

# INTEGRANDO FARMACOLOGIA DE REDE E DOCAGEM MOLECULAR PARA AVALIAR O POTENCIAL TERAPÊUTICO DA TANGERITINA CONTRA O MEDULOBLASTOMA

*INTEGRATING NETWORK PHARMACOLOGY AND MOLECULAR DOCKING TO EVALUATE THE THERAPEUTIC POTENTIAL OF FLAVONE AGAINST CANCER*

DOI: 10.24933/rep.v8i1.463

v.8 n.1 (2024)

DE MELO, Nicolly Clemente<sup>1</sup>; CARVALHO, Lucas Miguel<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Aluna de Biomedicina na Universidade São Francisco; <sup>2</sup>Professor Doutor do Programa de Pós-Graduação da Universidade São Francisco

[nicolly.melo@mail.usf.edu.br](mailto:nicolly.melo@mail.usf.edu.br)

**RESUMO.** A tangeritina é uma flavona antioxidante com efeitos anticancerígenos capazes de inibir o desenvolvimento e a progressão celular cancerígena. Diante dessas propriedades e da relevância estatística do câncer no sistema nervoso central de 11.490 casos a cada 100 mil habitantes entre os anos 2023 e 2025, o estudo de compostos naturais aplicado aos tumores cerebrais surge como uma abordagem promissora. Por apresentar um diagnóstico e tratamento precoce desafiadores, com ocorrência de metástases que representam a principal causa de mortalidade, o meduloblastoma, câncer principalmente pediátrico, exige mais pesquisas direcionadas ao desenvolvimento de novas terapias que possam diminuir os casos de metástases e efeitos colaterais provenientes das terapias convencionais. As análises de rede de interação proteína-proteína (PPI) revelaram alvos terapêuticos como *EGFR*, *AKT1*, *SRC*, *GSK3B*, *PARP1*, *MMP9*, *PTGS2*, *MCL1* e *ABCB1*. Após a clusterização, a docagem molecular da proteína *SRC* confirmou que a tangeritina apresentou uma energia de ligação satisfatória de -6,33 kcal/mol e RMSD igual a 0, indicando uma alta afinidade com o receptor. O enriquecimento funcional das vias de sinalização indicou a relevância das vias EGFR-TKI, PI3K-Akt, Carcinogênese química - espécies reativas de oxigênio, Via de sinalização de estrogênio, Via de sinalização Ras, Via de sinalização MAPK e Via de sinalização FoxO. A modulação dessas vias pela tangeritina pode sugerir uma abordagem terapêutica positiva na redução da carcinogênese e na melhora da resposta à quimioterapia, sendo necessários testes laboratoriais que comprovem essa hipótese.

**Palavras-chave:** flavonas; tangeritina; meduloblastoma; farmacologia de rede; bioinformática.

**ABSTRACT.** Tangeretin is an antioxidant flavone with anticancer effects capable of inhibiting the development and progression of cancer cells. Due to these properties and the statistical relevance of cancer in the central nervous system, with 11,490 cases per 100,000 inhabitants between 2023 and 2025, the study of natural compounds applied to brain tumors emerges as a promising approach. Due to the challenges in early diagnosis and treatment, with metastasis being the leading cause of mortality, medulloblastoma, primarily pediatric, requires further research focused on developing new therapies that could reduce metastasis cases and the side effects of conventional therapies. Protein-protein interaction (PPI) network analyses revealed therapeutic targets such as *EGFR*, *AKT1*, *SRC*, *GSK3B*, *PARP1*, *MMP9*, *PTGS2*, *MCL1*, *ABCB1*. After clustering, molecular docking of the *SRC* protein confirmed that tangeretin

presented a satisfactory binding energy of -6.33 kcal/mol and an RMSD of 0, indicating high affinity with the receptor. Functional enrichment of the signaling pathways indicated the relevance of the EGFR-TKI, PI3K-Akt, Chemical Carcinogenesis - ROS, Estrogen Signaling, Ras Signaling, MAPK Signaling, and FoxO Signaling pathways. The modulation of these pathways by tangeretin suggests a positive therapeutic approach in reducing carcinogenesis progression and improving the response to chemotherapy, requiring laboratory tests to prove this hypothesis.

**Keywords:** flavone; tangeretin; medulloblastoma; network pharmacology; bioinformatics.

## INTRODUÇÃO

Os flavonoides são compostos naturais encontrados em uma variedade de alimentos, como frutas, vegetais, chás e grãos, conhecidos por sua ampla gama de benefícios à saúde, pois possuem propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias que desempenham um papel essencial na proteção contra danos celulares causados pelo estresse oxidativo e na redução da inflamação no organismo (Rodríguez-García; Sánchez-Quesada; Gaforio, 2019). Além disso, estudos epidemiológicos sugerem uma associação entre o consumo regular de flavonoides e a diminuição do risco de desenvolvimento de várias doenças crônicas, incluindo doenças cardiovasculares, neurodegenerativas e certos tipos de câncer (Panche; Diwan; Chandra, 2016).

Em relação a propriedades anticâncer, as classes específicas de flavonoides, chamadas flavonas, se destacam com a capacidade de modular a expressão gênica e interagir com enzimas e proteínas específicas no organismo. Pesquisas sugerem que as flavonas controlam a progressão do ciclo celular, o estresse oxidativo, a angiogênese e as metástases, juntamente com algumas vias moleculares que, em última análise, previnem a progressão das doenças (Khan *et al.*, 2021).

Entre as flavonas que possuem características anticâncer descritas na literatura está a tangeritina. Ela é capaz de reduzir os níveis de glicose no sangue, inibir processos inflamatórios e de oxidação e pode prevenir doenças cardíacas. Também se destaca em algumas desordens neurológicas, incluindo a doença de Alzheimer, epilepsia e doença de Parkinson. Ela também é associada a efeitos anticancerígenos na medicina tradicional chinesa, apresentando capacidade de inibir o desenvolvimento e a progressão de diversos tipos de células cancerígenas (Arafa; Shurrah; Buabeid, 2021).

Diante dessas propriedades e considerando a importância estatística do acometimento de câncer no sistema nervoso central da estimativa de 11.490 casos a cada 100 mil habitantes entre os anos 2023 e 2025 (Santos *et al.*, 2023), o estudo da tangeritina direcionado aos tumores cerebrais mostra-se promissor. Em especial, merece destaque o meduloblastoma (MB), um câncer principalmente pediátrico que se desenvolve no cerebelo ou tronco cerebral a partir de células neuroepiteliais embrionárias. A classificação molecular estratifica este câncer em: WNT, SHH, com ou sem gene TP53 mutado, e não WNT/não SHH, compreendendo os subgrupos 3 e 4 (Farhan *et al.*, 2020). O diagnóstico e tratamento precoces de meduloblastoma são desafiadores, e há ocorrência de metástases que se evidenciam já no momento do diagnóstico, representando a principal causa de mortalidade, especialmente em pacientes com alto risco. O tratamento padrão consiste na ressecção cirúrgica, seguida de terapia adjuvante com radiação e quimioterapia (Liu *et al.*, 2020). Por isso, promover pesquisas direcionadas a novas alternativas terapêuticas é necessário para diminuir os casos de metástases e efeitos colaterais provenientes das terapias convencionais.

