

CENTRO REGIONAL UNIVERSITÁRIO DE ESPÍRITO SANTO DO PINHAL

UNIPINHAL

MANTIDO PELA FUNDAÇÃO PINHALENSE DE ENSINO

CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

**ESTUDO TEÓRICO DE DERIVADOS DO FERROCENO NO TRATAMENTO DE
CÂNCER**

LUIZ RICARDO SILVEIRA DE OLIVEIRA

ESPÍRITO SANTO DO PINHAL - SP

2023

LUIZ RICARDO SILVEIRA DE OLIVEIRA

**ESTUDO TEÓRICO DE DERIVADOS DO FERROCENO NO TRATAMENTO DE
CÂNCER**

Monografia de Trabalho de Conclusão de
Curso apresentada ao Centro Regional
Universitário de Espírito Santo do Pinhal -
UniPinhal, como parte dos requisitos para
obtenção do Título de Bacharel no curso de
Farmácia.

Orientador(a)

Adriana de Melo

ESPÍRITO SANTO DO PINHAL - SP

2023

Oliveira, Luiz Ricardo Silveira de
O48e
Estudo teórico de derivados do ferroceno no tratamento de câncer /
Luiz Ricardo Silveira de Oliveira. – Espírito Santo do Pinhal, 2023.
29 f.

Orientador: Profa. Dra. Adriana de Melo.
Trabalho de Conclusão de Curso – Farmácia – Centro Regional
Universitário de Espírito Santo do Pinhal – UNIPINHAL.

1. Metalofarmaco de ferro. 2. Ferroceno. 3. Química computacional.
4. Compostos de coordenação. 5. Tratamento de câncer de mama. 6. Mecânica
quântica. I. Melo, Adriana de . II. Centro Regional Universitário de Espírito Santo
do Pinhal. III. Título.

CDU 615.1

CENTRO REGIONAL UNIVERSITÁRIO DE ESPÍRITO SANTO DO PINHAL - UNIPINHAL

Mantido pela Fundação Pinhalense de Ensino

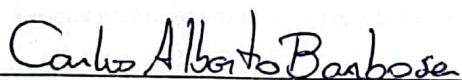
Curso de Graduação em Farmácia

PORTARIA MEC/SERES Nº 109, de 4 de fevereiro de 2021, publicada no D.O.U. Nº 25, sexta-feira, 5 de fevereiro de 2021

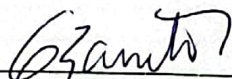
TERMO DE APROVAÇÃO

A presente monografia, intitulada "Estudo teórico de derivados do ferroceno no tratamento de câncer", de autoria do(a) acadêmico(a) Luiz Ricardo Silveira de Oliveira, matriculado(a) sob o RA 200410, defendida publicamente, no dia 30 de novembro de 2023, no Centro Regional Universitário de Espírito Santo do Pinhal - Unipinhal, como requisito parcial para a obtenção do Título de Bacharel no Curso de Graduação em Farmácia, foi julgada pela Banca Examinadora composta pelos professores abaixo assinados e, após a deliberação, a Banca Examinadora considerou a Monografia **aprovada**, observando-se as orientações desta Banca.

Espírito Santo do Pinhal, 16 de novembro de 2023



Carlos Alberto Barbosa
Membro 1 - Examinador(a)



Gisela Pizarro de Mattos Barretto
Membro 2 - Examinador(a)



Prof. Adriana de Melo
Presidente da Banca - Orientador

Dedico este trabalho aos meus pais, cujo apoio incansável foi fundamental ao longo de toda a minha jornada acadêmica. Sem poupar esforços, eles contribuíram significativamente para a concretização deste sonho. Sua dedicação e encorajamento foram pilares essenciais, moldando não apenas minha educação, mas também meu caráter. A eles, minha gratidão eterna.

Agradeço à Professora Dra. Adriana de Melo por ter aceitado embarcar nesta jornada de pesquisa ao meu lado. Expresso minha profunda gratidão ao Ex-Professor Guilherme Luiz Chinini, cujo auxílio foi constante, tanto na instalação quanto na configuração dos programas, além de sua valiosa contribuição na interpretação dos resultados provenientes dos cálculos realizados pelos aplicativos.

Meus sinceros agradecimentos se estendem a todos os meus colegas, cujo apoio e assistência foram inestimáveis em todos os momentos em que precisei. A colaboração de cada um de vocês foi fundamental para o sucesso deste trabalho.

RESUMO

A proposta deste estudo foi realizar uma análise teórica de compostos de coordenação de ferro, por meio de ferramentas de mecânica quântica e química computacional, para que seja possível entender o mecanismo de ação dessas moléculas, assim e assim possibilitar a proposição de novos protótipos a fármacos e otimizar sua eficácia farmacológica para o tratamento de câncer. Os métodos utilizados para a pesquisa, incluem análise conformacional, otimização de geometria (DFT) por meio do aplicativo ORCA e análise de *docking* utilizando os aplicativos Autodock Vina, Autodock Tools e PyMOL, desta maneira, obteve-se resultados de afinidade que foram correlacionados com dados experimentais de IC50 (retirado da literatura), estes dados apresentaram boa correlação com os valores de IC50. Todas as moléculas estudadas foram baseadas em estruturas presentes na literatura e o alvo biológico escolhido foi o peptídeo receptor alfa de estrogênio humano. Esta proteína é crucial na regulação de diferenciação e manutenção celular, especialmente nos tecidos relacionados ao câncer de mama. Os métodos teóricos em química computacional e mecânica quântica demonstraram ser ferramentas promissoras na busca por novos fármacos, com potencial na economia de recursos e tempo de pesquisa. Os estudos de *docking* revelaram uma correlação positiva entre os dados experimentais e os cálculos teóricos e sugerem que a metodologia utilizada pode ser aplicada para desenvolver novas estruturas baseadas em derivados de ferroceno para potencial aplicação no tratamento do câncer de mama.

Palavras-chaves: Metalofármaco de ferro, ferroceno, química computacional, compostos de coordenação, tratamento de câncer de mama, mecânica quântica.

ÍDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Estrutura dos protótipos avaliados neste trabalho, a esquerda a geometria plana das moléculas da série acíclica e a direita, a geometria plana das moléculas da série ansa.	.13
Figura 2 – Imagem da estrutura tridimensional do peptídeo 3ERT.	.13
Figura 3 – Imagem do <i>docking</i> da molécula acy_Fc_diH2 com o peptídeo 3ERT, obtida a partir do aplicativo PyMOL.	.13
Figura 4 – Imagem do <i>docking</i> da molécula acy_Fc_diH2 com o peptídeo 3ERT, aproximação ao sítio de complexão utilizando visualização da superfície do 3ERT, obtida a partir do aplicativo PyMOL	.14
Figura 5 - Imagem do <i>docking</i> da molécula acy_Fc_diH2 com o peptídeo 3ERT, obtida por meio do aplicativo LigPLOT+.	.14
Figura 6 – Imagem do <i>docking</i> da molécula acy_Fc_diOH2 com o peptídeo 3ERT, obtida a partir do aplicativo PyMOL	.15
Figura 7 – Imagem do <i>docking</i> da molécula acy_Fc_diOH2 com o peptídeo 3ERT, aproximação ao sítio de complexão utilizando visualização da superfície do 3ERT, obtida a partir do aplicativo PyMOL	.15
Figura 8 - Imagem do <i>docking</i> da molécula acy_Fc_diOH2 com o peptídeo 3ERT, obtida por meio do aplicativo LigPLOT+.	.16
Figura 9 – Imagem do <i>docking</i> da molécula ansa_Fc_diNH2H com o peptídeo 3ERT, obtida a partir do aplicativo PyMOL	.16
Figura 10 – Imagem do <i>docking</i> da molécula ansa_Fc_diNH2H com o peptídeo 3ERT, aproximação ao sítio de complexão utilizando visualização da superfície do 3ERT, obtida a partir do aplicativo PyMOL	.17
Figura 11 - Imagem do <i>docking</i> da molécula ansa_Fc_diNH2H com o peptídeo 3ERT, obtida por meio do aplicativo LigPLOT+.	.17
Figura 12 – Imagem do <i>docking</i> da molécula ansa_Fc_diNH2OH com o peptídeo 3ERT, obtida a partir do aplicativo PyMOL.	.18
Figura 13 – Imagem do <i>docking</i> da molécula ansa_Fc_diNH2OH com o peptídeo 3ERT, aproximação ao sítio de complexão utilizando visualização da superfície do 3ERT, obtida a partir do aplicativo PyMOL	.18
Figura 14 - Imagem do <i>docking</i> da molécula ansa_Fc_diNH2OH com o peptídeo 3ERT, obtida por meio do aplicativo LigPLOT+.	.19
Figura 15 – Imagem do <i>docking</i> da molécula ansa_Fc_diNH22 com o peptídeo 3ERT, obtida a partir do aplicativo PyMOL	.19
Figura 16 – Imagem do <i>docking</i> da molécula ansa_Fc_diNH22 com o peptídeo 3ERT, aproximação ao sítio de complexão utilizando visualização da superfície do 3ERT, obtida a partir do aplicativo PyMOL	.20

