



Simpósio Integrado das Ciências Farmacêuticas

AVANÇOS QUE CONECTAM CIÊNCIA, CUIDADO E TECNOLOGIA

INFLUÊNCIA DE MODIFICAÇÕES ESTRUTURAIS DA LAWSONA NA INTERAÇÃO COM ALVOS MOLECULARES RELACIONADOS AO CÂNCER: UM ESTUDO DE DOCKING MOLECULAR

Wheldon Ricardo Ribeiro de Souza¹; Alejandra Marigia Fragoso dos Santos¹; Isabelly de Miranda Santos¹; Maria Laura Silva Moraes¹; Pollyana Maria Nascimento de Lima Barreto¹; Emannuel Carlos Neris de Albuquerque²; Anna Carolyne do Nascimento Pascoal³; Heitor Tawan Lins de Araújo⁴; Alexandre José da Silva Góes¹; Mariza Severina de Lima Silva¹

¹Universidade Federal de Pernambuco, UFPE; Laboratório de Síntese de Substâncias de Interesse Terapêutico, LASSINT; Recife/PE

²Universidade Federal de Pernambuco, UFPE; Departamento de Ciências Farmacêuticas, DCFAR; Recife/PE

³Universidade Federal de Pernambuco, UFPE; Laboratório de Fisiologia e Farmacologia Vascular e Renal; Recife/PE

⁴Universidade Federal de Pernambuco, UFPE; Laboratório de Bioquímica de Proteínas, BIOPROT; Recife/PE

Email do autor principal: wheldon.ribeiro@ufpe.br

INTRODUÇÃO: O câncer permanece como uma das principais causas de mortalidade global, demandando o desenvolvimento de terapias antineoplásicas mais direcionadas. Na busca por novos agentes, as naftoquinonas, como a lawsona, destacam-se pelo potencial citotóxico e versatilidade como precursoras de compostos bioativos. Estudos indicam que a inserção de heteroátomos nas posições 2 ou 3 do núcleo naftoquinônico é determinante para o desenvolvimento de fármacos anticâncer. Nesse contexto, a funcionalização da lawsona com substituintes aromáticos contendo grupos retiradores de elétrons surge como estratégia promissora, pois esses substituintes podem modular a distribuição eletrônica do núcleo naftoquinônico e favorecer interações intermoleculares, contribuindo para maior estabilização do complexo proteína-ligante. **OBJETIVOS:** Avaliar o efeito preditivo da adição de substituintes ao núcleo da lawsona na interação com alvos biológicos relacionados ao câncer, analisando as energias de ligação e interações intermoleculares estruturais por meio de docking molecular. **MATERIAL E MÉTODOS:** Foi realizada busca bibliográfica nas bases PubMed, Scopus, Web of Science e ScienceDirect utilizando os descritores lawsona, naphthoquinones, molecular docking e cancer, combinados pelos operadores booleanos AND e OR. Foram incluídos artigos originais publicados nos últimos cinco anos, que abordassem derivados da lawsona, estudos de docking molecular e atividade antitumoral, sendo selecionados 19 artigos publicados nos últimos cinco anos. Foram excluídos artigos duplicados, revisões, capítulos de livros, resumos de eventos, estudos que não empregaram docking molecular ou que não investigaram derivados da lawsona relacionados ao câncer. Os estudos foram analisados quanto às proteínas-alvo





investigadas, metodologias de docking molecular, energias de ligação, interações intermoleculares e atividade biológica dos derivados da lawsona. Dentre os estudos analisados, destacaram-se protocolos de docking envolvendo as proteínas CK2 (PDB ID: 3PE1) e mTOR (PDB ID: 4JSN), cujas estruturas foram preparadas por remoção de moléculas de água e adição de hidrogênios. Os estudos empregaram os softwares MOE e AutoDock Vina, utilizando a lawsona e o inibidor co-cristalizado CX-4945 como controles para validação dos protocolos. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Os estudos analisados demonstraram que derivados funcionalizados com grupos retiradores de elétrons apresentaram maiores afinidades de ligação em comparação à lawsona. A redução da densidade eletrônica fortaleceu interações de empilhamento π - π com resíduos como histidina (His160), além de favorecer pontes de hidrogênio com ácido aspártico (Asp175) e lisina (Lys68). Esses resultados foram compatíveis com estudos in vitro, nos quais derivados contendo grupo nitro apresentaram elevada citotoxicidade frente a células tumorais ($IC_{50} = 6,00 \mu\text{g/mL}$). Em contrapartida, derivados contendo hidroxila (-OH) apresentaram menor atividade antitumoral ($IC_{50} = 34,67 \mu\text{g/mL}$), associada ao enfraquecimento das interações de empilhamento π - π . Apesar dos resultados promissores, estudos in silico requerem validação in vivo para confirmação da eficácia farmacodinâmica. **CONCLUSÃO:** Os estudos analisados indicam que a funcionalização da lawsona com grupos retiradores de elétrons aumenta a afinidade teórica por enzimas-alvo, como CK2 e mTOR, fortalecendo interações de empilhamento π - π e estabilizando o complexo proteína-ligante. Esses resultados justificam futuros ensaios biológicos in vivo, sugerindo que o aumento da afinidade de ligação e da lipofilicidade pode favorecer a penetração celular e o potencial antitumoral.

PALAVRAS-CHAVE: Lawsona. Docking molecular. Câncer.

ÁREA TEMÁTICA: Ciências Químicas e Análises Farmacêuticas

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDELAZIZ, A. A. S. *et al.* Molecular docking and Anticancer Activity of Some Synthesized 1,4-naphthoquinone Derivatives against Human Cancer Cell Line. **Journal of Molecular Structure**, v. 1275, n. 134702, 2023.

BENITES, J. *et al.* Discovery of New 2-Phenylamino-3-acyl-1,4-naphthoquinones as Inhibitors of Cancer Cells Proliferation: Searching for Intra-Cellular Targets Playing a Role in Cancer Cells Survival. **Molecules**, v. 28, n. 4323, 2023.

DURÁN, A. G. *et al.* Biological Activity of Naphthoquinones Derivatives in the Search of Anticancer Lead Compounds. **Toxins**, v. 15, n. 348, 2023.

DASH, A. *et al.* Advancements in synthetic methodologies and biological applications of lawsone derivatives. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 23, p. 2302-2322, 2025.

OTTONI, F. M. *et al.* Synthesis and cytotoxicity evaluation of glycosidic derivatives of lawsone against breast cancer cell lines. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 30, n. 126817, 2020.

