



## AVALIAÇÃO *IN SILICO* DE COMPOSTOS COM POTENCIAL ANTINEOPLÁSICO A PARTIR DA ESPÉCIE *Morinda parvifolia*

Nayara da Cruz Sousa<sup>1</sup> (IC), Leonardo Luiz Borges<sup>1</sup>(PQ). Nayaralira130@gmail.com

<sup>1</sup>Universidade Estadual de Goiás- Câmpus Anápolis de Ciências Exatas e Tecnológicas Henrique Santillo. BR 153, Nº 3105, Anápolis. Caixa postal 459, CEP 7513-2400.

**Resumo:** As plantas medicinais são utilizadas amplamente na medicina popular para o tratamento de diversos distúrbios. A *Morinda parvifolia* Bartl. ex DC é um tipo de arbusto rastejante tradicionalmente usado no tratamento de traqueíte, tosse e dispepsia, e com grande potencial antineoplásico. O presente estudo tem como objetivo avaliar os principais compostos com potencial antineoplásico da espécie *Morinda parvifolia*, empregando ferramentas *in silico*. A codificação das moléculas para a realização das predições foi obtida no site Pubchem. Realizou-se a triagem das atividades biológicas com os programas SwissADME, ProToxII, PASS e pesquisa de alvos, com os servidores (SwissTargetPrediction e PharmMapper) e estudo de interação intermolecular com o(s) alvo(s) (mapeamento farmacofórico). Foi analisado as propriedades físico-químicas e biológicas de oito compostos. A pesquisa de alvos moleculares sugere a interação dessa molécula com o receptor 2 de fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR-2), intimamente relacionado ao processo de angiogênese e ao desenvolvimento de tumores. A verificação dessa interação foi analisada por acoplamento do Morindaparvina-A com a estrutura cristalográfica do (VEGFR-2), (PDB ID: 2P2I).

Palavras-chave: Angiogênese, câncer, estudo *in silico*, morindaparvina-A, plantas medicinais.

### Introdução

O câncer é um termo que abrange mais de 100 diferentes tipos de doenças malignas, que têm em comum o crescimento desordenado de células. É uma doença relativamente comum, responsável por 25% de todas as causas de óbito no mundo, apresentando taxas de morbimortalidade mais expressivas em países desenvolvidos, devido à expectativa de vida mais elevada e, conseqüentemente, à prevalência de doenças de caráter crônico degenerativo (SIMONETTI, 2018).

A utilização de plantas para tratamento, cura e prevenção de doenças acompanha a humanidade há séculos. Com o passar dos anos e com o avanço de métodos analíticos foi possível aumentar o conhecimento sobre as características terapêuticas de espécies vegetais, relacionadas principalmente aos seus metabolitos (FIRMO, 2011). Diversos estudos experimentais e epidemiológicos demonstram que





a utilização de algumas plantas pode promover ação quimiopreventiva e/ou antineoplásica (AMARAL *et al.*, 2019).

O gênero *Morinda* pertence à família Rubiaceae, que se distribui pelas regiões tropicais do mundo e inclui cerca de 80 espécies de árvores, arbustos e videiras. Entre estes, a *M. parvifolia* um arbusto rastejante, utilizada no tratamento de traqueíte, tosse e dispepsia, pouco investigada cientificamente que contém os compostos de quinonas, flavonoides glicosídeos e terpenóides (CHANG E LEE 1984; SU *et al.*, 2018).

Atualmente, no cenário farmacêutico, os modelos *in silico* apresentam destaque devido a flexibilidade, baixos custos e alto potencial na prospecção de novas moléculas, além de minimizar a utilização de ensaios com animais de laboratório (DRWAL; 2014).

### Material e Métodos

Os metabólitos secundários presentes na *M. parvifolia* foram identificados através de busca em artigos científicos sobre a espécie. A codificação (*canonical smiles*) das moléculas para a realização das predições foi obtida no servidor Pubchem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>) para as análises posteriores. A etapa de triagem de bioatividade para os marcadores químicos foi realizada com os programas SwissADME, PASS online, SwissTargetPrediction, ProToxII e PhamMapper.

