RCMOS – Revista Científica Multidisciplinar O Saber.
ISSN: 2675-9128. São Paulo-SP.
Ano IV, v.1, n.1, jan./ jul. 2024. | submissão: 19/10/2024 | aceito: 21/10/2024 | publicação:23/10/2024

A APLICAÇÃO DAS FERRAMENTAS IN SILICO NO DESENVOLVIMENTO DE QUIMIOTERÁPICOS

Marcia Helena Rodrigues Velloso

RESUMO
Este artigo explora o uso de ferramentas *in silico* no desenvolvimento de quimioterápicos, destacando sua capacidade de acelerar a descoberta e otimização de novos tratamentos contra o câncer. Através de técnicas como *docking* molecular, dinâmica molecular, QSAR, e aprendizado de máquina, pesquisadores podem simular interações moleculares, permitindo a identificação e aperfeiçoamento de inibidores seletivos de quinases e outras moléculas com potencial terapêutico. Os estudos citados demonstram como essas abordagens contribuem para tratamentos mais eficazes e personalizados, reduzindo tanto os custos quanto o tempo de desenvolvimento de medicamentos. Além disso, a integração dessas técnicas promete revolucionar as terapias anticancerígenas, movendo o campo da oncologia para uma era de medicina de precisão.
Palavras-chave: Quimioterápicos. Métodos *In Silico*. *Docking* Molecular. Dinâmica Molecular. QSAR

ABSTRAT
This article explores the use of *in silico* tools in the development of chemotherapeutics, highlighting their ability to accelerate the discovery and optimization of new cancer treatments. Through techniques such as molecular docking, molecular dynamics, QSAR, and machine learning, researchers can simulate molecular interactions, enabling the identification and refinement of selective kinase inhibitors and other molecules with therapeutic potential. The studies cited demonstrate how these approaches contribute to more effective and personalized treatments, reducing both the costs and the time of drug development. Moreover, the integration of these techniques promises to revolutionize anticancer therapies, moving the field of oncology into an era of precision medicine.

Keywords: Chemotherapeutics. *In Silico* Methods. Molecular Docking. Molecular Dynamics. QSAR.

INTRODUÇÃO

A técnicas *in sílico* são amplamente utilizadas nos campos da química medicinal e biotecnologia. Essa abordagem permite simular interações entre moléculas e seus alvos biológicos em nível atômico, fornecendo informações essenciais para o design de novos fármacos. Entre as principais técnicas utilizadas nessa área, destacam-se o *docking* molecular, a dinâmica molecular e a relação quantitativa estrutura-atividade (QSAR - *Quantitative Structure-Activity Relationship*).

O *docking* molecular tem como objetivo prever como uma molécula, como um quimioterápico em potencial, interage com seu alvo biológico, que pode ser uma enzima ou receptor. Essa técnica oferece insights sobre a afinidade de ligação e o modo de ação do composto, sendo amplamente empregada para investigar a eficácia de potenciais fármacos. Diversos estudos exploram as interações entre ligantes e proteínas na busca por inibidores seletivos (Machado, 2023).

Por sua vez, a dinâmica molecular simula as interações entre proteínas e ligantes, capturando seus movimentos em condições biológicas reais, como a presença de água e íons, em diferentes escalas de tempo. Essa técnica pode revelar locais de ligação ocultos que não seriam facilmente identificáveis por outros métodos, aumentando a precisão na descoberta de novos fármacos (Bukkuru et al., 2016). Enquanto, o QSAR, oferece uma metodologia quantitativa para prever propriedades biológicas e físico-químicas com base em parâmetros estruturais, auxiliando na otimização de compostos para um melhor desempenho terapêutico (El Fadili et al., 2024).

Adicionalmente, o aprendizado de máquina se destaca ao analisar grandes conjuntos de dados de propriedades moleculares e resultados biológicos, identificando padrões que podem orientar o design de fármacos. A integração dessas tecnologias na pesquisa oncológica proporciona uma abordagem robusta para o desenvolvimento de quimioterápicos mais eficazes, com processos de descoberta e otimização mais rápidos.