Figura 17 - Imagem do *docking* da molécula *ansa_Fc_diNH22* com o peptídeo 3ERT, obtida por meio do aplicativo LigPLOT+._____20

Figura 18 – Imagem do *docking* da molécula *ansa_Fc_diOH2* com o peptídeo 3ERT, obtida a partir do aplicativo PyMOL_____21

Figura 19 – Imagem do *docking* da molécula *ansa_Fc_diOH2* com o peptídeo 3ERT, aproximação ao sítio de complexão utilizando visualização da superfície do 3ERT, obtida a partir do aplicativo PyMOL._____21

Figura 20 - Imagem do *docking* da molécula *ansa_Fc_diOH2* com o peptídeo 3ERT, obtida por meio do aplicativo LigPLOT+._____22

Figura 21 – Imagem do *docking* da molécula *ansa_Fc_diOHH* com o peptídeo 3ERT, obtida a partir do aplicativo PyMOL_____22

Figura 22 – Imagem do *docking* da molécula *ansa_Fc_diOHH* com o peptídeo 3ERT, aproximação ao sítio de complexão utilizando visualização da superfície do 3ERT, obtida a partir do aplicativo PyMOL_____23

Figura 23 - Imagem do *docking* da molécula *ansa_Fc_diOHH* com o peptídeo 3ERT, obtida por meio do aplicativo LigPLOT+._____23

ÍDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Gráfico de dispersão afinidade – IC50.	24
--	----

ÍDICE DE TABELAS

Tabela 1 – Resultados da afinidade calculada por *docking* em relação ao IC50._____.24

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	.10
MÉTODOS	.11
RESULTADOS	.12
CONCLUSÃO	.24
REFERÊNCIAS	.25

INTRODUÇÃO

Os metais são uma essencial parte da vida, hoje em dia se conhecem 24 elementos entre metais e não metais que fazem parte da bioquímica dos mamíferos (MARTÍNEZ 2019). Embora os metais e seus compostos salinos tenham sido empregados para uso medicinal desde as civilizações antigas (Egito, Mesopotâmia, China e Índia), vasos de cobre eram usados para esterilizar água com uma compreensão da capacidade de desinfecção do cobre; zinco era utilizado como um antisséptico para promover a cicatrização de feridas enquanto o ouro foi utilizado contra várias doenças crônicas (YOUSUF, et al. 2021).

Dentro da extensa variedade das substâncias contendo metais de transição, estão os compostos de coordenação. Desde as primeiras descrições dos complexos de coordenação por Werner (TOMA 2014), até o presente momento, essa classe de compostos tem produzido avanços em áreas como a catálise heterogênea, fotossíntese artificial, energia limpa, química verde, metalofármacos, e etc. O principal interesse no uso destes fármacos se deve ao elevado grau de seletividade, permitindo ações terapêuticas mais eficientes, com menor risco de efeitos colaterais e adversos.

Atualmente, os metalofármacos, com ênfase especial nos derivados do ferroceno, estão emergindo como protagonistas no campo da oncologia. O interesse crescente por esses compostos deve-se à sua capacidade de modular diversas vias bioquímicas envolvidas no crescimento e na progressão do câncer. Esta tendência aponta para um futuro promissor em termos de desenvolvimento de novos tratamentos, mas também traz consigo desafios, como a necessidade de entender melhor a toxicidade e a biodistribuição desses compostos

A proposta deste trabalho consiste em um estudo teórico, com a utilização de ferramentas de mecânica quântica e química computacional, com o objetivo de compreender o mecanismo de ação de compostos de coordenação de ferro com ação no tratamento de diferentes tipos de cânceres, já descritos na literatura como em *Ferrocifen type anti cancer drugs* (JAOUEN, et al. 2015). A partir da racionalização do mecanismo de ação destes fármacos, será possível propor modificações estruturais nessas moléculas, com o objetivo de otimizar a ação farmacológica dessa classe de substâncias.

Hoje em dia, tem-se várias opções de fármacos para o tratamento do câncer, como: Rituximab que é utilizado no tratamento de linfoma não Hodgkin e leucemia linfóide crônica (LLC), Tioguanine para leucemia linfóide aguda (LLA), Trastuzumab, utilizado no tratamento de câncer de mama com HER2 positivo em estágio inicial e metastático ou também o Paclitaxel

para o tratamento de câncer em ovário, câncer de mama em estágio inicial e metastático, sarcoma de Kaposi, nasofaringe e pulmão de não pequenas células.(SALLES, 2011)

Método em química teórica podem ser altamente custosos, quanto ao tempo de cálculo, portanto, neste estudo, serão desenvolvidos testes de análise conformacional dos candidatos a fármacos, por métodos computacionais de baixo custo, como métodos semi-empíricos, seguido da seleção das estruturas de mínimo de energia potencial, para o refinamento com cálculos sofisticados aplicando teoria do funcional de densidade, métodos perturbativos, dentre outros. Dados de estrutura como comprimentos de ligação, ângulos de ligação e propriedades eletrônicas, serão validadas a partir dos cálculos de estiramento em espectroscopia infravermelho, absorção UV-Vis e deslocamento químico no RMN de ^{13}C e ^1H .

Em posse das estruturas otimizadas, o trabalho será dedicado em estudar a interação destes protótipos a fármacos com os alvos biológicos de interesse, através de metodologias de quimiometria aplicada em QSAR 3D e 4D, além de estudos em dinâmica molecular e de *docking*. Com estes resultados será possível obter uma classe de protótipos à metalofármacos de ferro, com potencial aplicação no tratamento de câncer. Essa metodologia não é suficiente para validar a ação farmacológica destes novos complexos de ferro, no entanto, permitem uma abordagem mais precisa, encurtando caminhos dentro do complexo algoritmo que uma molécula deve percorrer, desde concepção da ideia, síntese, estudos pré-clínicos e clínicos, o que representa em última análise, redução no custo e no tempo de desenvolvimento, além de promover uma abordagem multidisciplinar da ciência.

MÉTODOS

Após a escolha dos protótipos, as moléculas foram submetidas a um estudo de análise conformacional, seguido da otimização de geometria. Para a etapa de análise conformacional optou-se por utilizar métodos de mecânica molecular, que trata os átomos, elétrons e ligações químicas, como entidades descritas pela física newtoniana. Esse método não gera estruturas com comprimentos de ligação e ângulos diedrais confiáveis, porém é capaz de produzir uma centena de isômeros conformacionais a um baixo custo computacional. Os confôrmeros de menor energia foram submetidos aos cálculos de otimização de geometria, recorrendo a métodos de mecânica quântica classificados como métodos DFT, ou teoria do funcional de densidade.