O servidor SwissADME (<http://www.swissadme.ch/index.php>), é uma ferramenta que possibilita a predição das propriedades farmacocinéticas dos compostos. Por intermédio desse, também é possível realizar a classificação druglikeness de acordo com as regras de Lipinski ou "rule of five" (RO5) (DAINA *et al.*, 2019)

O servidor PASS online (<http://way2drug.com/PassOnline/>) é uma ferramenta para avaliar o potencial biológico dos compostos, incluindo efeitos farmacológicos, mecanismos de ação, efeitos tóxicos e adversos, interação com enzimas metabólicas e transportadores (POROIKOV *et al.*, 2002; LAGUNIN *et al.*, 2000).

O SwissTargetPrediction (<http://www.swisstargetprediction.ch/>) é um servidor da web, online desde 2014, para prever com precisão os alvos de moléculas bioativas com base em uma combinação de medidas de similaridade 2D e 3D) (GFELLER *et al.*, 2014).





O ProTox-II ([https://tox-new.charite.de/protox\\_II/](https://tox-new.charite.de/protox_II/)) é um laboratório virtual para a previsão de toxicidade de pequenas moléculas, onde é avaliado a dose letal mediana (DL<sub>50</sub> ou LD<sub>50</sub>) e suas respectivas classes toxicológicas definidas (BANERJEE *et al.*, 2018; DRWAL *et al.*, 2014).

O PharmMapper (<http://www.lilab-ecust.cn/pharmmapper/>) é um servidor projetado para identificar potenciais alvos para as pequenas moléculas usando a abordagem de mapeamento farmacóforo (WANG, 2017).

### Resultados e Discussão

A partir da triagem utilizando os servidores oito compostos foram estudados neste trabalho para avaliação do potencial antineoplásico: puerarin, 3-metoxipuerarin, deacetylasperuloside, morindaparvina-A, morindaparvina-B, digiferruginol, 2-hidroximetilantraquinona e megastigma (CHANG e LEE 1984; KANG *et al.*, 2016).

Dentre todos os oito compostos, o que apresentou melhor propriedade farmacocinética, melhor interação com o alvo de interesse do estudo, e menor toxicidade apresentando o maior DL<sub>50</sub>, foi o composto morindaparvina-A.

O morindaparvina-A foi classificado como *druglikeness*, ou seja, apresenta comportamento semelhante a fármacos, os resultados das predições farmacocinéticas apontam que o composto apresenta alta absorção pelo trato gastrointestinal, além disso, apresenta menores doses letais média (DL<sub>50</sub>), portanto é o composto mais seguro (Tabela 1). O alvo molecular de interação da morindaparvina-A relacionado a atividade antineoplásica detectado tanto no SWISStarget quanto no PharmMapper foi o receptor 2 de fator de crescimento endotelial vascular ( figura 1) (VEGFR-2 ou KDR) (PDB ID: 2P2I).

**Tabela 1:** Compostos selecionados a partir da espécie *Morinda parvifolia* e os resultados das predições *in silico*

Composto	Druglikeness	Absorção TGI	DL50 (mg/Kg)	Classe Toxicológica	Atividade antineoplásica
Puerarin	Sim	Baixa	832	4	Não
3'-metoxipuerarin	Sim	Baixa	832	4	Não
Desacetilasperulosido	Sim	Baixa	2000	4	Sim
morindaparvina-A	Sim	Alta	7000	5	Sim
morindaparvina-B	Sim	Alta	5000	5	Sim
Digiferruginol	Sim	Alta	5000	5	Não
2-Hidroximetilantraquinona	Sim	Alta	900	4	Sim
Megastigma	Sim	Alta	4000	5	Não

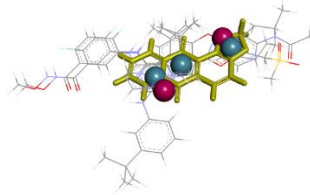




\*1 a 2: alta toxicidade; 3 a 4: média toxicidade; 5 a 6: baixa toxicidade

Fonte: SwissTargetPrediction; SwissADME; ProTox II; PASS online

**Figura 1:** Resultado do alinhamento farmacóforo entre morindaparvina-A e os 5 ligantes com menores IC<sub>50</sub> do receptor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF).