Dessa forma, técnicas *in silico* de modelagem molecular podem promover o desenvolvimento de tratamentos inovadores e mais direcionados ao combate ao câncer. Dada sua capacidade de acelerar o processo

Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença CreativeCommons Attribution, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.

de descoberta de medicamentos e melhorar sua eficácia, as técnicas de modelagem molecular tornaram-se ferramentas indispensáveis no desenvolvimento de fármacos. Por meio dessas técnicas, é possível prever a interação de uma vasta gama de compostos candidatos com seus respectivos alvos biológicos antes mesmo da realização de experimentos laboratoriais. Isso possibilita uma redução significativa de custos e de tempo, permitindo que a pesquisa farmacêutica concentre esforços em moléculas que já demonstraram potencial promissor em estudos *in silico* (Singh; Bhushan; Singh, 2023), tornando as fases de testes clínicos e pré-clínicos mais direcionadas e seguras, aumentando as chances de sucesso no desenvolvimento de terapias eficazes (Ballesta et al., 2016). Esses avanços na modelagem molecular, quando aplicados ao desenvolvimento de quimioterápicos, reforçam seu papel como uma ferramenta indispensável no processo de criação de medicamentos mais eficazes e seguros, contribuindo para o progresso da oncologia e para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes.

Este artigo tem como objetivo apresentar uma visão geral sobre o uso de abordagens *in silico* no desenvolvimento de quimioterápicos, destacando a importância dessas técnicas na aceleração do processo de descoberta de novos fármacos e na otimização de tratamentos oncológicos. Através de uma análise das principais metodologias e suas aplicações, busca-se evidenciar como a modelagem molecular pode contribuir para a inovação e eficácia no combate ao câncer.

FERRAMENTAS *IN SILICO* NO DESENVOLVIMENTO DE QUIMIOTERÁPICOS:

Um exemplo da aplicação do *docking* molecular no *design* de quimioterápicos é a identificação de inibidores de proteínas quinases. As quinases desempenham papéis essenciais na ativação de vias de sinalização que promovem o crescimento celular descontrolado em vários tipos de câncer. Ao utilizar técnicas de *docking* molecular, os pesquisadores podem prever como os inibidores se ligam ao sítio ativo dessas enzimas, bloqueando sua atividade. Isso pode levar ao desenvolvimento de inibidores de quinases altamente seletivos que atacam especificamente células cancerígenas, sem afetar significativamente células normais, minimizando os efeitos colaterais indesejados. A seletividade dos inibidores reduz a toxicidade sistêmica, um dos maiores desafios no tratamento do câncer, especialmente em terapias convencionais que afetam tanto células saudáveis quanto tumorais.

Um estudo recente realizado por Kaur et al. (2024) destacou a aplicação do *docking* molecular no desenvolvimento de potenciais inibidores seletivos de quinases derivados de oxindol, compostos com alta atividade anticancerígena. Nesse estudo, a técnica foi essencial para avaliar a afinidade de ligação e prever as interações entre os derivados de oxindol e os sítios ativos de várias quinases envolvidas na proliferação celular tumoral. Os resultados não só indicaram uma forte capacidade de ligação desses compostos, como também forneceram informações valiosas sobre a otimização das propriedades farmacocinéticas, como absorção e biodisponibilidade.

Outro estudo recente relacionado a inibidores seletivos de quinases foi conduzido por Alanazi et al. (2023). Nesse trabalho, foram identificados inibidores seletivos de múltiplas quinases associadas à progressão do câncer. Os compostos projetados com essa técnica mostraram forte afinidade de ligação com seus alvos e foram avaliados quanto à seletividade. Os resultados demonstraram que esses inibidores eram eficazes na inibição da atividade das quinases, além de apresentarem menor potencial para causar danos a células normais, reduzindo os efeitos colaterais típicos dos tratamentos oncológicos tradicionais.

