

Farmacogenômica na predição por IA da resposta à quimioterapia de mutações no gene PIK3CA no câncer de colo de útero

Letícia Fernanda da Silva Martins; Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Amazonas;
leticia.martins.lfs@gmail.com

Micael Davi Lima de Oliveira; Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Amazonas;

Beatriz Souza de Oliveira; Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Amazonas;

Vitória Helena Oliveira Castro Silva; Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Amazonas;

Jhenyffer Gabrielly do Nascimento Assunção; Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Amazonas;

Jaqueline Marques da Silva; Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Amazonas;

Toni Ricardo Martins; Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Amazonas;
Pós-graduação em Imunologia Básica e Aplicada (PPGIBA), Instituto de Ciências Biológicas (ICB),
Universidade Federal do Amazonas;

1. Introdução

A medicina personalizada é uma nova abordagem para tratar e prevenir doenças, considerando as particularidades de cada indivíduo, como seu estilo de vida, ambiente e biologia¹. Fatores internos, como variações nos genes que regulam o processamento de medicamentos no corpo, explicam por que as pessoas podem reagir de maneiras diferentes ao mesmo medicamento¹. A resposta de um paciente ao tratamento é influenciada não apenas pela interação entre seus genes e o fármaco, mas também pelas interações entre diferentes medicamentos e entre o medicamento e seu estilo de vida¹. Todas essas interações podem ser monitoradas e ajustadas por meio de uma avaliação completa dos medicamentos que o paciente utiliza (polifarmácia).

O câncer cervical invasivo do colo do útero (CCU), primariamente caracterizado por infecções persistentes por tipos de alto risco do Papilomavírus Humano (HPV), constitui um desafio clínico significativo devido à sua acentuada heterogeneidade molecular e genética. Este cenário complexo de alterações somáticas influencia diretamente não apenas o prognóstico da doença, mas também a eficácia das respostas terapêuticas disponíveis^{2,3,5}. Dentro deste panorama, a via de sinalização PI3K/AKT/mTOR é frequentemente desregulada, e o gene PIK3CA, que codifica a subunidade catalítica p110 α da fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K), emerge como um dos loci mais frequentemente mutados, especialmente em tumores associados ao HPV. A literatura científica destaca mutações específicas, como a E545K, que demonstra uma incidência aproximadamente 18 vezes maior em CCU quando comparado a tecidos de controle, sendo um dos "hotspots" mutacionais mais prevalentes neste tipo de neoplasia. A presença dessas mutações pode alterar a conformação e a atividade da proteína, levantando a hipótese de que elas poderiam modular a interação com fármacos e, conseqüentemente, o resultado do tratamento^{3,4}.

Descobertas científicas fornecem evidências de que o eixo de sinalização PI3KCA com as mutações E542K e E545K/ β -catenina/SIRT3 regula o metabolismo e a proliferação de glicose em cânceres cervicais com mutações PIK3CA, sugerindo alvos terapêuticos mais seletivos no tratamento de cânceres cervicais ⁴.

Diante da relevância clínica das mutações no gene PIK3CA, o presente estudo teve como objetivo principal elucidar, por meio de abordagens computacionais avançadas, como as mutações de ponto E542K e E545K afetam a estabilidade e a afinidade de interação com quimioterápicos padrão utilizados no tratamento do câncer de colo de útero. Especificamente, buscou-se quantificar e comparar as energias de ligação (binding affinity) entre a proteína PIK3CA em sua forma selvagem (wild-type) e mutada com uma biblioteca de fármacos, utilizando a técnica de docking molecular para prever potenciais mecanismos de sensibilidade ou resistência terapêutica.

2. Material e Métodos

Inicialmente, procedeu-se com a predição da estrutura tridimensional da proteína PIK3CA (Figura 1). Utilizando o algoritmo de inteligência artificial AlphaFold 3 por meio do seu servidor online (<https://alphafoldserver.com/>) ⁶, foram gerados dois modelos proteicos: o primeiro, correspondente à forma selvagem (wild-type), teve como molde a estrutura cristalográfica de PDB ID: 8EXL ⁷, obtida do repositório Protein Data Bank (PDB). O segundo modelo foi construído para incorporar as mutações de interesse, substituindo os resíduos de ácido glutâmico (E) por lisina (K) nas posições 542 e 545 da sequência de aminoácidos.

Em seguida, foi conduzida uma triagem virtual automatizada por meio de docking molecular. Uma biblioteca contendo mais de 418 medicamentos quimioterápicos, com suas estruturas em formato .sdf, foi adquirida da base de dados SelleckChem. Cada um desses compostos foi acoplado aos sítios de ligação dos modelos proteicos (selvagem e mutado) utilizando o algoritmo AutoDock Vina v.1.2.7, uma ferramenta robusta para prever a conformação de ligação e estimar a afinidade energética entre ligantes e seus alvos macromoleculares. Ao fim, escolheu-se a conformação de melhor energia de interação para posterior análise mediante diagrama de interações químicas (Figura 1).

