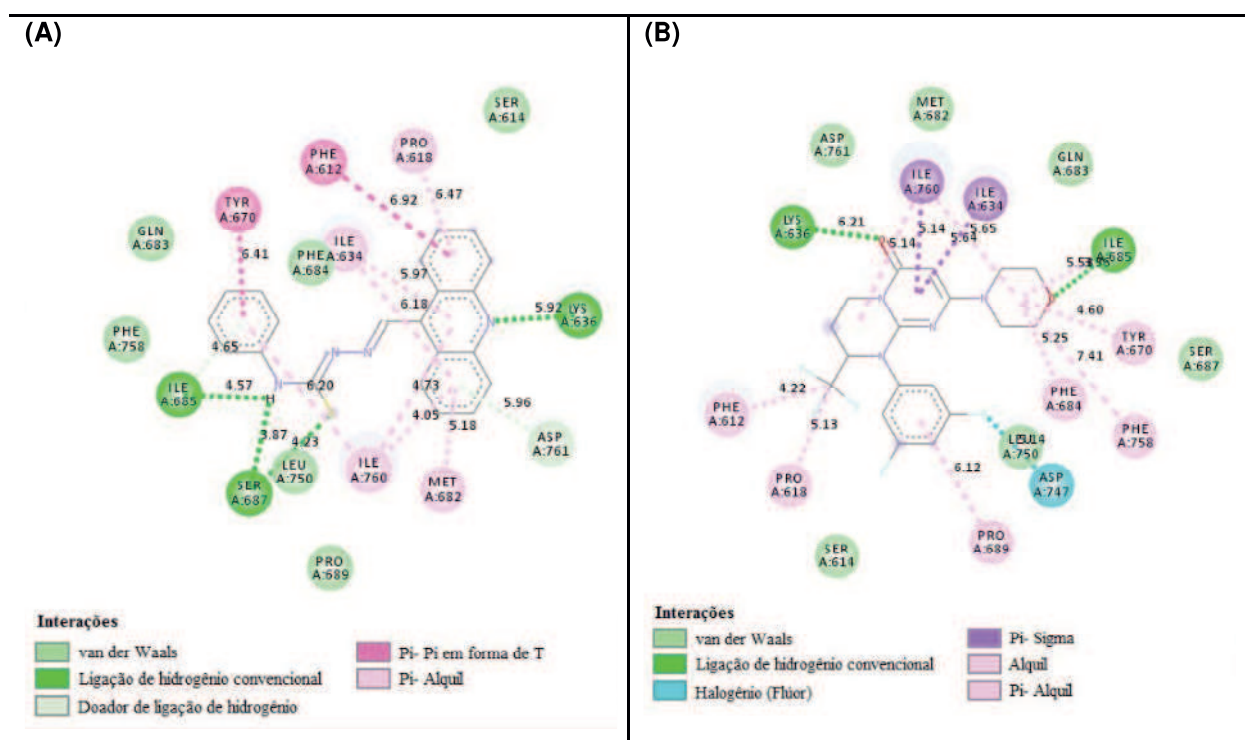
Compostos	Energia Livre de Ligação (Kcal mol ⁻¹)	Constante de Afinidade (Ki) nM	RMSD (<i>clustering</i>) (Å)
AMTAC 01	-7,82	1860	0,19

			(Continuação)
AMTAC 02	-8,43	662,70	0,14
AMTAC 06	-8,63	469,32	0,09
AMTAC 16	-9,17	189,30	0,25
GLCL 04	-9,53	104,01	0,39
GLDL 01	-9,35	139,57	0,55
SOLAC 01	-9,84	61,20	0,22
SOLAC 02	-9,57	96,66	0,33
Ligante EUT	-7,97	1450	0,00

Fonte: Próprio autor

Na tabela 13 podemos observar que o único composto que teve menor interação pelo alvo em relação ao ligante EUT foi o AMTAC 01. O que se repetiu na Constante de Afinidade, ou seja, este composto apresentou menor afinidade pelo alvo em comparação com os outros compostos e com o ligante. Em contra partida, a molécula que obteve melhor resultado foi o SOLAC 01, onde apresentou menor Energia Livre de Ligação (-9.84 Kcal mol⁻¹) e menor Constante de Afinidade (61.20 nM).

Figura 14- Representação 2D das interações entre o composto SOLAC 01 (A) e o ligante EUT (B) com o alvo VPS34

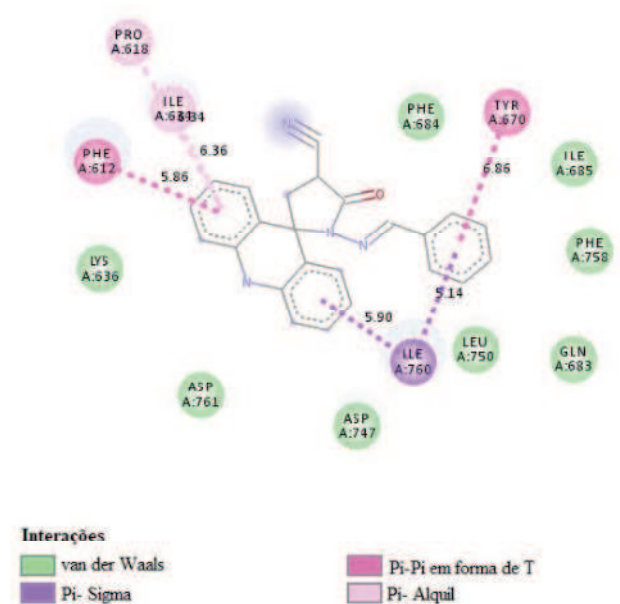


Fonte: Próprio autor

Podemos observar que o composto SOLAC 01 apresentou interações semelhantes ao ligante EUT, como por exemplo, ligações de hidrogênio convencional com ILE A:685 e LYS A:636. Sendo a interação com LYS A:636 mais estável no SOLAC 01, visto que a distância foi de 5.92 Å em comparação com EUT que foi de 6.21 Å. Além de que o composto SOLAC 01 apresentou um número maior de interações, o que pode justificar uma menor Energia Livre de Ligação e uma menor Constante de Afinidade em relação ao ligante EUT.

A seguir, as interações ocorridas entre o composto AMTAC 01 com a fosfoinositida 3-quinase humana de classe III (VPS 34) (Figura 15).

Figura 15- Representação 2D das interações entre o composto AMTAC 01 com o alvo VPS34



Fonte: Próprio autor

O AMTAC 01 apresentou Energia Livre de Ligação de $-7.82 \text{ Kcal mol}^{-1}$, já o composto SOLAC 01 apresentou uma menor Energia Livre de Ligação ($-9.84 \text{ Kcal mol}^{-1}$). Podendo observar que com a substituição no anel espiro-acridínico houve uma menor restrição conformacional gerando assim, uma melhor interação com o alvo.

Portanto, o protótipo mais promissor do ponto de vista *mult-target* foi o composto tiossemicarbazônico-acridínico GLCL 04 apresentando resultados mais satisfatórios em quatro alvos quando comparado com os outros compostos espiro-acridínicos (AMTAC 01, AMTAC 02, AMTAC 06 e AMTAC 16) e tiossemicarbazônico-acridínicos (SOLAC 01 e SOLAC 02).

Os compostos podem apresentar seletividade para determinados alvos, porém, perdem completamente a afinidade por outros. Justificando assim, a atividade de compostos em determinadas linhagens celulares e em outros alvos não obter uma interação e afinidade satisfatória. No caso dos AMTACs, apresentaram menor afinidade na maioria dos alvos envolvidos no estudo, podendo ser explicado principalmente pelas restrições conformacionais que esses compostos sofrem impedindo posicionamentos mais adequados nos respectivos alvos e assim, maiores interações.

As imagens das interações dos demais compostos com o respectivo alvo encontra-se no anexo C.

5.2.9 *Docking* molecular do alvo TOPOISOMERASE II ALFA (PDB ID 5GWK)

Segundo a literatura, as enzimas topoisomerase II são importantes para resolução de problemas topológicos associados com a replicação, desempenhando também um papel importante na estruturação e condensação dos cromossomos. A enzima nuclear topoisomerase II α é mais incidente em linhagens celulares de câncer de mama e de ovário.

Na tabela 14, estão descritos os resultados de *docking* molecular obtidos para o alvo terapêutico Topoisomerase II alfa.

Tabela 14- *Docking* molecular com derivados acridínicos no alvo TOPOISOMERASE II ALFA (PDB ID 5GWK)

Compostos	Energia Livre de Ligação (Kcal mol ⁻¹)	Constante de Afinidade (Ki) nM	RMSD (<i>clustering</i>) (Å)
AMTAC 01	-9,26	162,22	0,42
AMTAC 02	-9,46	115,36	0,57
AMTAC 06	-9,55	99,58	0,56
AMTAC 16	-8,91	292,58	0,75
GLCL 04	-10,15	36,18	0,77
GLDL 01	-10,04	43,51	0,83
SOLAC 01	-9,30	152,77	0,60
SOLAC 02	-9,76	69,81	0,63
AMSACRINA	-10,71	14,22	0,79
Ligante ETP	-12,03	1,53	0,74

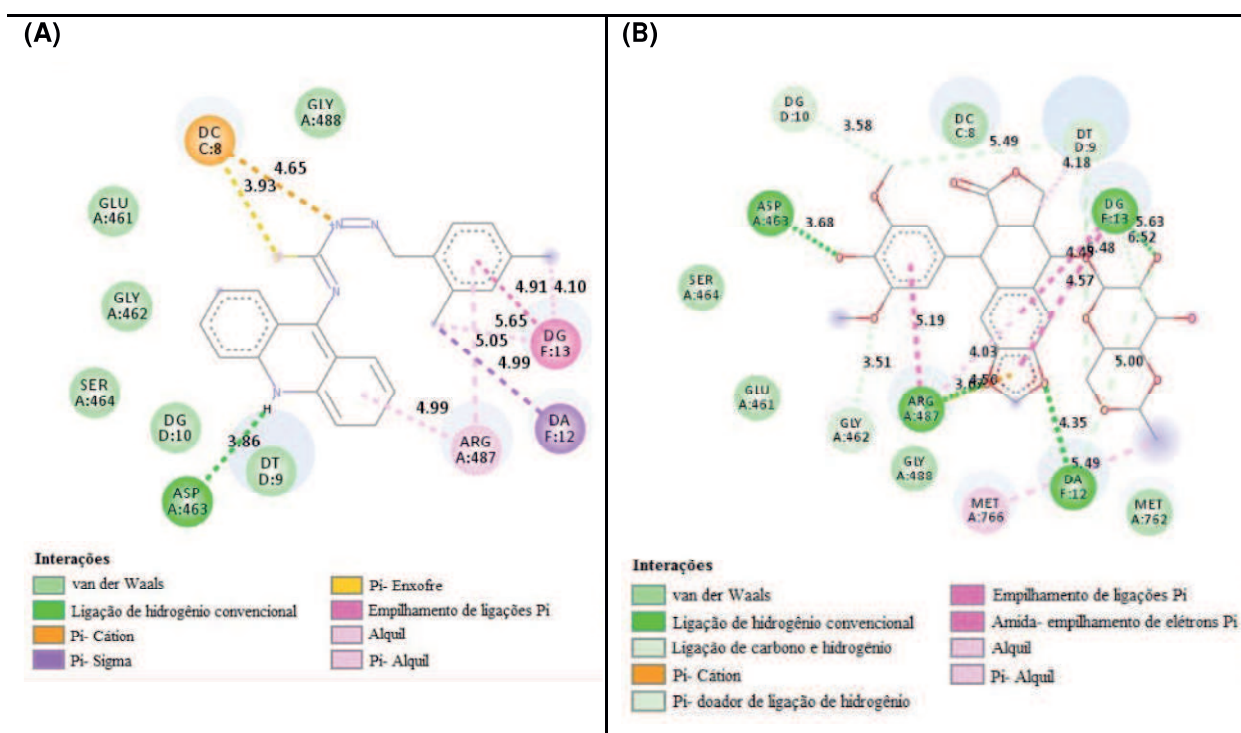
Fonte: Próprio autor

Segundo a literatura, o ligante Etoposídeo é um fármaco que age por inibição da enzima Topoisomerase II alfa, já a Amsacrina é capaz de formar um complexo ternário, ou seja, além de ser inibidor da enzima Topoisomerase II alfa é também intercalador de DNA.

Ao analisar a tabela 14, observou-se que o ligante ETP apresentou menor Energia Livre de Ligação ($-12.03 \text{ Kcal mol}^{-1}$) e menor Constante de Afinidade (1.53 nM) quando comparado com a Amsacrina ($-10.71 \text{ Kcal mol}^{-1} - 14.22 \text{ nM}$) e com os derivados acridínicos.

Entre os derivados acridínicos o que apresentou maior interação e afinidade com o alvo foi o composto GLCL 04 com Energia Livre de Ligação de $-10.15 \text{ Kcal mol}^{-1}$ e Constante de Afinidade de 36.18 nM.

Figura 16- Representação 2D das interações entre o composto GLCL 04 e o ligante ETP com o alvo TOPOISOMERASE II ALFA



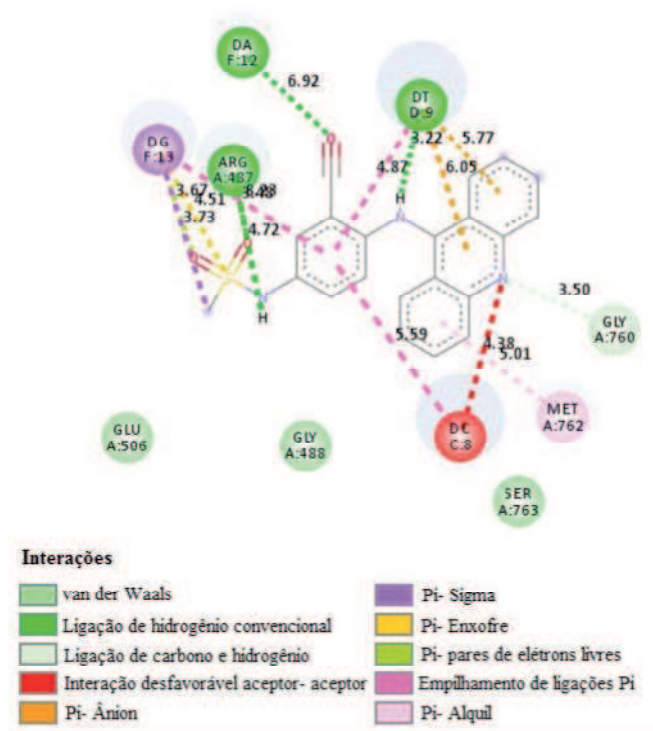
Fonte: Próprio autor

A figura 16 mostra as interações ocorridas entre o derivado acridínico que apresentou melhor interação e afinidade para este alvo (GLCL 04). Bem como, as interações ocorridas entre o ligante de referência (ETP) com a Topoisomerase II alfa. Onde é possível observar que o composto GLCL 04 apresentou uma ligação de hidrogênio convencional com o aminoácido ASP A:463 semelhante a ligação ocorrida entre o ligante ETP com o alvo. Porém, esta ligação é mais estável no ETP, visto que a distância da interação foi de 3.68 Å em

comparação com o GLCL 04 que foi de 3.86 Å. Além disso, o composto GLCL 04 apresentou menor número de interações com o alvo quando comparado com o ligante ETP.

A seguir, é possível observar as interações ocorridas entre o composto Amsacrina com a Topoisomerase II alfa (TOPOIIA) (Figura 17).

Figura 17- Representação 2D das interações entre o composto AMSACRINA com o alvo TOPOISOMERASE II ALFA



Fonte: Próprio autor

Na figura 17 podemos destacar três ligações de hidrogênio convencional que a Amsacrina realiza com o aminoácido ARG A:487 e com as bases nitrogenadas ADENINA F:12 e TIMINA D:9. Podemos observar que esta ligação com ARG A:487 também está presente no ligante ETP, sendo mais estável no Etoposídeo, visto que a distância foi de 3.07 Å em comparação com a Amsacrina que foi de 4.42 Å. Outro ponto a se observar é quantidade de ligações de hidrogênio convencional apresentada no GLCL 04, ETP e na Amsacrina. Como foi visto na tabela 14, o ETP apresentou melhor interação com o alvo quando comparado com a Amsacrina e com o GLCL 04. Bem como, apresentou maior número de ligações de hidrogênio convencional (quatro ligações) quando confrontado com a Amsacrina (três ligações) e com o composto GLCL 04 (uma ligação). Podendo sugerir que essas ligações são importantes para a menor Energia Livre de Ligação e menor Constante de Afinidade.

Logo, a conformação do composto gera seletividade para determinados alvos, porém, perdem completamente a afinidade por outros. Justificando assim, a atividade de compostos em determinadas linhagens celulares e em outros alvos não obter uma interação e afinidade satisfatória.

6 CONCLUSÃO

Para os estudos de *docking* molecular foram escolhidos oito derivados acridínicos e nove alvos para o tratamento de tipos de câncer com maiores relevâncias. Dessa maneira, para a validação da metodologia foi realizado o *redocking*, onde o RMSD (*root-mean-square deviation*) entre os ligantes cristalográficos e a proteínas ou enzimas apresentaram valores inferiores a 2,0 Å, comprovando a capacidade preditiva do modelo *in silico*.

Os compostos tiossemicarbazônicos-acridínicos (GLCL 04, GLDL 01, SOLAC 01 e SOLAC 02) apresentaram maior interação e afinidade em todos os alvos envolvidos no estudo quando comparados com os compostos espiro-acridínicos (AMTACs), podendo ser justificado pela conformação dos compostos, ou seja, os quatro compostos (GLCL 04, GLDL 01, SOLAC 01 e SOLAC 02) são derivados acridínicos de cadeia aberta permitindo assim, um maior número de conformações e uma maior quantidade de interações realizadas com o alvo.

Entretanto, os AMTACs são compostos espiro-acridínicos cíclicos, o que tornam as moléculas mais rígidas e dessa forma, ocasionam maiores restrições conformacionais gerando uma diminuição dos pontos de interações com o alvo terapêutico e assim, uma maior Energia Livre de Ligação.

Porém, essas restrições conformacionais dos AMTACs não tornam esses compostos menos importantes e menos significativos do que os compostos tiossemicarbazônicos-acridínicos, pois, estas restrições resultam em maior seletividade em alguns alvos farmacológicos. E dessa forma, poderia apresentar menos toxicidade e conseqüentemente, menos reações adversas para os pacientes.

7 PERSPECTIVAS

- Executar outros estudos de *docking* molecular visando outros alvos farmacológicos;
- Realizar testes *in vitro* com os compostos que obtiveram melhores resultados nos seus respectivos alvos;
- Realizar testes *in vivo* dos compostos mais promissores nos estudos *in vitro*;
- Elucidar possíveis mecanismos de ação;
- Publicar artigos científicos.

