



TRIAGEM VIRTUAL PARA DESCOBERTA PRECOCE DE NOVOS FARMACOS UTILIZANDO DOCKING MOLECULAR

ALEXANDRE DE A.MACIEL¹; KELLEN H.G.FREITAS²; CLEYDSON B.R. DOS SANTOS³; VITOR H.DA.S.SANCHES⁴; NORBERTO S. COSTA⁵; ELCIMAR DE S. BARROS⁶; FRANCY M.N.CARDOSO⁷; SADY S. DA S. ALVES⁸; BRENDA E. G. DA COSTA⁹

- 1- alexandremaciell@yahoo.com.br
- 2- heloizy@ufpa.br
- 3- breno@unifap.br
- 4- the.chemical.vh@gmail.com
- 5- nscquimica@gmail.com
- 6- barrositb2008@hotmail.com
- 7- francymnc35@gmail.com
- 8- sady.alves@ifpa.edu.br
- 9- bgomescosta@gmail.com

Palavras-Chave: Triagem Virtual; Novos Fármacos; Docking Molecular.

Introdução

A Triagem virtual é uma ferramenta computacional poderosa para orientar na identificação de novos *hits* de grandes bibliotecas químicas. Essa técnica é largamente utilizada em programas de descoberta de fármacos tanto em empresas farmacêuticas como na academia. Existem duas grandes categorias de técnicas de triagem: triagem virtual baseada no ligante (LBVS) e triagem virtual baseada em estrutura (TBVS). A abordagem TBVS utiliza o conhecimento da estrutura 3D de alvos biológicos no processo de seleção de ligantes com afinidade aceitável e complementariedade com o sítio de ligação. Portanto, TBVS pode ser realizado através de cálculos de docking e predição de afinidade de ligação, assim como por estrutura baseada em farmacóforos (Irwin,2016), ver **FIGURA 1**. Foram pesquisados e analisados nos últimos anos a qualidade do encaixe molecular por critérios objetivos. A vantagem mais significativa do encaixe molecular é sua capacidade de identificar efetivamente e eficientemente novos quimiotipos de uma grande biblioteca química contra um alvo de interesse. Normalmente, novos quimiotipos não relacionados a ligantes previamente conhecidos para um determinado alvo podem conferir novas consequências biológicas (Meng., 2011). Os acertos altamente classificados são cuidadosamente inspecionados, avaliados e submetidos à avaliação experimental. Geralmente, o sucesso de uma triagem virtual pode ser julgado pela taxa positiva verdadeira de compostos testados experimentalmente (Pagadala,2017). A diferenciação significativa de quimiotipos pode fornecer propriedades únicas para responder a perguntas adicionais que os ligantes conhecidos não poderiam abordar em estudos biológicos. Cerca de 70% das campanhas TBVS estavam mirando enzimas, incluindo cinases, proteases, fosfatases e outras enzimas, seguidos por receptores de membrana, receptores nucleares e fatores de transcrição. A distribuição da classificação do tipo de proteína estava intimamente relacionada à disponibilidade de dados onde as estruturas enzimáticas eram relativamente mais fáceis de serem determinadas experimentalmente sendo as estruturas do receptor de membrana mais desafiadoras de resolver. As estruturas cristalinas forneceram uma

base mais sólida para TBVS do que estruturas modeladas. No entanto, isso pode não ser mais o caso nas próximas décadas. Com a facilitação da predição da estrutura de proteínas modeladas serão, sem dúvida, empregadas no TBVS antes que as estruturas alvo sejam resolvidas experimentalmente. Espera-se que o encaixe molecular desempenhe um papel mais crítico na descoberta de leads devido maiores informações de estrutura disponíveis do lado experimental e computacional.

A TBVS, também é conhecida como docking molecular, tem sido cada vez mais aplicada para descobrir novos ligantes para um alvo de interesse no estágio inicial dos esforços de descoberta de medicamentos (Shen, 2020). Em particular, a abordagem de acoplamento molecular é projetada para identificar pequenas moléculas complementares ao bolso de ligação de ligante do alvo com uma estrutura 3D conhecida de uma grande biblioteca química. As questões críticas do acoplamento molecular incluem a geração de poses de ligação de ligantes adequadas e a pontuação e classificação de compostos com base nas afinidades de ligação estimadas. Os acertos altamente classificados são então cuidadosamente inspecionados, avaliados e submetidos a avaliação experimental (Bartuzi, 2017). Geralmente, o sucesso de uma campanha prática de triagem virtual pode ser julgado pela taxa de verdadeiros positivos de compostos testados experimentalmente, a novidade estrutural dos compostos ativos identificados, a afinidade de ligação e as propriedades de semelhança com drogas. Artigos de revisão recentes destacaram os desenvolvimentos na metodologia de acoplamento e áreas relativamente estreitas de aplicações de acoplamento (Pinzi, 2019). Nesta revisão, não tentamos fornecer um resumo exaustivo de todos os estudos relevantes sobre o acoplamento de moléculas. A vantagem mais significativa do acoplamento molecular é sua capacidade de identificar de forma eficaz e eficiente novos quimiotipos de uma grande biblioteca química contra um alvo de interesse. Normalmente, novos quimiotipos não relacionados a ligantes previamente conhecidos para um determinado alvo podem conferir novas consequências biológicas. Além disso, a diferenciação significativa de quimiotipos pode fornecer propriedades únicas para responder a perguntas adicionais que os ligantes conhecidos não poderiam abordar em estudos biológicos. Para entender melhor essa vantagem da triagem de acoplamento, analisamos especificamente o desempenho do acoplamento em relação a novos alvos e a novidade estrutural dos acertos de encaixe. Prevemos que este trabalho oferecerá orientações valiosas para entender, avaliar e aplicar a triagem de docking molecular em futuras aplicações práticas.

