

## POTENCIAL ANTINEOPLÁSICO DE COMPOSTOS QUÍMICOS DA MANGABEIRA (*HANCORNIA SPECIOSA* GOMES): UMA ABORDAGEM *IN SILICO* COM FOCO NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA

ANTINEOPLASTIC POTENTIAL OF CHEMICAL COMPOUNDS FROM MANGABEIRA (*HANCORNIA SPECIOSA* GOMES): AN *IN SILICO* APPROACH FOCUSING ON BREAST CANCER TREATMENT

DOI: <https://doi.org/10.16891/2317-434X.v12.e1.a2024.pp3966-3974>

Recebido em: 28.07.2023 | Aceito em: 18.04.2024

**Bruno Pereira Lemos<sup>a\*</sup>, Talita Ferreira Marques Aguiar<sup>b</sup>,  
Andréia Juliana Rodrigues Caldeira<sup>a</sup>, Flávio Monteiro Ayres<sup>a</sup>**

**Universidade Estadual de Goiás – UEG, Anápolis – GO, Brasil<sup>a</sup>  
Columbia Center for Translational Immunology - Columbia University Medical Center<sup>b</sup>  
\*E-mail: lemos.bruno19@gmail.com**

### RESUMO

*Hancornia speciosa* GOMES é uma espécie do Cerrado utilizada na produção de alimentícios, e por apresentar diversos compostos ativos, a identificação de potenciais candidatos no tratamento de doenças é uma das abordagens mais utilizadas na pesquisa e desenvolvimento de medicamentos. O objetivo do estudo foi realizar um *screening* virtual de compostos ativos da espécie *H. speciosa* para avaliar *in silico* o potencial antineoplásico no tratamento do câncer de mama. Neste estudo o foco foi investigar biocompostos encontrados nas folhas, portanto foram consultadas as bases de dados *Sciencedirect* e *Pubmed*, utilizando os descritores "*Hancornia speciosa*" AND compounds AND leaves. Os métodos *in silico* utilizados foram *SwissADME*, *Prottox Prediction II*, *Pass online*, *Swiss Target Prediction* e o *GOLD 5.3.0*. Dentre os 37 compostos encontrados, 6 foram classificados como *druglikeness* e apresentaram alta absorção na triagem *in silico*. A quercetina foi o composto que apresentou maior probabilidade ativa de apresentar efeito antineoplásico ( $P_a = 0,797$ ). A enzima 17 beta-desidrogenase tipo 1 (17 $\beta$ -HSD 1) foi selecionada para interação molecular com esse composto, no qual apresentou interações com os resíduos de aminoácidos His221 (histidina), Ser142 (serina), Ser222, Glu144 (glutamato), Glu282, Gly144 (glicina), Gly186, tirosina (Tyr218), Cys185 (cisteína), Val225 (valina), Leu149 (leucina) e Pro187 (prolina). As interações foram semelhantes às encontradas com a estrona (E1), substrato natural da enzima, principalmente com o resíduo His221, relatado ter um papel fundamental na afinidade com o sítio ativo. Os resultados encontrados podem abrir perspectivas sobre estudos associados a atividade antitumoral de compostos identificados em extratos da espécie *H. speciosa*.

**Palavras-chave:** Fitoquímica; Tumores de mama; Química Computacional.

### ABSTRACT

*Hancornia speciosa* GOMES is a Cerrado species widely used in food production, and because it presents several active compounds, the identification of potential candidates in the treatment of diseases is one of the most used approaches in drug research and development. The aim of the study was to perform a virtual screening of active compounds from the species *H. speciosa* to evaluate *in silico* the antineoplastic potential in the treatment of breast cancer. In this study the focus was to investigate biocompounds found in the leaves, therefore the databases *Sciencedirect* and *Pubmed* were consulted, using the descriptors "*Hancornia speciosa*" AND compounds AND leaves. The *in silico* methods used were *SwissADME*, *Prottox Prediction II*, *Pass online*, *Swiss Target Prediction* and *GOLD 5.3.0*. Among the 37 compounds found, 6 were classified as *druglikeness* and showed high uptake in the *in silico* screening. Quercetin was the compound that showed the highest active probability of presenting antineoplastic effect ( $P_a = 0.797$ ). The enzyme 17 beta dehydrogenase type 1 (17 $\beta$ -HSD 1) was selected for molecular interaction with this compound, in which it showed interactions with the amino acid residues His221 (histidine), Ser142 (serine), Ser222, Glu144 (glutamate), Glu282, Gly144 (glycine), Gly186, tyrosine (Tyr218), Cys185 (cysteine), Val225 (valine), Leu149 (leucine) and Pro187 (proline). The interactions were similar to those found with estrone (E1), the natural substrate of the enzyme, mainly with the residue His221, reported to have a fundamental role in the affinity with the active site. The results found may open perspectives on studies associated with antitumor activity of compounds identified in extracts of the species *H. speciosa*.

**Keywords:** Phytochemistry; Breast Tumors; Computational Chemistry.

## INTRODUÇÃO

O Cerrado possui uma região que cobre cerca de dois milhões de km<sup>2</sup> e corresponde a aproximadamente 22% do território brasileiro, são utilizadas na medicina popular (SANTOS *et al.*, 2016). A *Hancornia speciosa* GOMES é uma entre as espécies mais conhecidas do Cerrado, sendo da família botânica Apocynaceae, gênero *Hancornia* e popularmente conhecida como “mangabeira” ou “mangaba”, cujo nome popular vem de origem da linguagem dos povos indígenas Tupi-guarani, que significa “fruta boa para comer” (TOMAZI *et al.*, 2021; BASTOS *et al.*, 2017).