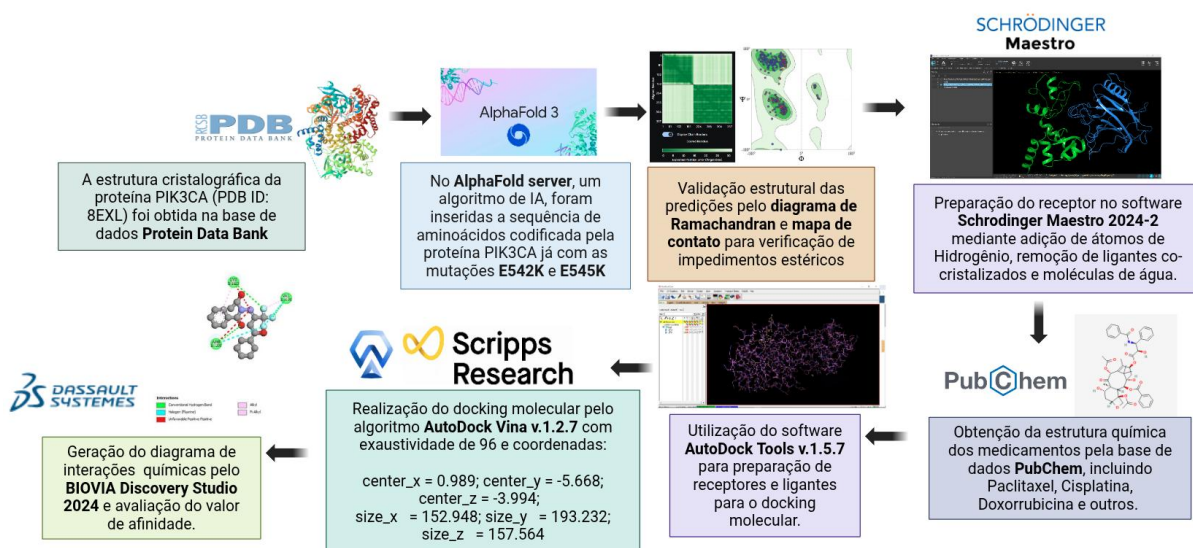


Figura 1. Fluxograma da metodologia computacional empregada ao longo da pesquisa.

3. Resultados e Discussão

A análise dos resultados do docking molecular revelou alterações significativas na afinidade de ligação de quimioterápicos específicos, indicando que as mutações E542K e E545K de fato modificam o perfil de interação da proteína. O Paclitaxel, um agente antineoplásico fundamental no tratamento do CCI, apresentou uma energia de ligação robusta de -9.187 kcal/mol ao interagir com a forma selvagem da PIK3CA (Figura 2). Contudo, na presença das mutações, essa afinidade foi consideravelmente reduzida, com a energia de ligação subindo para -8.105 kcal/mol, o que sugere uma interação menos estável e potencialmente menos eficaz.