Cálculos DFT, utilizam como aproximação da equação de Schrödinger, a descrição da densidade eletrônica da estrutura, que por sua vez é função da energia, que será otimizada para gerar outras propriedades de interesse. Neste trabalho utilizou-se como funcional PB86 com conjunto de funções de base def2-SVP def2/J com a adição de funções de dispersão D3BJ para a descrição de interações de longo alcance. Todos esses cálculos foram executados com utilização do software Orca 5.0.4 (NEESE, F, et al. 2020) que possui licença acadêmica livre, em um computador com sistema operacional Linux Ubuntu. Para aprofundar nosso entendimento, utilizamos técnicas avançadas de química computacional e mecânica quântica. Estas metodologias permitem a análise detalhada das propriedades eletrônicas e estruturais dos derivados do ferroceno, fornecendo insights valiosos sobre sua atividade antitumoral. Especificamente, a aplicação dessas técnicas no contexto dos metalofármacos é crucial, pois oferece uma visão detalhada de como esses compostos interagem com alvos biológicos, diferenciando-se de outras abordagens farmacológicas.

Com as estruturas otimizadas, os protótipos foram submetidos aos cálculos de *docking*, utilizando o software AutodockVina (TROTT, O. and OLSON, A. J., 2015; EBERHARDT, J., et al. 2021), de uso acadêmico livre. Embora os métodos numéricos empregados em cálculos de *docking* sejam bastante inferiores aos cálculos de mecânica quântica, eles utilizam algoritmos que testam as melhores condições eletrostáticas de encaixe dos substratos no alvo biológico e simulam com bastante eficiência as condições de inibição de sítio ativo. O resultado dos estudos de *docking*, apresentam um conjunto de interações do protótipo a fármaco com o alvo biológico e a energia de afinidade dessa interação. A relação entre a afinidade obtida pelos cálculos de *docking* e os dados de IC₅₀ experimental da cultura de células MDA-MB-231, retirados da literatura, foi avaliada pelo coeficiente de correlação de Pearson.

RESULTADOS

Para a modelagem e otimização dos protótipos utilizados neste estudo, utilizamos como base estruturas retiradas da literatura (GÉRARD J., et al. 2015).

A Figura 1 a seguir apresenta as estruturas dos protótipos avaliados neste trabalho.

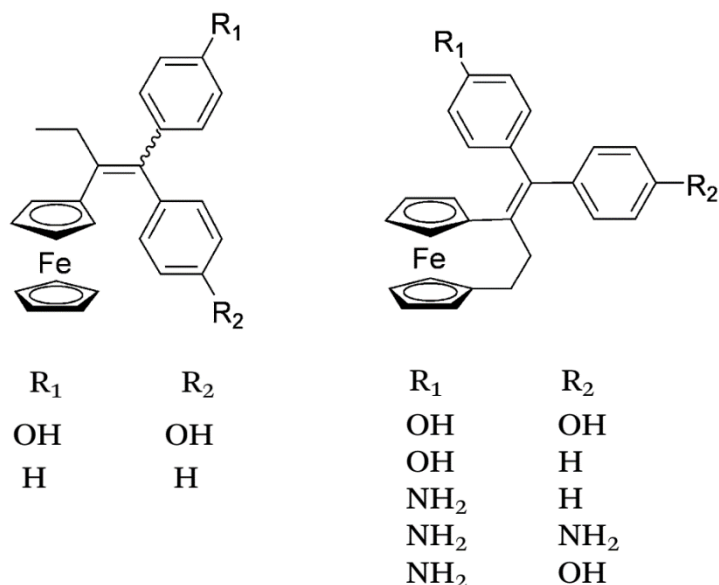


Figura 1 – Estrutura dos protótipos avaliados neste trabalho, a esquerda a geometria plana das moléculas da série acíclica e a direita, a geometria plana das moléculas da série ansa.

Como alvo biológico, foi utilizado o peptídeo receptor alfa do estrogênio humano, cujo código PDB é 3ERT, este foi retirado do banco de dados do Protein Data Bank. Essa proteína representa um importante alvo biológico no estudo de fármacos para o tratamento de câncer de mama, ela pertence à superfamília de receptores nucleares, sua ação é regular a diferenciação e manutenção celular de tecidos como o esquelético, neural, cardiovascular e reprodutivo. (SHIAU, A. K., et al. 1998)

A estrutura tridimensional da proteína 3ERT está representada a seguir na Figura 2.

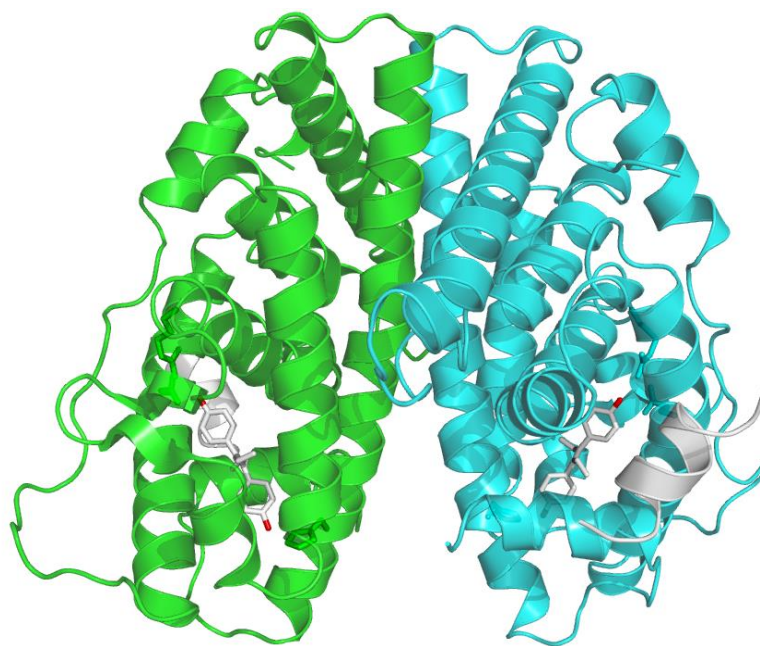


Figura 2 – Imagem da estrutura tridimensional do peptídeo 3ERT.

A partir dos resultados dos cálculos de *docking*, foi possível obter as seguintes imagens, com destaque para o acoplamento do fármaco no sítio ativo biológico escolhido, Figura 2 a Figura 23.

Complexão da molécula protótipo acy_Fc_diH2 + 3ERT

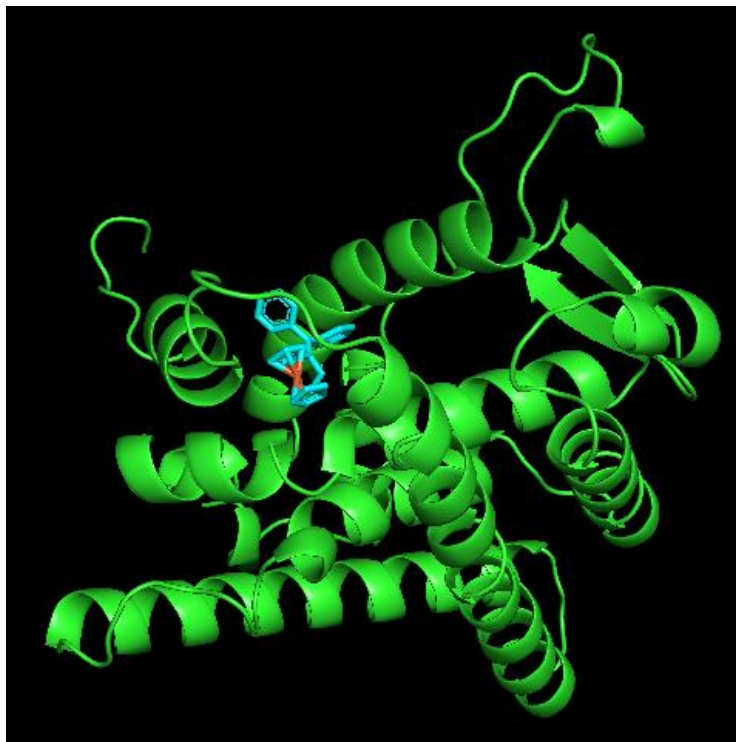


Figura 3 – Imagem do *docking* da molécula acy_Fc_diH2 com o peptídeo 3ERT, obtida por meio do aplicativo PyMOL. Fonte própria.