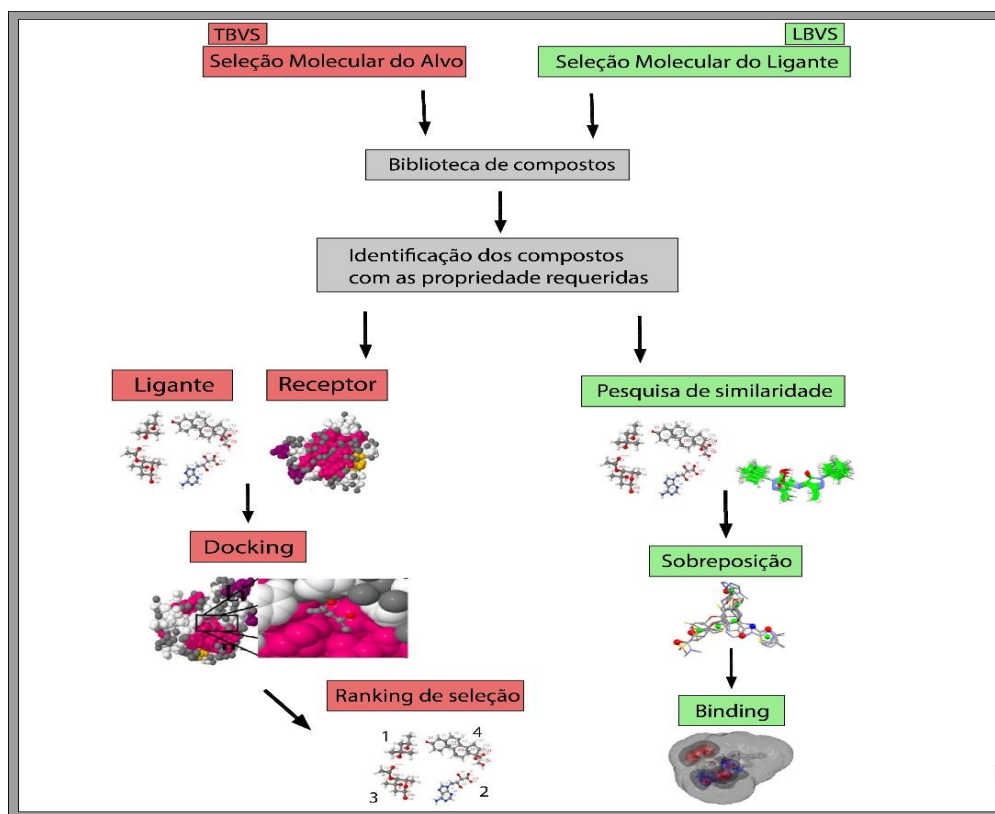


FIGURA 1: Abordagens TBVS e LBVS. Autoria Bioinfo.

Material e Métodos

O presente trabalho foi realizado no Laboratório de Modelagem e Química Computacional (LMQC) da Universidade federal do Amapá utilizando o programa DocTor para realizar o docking molecular para prever a melhor posição e orientação de um ligante em relação a outra molécula, formando um complexo estável. Os passos principais para realizar o docking molecular são: 1) Obter as estruturas do receptor e do ligante. 2) Preparar as estruturas. 3) Realizar o docking. 4) Avaliar os resultados.

Para realizar o docking molecular, é necessário ter as estruturas tridimensionais do receptor e do ligante em formato .pdb. Essas estruturas podem ser obtidas em bancos de dados como o PDB ou o PubChem, ou a partir de modelagem. O AutoDock Vina é considerado um dos melhores softwares para docking molecular, de acordo com a avaliação CAPRI (Critical Assessment of PRedicted Interactions), mas é um programa pago.

O exemplo prático que teremos neste trabalho será o estudo do câncer que é uma doença complexa e é caracterizado por um crescimento desordenado e descontrolado de células anormais sofrendo um processo de proliferação no organismo, ver **FIGURA 2**. O câncer já se tornou um enorme problema de saúde pública no mundo, o que ocasiona uma imensa carga emocional e financeira em indivíduos, famílias e sistemas de saúde. Entre os diversos tipos de cânceres que acometem a humanidade, em particular os homens, destaque-se o câncer de próstata (CaP). Este tipo de neoplasia é o segundo mais comum em homens no Brasil, ver **FIGURA 3**. Uma das formas de tratamento do CaP é o uso de bloqueadores de receptores de andrógenos terapia hormonal, que tem por objetivo reduzir os níveis dos hormônios masculinos (testosterona), e assim, diminuir o desenvolvimento do tumor, pois são esses hormônios que alimentam as células do CaP. Porém, a resistência aos medicamentos disponíveis no mercado pelas células tumorais é um fato recorrente, o que interfere diretamente na ação do fármaco. Daí a necessidade de se buscar constantemente novos compostos candidatos a fármacos que

sejam eficazes e superem os problemas apresentados pelas opções de tratamento atualmente disponíveis.