Para tal investigação de interação tangeritina-meduloblastoma, a farmacologia de rede é uma abordagem integrativa fundamental para acelerar o desenvolvimento de novas terapias,

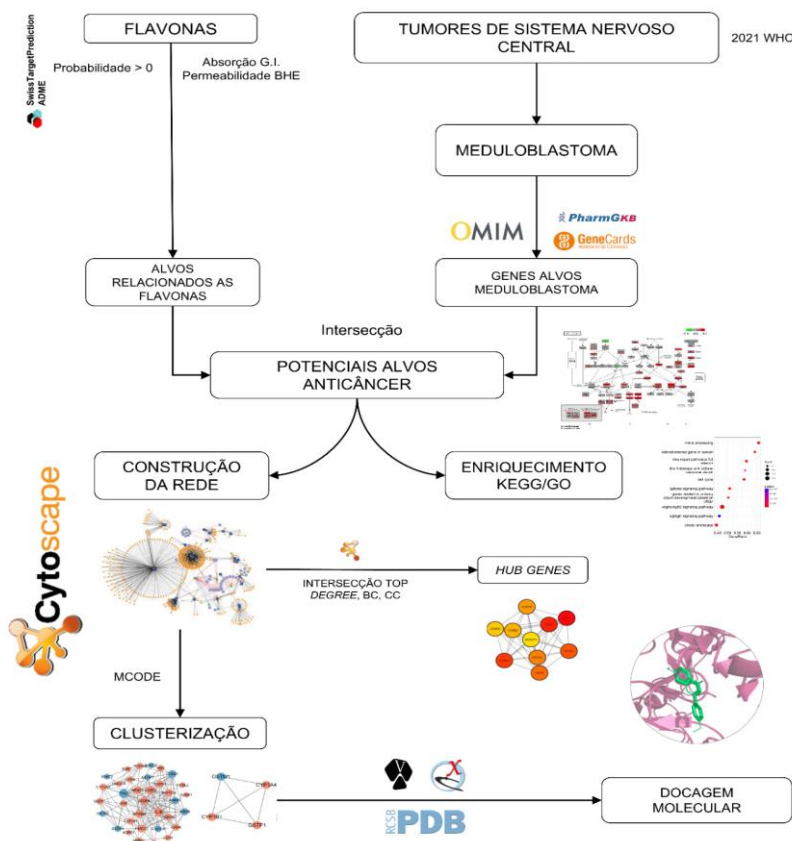
otimizando a eficácia dos tratamentos e minimizando os efeitos colaterais indesejados. Ao final, alvos gerados pela farmacologia de rede podem ser analisados por técnicas de dinâmica molecular, fornecendo assim uma compreensão detalhada das interações ligante-receptor, crucial para o desenho eficaz de novos medicamentos e para uma apreciação geral dos mecanismos de funcionamento celular (Pieroni *et al.*, 2023).

O objetivo principal deste trabalho é empregar a farmacologia de rede para identificar alvos terapêuticos potenciais da tangeritina no câncer cerebral meduloblastoma. Utilizando abordagens integrativas de bioinformática e análise de dados, busca-se mapear as interações entre essa flavona com propriedades antitumorais e as vias moleculares relevantes no câncer. Ao compreender as redes de interação molecular, espera-se identificar alvos específicos que possam ser explorados no desenvolvimento de terapias mais eficazes e personalizadas contra o câncer, contribuindo assim para avanços significativos na medicina de precisão e no tratamento dessa doença.

## METODOLOGIA

A metodologia da pesquisa para prospecção de compostos naturais como alternativas terapêuticas seguiu critérios de apuração em banco de dados e análises em *softwares* compatíveis com critérios de viabilidade biológica que aumentassem a probabilidade das inferências *in silico* serem compatíveis com *in vivo*, para tal, um fluxo de trabalho foi estabelecido como mostra a Figura 1.

**Figura 1 - Pipeline de farmacologia de rede para Meduloblastoma.**



Fonte: Elaborado pelo autor.

### *Seleção da flavona*

Para prospecção de compostos naturais como alternativas terapêuticas, considerando a fisiologia do organismo humano, primeiro foi necessário avaliar os critérios de absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME) da molécula no corpo. O SwissADME (Daina; Michielin; Zoete, 2017) foi o site utilizado para realizar esse tipo de análise *in silico* da tangeritina no meduloblastoma. A estrutura química SMILES da flavona foi obtida na plataforma PubChem (Kim *et al.*, 2023), bem como suas estruturas 3D que foram úteis para a docagem molecular posterior. Em seguida, essas estruturas foram submetidas ao SwissADME que retornou os resultados das propriedades físico-químicas da tangeritina. Se a molécula não apresentar absorção gastrointestinal alta e permeabilidade a barreira hematoencefálica foi desconsiderada para as análises subsequentes.

### *Busca por alvos da flavona*

Os genes-alvo relacionados a tangeritina foram previstos utilizando o banco de dados SwissTargetPrediction (Daina; Michielin; Zoete, 2019) utilizando a estrutura SMILES. Genes com probabilidade inferior a 0,0 foram desconsiderados.

### *Busca por alvos do meduloblastoma*

Os alvos associados ao câncer foram pesquisados em três bancos de dados, incluindo o banco de dados GeneCards v5.2 (Stelzer *et al.*, 2016), que fornece informações abrangentes e de fácil utilização sobre todos os dados humanos anotados; o banco de dados OMIM (Amberger *et al.*, 2009) um compêndio abrangente e confiável de genes humanos e fenótipos genéticos; e a base de dados PharmGKB (Whirl-Carrillo *et al.*, 2012) que organiza conhecimentos sobre o impacto da variação genética na resposta a medicamentos para clínicos e pesquisadores. Os dados coletados foram filtrados por aqueles associados à doença e com endereço do gene incluídos em seu título. Finalmente, os alvos de cada banco de dados foram mesclados e rotulados como alvos relacionados aos Meduloblastoma.

### *Construção e análise da rede de interação proteína-proteína (PPI)*

Para construção da rede tangeritina-meduloblastoma, os genes alvos foram unidos e depois intersectados, sendo considerados os potenciais alvos terapêuticos. A lista foi submetida ao STRING v12.0 (Szklarczyk *et al.*, 2023), um banco de dados que integra todas as associações conhecidas e previstas entre proteínas, incluindo interações físicas e funcionais. A rede de interação proteína-proteína (PPI) dos potenciais alvos terapêuticos foi construída selecionando a espécie *Homo sapiens* e a confiabilidade média  $\geq 0,4$ . Posteriormente, a rede PPI foi analisada usando o software Cytoscape v3.8.0 (Shannon *et al.*, 2003) para obter parâmetros de topologia dos nós, que são as proteínas da rede, incluindo valor de *Degree* (grau), valor de centralidade de intermediação (BC) e valor de centralidade de proximidade (CC). O *Degree* indica o número de conexões realizadas por um nó focal e é comumente utilizado para avaliar a importância do

nó nas redes. Análogo ao primeiro, BC e CC são medidas da importância de um nó em uma rede com base em sua capacidade de interagir com outros nós da rede ou atuar como uma ponte para o fluxo de informações entre as outras proteínas. Depois de cortar cada uma das métricas (*Degree*, BC e CC) com sua mediana correspondente e intersectar esses genes, um gene foi considerado “gene hub” se ele estivesse na intersecção de cada uma das métricas citadas após uma filtragem dupla com esses mesmos critérios. O *plugin* MCODE foi utilizado para clusterização de módulos da rede PPI, selecionando o *cluster* com *score* igual ou maior que 6. Os *clusters* funcionam como comunidades de nós com um maior grau de interconexão em relação a toda a rede, podendo representar módulos funcionais específicos e/ou complexos de proteínas (Casotti *et al.*, 2022).

#### *Verificação com docking molecular*

Para analisar a relação receptor-ligante, uma abordagem de dinâmica molecular foi aplicada. Os genes utilizados para a docagem foram selecionados após a clusterização das redes. Dentro de cada cluster, os genes com o maior valor de *degree* foram considerados os receptores mais importantes da rede e selecionados para a docagem. O banco de dados Protein Data Bank (PDB) (Berman, 2000) foi utilizado para curadoria de estruturas que já foram resolvidas experimentalmente com estrutura 3D da proteína com informações de ligantes de moléculas pequenas, organismo fonte *Homo sapiens*, resolução de refinamento entre 2Å e 3Å e sequência de aminoácidos com identidade de 100%. O Discovery Studio (DS) v24.1.0.23298 (Systemes, 2024) foi utilizado para encontrar o sítio ativo das proteínas e para o *docking* e *redocking* utilizou-se o AutoDock v4 (Morris *et al.*, 1998) na interface gráfica AutoDockTools (ADT) v1.5.7 (Sanner, 1999). Se o gene não apresentasse um inibidor no arquivo PDB, utilizou-se o site KVFinder-web (Guerra *et al.*, 2023) para prever as cavidades e possíveis regiões do sítio ativo. O arquivo gerado foi visualizado pelo software UCSF ChimeraX v1.8 (Meng *et al.*, 2023) e os aminoácidos da ligação foram analisados pelo DS. Os resultados com o melhor ranking de energia de ligação foram qualificados seguindo critérios apresentados na literatura de que quanto mais negativa, maior a afinidade entre o ligante e a proteína, indicando uma ligação mais favorável com maior probabilidade de se ligar de maneira estável ao alvo (Mendonça, 2020).