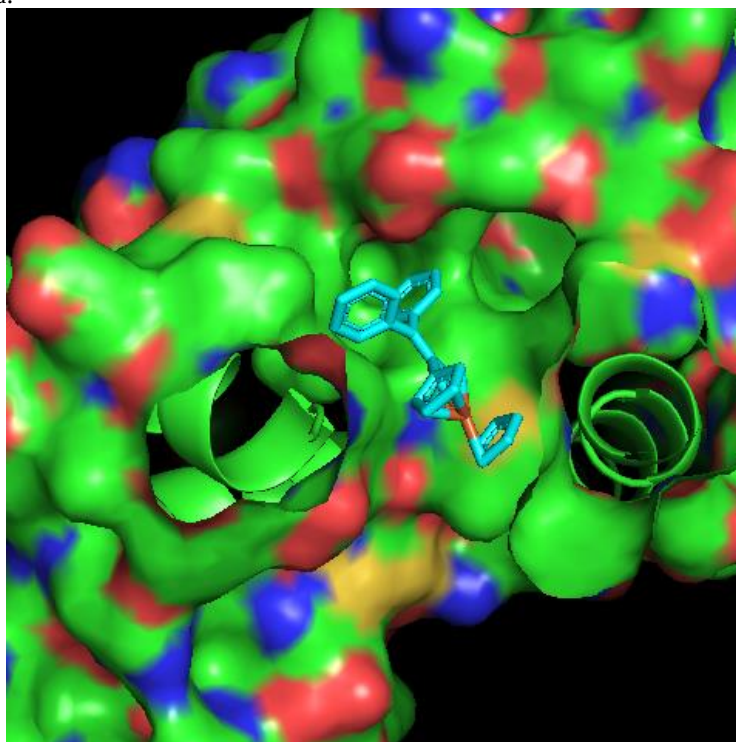


Figura 4 – Imagem do *docking* da molécula acy_Fc_diH2 com o peptídeo 3ERT, aproximação ao sítio de complexão utilizando visualização da superfície do 3ERT, obtida por meio do aplicativo PyMOL. Fonte própria.

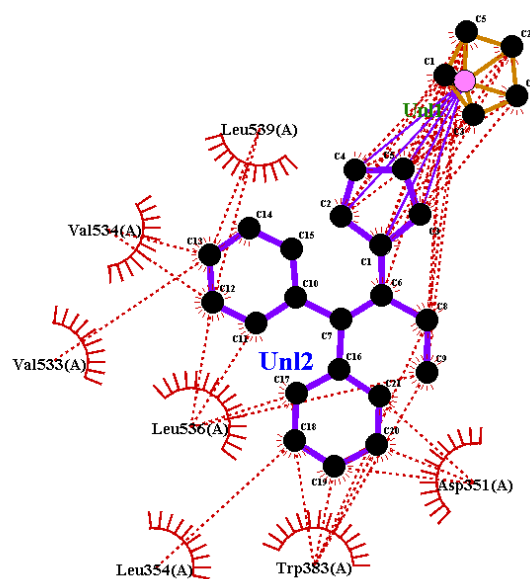


Figura 5 - Imagem do *docking* da molécula acy_Fc_diH2 com o peptídeo 3ERT, obtida por meio do aplicativo LigPLOT+. Fonte própria.

Complexão da molécula protótipo acy_Fc_diOH2 + 3ERT



Figura 6 – Imagem do *docking* da molécula acy_Fc_diOH2 com o peptídeo 3ERT, obtida por meio do aplicativo PyMOL. Fonte própria.

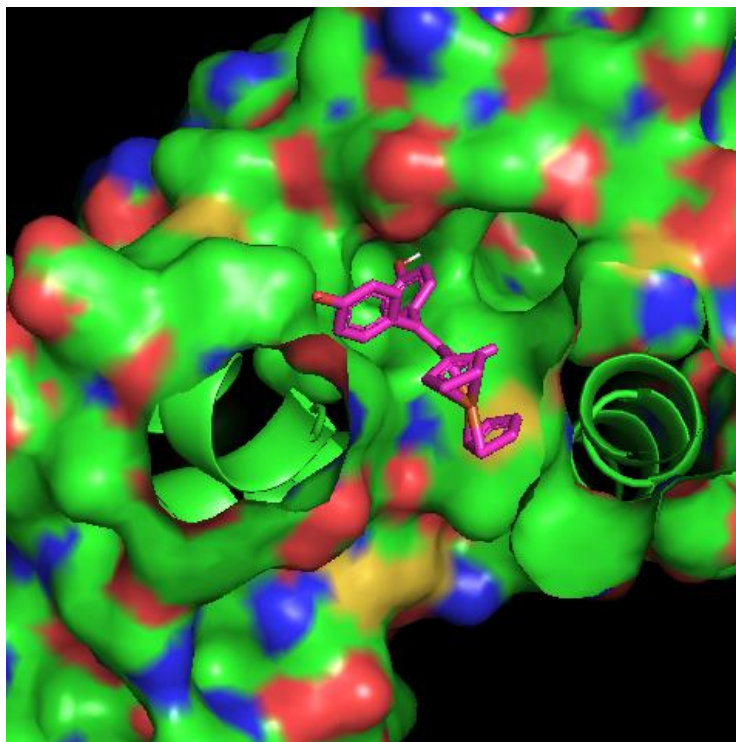


Figura 7 – Imagem do *docking* da molécula acy_Fc_diOH2 com o peptídeo 3ERT, aproximação ao sítio de complexão utilizando visualização da superfície do 3ERT, obtida por meio do aplicativo PyMOL. Fonte própria.

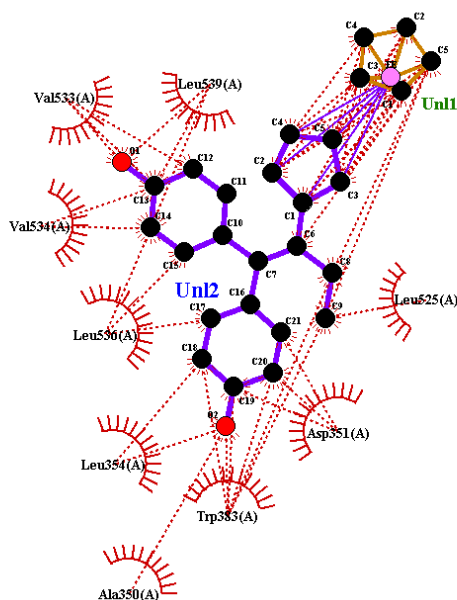


Figura 8 - Imagem do *docking* da molécula acy_Fc_diOH2 com o peptídeo 3ERT, obtida por meio do aplicativo LigPLOT+. Fonte própria.

Complexão da molécula protótipo ansa_Fc_diNH2H + 3ERT

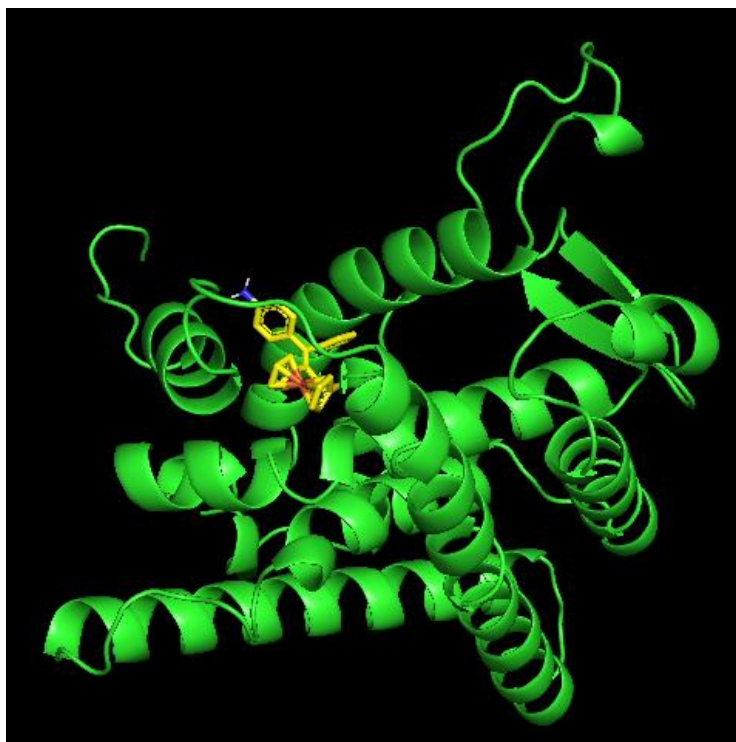


Figura 9 – Imagem do *docking* da molécula ansa_Fc_diNH2H com o peptídeo 3ERT, obtida por meio do aplicativo PyMOL. Fonte própria.