O estudo de Umar et al. (2021) utilizou a técnica de *docking* molecular combinada com o *design* de fármacos baseado em ligantes para identificar novos compostos anticancerígenos com atividade específica contra a mutação V600E-BRAF, uma mutação encontrada em vários tipos de câncer, incluindo melanoma. Essa mutação ativa de forma anormal a via de sinalização da MAP quinase (MAPK), que promove o crescimento celular descontrolado. O *docking* molecular foi aplicado para avaliar a interação de novos compostos com o sítio ativo da V600E-BRAF, permitindo a otimização da afinidade de ligação. O estudo comparou os compostos projetados com inibidores padrão, como o vemurafenibe, um fármaco amplamente utilizado no tratamento de melanoma com a mutação V600E-BRAF. Os compostos selecionados no estudo apresentaram uma afinidade de ligação superior ao vemurafenibe, sugerindo seu potencial como inibidores mais eficazes. A análise de *docking* molecular também permitiu o refinamento das estruturas dos compostos, levando à criação de moléculas que se ligam de forma mais eficiente ao receptor mutante, bloqueando sua atividade de forma mais específica e, teoricamente, reduzindo os efeitos colaterais. Além disso, os resultados indicaram que os compostos projetados podem interagir com regiões críticas da proteína V600E-BRAF, responsáveis pela sua atividade quinase, o que aumenta a especificidade do tratamento. O uso do *docking* molecular neste

Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença CreativeCommons Attribution, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.

contexto demonstrou ser uma ferramenta poderosa não apenas para a triagem inicial de novos candidatos a fármacos, mas também para a otimização de compostos que já mostraram atividade promissora. O estudo destacou como o *docking* molecular pode acelerar o desenvolvimento de terapias personalizadas e direcionadas, com potencial de aplicação em outros tipos de câncer além do melanoma, onde a mutação V600E-BRAF também está presente.

Outro uso importante da técnica de *docking* molecular é em estudos de reposicionamento de drogas, onde compostos conhecidos são avaliados contra múltiplos alvos quinases em diferentes tipos de câncer, como o câncer de pulmão e próstata. Essa abordagem destaca o potencial de identificar terapias mais personalizadas e eficazes, especialmente em cenários onde os pacientes não respondem adequadamente às terapias tradicionais de alvo único. O reposicionamento de fármacos permite explorar compostos já conhecidos por sua eficácia em outros contextos clínicos, reduzindo o tempo e os custos envolvidos no desenvolvimento de novas terapias. Um exemplo desse tipo de estudo foi conduzido por Shaikh et al. (2022), no qual os pesquisadores usaram o *docking* molecular para identificar novos usos de medicamentos existentes, direcionando-os a múltiplos alvos quinases implicados no câncer de pulmão e próstata. Os resultados mostraram que alguns dos compostos analisados tinham uma forte afinidade de ligação para múltiplos alvos, sugerindo seu potencial como terapias multialvo eficazes. Esse tipo de pesquisa é promissor para o desenvolvimento de tratamentos que podem atacar diversas vias moleculares simultaneamente, aumentando as chances de sucesso terapêutico e diminuindo a possibilidade de resistência aos tratamentos.

Embora a técnica de *docking* molecular seja valiosa para o desenvolvimento de fármacos, ela apresenta algumas limitações pois na maioria dos experimentos proteína é mantida rígida. Para obtenção das variações conformacionais que ocorrem durante a interação com ligantes é necessário ir além do *docking* molecular, utilizando técnicas complementares, como simulações de dinâmica molecular que, ao contrário do *docking*, permite simular o comportamento dinâmico, tanto das proteínas quanto dos ligantes, ao longo do tempo, em condições biológicas reais, como a presença de água e íons. Isso é essencial para prever com precisão as poses de ligação e a estabilidade dessas interações ao longo do tempo, sendo particularmente útil na compreensão das variações conformacionais das proteínas, na identificação de sítios alostéricos e na orientação do desenvolvimento de inibidores seletivos.