8 REFERÊNCIAS

- AHMED, Khalil; GERBER, Delphine A.; COCHET, Claude. **Joining the cell survival squad: an emerging role for protein kinase CK2.** *Trends in cell biology*, v. 12, n. 5, p. 226-230, 2002.
- AICHBERGER, K. J., MAYERHOFER, M., KRAUTH, M. T., SKVARA, H., FLORIAN, S., SONNECK, K., & SELZER, E. (2005). **Identification of mcl-1 as a BCR/ABL-dependent target in chronic myeloid leukemia (CML): evidence for cooperative antileukemic effects of imatinib and mcl-1 antisense oligonucleotides.** *Blood*, 105(8), 3303-3311.
- AKAGI, H., HIGUCHI, H., SUMIMOTO, H., IGARASHI, T., KABASHIMA, A., MIZUGUCHI, H., & NAKAMURA, S. (2013). **Suppression of myeloid cell leukemia-1 (Mcl-1) enhances chemotherapy-associated apoptosis in gastric cancer cells.** *Gastric cancer*, 16(1), 100-110.
- ALBINO, Sonaly Lima. **Desenvolvimento e avaliação preliminar de novos derivados espiro-acridínicos com potencial atividade antileishmania.** 2017.
- ALONSO, Hernán; BLIZNYUK, Andrey A.; GREASY, Jill E. **Combining docking and molecular dynamic simulations in drug design.** *Medicinal research reviews*, v. 26, n. 5, p. 531-568, 2006.
- AMRITA. **Energy minimization of a molecule.** (2013) Disponível em: <<http://vlab.amrita.edu/index.php?sub=3&brch=277&sim=1491&cnt=1>>. Acesso em 17 de março de 2019.
- ANDERSON, Amy C. **The process of structure-based drug design.** *Chemistry & biology*, v. 10, n. 9, p. 787-797, 2003.
- ANDRICOPULO, Adriano D.; GUIDO, Rafael VC; OLIVA, Glaucius. **Virtual screening and its integration with modern drug design technologies.** *Current medicinal chemistry*, v. 15, n. 1, p. 37-46, 2008.
- BALLATORI, Enzo; ROILA, Fausto. **Impact of nausea and vomiting on quality of life in cancer patients during chemotherapy.** *Health and quality of life outcomes*, v. 1, n. 1, p. 46, 2003.
- BARROS, F. W. A.; SILVA, T. G.; PITTA, M. G. R.; BEZERRA, D. P.; COSTA LOTUFO, L. V.; MORAES, M. O. M.; PESSOA, C.; MOURA, M. A. F. B.; ABREU, F. C.; LIMA, M. C. A.; GALDINO, S. L.; PITTA, I. R.; GOULART, M. O. F. **Synthesis and cytotoxic activity of new acridine-thiazolidine derivatives.** *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 20, 3533–3539. 2012.
- BERMAN HM, HENRICK K., NAKAMURA H. **Anunciando o Banco Mundial de Dados de Proteína, Estruturas da natureza.** Biol. , 2003 vol. 10 pg. 980.
- BERMAN HM, WESTBROOK J., FENG Z., GILLILAND G., BHAT TN, WEISSIG H., SHINDYALOV EM, BOURNE PE. **O banco de dados de proteínas, Ácidos Nucleicos** Res. , 2000 vol. 28 (pág. 235-242).

BERNSTEIN FC, KOETZLE TF, WILLIAMS GJB, MEYER EF, BRICE MD, RODGERS JR, KENNARD O., SHIMANOUCI T., TASUMI M.. **Protein Data Bank: um arquivo arquivístico baseado em computador para estruturas macromoleculares**, *J. Mol. Biol.*, 1977 vol. 112 (pág. 535-542).

BONASSA, Edva Moreno Aguilar; SANTANA, Tatiana Rocha. **Enfermagem em terapêutica oncológica**. Atheneu, 2005.

BOYA, Patricia; REGGIORI, Fulvio; CODOGNO, Patrice. **Emerging regulation and functions of autophagy**. *Nature cell biology*, v. 15, n. 7, p. 713, 2013.

BRIXIUS-ANDERKO, Simone; SCOTT, Emily E. **Structure of human cortisol-producing cytochrome P450 11B1 bound to the breast cancer drug fadrozole provides insights for drug design**. *Journal of Biological Chemistry*, v. 294, n. 2, p. 453-460, 2019.

BROUGH, P. A., AHERNE, W., BARRIL, X., BORGOGNONI, J., BOXALL, K., CANSFIELD, J. E., & DYMOCK, B. (2007). **4, 5-diarylisoazole Hsp90 chaperone inhibitors: potential therapeutic agents for the treatment of cancer**. *Journal of medicinal chemistry*, 51(2), 196-218.

BUCHANAN, S. G. **Structural genomics: bridging functional genomics and structure-based drug design**. *Current opinion in drug discovery & development*, v. 5, n. 3, p. 367-381, 2002.

CAMPANA, Patricia; CUNICO, Cássia. **Neoplasias causadoras de óbitos no extremo oeste catarinense**. 2013.

CHOI, Augustine MK; RYTER, Stefan W.; LEVINE, Beth. **Autophagy in human health and disease**. *New England Journal of Medicine*, v. 368, n. 7, p. 651-662, 2013.

COSTA, Luís Antônio Leite Francisco da. **Um estudo da visualização imersiva para manipulação de moléculas**. 2016.

CRIVORI, P.; POGGESI, I. **Computational approaches for predicting CYP-related metabolism properties in the screening of new drugs**. *European journal of medicinal chemistry*, v. 41, n. 7, p. 795-808, 2006.

DANUELLO, Amanda Coelho. **Estudos computacionais e sintéticos visando o planejamento racional de novos agentes anticolinesterásicos**. 2010.

DE ALMEIDA, S., LAFAYETTE, E., DA SILVA, L., AMORIM, C., DE OLIVEIRA, T., RUIZ, A., & JÚNIOR, L. (2015). **Synthesis, DNA binding, and antiproliferative activity of novel acridine-thiosemicarbazone derivatives**. *International journal of molecular sciences*, 16(6), 13023-13042.

DEWEESE, J. E.; OSHEROFF, M. A.; OSHEROFF, N. **DNA Topology and Topoisomerases: Teaching a “knotty” subject**. *Biochemistry and Molecular Biology Education*, Tennessee, v. 37, n. 1, p. 2-10, 2009.

DHILLON, A. S., HAGAN, S., RATH, O., & KOLCH, W. (2007). **MAP kinase signalling pathways in cancer.** *Oncogene*, 26(22), 3279.

DRECOLL, E., NITSCHKE, U., BAUER, K., BEREZOWSKA, S., SLOTTA-HUSPENINA, J., ROSENBERG, R., & LANGER, R. (2014). **Expression analysis of heat shock protein 90 (HSP90) and Her2 in colon carcinoma.** *International journal of colorectal disease*, 29(6), 663-671.

FERREIRA, Noeli Marchioro Liston Andrade. **O câncer e o doente oncológico segundo a visão de enfermeiros.** *Rev. bras. cancerol*, v. 42, n. 3, p. 161-70, 1996.

GAO, C.; LI, B.; ZHANG, B.; SUN, Q.; LI, L.; LI, X.; CHEN, C.; TAN, C.; LIU, H.; JIANG, Y. **Synthesis and biological evaluation of benzimidazole acridine derivatives as potential DNA-binding and apoptosis-inducing agents.** *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 23, 1800–1807. 2015.

GAO, C., LI, B., ZHANG, B., SUN, Q., LI, L., LI, X., & JIANG, Y. (2015). **Synthesis and biological evaluation of benzimidazole acridine derivatives as potential DNA-binding and apoptosis-inducing agents.** *Bioorganic & medicinal chemistry*, 23(8), 1800-1807.

GEYER, C. E., FORSTER, J., LINDQUIST, D., CHAN, S., ROMIEU, C. G., PIENKOWSKI, T., & SKARLOS, D. (2006). **Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer.** *New England Journal of Medicine*, 355(26), 2733-2743.

GLASER, S. P., LEE, E. F., TROUNSON, E., BOUILLET, P., WEI, A., FAIRLIE, W. D., & ALEXANDER, W. S. (2012). **Anti-apoptotic Mcl-1 is essential for the development and sustained growth of acute myeloid leukemia.** *Genes & development*, 26(2), 120-125.

GOOD, James AD; SKOUFIAS, Dimitrios A.; KOZIELSKI, Frank. Elucidating the functionality of kinesins: an overview of small molecule inhibitors. In: **Seminars in cell & developmental biology.** *Academic Press*, 2011. p. 935-945.

GOOD, J. A., WANG, F., RATH, O., KAN, H. Y. K., TALAPATRA, S. K., PODGÓRSKI, D., & KOZIELSKI, F. (2013). **Optimized S-trityl-L-cysteine-based inhibitors of kinesin spindle protein with potent in vivo antitumor activity in lung cancer xenograft models.** *Journal of medicinal chemistry*, 56(5), 1878-1893.

GOUVEIA, Rawny Galdino. **Síntese, caracterização estrutural e avaliação dos possíveis mecanismos de ação dos derivados espiro-acridínicos.** 2017.

HANN, Michael M.; LEACH, Andrew R.; GREEN, Darren VS. **Computational chemistry, molecular complexity and screening set design.** *Wiley-VCH, Weinheim*, 2004.

HENZLER, Angela M.; RAREY, Matthias. **In Pursuit of Fully Flexible Protein- Ligand Docking: Modeling the Bilateral Mechanism of Binding.** *Molecular informatics*, v. 29, n. 3, p. 164-173, 2010.

HIROKAWA, N., NODA, Y., TANAKA, Y., & NIWA, S. (2009). **Kinesin superfamily motor proteins and intracellular transport.** *Nature reviews Molecular cell biology*, 10(10), 682.

HUBERT, RS, VIVANCO, I., CHEN, E., RASTEGAR, S., LEONG, K., MITCHELL, SC, & JAKOBOVITS, A. (1999). **STEAP: um antígeno de superfície celular específico da próstata altamente expresso em tumores de próstata humanos.** *Proceedings da Academia Nacional de Ciências*, 96 (25), 14523-14528.

INCA-Instituto Nacional de Câncer. **Câncer: um problema de saúde pública.** Rio de Janeiro, 2007. Disponível em: <<http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/ABRASCO/rede.pdf>>. Acesso em: 15 fev. 2019, 13:40.

INCA- Instituto Nacional de Câncer. **Estatísticas de câncer.** Rio de Janeiro, 2018. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>>. Acesso em: 10 fev. 2019, 21:20.

INCA- Instituto Nacional de Câncer. **Estimativa do número de casos novos.** Rio de Janeiro, 2018.

INCA- Instituto Nacional do Câncer. **O que causa o câncer?** Rio de Janeiro, 2019. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/causas-e-prevencao/o-que-cause-cancer>>. Acesso em 15 dez. 2018, 13:00.

INCA - Instituto Nacional de Câncer. **O que é câncer.** Rio de Janeiro, 2019. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer>>. Acesso em: 10 fev. 2019, 21:08.

INCA- Instituto Nacional do Câncer. **Tipos de câncer.** Rio de Janeiro, 2019. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br>>. Acesso em 10 fev. 2019, 22:00.

IRWIN, John J.; SHOICHET, Brian K. **ZINC– a free database of commercially available compounds for virtual screening.** *Journal of chemical information and modeling*, v. 45, n. 1, p. 177-182, 2005.

ISRAELI, R. S., POWELL, C. T., FAIR, W. R., & HESTON, W. D. (1993). **Molecular cloning of a complementary DNA encoding a prostate-specific membrane antigen.** *Cancer research*, 53(2), 227-230.

JABER, N., DOU, Z., CHEN, J. S., CATANZARO, J., JIANG, Y. P., BALLOU, L. M., & ZONG, W. X. (2012). **Class III PI3K Vps34 plays an essential role in autophagy and in heart and liver function.** *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(6), 2003-2008.

JANOVEC, L., Kožurková, M., SABOLOVÁ, D., UNGVARSKÝ, J., PAULÍKOVÁ, H., PLŠÍKOVÁ, J., & IMRICH, J. (2011). **Cytotoxic 3, 6-bis ((imidazolidinone) imino) acridines: synthesis, DNA binding and molecular modeling.** *Bioorganic & medicinal chemistry*, 19(5), 1790-1801.

JORGE, P. M. **Indução de parada no ciclo celular e apoptose pelo ditelureto de difenila: Uma possível relação com inibição de enzimas topoisomerases.** 2012. 106 f. Dissertação (Mestrado em Biologia Celular e Molecular) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre. 2012.

KALIRAJAN, R., RAFICK, M. H., SANKAR, S., & JUBIE, S. (2012). **Docking studies, synthesis, characterization and evaluation of their antioxidant and cytotoxic activities of some novel isoxazole-substituted 9-anilinoacridine derivatives.** *The Scientific World Journal*, 2012.

KETRON, A. C.; DENNY, W. A.; GRAVES, D. E.; OSHEROFF, N. **Amsacrine as a Topoisomerase II Poison: Importance of Drug-DNA Interactions.** *Biochemistry*, v. 51, p. 17301739, 2012.

KIM, J. S., EOM, J. I., CHEONG, J. W., CHOI, A. J., LEE, J. K., YANG, W. I., & MIN, Y. H. (2007). **Protein kinase CK2 α as an unfavorable prognostic marker and novel therapeutic target in acute myeloid leukemia.** *Clinical cancer research*, 13(3), 1019-1028.

KITCHEN, D. B., DECORNEZ, H., FURR, J. R., & BAJORATH, J. (2004). **Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications.** *Nature reviews Drug discovery*, 3(11), 935.

KLEBE, Gerhard. Lead identification in post-genomics: **computers as a complementary alternative.** *Drug Discovery Today: Technologies*, v. 1, n. 3, p. 225-230, 2004.

KLIGERMAN, Jacob. **Estimativa sobre a Incidência e Mortalidade por Câncer no Brasil.** *Rev. Bras. Canc.*, v.46, n.2, p.135-136, 2000.

KOSS, B., MORRISON, J., PERCIAVALLE, R. M., SINGH, H., REHG, J. E., WILLIAMS, R. T., & OPFERMAN, J. T. (2013). **Requirement for antiapoptotic MCL-1 in the survival of BCR-ABL B-lineage acute lymphoblastic leukemia.** *Blood*, 122(9), 1587-1598.

KUMAR, Ramesh; KAUR, Mandeep; KUMARI, Meena. **Acridine: a versatile heterocyclic nucleus.** *Acta Pol. Pharm*, v. 69, n. 1, p. 3-9, 2012.

KUNTZ, I. D., BLANEY, J. M., OATLEY, S. J., LANGRIDGE, R., & FERRIN, T. E. (1982). **A geometric approach to macromolecule-ligand interactions.** *Journal of molecular biology*, 161(2), 269-288.

LAFAYETTE, E., VITALINO DE ALMEIDA, S., DA ROCHA PITTA, M., CARNEIRO BELTRÃO, E., GONÇALVES DA SILVA, T., OLÍMPIO DE MOURA, R., & DO CARMO ALVES DE LIMA, M. (2013). **Synthesis, DNA binding and topoisomerase I inhibition activity of thiazacridine and imidazacridine derivatives.** *Molecules*, 18(12), 15035-15050.

LARAMAS, M., PASQUIER, D., FILHOL, O., RINGEISEN, F., DESCOTES, J. L., & COCHET, C. (2007). **Nuclear localization of protein kinase CK2 catalytic subunit (CK2 α) is associated with poor prognostic factors in human prostate cancer.** *European journal of cancer*, 43(5), 928-934.

LI, J., MALAKHOVA, M., MOTTAMAL, M., REDDY, K., KURINOV, I., CARPER, A., & SOSA, C. P. (2012). **Norathyriol suppresses skin cancers induced by solar ultraviolet radiation by targeting ERK kinases.** *Cancer research*, 72(1), 260-270.

LIMA, Lídia M. **Modern medicinal chemistry: Challenges and Brazilian contribution.** *Química Nova*, v. 30, n. 6, p. 1456-1468, 2007.

LIPINSKI, M. M., HOFFMAN, G., NG, A., ZHOU, W., PY, B. F., HSU, E., & XAVIER, R. J. (2010). **A genome-wide siRNA screen reveals multiple mTORC1 independent signaling pathways regulating autophagy under normal nutritional conditions.** *Developmental cell*, 18(6), 1041-1052.

LITCHFIELD, David W. **Protein kinase CK2: structure, regulation and role in cellular decisions of life and death.** *Biochemical Journal*, v. 369, n. 1, p. 1-15, 2003.

MACHADO, Sheila Mara; SAWADA, Namie Okino. **Evaluation quality of life in oncology patients submitted to adjuvant chemotherapy treatment.** *Texto & Contexto-Enfermagem*, v. 17, n. 4, p. 750-757, 2008.

MAYER, T. U., KAPOOR, T. M., HAGGARTY, S. J., KING, R. W., SCHREIBER, S. L., & MITCHISON, T. J. (1999). **Small molecule inhibitor of mitotic spindle bipolarity identified in a phenotype-based screen.** *Science*, 286(5441), 971-974.

MEIER, Jason; JANSEN, Valerie Malyvanh; BALLINGER, Tarah. **Current landscape of targeted therapies for hormone-receptor positive, HER2 negative metastatic breast cancer.** *Frontiers in oncology*, v. 8, p. 308, 2018.

MICHELACCI, Y. M.; NADER, H. B., PORCIONATTO, M. A., SAMPAIO, L. O.; TOMA, L. Hereditariedade, Genes e DNA In: SCHOR, N.; BOIM, M. A.; SANTOS, O. F. P. **Medicina Celular e Molecular: Bases Moleculares da Biologia, da Genética e da Farmacologia.** 1º edição Vol. I, Ed. Atheneu São Paulo 2003.

MORRIS, G. M., HUEY, R., LINDSTROM, W., SANNER, M. F., BELEW, R. K., GOODSSELL, D. S., & OLSON, A. J. (2009). **AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility.** *Journal of computational chemistry*, 30(16), 2785-2791.

MOURA, Ricardo Olimpio de. **Síntese e avaliação in vitro de novos derivados isoquinolínicos, quinazolínicos, pirimidínicos e piridínicos acridínicos.** 2009.

MOURA, William Charles da Silva. **Estudo in silico, síntese e avaliação in vitro de novos derivados acridínicos com possível ação antitumoral.** *Dissertação de mestrado- UEPB.* 2019.

NASIM, A.; BRYCHCY, T. **Genetic effects of acridine compounds.** *Mutation Research/Reviews in Genetic Toxicology*, v. 65, n. 4, p. 261-288, 1979.

OLSZEWSKA, P., MIKICIUK-OLASIK, E., BŁASZCZAK-ŚWIĄTKIEWICZ, K., SZYMAŃSKI, J., & SZYMAŃSKI, P. (2014). **Novel tetrahydroacridine derivatives inhibit human lung adenocarcinoma cell growth by inducing G1 phase cell cycle arrest and apoptosis.** *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 68(8), 959-967.

OMS- Organização Mundial da Saúde. **Em 2030, haverá mais de 27 milhões de casos incidentes de câncer.** Disponível em: <<https://abificc.org.br/noticia/em-2030-havera-mais-de-27-milhoes-de-casos-incidentes-de-cancer/>>. Acessado em: 15 fev. 2019.

OPAS-Organização Pan-Americana de Saúde. **Folha informativa – Câncer.** Disponível em: <https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5588:folha-informativa-cancer&Itemid=1094>. Acesso em: 15 fev. 2019, 12:52.

PASQUIER, B., EL-AHMAD, Y., FILOCHE-ROMME, B., DUREUIL, C., FASSY, F., ABECASSIS, P. Y., & EL BATTI, S. (2014). **Discovery of (2 S)-8-[(3 R)-3-methylmorpholin-4-yl]-1-(3-methyl-2-oxobutyl)-2-(trifluoromethyl)-3, 4-dihydro-2 H-pyrimido [1, 2-a] pyrimidin-6-one: A novel potent and selective inhibitor of Vps34 for the treatment of solid tumors.** *Journal of medicinal chemistry*, 58(1), 376-400.