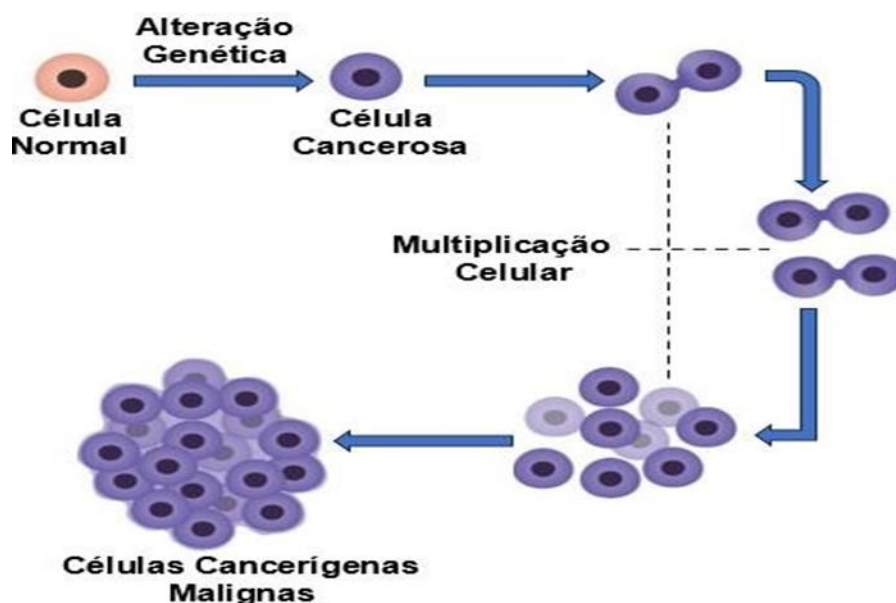


FIGURA 2: Autoria própria.

Homens			Mulheres		
Localização Primária	Casos	%	Localização Primária	Casos	%
Próstata	71.730	30,0	Mama feminina	73.610	30,1
Cólon e reto	21.970	9,2	Cólon e reto	23.660	9,7
Traqueia, brônquio e pulmão	18.020	7,5	Colo do útero	17.010	7,0
Estômago	13.340	5,6	Traqueia, brônquio e pulmão	14.540	6,0
Cavidade oral	10.900	4,6	Glândula tireoide	14.160	5,8
Esôfago	8.200	3,4	Estômago	8.140	3,3
Bexiga	7.870	3,3	Corpo do útero	7.840	3,2
Laringe	6.570	2,7	Ovário	7.310	3,0
Linfoma de Hodgkin	6.420	2,7	Pâncreas	5.690	2,3
Fígado	6.390	2,7	Linfoma não Hodgkin	5.620	2,3

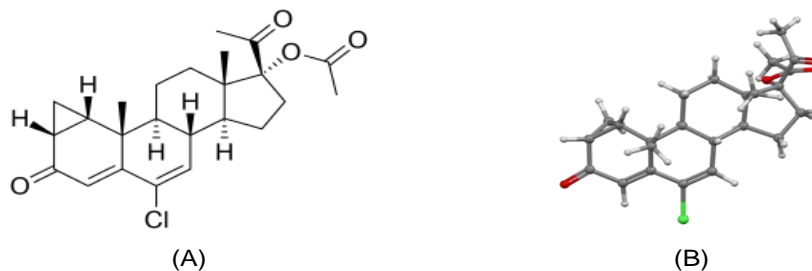
FIGURA 3: Dados do Ministério da Saúde, Instituto do Câncer (INCA).

Resultados e Discussão

No presente trabalho, a molécula do CPA foi utilizada no programa ROCS como modelo de comparação com cada uma das moléculas do banco de dados, a similaridade das moléculas foi executada através da forma “Top2000/base”, o que gerou 4.000 estruturas. Este software gerou os arquivos de entrada para o programa EON (BORGES et al., 2018; SILVA et al., 2019).

Para o estudo de docking molecular, foi utilizada a estrutura da proteína referente a estrutura cristalina do domínio de ligação ao ligante mutante do receptor de andrógeno humano T877A com acetato de ciproterona complexado (CPA), obtida no banco de dados *Protein Data Bank* (<https://www.rcsb.org/>) com o código PDB: 2OZ7 e resolução 1.8 Å para organismo *Homo sapiens* que será o ligante de referência (BOHL et al., 2007). O software Discovery Studio (PETTERSEN et al., 2004) foi utilizado para remover as moléculas de água e demais resíduos que possam interferir na interação ligante-macromolécula.

Fórmula Estrutural 2D (A) e 3D (B) do Acetato de Ciproterona (CPA).

