

PROTEÍNAS RELACIONADAS À CARCINOGENÊSE DO CANCER DE MAMA COMO ALVOS PARA ESTUDOS DE ANCORAGEM MOLECULAR: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Sabrina Almondes Teixeira, Nayron Micael da Silva Santos, Adrielly Regina Dantas Gomes, Victor Manoel Monteiro de Souza, Ézio Raul Alves de Sá, Marcia Maria Mendes Marques Duque, José Ismael Feitosa de Araújo, Joilane Alves Pereira-Freire, Stella Regina Arcanjo Medeiros



<https://doi.org/10.36557/2674-9432.2026v5n5p625-649>

Artigo recebido em 14 de Maio e publicado em 14 de Julho de 2026

REVISÃO SISTEMÁTICA

RESUMO

O câncer de mama permanece como um dos principais desafios globais em saúde pública, marcado por elevada incidência e complexidade biológica, o que limita a eficácia das terapias convencionais devido à baixa seletividade. Nesse cenário, abordagens direcionadas a alvos moleculares específicos, aliadas à docagem molecular, destacam-se como estratégias promissoras para o desenvolvimento de terapias mais precisas. Este estudo teve como objetivo identificar, mapear e analisar criticamente as proteínas envolvidas no processo de carcinogênese do câncer de mama, considerando seus papéis biológicos na iniciação tumoral, progressão, invasão, metástase e resistência terapêutica. Conduzida seguindo as diretrizes PRISMA 2020 e orientada pela estratégia PECO, a busca foi realizada em bases como *PubMed-MEDLINE*, *Cochrane Library*, *Science Direct* e *Google Scholar*. Após processo rigoroso de seleção e avaliação metodológica, sete estudos foram incluídos. Os resultados evidenciaram a relevância de proteínas como NOTCH1, Caspase-3, EGFR e AKT1, que apresentaram maiores atividades em docagem molecular devido à estrutura bem caracterizada e papel direto na regulação da proliferação e apoptose celular. Por outro lado, alvos pleiotrópicos, como Bcl-2 e TP53, demonstraram menor especificidade como alvos primários. Observou-se risco de viés moderado na maioria dos estudos, sobretudo pela predominância de abordagens *in silico*, sendo mais robustos aqueles com validação experimental complementar. Conclui-se que a docagem molecular é uma ferramenta estratégica para triagem de compostos no câncer de mama, especialmente quando integrada à validação *in vitro*, contribuindo para o desenvolvimento de terapias mais seletivas, eficazes e com maior potencial translacional.

Palavras-chave: Câncer de mama; Docagem molecular; Alvos moleculares; Carcinogênese.

ABSTRACT

Breast cancer remains one of the major global public health challenges, characterized by high incidence and biological complexity, which limits the effectiveness of conventional therapies due to their low selectivity. In this context, approaches targeting specific molecular targets, combined with molecular docking, emerge as promising strategies for the development of more precise therapies. This study aimed to conduct a systematic review to identify the main protein targets involved in breast carcinogenesis and to analyze their applicability in molecular docking studies. Conducted in accordance with PRISMA 2020 guidelines and guided by the PECO strategy, the search was performed in databases such as *PubMed-MEDLINE*, *Cochrane Library*, *Science Direct*, and *Google Scholar*. After a rigorous selection and methodological evaluation process, seven studies were included. The results highlighted the relevance of proteins such as NOTCH1, Caspase-3, EGFR, and AKT1, which showed greater applicability in molecular docking due to their well-characterized structure and direct role in regulating cell proliferation and apoptosis. In contrast, pleiotropic targets such as Bcl-2 and TP53 demonstrated lower specificity as primary targets. A moderate risk of bias was observed in most studies, mainly due to the predominance of *in silico* approaches, while studies incorporating complementary experimental validation were more robust. It is concluded that molecular docking is a strategic tool for compound screening in breast cancer, especially when integrated with *in vitro* validation, contributing to the development of more selective, effective, and translational therapies.

Keywords: Breast cancer; Molecular docking; Molecular targets; Carcinogenesis.