PATEL, Mehul M.; MALI, Mimansha D.; PATEL, Saurabh K. **Bernthsen synthesis, antimicrobial activities and cytotoxicity of acridine derivatives.** *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, v. 20, n. 21, p. 6324-6326, 2010.

PITTA, Marina Galdino da Rocha. **Novos agentes tiazacridínicos com propriedades anticâncer.** 2012.

PRUDENT, R., MOUCADEL, V., NGUYEN, C. H., BARETTE, C., SCHMIDT, F., FLORENT, J. C., & FILHOL, O. (2010). **Antitumor activity of pyridocarbazole and benzopyridoindole derivatives that inhibit protein kinase CK2.** *Cancer research*, 70(23), 9865-9874.

RATH, Oliver; KOZIELSKI, Frank. **Kinesins and cancer.** *Nature reviews cancer*, v. 12, n. 8, p. 527, 2012.

REITER, R. E., GU, Z., WATABE, T., THOMAS, G., SZIGETI, K., DAVIS, E., & LODA, M. (1998). **Prostate stem cell antigen: a cell surface marker overexpressed in prostate cancer.** *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(4), 1735-1740.

RODRIGUES, R. P., MANTOANI, S. P., DE ALMEIDA, J. R., PINSETTA, F. R., SEMIGHINI, E. P., DA SILVA, V. B., & DA SILVA, C. H. T. (2012). **Estratégias de triagem virtual no planejamento de fármacos.** *Revista Virtual de Química*, 4(6), 739-776.

ROMERO, Fabián Gilberto Villalta. **Análise estrutural e funcional de metalo-(SVMP) e serina proteases (SVSP) de venenos de serpentes.** 2016.

SÁNCHEZ, I., RECHES, R., CAIGNARD, D. H., RENARD, P., & PUJOL, M. D. (2006). **Synthesis and biological evaluation of modified acridines: The effect of N-and O-substituent in the nitrogenated ring on antitumor activity.** *European journal of medicinal chemistry*, 41(3), 340-352.

SANT, Carlos Mauricio R. **Métodos de modelagem molecular para estudo e planejamento de compostos bioativos: Uma introdução.** *Revista Virtual de Química*, v. 1, n. 1, p. 49-57, 2009.

SAWADA, N. O., NICOLUSSI, A. C., OKINO, L., CARDOZO, F. M. C., & ZAGO, M. M. F. (2009). **Avaliação da qualidade de vida de pacientes com câncer submetidos à quimioterapia.** *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, 43(3), 581-587.

SCHMIDT, Andreas; LIU, Ming. **Recent advances in the chemistry of acridines.** In: *Advances in Heterocyclic Chemistry*. Academic Press, 2015. p. 287-353.

SCHOR, Nestor; BOIM, Mirian Aparecida; SANTOS, Oscar Fernando Pavão dos. *Medicina Celular e Molecular: bases moleculares da biologia, da genética e da farmacologia.* In: **Medicina Celular e Molecular: bases moleculares da biologia, da genética e da farmacologia.** 2003.

SCHRODINGER, L. L. C. **The PyMOL molecular graphics system, version 1.8.** Schrodinger LLC, New York, NY, 2015.

SIEGHART, W., LOSERT, D., STROMMER, S., CEJKA, D., SCHMID, K., RASOUL-ROCKENSCHAUB, S., & WACHECK, V. (2006). **Mcl-1 overexpression in hepatocellular carcinoma: a potential target for antisense therapy.** *Journal of hepatology*, 44(1), 151-157.

SILVA, Luciane Sussuchi da. **Estudos computacionais de esfingomielinases D: docking, dinâmica molecular e métodos híbridos QM/MM.** 2015.

SMELTZER, Suzanne C.; BARE, Brenda G. **Tratado de Enfermagem Médico-Cirúrgica.** 12ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

SPENCE, Roy AJ; JOHNSTON, Patrick G. **Oncologia.** Rio de Janeiro (RJ): Guanabara Koogan, 2003.

SU, Z. Z., LIN, J., SHEN, R., FISHER, P. E., GOLDSTEIN, N. I., & FISHER, P. B. (1996). **Surface-epitope masking and expression cloning identifies the human prostate carcinoma tumor antigen gene PCTA-1 a member of the galectin gene family.** *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93(14), 7252-7257.

SVS- Secretaria de Vigilância em Saúde- Ministério da Saúde. **Estatísticas de câncer.** 2015. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>>. Acesso em: 10 fev. 2019, 21:20.

TAFT, Carlton A.; SILVA, Carlos HTP (Ed.). **Current methods in medicinal chemistry and biological physics.** *Research Signpost*, 2008.

TALEVI, Alan; BRUNO-BLANCH, Luis E. **Screening virtual: una herramienta eficaz para el desarrollo de nuevos fármacos en Latinoamérica.** *Lat. Am. J. Pharm*, v. 28, n. 1, p. 141-150, 2009.

TAWLIC, S., YU, S., WANG, H., FAUST, R., DAVIS, A., & AHMED, K. (2001). **Reviews-Protein kinase CK2 signal in neoplasia.** *Histology and histopathology*, 16(2), 573-582.

TOUZEAU, C., DOUSSET, C., LE GOUILL, S., SAMPATH, D., LEVERSON, J. D., SOUERS, A. J., & AMIOT, M. (2014). **The Bcl-2 specific BH3 mimetic ABT-199: a promising targeted therapy for t (11; 14) multiple myeloma.** *Leukemia*, 28(1), 210.

TRON, A. E., BELMONTE, M. A., ADAM, A., AQUILA, B. M., BOISE, L. H., CHIARPARIN, E., & GREGORY, G. P. (2018). **Discovery of Mcl-1-specific inhibitor AZD5991 and preclinical activity in multiple myeloma and acute myeloid leukemia.** *Nature communications*, 9.

TROTT, Oleg; OLSON, Arthur 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. 455-461, 2010.

VERLI, Hugo; BARREIRO, Eliezer J. **A medicinal chemistry paradigm: ligands and receptor flexibility.** *Química Nova*, v. 28, n. 1, p. 95-102, 2005.

WEI, S. H., DONG, K., LIN, F., WANG, X., LI, B., SHEN, J. J., & ZHANG, H. Z. (2008). **Inducing apoptosis and enhancing chemosensitivity to gemcitabine via RNA interference targeting Mcl-1 gene in pancreatic carcinoma cell.** *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 62(6), 1055-1064.

WERTZ, I. E., KUSAM, S., LAM, C., OKAMOTO, T., SANDOVAL, W., ANDERSON, D. J., & BELMONT, L. D. (2011). **Sensitivity to antitubulin chemotherapeutics is regulated by MCL1 and FBW7.** *Nature*, 471(7336), 110.

WHITE, Eileen. **Deconvoluting the context-dependent role for autophagy in cancer.** *Nature reviews cancer*, v. 12, n. 6, p. 401, 2012.

WHO. World Health Organization. Disponível em: <<https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cancer>>. Acesso em: 28 fev. 2008.

WUILLEME-TOUMI, S., ROBILLARD, N., GOMEZ, P., MOREAU, P., LE GOUILL, S., AVET-LOISEAU, H., & BATAILLE, R. (2005). **Mcl-1 is overexpressed in multiple myeloma and associated with relapse and shorter survival.** *Leukemia*, 19(7), 1248.

YOUNG, J. C., AGASHE, V. R., SIEGERS, K., & HARTL, F. U. (2004). **Pathways of chaperone-mediated protein folding in the cytosol.** *Nature reviews Molecular cell biology*, 5(10), 781.

YUNES, R. A.; CALIXTO, J. B. (Ed.). **Plantas medicinais: sob a ótica da química medicinal moderna.** Chapecó: Argos, 2001. 523 p.

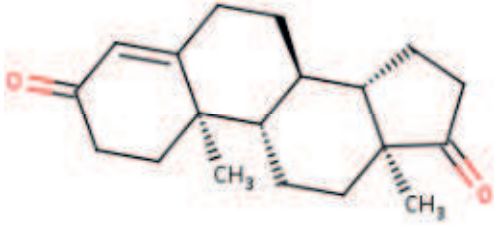
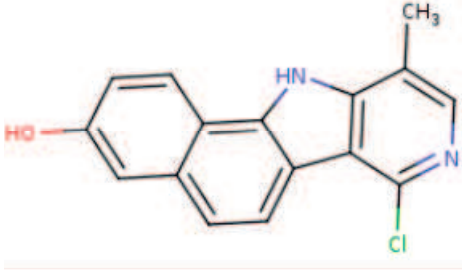
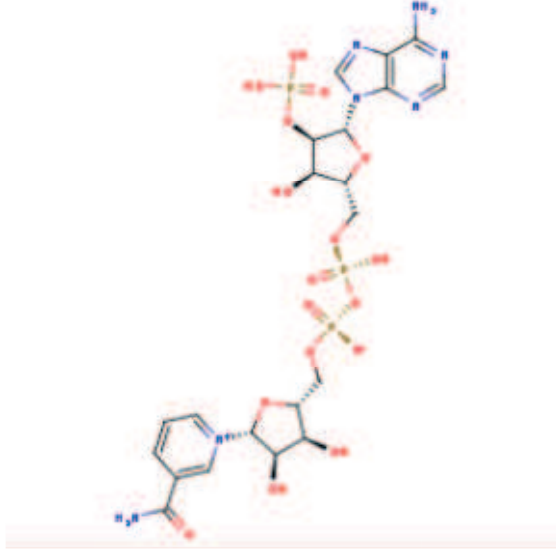
ZACK, T. I., SCHUMACHER, S. E., CARTER, S. L., CHERNIACK, A. D., SAKSENA, G., TABAK, B., & SOUGNEZ, C. (2013). **Pan-cancer patterns of somatic copy number alteration.** *Nature genetics*, 45(10), 1134.

ZHANG, H., GUTTIKONDA, S., ROBERTS, L., UZIEL, T., SEMIZAROV, D., ELMORE, S. W., & LAM, L. T. (2011). **Mcl-1 is critical for survival in a subgroup of non-small-cell lung cancer cell lines.** *Oncogene*, 30(16), 1963.

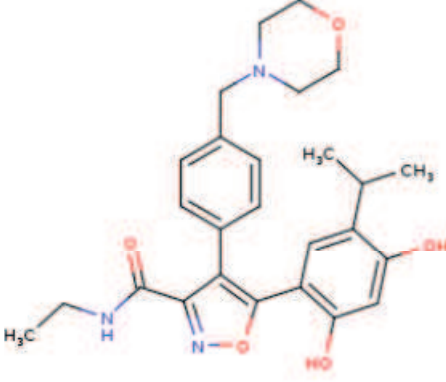
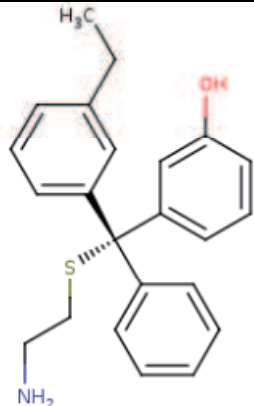
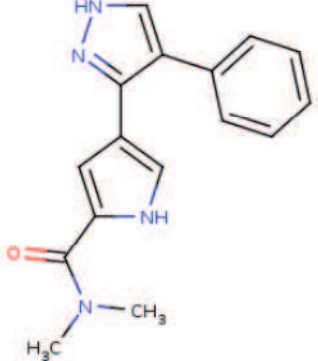
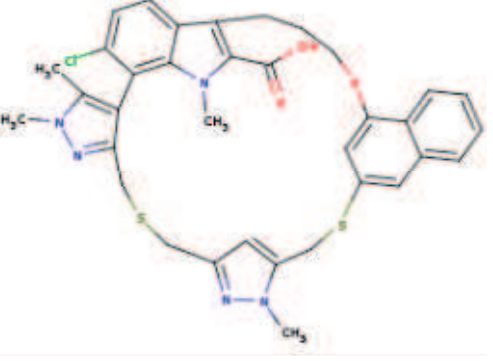
ZHOU, Xiang; TAKATO, Jun; WANG, Fan. **The mammalian class 3 PI3K (PIK3C3) is required for early embryogenesis and cell proliferation.** *PloS one*, v. 6, n. 1, p. e16358, 2011.

ANEXOS

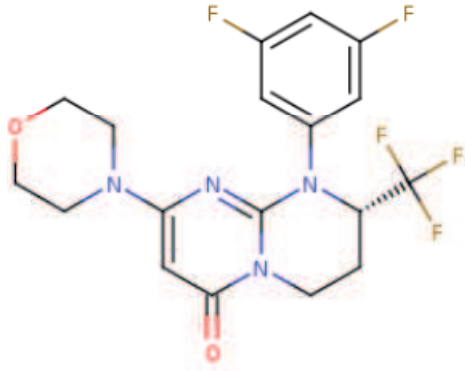
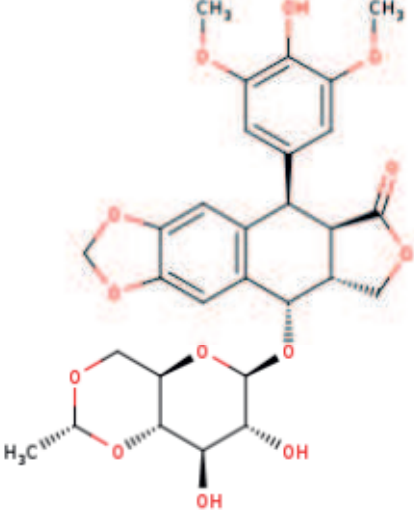
ANEXO A – ALVOS E SEUS RESPECTIVOS LIGANTES

ALVO	LIGANTE (Nomenclatura)	LIGANTE (Estrutura)
CYP19A1 (PDB ID: 5JKV)	<i>4-androstene-3-17-dione</i>	 <p>Fonte: PDB</p>
CK2 (PDB ID: 3OWK)	<i>7-chloro-10-methyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-3-ol</i>	 <p>Fonte: PDB</p>
STEAP3 (PDB ID: 2VQ3)	<i>2'-monophosphoadenosine 5'-diphosphoribose</i>	 <p>Fonte: PDB</p>


(Continuação)

<p>HSP90 (PDB ID: 2VCI)</p>	<p><i>5-[2,4-dihydroxy-5-(1-methylethyl)phenyl]-N-ethyl-4-[4-(morpholin-4-ylmethyl)phenyl]isoxazole-3-carboxamide</i></p>	 <p>Fonte: PDB</p>
<p>EG5 (PDB ID: 4BBG)</p>	<p><i>3-[(R)-2-azanylethylsulfanyl-(3-ethylphenyl)-phenyl-methyl]phenol</i></p>	 <p>Fonte: PDB</p>
<p>ERK (PDB ID: 2OJG)</p>	<p><i>N,N-dimethyl-4-(4-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrrole-2-carboxamide</i></p>	 <p>Fonte: PDB</p>
<p>MCL-1 (PDB ID: 6FS0)</p>	<p>AZD5991</p>	 <p>Fonte: PDB</p>

(Continuação)

<p>VPS34 (PDB ID: 4UWF)</p>	<p><i>(8S)-9-[3,5-bis(fluoranyl)phenyl]-2-morpholin-4-yl-8-(trifluoromethyl)-7,8-dihydro-6H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-4-one</i></p>	 <p>Fonte: PDB</p>
<p>TOPOIIA (PDB ID: 5GWK)</p>	<p><i>(5S,5aR,8aR,9R)-9-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-8-oxo-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl 4,6-O-[(1R)-ethylidene]-beta-D-glucopyranoside</i></p>	 <p>Fonte: PDB</p>

ANEXO B – REDOCAGEM MOLECULAR COMO MÉTODO DE VALIDAÇÃO DO ESTUDO (IMAGENS 3D)

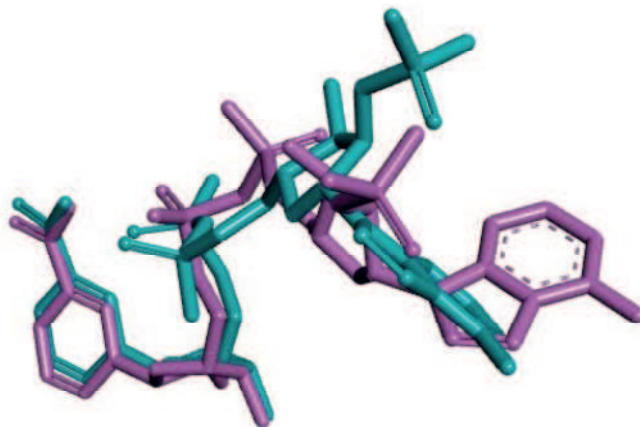
Alvo	Redocking
<p>CYP19A1</p>	

(Continuação)

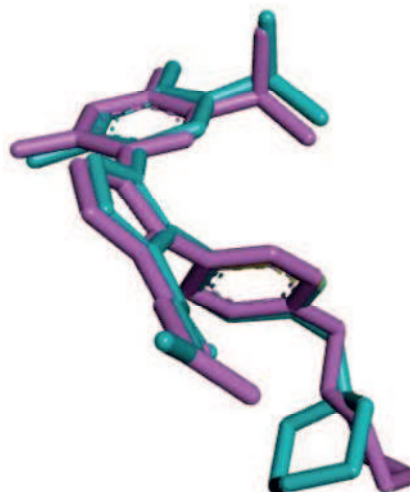
CK2



STEAP3

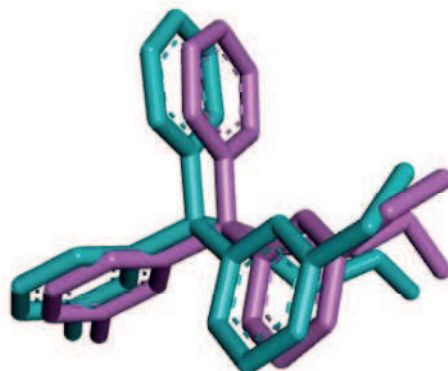


HSP90

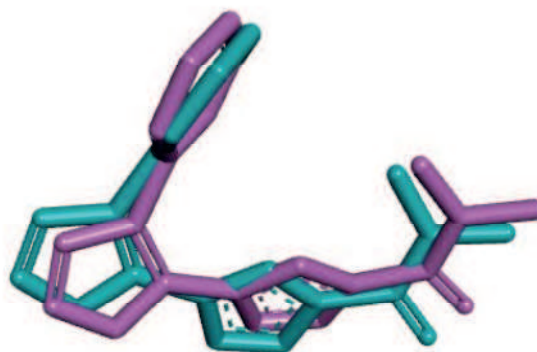


(Continuação)