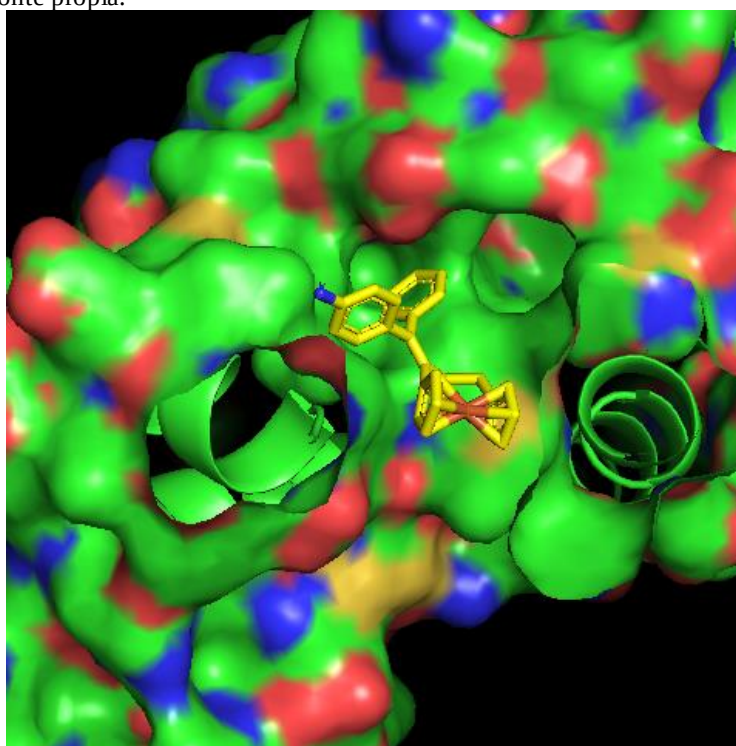


Figura 10 – Imagem do *docking* da molécula ansa_Fc_diNH2H com o peptídeo 3ERT, aproximação ao sítio de complexão utilizando visualização da superfície do 3ERT, obtida por meio do aplicativo PyMOL. Fonte própria.

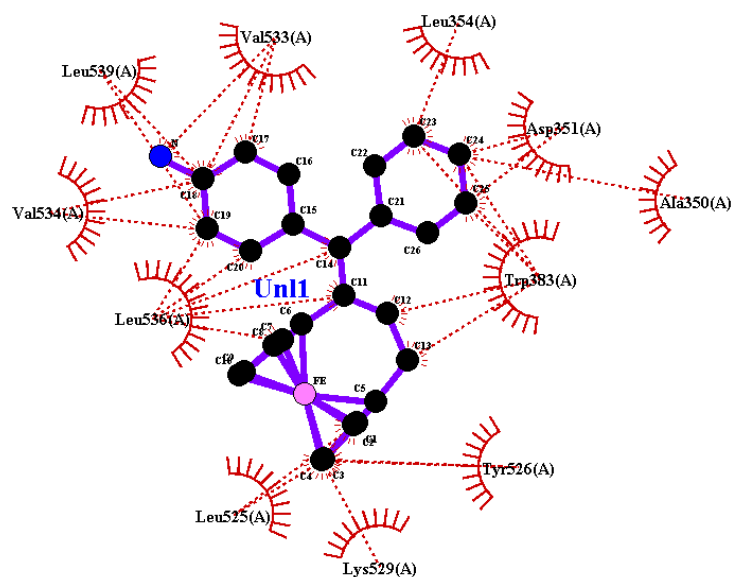


Figura 11 - Imagem do *docking* da molécula ansa_Fc_diNH2H com o peptídeo 3ERT, obtida por meio do aplicativo LigPLOT+. Fonte própria.

Complexão da molécula protótipo ansa_Fc_diNH2OH + 3ERT

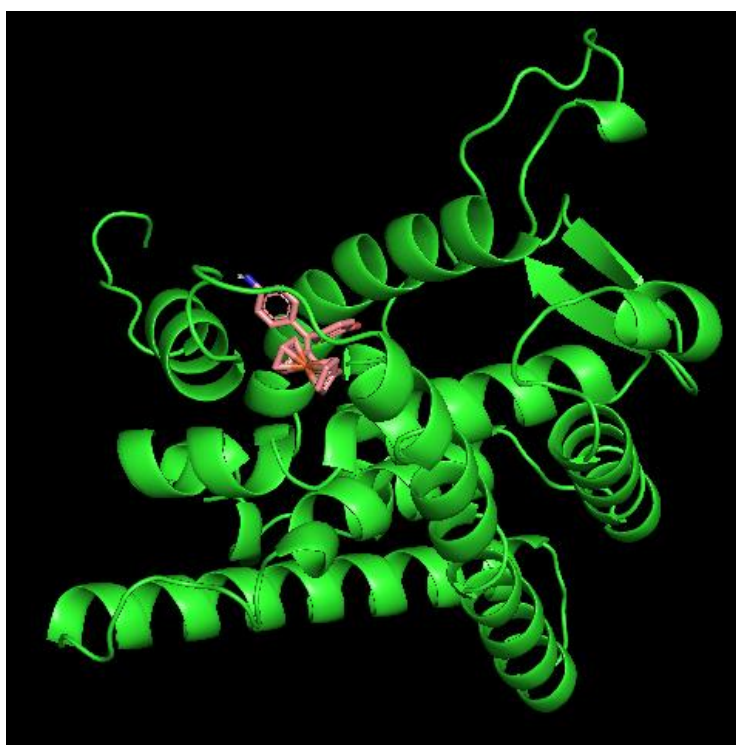


Figura 12 – Imagem do *docking* da molécula ansa_Fc_diNH2OH com o peptídeo 3ERT, obtida por meio do aplicativo PyMOL. Fonte própria.

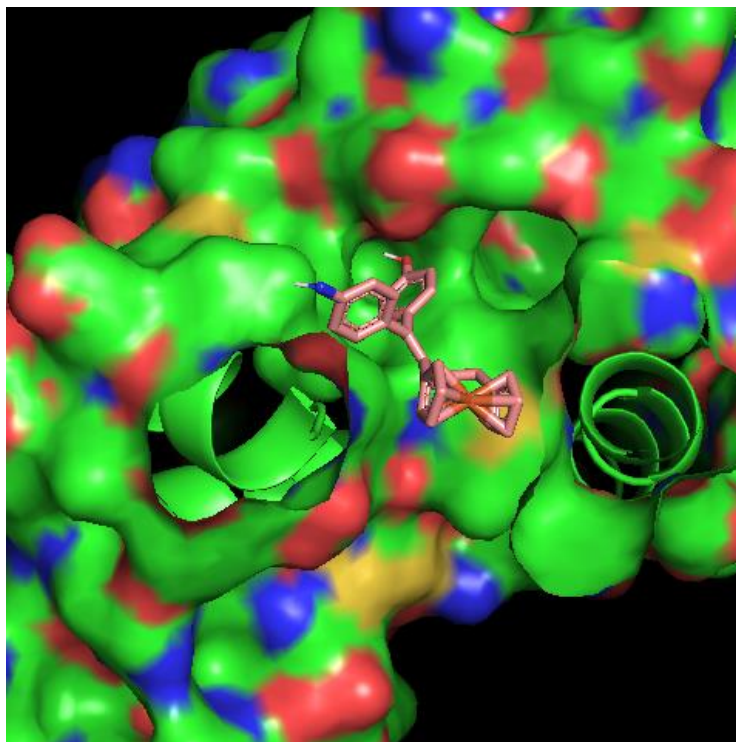


Figura 13 – Imagem do *docking* da molécula ansa_Fc_diNH₂OH com o peptídeo 3ERT, aproximação ao sítio de complexação utilizando visualização da superfície do 3ERT, obtida por meio do aplicativo PyMOL. Fonte própria.