Instituição afiliada –

1. <https://orcid.org/0000-0002-1305-8389> - Doutoranda PPGAN, Universidade Federal do Piauí (UFPI), Campus Senador Helvidio Nunes de Barros, Picos, Piauí.
2. <https://orcid.org/0009-0007-6675-0815> - Bacharelado em Nutrição, Universidade Federal do Piauí, Campus Senador Helvidio Nunes de Barros, Picos, Piauí.
3. <https://orcid.org/0009-0005-1830-5851> - Bacharelado em Nutrição, Universidade Federal do Piauí, Campus Senador Helvidio Nunes de Barros, Picos, Piauí.
4. <https://orcid.org/0009-0006-6671-0357> - Licenciatura em Química, Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Piauí.
5. <https://orcid.org/0000-0002-6340-7380> - Licenciatura em Química, Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Piauí.
6. <https://orcid.org/0000-0001-7661-2570> - Engenheira Agrônoma, Universidade Federal do Piauí, Campus Senador Helvidio Nunes de Barros.
7. <https://orcid.org/0000-0002-4270-0713> - Doutor em Biotecnologia em Saúde, Universidade Estadual do Ceará.
8. <https://orcid.org/0000-0003-0596-934X> - Doutora em Biotecnologia em Saúde, Universidade Federal do Piauí, Campus Senador Helvidio Nunes de Barros; Departamento de Nutrição.
9. <https://orcid.org/0000-0002-0764-9406> - Pós-doutorado em Ciência e Tecnologia de Alimentos, Universidade Federal do Piauí, Campus Senador Helvidio Nunes de Barros; Departamento de Nutrição.

Autor correspondente: Dr. José Ismael Feitosa de Araújo

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



1 INTRODUÇÃO

O câncer compreende um grupo de mais de 100 doenças caracterizadas pelo crescimento descontrolado de células capazes de invadir tecidos adjacentes e disseminar-se para órgãos distantes por meio do processo de metástase (INCA, 2018). Devido à sua elevada incidência e mortalidade, essa enfermidade representa um dos principais desafios para os sistemas de saúde em todo o mundo, sendo classificada entre as doenças crônicas não transmissíveis de maior impacto (Cardoso et al., 2020). Em 2018, a doença foi responsável por aproximadamente 9,6 milhões de óbitos, configurando-se como a segunda principal causa de morte no mundo (OMS, 2018). No Brasil, o Instituto Nacional de Câncer estimou cerca de 625 mil novos casos por ano para o triênio de 2020 a 2022 (INCA, 2019). Diante desse cenário, políticas públicas, como a Política Nacional de Atenção Oncológica (PNAO), têm buscado fortalecer ações voltadas à prevenção, ao diagnóstico precoce e ao tratamento da doença (Ferreira; Franco, 2017).

Entre os diferentes tipos de câncer, o câncer de mama destaca-se por sua elevada frequência e pelo impacto que exerce sobre a saúde das mulheres (Obeagu et al., 2021; Aizaz et al., 2023). Sua origem é multifatorial, resultando da interação entre fatores genéticos, hormonais, ambientais e comportamentais. Embora aproximadamente 5% a 10% dos casos estejam relacionados a mutações hereditárias e ao histórico familiar, uma parcela considerável está associada a fatores modificáveis, como hábitos de vida, exposição ambiental e condições metabólicas, reforçando a importância das estratégias de prevenção (Sun et al., 2017).

O desenvolvimento do câncer de mama inicia-se, em geral, nas células dos ductos ou dos lóbulos mamários. Alterações genéticas e epigenéticas acumuladas ao longo do tempo podem comprometer os mecanismos que regulam a proliferação, a diferenciação e a morte celular, favorecendo a formação de tumores malignos. Em contrapartida, nem todas as alterações celulares resultam em câncer. Algumas modificações originam lesões benignas ou condições não malignas, como cistos, hiperplasia atípica e papilomas intraductais, que, embora possam exigir

acompanhamento clínico, não apresentam comportamento invasivo semelhante ao dos tumores malignos (Sinha et al 2018).