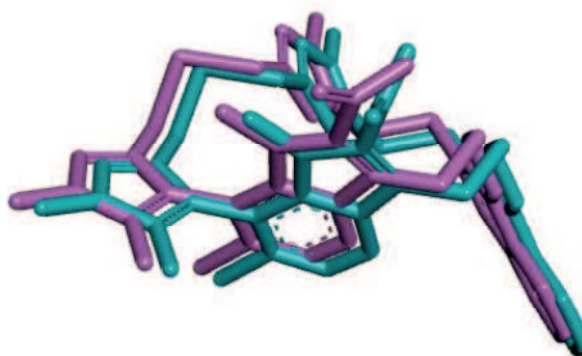
EG5



ERK



MCL-1

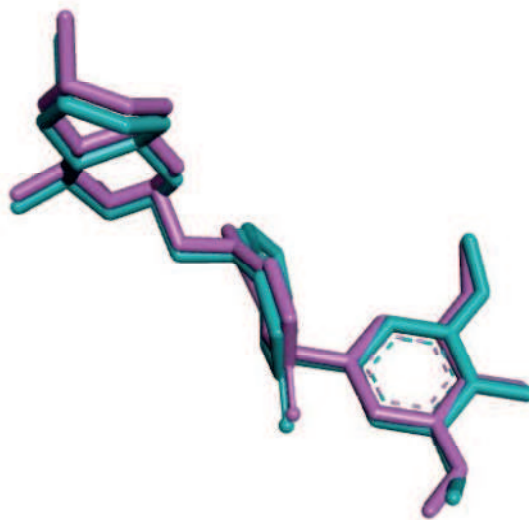


VPS34



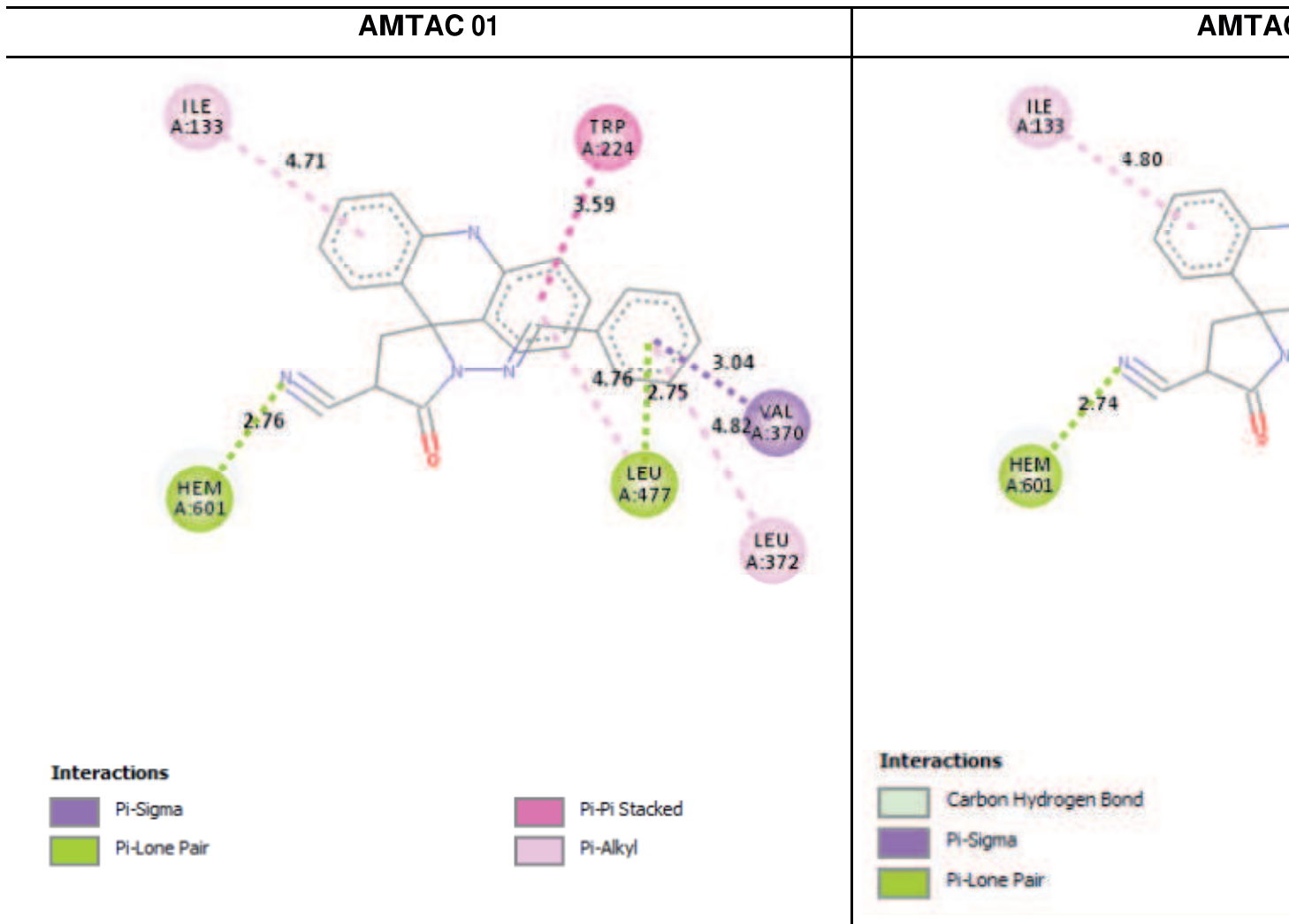
(Continuação)

TOPOIIA



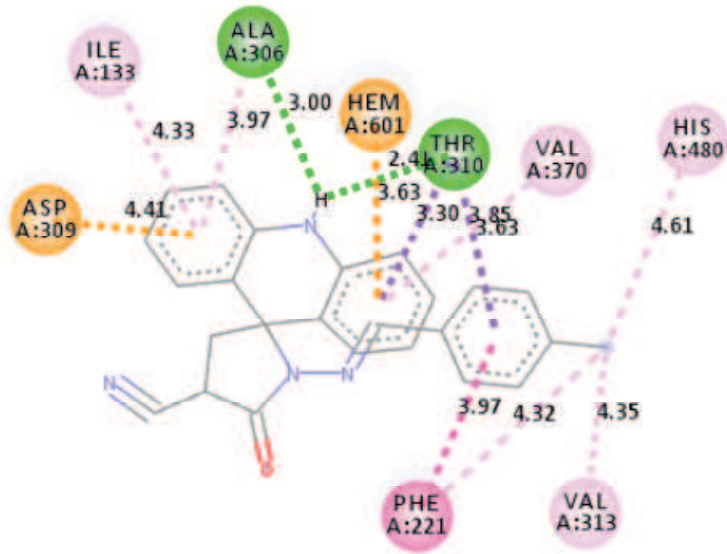
Fonte: Próprio autor

ANEXO C- INTERAÇÕES EM 2D DOS COMPOSTOS COM OS ALVOS
Alvo CYP19A1 (PDB ID 5JKV)



Alvo CYP19A1 (PDB ID 5JKV)

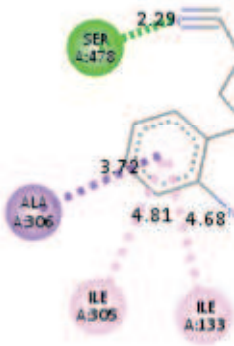
AMTAC 06



Interactions

- Conventional Hydrogen Bond
- Pi-Cation
- Pi-Anion
- Pi-Sigma
- Pi-Pi Stacked
- Alkyl
- Pi-Alkyl

AMTAC 06



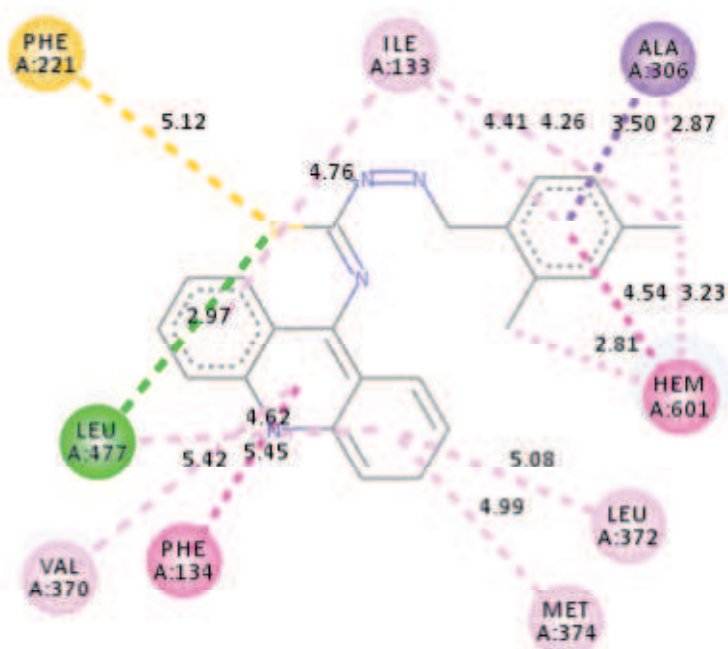
Interactions

- Conventional Hydrogen Bond
- Carbon Hydrogen Bond
- Pi-Sigma
- Pi-Sulfur

Alvo CYP19A1 (PDB ID 5JKV)

GLCL 04

GLDL 04



Interactions

- Conventional Hydrogen Bond
- Pi-Sigma
- Pi-Sulfur
- Pi-Pi Stacked
- Pi-Pi T-shaped
- Alkyl
- Pi-Alkyl



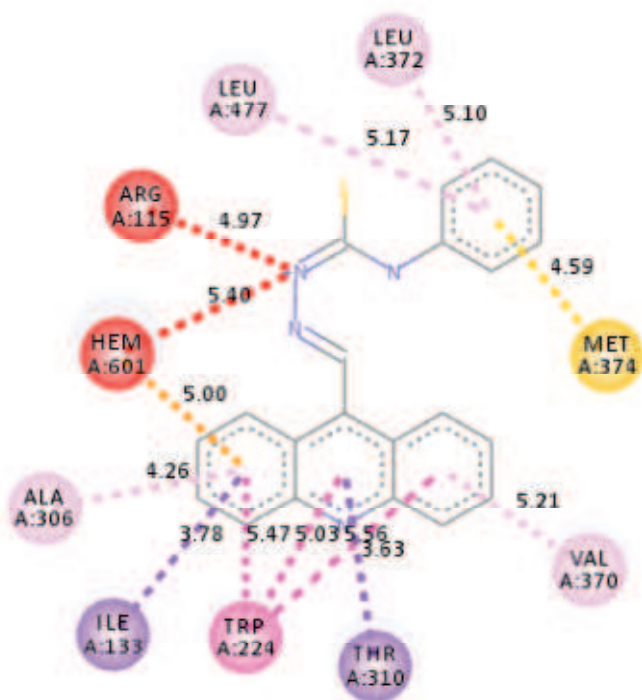
Interactions

- Conventional Hydrogen Bond
- Carbon Hydrogen Bond
- Pi-Cation
- Pi-Donor Hydrogen Bond
- Pi-Sigma

Alvo CYP19A1 (PDB ID 5JKV)

SOLAC 01

SOLAC



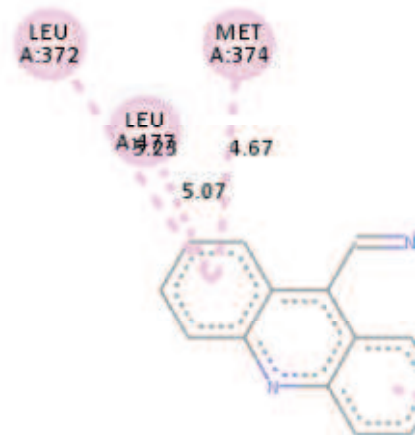
Interactions

- Unfavorable Positive-Positive
- Pi-Cation
- Pi-Sigma

- Pi-Sulfur
- Pi-Pi T-shaped
- Pi-Alkyl

Interactions

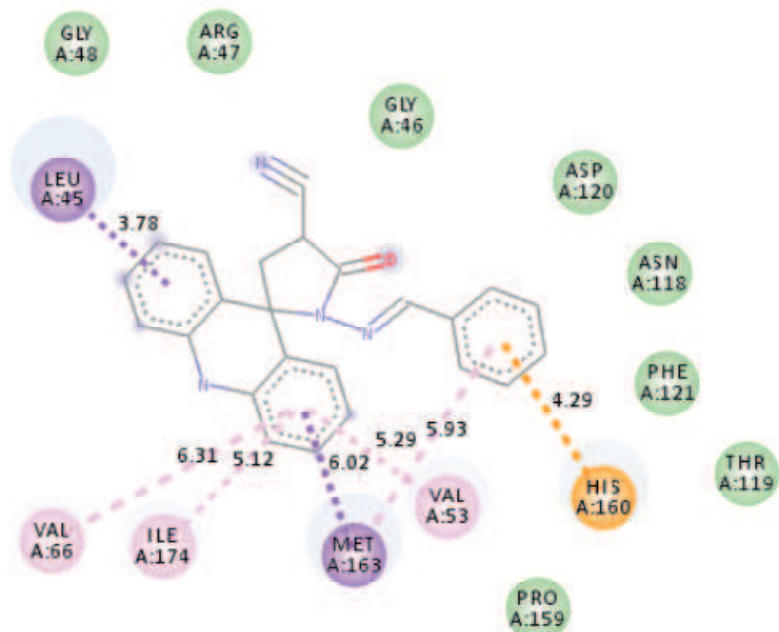
- Conventional Hydrogen Bond
- Pi-Sigma



Alvo CK2 (PDB ID 3OWK)

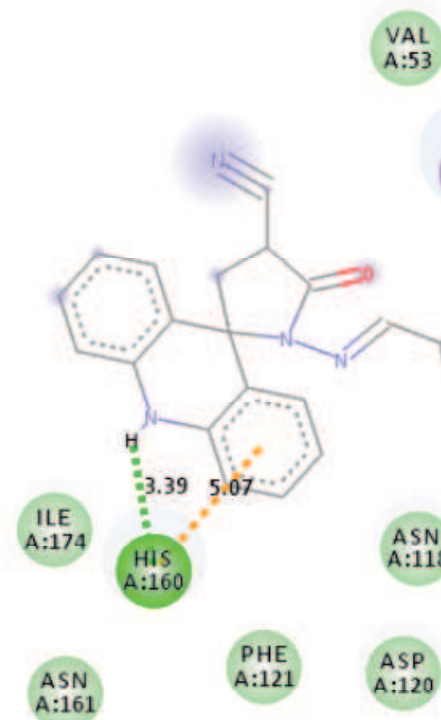
AMTAC 01

AMTAC



Interactions

- van der Waals
- Pi-Cation
- Pi-Sigma
- Pi-Pi T-shaped
- Pi-Alkyl



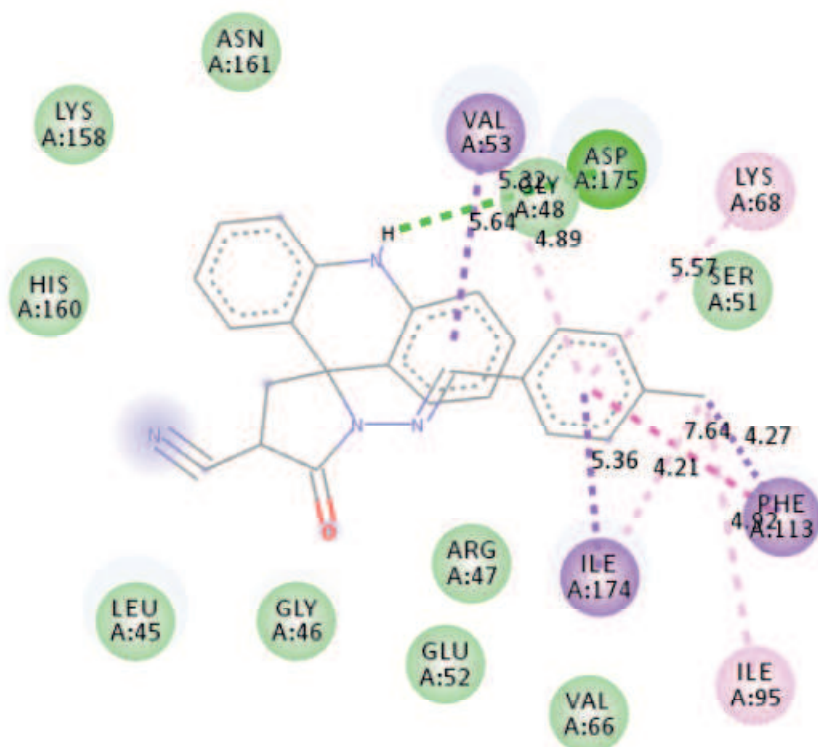
Interactions

- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Carbon Hydrogen Bond
- Pi-Cation

Alvo CK2 (PDB ID 3OWK)

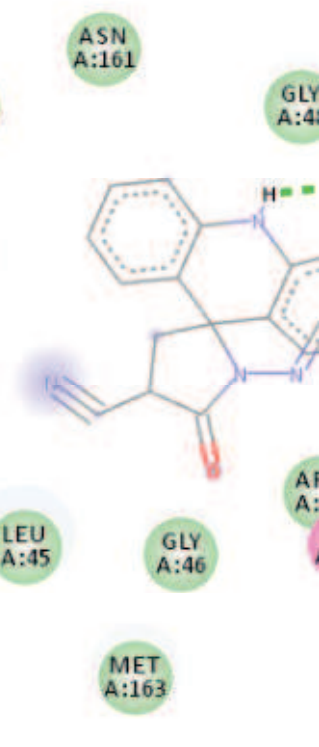
AMTAC 06

AMTAC



Interactions

- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Pi-Sigma
- Pi-Pi Stacked
- Alkyl
- Pi-Alkyl

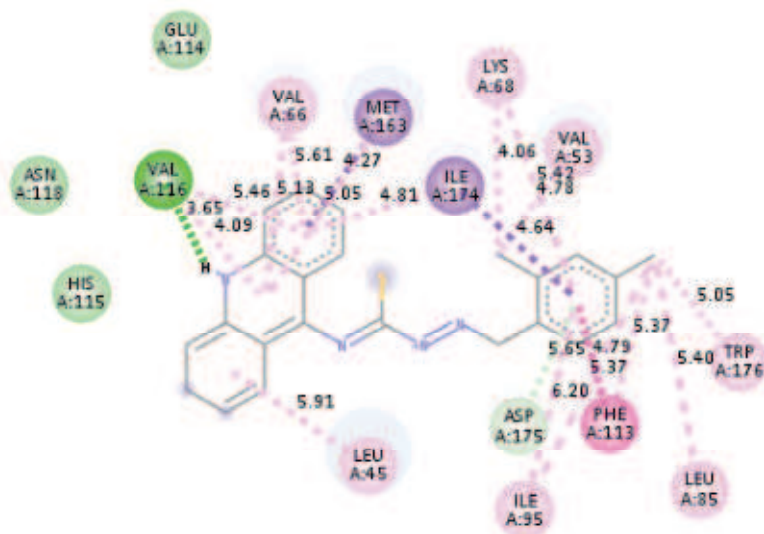


Interactions









- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Pi-Sigma

Alvo CK2 (PDB ID 3OWK)

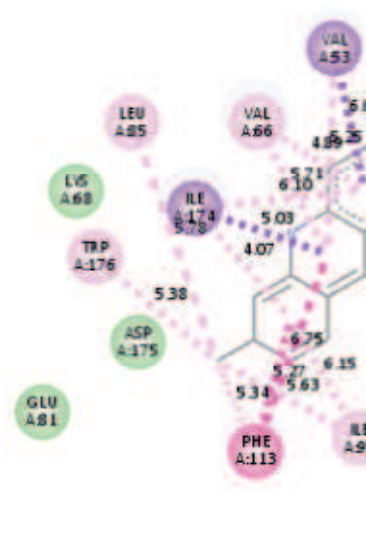
GLCL 04








Interactions

- | | |
|--|---|
|  van der Waals |  Pi-Sigma |
|  Conventional Hydrogen Bond |  Pi-Pi Stacked |
|  Unfavorable Donor-Donor |  Alkyl |
|  Pi-Donor Hydrogen Bond |  Pi-Alkyl |