Um exemplo da aplicação da técnica de dinâmica molecular no design de quimioterápicos é o estudo de Malla et al. (2022), que utilizou a técnica para investigar a interação de compostos naturais, como a rutina e o MG-132, com a proteína p53, uma supressora tumoral frequentemente mutada em células cancerígenas. Ao simular essas interações em tempo real, os pesquisadores puderam identificar inibidores promissores, como a rutina, que demonstraram não apenas alta afinidade de ligação, mas também estabilidade prolongada nas simulações.

A dinâmica molecular também foi aplicada no estudo de Spill et al. (2023), que investigou a interação entre a proteína p53 e a XIAP (proteína inibidora de apoptose). O estudo explorou como a conformação da p53 se altera em resposta ao tratamento com quimioterápicos como a doxorrubicina e como essas alterações impactam sua capacidade de induzir apoptose em células cancerígenas. A dinâmica molecular foi utilizada para estudar a influência de diferentes concentrações de p53 e XIAP no destino celular, promovendo a morte celular programada ou permitindo a resistência ao tratamento. Esse tipo de simulação é extremamente valioso para entender a variabilidade de resposta entre pacientes e pode ser aplicado para otimizar a dosagem de quimioterápicos, buscando o equilíbrio ideal entre eficácia e toxicidade.

Além das abordagens de dinâmica molecular, outras técnicas inovadoras, como QSAR e aprendizado de máquina, estão se destacando no desenvolvimento de quimioterápicos, proporcionando novas perspectivas para a pesquisa oncológica. O QSAR e o aprendizado de máquina têm se mostrado ferramentas valiosas no *design* e desenvolvimento de quimioterápicos. O QSAR utiliza modelos matemáticos para correlacionar a estrutura química com a atividade biológica, enquanto o aprendizado de máquina analisa utiliza algoritmos que analisam grandes conjuntos de dados moleculares para identificar padrões e prever resultados que orientam o design de novos fármacos.

No estudo de Asaad et al. (2024), um modelo de QSAR baseado em aprendizado de máquina foi aplicado para a triagem de pequenas moléculas contra a mutação IDH1 no glioblastoma multiforme, um tipo agressivo de câncer. Os resultados mostraram que o modelo previu novos compostos com alta precisão, demonstrando a eficácia da combinação de QSAR e aprendizado de máquina na aceleração da descoberta de fármacos.

Outra aplicação relevante foi apresentada por Karampuri e Perugu (2024), que desenvolveram modelos de QSAR para o tratamento do câncer de mama. Utilizando algoritmos de aprendizado profundo, como *Deep*

Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença CreativeCommons Attribution, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.

Neural Networks (DNNs), ou redes neurais, os pesquisadores conseguiram criar modelos de QSAR com uma precisão impressionante ($R^2 = 0,94$), permitindo prever a eficácia de combinações de fármacos contra linhas celulares específicas de câncer de mama. Esses modelos não apenas mostraram uma precisão impressionante, mas também levantaram questões sobre a generalização dos resultados para diferentes linhagens celulares. Essa consideração é essencial para garantir que as previsões sejam aplicáveis em cenários clínicos diversos.

Embora o QSAR e o aprendizado de máquina ofereçam avanços significativos no *design* de fármacos, desafios como a necessidade de grandes conjuntos de dados de qualidade e a interpretação dos modelos ainda persistem. Futuros trabalhos poderiam focar na integração de dados experimentais com modelos computacionais para melhorar a precisão das previsões.