A elevada heterogeneidade molecular do câncer de mama torna seu tratamento particularmente desafiador. Diferentes subtipos apresentam perfis genéticos, moleculares e clínicos distintos, influenciando a resposta terapêutica e o prognóstico dos pacientes (Bray et al., 2024; Giaquinto et al., 2022; Loibl et al., 2021). Nos últimos anos, avanços na biologia tumoral demonstraram que a progressão da doença não depende exclusivamente das células neoplásicas, mas também da interação com o microambiente tumoral, da microbiota intratumoral, da resposta imunológica e de mecanismos regulatórios, como os ritmos circadianos, que podem influenciar tanto a evolução da doença quanto a eficácia dos tratamentos (Swanton et al., 2024; Siegel; Giaquinto; Jemal, 2024; Hickey et al., 2024; Hu et al., 2021; Xiong et al., 2025).

Os tratamentos convencionais, como a quimioterapia, continuam desempenhando papel fundamental no manejo clínico do câncer de mama por atuarem na interrupção do ciclo celular e na eliminação de células com elevada taxa proliferativa (Ferreira; Franco, 2017). No entanto, apresentam baixa seletividade, afetando também células saudáveis e causando efeitos adversos. Nesse contexto, terapias alvo-direcionadas emergem como alternativa promissora, ao atuarem sobre alvos moleculares específicos, aumentando a eficácia e reduzindo efeitos colaterais (Prado et al., 2024).

Nesse cenário, ferramentas computacionais como a docagem molecular têm se destacado como estratégias eficientes na descoberta de novos compostos bioativos. Essa técnica permite prever a afinidade de ligação entre ligantes e alvos biológicos, identificando conformações energeticamente favoráveis e auxiliando na seleção de moléculas com potencial terapêutico (Santos, 2021; Batista et al., 2022; Agu et al., 2023). Dessa forma, a docagem molecular contribui para a otimização de recursos e para o avanço no desenvolvimento de novas estratégias de intervenção no câncer (Schneider, 2022).

O presente estudo teve como objetivo a realização de uma revisão sistemática da literatura com o intuito de analisar e sintetizar estudos científicos sobre os principais alvos moleculares envolvidos na carcinogênese do câncer de mama e sua

aplicação em docagem molecular para otimização de recursos e avanço de terapias. Buscou-se, ainda, compreender as limitações associadas a alvos menos específicos e discutir como a escolha de proteínas estruturalmente definidas pode contribuir para o desenvolvimento de estratégias mais eficazes, seletivas e translacionais na terapia do câncer de mama.

2 METODOLOGIA

2.1 Protocolo de revisão sistemática de literatura

O presente estudo trata-se de uma revisão sistemática de literatura, de caráter qualitativo e analítico, cujo objetivo foi identificar, mapear e analisar criticamente as proteínas envolvidas no processo de carcinogênese do câncer de mama, considerando seus papéis biológicos na iniciação tumoral, progressão, invasão, metástase e resistência terapêutica. As revisões sistemáticas constituem um tipo de estudo secundário fundamentado em evidências provenientes de pesquisas primárias. Esse método segue um protocolo rigoroso e previamente estabelecido para identificar, selecionar, avaliar criticamente e sintetizar, de forma transparente e reproduzível, estudos relevantes publicados e não publicados relacionados a uma questão específica de pesquisa. Além disso, esse tipo de revisão contempla a avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos, a extração sistemática dos dados e a integração dos resultados obtidos (Donato; Donato, 2019).

A condução da revisão seguiu as recomendações do método *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) 2020, aplicáveis a revisões sistemáticas sem síntese quantitativa.

Para compor a estratégia de busca, foi utilizada adaptação da estratégia PECO (Tabela 1), acrônimo que representa problema ou população (P), exposição (E), comparação (C) e desfecho (O), considerando as especificidades das pesquisas em oncologia molecular e biologia do câncer, conforme quadro a seguir:

Tabela 1 - Estruturação da estratégia PECO para definição da pergunta norteadora.