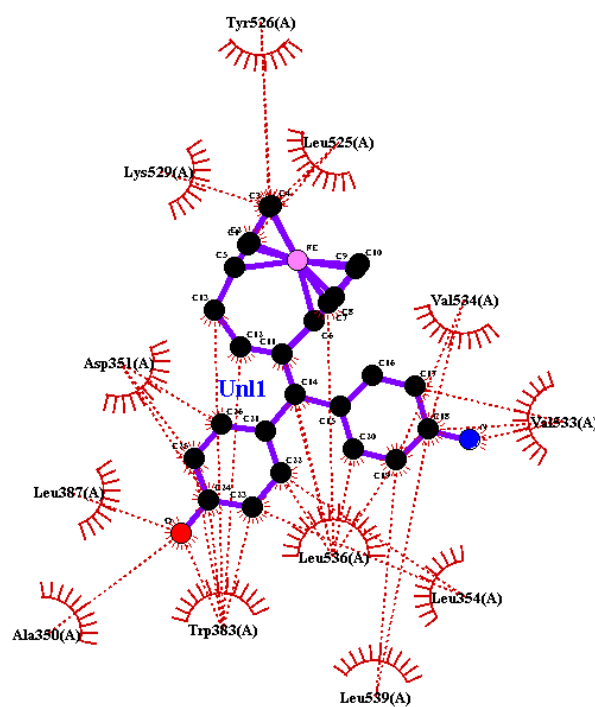


Figura 14 - Imagem do *docking* da molécula ansa_Fc_diNH₂OH com o peptídeo 3ERT, obtida por meio do aplicativo LigPLOT+. Fonte própria.

Complexão da molécula protótipo ansa_Fc_diNH22 + 3ERT

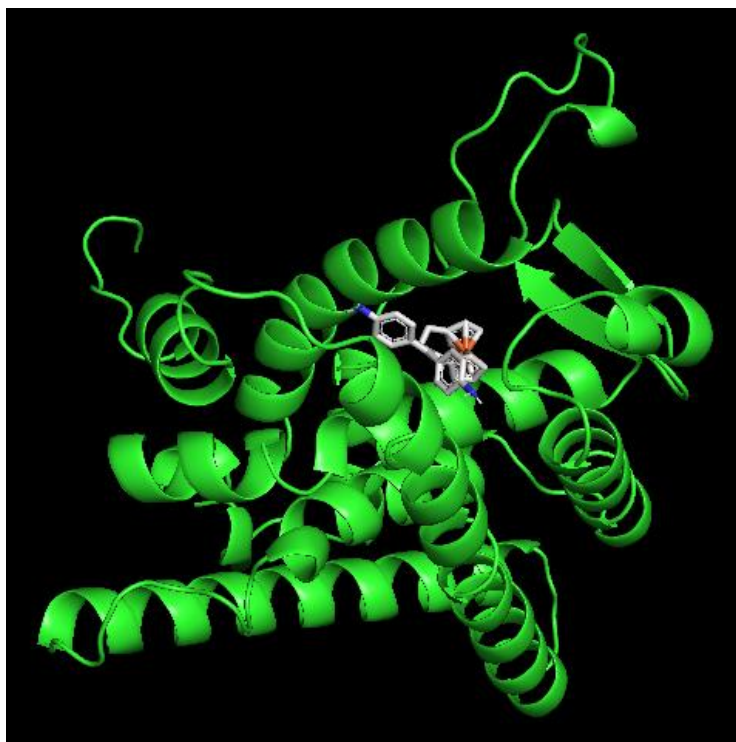


Figura 15 – Imagem do *docking* da molécula ansa_Fc_diNH22 com o peptídeo 3ERT, obtida por meio do aplicativo PyMOL. Fonte própria.

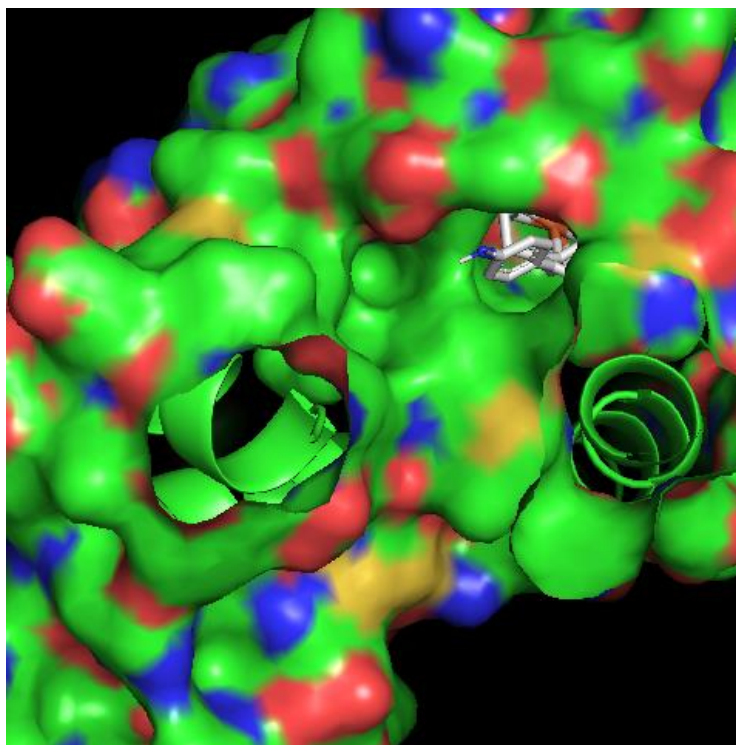


Figura 16 – Imagem do *docking* da molécula ansa_Fc_diNH22 com o peptídeo 3ERT, aproximação ao sítio de complexão utilizando visualização da superfície do 3ERT, obtida por meio do aplicativo PyMOL. Fonte própria.

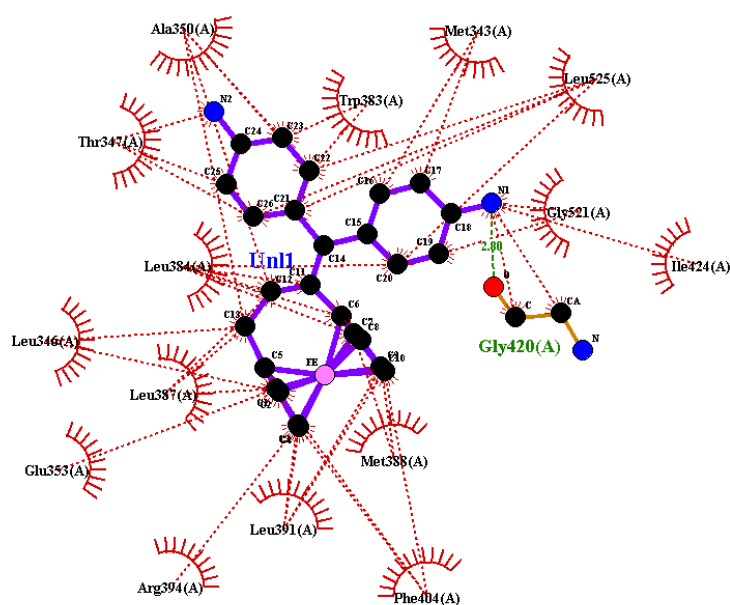


Figura 17 - Imagem do *docking* da molécula ansa_Fc_diNH22 com o peptídeo 3ERT, obtida por meio do aplicativo LigPLOT+. Fonte própria.