As folhas da *H. speciosa* apresentam características simples, alternas e opostas, de forma e tamanho variado, são pilosas ou glabras e curto-pecioladas (MONACHINO, 1945). Na medicina popular, o uso das folhas é relatado, principalmente, para tratamento de diabetes (PEREIRA *et al.*, 2015) e hipertensão (SILVA *et al.*, 2011). Além disso, na composição química das folhas, geralmente é relatado a presença de grupos do metabolismo secundário de plantas como ácidos fenólicos e flavonoides que são associados a potenciais atividades farmacológicas (SANTOS *et al.*, 2016). No entanto, o uso das folhas de *H. speciosa* e a identificação das propriedades medicinais, especialmente de seus compostos químicos, no tratamento do câncer de mama, ainda é um tema pouco explorado.

Conforme dados da Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC, da sigla em inglês), o câncer de mama é o tipo de câncer mais diagnosticado em mulheres. Dentre os fatores de risco para o surgimento de câncer de mama incluem, idade ( $\geq 50$  anos de idade) (DESANTIS *et al.*, 2019), a raça/ cor de pele preta e parda (SANTOS *et al.*, 2022), histórico familiar, fatores reprodutivos, exposição a hormônios estrogênicos, estilo de vida (SUN *et al.*, 2017). A falta de acesso e conhecimento de métodos de prevenção, também são vistos como fatores de risco (GONÇALVES *et al.*, 2017).

No contexto da terapia anticâncer, agentes antiestrogênicos são desenvolvidos para modular a atividade dos receptores de estrogênio (RE) pela competição ou pela diminuição da produção do hormônio estrogênio (PATEL; BIHANI, 2018). No entanto, a literatura aponta alguns mecanismos de resistência que podem ser desenvolvidos em pacientes ao tratamento endócrino, além de alguns efeitos colaterais associados a terapia (BAI *et al.*, 2020; ALI *et al.*, 2017). Portanto, a não aderência ao tratamento associado à resistência do

paciente, aponta a necessidade de trabalhar novas abordagens terapêuticas.

Nos estágios iniciais do processo de descoberta de fármacos, muita atenção é dada na identificação e otimização de moléculas capazes de representar novas entidades químicas com potencial de desenvolvimento clínico (GUIDO; ANDRICOPULO; OLIVA, 2010). Nessa etapa são aplicados estudos computacionais de modelação *in silico* que possuem um papel chave na predição de propriedades toxicológicas (DRWAL *et al.*, 2014), farmacocinéticas (DAINA; MICHIELIN; ZOETE, 2017) e farmacodinâmicas (SINGH *et al.*, 2014) com a finalidade de selecionar moléculas candidatas para serem testadas em estudos *in vitro* e *in vivo*.

Portanto, com o propósito de contribuir para o conhecimento de espécies medicinais do Cerrado e compostos ativos associados a atividade antitumoral, este estudo tem por objetivo realizar um *screening* virtual de compostos ativos encontrados na espécie *Hancornia speciosa* para avaliar *in silico* o potencial efeito antineoplásico no tratamento do câncer de mama.

## MATERIAIS E MÉTODOS

### *Levantamento bibliográfico dos compostos ativos*

A busca na literatura foi realizada com a finalidade de encontrar compostos químicos que tenham sido identificados em vários ensaios experimentais com as folhas de *H. speciosa*. As bases de dados consultadas foram: *Sciencedirect* e *Pubmed*. Os descritores utilizados foram: *Hancornia speciosa* AND compounds AND leaves. Não houve restrição de data na busca. Neste estudo, foram analisados apenas os artigos que identificaram compostos nas folhas da espécie, publicados nos idiomas português e inglês e os artigos que não utilizaram o material vegetal em questão, não foram incluídos na pesquisa.

### *Triagem in silico*

A experimentação computacional, denominada análise *in silico*, possibilita construir e simular sistemas voltados para a predição de propriedades e comportamentos biológicos de diversas moléculas (SANTANA *et al.*, 2018). Os métodos computacionais foram aplicados neste estudo para identificar parâmetros farmacocinéticos, antineoplásicos e toxicológicos dos compostos químicos da *H. speciosa*.

A avaliação *in silico* da atividade farmacocinética dos compostos foi realizada no SwissADME (*last update*) um servidor utilizado para avaliar comportamentos farmacocinéticos de biomoléculas. Disponível no link: <http://www.swissadme.ch>. Os parâmetros avaliados foram: a classificação de *druglikeness*, conforme as regras de Lipinski, e o comportamento de absorção dos compostos pelo trato gastrointestinal (TGI) (DAINA; MICHELIN; ZOETE, 2017).