#### *Enriquecimento funcional*

Todos os potenciais alvos terapêuticos foram submetidos à análise de enriquecimento funcional via Gene Ontology (GO) (Ashburner *et al.*, 2000) através do banco de dados DAVID v2024q2 (Huang; Sherman; Lempicki, 2009b, 2009a) e de vias metabólicas Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes v112.0 (KEGG) (Kanehisa *et al.*, 2023) através do banco de dados ShinyGO v0.8 (Ge; Jung; Yao, 2020) para identificar as vias associadas e os termos GO relacionados, incluindo aqueles nas categorias de processo biológico (BP). Foi considerado o corte de *false discovery rate* (FDR) < 0,05 para o processo/via ser considerado(a) significativo(a).



## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### *Compostos e alvos relacionados à tangeritina*

A flavona tangeritina foi evidenciada com atividade anticâncer através de literatura relevante e foi selecionada para análise da sua ação contra o câncer meduloblastoma. Usando a ferramenta SwissADME, a tangeritina foi validada como possível composto terapêutico devido a alta absorção gastrointestinal (GI) e por apresentar permeabilidade a barreira hematoencefálica (BHE), fatores essenciais para fármacos conseguirem efetuar a atividade terapêutica desejada no sistema nervoso central.

Os potenciais genes alvos da flavona foram previstos usando o banco de dados SwissTargetPrediction. Ao remover quaisquer dados duplicados, um total de 104 alvos relacionados ao composto ativo foi obtido.

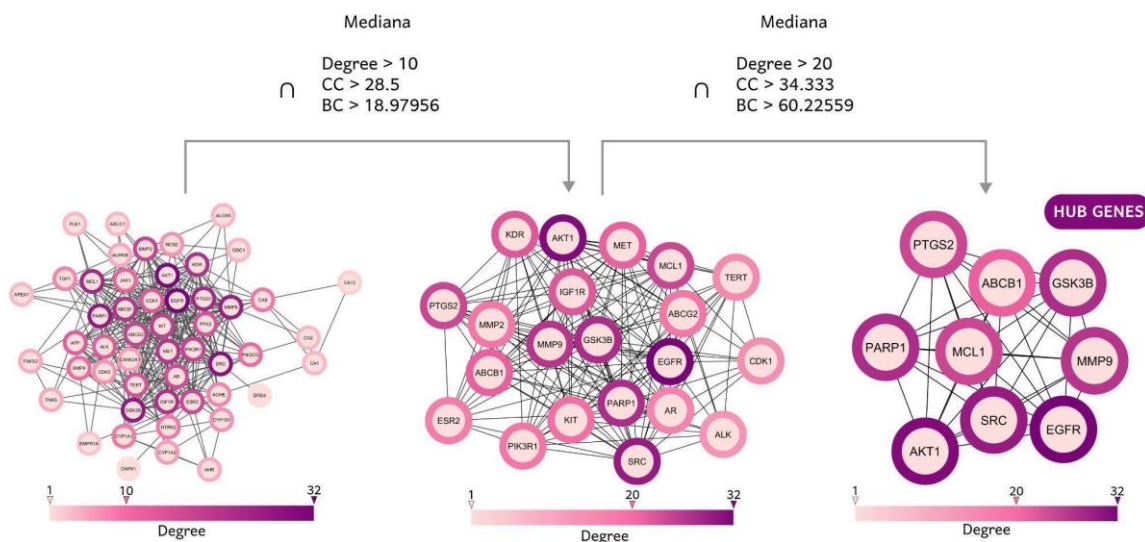
### *Alvos terapêuticos potenciais da tangeritina usada no tratamento do MB*

Utilizando “meduloblastoma” como palavra-chave, os genes alvos deste câncer foram pesquisados e um total de 2.215 alvos foram obtidos ao remover duplicações, incluindo 2.115 do GeneCards, 101 do OMIM e 1 do PharmGKB. Ao realizar a intersecção dos alvos relacionados à tangeritina e ao meduloblastoma, 52 alvos comuns foram identificados e considerados potenciais alvos para o tratamento do MB.

### *Visualização e análise de rede PPI*

O banco de dados STRING foi usado para analisar a relação entre 52 alvos terapêuticos potenciais. O *software* Cytoscape foi usado para a visualização da rede PPI. De acordo com a visualização, a rede PPI incluiu 51 nós e 322 arestas, e o grau médio do nó foi 12,6. A proteína *GRK6* não constitui parte da rede e por isso não foi contada. Os nós representam as proteínas individuais, enquanto as arestas representam as conexões entre as proteínas. Quanto maior o valor do grau, mais significativo o papel da proteína na rede. Para filtrar os “genes hubs”, uma dupla filtragem foi realizada. Após a filtragem usando os critérios citados, 9 “genes hub” (Figura 2) foram identificados: *ATP Binding Cassette Subfamily B Member 1* (ABCB1), *AKT Serine/Threonine Kinase 1* (AKT1), *MCL1 Apoptosis Regulator* (MCL1), *Matrix Metalloproteinase 9* (MMP9), *Poly(ADP-ribose) Polymerase 1* (PARP1), *Glycogen Synthase Kinase 3 $\beta$*  (GSK3B), *SRC Proto-oncogene, Non-receptor Tyrosine Kinase* (SRC), *Prostaglandin-endoperoxide Synthase 2* (PTGS2) e *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR). Esses genes têm parâmetros de topologia de rede superiores, como grau, BC e CC, e, portanto, são considerados alvos principais nas redes PPI. Esses genes codificam proteínas e estão envolvidos em vários processos de regulação biológica (Tabela 1).

**Figura 2** - Seleção dos “genes hubs” Tangeritina-Meduloblastoma: A variação do valor de *degree* está representada pelo gradiente de cor em que as cores mais claras representam os menores *degrees* e as cores mais escuras, os maiores valores, variando de 1 a 32. Uma dupla seleção foi realizada objetivando um número mais específico de “genes hub”. A mediana foi a métrica de corte para cada um dos parâmetros *Degree*, *CC* e *BC* e os genes correspondentes foram intersectados. Esse processo foi realizado duas vezes, originando os 9 genes finais.



Fonte: Elaborado pelo autor.

**Tabela 1** - Descrição dos “genes hub” da rede PPI para o meduloblastoma.

Gene alvo	<i>Degree</i>	<i>Closeness Centrality</i>	<i>Betweenness Centrality</i>	Família (GeneCards)	Função Molecular - UniProtKB/Swiss-Prot
EGFR	32	41	234.7207	Superfamília de proteínas quinases. Proteínas tirosina-quinases. Subfamília do receptor de EGF.	Codifica uma tirosina quinase de receptor que se liga a família EGF, ativando várias cascatas de sinalização para mediar respostas celulares específicas. Induz dimerização do receptor e auto fosforilação de resíduos citoplasmáticos essenciais, recrutando proteínas adaptadoras como GRB2 e ativando vias como RAS-RAF-MEK-ERK, PI3K-AKT, PLCγ-PKC e STATS. Regula positivamente a migração celular.
AKT1	31	40.33333	210.49036	Superfamília de proteínas quinases. Proteínas quinases Ser/Thr AGC. Subfamília RAC.	Codifica uma proteína envolvida na proliferação, sobrevivência, crescimento e angiogênese, inibição da apoptose e modulação da síntese proteica via ativação da via mTORC1. Influencia a transcrição de genes dependentes de NF-κB, a migração celular e a adesão. Tem um papel específico na motilidade celular, regulando atividades relacionadas ao citoesqueleto e ao metabolismo celular.