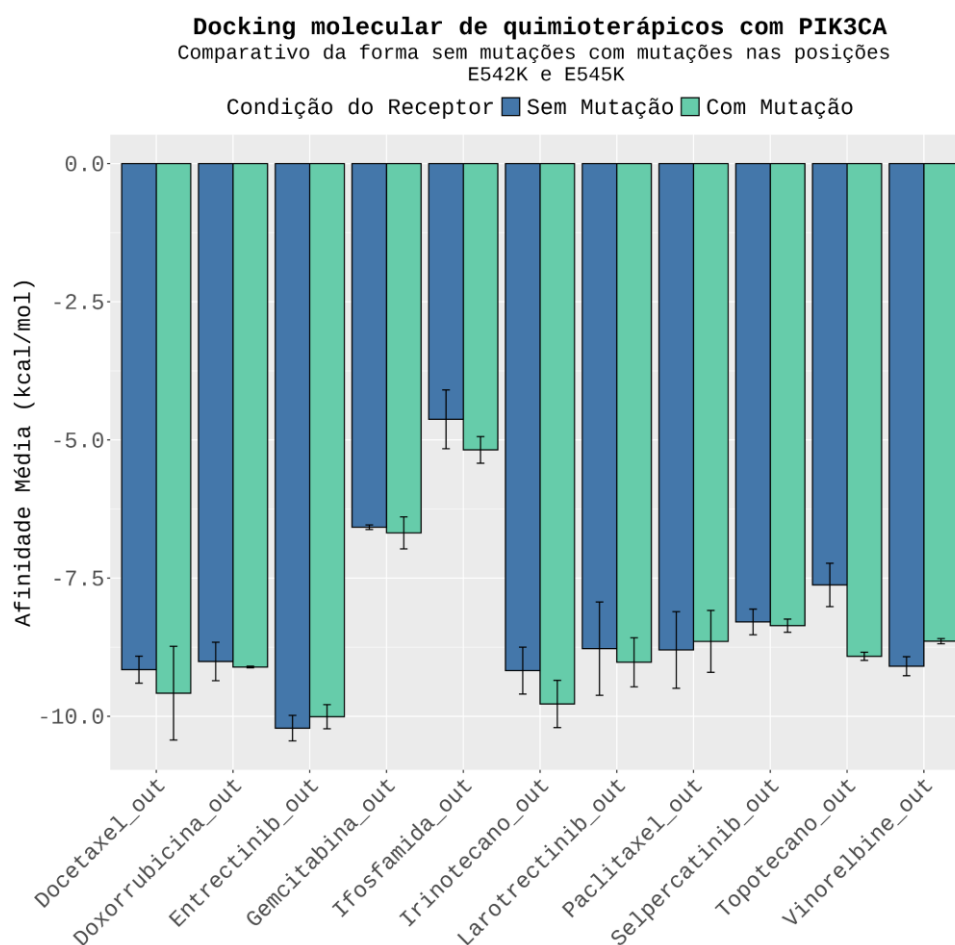


Figura 2. Dados de afinidade de interação comparado a forma mutante do gene PIK3CA com a forma ausente de mutações.

Para aprofundar a compreensão deste fenômeno, foi analisado o diagrama de interações moleculares. A análise revelou que na forma selvagem, a interação do Paclitaxel era estabilizada por quatro ligações de hidrogênio com os resíduos Asp290, Arg186, Asn36 e Arg35 (Figura 3). Em contraste, no complexo mutado (Figura 4), o número de interações cruciais foi reduzido pela metade, formando-se apenas duas ligações de hidrogênio com resíduos distintos (Asn533 e Arg664), fornecendo uma base estrutural para a perda de afinidade observada.

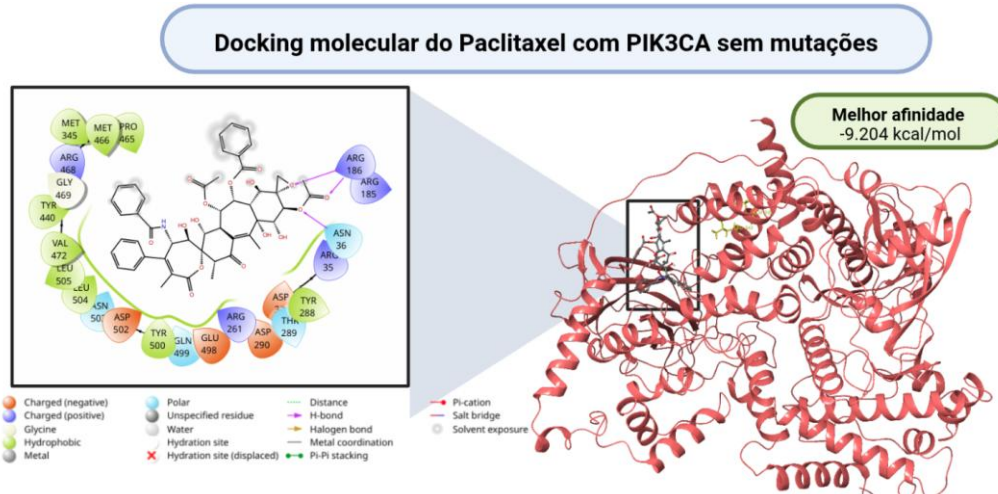


Figura 3. Diagrama de interações e complexo entre Paclitaxel e a proteína codificada pelo gene PIK3CA na forma ausente de mutações (wild-type).