A identificação do potencial antineoplásico foi simulada no Pass online (Way2drugs) (<http://.pharmaexpert.ru/passonline/>). O Pass online é um servidor que gera o valor de probabilidade para diversas atividades biológicas de compostos químicos, em que duas pontuações são geradas, com base na fórmula química do composto avaliado, sendo: PA "probabilidade do composto ser ativo" e PI "probabilidade de ser inativo" para a atividade estimada (JAIRAJPURI *et al.*, 2021). Durante a triagem, os compostos foram avaliados quanto à probabilidade de apresentar atividade antineoplásica. Foram selecionados aqueles com valor de Pa superior a 0,7, pois, de acordo com o Pass online, quanto maior o valor de Pa, maior a possibilidade do composto exibir a atividade biológica em questão (JAIRAJPURI *et al.*, 2021).

Os parâmetros de toxicidade dos compostos foram avaliados pelo Protox Prediction ([https://toxnew.charite.de/protox\\_II/](https://toxnew.charite.de/protox_II/)) pela a verificação do valor de dose letal média (DL<sub>50</sub>) em mg/kg de peso corporal, um parâmetro que avalia a quantidade de uma substância que em uma única dose pode causar a morte de 50% da população testada (ADAMSON *et al.*, 2016). As classes de toxicidade determinadas de acordo com o valor de DL<sub>50</sub> também foram avaliadas (BANERJEE *et al.*, 2018; DRWAL *et al.*, 2014). Foi avaliado também os potenciais indicadores de toxicidade em órgãos (como hepatotoxicidade), *endpoints* ou indicadores de toxicidade (como carcinogenicidade, mutagenicidade citotoxicidade e imunotoxicidade) e vias de toxicidade (BANERJEE *et al.*, 2018).

O servidor Swiss Target Prediction (<http://www.swisstargetprediction.ch/>) que visa prever os alvos proteicos mais prováveis de pequenas moléculas, foi utilizado para a identificação de potenciais alvos moleculares associados ao desenvolvimento do câncer de mama (DAINA; MICHELIN; ZOETE, 2019).

## Docking molecular

O *docking* molecular é utilizado no descobrimento de fármacos por simular um perfil de interação entre o ligante estudado e o sítio do receptor ativo (TOMAZI *et al.*, 2021). Para a busca do ligante estudado foi consultado o servidor Pubchem. A base de dados Protein Data Bank (PDB) foi utilizado para carregamento do receptor selecionado via Swiss Target Prediction

Para realização do estudo interação *docking* molecular, foi utilizado o software GOLD 5.3.0 associado à interface gráfica Hermes 1.7.0. O *redocking* foi realizado para validação do modelo da estrutura selecionada no PDB com seu ligante co-cristalizado conforme protocolo descrito por Batista *et al.* (2022). O objetivo do *redocking* é calcular o "Root Mean Square Deviation" ou desvio médio quadrático (RMSD), para validação do modelo, os valores de RMSD devem ser inferiores a 2 Å (VERDONK *et al.*, 2003). A função ChemPLP foi empregada para geração dos modelos de *redocking* e *docking* (RANA *et al.*, 2020). A imagem apresentando as interações em 2D e 3D foram geradas no software Discovery Studio 3.5 Visualizer e PyMOL.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na busca realizada nas bases de dados, foram encontrados no total 37 compostos do metabolismo secundário identificados nas folhas de *H. speciosa*, entre ácidos fenólicos, taninos e flavonoides como rutina, kaempferol e quercetina. Na triagem virtual no Pass online para avaliar potenciais atividades *in silico* antineoplásica e anticancerígenas foi verificado que 18 compostos apresentaram essas atividades.

Na avaliação dos parâmetros farmacocinéticos no SwissADME, foi observado que dos 18 compostos, 6 foram classificados como *druglikeness* e não apresentaram nenhuma violação conforme a regra de Lipinski e foram classificados com alta absorção pelo trato gastrointestinal (TGI), sendo os compostos eriodictiol, quercetina, luteolina, apigenina, kaempferol e espatulenol (Tabela 1).

**Tabela 1.** Resultado das análises *in silico* dos biocompostos ativos de *Hancornia speciosa* GOMES.

| Compostos selecionados | Peso molecular (Da) | LogP  | LAH | LDH | druglikeness     | PA    | PI    | Parâmetros de toxicidade  |
|------------------------|---------------------|-------|-----|-----|------------------|-------|-------|---|
| Eriodictiol            | 288.3               | 0.16  | 6   | 4   | Sim, 0 violações | 0,763 | 0,017 | Carcino, RE $\alpha$ , ER-LBD, MMP - DL <sub>50</sub> : 2000 mg/kg (Classe IV)  |
| Quercetina             | 302.2               | -0.56 | 7   | 5   | Sim, 0 violações | 0,797 | 0,012 | Carcino, mutagen, AhR, RE $\alpha$ , ER-LBD, MMP - DL <sub>50</sub> : 159 mg/kg (Classe III)  |
| Luteolina              | 286.2               | -0.03 | 6   | 4   | Sim, 0 violações | 0,783 | 0,014 | Carcino, mutagen, AhR, RE $\alpha$ , ER-LBD, MMP - DL <sub>50</sub> : 3919 mg/kg (Classe V)   |
| Apigenina              | 270.2               | 0.52  | 5   | 3   | Sim, 0 violações | 0,774 | 0,015 | AhR, aromatase, RE alfa, ER-LBD, PPAR-Gamma, MMP, fosfoproteína (Tumor Supressor) p53, ATAD5 - DL <sub>50</sub> : 2500 mg/kg (Classe V) |
| Kaempferol             | 286.2               | -0.03 | 6   | 4   | Sim, 0 violações | 0,791 | 0,013 | AhR, aromatase, RE alfa, ER-LBD, MMP - DL <sub>50</sub> : 3919 mg/kg (Classe V)   |
| Espatulenol            | 220.4               | 3.67  | 1   | 1   | Sim, 0 violações | 0,753 | 0,018 | Nenhuma. DL <sub>50</sub> : 3900 mg/kg (Classe V)   |