<b>Gene alvo</b>	<b>Degree</b>	<b>Closeness Centrality</b>	<b>Betweenness Centrality</b>	<b>Família (GeneCards)</b>	<b>Função Molecular - UniProtKB/Swiss-Prot</b>
SRC	29	39.33333	274.98674	Superfamília de proteínas quinases. Proteínas tirosina-quinases. Subfamília SRC.	Codifica uma proteína envolvida na participação de vias de sinalização que regulam transcrição gênica, resposta imune, adesão celular, ciclo celular, apoptose e migração. Isoformas têm atividades distintas, com algumas apresentando maior atividade basal e outras influenciando processos como alongação de neurônios e regeneração epitelial.
GSK3B	27	38.33333	160.73869	Superfamília de proteínas quinases. Proteínas quinases de Ser/Thr CMGC. Subfamília GSK-3.	Codificação de uma proteína quinase ativa que atua como reguladora negativa em várias vias de sinalização. Envolvida em processos de resistência à insulina, neurogênese e vias antiapoptóticas, e regulação da homeostase da glicose, sinalização da via Wnt, fatores de transcrição e dinâmica de microtúbulos. Desempenha um papel importante na regulação do relógio circadiano e apoptose celular.
PARP1	27	38	168.55823	ARTD/PARP	Codifica uma enzima poli(ADP-ribose) polimerase, fundamental para a reparação de quebras no DNA, onde desempenha um papel central no processo de poli-ADP-ribosilação, modulando a estrutura da cromatina e facilitando o recrutamento de fatores de reparo. Também atua na regulação da transcrição, apoptose, resposta a estresse e sinalização inflamatória, além de participar na modulação do ciclo circadiano e adipogênese. Em condições de estresse celular, como danos extensivos ao DNA, pode promover apoptose mediada por AIFM1, especialmente quando clivada por caspases, direcionando a célula para a morte programada e prevenindo mutações e danos irreparáveis (8b).
MMP9	26	37.83333	119.6448	Peptidase M10A	Codificação de uma metaloproteinase de matriz, que desempenha um papel na proteólise local da matriz extracelular e na migração de leucócitos. É responsável pela clivagem de várias proteínas, como o KiSS1 e o NINJ1, além de colágenos tipo IV e V, gerando fragmentos específicos.
PTGS2	24	36.66667	111.45282	Prostaglandina G/H sintase.	Codifica uma proteína conhecida ciclooxigenase-2, atua como uma dual ciclooxigenase (COX) e peroxidase no caminho biossintético dos prostanoides, que são mediadores lipídicos importantes na resposta inflamatória. Sua atividade COX oxida o ácido araquidônico (AA) para gerar o PGG2, que é reduzido a PGH2, precursor de prostaglandinas e tromboxanos. Produção de mediadores especializados durante a neuro inflamação, contribuindo para a regulação de células micróglias.



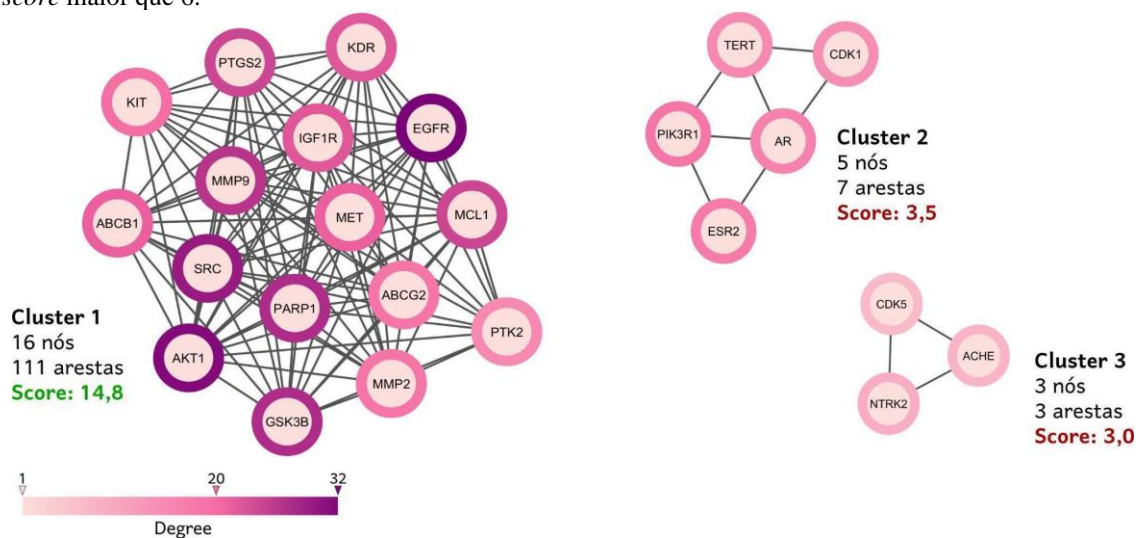
Gene alvo	Degree	Closeness Centrality	Betweenness Centrality	Família (GeneCards)	Função Molecular - UniProtKB/Swiss- Prot
MCL1	24	36.33333	112.09796	Peptidase M10A	Codifica uma proteína envolvida na regulação da apoptose e da sobrevivência celular, mediando seus efeitos por meio de interações com diversos reguladores da apoptose, onde a isoforma 1 inibe a apoptose e a isoforma 2 a promove.
ABCB1	21	35	94.88973	Superfamília dos transportadores ABC. Família ABCB. Subfamília exportadora de resistência a múltiplos fármacos.	Translocação de fármacos e fosfolípidios através da membrana. Atua como uma bomba de efluxo dependente de energia, responsável pela diminuição da acumulação de medicamentos em células resistentes a múltiplos fármacos.

Fonte: Elaborado pelo autor.

Ressalta-se a importância do gene *MCL1* que codifica uma proteína anti apoptótica. Sua isoforma 1 aumenta a sobrevivência celular ao inibir a apoptose, enquanto as isoformas 2 e 3 promovem a apoptose a morte celular (NCBI: 4170), envolvidos na inflamação e mitogênese (NCBI: 5743). Importante também salientar especificamente as funções do gene *ABCB1*, que codifica uma proteína envolvida na resistência a múltiplos fármacos e que também funciona como um transportador na barreira hematoencefálica (NCBI: 5243).

O plugin MCODE foi usado para a análise de cluster de grupos de proteínas, e três módulos de cluster foram obtidos (Figura 3), considerou-se como relevante o cluster que apresentou *score* maior que 6. As proteínas *ABCB1*, *SRC*, *MMP9*, *MCL1* deste cluster 1 (C1) apresentam maior número de *degree* entre as proteínas desta rede, indicando que podem influenciar significativamente os efeitos da tangeritina contra MB. Analisando os processos biológicos possivelmente regulados pelo C1, evidenciam-se principalmente a regulação positiva da migração celular (GO:0030335), regulação negativa da apoptose (GO:0043069), regulação da resposta ao estresse (GO:0080134) e metabolização do fosfato (GO:0019220), resposta celular ao estresse químico (GO:0062197) e resposta ao estresse oxidativo (GO:0006979).

**Figura 3** - Cluster dos módulos de proteínas da rede PPI: A variação do valor de *degree* está representada pelo gradiente de cor em que as cores mais claras representam os menores *degrees* e as cores mais escuras, os maiores valores, variando de 1 a 32. O MCODE gerou 3 grupos de *cluster* e apenas um correspondeu ao corte estabelecido de *score* maior que 6.



Fonte: Elaborado pelo autor.