Complexão da molécula protótipo ansa_Fc_diOH2 + 3ERT



Figura 18 – Imagem do *docking* da molécula ansa_Fc_diOH2 com o peptídeo 3ERT, obtida por meio do aplicativo PyMOL. Fonte própria.

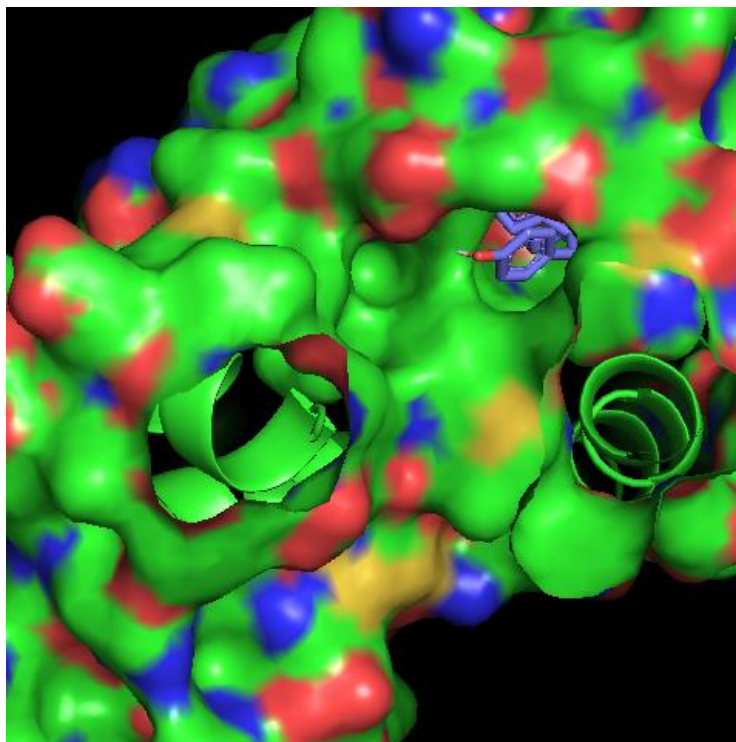


Figura 19 – Imagem do *docking* da molécula ansa_Fc_diOH2 com o peptídeo 3ERT, aproximação ao sítio de complexão utilizando visualização da superfície do 3ERT, obtida por meio do aplicativo PyMOL. Fonte própria.

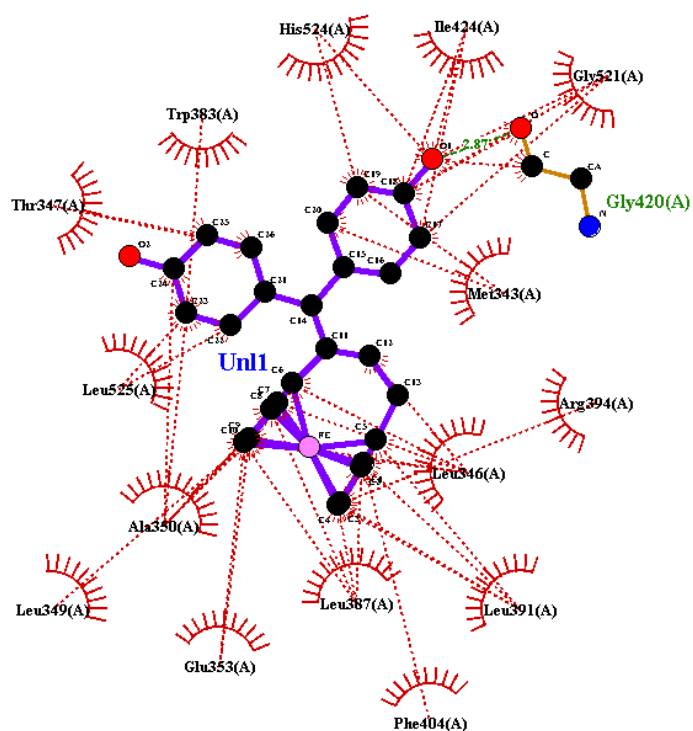


Figura 20 - Imagem do *docking* da molécula ansa_Fc_diOH2 com o peptídeo 3ERT, obtida por meio do aplicativo LigPLOT+. Fonte própria.

Complexão da molécula protótipo ansa_Fc_diOHH + 3ERT



Figura 21 – Imagem do *docking* da molécula ansa_Fc_diOHH com o peptídeo 3ERT, obtida por meio do aplicativo PyMOL. Fonte própria.

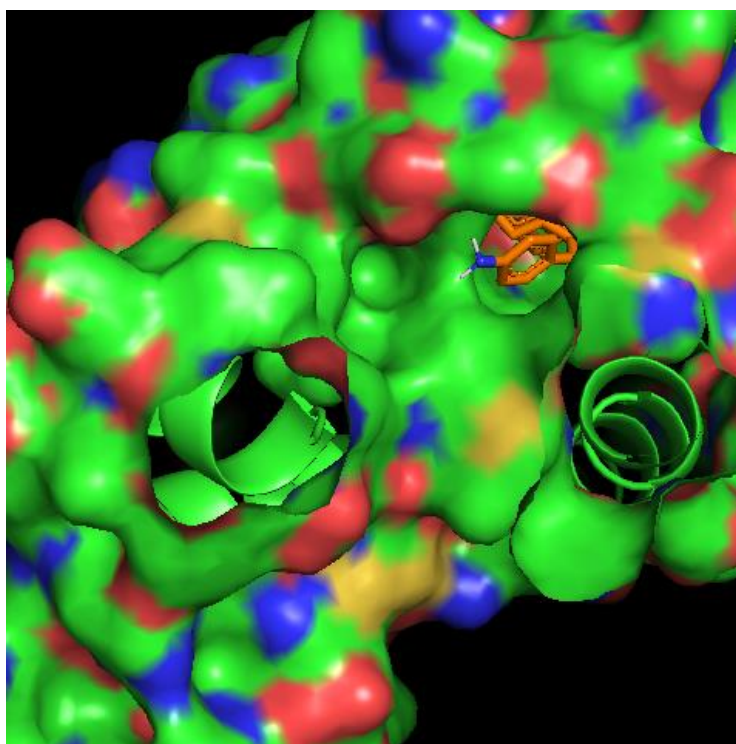


Figura 22 – Imagem do *docking* da molécula ansa_Fc_diOHH com o peptídeo 3ERT, aproximação ao sítio de complexão utilizando visualização da superfície do 3ERT, obtida por meio do aplicativo PyMOL. Fonte própria.

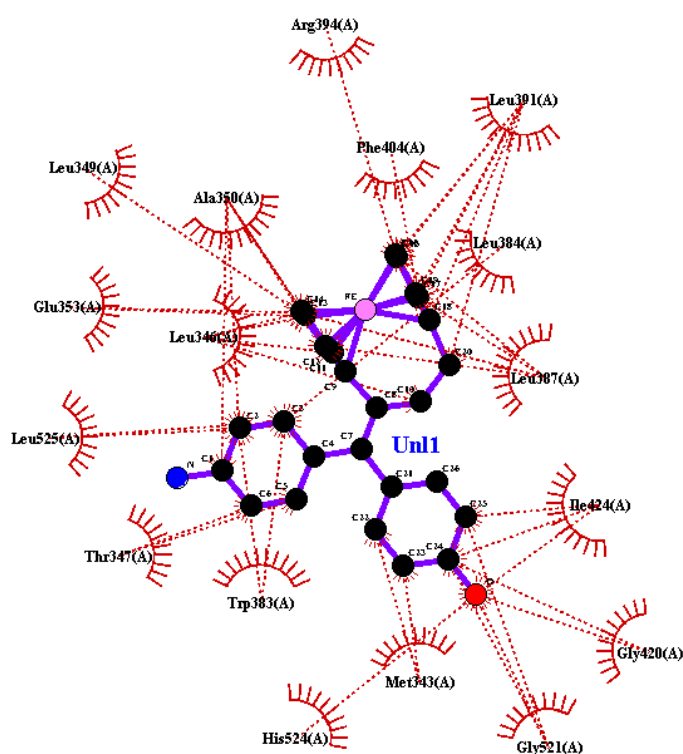


Figura 23 - Imagem do *docking* da molécula ansa_Fc_diOHH com o peptídeo 3ERT, obtida por meio do aplicativo LigPLOT+. Fonte própria.