**Legenda:** LogP: Coeficiente de partição; LAH: Ligações aceitadores de hidrogênio; LDH: Ligantes doadores de hidrogênio; Pa: Probabilidade ativa; Pi: Probabilidade inativa; Carcino: carcinogenicidade; mutagen: mutagenicidade; AhR: receptor de hidrocarboneto arilo; RE: receptor alfa de estrogênio; ER-LBD: sítio de domínio de ligação do receptor de estrogênio; PPAR-Gamma: receptor gama ativado de proliferador de peroxisoma; MMP: potencial de membrana mitocondrial; ATAD5: família ATPase AAA com a proteína 5; DL<sub>50</sub>: Dose letal.

O termo *druglikeness* surgiu de um conceito verificado em experimentos que relacionaram a biodisponibilidade oral com propriedades físico-químicas de moléculas, e assim verificar quais parâmetros uma molécula deve atender para ser classificada como semelhante (DAINA; MICHIELIN; ZOETE, 2017). Um dos parâmetros físico-químicos criados a partir dessas avaliações foram a regra dos 5 (cinco) ou regras de Lipinski, no qual um composto para ser considerado *druglikeness* não pode apresentar mais de 5 ligações químicas doadoras de hidrogênio (LDH), não apresentar mais de 10 ligações aceitadoras de hidrogênio (LAH), peso molecular inferior a 500 Daltons (Da) e coeficiente de partição (LogP) inferior a 5 (LIPINSKI *et al.*, 2012).

A biodisponibilidade oral é a fração da dose que atinge a corrente sanguínea após a administração oral e é um critério-chave para o desenvolvimento de

medicamentos (DAINA; ZOETE, 2016). Apesar de ser uma condição multifatorial, a biodisponibilidade oral de um composto também é impulsionada pela absorção no TGI (DAINA; ZOETE, 2016). A verificação da absorção no TGI é um parâmetro importante para avaliação de compostos no desenvolvimento de medicamentos que possam ser administrados por via oral, a via mais utilizada e comercialmente disponível, seja na forma sólida como a maioria utilizada, ou na forma aquosa ou em elixir (LOPES; CHAVES; JORGE, 2006).

Além da investigação da biodisponibilidade oral a avaliação do perfil toxicológico de um composto ativo é igualmente relevante, visto que cerca de 20% de falhas no desenvolvimento tardio de fármacos são causados por ocorrências de toxicidade (DRAWL *et al.*, 2014). No resultado dos parâmetros de toxicidade, foram apresentados: a) o composto quercetina com valor de

DL<sub>50</sub>: 159 mg/kg, sendo classificado como classe III, b) o eriodictiol com valor de DL<sub>50</sub>: 2000 mg/kg de classe IV; c) os compostos apigenina (DL<sub>50</sub>: 2500 mg/kg); espatulenol (DL<sub>50</sub>: 3900 mg/kg); luteolina (DL<sub>50</sub>: 3919 mg/kg); e o composto kaempferol (DL<sub>50</sub>: 3919 mg/kg) de classe V (BANERJEE *et al.*, 2018). De acordo com o Sistema Globalmente Harmonizado de Classificação e Rotulagem de Produtos Químicos (GHS, por sua sigla em inglês) (UN, 2021a), a toxicidade aguda oral de um composto de classe III é classificado como tóxico se ingerido, um composto de classe IV é considerado perigoso se ingerido e classe V pode ser considerado perigoso se ingerido, por isso devem ser utilizados com cautela.

Diversos agentes antitumorais são eficientes no tratamento do câncer, no entanto, devem ser utilizados com extrema cautela devido à sua elevada toxicidade e estreita janela terapêutica, o que os tornam potenciais causadores de efeitos adversos (VISACRI *et al.*, 2014). Portanto, na busca de moléculas com potenciais efeitos terapêuticos no desenvolvimento de medicamentos apresentar uma atividade biológica elevada com uma baixa toxicidade são características ideais (DAINA; MICHELIN; ZOETE, 2017).

Para identificação de compostos com elevada atividade biológica, no Pass online os 6 compostos foram avaliados para identificar a probabilidade de apresentar efeito antineoplásico. Dos compostos avaliados a quercetina apresentou maior atividade (Pa: 0,797). A quercetina (3,3',4',5,7-penta-hidroxi-flavona) é um composto pertencente a classe dos flavonoides, que são compostos, biossintetizados a partir da via dos fenilpropanóides e constituem uma importante classe de compostos polifenólicos presentes entre os metabólitos secundários de vegetais (SIMOES *et al.*, 2016). Em estudos antitumorais *in vitro* e em modelos animais os flavonoides tem demonstrado potencial atividade, principalmente compostos da classe das chalconas, flavanonas, flavanóis, flavonas, flavonóis e isoflavonas (SIMÕES *et al.*, 2016). A quercetina é presente em abundância na forma de glicosídeo em uma variedade de

plantas, frutas e vegetais, adicionado a alimentos funcionais como suplemento dietético comercial e que pode desempenhar um papel importante na prevenção ou tratamento de doenças como o câncer (TANG *et al.*, 2020).