Em suma, as abordagens *in silico*, incluindo dinâmica molecular, QSAR e aprendizado de máquina, estão revolucionando o desenvolvimento de quimioterápicos. Essas técnicas não apenas aceleram a descoberta de novos compostos, mas também promovem tratamentos mais personalizados e eficazes, com o potencial de transformar a prática clínica na oncologia.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As ferramentas *in silico*, são indispensáveis no moderno desenvolvimento de quimioterápicos, oferecendo informações valiosas que transcendem as capacidades dos métodos experimentais tradicionais. A aplicação dessas tecnologias não só acelera o desenvolvimento de novos tratamentos como também abre caminhos para personalização terapêutica, adaptando-se às necessidades individuais dos pacientes e aumentando significativamente as taxas de sucesso no tratamento de câncer. Olhando para o futuro, é essencial que a pesquisa continue a integrar essas ferramentas com dados clínicos e genéticos em grande escala para melhor prever a eficácia dos tratamentos e minimizar a resistência aos medicamentos. Além disso, a colaboração contínua entre cientistas da computação, químicos, farmacêuticos e oncologistas será primordial para transformar as percepções *in silico* em terapias anticancerígenas efetivas e seguras, marcando um novo capítulo na luta contra o câncer.

REFERENCIAS

ALANAZI, A. S. et al. Design, synthesis, antitumor evaluation, and molecular docking of novel pyrrolo[2,-3-d]pyrimidine as multi-kinase inhibitors. **Journal of The Saudi Pharmaceutical Society**, v. 31, n. 6, p. 989–997, 1 maio 2023.

ASAAD, F.; ZAKA, M.; DURDAGI, S. Development of Machine Learning-based QSAR Models for the Designing of Novel Anti-cancer Therapeutics Against Malignant Glioma. **bioRxiv**, 19 ago. 2024.

BALLESTA, A. et al. A multi-scale systems pharmacology approach for personalizing irinotecan chronotherapy. **The FASEB Journal**, v. 30, n. S1, 1 abr. 2016.

BUKKURU, S. et al. Identifying Interstitials in MD Simulations — Max Space Clustering Method. v. 759, n. 1, p. 012092, 1 out. 2016.

EL FADILI, M. et al. In silico insights into the design of novel NR2B-selective NMDA receptor antagonists: QSAR modeling, ADME-toxicity predictions, molecular docking, and molecular dynamics investigations. **BMC chemistry**, v. 18, n. 1, 31 jul. 2024.

KARAMPURI, A.; PERUGU, S. A breast cancer-specific combinational QSAR model development using machine learning and deep learning approaches. **Frontiers in bioinformatics**, 15 jan. 2024.

KAUR, S. et al. Evaluation of 3, 3'-Disubstituted Oxindoles Derivatives as a Potential Anti- Cancer Tyrosine Kinase Inhibitors-Molecular Docking and ADME Studies. **Current Indian science**, v. 02, 3 jul. 2024.

MACHADO, P. Molecular Docking in the Study of Ligand-Protein Recognition: An Overview. **Biomedical engineering**, 25 jan. 2023.

MALLA, B. A. et al. Insights into molecular docking and dynamics to reveal therapeutic potential of natural compounds against P53 protein. **Journal of Biomolecular Structure & Dynamics**, p. 1–20, 25 out. 2022.

SHAIKH, N. K. et al. Comprehensive molecular docking and dynamic simulations for drug repurposing of clinical drugs against multiple cancer kinase targets. **Journal of Biomolecular Structure & Dynamics**, p. 1–9, 22 set. 2022.

SINGH, K.; BHUSHAN, B.; SINGH, B. Advances in Drug Discovery and Design Using Computer-Aided

Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença CreativeCommons Attribution, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.

Molecular Modeling. **Current Computer - Aided Drug Design**, 14 set. 2023.
SPILL, F.; VERA-SIGÜENZA, E.; FALEIDE, J. I. Interplay of p53 and XIAP protein dynamics orchestrates cell fate in response to chemotherapy. **Journal of Theoretical Biology**, p. 111562, 1 jun. 2023.
UMAR, A. B. et al. Ligand-based drug design and molecular docking simulation studies of some novel anti-cancer compounds on MALME-3M melanoma cell line. **Egyptian Journal of Medical Human Genetics**, v. 22, n. 1, p. 1–15, 1 dez. 2021.

Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença CreativeCommons Attribution, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.