Componente do acrônimo	Definição	Respostas
P	População	Pacientes, tecidos ou células tumorais mamárias humanas
E	Exposição	Proteínas diferencialmente expressas ou funcionalmente envolvidas
C	Comparação	Tecidos mamários normais ou estados basais
O	Outcome/Desfecho	Participação na carcinogênese do câncer de mama

Fonte: Elaborado pelo próprio autor, (2026).

A partir da estratégia PECO (Tabela 1), a seguinte pergunta de pesquisa foi definida: Quais proteínas estão envolvidas no processo de carcinogênese do câncer de mama e quais são utilizadas em estudos de ancoragem molecular?

A seleção dos manuscritos foi realizada com base nos seguintes critérios de inclusão: estudos originais com dados primários que empregaram metodologias *in silico* e investigaram proteínas envolvidas na carcinogênese do câncer de mama. Foram considerados elegíveis estudos que abordassem oncoproteínas, proteínas supressoras de tumor e proteínas relacionadas a processos biológicos essenciais para a progressão tumoral, incluindo vias de sinalização celular, regulação do ciclo celular, apoptose, angiogênese, invasão tumoral e metástase. Outros artigos que não atenderam aos critérios de inclusão foram excluídos desta revisão sistemática, assim como publicações não confiáveis, como rascunhos, artigos de sites e pré-prints de trabalhos submetidos, relatórios científicos e trabalhos de conferências. Este estudo abrangeu um total de 11 publicações sobre carcinogênese do câncer de mama. Todos os dados obtidos foram documentados e listados em tabelas e números, como será demonstrado ao longo deste artigo.

Foram utilizadas as bases de dados eletrônicas *PubMed-MEDLINE*, *Cochrane Library* e *Science Direct*, além do *Google Scholar*, para identificar a literatura cinzenta relevante. A estratégia de busca foi adaptada a cada base, utilizando descritores controlados (MeSH/DeCS) e palavras-chave livres, combinadas por operadores booleanos, tais como: ("*Breast Neoplasms*" OR "*Inflammatory Breast Neoplasms*" OR "*Breast Carcinoma*") AND ("*Proteins*" OR "*Oncoproteins*" OR "*Tumor Suppressor*

Proteins" OR "*Protein Expression*") AND ("*docking*" OR "*in silico*").

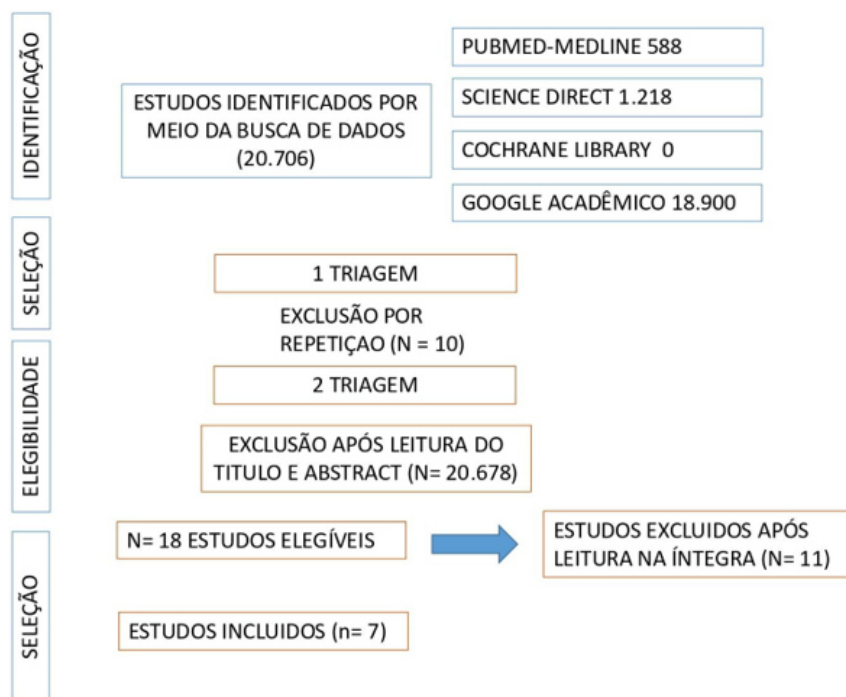
Após a busca, todas as referências foram importadas para o Rayyan QCRI para remoção de duplicatas e triagem, e esta triagem se deu em duas etapas: primeiro pelos títulos e resumos os quais foram avaliados independentemente por dois revisores, segundo por meio da leitura dos textos completos que foram avaliados independentemente por dois revisores, assim, caso existisse quaisquer divergências, estas foram resolvidas por um terceiro revisor. Por fim, os estudos excluídos em qualquer etapa tiveram justificativa documentada, garantindo rastreabilidade.