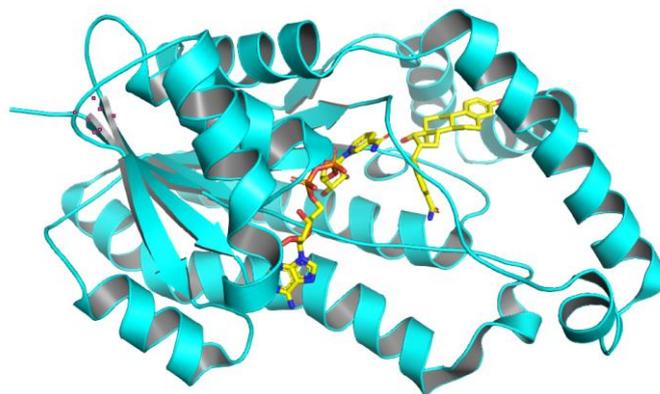
Um dos alvos moleculares verificados no Swiss Target Prediction que apresenta potencial interação com a quercetina é a enzima 17 beta-desidrogenase humana tipo 1 (17 $\beta$ -HSD 1). Essa enzima catalisa a conversão da isoformas do estrogênio: estrona (E1) em estradiol (E2) (etapa final da biossíntese do estrogênio), dependente da nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH), um co-fator que proporciona efeitos antioxidantes celulares e reações anabolizantes (KRUCHTEN *et al.*, 2009). O estrogênio é um hormônio que em mulheres é responsável pela maturação das mamas (XIANG *et al.*, 2018). No entanto em células tumorais, estes hormônios podem aumentar a proliferação celular devido a ligação com os receptores de estrogênio (RE) que são expressos em aproximadamente 80% das células tumorais de mama (DESANTIS *et al.*, 2019). Devido ao papel do E2 no câncer de mama, enzimas envolvidas na biossíntese do E2, como a 17 $\beta$ -HSD 1, são alvos importantes para a terapia do câncer de mama, principalmente em tumores dependentes de estrogênio, além do fato de não existir, atualmente, inibidores desta enzima no tratamento do câncer de mama (POIRIER *et al.*, 2021).

### ***Simulação da interação da enzima com o ligante – docking molecular***

A estrutura da enzima 17 $\beta$ -HSD 1 simulada no PDB é identificada como ID: 3HB5 (<https://www.rcsb.org/structure/3HB5>), obtida pelo método de difração de raio-X, com resolução de 2 Å associada ao ligante co-cristalizado, inibidor E2B e o co-fator NADP<sup>+</sup> (MAZUMDAR *et al.*, 2009). A representação em 3D da proteína (em azul) e dos ligantes (em amarelo) foram apresentadas na Figura 1.



**Figura 1.** Representação 3D da enzima 17 $\beta$ -HSD 1 obtida no PDB (ID: 3HB5) com a o ligante co-cristalizado (E<sub>2</sub>B) e o co-fator NADP<sup>+</sup> (estruturas em amarelo).



Fonte: Protein Data Bank.

Para iniciar o processo, foi realizado previamente o redocking para validação do modelo de docking referente a estrutura da enzima obtida no PDB. O processo de validação foi realizado a partir da consulta das coordenadas XYZ do ligante co-cristalizado ligado a estrutura da enzima (BATISTA *et al.*, 2020). Ao final do

processo, o programa foi colocado para executar as poses na função ChemPLP, para o cálculo de RMSD, cujo resultado para as poses fora menor que 1 Å, portanto, o modelo foi validado para a próxima etapa (Figura 2).

**Figura 2.** Representação do resultado do *redocking* demonstrando as melhores poses (verde) para o ligante co-cristalizado E<sub>2</sub>B (amarelo).