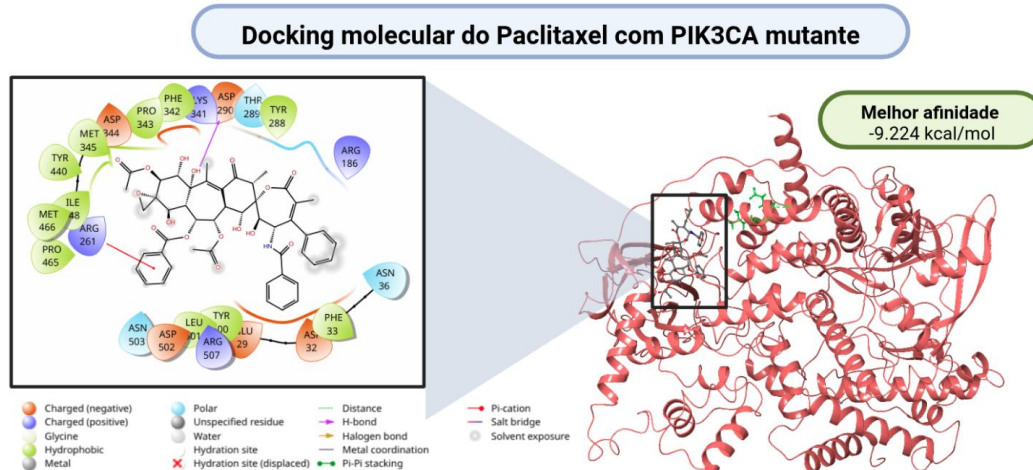


Figura 4. Diagrama de interações e complexo entre Paclitaxel e a proteína codificada pelo gene PIK3CA na forma com as mutações E542K e E545K.

Por outro lado, a Cisplatina, outro quimioterápico relevante, demonstrou um comportamento distinto. Sua energia de ligação, que era de -3.470 kcal/mol na ausência de mutações, sofreu uma alteração mais sutil, passando para -3.248 kcal/mol no complexo mutado. Essa variação marginal sugere que a estabilidade da interação da Cisplatina com a PIK3CA é menos impactada por estas alterações genéticas específicas.

4. Conclusões

Os achados deste estudo *in silico* fornecem fortes evidências de que as mutações E542K e E545K no gene PIK3CA podem induzir um mecanismo de resistência ao Paclitaxel. A redução na afinidade de ligação, explicada pela perda de interações de hidrogênio essenciais, sugere que a eficácia deste fármaco pode ser comprometida em pacientes portadores de tumores com este perfil mutacional. Em contrapartida, a Cisplatina parece manter uma interação mais estável, sendo potencialmente uma opção terapêutica mais viável para este subgrupo de pacientes. Estas descobertas, embora preditivas, possuem implicações relevantes para a estratificação de pacientes e a seleção de regimes terapêuticos personalizados, reforçando o

potencial das análises computacionais como ferramenta de apoio à decisão clínica no tratamento do câncer de colo de útero.

Palavras-Chave: HPV-16, PIK3CA, farmacogenômica, docking molecular.

Divulgação

O (s) autor (es) e revisores não relataram qualquer conflito de interesse durante a sua avaliação. Logo, o Congresso Pan-Amazônico de Oncologia detém os direitos autorais, tem a aprovação e a permissão dos autores para divulgação deste resumo, por meio eletrônico.

Referências

1. Shriver SP, Adams D, McKelvey BA, McCune JS, Miles D, Pratt VM, et al. Overcoming Barriers to Discovery and Implementation of Equitable Pharmacogenomic Testing in Oncology. *JCO* [Internet]. 2024 abr 1;42(10):1181–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.23.01748>
2. Torres KL, Rondon HHMF, Martins TR, Martins S, Ribeiro A, Raiol T, et al. Moving towards a strategy to accelerate cervical cancer elimination in a high-burden city—lessons learned from the Amazon city of Manaus, Brazil. *PLoS One*. 2021;16(10):e0258539.
3. Jiang W, He T, Liu S, Zheng Y, Xiang L, Pei X, et al. The PIK3CA E542K and E545K mutations promote glycolysis and proliferation via induction of the β -catenin/SIRT3 signaling pathway in cervical cancer. *J Hematol Oncol* [Internet]. 2018 dez;11(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13045-018-0674-5>
4. Zammataro L, Lopez S, Bellone S, Pettinella F, Bonazzoli E, Perrone E, et al. Whole-exome sequencing of cervical carcinomas identifies activating ERBB2 and PIK3CA mutations as targets for combination therapy. *Proc Natl Acad Sci USA* [Internet]. 2019 out 17;116(45):22730–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1911385116>
5. Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, de Sanjosé S, Saraiya M, Ferlay J, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health*. 2020;8(2):e191–203.
6. Abramson J, Adler J, Dunger J, et al. Accurate structure prediction of biomolecular interactions with AlphaFold 3. *Nature*. 2024;630:493–500.
7. Hanan EJ, Braun MG, Heald RA, MacLeod C, Chan C, Clausen S, et al. Discovery of GDC-0077 (Inavolisib), a Highly Selective Inhibitor and Degradar of Mutant PI3K α . *J Med Chem* [Internet]. 2022 dez 1;65(24):16589–621. Available from: <http://dx.doi.org/10.1021/acs.jmedchem.2c01422>