O processo de extração ocorreu em formulário padronizado contemplando as características do estudo (autor, ano, país, desenho do estudo), o delineamento metodológico, as características da amostra, as proteínas investigadas, os métodos de detecção e quantificação proteica, as vias moleculares associadas, o papel atribuído às proteínas no processo de carcinogênese do câncer de mama, a associação com prognóstico, progressão tumoral ou resistência terapêutica e o risco de viés que será avaliado por meio do checklist STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*). Em caso de discrepâncias estas foram resolvidas por um terceiro revisor.

3 RESULTADOS e DISCUSSÃO

Os estudos incluídos nesta revisão foram analisados quanto às suas características metodológicas e qualidade científica, com ênfase na identificação dos principais alvos moleculares investigados no câncer de mama e na aplicação da docagem molecular como ferramenta de triagem terapêutica. Ao final do processo de busca e seleção dos estudos seguindo a estratégia PRISMA como ilustrado na Figura 3, foram selecionados 7 estudos que atendiam aos critérios estabelecidos de inclusão dos artigos.

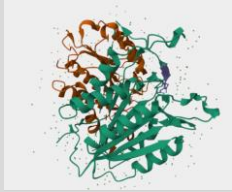
Figura 3 - Fluxograma PRISMA do processo metodológico de seleção dos estudos

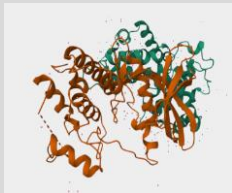
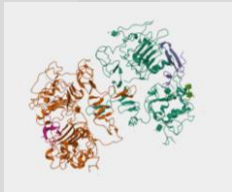
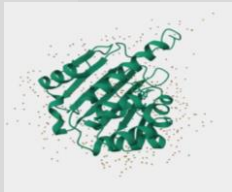


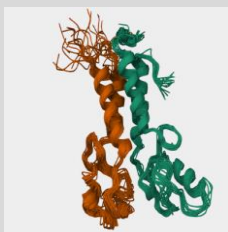
Fonte: Elaborado pelo próprio autor, (2026).

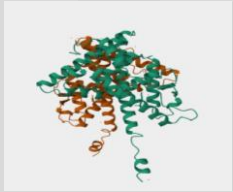
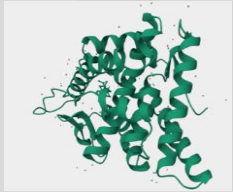
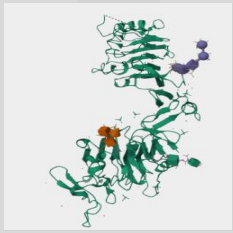
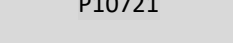
Posteriormente, os estudos incluídos na revisão foram analisados de forma narrativa, descritiva e crítica, e os dados foram expressos de forma sistemática na Tabela 2.

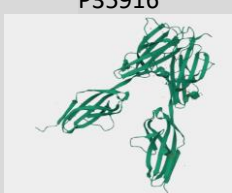
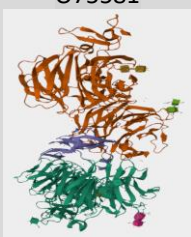
Tabela 2 - Proteínas-alvo associadas ao câncer de mama mapeadas no processo de busca sistemática.