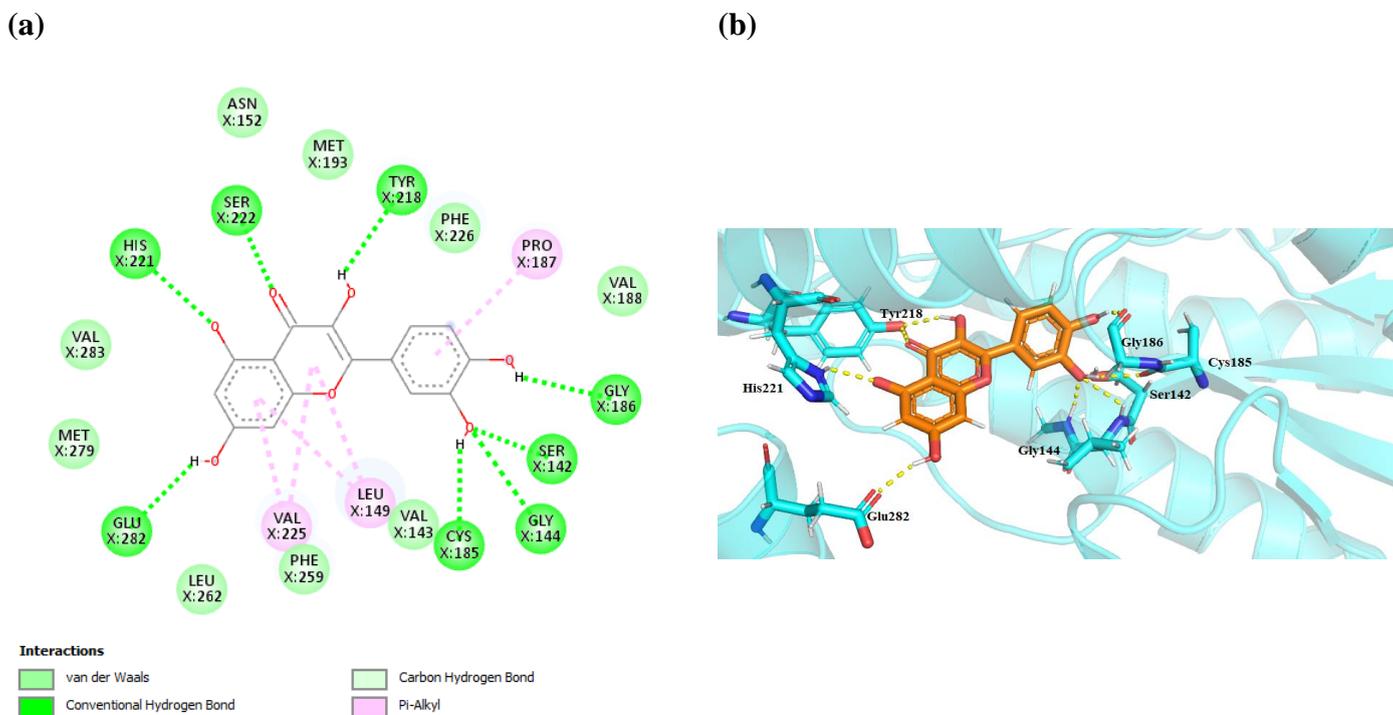


Fonte: GOLD 5.3.0

No acoplamento molecular, a pontuação de afinidade da quercetina com o sítio ativo da enzima 17 $\beta$ -HSD 1 na função ChemPLP foi 70.30, esse resultado representa a configuração mais bem classificada encontrada, no qual foi representada na figura 3. Na inspeção visual dos resultados do docking molecular, é observado ligações convencionais de hidrogênio da

quercetina com os aminoácidos His221 (histidina), Ser142 (serina), Ser222, Glu144 (glutamato), Glu282, Gly144 (glicina), Gly186, tirosina (Tyr218), Cys185 (cisteína) (Figura). Interações hidrofóbicas também foram identificadas com os resíduos de aminoácidos Val225 (valina), Leu149 (leucina) e Pro187 (prolina) do tipo pi-alkyl (Figura 3).

**Figura 3.** Representação 2D (a) e 3D (b) das interações da quercetina com a 17 $\beta$ -HSD 1.



Fonte: *Discovery Studio Visualizer* (a) e *PyMol* (b)

A quercetina também interage por meio de ligações de hidrogênio com resíduos Tyr155 com a 17 $\beta$ -HSD 1 e por ligações hidrofóbicas com resíduos Leu149, Pro187, Gly186 e Val225 (Figura 3), assim como o substrato natural E1 da enzima (LI *et al.*, 2019). Estudos de interação molecular também sugerem que a ligação de hidrogênio com o resíduo His221 possui um papel importante na ligação do substrato a enzima, assim como a interação observada neste estudo (Figura 3). No estudo de Li *et al.* (2019) sobre o mecanismo de inibição do substrato E1 pela interação de estruturas cristalinas da 17 $\beta$ -hidroxiesteróide desidrogenase humana tipo 1 complexada com estrona e NADP<sup>+</sup>, a interação com o resíduo His221 foi o principal aminoácido responsável pela reorganização e estabilização da estrona ligado reversamente a estrutura, propondo que a inibição da 17 $\beta$ -HSD 1 pela formação de um complexo “dead-end” ou do inglês “sem saída”. A estrutura cristalina da enzima complexada com o estradiol também revela que a His221 está também envolvida na ligação específica do esteróide (MAZZA *et al.*, 1998).

A potencial interação da quercetina com a enzima 17 $\beta$ -HSD 1 pode estar associado ao fato deste

composto ser um fitoestrogênio. Os fitoestrogênios são compostos classificados como: flavonóis como a quercetina e o kaempferol, flavononas, isoflavonas, coumestanos e lignanos (SCHUSTER *et al.*, 2008). Os fitoestrogênios apresentam características estruturais similares a hormônios estrogênicos, como o 17  $\beta$ -oestradiol (E2) e que têm sido associados como possíveis moduladores seletivos dos REs, principalmente com a isoforma RE-beta (RE $\beta$ ), um exemplo notável é a genisteína que se liga a esse receptor com muito mais afinidade do que ao Era, porém, podendo exercer efeitos anti-estrogênicos ou pro-estrogênicos (PONS *et al.*, 2019). No câncer de mama, o uso de isoflavonas desde a adolescência está associado a um risco reduzido de câncer em comparação com a terapia de reposição hormonal, que pode aumentar o risco em mulheres na menopausa (LEE *et al.*, 2009). No presente estudo a quercetina apresentou interação com a enzima 17HSD1 conversora de E1 em E2, com interações semelhantes as interações encontradas com seu substrato natural, indicando uma possibilidade de ligação por competitividade ou pela inibição da atividade enzimática pela formação de complexo dead-end.