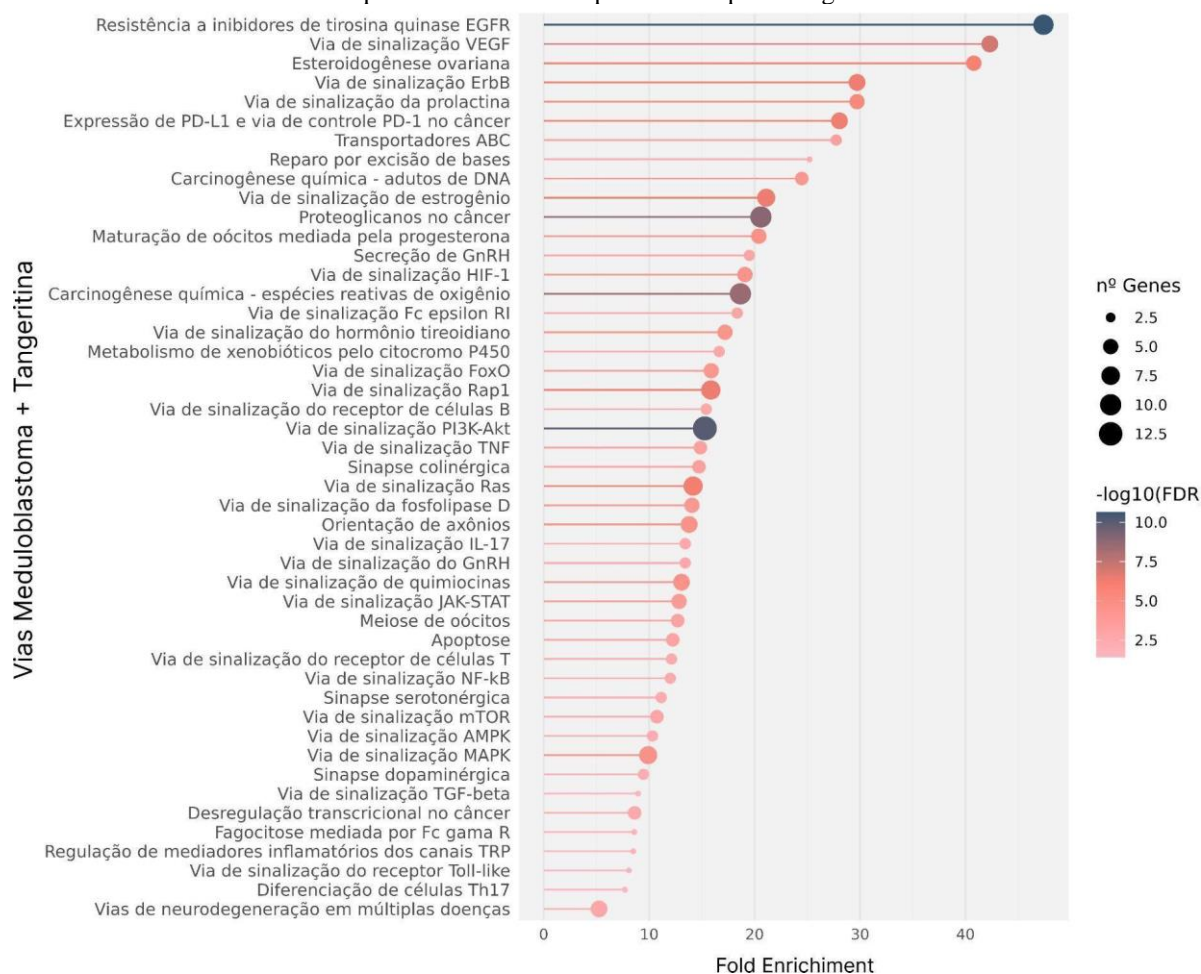
### Análises de enriquecimento

**Gene Ontology (GO):** Foi realizada análise de enriquecimento biológico via *Gene Ontology* (GO) em termos de Processo Biológico (BP), Função Molecular (MF) e Componentes Celulares (CC). Os resultados foram obtidos considerando o corte FDR < 0,05. Observou-se que para BP, houve 75 termos, entre eles a regulação positiva da proliferação da população celular (GO:0008284, FDR 0,0018), angiogênese (GO:0001525, FDR 0,0021), regulação positiva da transcrição pela RNA polimerase II (GO:0045944, FDR 0,0024), transporte de xenobióticos através da BHE (GO:1990962, FDR 0,0037), resposta celular ao estímulo de progesterona (GO:0071393, FDR 0,0047) e ao estímulo de estradiol (GO 0071392, FDR 0,0046), regulação positiva do processo apoptótico (GO:004306, FDR 0,0055) e resposta celular a espécies reativas de oxigênio (GO:0034614, FDR 0,0089). Para CC, obteve-se 12 termos dentre os principais estão região de telômero do cromossomo (GO:0000781, FDR 0,0024), núcleo (GO:0005634, FDR 0,014) e membrana (GO:0016020, FDR 0,006). Para MF, os termos obtidos foram 37, os mais relevantes incluem ligação à proteína fosfatase (GO:0019903, FDR 0,001), atividade de estrogênio 16-alfa-hidroxilase (GO:0101020, FDR 0,002), atividade de transportador de efluxo transmembrana (GO:0015562, FDR 0,007), atividade de transportador de xenobióticos do tipo ABC (GO:0008559, FDR 0,007), atividade de proteína serina/treonina/tirosina quinase (GO:0004712, FDR 0,028), atividade de ATPase acoplada ao transporte transmembrana (GO:0042626, FDR 0,038), ligação a fator de crescimento (GO:0019838, FDR 0,038) e ligação a coativador de transcrição (GO:0001223, FDR 0,049). Todos esses processos demonstram uma relação com processos de oncogênese importantes possibilitando inferir que a tangeritina atinge as respostas celulares e moleculares relacionadas ao câncer.

**Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG):** Dentre as vias associadas, foram selecionadas apenas vias não genéricas e não relacionadas a outras doenças (Gráfico 1). É

importante discutir sobre as vias que envolvem processos hormonais e vias de sinalização que estão associadas ao estresse oxidativo e respostas inflamatórias e/ou de resistência à quimioterapia. Merecem um foco especial na discussão as vias: Resistência a Inibidores de tirosina quinase EGFR (EGFR-TKI) (FDR 2,23E-11), Via de sinalização PI3K-Akt (FDR 8,64E-11), Carcinogênese química - espécies reativas de oxigênio (FDR 2,88E-09), Via de sinalização de estrogênio (FDR 4,84E-07), Via de sinalização Ras (FDR 7,02E-07), Via de sinalização MAPK (FDR 2,95E-05) e Via de sinalização FoxO (FDR 6,27E-05).

**Gráfico 1** - Vias de enriquecimento funcional pelo KEGG para Tangeritina-Meduloblastoma



Fonte: Elaborado pelo autor.

A modificação da expressão gênica pelas ROS interfere na proliferação celular e apoptose, por meio da ativação de fatores de transcrição, incluindo as vias MAPK, AP-1 e NF-κB. A via NF-κB atua como um mensageiro secundário por fator de necrose tumoral e citocinas. Um fator em comum é a participação das espécies reativas de oxigênio e do estresse oxidativo na transformação neoplásica (Waris; Ahsan, 2006), processo sinalizado aqui como Carcinogênese química - espécies reativas de oxigênio.

A via PI3K/AKT participa de diversos processos como transcrição, tradução, proliferação, crescimento e sobrevivência. A PI3K promove a síntese de fosfatidilinositol-

3,4,5-trifosfato (PIP3) na membrana celular, que atua como um segundo mensageiro para a ativação da proteína *AKT*, esta regula processos celulares fundamentais (*Pathway*: 04151). Variações causadas pelo câncer na via PI3K podem estar envolvidas na resistência à quimioterapia, pois a ativação anormal da via PI3K/*AKT*, juntamente com a transdução de alvos *upstream* e *downstream*, desempenha um papel crucial como responsável pela resistência a medicamentos em diversos tipos de neoplasias (Rascio *et al.*, 2021). Essa via se relaciona diretamente com a EGFR-TKI, que pode reduzir a atividade das vias *downstream* do EGFR por meio da PI3K/*AKT* (Chang *et al.*, 2003). O EGFR é frequentemente relacionado como promotor oncogênico e a superexpressão estimula resistência à apoptose, progressão da invasão e metástase tumoral e atingir este gene e suas cascatas *downstream*, tais como fosfolipase C- $\gamma$ 1 (PLC- $\gamma$ 1), proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK), fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K) e transdutor de sinal e ativador da transcrição (STAT), também enriquecidas pela análise Meduloblastoma-tangeritina, pode ser um alvo interessante no tratamento deste câncer (Damare; Engle; Kumar, 2024).

Outra via influenciada pela PI3K/*AKT* é a via FoxO, cujo envolvimento ativo está relacionado à morte celular e sobrevivência. Os FoxOs são encontrados inativados ou perdidos na maioria dos tecidos cancerígenos e estratégias que visem reativar sua atividade poderiam se tornar uma abordagem promissora para o tratamento do câncer (Farhan *et al.*, 2020).

