

# Atividade antitumoral de compostos naftoquinônicos em células MDA-MB-231: integração de ensaios biológicos e docking molecular

**Autores:** Caroline Damascena Cardoso<sup>1</sup>; Vivian Terra Decupero<sup>1</sup>; Vittorio Almir Costa Camillato<sup>1</sup>; Heberth de Paula<sup>1</sup>; Sandro Jose Greco<sup>2</sup>; Eclair Venturini Filho<sup>3</sup>; Klesia Pirola Madeira<sup>1</sup>.

**Instituições:** 1. Universidade Federal do Espírito Santo - Alegre - ES - Brasil; 2. Universidade Federal do Espírito Santo - Vitória - ES - Brasil; 3. Centro Universitário Salesiano de Vitória - Vitória - ES - Brasil.

**Introdução:** O câncer continua sendo um dos maiores desafios para a saúde global. No Brasil, estimativas para 2023-2025 indicam aproximadamente 704 mil novos casos anuais, com o câncer de mama feminino (CAM) ocupando a segunda posição em incidência (74 mil casos/ano).<sup>1</sup> Diante desse cenário, terapias inovadoras são urgentes para melhorar o prognóstico e a qualidade de vida das pacientes. A hiperativação de vias de sinalização intracelular, como a via fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K)/proteína quinase B (AKT)/alvo mamífero da rapamicina (mTOR), está associada à progressão tumoral no CAM.<sup>2</sup> Essa via regula processos celulares essenciais, como proliferação, metabolismo e apoptose, contribuindo para a carcinogênese.<sup>3</sup> Compostos capazes de modular essa via são alvos promissores para o tratamento. A literatura científica apresenta estudos que apontam os efeitos das naftoquinonas na referida neoplasia.<sup>4</sup> **Objetivo:** Dessa forma, o presente trabalho teve como objetivo analisar a capacidade antitumoral de 6 polifenóis naftoquinônicos inéditos (PM-PIR-PANI, PM-PIR-NAF, PM-PIR-SAL, PM-PIR-PNB, PM-MORF-NAF, PM-MORF-SAL) em linhagem de CAM, MDA-MB-231. Os resultados *in vitro* foram complementados por meio de estudos *in silico* para investigar e confirmar mecanismos de inibição. **Material e Método:** Para isso, as células foram cultivadas em meio Roswell Park Memorial Institute (RPMI), mantidas a 37°C e 5% CO<sub>2</sub>. Então, as células foram semeadas em placas de 96 poços em concentração de 3x10<sup>5</sup> células/cm<sup>2</sup> e tratadas com concentrações dos compostos entre 10<sup>-7</sup> e 10<sup>-3</sup> M. A viabilidade celular foi avaliada pelo reagente sódio 3'-[1-(phenylaminocarbonyl)-3,4-tetrazolium]-bis(4-methoxy-6-nitro) benzenesulfonic acid combinado ao Metassulfato de fenazina medindo absorvância a 540 nm após 2 horas de incubação. As análises *in silico* utilizaram o software GOLD 2021.1.0 para simular o acoplamento molecular dos compostos à enzima PI3K. As poses finais foram selecionadas considerando interações com o resíduo Lys833, crítico para a ligação ao domínio catalítico da PI3K.<sup>5</sup> **Resultados e Discussão:** Os resultados *in vitro* revelaram que PM-PIR-SAL e PM-PIR-NAF apresentaram maior potência, com valores de IC<sub>50</sub> de 1x10<sup>-6</sup> M e 3,3x10<sup>-6</sup> M, respectivamente. Já as simulações *in silico* destacaram PM-MORF-NAF e PM-MORF-SAL como os compostos com maior número de interações de hidrogênio (6 e 5 respectivamente) e ligação à Lys833, sugerindo potenciais mecanismos de inibição. Esses achados indicam que os polifenóis naftoquinônicos estudados possuem ação antitumoral promissora, modulando a via PI3K/AKT/mTOR. **Conclusões:** Conclui-se que os compostos PM-PIR-SAL, PM-PIR-NAF, PM-MORF-NAF e PM-MORF-SAL emergem como candidatos terapêuticos relevantes, abrindo caminho para pesquisas futuras e desenvolvimento de novas estratégias contra o CAM. A combinação de abordagens experimentais e computacionais reforça a importância de métodos multidisciplinares na oncologia, com potencial para acelerar a descoberta de fármacos mais eficazes e seguros.

**Palavras-chave:** Docking; MDA-MB-231; PI3K; Viabilidade.

## Referências Bibliográficas

1. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativa de 2023: incidência de câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2023 [citado 2025 Mar 24]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2023.pdf>
2. Dong C, Wu J, Chen Y, Nie J, Chen C. Activation of PI3K/AKT/mTOR pathway causes drug resistance in breast cancer. *Front Pharmacol* [Internet]. 2021 Mar 15 [citado 2025 Mar 24];12:628690. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2021.628690/full>
3. Liew K, Yong PV, Lim YM, Navaratnam V, Ho AS. 2-Methoxy-1,4-naphthoquinone (MNQ) suppresses the invasion and migration of a human metastatic breast cancer cell line (MDA-MB-231). *Toxicol In Vitro* [Internet]. 2014 Apr [citado 2025 Mar 24];28(3):335–9. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0887233313003123>
4. Walker EH, Pacold ME, Perisic O, Stephens L, Hawkins PT, Wymann MP, et al. Structural determinants of phosphoinositide 3-kinase inhibition by wortmannin, LY294002, quercetin, myricetin, and staurosporine. *Mol Cell*. 2000 Oct [citado 2025 Apr 3];6(4):909–19. Disponível em: [https://www.cell.com/molecular-cell/fulltext/S1097-2765\(05\)00089-4](https://www.cell.com/molecular-cell/fulltext/S1097-2765(05)00089-4)
5. *In silico* approach to target PI3K/Akt/mTOR axis by selected *Olea europaea* phenols in PIK3CA mutant colorectal cancer. *J Biomol Struct Dyn* [Internet]. 2022 [citado 2025 Mar 24]; Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/07391102.2021.1953603>