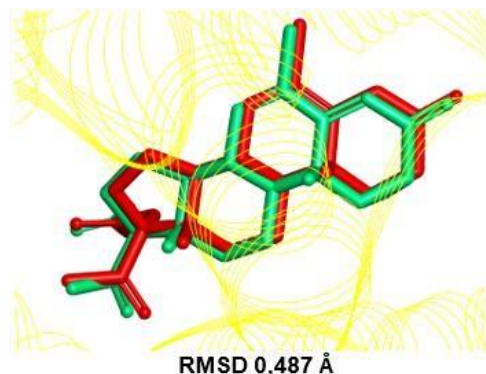


As simulações de docking molecular foram realizadas através do servidor DockThor (<https://www.dockthor.lncc.br/v2/>) (GUEDES *et al.*, 2021), foi adicionado os hidrogênios nos ligantes. As coordenadas usadas para 2OZ7 serão $x = 26.9229$, $y = 1.3605$ e $z = 2.9661$; elas estão baseadas em estudos relatados na literatura (BOHL *et al.*, 2007; SILVA *et al.*, 2018), de acordo com a interação entre AR e seu ligante padrão CPA. O programa realiza o docking convencional, utilizando um algoritmo genético como função de busca e o campo de força MMFF94 como função de avaliação, com uma abordagem de docking em Grid. O tamanho da caixa (Grid size) foi padronizado em 20x20x20 cm e discretização 0,25. A precisão do algoritmo foi determinada pelos seguintes valores: Número de avaliações ($n = 1.000.000$), tamanho da população ($n = 750$), número de corridas ($n = 24$) objetivando analisar as conformações, as interações das moléculas com resíduos de aminoácidos da proteína e a energia de ligação.

Para o estudo de docking com relação ao CaP foi necessário à validação do protocolo de DM utilizado nesse trabalho através do redocking, para ver se o software é capaz de prever corretamente a posição do ligante no sítio ativo da proteína. Esse processo consiste em comparar a posição de um ligante cristalizado com a posição de um ligante ancorado ao sítio ativo da mesma proteína. Ele foi realizado para comparação, através da sobreposição estrutural entre a estrutura original, que contém a proteína (Receptor de Andrógeno) e o inibidor 2oZ7, com o resultado obtido na simulação de redocking através do servidor DockThor, ver FIGURA 4. Os parâmetros padrão do algoritmo foram definidos da seguinte forma: (1) 24 corridas de encaixe, (2) 1.000.000 avaliações por corrida de encaixe e (3) população de 1.000 indivíduos. A qualidade da pontuação de docking proteína- ligando foi avaliada com base no Root Mean Square Deviation (RMSD) entre a melhor pontuação da pose de docking e o modo de ligação experimental do ligando de cristal (SANTOS *et al.*, 2020; GUEDES *et al.*, 2021). O valor de RMSD entre as poses, que são as conformações adquiridas pela molécula, de menor energia pode ser utilizado como método de validação ao comparar com a pose modelo de cristalografia já existente (RAMOS *et al.*, 2022). Os resultados obtidos da validação do docking molecular foram considerados satisfatórios, em que as posições relativas do ligante cristalográfico e do ligante ancorado foram semelhantes (FIGURA 4). O RMSD obtido no processo de redocking da melhor posição foi de 0,487 Å, validando o protocolo (RAMÍREZ; CABALLERO, 2018).

FIGURA 4: Simulação de redocking através do servidor DockThor.

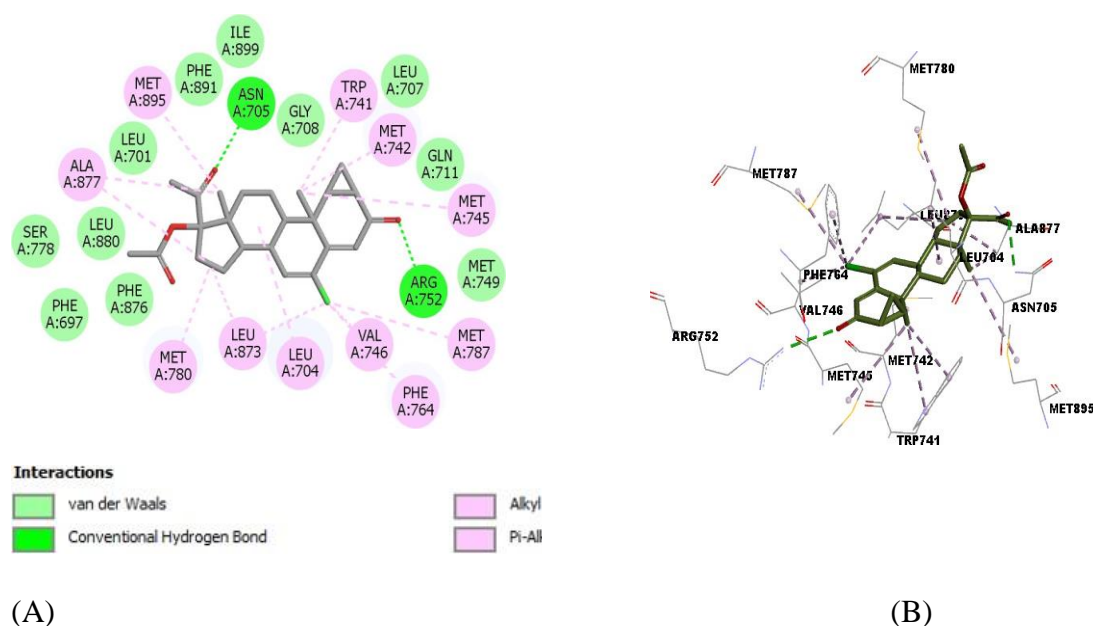
Validação do protocolo do docking molecular: comparação entre o ligante cristalográfico (verde) e a melhor conformação resultante da simulação computacional (vermelho).