Em relação ao enriquecimento de vias que interagem com hormônios, vale discutir a via de sinalização de estrogênio. Ainda existe um debate sobre a influência dos estrogênios, classe a qual pertence o estradiol, no meduloblastoma, sobre interferir ou não na resistência à quimioterapia. O receptor ESR2 está presente na via de sinalização de estrogênio como mostra a Figura 4, e para o MB já foi encontrada uma forte relação entre a inibição deste receptor de estradiol (E2) com diminuição da resistência a quimioterápicos citotóxicos. Os efeitos de proteção celular, em pacientes com MB e níveis elevados de atividades estrogênicas, exigiram intervenções mais agressivas para alcançar a cura (Belcher *et al.*, 2017). A inatividade do ESR2 inibe o crescimento do tumor de MB e aumenta a apoptose *in vivo* (Cookman; Belcher, 2015). Entretanto, alguns outros estudos associam a presença do estradiol como um fator que ajuda no controle da progressão do tumor e na maior atividade de apoptose (Zannoni *et al.*, 2016). Este dado corrobora com estatísticas que mostram o sexo masculino como fator de risco para o meduloblastoma. Uma análise metabólica feita por Huang *et al.*, em 2023, revelou que, das quatro vias altamente significativas na análise funcional, uma delas é a biossíntese de hormônios esteróides, sugerindo que há influência desta via na patogênese deste câncer, mas não especifica os processos em níveis moleculares. É imprescindível enfatizar que as diferenças hormonais entre os sexos dependem da idade, o câncer aqui discutido é majoritariamente pediátrico atingindo crianças de 1 a 16 anos (Dressler *et al.*, 2017), e as mulheres apresentam uma vantagem de sobrevivência apenas em crianças com mais de 3 anos ou em adultos (Curran *et al.*, 2009), as diferenças significativas entre os sexos só são observadas em idade maior ou igual 4 anos. Em crianças com menos de 3 anos os níveis médios de estradiol são semelhantes entre os sexos (Ikegami *et al.*, 2001). O maior desafio dessas pesquisas aqui citadas está na



quantidade limitada da amostra com pouca heterogeneidade de idade e subtipo de MB para que assim as diferenças hormonais sejam mais bem esclarecidas.

A cascata proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK) é extremamente complexa relacionada principalmente com a transdução de sinais e pelo menos quatro grupos são ativados pelas MAPK: 1) quinases relacionadas ao sinal extracelular (ERK)-1/2 são reguladas por MEK1/2; 2) quinases amino-terminais Jun (JNK1/2/3) por MKK4/7; 3) proteínas p38 (p38 $\alpha$ / $\beta$ / $\gamma$ / $\delta$ ) por MKK3/6; 4) ERK5 por MEK5 (*Pathway*: hsa04010). Ao compararem uma linhagem de MB com metástase e uma sem metástase, foi possível observar, por ensaios *in vitro*, que o fator de crescimento derivado de plaquetas  $\alpha$  (PDGF $\alpha$ ) aumenta a migração do meduloblastoma e eleva a fosforilação *downstream* de algumas proteínas da cascata MAPK, inibindo essas proteínas há uma inibição e prevenção da migração celular das células cancerígenas, sugerindo que há um papel da PDGFRA e da via de sinalização RAS/MAPK na metástase do meduloblastoma (MacDonald *et al.*, 2001). A via RAS é intrinsecamente relacionada a MAPK (Figura 4). As proteínas Ras transduzem sinais de fatores de crescimento extracelulares por meio de ciclos entre GDP e GTP, regulada por fatores de troca de nucleotídeos de guanina (GEFs) e proteínas ativadoras de GTPase (GAPs) (*Pathway*: hsa04014).

#### Verificação de docagem molecular

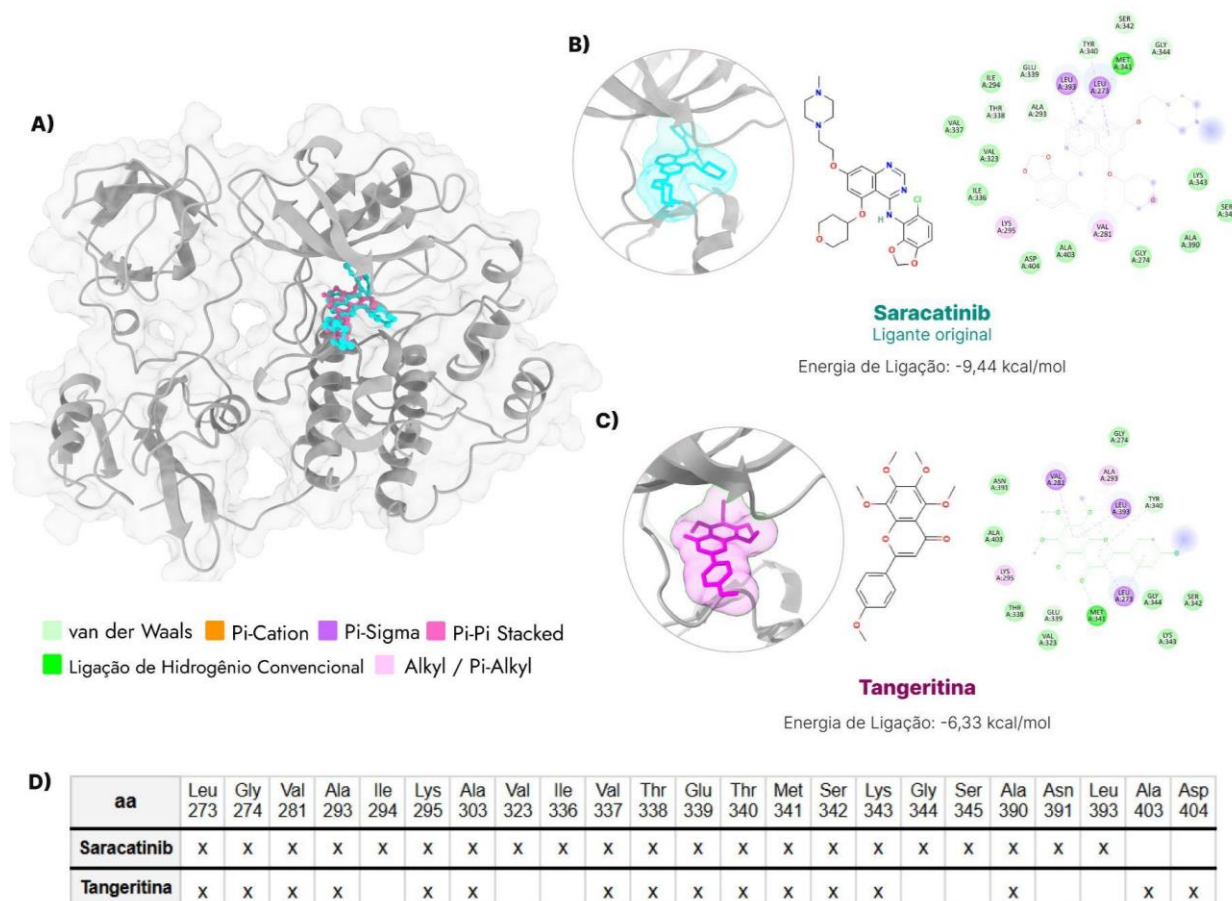
Após a clusterização dos módulos das proteínas, considerando o valor de maior *degree*, a SRC apresentou o maior valor com *degree* igual a 29. Com o objetivo de analisar a efetividade da ação da tangeritina neste câncer do SNC, a docagem molecular é uma abordagem de bioinformática que auxilia na predição da energia de ligação entre o receptor e o ligante, quanto menor, melhor será a ligação da docagem molecular (Júnior; Dr. Arlan, 2019). Apesar do estudo dos efeitos antioxidantes dos compostos contra o câncer ainda estar progredindo, durante o processo de tumorigênese, as células cancerígenas precisam lidar com o estresse oxidativo em várias etapas, incluindo a iniciação, o desprendimento da matriz, a passagem pela circulação e nos casos de recidiva após o tratamento (Hayes; Dinkova-Kostova; Tew, 2020). Portanto, devido às propriedades presentes nas flavonas de prevenir o estresse oxidativo, pode-se prever que, ao interagirem com as proteínas que regulam a progressão das células cancerígenas ou que protegem o ciclo celular normal, poderão apresentar efeitos terapêuticos contra o câncer.