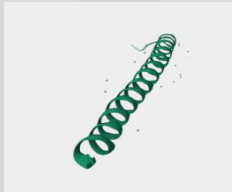
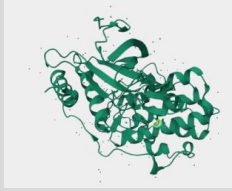
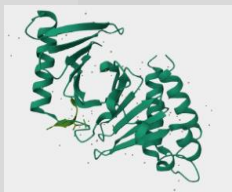
ALVO	FUNÇÃO	ID DE DOCAGEM E ESTRUTURAMOLECULAR	REF.
Bcl-2	Suprime a apoptose em diversos sistemas celulares, incluindo células linfomatomatoprotéticas dependentes de fatores e neurais.	P10415 	WU, Z. <i>et al.</i> , 2024.
Caspase-3	Após a clivagem e ativação por caspases iniciadoras (CASP8, CASP9 e/ou CASP10), media a execução da apoptose, catalisando a clivagem de muitas proteínas.	P42574 	WU, Z. <i>et al.</i> , 2024 ARSIANTI, A.; AZIZAH, N. N.; ERLINA, L., 2022.
CCND1	Componente regulador do complexo	P24385	WU, Z. <i>et</i>

	ciclina D1-CDK4 (DC) que fosforila e inibe membros da família de proteínas retinoblastoma (RB), incluindo RB1, e regula o ciclo celular durante a G1/S.		<i>al.</i> , 2024.
EGFR	Ligandos de ligação à tirosina quinase receptora da família EGF e ativando várias cascatas de sinalização para converter sinais extracelulares em respostas celulares apropriadas.	P00533 	WU, Z. <i>et al.</i> , 2024. AM, H. V. <i>et al.</i> , 2023. KUMBLEKA R, V. <i>et al.</i> , 2024.
HSP90AA1	Chaperona que regula o dobramento e ativação de proteínas, dependente de ATP e modulada por co-chaperonas.	P07900 	WU, Z. <i>et al.</i> , 2024.
KRAS	Desempenha um papel importante na regulação da proliferação celular.	P01116 	WU, Z. <i>et al.</i> , 2024.
PARP1	Poli-ADP-ribosiltransferase que media a poli-ADP-ribosilação de proteínas e desempenha um papel fundamental na reparação do DNA.	P09874 	WU, Z. <i>et al.</i> , 2024.
H-RAS GTP-active form	Envolvido na ativação da transdução de sinais da proteína Ras.	P01112 	SALEM, M. M.; GERGES, M. N.; NOSER, A. A., 2022.
BRCA1	Ligase da ubiquitina da proteína E3 que especificamente media a formação de cadeias de poliubiquitina ligadas à 'Lys-6' e desempenha um papel central no reparo do DNA ao facilitar respostas celulares a danos ao DNA.	P38398 	HOSSAIN, R. <i>et al.</i> , 2022.

			
BRCA2	Proteína que atua no reparo do DNA por recombinação homóloga, auxiliando o RAD51 e mantendo a estabilidade genômica, além de participar da regulação da replicação e do ciclo celular.	P51587 	HOSSAIN, R. <i>et al.</i> , 2022.
MDR1	Transloca medicamentos e fosfolipídios através da membrana.	P08183 	HOSSAIN, R. <i>et al.</i> , 2022.
P53	Fator de transcrição multifuncional que induz parada do ciclo celular, reparação do DNA ou apoptose ao se ligar à sua sequência de DNA alvo.	P04637 	SHEKAR, N.; VUONG, P.; KAUR, P., 2024.
NOTCH1	Receptor que regula a expressão gênica e o destino celular, controlando diferenciação, proliferação e apoptose.	P46531 	SHEKAR, N.; VUONG, P.; KAUR, P., 2024. AM, H. V. <i>et al.</i> , 2023.
NOTCH2	Receptor que, ao se ligar a ligantes como Jagged 1 e 2 e Delta- 1, ativa o domínio intracelular (NICD), formando um complexo com RBPJ para regular a expressão gênica e a determinação do destino celular.	Q04721 	SHEKAR, N.; VUONG, P.; KAUR, P., 2024.