Conclusões

Através deste trabalho percebemos com base em nossas pesquisas que a maioria dos estudos de triagem de docking se concentrou em alvos precedentes, com poucos casos visando novos alvos, incluindo alvos antimicrobianos e de proteínas humanas. Em relação ao estudo de docking da molécula pivô, ela apresentou uma afinidade de ligação de $-10.827 \text{ kcal.mol}^{-1}$ com o receptor de andrógeno interagindo com dois resíduos de aminoácidos - **ASN705**, **ARG752** - através das ligações de hidrogênio. As ligações de hidrogênio são de grande importância para a estabilidade do ligante na proteína tendo papel importante na sua afinidade de ligação (LU *et al.*, 2005; MUHAMMAD *et al.*, 2021). Também ocorrem interações do tipo aquil, π -alquil e van der Waals que interagem de forma hidrofóbica, ver FIGURA 5.

FIGURA 5: Interação da molécula pivô com o AR, interações (A) 2D e (B) 3D.



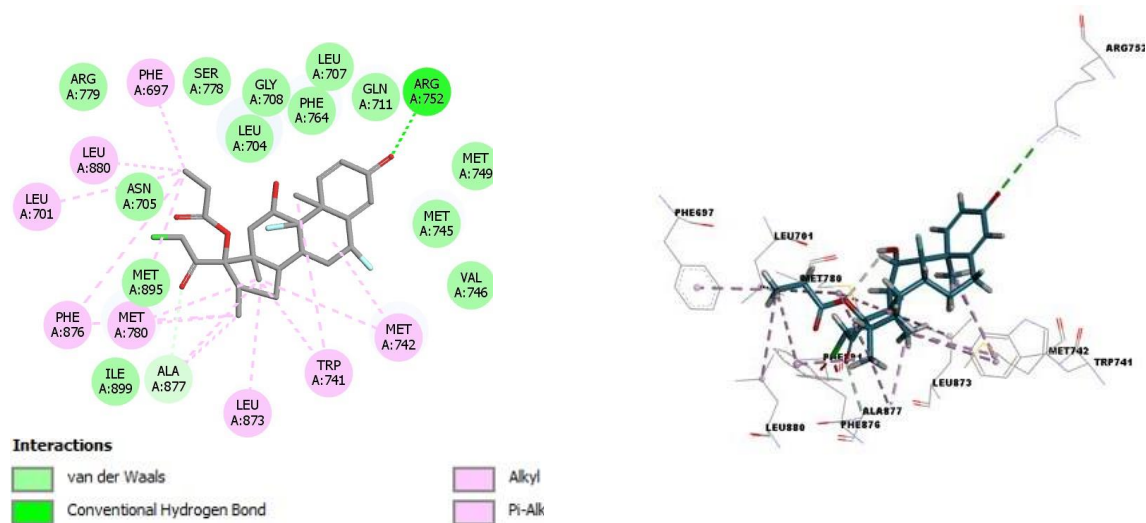
Fonte: O autor (2023)

Com relação a cada uma das moléculas do banco de dados, a similaridade das moléculas que foi executada através da forma “Top2000/base”, o que gerou 4.000 estruturas. A efeito de demonstração pegamos somente uma das principais moléculas e fizemos o estudo de docking

molecular aqui representadas. No entanto, apesar da ausência de avaliações experimentais abrangentes, a maioria dos acertos identificados mostrou novidades estruturais promissoras.

O melhor valor de afinidade de ligação ocorreu para a molécula abaixo obtendo valores de $-10.850 \text{ kcal.mol}^{-1}$, superior a molécula pivô, porém para esse ligante ocorreu apenas uma ligação de hidrogênio do oxigênio da carbonila com o resíduo ARG752 (FIGURA 6). As demais interações são hidrofóbicas do tipo aquil, π -alquil e van der Waals. Essas interações representam uma similaridade de 87,5% com a molécula pivô, demonstrando um resultado bastante satisfatório.

FIGURA 6 – Representação de interações em (A) 2D e (B) 3D obtido por meio de docking molecular.



(A)

(B)

Fonte: O autor (2023)

Agradecimentos

Agradeço a Deus pelo dom da vida e pela oportunidade de poder obter conhecimento, aos meus colegas deste trabalho, a Universidade Federal do Amapá e ao Laboratório de Modelagem e Química Computacional.

Referências

SHOICHET, B.K. Virtual Screening of Chemical Libraries. *Nature* 2004, 432, 862–865. [CrossRef] [PubMed]

IRWIN, J.J.; SHOICHET, B.K. Docking Screens for Novel Ligands Conferring New Biology. *J. Med. Chem.* 2016, 59, 4103–4120. [CrossRef] [PubMed]

MENG, X.-Y.; ZHANG, H.-X.; MEZEI, M.; Cui, M. Molecular Docking: A Powerful Approach for Structure-Based Drug Discovery. *Curr. Comput. Aided Drug Des.* 2011, 7, 146–157. [CrossRef] [PubMed]

de Ruyck, J.; Brysbaert, G.; Blossey, R.; Lensink, M.F. Molecular Docking as a Popular Tool in Drug Design, an in Silico Travel. *Adv. Appl. Bioinform. Chem.* 2016, 9, 1–11. [CrossRef]

PAGADALA, N.S.; SYED, K.; TUSZYNSKI, J. Software for Molecular Docking: A Review. *Biophys. Rev.* 2017, 9, 91–102. [CrossRef]

SHEN, C.; DING, J.; WANG, Z.; CAO, D.; DING, X.; HOU, T. From Machine Learning to Deep Learning: Advances in Scoring Functions for Protein–Ligand Docking. *WIREs Comput. Mol. Sci.* 2020, 10, e1429. [CrossRef]