Através dos resultados apresentados utilizando ferramentas *in silico*, conclui-se que o morindaparvina-A possui grande potencial antineoplásico pelo possível efeito inibitório da angiogênese, processo responsável pelo desenvolvimento de metástase.

### Considerações Finais

As ferramentas *in silico* no desenvolvimento de fármacos, pois é uma alternativa bastante eficaz, de fácil acesso, compressão e baixo custo que permite predição farmacocinética, toxicológica e biológica dos compostos. Além de tudo, os métodos de triagem virtual de fármacos podem reduzir gastos com purificação de proteínas e evitar o uso de animais.

### Agradecimentos

Agradeço a UEG-CCET por possibilitar o desenvolvimento do projeto a partir de apoio técnico, a Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação e orientador Leonardo Luiz Borges pelo apoio e paciência durante a realização do projeto.

### Referências

AMARAL, R. G. *et al.* Contribuição Dos Produtos Naturais Para O Desenvolvimento De Tratamentos Para O Câncer. **Ciências Biológicas e de Saúde Unit**, Aracaju, v. 5, n. 2, Mar. 2019.

BANERJEE, P.; ECKERT, A.; SCHREY, A.; PREISSNER, R. ProTox-II: a webserver for the prediction of toxicity of chemicals. **Nucleic Acids Research**, vol.46, p.257- 263, 2018.





CHANG, P.; LEE, Kuo-Hsiung. Antraquinonas citotóxicas antileucêmicas de *Morinda parvifolia*. **Phytochemistry**, v. 23, n. 8, pág. 1733-1736, 1984.

CAPP, C. *et al.* Papel do fator de crescimento endotelial vascular nos carcinomas de tireóide. **Revista HCPA**. Porto Alegre. Vol. 29, n. 1, (2009), p. 51-59.

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**, vol.42, p.53-8, 2014.

DAINA, A.; MICHIELIN, O.; ZOETE, V. SwissTargetPrediction: updated data and features for efficient prediction of protein targets of small molecules, **Nucleic Acids Research**, 47, 1, W357-W364, 2019

FIRMO, W. C. A. *et al.* Contexto histórico, uso popular e concepção científica sobre plantas medicinais. **Cad. Pesq.**, São Luís, v. 18, n. especial, dez. 2011.

GFELLER, D.; GROSDIDIER, A.; WIRTH, M.; DAINA, A.; MICHIELIN, O.; ZOETE V. SwissTargetPrediction: a web server for target prediction of bioactive small molecules. **Nucleic Acids Research**. v.42, 2014.

KANG, J., Zhang, P., Gao, Z., Zhang, J., Yan, Z., Wang, H., & Chen, R. (2016). Nafto-hidroquinonas, naftoquinonas, antraquinonas e um dímero de nafto-hidroquinona isolado da parte aérea de *Morinda parvifolia* e seus efeitos citotóxicos através da regulação positiva de p53. **Phytochemistry**, 130, 144-151.

LAGUNIN, A.; STEPANCHIKOVA, A.; FILIMONOV, D.; POROIKOV, V. Pass: previsão de espectros de atividades para substâncias biologicamente ativas. **Bioinformática**, v.16, n.8, p.747-748, 2000.

POROIKOV, V.; FILIMONOV, D. How to acquire new biological activities in old compounds by computer prediction. **Journal of Computer-Aided Molecular Design**, v.16, n.11, p.24-819, 2002.

SIMONETTI, A.; C.; *et al.* Variações dos valores séricos do CEA, bilirrubinas e aminotransferases em indivíduos oncológicos. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 50, p. 44-49, 2018.

Su, X., Zhang, J., Li, C., Li, F., Wang, H., Gu, H., Kang, J.: Glicosídeos de nafto-hidroquinonas e antraquinonas isoladas da parte aérea de *Morinda parvifolia* Bartl. ex DC (Rubiaceae) aumenta a expressão de mRNA de p53 em células A2780. **Phytochemistry**, 152, 97-104., 2018.

WANG, X. *et al.* PharmMapper 2017 update: a web server for potential drug target identification with a comprehensive target pharmacophore database. **Nucleic Acids Research**. 45, W356-W360, 2017