## CONCLUSÃO

Este estudo sumarizou que diversos compostos metabólitos podem ser identificados na *H. speciosa*, como ácidos fenólicos, flavonoides e taninos. Os resultados *in silico* encontrados podem abrir perspectivas sobre estudos relacionados a atividade antitumoral de compostos fitoquímicos em potencial identificados em extratos da espécie *H. speciosa*. Este estudo destaca também a enzima 17 $\beta$ -HSD 1, que catalisa a biossíntese de estradiol, como potencial alvo biológico em futuros estudos no desenvolvimento de inibidores enzimáticos que possam atuar na terapia do câncer de mama

hormônio dependente. Ressalta-se que dentre os compostos avaliados pelo processo de *docking molecular*, a quercetina, da classe dos flavonoides, apresentou interação com a enzima 17 $\beta$ -HSD 1, indicando potencial efeito inibitório.

## AGRADECIMENTOS

À Universidade Estadual de Goiás (UEG) e ao programa próprio de bolsas da UEG, pela concessão da bolsa de mestrado.

## REFERÊNCIAS

- ADAMSON, R. H. The acute lethal dose 50 (LD<sub>50</sub>) of caffeine in albino rats. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, Oct 1;80:274-6. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2016.07.011>.
- ALI, E. E. *et al.* Prevalence and determinants of adherence to oral adjuvant endocrine therapy among breast cancer patients in Singapore. **Asia-Pacific journal of oncology nursing**, v. 4, n. 4, p. 283-289, 2017. DOI: <https://doi.org/10.4103/2347-5625.212864>
- BAI, J. W.; WEI, M.; LI, J. W.; ZHANG, G. J. Notch signaling pathway and endocrine resistance in breast cancer. **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, p. 924, 2020. DOI: [10.3389/fphar.2020.00924](https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00924).
- BANERJEE, P.; ECKERT, A. O.; SCHREY, A. K.; PREISSNER, R. ProTox-II: a webserver for the prediction of toxicity of chemicals. **Nucleic acids research**, v. 46, n. W1, p. W257-W263, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gky318>
- BASTOS, K. X. *et al.* Identification of phenolic compounds from *Hancornia speciosa* (Apocynaceae) leaves by uhplc orbitrap-hrms. **Molecules**, v. 22, n. 1, p. 143, 2017. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules22010143>
- BATISTA, V. S.; FARIAS, R. L.; SIMÕES, L. P. M.; NASCIMENTO-JÚNIOR, N. M. Construção, otimização e ancoragem molecular de substâncias bioativas em biomacromoléculas: um tutorial prático. **Química Nova**, 45(Quím. Nova, 2022 45(2)), 223–234. DOI: <https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170821>. 2022.
- DAINA, A.; MICHIELIN, O.; ZOETE, V. SwissTargetPrediction: updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules. **Nucleic acids research**, v. 47, n. W1, p. W357-W364, 2019.
- DAINA, A.; MICHIELIN, O.; ZOETE, V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. **Scientific reports**, v. 7, n. 1, p. 1-13, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep42717>
- DAINA, A.; ZOETE, V. A boiled-egg to predict gastrointestinal absorption and brain penetration of small molecules. **ChemMedChem**, v. 11, n. 11, p. 1117-1121, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1002/cmdc.201600182>
- DESANTIS, C. E. *et al.* Breast cancer statistics, 2019. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 69, n. 6, p. 438-451, 2019. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21583>
- DRWAL, M. N.; BANERJEE, P.; DUNKEL, M.; WETTIG, M. R.; PREISSNER, R. ProTox: a web server for the *in silico* prediction of rodent oral toxicity. **Nucleic acids research**, v. 42, n. W1, p. W53-W58, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gku401>
- GONÇALVES, C. V.; CAMARGO, V. P.; CAGOL, J. M.; MIRANDA, B.; MENDOZA-SASSI, R. A. O conhecimento de mulheres sobre os métodos para prevenção secundária do câncer de mama. **Ciência &**

**Saúde Coletiva**, v. 22, p. 4073-4082, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1590/1413-812320172212.09372016>

GUIDO, R. V.; ANDRICOPULO, A. D.; OLIVA, G. Planejamento de fármacos, biotecnologia e química medicinal: aplicações em doenças infecciosas. **Estudos avançados**, v. 24, p. 81-98, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0103-40142010000300006>

KRUCHTEN, P. *et al.* Selective inhibition of 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (17 $\beta$ HSD1) reduces estrogen responsive cell growth of T47-D breast cancer cells. **The Journal of steroid biochemistry and molecular biology**, v. 114, n. 3-5, p. 200-206, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2009.02.006>

LEE, S. A. *et al.* Adolescent and adult soy food intake and breast cancer risk: results from the Shanghai Women's Health Study. **The American journal of clinical nutrition**, v. 89, n. 6, p. 1920-1926, 2009.