Após os testes de docagem molecular com a proteína SRC (PDB ID: 2H8H), a tangeritina apresentou energia de ligação de -6,33 kcal/mol e RMSD igual a 0, oferecendo um resultado satisfatório (Figura 5). A estabilidade das ligações também depende do tipo de interação entre os aminoácidos do gene e o composto. A ligação de hidrogênio acontece entre um átomo de hidrogênio de uma molécula com átomos muito eletronegativos, como nitrogênio, oxigênio e flúor. É um tipo de interação mais intensa e a mais importante em sistemas biológicos (Borges, 2019). As interações de van der Waals acontecem entre as moléculas devido a “flutuações” temporárias na distribuição eletrônica dos átomos. Quanto maior forem as interações de van der Waals, mais indica que a estrutura do ligante possui um maior número de grupos volumosos (Chhajed *et al.*, 2010). Já nas ligações Pi-Alkyl, há interação de elétrons





**Figura 5 - Docagem molecular SRC-Tangeritina e aminoácidos envolvidos:** A) Estrutura 3D da proteína SRC com os ligantes localizados no provável sítio de ligação, em azul está o ligante original e em rosa está indicada a tangeritina; B) Estrutura química 3D e 2D do ligante inibidor original Saracatinib e aminoácidos (aa.) da ligação SRC-Saracatinib; C) Estrutura química 3D e 2D do ligante Tangeritina e aminoácidos da ligação SRC-Tangeritina; D) Comparação entre os aa.de cada docagem.



Fonte: Elaborado pelo autor.

## CONCLUSÃO

A aplicação da farmacologia de rede evidenciou o potencial terapêutico da tangeritina contra o MB. A partir do SwissADME foi possível prever que esta flavona apresenta alta permeabilidade à barreira hematoencefálica e boa absorção gastrointestinal. A análise de rede PPI dos 52 alvos finais revelou genes-alvos cruciais, como os nove “genes hub”: EGFR, AKT1, SRC, GSK3B, PARP1, MMP9, PTGS2, MCL1, ABCB1. O cluster principal indicou a SRC como melhor alvo terapêutico e a docagem molecular indicou a possível interação da tangeritina com a SRC apresentando a energia de ligação de -6,33 kcal/mol e RMSD igual a 0, e o compartilhamento parcial de aminoácidos com o ligante original pode sugerir uma preferência pelo sítio de ligação. Estes resultados reforçam que a tangeritina, por ter propriedades antioxidantes e capacidade de modulação de vias de sinalização, como EGFR-TKI, PI3K-Akt, Carcinogênese química, Estrogênio, Ras, MAPK e FoxO, possui um potencial inibição de vias tumorais e pode promover respostas celulares que limitam a progressão do câncer. Essas evidências abrem caminho para futuras investigações *in vitro* e *in vivo*, que podem confirmar a

eficácia da tangeritina contra o câncer e contribuir para o desenvolvimento de novas terapias oncológicas mais eficazes e seguras na área pediátrica.

## REFERÊNCIAS

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**, [s. l.], v. 12, n. 1, p. 3316, 2022. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-022-07396-w>.

AMBERGER, J. *et al.* McKusick's Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM(R)). **Nucleic Acids Research**, [s. l.], v. 37, n. Database, p. D793–D796, 2009. Disponível em: [https://academic.oup.com/nar/article/37/suppl\\_1/D793/1003813?login=false](https://academic.oup.com/nar/article/37/suppl_1/D793/1003813?login=false).

ARAF, E.-S. A.; SHURRAB, N. T.; BUABEID, M. A. Therapeutic Implications of a Polymethoxylated Flavone, Tangeretin, in the Management of Cancer via Modulation of Different Molecular Pathways. **Advances in Pharmacological and Pharmaceutical Sciences**, [s. l.], v. 2021, p. 4709818, 2021. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1155/2021/4709818>.

ASHBURNER, M. *et al.* Gene Ontology: tool for the unification of biology. **Nature Genetics**, [s. l.], v. 25, n. 1, p. 25–29, 2000. Disponível em: [https://www.nature.com/articles/ng0500\\_25](https://www.nature.com/articles/ng0500_25).

BELCHER, S. M. *et al.* Estrogen and soy isoflavonoids decrease sensitivity of medulloblastoma and central nervous system primitive neuroectodermal tumor cells to chemotherapeutic cytotoxicity. **BMC Pharmacology and Toxicology**, [s. l.], v. 18, n. 1, p. 63, 2017. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s40360-017-0160-7>.

BERMAN, H. M. The Protein Data Bank. **Nucleic Acids Research**, [s. l.], v. 28, n. 1, p. 235–242, 2000. Disponível em: <https://academic.oup.com/nar/article/45/D1/D271/2333880?login=false>.

BORGES, A. L. A. UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA INSTITUTO DE BIOTECNOLOGIA CURSO BIOTECNOLOGIA. [s. l.], 2019. Disponível em: <https://repositorio.ufu.br/handle/123456789/26091>.

CASOTTI, M. C. *et al.* Construindo redes de interação proteína-proteína por curadoria manual. In: BASTOS, L. L. *et al.* **BIOINFO #02 - Revista Brasileira de Bioinformática e Biologia Computacional**. 2. ed. [S. l.]: Alfahelix, 2022. p. 114–161. Disponível em: <https://bioinfo.com.br/construindo-redes-de-interacao-proteina-proteina-por-curadoria-manual/>. Acesso em: 25 set. 2024.

CHANG, F. *et al.* Involvement of PI3K/Akt pathway in cell cycle progression, apoptosis, and neoplastic transformation: a target for cancer chemotherapy. **Leukemia**, [s. l.], v. 17, n. 3, p. 590–603, 2003. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/2402824>.

CHHAJED, S. *et al.* Structure Based Design and In-Silico Molecular Docking Analysis of Some Novel Benzimidazoles. [s. l.], 2010.

COOKMAN, C. J.; BELCHER, S. M. Estrogen Receptor- $\beta$  Up-Regulates IGF1R Expression and Activity to Inhibit Apoptosis and Increase Growth of Medulloblastoma. **Endocrinology**, [s. l.], v. 156, n. 7, p. 2395–2408, 2015. Disponível em:

<https://academic.oup.com/endo/article-abstract/156/7/2395/2422833>.

CURRAN, E. K. *et al.* Gender affects survival for medulloblastoma only in older children and adults: A study from the surveillance epidemiology and end results registry. **Pediatric Blood & Cancer**, [s. l.], v. 52, n. 1, p. 60–64, 2009. Disponível em:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/pbc.21832>.

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**, [s. l.], v. 7, n. 1, p. 42717, 2017. Disponível em:

<https://www.nature.com/articles/srep42717>.

DAINA, A.; MICHIELIN, O.; ZOETE, V. SwissTargetPrediction: updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules. **Nucleic Acids Research**, [s. l.], v. 47, n. W1, p. W357–W364, 2019. Disponível em:

<https://academic.oup.com/nar/article/47/W1/W357/5491750?login=false>.

DAMARE, R.; ENGLE, K.; KUMAR, G. Targeting epidermal growth factor receptor and its downstream signaling pathways by natural products: A mechanistic insight. **Phytotherapy Research**, [s. l.], v. 38, n. 5, p. 2406–2447, 2024. Disponível em:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ptr.8166>.

DRESSLER, E. V. *et al.* Demographics, patterns of care, and survival in pediatric medulloblastoma. **Journal of Neuro-Oncology**, [s. l.], v. 132, n. 3, p. 497–506, 2017. Disponível em:

<https://link.springer.com/article/10.1007/s11060-017-2400-5>.

FARHAN, M. *et al.* Role of FOXO Transcription Factors in Cancer Metabolism and Angiogenesis. **Cells**, [s. l.], v. 9, n. 7, p. 1586, 2020. Disponível em:

<https://www.mdpi.com/2073-4409/9/7/1586>.

GE, S. X.; JUNG, D.; YAO, R. ShinyGO: a graphical gene-set enrichment tool for animals and plants. **Bioinformatics**, [s. l.], v. 36, n. 8, p. 2628–2629, 2020. Disponível em:

<https://academic.oup.com/bioinformatics/article/36/8/2628/5688742>.