LI, J.; FU, A.; ZHANG, L. An Overview of Scoring Functions Used for Protein–Ligand Interactions in Molecular Docking. *Interdiscip. Sci. Comput. Life Sci.* 2019, 11, 320–328. [CrossRef]

VARELA-RIAL, A.; MAJEWSKI, M.; DE FABRITIIS, G. Structure Based Virtual Screening: Fast and Slow. *WIREs Comput. Mol. Sci.* 2022, 12, e1544. [CrossRef]

RIPPHAUSEN, P.; NISIUS, B.; PELTASON, L.; BAJORATH, J. QUO VADIS, Virtual Screening? A Comprehensive Survey of Prospective Applications. *J. Med. Chem.* 2010, 53, 8461–8467. [CrossRef]

BARTUZI, D.; KACZOR, A.A.; TARGOWSKA-DUDA, K.M.; MATOSIUK, D. Recent Advances and Applications of Molecular Docking to G Protein-Coupled Receptors. *Molecules* 2017, 22, 340. [CrossRef]

MACIP, G.; GARCIA-SEGURA, P.; MESTRES-TRUYOL, J.; SALDIVAR-ESPINOZA, B.; OJEDA-MONTES, M.J.; GIMENO, A.;

CERETO-MASSAGUÉ, A.; GARCIA-VALLVÉ, S.; PUJADAS, G. HASTE MAKES WASTE: A Critical Review of Docking-Based Virtual Screening in Drug Repurposing for SARS-CoV-2 Main Protease (M-pro) Inhibition. *Med. Res. Rev.* 2022, 42, 744–769. [CrossRef] [PubMed]

PINZI, L.; RASTELLI, G. Molecular Docking: Shifting Paradigms in Drug Discovery. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 4331. [CrossRef] [PubMed]

ANDERSON, J. The role of antiandrogen monotherapy in the treatment of prostate cancer. **BJU International**, v.91, p.455-461, 2003.

ALENCAR, W. L. M. et al. Interactions of Co, Cu, and non-metal phthalocyanines with external structures of SARS-CoV-2 using docking and molecular dynamics. **Scientific Reports**, v.12, p.1-20, 2022.

ALI, J. et al. Revisiting the general solubility equation: In silico prediction of aqueous solubility incorporating the effect of topographical polar surface area. **Journal of Chemical Information and Modeling**, v. 52, n. 2, p. 420–428, 2012.

ALVES, M. F. V. et al. Analysis of pharmacological and toxicological activity of monoterpene borneol with dental purpose: A Study in silico. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical research - BJSCR**, v.27, n.3, p.12-17, 2019.

AMARAL, R. G. et al. Natural Products as Treatment against Cancer: A Historical and Current Vision. *Clin Oncology*, v.4, 2014.

ANASTASSAKIS, Konstantinos. Cyproterone Acetate (CPA). **In: Androgenetic Alopecia**

From A to Z. Springer, Cham, 2022, p.115-120.

ANGUS, L. M. et al. A Systematic review of anti-androgens and feminisation in transgender women. **Clinical Endocrinology**, v.94, n.5 p.743-752, 2020.

AZEEM, W. et al. An androgen response element driven reporter assay for the detection of androgen receptor activity in prostate cells. **PLoS ONE**, v.12, n.6, p.1- 20, 2017.

BAHMAD, H. F. et al. Overcoming Drug Resistance in Advanced Prostate Cancer by Drug Repurposing. **Medical Sciences**, v.10, n.15, p.1-36, 2022.

BANERJEE, P. et al. ProTox-II: A webserver for the prediction of toxicity of chemicals. **Nucleic Acids Research**, v.46, n.1, p.257–263, 2018.

BARRADELL, L. B, FAULDS, D. Cyproterone. **Drugs & Aging**, v.5, p.59–80, 1994.

BARRY, M. J. SIMMONS, L. H. Prevention of Prostate Cancer Morbidity and Mortality. **Medical Clinics**, v.101, n.4, p.787-806, 2017.

BASAK, D. et al. Preclinical and Clinical Research Models of Prostate Cancer: A Brief Overview. **Life**, v.12, p.2-18, 2022.

BASTOS, R. S. et al. Design and Identification of Inhibitors for the Spike-ACE2 Target of SARS-CoV-2. **International Journal of Molecular Sciences**, v.24, p.1-35, 2023.

BERGLUND, R.K. Radical prostatectomy as primary treatment modality for locally advanced prostate cancer: a prospective analysis. **Urology**, New York, v.67, n.6, p.1253–1256, 2006.

BOHL, C. E. et al. Crystal structure of the T877A human androgen receptor ligand- binding domain complexed to cyproterone acetate provides insight for ligand-induced conformational changes and structure-based drug design. **Journal of Biological Chemistry**, v. 282, n. 18, p. 13648–13655, 2007.

BORGES, N.C. et al. Cyproterone acetate quantification in human plasma by high-performance liquid chromatography coupled to atmospheric pressure photoionization tandem mass spectrometry. Application to a comparative pharmacokinetics study. **Arzneimittelforschung Drug Research**, v.59, n.7, p.335-344, 2009.

BORGES, N. M. et al. Similarity search combined with docking and molecular dynamics for novel hAChE inhibitor scaffolds. **Journal of Molecular Modeling**, v.24, 2018.