LI, T.; SONG, X.; STEPHEN, P.; YIN, H.; LIN, S. X. New insights into the substrate inhibition of Human 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, p. 106246, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2023.106246>

LIPINSKI, C. A.; LOMBARDO, F.; DOMINY, B. W.; FEENEY, P. J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. **Advanced drug delivery reviews**, v. 64, p. 4-17, 2012. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(96\)00423-1](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(96)00423-1)

LOPES, C. H. A. de F.; CHAVES, E. M. C.; JORGE, M. S. B. Administração de medicamentos: análise da produção científica de enfermagem. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 59, p. 684-688, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0034-71672006000500017>

MAZUMDAR, M., FOURNIER, D., ZHU, D. W., CADOT, C., POIRIER, D., LIN, S. X. Binary and ternary crystal structure analyses of a novel inhibitor with 17 $\beta$ -HSD type 1: a lead compound for breast cancer therapy. **Biochemical Journal**, v. 424, n. 3, p. 357-366, 2009

MAZZA, C.; BRETON, R.; HOUSSET, D.; FONTECILLA-CAMPS, J. C. Unusual charge

stabilization of NADP<sup>+</sup> in 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase. **Journal of Biological Chemistry**, v. 273, n. 14, p. 8145-8152, 1998.

MONACHINO, J. A revision of *Hancornia* (Apocynaceae). **Lilloa**, p. 19-48, 1945.

PATEL, H. K.; BIHANI, T. Selective estrogen receptor modulators (SERMs) and selective estrogen receptor degraders (SERDs) in cancer treatment. **Pharmacology & therapeutics**, v. 186, p. 1-24, 2018.

PEREIRA, A. C. *et al.* *Hancornia speciosa* Gomes (Apocynaceae) as a potential anti-diabetic drug. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 161, p. 30-35, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2014.11.050>

POIRIER, D.; ROY, J.; MALTAIS, R. A Targeted-Covalent Inhibitor of 17 $\beta$ -HSD1 Blocks Two Estrogen-Biosynthesis Pathways: In Vitro (Metabolism) and In Vivo (Xenograft) Studies in T-47D Breast Cancer Models. **Cancers**, v. 13, n. 8, p. 1841, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers13081841>

PONS, D. G. *et al.* The phytoestrogen genistein affects inflammatory-related genes expression depending on the ER $\alpha$ /ER $\beta$  ratio in breast cancer cells. **International journal of food sciences and nutrition**, v. 70, n. 8, p. 941-949, 2019.

RANA, R. M. *et al.* In silico study identified methotrexate analog as potential inhibitor of drug resistant human dihydrofolate reductase for cancer therapeutics. **Molecules**, v. 25, n. 15, p. 3510, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules25153510>

SANTOS, T. B. D. *et al.* Prevalência e fatores associados ao diagnóstico de câncer de mama em estágio avançado. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 27, p. 471-482, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1590/1413-81232022272.36462020>

SANTOS, U. P. *et al.* Antioxidant, antimicrobial and cytotoxic properties as well as the phenolic content of the extract from *Hancornia speciosa* Gomes. **PLoS One**, v. 11, n. 12, p. e0167531, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0167531>

SILVA, G. C. *et al.* *Hancornia speciosa* Gomes induces hypotensive effect through inhibition of ACE and

increase on NO. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 137, n. 1, p. 709-713, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2011.06.031>

SINGH, D.; GAWANDE, D. Y.; SINGH, T.; POROIKOV, V.; GOEL, R. K. Revealing pharmacodynamics of medicinal plants using in silico approach: a case study with wet lab validation. **Computers in Biology and Medicine**, v. 47, p. 1-6, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.compbimed.2014.01.003>

SUN, Y. S. *et al.* Risk factors and preventions of breast cancer. **International journal of biological sciences**, v. 13, n. 11, p. 1387, 2017. DOI: [10.7150/ijbs.21635](https://doi.org/10.1016/j.ijbs.2017.11.035)

TANWAR, A. K.; DHIMAN, N.; KUMAR, A.; JAITAK, V. Engagement of phytoestrogens in breast cancer suppression: Structural classification and mechanistic approach. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 213, p. 113037, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.113037>

TOMAZI, R. *et al.* Hypoglycemic Activity of Aqueous Extract of Latex from *Hancornia speciosa* Gomes: A Study in Zebrafish and *In Silico*. **Pharmaceuticals**, v. 14, n. 9, p. 856, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/ph14090856>

UN “Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS/ST/SG/AC.10/30/Rev.9),” in Health and Environmental Hazards (New York, NY and Geneva, Switzerland: United Nations Economic Commission for Europe). 2021a.

VISACRI, M. B. *et al.* Pharmacovigilance in oncology: pattern of spontaneous notifications, incidence of adverse drug reactions and under-reporting. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 50, p. 411-422, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1984-82502014000200021>

VERDONK, M. L.; COLE, J. C.; HARTSHORN, M. J.; MURRAY, C. W.; TAYLOR, R. D. Improved protein–ligand docking using GOLD. **Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics**, v. 52, n. 4, p. 609-623, 2003. DOI: <https://doi.org/10.1002/prot.10465>

TANG, S. M. *et al.* Pharmacological basis and new insights of quercetin action in respect to its anti-cancer effects. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, 121, 109604, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109086>

SIMÕES, C. M. O. *et al.* **Farmacognosia: do produto natural ao medicamento**. Artmed Editora, 2016.