GUERRA, J. V. S. *et al.* KVFinder-web: a web-based application for detecting and characterizing biomolecular cavities. **Nucleic Acids Research**, [s. l.], v. 51, n. W1, p. W289–W297, 2023. Disponível em:

<https://academic.oup.com/nar/article/51/W1/W289/7151338?login=false>.

HAYES, J. D.; DINKOVA-KOSTOVA, A. T.; TEW, K. D. Oxidative Stress in Cancer. **Cancer Cell**, [s. l.], v. 38, n. 2, p. 167–197, 2020. Disponível em:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7439808/>.

HUANG, Z. *et al.* Global metabolomics study on the pathogenesis of pediatric medulloblastoma via UPLC- Q/E-MS/MS. **PLOS ONE**, [s. l.], v. 18, n. 6, p. e0287121, 2023. Disponível em:

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0287121>.

HUANG, D. W.; SHERMAN, B. T.; LEMPICKI, R. A. Bioinformatics enrichment tools: paths toward the comprehensive functional analysis of large gene lists. **Nucleic Acids Research**, [s. l.], v. 37, n. 1, p. 1–13, 2009a. Disponível em: <https://academic.oup.com/nar/article/37/1/1/1026684>.

HUANG, D. W.; SHERMAN, B. T.; LEMPICKI, R. A. Systematic and integrative analysis of large gene lists using DAVID bioinformatics resources. **Nature Protocols**, [s. l.], v. 4, n. 1, p. 44–57, 2009b. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nprot.2008.211>.

IKEGAMI, S. *et al.* An ultrasensitive assay revealed age-related changes in serum oestradiol at low concentrations in both sexes from infancy to puberty. **Clinical Endocrinology**, [s. l.], v. 55, n. 6, p. 789–795, 2001. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1365-2265.2001.01416.x>.

JÚNIOR, E. G. S. S.; DR. ARLAN, A. D. S. G. ESTUDO POR DOCAGEM MOLECULAR DE INIBIDORES DA ENZIMA GSK-3 $\beta$ : UMA PROPOSTA PARA O TRATAMENTO DO TRANSTORNO BIPOLAR. **Revista Ifes Ciência**, [s. l.], v. 5, n. 1, p. 243–256, 2019. DOI: 10.36524/ric.v5i1.289. Disponível em: <https://ojs.ifes.edu.br/index.php/ric/article/view/289>.

KANEHISA, M. *et al.* KEGG for taxonomy-based analysis of pathways and genomes. **Nucleic Acids Research**, [s. l.], v. 51, n. D1, p. D587–D592, 2023. Disponível em: <https://academic.oup.com/nar/article/51/D1/D587/6775388>.

KHAN, A. U. *et al.* Therapeutic role of flavonoids and flavones in cancer prevention: Current trends and future perspectives. **European Journal of Medicinal Chemistry Reports**, [s. l.], v. 3, p. 100010, 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2772417421000108>.

KIM, S. *et al.* PubChem 2023 update. **Nucleic Acids Research**, [s. l.], v. 51, n. D1, p. D1373–D1380, 2023. Disponível em: <https://academic.oup.com/nar/article/51/D1/D1373/6777787?login=false>.

LIU, X. *et al.* Medulloblastoma: Molecular understanding, treatment evolution, and new developments. **Pharmacology & Therapeutics**, [s. l.], v. 210, p. 107516, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0163725820300449?via%3Dihub>.

MACDONALD, T. J. *et al.* Expression profiling of medulloblastoma: PDGFRA and the RAS/MAPK pathway as therapeutic targets for metastatic disease. **Nature Genetics**, [s. l.], v. 29, n. 2, p. 143–152, 2001. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/ng731z>.

MENDONÇA, D. V. C. Isobruceína B e neosergeolida: modelagem em nível de DFT e estudos de docking molecular com Dihidrofolato Redutase de Plasmodium vivax. **Universidade Federal Do Amazonas Instituto De Ciencias Exatas Departamento De Química**. [s. l.], 2020. Disponível em: <https://tede.ufam.edu.br/handle/tede/7754>.

MENG, E. C. *et al.* UCSF CHIMERAX: Tools for structure building and analysis. **Protein Science**, [s. l.], v. 32, n. 11, p. e4792, 2023.



MORRIS, G. M. *et al.* Automated docking using a Lamarckian genetic algorithm and an empirical binding free energy function. **Journal of Computational Chemistry**, [s. l.], v. 19, n. 14, p. 1639–1662, 1998. Disponível em:

[https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/\(SICI\)1096-987X\(19981115\)19:14%3C1639::AID-JCC10%3E3.0.CO;2-B](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/(SICI)1096-987X(19981115)19:14%3C1639::AID-JCC10%3E3.0.CO;2-B).

PANCHE, A. N.; DIWAN, A. D.; CHANDRA, S. R. Flavonoids: an overview. **Journal of Nutritional Science**, [s. l.], v. 5, p. e47, 2016. Disponível em:

<https://www.cambridge.org/core/journals/journal-of-nutritional-science/article/flavonoids-an-overview/C0E91D3851345CEF4746B10406908F52>.

PIERONI, M. *et al.* MD–Ligand–Receptor: A High-Performance Computing Tool for Characterizing Ligand–Receptor Binding Interactions in Molecular Dynamics Trajectories. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 24, n. 14, p. 11671, 2023. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/14/11671>.

RASCIO, F. *et al.* The Pathogenic Role of PI3K/AKT Pathway in Cancer Onset and Drug Resistance: An Updated Review. **Cancers**, [s. l.], v. 13, n. 16, p. 3949, 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6694/13/16/3949>.

RODRÍGUEZ-GARCÍA, C.; SÁNCHEZ-QUESADA, C.; GAFORIO, J. J. Dietary Flavonoids as Cancer Chemopreventive Agents: An Updated Review of Human Studies. **Antioxidants**, [s. l.], v. 8, n. 5, p. 137, 2019. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-3921/8/5/137>.

SANNER, M. F. Python: a programming language for software integration and development. **Journal of Molecular Graphics & Modelling**, [s. l.], v. 17, n. 1, p. 57–61, 1999. Disponível em: <https://www.academia.edu/download/25505223/10.1.1.35.6459.pdf>.

SANTOS, M. D. O. *et al.* Estimativa de Incidência de Câncer no Brasil, 2023-2025. **Revista Brasileira de Cancerologia**, [s. l.], v. 69, n. 1, 2023. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/3700>. Acesso em: 20 set. 2024.

SHANNON, P. *et al.* Cytoscape: A Software Environment for Integrated Models of Biomolecular Interaction Networks. **Genome Research**, [s. l.], v. 13, n. 11, p. 2498–2504, 2003. Disponível em: <https://genome.cshlp.org/content/13/11/2498.short>.

STELZER, G. *et al.* The GeneCards Suite: From Gene Data Mining to Disease Genome Sequence Analyses. **Current Protocols in Bioinformatics**, [s. l.], v. 54, n. 1, 2016. Disponível em: <https://currentprotocols.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cpbi.5>. Acesso em: 25 set. 2024.

SYSTEMES, D. **BIOVIA Discovery Studio**. [S. l.], 2024. Disponível em: <https://discover.3ds.com/discovery-studio-visualizer-download>. Acesso em: 29 out. 2024.

SZKLARCZYK, D. *et al.* The STRING database in 2023: protein–protein association networks and functional enrichment analyses for any sequenced genome of interest. **Nucleic Acids Research**, [s. l.], v. 51, n. D1, p. D638–D646, 2023. Disponível em: <https://academic.oup.com/nar/article/51/D1/D638/6825349?login=false>.

WARIS, G.; AHSAN, H. Reactive oxygen species: role in the development of cancer and various chronic conditions. **Journal of Carcinogenesis**, [s. l.], v. 5, p. 14, 2006. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1479806/>.

WHIRL-CARRILLO, M. *et al.* Pharmacogenomics Knowledge for Personalized Medicine. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, [s. l.], v. 92, n. 4, p. 414–417, 2012. Disponível em: <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1038/clpt.2012.96>.

ZANNONI, G. F. *et al.* Sexual dimorphism in medulloblastoma features. **Histopathology**, [s. l.], v. 68, n. 4, p. 541–548, 2016. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/his.12770>.

Recebido em: 26/11/2024

Publicado em: 16/12/2024