NOTCH3	Funciona como receptor para ligantes, ligantes de membrana Jagged1, Jagged2 e Delta1 para regular a determinação do destino celular.	Q9UM47 	SHEKAR, N.; VUONG, P.; KAUR, P., 2024.
ESR1	Receptor nuclear de estrogênio que, ao se ligar ao hormônio, regula a expressão gênica, influenciando proliferação e diferenciação celular. Atua por diferentes vias de sinalização, interagindo com fatores de transcrição e modulando processos inflamatórios e tumorais.	P03372 	AM, H. V. <i>et al.</i> , 2023.
ESR2	Receptor de hormônio nuclear. Liga estrogênios com afinidade semelhante à ESR1/ER-alfa e ativa a expressão de genes repórteres contendo elementos de resposta ao estrogênio (ERE) de forma dependente do estrogênio.	Q92731 	AM, H. V. <i>et al.</i> , 2023.
PGR	Os hormônios esteroides e seus receptores estão envolvidos na regulação da expressão gênica eucariótica e afetam a proliferação e diferenciação celular nos tecidos-alvo. Dependendo da isoforma, o receptor de progesterona funciona como um ativador ou repressor transcricional.	P06401 	AM, H. V. <i>et al.</i> , 2023.
IGF1R	Receptor essencial na transformação tumoral, cuja ativação leva à autofosforilação e desencadeia vias de sinalização como PI3K-AKT (inibe apoptose e estimula síntese proteica) e Ras-MAPK (aumenta proliferação celular). Também ativa a via JAK/STAT, contribuindo para a sobrevivência e crescimento de células malignas.	P08069 	AM, H. V. <i>et al.</i> , 2023.
FGFR1	Receptor tirosina-quinase de fatores de crescimento de fibroblastos que regula desenvolvimento, proliferação, diferenciação e migração celular. Sua ativação desencadeia vias de sinalização como MAPK e PI3K/AKT, influenciando a expressão gênica e processos do desenvolvimento embrionário.	P11362 	AM, H. V. <i>et al.</i> , 2023.
KIT	Receptor tirosina-quinase ativado pelo ligante KITLG/SCF que regula	P10721 	AM, H. V. <i>et al.</i> ,

	sobrevivência e proliferação celular, além de processos como hematopoiese e diferenciação. Sua ativação desencadeia vias de sinalização como PI3K/AKT, MAPK e STAT, fundamentais para crescimento e manutenção celular.		2023.
PTEN	Fosfatase proteica de dupla especificidade, desfosforilando proteínas fosforiladas tirosina, serina e treonina.	P60484 	AM, H. V. <i>et al.</i> , 2023.
mTOR	A proteína quinase serina/treonina é um regulador central do metabolismo, crescimento e sobrevivência celular em resposta a hormônios, fatores de crescimento, nutrientes, energia e sinais de estresse.	P42345 	AM, H. V. <i>et al.</i> , 2023.
NFkB	Fator de transcrição amplamente expresso que atua como ponto final de vias de sinalização, regulando processos como inflamação, imunidade, crescimento celular, diferenciação, apoptose e tumorigênese.	P19838 	AM, H. V. <i>et al.</i> , 2023.
CCND1	Componente regulador do complexo ciclina D1-CDK4 (DC) que fosforila e inibe membros da família de proteínas retinoblastoma (RB), incluindo RB1, e regula o ciclo celular durante a G1/S.	P24385 	AM, H. V. <i>et al.</i> , 2023.
VEGFR3	Receptor tirosina-quinase que responde a VEGFC/VEGFD e regula linfangiogênese, desenvolvimento vascular e angiogênese, promovendo proliferação, migração e sobrevivência de células endoteliais, além de atuar em um ciclo de retroalimentação positiva.	P35916 	AM, H. V. <i>et al.</i> , 2023.
LRP6	Componente do complexo Wnt-Fzd-LRP5-LRP6 que desencadeia a sinalização de beta-catenina induzindo a agregação de complexos receptor-ligante em sinossomos do tamanho de ribossomos.	O75581 	AM, H. V.; <i>et al.</i> , 2023.