A tabela a seguir apresenta os resultados da afinidade calculados por *docking* em relação aos dados experimentais de IC₅₀ frente a cultura de células MDA-MB-231.

R1 e R2	IC ₅₀ (μM) MDA-MB-231	<i>docking</i> (kcal mol ⁻¹)
NH ₂ e NH ₂	0,05	-10,8
NH ₂ e OH	0,061	-9,3
OH e OH	0,089	-10,9
NH ₂ e H	0,21	-9,4
OH e H	0,47	-10,9
Acíclico OH e OH	0,64	-8,5
Acíclico H e H	7,5	-8,2

Tabela 1 – Resultados da afinidade calculada por *docking* em relação ao IC₅₀. Fonte própria.

O coeficiente de correlação de Pearson estimado para a relação entre o IC₅₀ e a afinidade calculada por *docking* foi de 0,6034, indicando uma boa correlação entre estes dados. A figura

abaixo apresenta o gráfico de dispersão entre afinidade e IC₅₀, utilizados na análise de correlação.

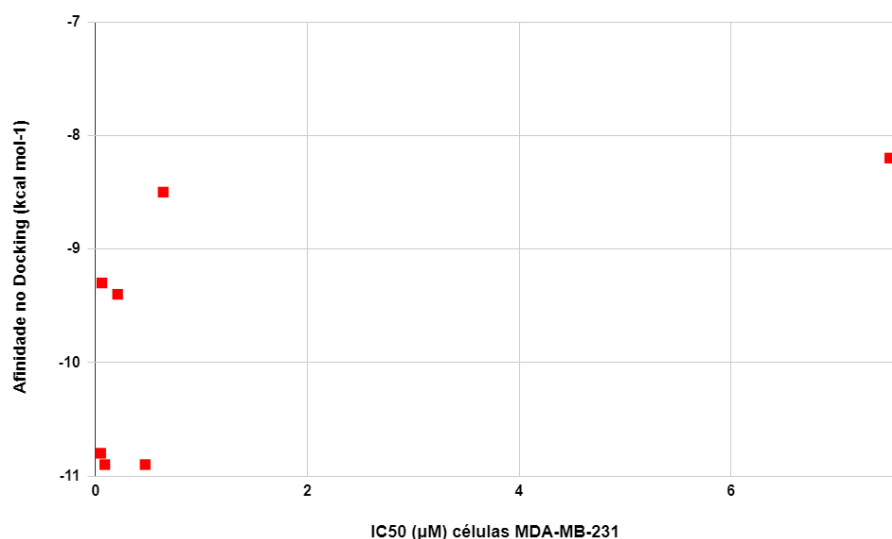


Gráfico 23 – Gráfico de dispersão afinidade – IC₅₀. Fonte própria.

A partir dos resultados obtidos, observa-se que os protótipos testados em nosso estudo, apresentaram interação com o alvo biológico, o que pode indicar ação farmacológica, é importante observar também que os protótipos ansa-Fc-diOH2 e ansa-Fc-diNH22, interagiram com o peptídeo Gly420, este sendo citado em outros estudos, como um dos alvos de fármacos utilizados para o tratamento de câncer de mama, indicando assim, uma possível ação farmacológica para o combate a este tipo de tumor.

Ao comparar nossos resultados com estudos anteriores, observamos que os derivados do ferroceno demonstraram um potencial único no tratamento do câncer. Esta comparação nos permite destacar as contribuições específicas do nosso trabalho e como ele se alinha e expande o conhecimento atual no campo dos metalofármacos.

CONCLUSÃO

Métodos teóricos em química computacional e mecânica quântica representam excelentes ferramentas na busca por novos fármacos, economizando gastos com infraestrutura, reagentes e tempo de pesquisa. Partindo deste princípio, neste trabalho, foi selecionado um conjunto de moléculas que apresentaram um potencial promissor na terapia contra o câncer de mama. Os estudos de *docking* indicaram que existe uma boa correlação entre os dados experimentais de IC₅₀ e afinidade entre as moléculas e o sítio ativo da proteína 3ERT. Esses estudos indicam que a metodologia empregada neste trabalho pode ser aplicada para propor novas estruturas baseadas em derivados de ferroceno como potencial no tratamento do câncer de mama. Os resultados deste estudo abrem caminhos para futuras investigações, sugerindo que os derivados do ferroceno possuem um potencial significativo na pesquisa e desenvolvimento de novos tratamentos contra o câncer. Pesquisas futuras poderão explorar mais a fundo suas aplicações clínicas, incluindo estudos *in vivo* e avaliações de eficácia e toxicidade, essenciais para o avanço dessa promissora classe de metalofármacos.

REFERÊNCIAS

EBERHARDT, J., SANTOS-MARTINS, D., TILLACK, A.F., FORLI, S. AutoDock Vina 1.2.0: New *Docking* Methods, Expanded Force Field, and Python Bindings. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 2021.

Equipe oncoguia. [OMS] Lista de medicamentos considerados essenciais é atualizada. Oncoguia, 2015. Disponível em: <<http://www.oncoguia.org.br/conteudo/oms-lista-de-medicamentos-considerados-essenciais-e-atualizada/7631/990>>. Acesso em: 11 de dezembro de 2022

GÉRARD J., ANNE V. and SIDEN T. Ferrocifen type anti cancer drugs. *Chem. Soc. Rev.*, 2015,44, 8802-8817

MARTÍNEZ, Sandra Cristel Quispe. Estudo de um metalofármaco de dirutênio (II, III) contendo o enantiômero (S)-ibuprofeno e sua interação com alvos biológicos. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

NEESE, F.; WENNMOHS, F.; BECKER, U. and RIPLINGER, C. The ORCA quantum chemistry program package, *J. Chem. Phys.* Vol. 152, p. 224708, 2020.

SALLES G, SEYMOUR JF, OFFNER F, LÓPEZ-GUILLERMO A, BELADA D, XERRI L, FEUGIER P, BOUABDALLAH R, CATALANO JV, BRICE P, CABALLERO D, HAIOUN C, PEDERSEN LM, DELMER A, SIMPSON D, LEPPA S, SOUBEYRAN P, HAGENBEEK A, CASASNOVAS O, INTRAGUMTORNCHAI T, FERMÉ C, DA SILVA MG, SEBBAN C, LISTER A, ESTELL JA, MILONE G, SONET A, MENDILA M, COIFFIER B, TILLY H. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet*. 2011 Jan 1;377(9759):42-51.

SHIAU AK, BARSTAD D, LORIA PM, CHENG L, KUSHNER PJ, AGARD DA, GREENE GL. The structural basis of estrogen receptor/coactivator recognition and the antagonism of this interaction by tamoxifen. *Cell*. 1998 Dec 23;95(7):927-37.

TOMA, H. E. Alfred Werner e Heinrich Rheinboldt: Genealogia e Legado Científico, *Química Nova*, v. 37, Nº 3, 574-581, 2014.

TROTT, O. and OLSON, A. J. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of *docking* with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of computational chemistry*, Vol. 31(2), p. 455-461, 2010.

YOUSUF, Imtiyaz et al. Advancement of metal compounds as therapeutic and diagnostic metallodrugs: Current frontiers and future perspectives. *Coordination Chemistry Reviews*, v. 445, p. 214104, 2021.