GLDL 04

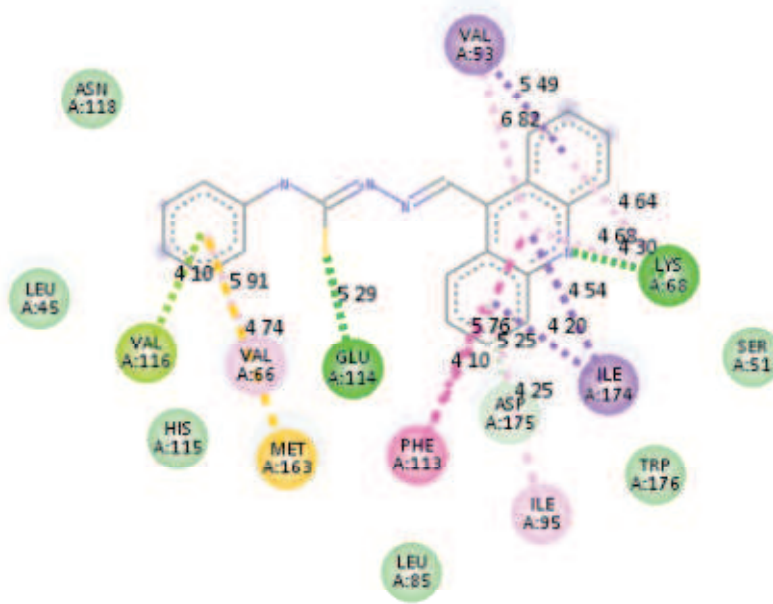


Interactions

- | | |
|--|--|
|  van der Waals | |
|  Conventional Hydrogen Bond | |
|  Carbon Hydrogen Bond | |
|  Pi-Cation | |
|  Pi-Sigma | |

Alvo CK2 (PDB ID 3OWK)

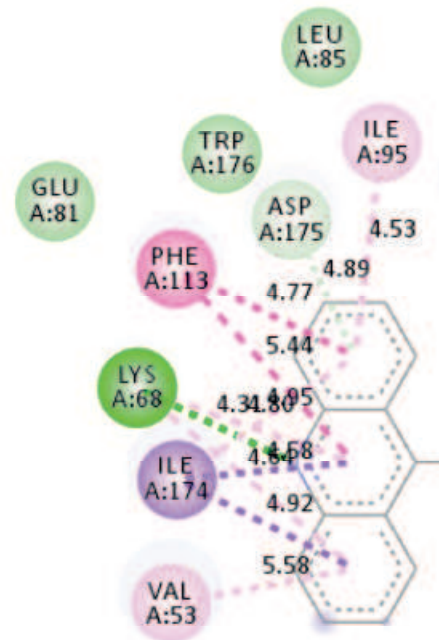
SOLAC 01







Interactions

- | | |
|--|---|
|  van der Waals |  Pi-Sulfur |
|  Conventional Hydrogen Bond |  Pi-Lone Pair |
|  Pi-Donor Hydrogen Bond |  Pi-Pi Stacked |
|  Pi-Sigma |  Pi-Alkyl |

SOLAC 02

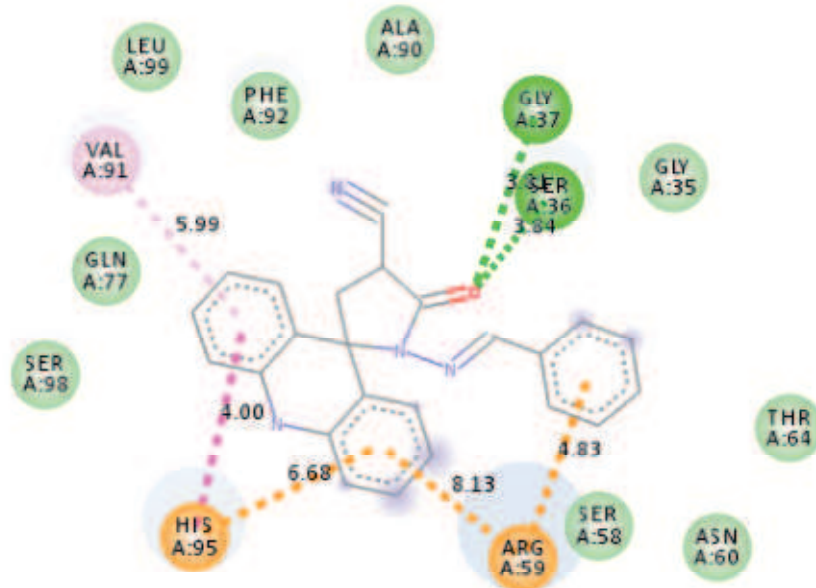


Interactions

- | |
|--|
|  van der Waals |
|  Conventional Hydrogen Bond |
|  Pi-Donor Hydrogen Bond |
|  Pi-Sigma |

Alvo STEAP3 (PDB ID 2VQ3)

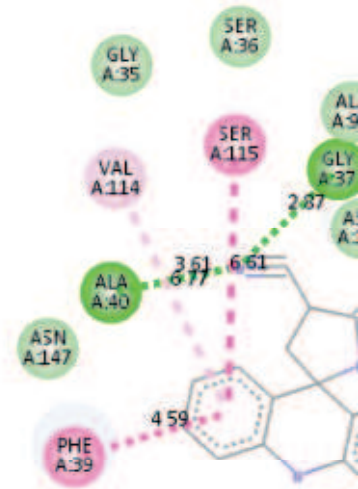
AMTAC 01



Interactions

- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Pi-Cation
- Pi-Pi Stacked
- Pi-Alkyl

AMTAC 02

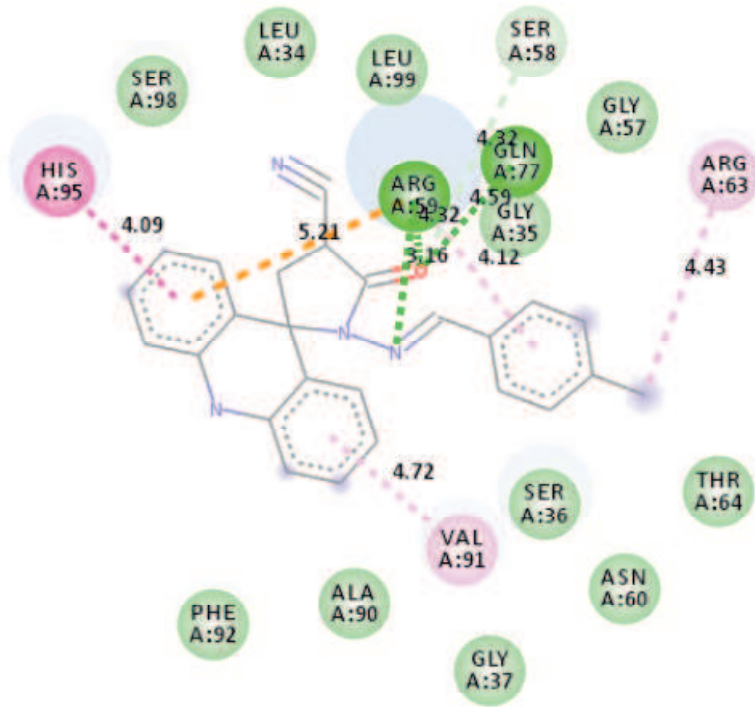


Interactions

- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Carbon Hydrogen Bond
- Pi-Lone Pair

Alvo STEAP3 (PDB ID 2VQ3)

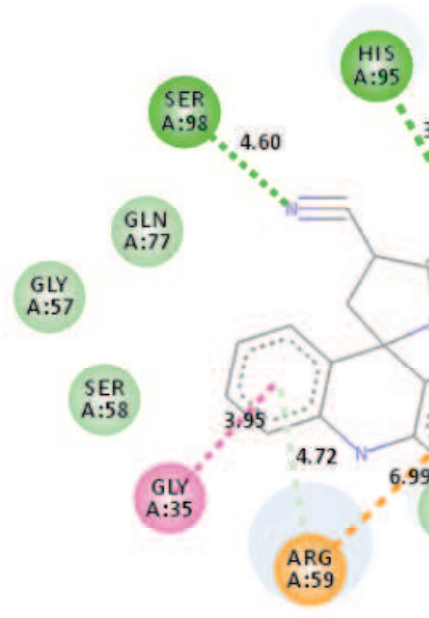
AMTAC 06



Interactions

- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Carbon Hydrogen Bond
- Pi-Cation
- Pi-Pi Stacked
- Alkyl
- Pi-Alkyl

AMTAC



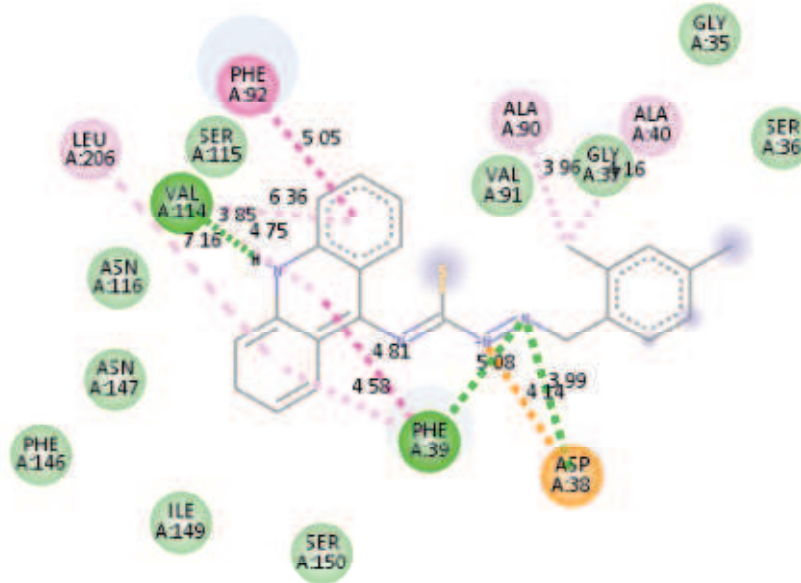
Interactions

- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Pi-Cation
- Pi-Donor Hydrogen Bond

Alvo STEAP3 (PDB ID 2VQ3)

GLCL 04

GLDL



Interactions

- van der Waals
- Attractive Charge
- Conventional Hydrogen Bond
- Pi-Pi Stacked
- Alkyl
- Pi-Alkyl

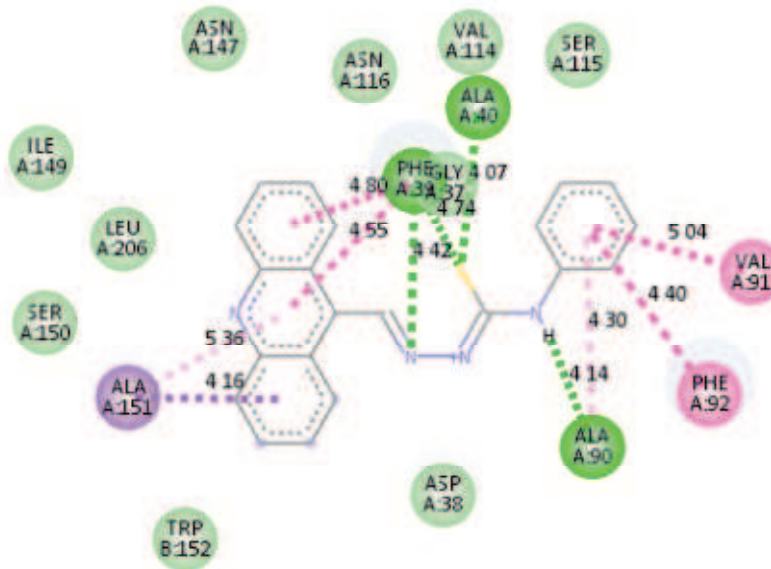


Interactions

- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Pi-Cation
- Pi-Donor Hydrogen Bond

Alvo STEAP3 (PDB ID 2VQ3)

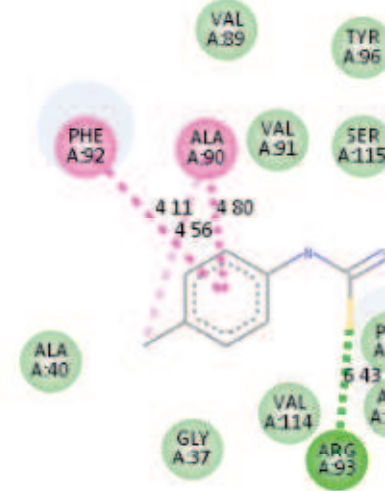
SOLAC 01



Interactions

- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Pi-Sigma
- Pi-Sulfur
- Pi-Pi Stacked
- Pi-Pi T-shaped
- Amide-Pi Stacked
- Pi-Alkyl

SOLAC 02



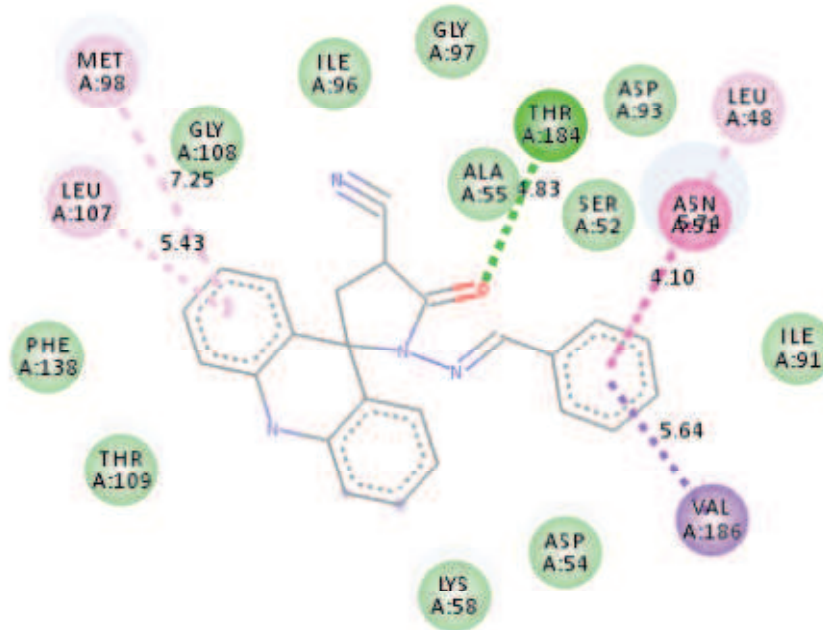
Interactions

- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Pi-Pi T-shaped

Alvo HSP90 (PDB ID 2VCI)

AMTAC 01

AMTA

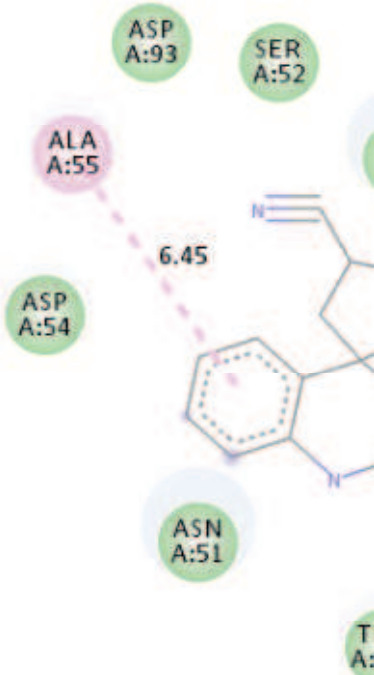


Interactions

- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Pi-Sigma
- Amide-Pi Stacked
- Pi-Alkyl

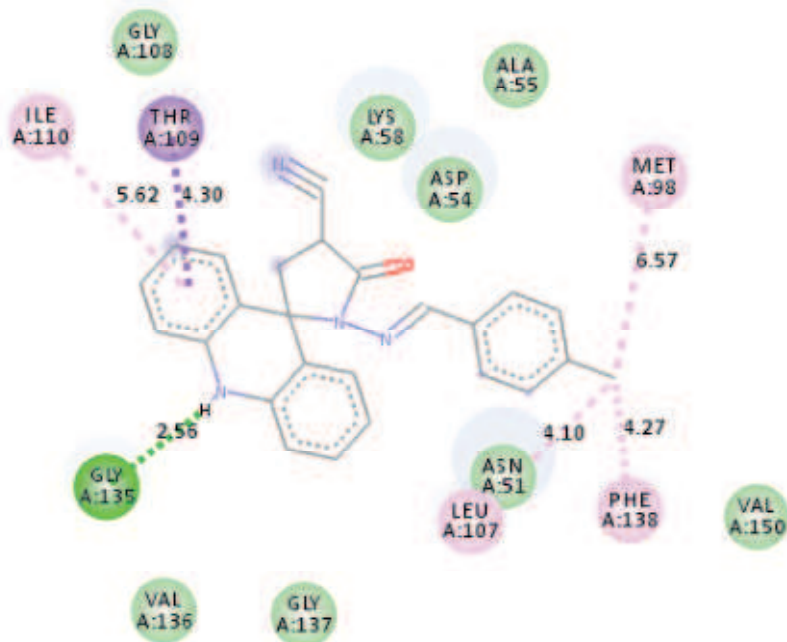
Interactions

- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond



Alvo HSP90 (PDB ID 2VCI)

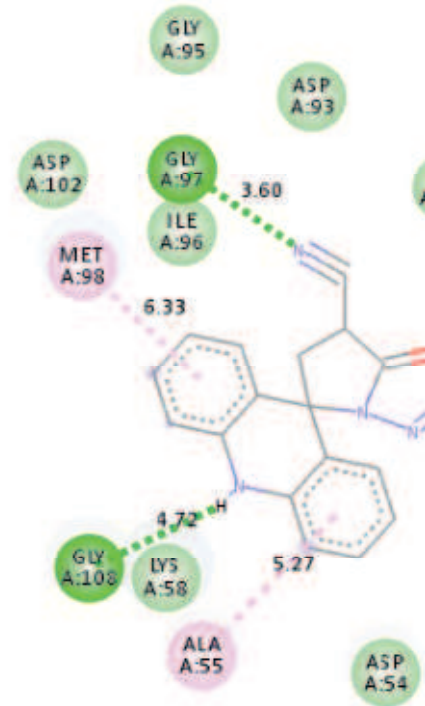
AMTAC 06



Interactions

- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Pi-Sigma
- Alkyl
- Pi-Alkyl

AMTAC 07

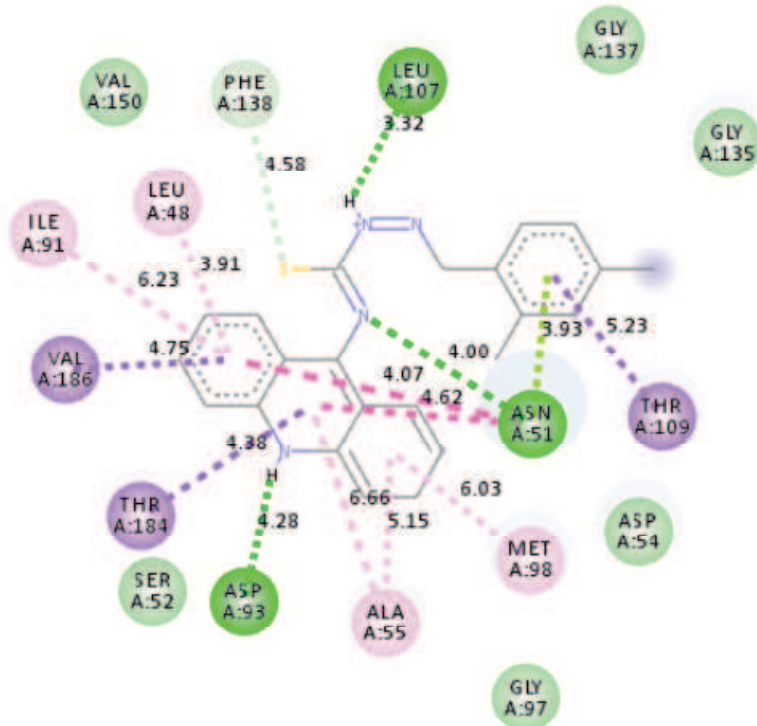


Interactions

- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond

Alvo HSP90 (PDB ID 2VCI)