BRAY, F. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal of Clinicians**, v.21, p.209-249, 2021.

BURINKUL, S. et al. Anti-Androgenic Effects Comparison Between Cyproterone Acetate and Spironolactone in Transgender Women: A Randomized Controlled Trial. **The Journal of Sexual Medicine**, v.18, p.1299-1307, 2021.

BUSKING, A. et al. A Review of Prostate Organogenesis and a Role for iPSC- Derived Prostate Organoids to Study Prostate Development and Disease. **International Journal of Molecular Sciences**. 2021, v.22, n.23, p.1-21, 2021.

CABALLERO, J. The latest automated docking technologies for novel drug discovery. **Expert**



Opinion on Drug Discovery, v.16, p.625-645, 2021.

CASTRO, H. A. S. et al. Contribution of PSA density in the prediction of prostate cancer in patients with PSA values between 2.6 and 10.0 ng/ml. **Radiologia Brasileira**, v.44, n.4, p.205–209, 2011.

CHEN, F. ZHAO, X. Prostate Cancer: Current Treatment and Prevention Strategies. **Iranian Red Crescent Medical Journal**, v. 15, n.4, p.279-284, 2013.

CHEN, L. et al. Cyproterone acetate enhances TRAIL-induced androgen- independent prostate cancer cell apoptosis via up-regulation of death receptor 5. **BMC Cancer**. v.17, p.1-11, 2017.

CHENG, T. et al. Computation of octanol-water partition coefficients by guiding an additive model with knowledge. **Journal of Chemical Information and Modeling**. v.47, n.6, p.2140-2148, 2007.

CHEN, X. et al. Androgen deprivation restores ARHGEF2 to promote neuroendocrine differentiation of prostate cancer. **Cell Death Disease**, v.13, p.1-13, 2022.

CHISTIYAKOV, D.A. et al. New biomarkers for diagnosis and prognosis of localized prostate cancer. **Seminars in Cancer Biology**, v.52, Part 1, p.9-16, 2018.

CHUKWUDOZIE, O. S. et al. The Relevance of Bioinformatics Applications in the Discovery of Vaccine Candidates and Potential Drugs for COVID-19 Treatment. **Bioinformatics and Biology Insights**, v.15, p.1-8, 2021.

CRONA, D. J. et al. Androgen receptor targeting drugs in castration-resistant prostate cancer and mechanisms of resistance. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v.98, n.6, p.582-589, 2017.

CRUZ, J. V. et al. Identification of novel potential cyclooxygenase-2 inhibitors using ligand- and structure-based virtual screening approaches. **Journal of Biomolecular Structure and Dynamics**, 40:12, 5386-5408, 2020.

DA SILVA ROCHA, S.F.L., *et al.* Virtual Screening Techniques in Drug Discovery: Review and Recent Applications. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v.19, n.19, p.1751–1767, 2019.

D'AMICO, A. V. et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. **Journal of the American Medical Association**, v.280, n.11, p.969–974, 1998.

DAINA, A.; MICHIELIN, O.; ZOETE, V. SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. **Scientific Reports**, v.7, n.1, p.1–13, 2017.

DANAO, K. et al. ‘Molecular Docking: Metamorphosis in Drug Discovery’. **Biomedical Engineering, IntechOpen**, p.1-25, 2023.

DÂNGELO, J. G.; FATTINI, C. A. **Anatomia humana básica**. 2 ed. São Paulo: Atheneu, 2001. 198p.

DELANEY, J. S. ESOL: Estimating aqueous solubility directly from molecular structure.

Journal of Chemical Information and Computer Sciences, v.44, n.3, p.1000–1005, 2004.

DESCOTES, J. L. Diagnosis of prostate cancer. **Asian Journal of Urology**, v.6, n.2, p.129–136, 2019.

DIMAKAKOS, A. ARMAKOLAS, A. KOUTSILIERIS, M. Novel tools prostate cancer prognosis, diagnosis, and follow-up. **Biomed Research International**, p.1-9, 2014.

DINI, L. I.; KOFF, W. J. Perfil do câncer de próstata no hospital de clínicas de Porto Alegre. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v.52, n.1, 2006.

DINIZ, W. J. S. CANDURI, F. Bioinformatics: an overview and its applications. **Genetics and Molecular Research**, v.16, p.1-21, 2017.

DOLINSKY, T.J. et al. PDB2PQR: An automated pipeline for the setup of Poisson- Boltzmann electrostatics calculations. **Nucleic Acids Research**, v.32, p.665–667, 2004.

EFTEKHARZADEH, B. et al. Hsp70 and Hsp40 inhibit an inter-domain interaction necessary for transcriptional activity in the androgen receptor. **Nature Communications**. v.10, p.1-14, 2019.

FAGERBERG, I. et al. Analysis of the human tissue-specific expression by genome- wide integration of transcriptomics and antibody-based proteomics. **Molecular & Cellular Proteomics**, v.13, n.2, p.397-406, 2014.

FARES, J. et al. Molecular principles of metastasis: a hallmark of cancer revisited. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v.5, n.28, p.134-, 2020.

FENG, Q. HE, B. Androgen Receptor Signaling in the Development of Castration- Resistant Prostate Cancer. **Frontiers in Endocrinology**, v.9, p.1-10, 2019.

FUJITA, K.; NONOMURA, N. Role of Androgen Receptor in Prostate Cancer: A Review. **The World Journal of Men's Health**, v.37, p.288-295, 2019.