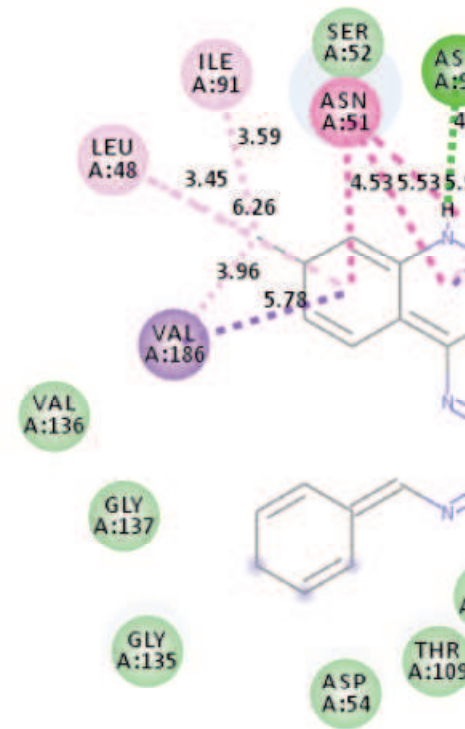
GLCL 04



Interactions

- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Pi-Donor Hydrogen Bond
- Pi-Sigma
- Pi-Lone Pair
- Amide-Pi Stacked
- Alkyl
- Pi-Alkyl

GLDL 04

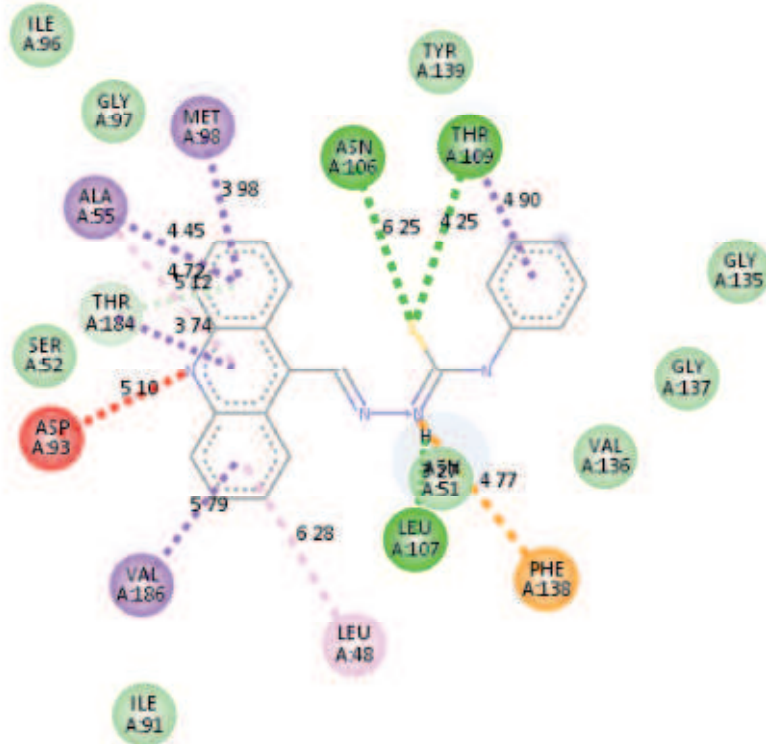


Interactions

- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Pi-Donor Hydrogen Bond
- Pi-Sigma

Alvo HSP90 (PDB ID 2VCI)

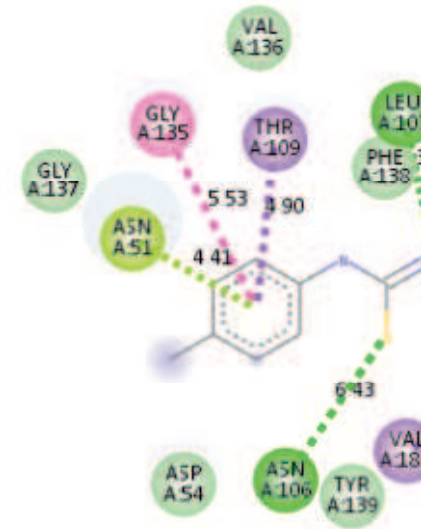
SOLAC 01



Interactions

- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Unfavorable Acceptor-Acceptor
- Pi-Cation
- Pi-Donor Hydrogen Bond
- Pi-Sigma
- Pi-Alkyl

SOLAC



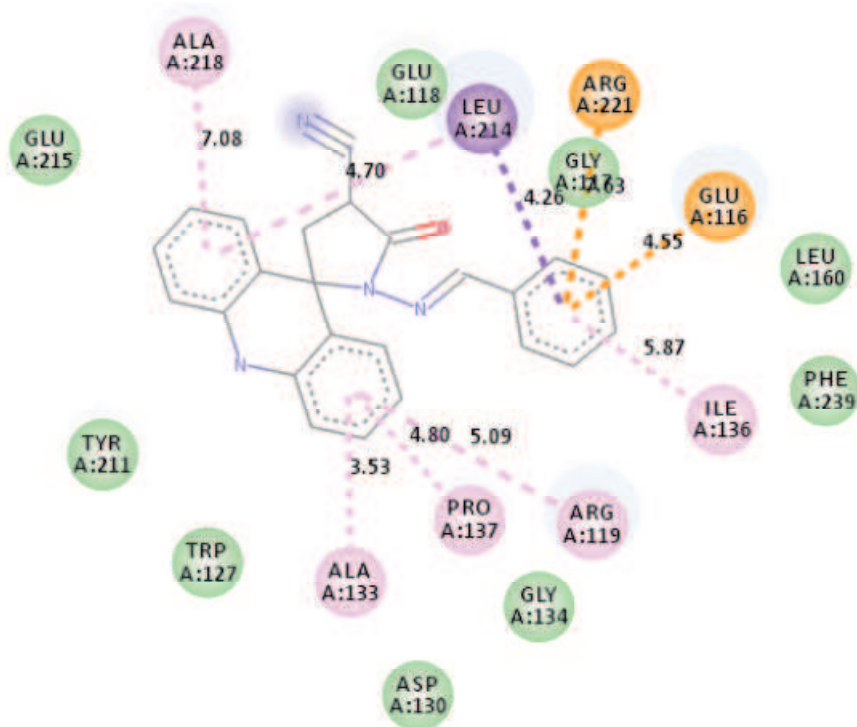
Interactions

- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Pi-Sigma

Alvo EG5 (PDB ID 4BBG)

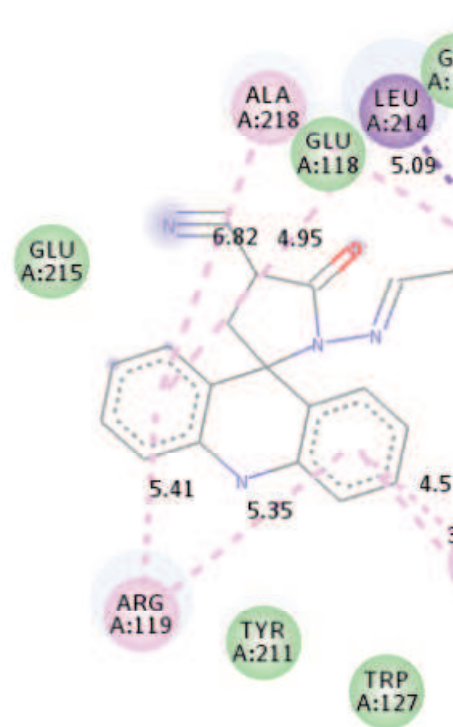
AMTAC 01

AMTAC 02



Interactions

- van der Waals
- Pi-Cation
- Pi-Sigma
- Pi-Alkyl
- Pi-Anion



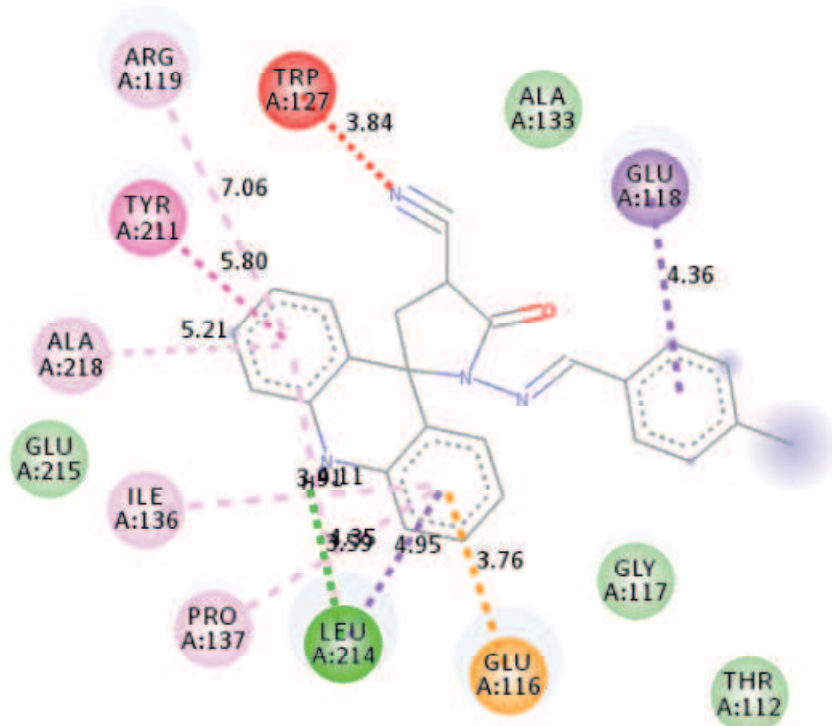
Interactions

- van der Waals
- Pi-Cation
- Pi-Sigma
- Pi-Alkyl
- Pi-Anion

Alvo EG5 (PDB ID 4BBG)

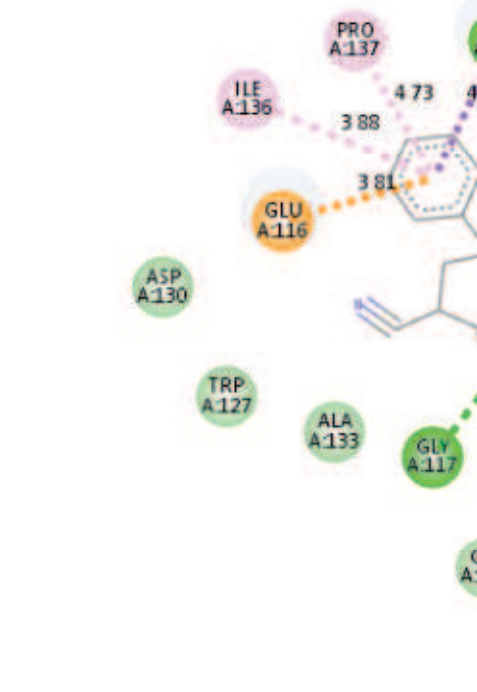
AMTAC 06

AMTAC 07



Interactions

- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Unfavorable Acceptor-Acceptor
- Pi-Anion
- Pi-Sigma
- Pi-Pi T-shaped
- Pi-Alkyl



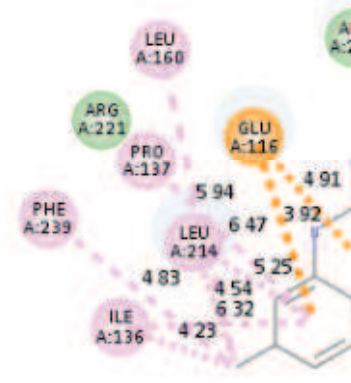
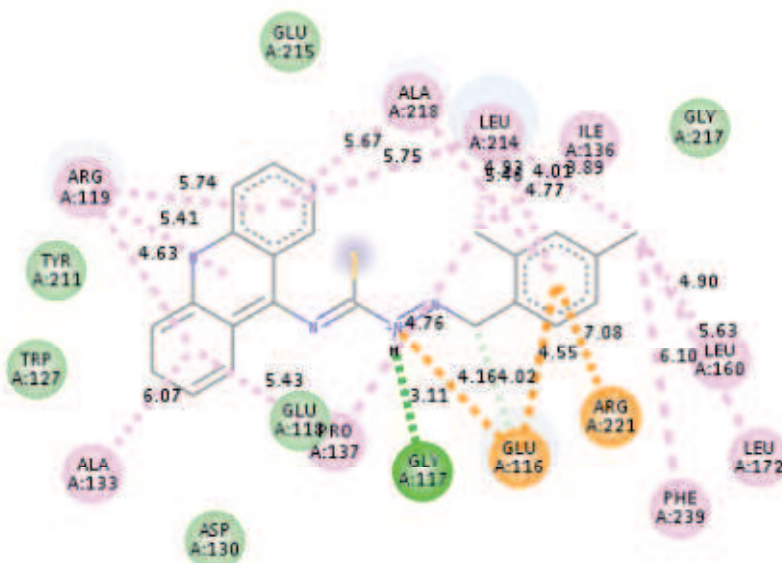
Interactions

- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Pi-Anion
- Pi-Sigma

Alvo EG5 (PDB ID 4BBG)

GLCL 04

GLDL



Interactions

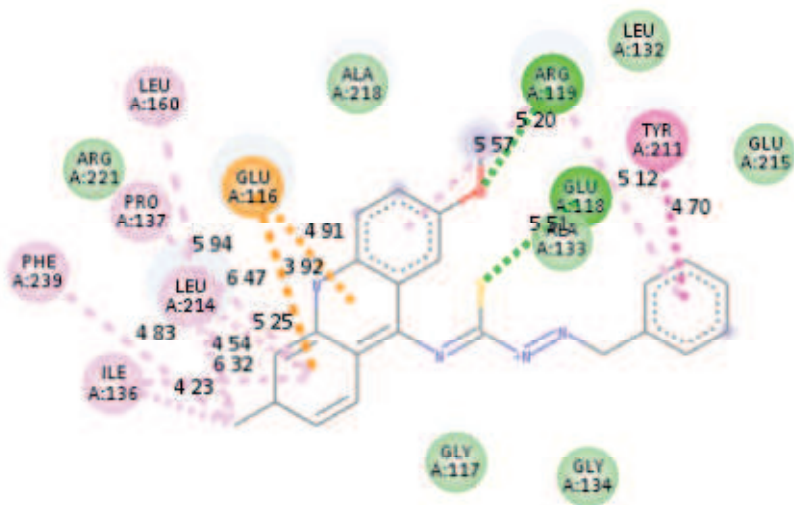
- van der Waals
- Attractive Charge
- Conventional Hydrogen Bond
- Carbon Hydrogen Bond
- Pi-Cation
- Pi-Anion
- Alkyl
- Pi-Alkyl

Interactions

- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Pi-Anion
- Pi-Sigma

Alvo EG5 (PDB ID 4BBG)

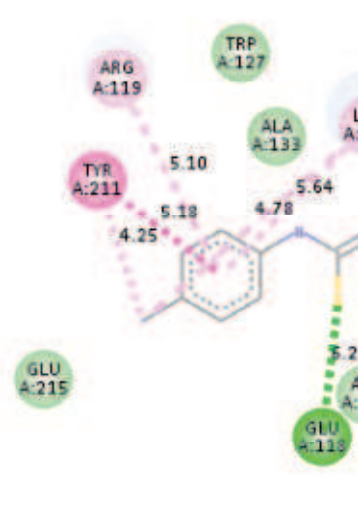
SOLAC 01



Interactions

- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Pi-Anion
- Pi-Sigma
- Pi-Pi Stacked
- Alkyl
- Pi-Alkyl

SOLAC 02



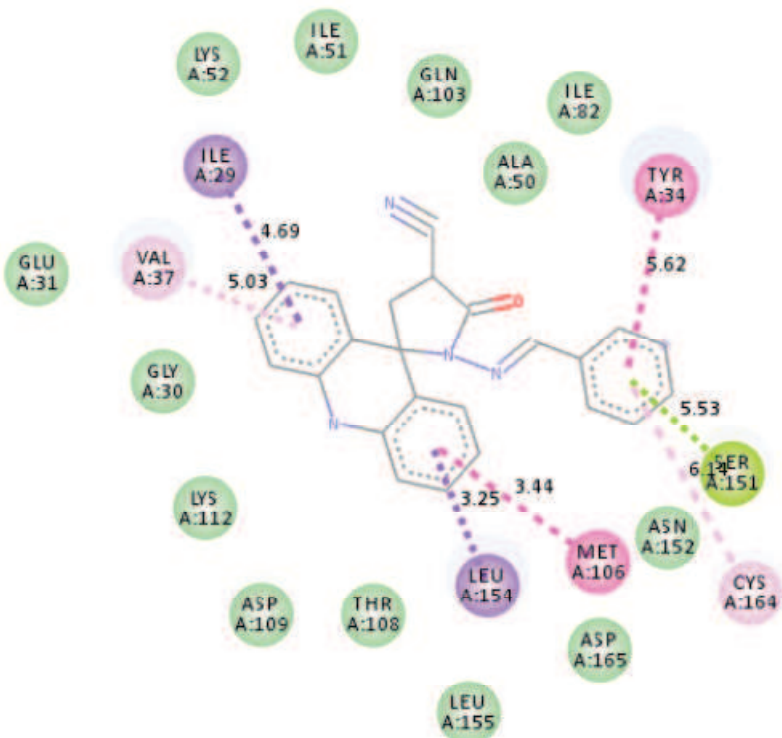
Interactions

- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Unfavorable Donor-Donor
- Pi-Anion

Alvo ERK (PDB ID 2OJG)

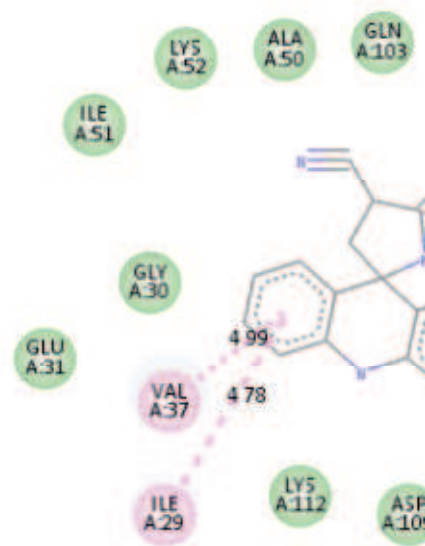
AMTAC 01

AMTAC



Interactions

- van der Waals
- Pi-Sigma
- Pi-Lone Pair
- Pi-Pi Stacked
- Amide-Pi Stacked
- Pi-Alkyl



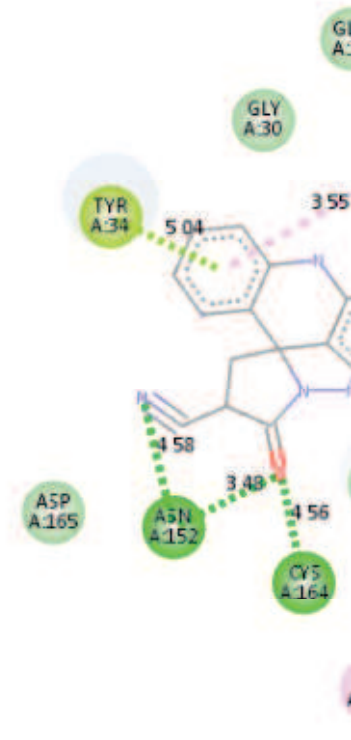
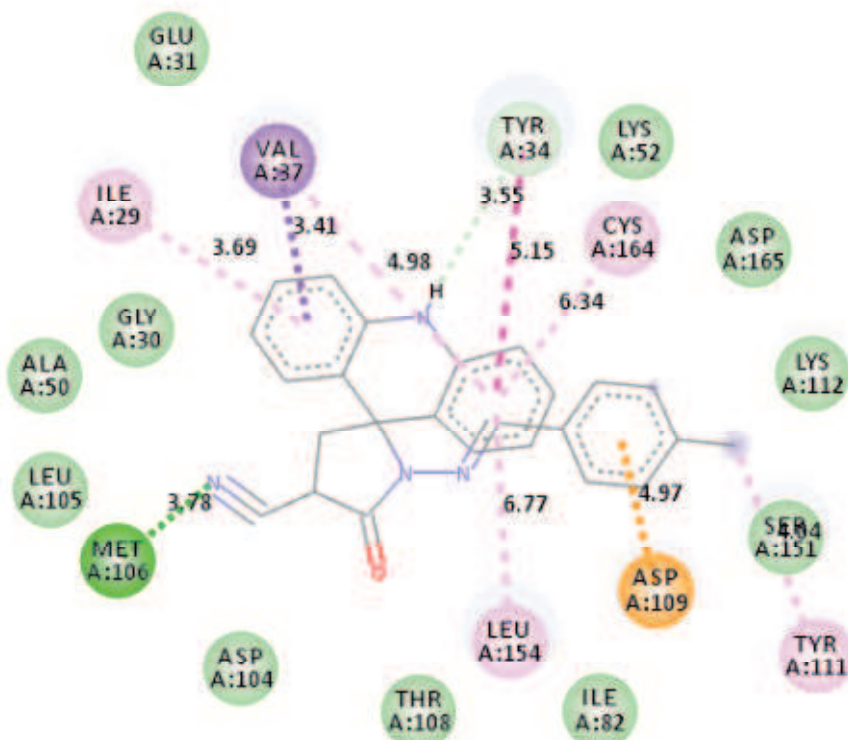
Interactions

- van der Waals
- Pi-Sigma
- Pi-Pi Stacked

Alvo ERK (PDB ID 2OJG)

AMTAC 06

AMTA



Interactions

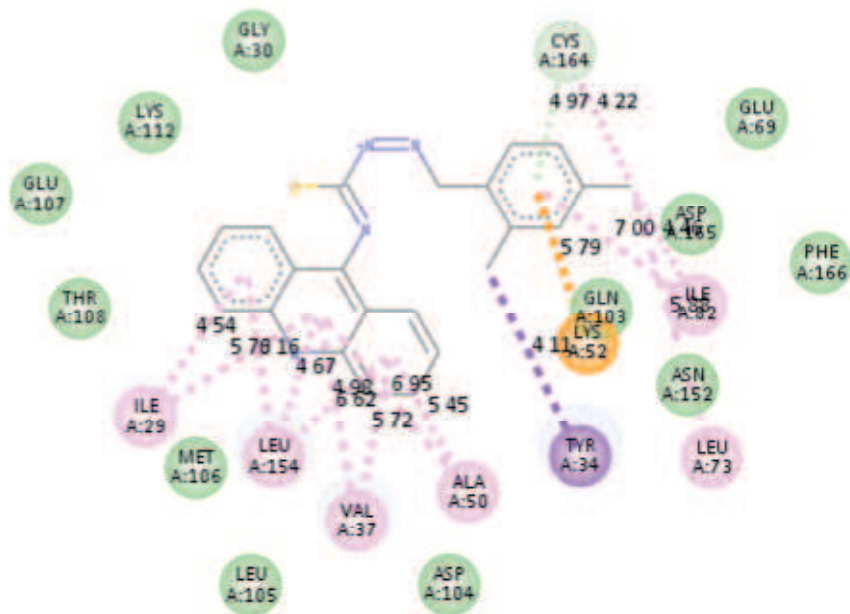
- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Pi-Anion
- Pi-Donor Hydrogen Bond
- Pi-Sigma
- Pi-Pi T-shaped
- Pi-Alkyl

Interactions

- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Carbon Hydrogen Bond
- Pi-Anion
- Pi-Sigma

Alvo ERK (PDB ID 2OJG)

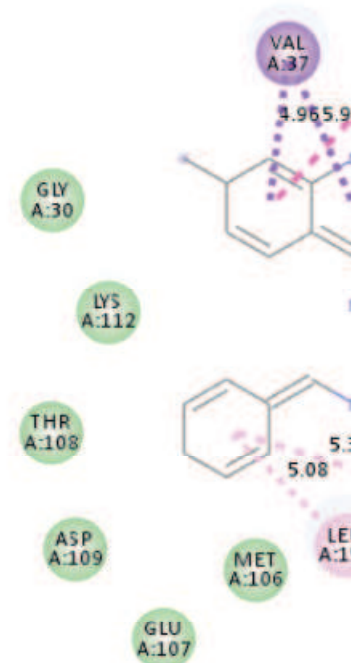
GLCL 04



Interactions

- van der Waals
- Pi-Cation
- Pi-Donor Hydrogen Bond
- Pi-Sigma
- Alkyl
- Pi-Alkyl

GLD

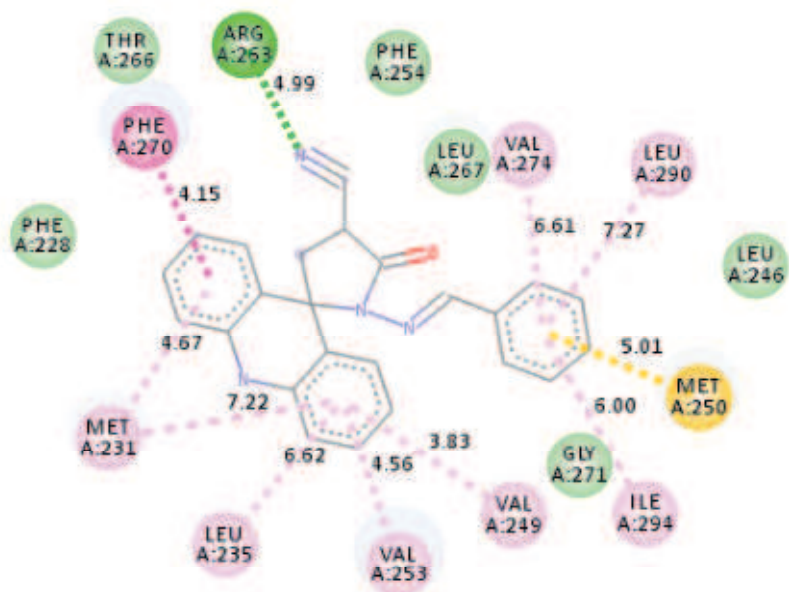


Interactions

- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Carbon Hydrogen Bond
- Unfavorable Acceptor-Acceptor
- Pi-Donor Hydrogen Bond

Alvo MCL-1 (PDB ID 6FS0)

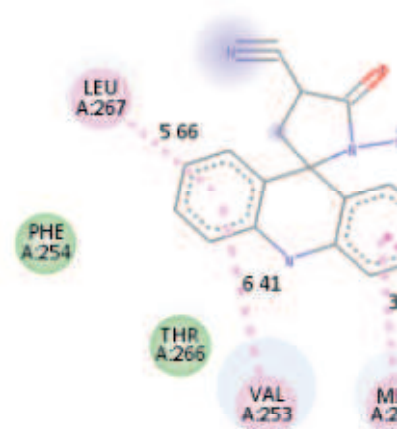
AMTAC 01



Interactions

- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Pi-Sulfur
- Pi-Pi Stacked
- Pi-Alkyl

AMTAC 02

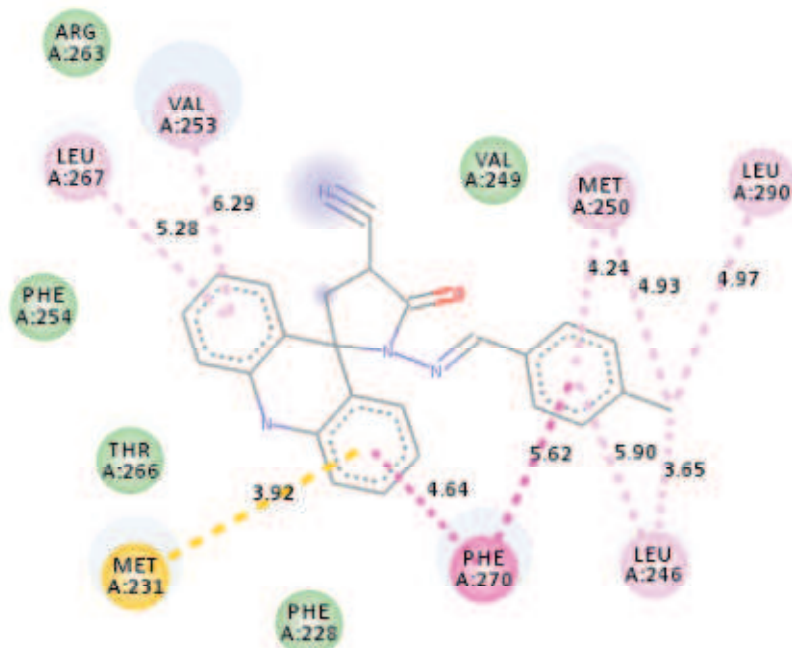


Interactions

- van der Waals
- Pi-Pi Stacked
- Pi-Pi T-shaped

Alvo MCL-1 (PDB ID 6FS0)

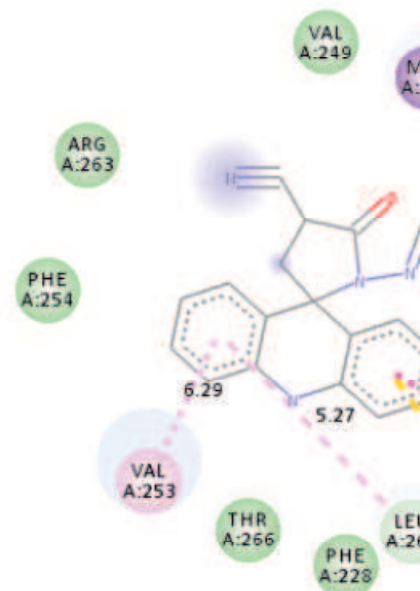
AMTAC 06



Interactions

- van der Waals
- Pi-Sulfur
- Pi-Pi Stacked
- Pi-Pi T-shaped
- Alkyl
- Pi-Alkyl

AMTAC 07

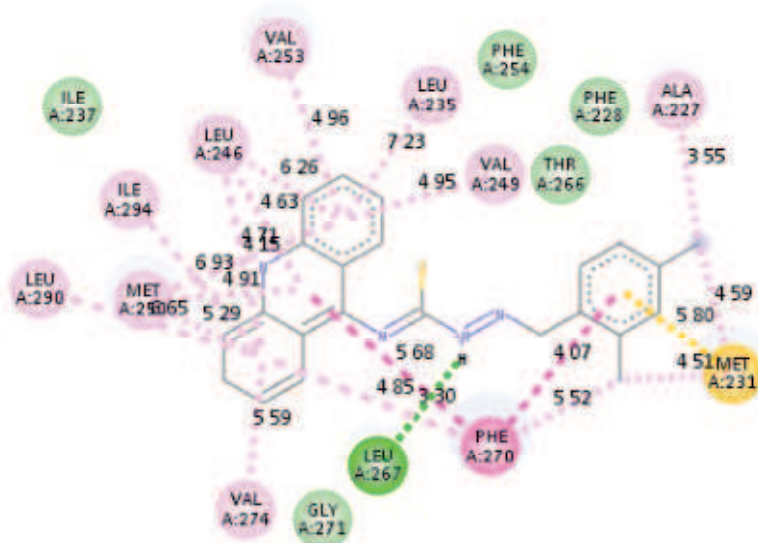


Interactions

- van der Waals
- Carbon Hydrogen Bond
- Pi-Sigma
- Pi-Sulfur

Alvo MCL-1 (PDB ID 6FS0)

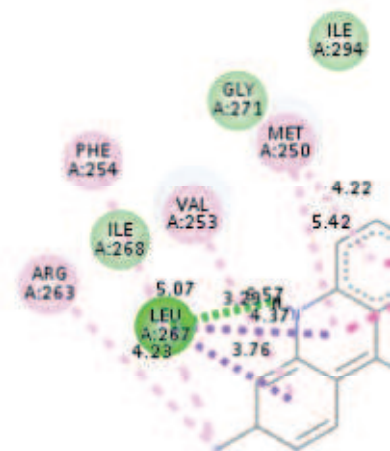
GLCL 04



Interactions

- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Pi-Sulfur
- Pi-Pi Stacked
- Pi-Pi T-shaped
- Alkyl
- Pi-Alkyl

GLDL 0



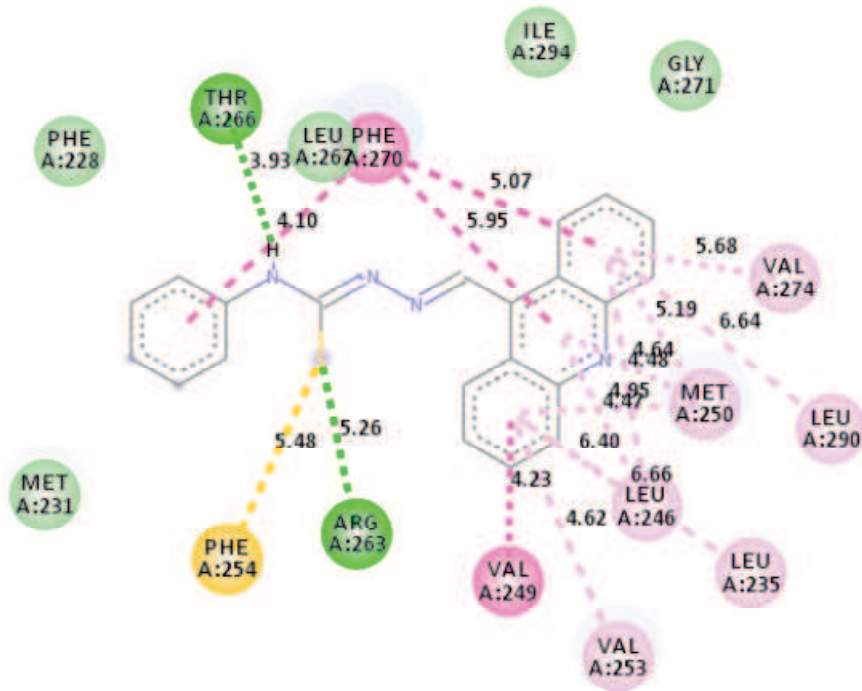
Interactions

- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Pi-Sigma
- Pi-Pi Stacked

Alvo MCL-1 (PDB ID 6FS0)

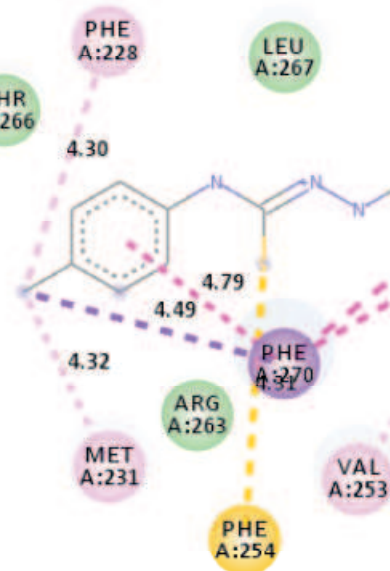
SOLAC 01

SOLAC



Interactions

- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Pi-Sulfur
- Pi-Pi Stacked
- Pi-Pi T-shaped
- Amide-Pi Stacked
- Pi-Alkyl

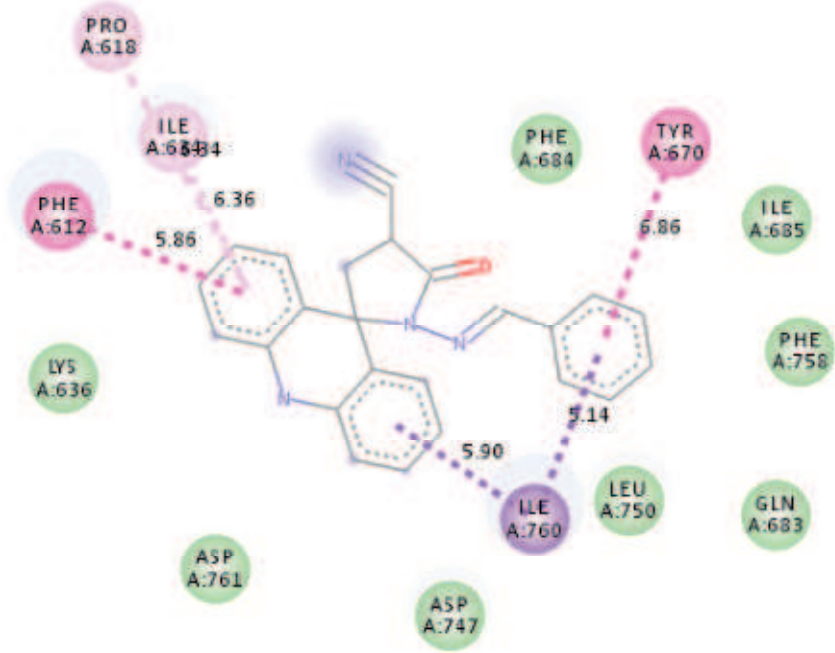


Interactions

- van der Waals
- Pi-Sigma
- Pi-Sulfur
- Pi-Pi Stacked

Alvo VPS34 (PDB ID 4UWF)