GARG, S. Prediction of Biological Activity for a newly Designed Fluoroquinolone C-5 morpholine substituted norfloxacin derivative. **International Journal of Research and Analytical Reviews**, v.8, n.2, p. p.255-262, 2021.

GATENBY, R.; BROWN, J. The Evolution and Ecology of Resistance in Cancer Therapy. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v.10, n.11, p.1-18, 2020.

GHEORGHE, G. S. et al. Androgen Deprivation Therapy, Hypogonadism and Cardiovascular Toxicity in Men with Advanced Prostate Cancer. **Current Oncology**, v.28, p.3331–3346, 2021.

GILLATT, D. Antiandrogen treatments in locally advanced prostate cancer: are they all the same? **Journal of Cancer Research and Clinical Oncology**, v.132, p.17-26. 2006.

GIMENO, A. et al. The Light and Dark Sides of Virtual Screening: What Is There to Know? **International Journal of Molecular Sciences**, v.20, p.1-24, 2019.

GLOBOCAN. **Prostate Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. Available.** Disponível: <http://globocan.iarc.fr/Pages/online.aspx>. Acessado dia 15 de outubro

de 2021.

GOMES, R. et al. As arranhaduras da masculinidade: uma discussão sobre o toque retal como medida de prevenção do câncer prostático. **Ciência e Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 13, n. 6, Dec. 2008.

GONCALVES, I.R.; PADOVANI, C.; POPIM, R.C. Caracterização epidemiológica e demográfica de homens com câncer de próstata. **Ciência e saúde coletiva**, v. 13, n.4, 2008.

GONGOLA, S. Anti-Cancer Stem-Cell-Targeted Therapies in Prostate Cancer. **Cancers**, v.15, p.1-23, 2023.

GRÖNBERG, H. Prostate cancer epidemiology. **The Lancet**, v.361, n.2, p.859–864, 2003.

GROSSMANN, M. et al. Androgens and prostate cancer; pathogenesis and deprivation therapy. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, p.1–14, 2013.

GUEDES, I. A., et al. Drug design and repurposing with DockThor-VS web server focusing on SARS-CoV-2 therapeutic targets and their non-synonym variants. **Nature Scientific Reports**, n.11 (5543), 2021.

GUIDO, R.V.C.; OLIVA, G.; ANDRICOPULO, A. D. Structure-and ligand-based drug design approaches for neglected tropical diseases. **Pure and Applied Chemistry**, v.84, n.9, p.1857–1966, 2012.

GUNDEM, G. et al. The evolutionary history of lethal metastatic prostate cancer. **Nature**, v.520, p.353-357, 2015.

GUO, C. et al. Targeting Androgen Receptor versus Targeting Androgens to suppress Castration Resistant Prostate Cancer. **Cancer Letters**, v.17, p.1-25, 2017.

HAFFNER, M. C. et al. Genomic and phenotypic heterogeneity in prostate cancer. **Nature Reviews Urology**, v.18, p.79-92, 2020.

HANSER, T. et al. Avoiding hERG-liability in drug design via synergetic combinations of different (Q)SAR methodologies and data sources: A case study in an industrial setting. **Journal of Cheminformatics**, v.11, n.9, 2019.

HASHINE, K. et al. Patient-reported outcomes after robot-assisted radical prostatectomy and institutional learning curve for functional outcomes. **Urology Annals**, v.15, p.60-67, 2023.

HEIDENREICH, A. et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: Screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. **European Urology**, v.59, n.1, p.61–71, 2011.

HENDRICKS, R. J. et al. A urinary biomarker-based risk score correlates with multiparametric MRI prostate cancer detection. **The Prostate**, v.77, n.14, p.1401- 1407, 2017.

HOFFMAN, K. E. et al. Physician Variation in Management of low-Risk Prostate Cancer. **Jama Internal Medicine**, v.174, n.9, p.1450-1459, 2014.

IBRAHIM, H. TEMERK, Y. A novel disposable electrochemical sensor based on modifying graphite pencil lead electrode surface with nanoacetylene black for simultaneous determination



of antiandrogens flutamide and cyproterone acetate. **Journal of Electroanalytical Chemistry**, v.859, p.1-11, 2020.

ILANGO, S. Epigenetic alterations in cancer. **Frontiers in Bioscience**, v.25, n.6, p.1058–1109, 2020.

ILIC, D. et al. Prostate cancer screening with prostate-specific (PSA) test: a systematic review and meta-analysis. **BMJ**, v.362, p.1-12, 2018.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA.
Incidência de Câncer no Brasil: Estimativa triênio 2020-2022. INCA, Rio de Janeiro, 2019.
Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer>. Acesso em: 8set. 2021.

IRWIN, J. J. et al. ZINC20—A Free Ultralarge-Scale Chemical Database for Ligand Discovery. **Journal of Chemical Information and Modeling**, v.60, p.6065–6073, 2020.

ITTMANN, M. Anatomy and histology of the human and murine prostate. **ColdSpring Harbor Perspectives in Medicine**, v.8, n.5, p.1–6, 2018.

JENTZMIK, F. Androgen receptor aberrations in the era of abiraterone and enzalutamide. **World Journal of Urology**, v.34, p.297-303, 2016.

JKHAR, R., et al. Relevance of Molecular Docking Studies in Drug Designing. **Current Bioinformatics**, v.15, n.14, p.270-278, 2020.