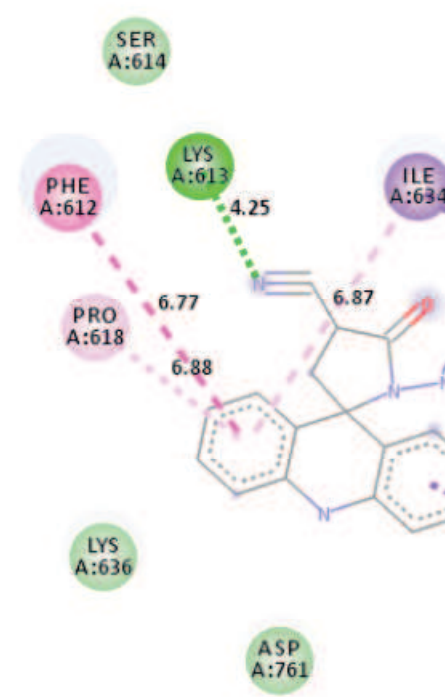
AMTAC 01



Interactions

- van der Waals
- Pi-Sigma
- Pi-Pi T-shaped
- Pi-Alkyl

AMTAC 02

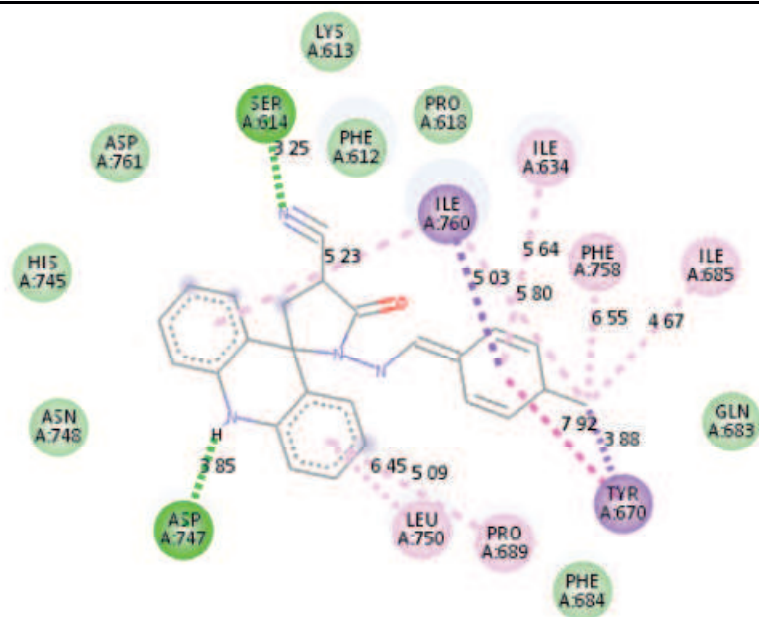


Interactions

- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Carbon Hydrogen Bond
- Pi-Alkyl
- Pi-Sigma

Alvo VPS34 (PDB ID 4UWF)

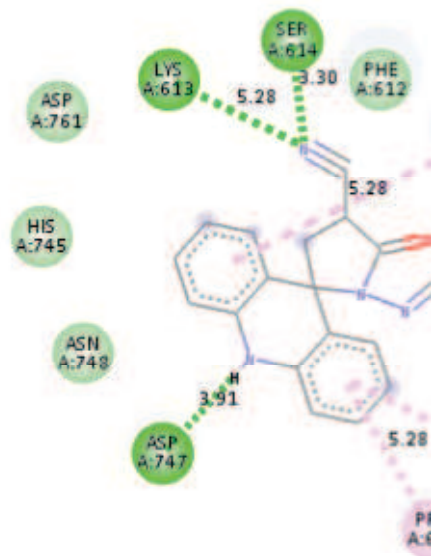
AMTAC 06



Interactions

- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Pi-Sigma
- Pi-Pi T-shaped
- Alkyl
- Pi-Alkyl

AMTAC 1



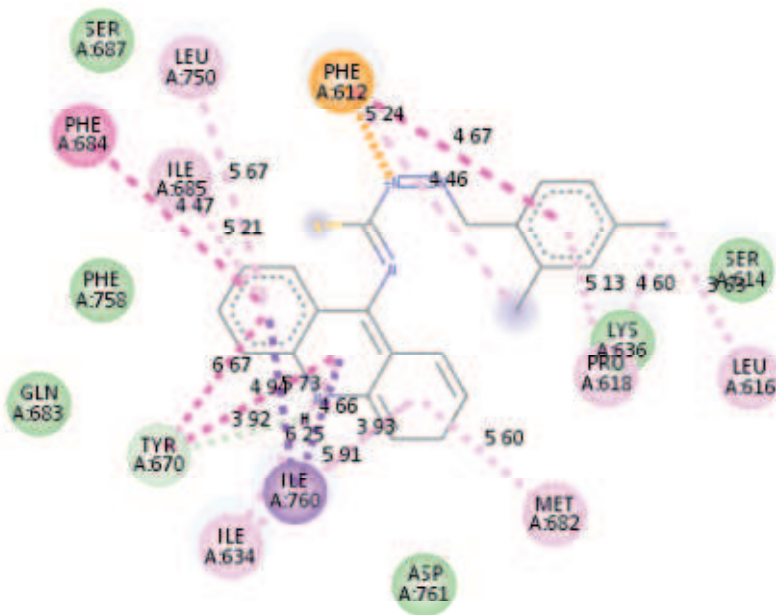
Interactions

- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Pi-Sigma

Alvo VPS34 (PDB ID 4UWF)

GLCL 04

GLDL



Interactions

- van der Waals
- Pi-Cation
- Pi-Donor Hydrogen Bond
- Pi-Sigma
- Pi-Pi Stacked
- Pi-Pi T-shaped
- Alkyl
- Pi-Alkyl



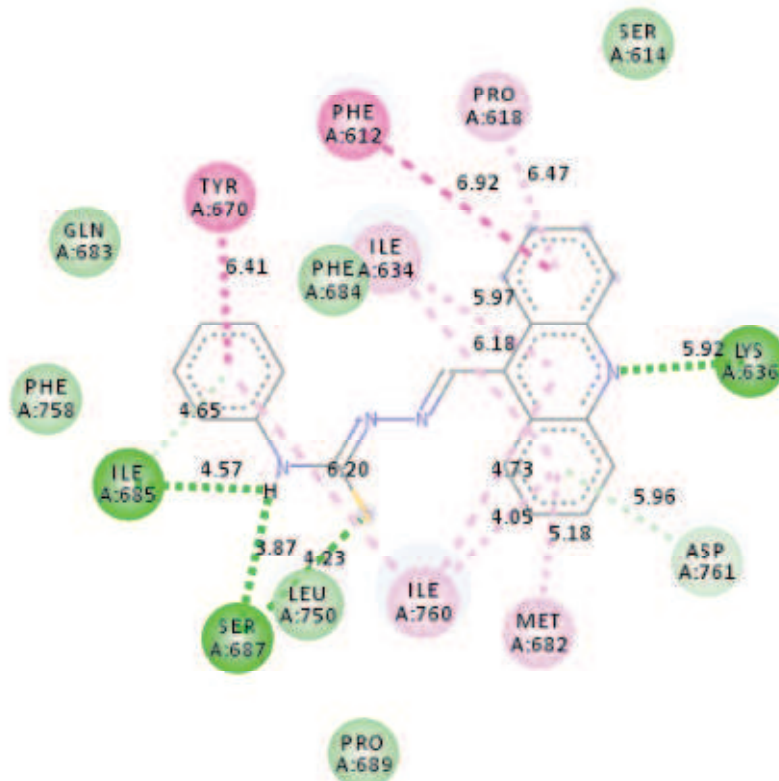
Interactions

- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Pi-Donor Hydrogen Bond
- Pi-Sigma
- Pi-Pi Stacked
- Pi-Pi T-shaped

Alvo VPS34 (PDB ID 4UWF)

SOLAC 01

SOLAC

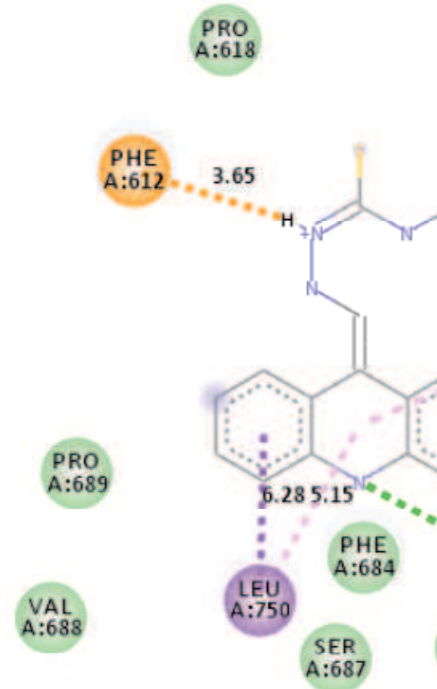


Interactions

- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Pi-Donor Hydrogen Bond
- Pi-Pi T-shaped
- Pi-Alkyl

Interactions

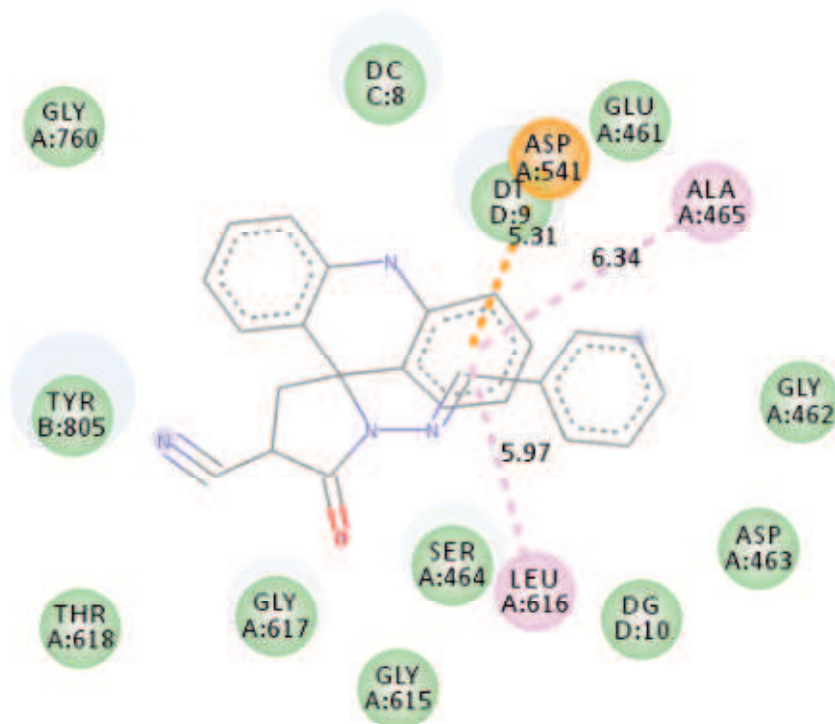
- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Pi-Cation
- Pi-Donor Hydrogen Bond



ALVO TOPOIIA (PDB ID 5GWK)

AMTAC 01

AMTAC 02



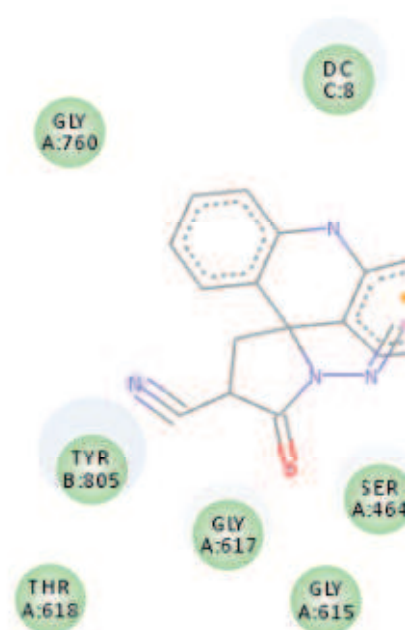
Interactions

- van der Waals
- Pi-Anion

Pi-Alkyl

Interactions

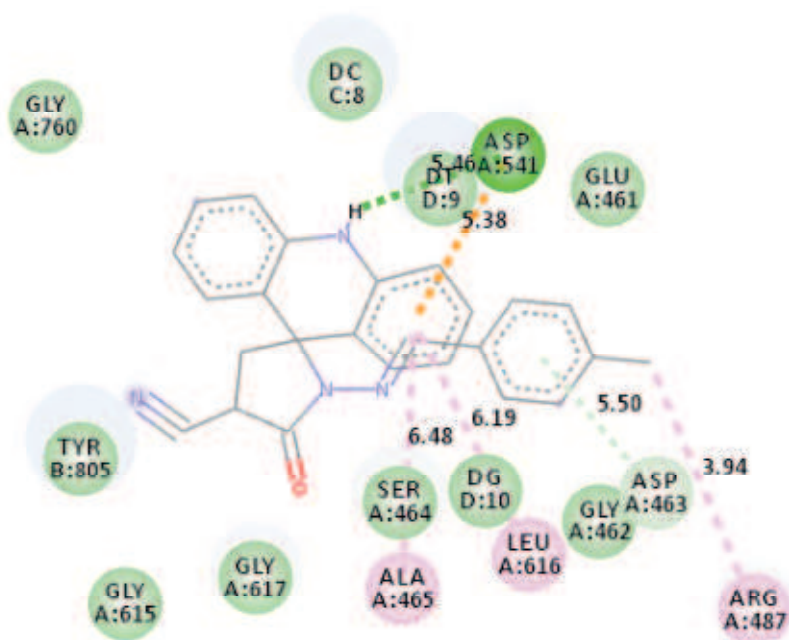
- van der Waals
- Carbon Hydrogen Bond



ALVO TOPOIIA (PDB ID 5GWK)

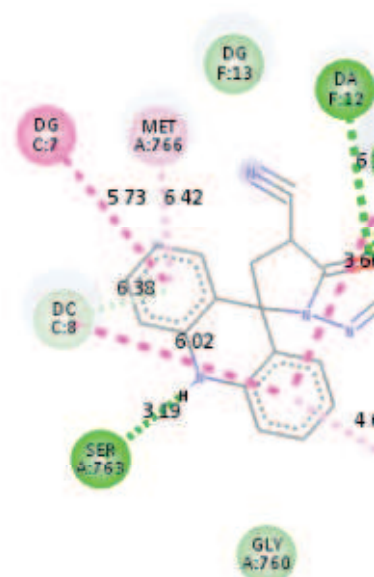
AMTAC 06

AMTAC 07



Interactions

- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Pi-Anion
- Pi-Donor Hydrogen Bond
- Alkyl
- Pi-Alkyl



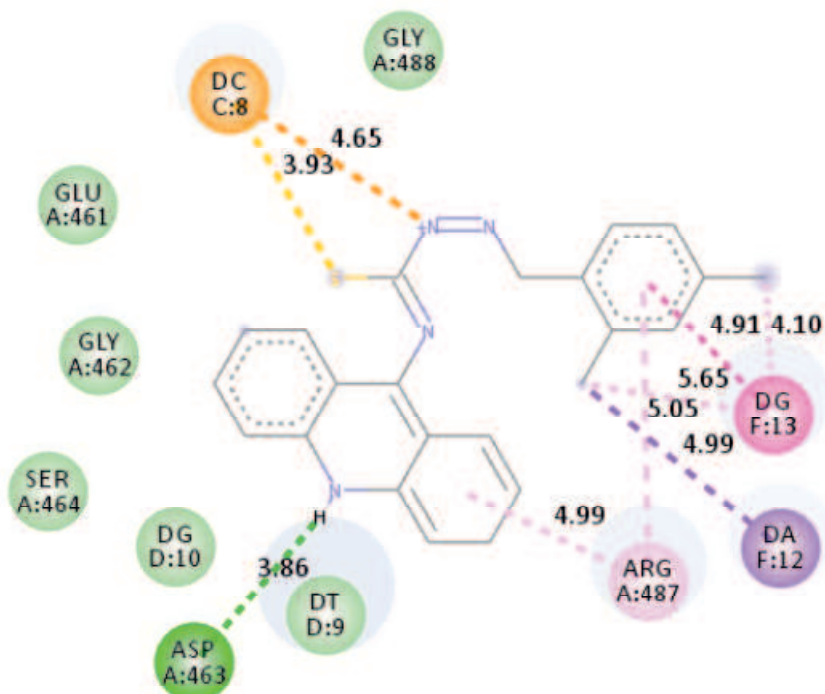
Interactions

- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Pi-Donor Hydrogen Bond
- Pi-Sulfur

ALVO TOPOIIA (PDB ID 5GWK)

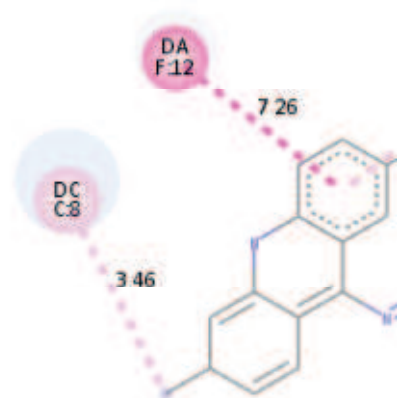
GLCL 04

GLDL 04



Interactions

- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Pi-Cation
- Pi-Sigma
- Pi-Sulfur
- Pi-Pi Stacked
- Alkyl
- Pi-Alkyl

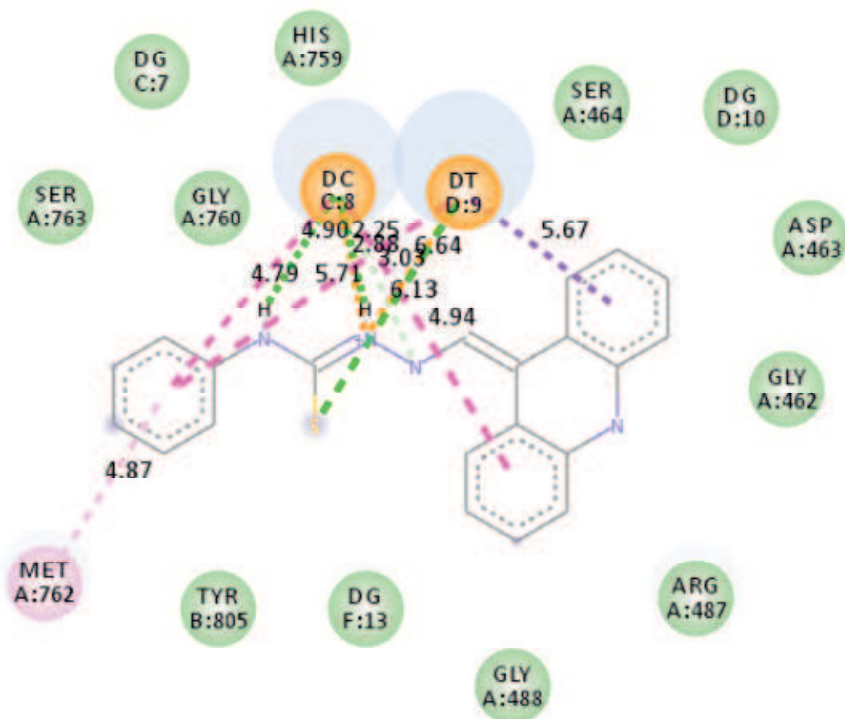


Interactions

- van der Waals
- Salt Bridge
- Conventional Hydrogen Bond
- Carbon Hydrogen Bond

ALVO TOPOIIA (PDB ID 5GWK)

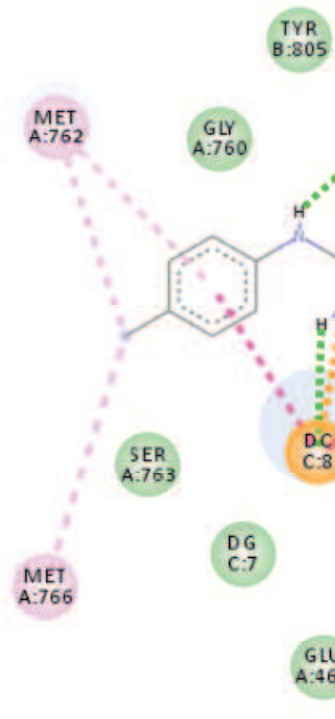
SOLAC 01



Interactions

- van der Waals
- Attractive Charge
- Conventional Hydrogen Bond
- Pi-Donor Hydrogen Bond
- Pi-Sigma
- Pi-Pi T-shaped
- Pi-Alkyl

SOLAC 02



Interactions

- van der Waals
- Attractive Charge
- Conventional Hydrogen Bond
- Pi-Pi Stacked

Fonte: Próprio autor