APC	Supressor tumoral que atua como regulador negativo da via Wnt, promovendo a degradação da CTNNB1. Participa da migração celular e se associa ao citoesqueleto, contribuindo para a regulação de processos tumorais.	P25054 	AM, H. V. <i>et al.</i> , 2023.
JUN	Fator de transcrição que reconhece e se liga ao motivo consensual AP-1 5'-TGA[GC]TCA-3'.	P05412 	ARSIANTI, A.; AZIZAH, N. N.; ERLINA, L., 2022.
AKT1	Quinase da família AKT que regula processos como metabolismo, proliferação, sobrevivência celular, crescimento e angiogênese.	P31749 	ARSIANTI, A.; AZIZAH, N. N.; ERLINA, L., 2022. KUMBLEKA R, V. <i>et al.</i> , 2024.
CASP-7	Protease que participa da morte celular programada (como apoptose e piroptose), atuando por clivagem de proteínas-alvo.	P55210 	ARSIANTI, A.; AZIZAH, N. N.; ERLINA, L., 2022.
ERK1	MAPK1/ERK2 e MAPK3/ERK1 são quinases da via MAPK/ERK que, quando ativadas, regulam crescimento, sobrevivência, adesão e diferenciação celular, atuando por meio do controle da expressão gênica e do citoesqueleto.	P27361 	KUMBLEKA R, V. <i>et al.</i> , 2024.
A estrutura cristalina de MELK	Cinase de serie/treonina-proteína envolvida em vários processos, como regulação do ciclo celular, autorrenovação de células-tronco, apoptose e regulação de emendamento.	Q14680 	KUMBLEKA R, V. <i>et al.</i> , 2024.
Estrutura cristalina de PLK1	Quinase serina/treonina que atua na fase M do ciclo celular, regulando a formação do fuso, separação dos cromossomos e progressão da mitose até a citocinese.	P53350 	KUMBLEKA R, V. <i>et al.</i> , 2024.

Estrutura cristalina de PTK6	Quinase tirosina não receptora que regula vias de sinalização ligadas à diferenciação, manutenção epitelial e crescimento tumoral, atuando sobre diversos substratos e podendo modular a sinalização do EGFR.	Q13882 	KUMBLEKA R, V. et al., 2024.
------------------------------	---	--	------------------------------

*As informações foram coletadas no site UNIPROT CONSORTIUM. UniProt: universal protein resource. Disponível em: <https://www.uniprot.org/>.

Fonte: Elaborado pelo próprio autor, (2026).

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos foi realizada por meio do checklist STROBE adaptado, considerando as especificidades de estudos *in silico* e experimentais. Os resultados dessa análise estão apresentados no Tabela 3.

Tabela 3 - Avaliação do risco de viés e qualidade metodológica dos estudos incluídos segundo o checklist STROBE adaptado

Artigo	Tipo de estudo	Abordagem metodológica	Principais itens STROBE atendidos	Limitações identificadas	Risco de viés
AM, H. V. et al., 2023	<i>In silico</i>	Docking molecular	Objetivo claro; métodos descritos; análise de interação ligante–proteína	Ausência de validação experimental ; sem análise de viés	Moderado
ARSIAN TI, A.; AZIZAH, N. N.; ERLINA, L., 2022	<i>In silico</i>	Docking + bioinformática	Definição de variáveis; uso de bases estruturais; resultados consistentes	Limitações pouco discutidas; ausência de validação	Moderado
HOSSAI N, R. et al., 2022	<i>In silico</i>	Docking molecular	Objetivo bem definido; descrição metodológica adequada	Dependência exclusiva de modelagem computacional	Moderado
KUMBL EKAR, V. et al., 2024	<i>In silico</i>	Docking + análises computacionais	Variáveis bem definidas; análise de afinidade molecular	Ausência de validação <i>in vitro/in vivo</i> ; discussão limitada de	Moderado

viés					
SALEM, M. M.; GERGE S, M. N.; NOSER, A. A., 2022	<i>In silico</i> + <i>In vitro</i>	Síntese química + docking + ensaio celular	Métodos robustos; validação experimental; uso de dados quantitativos (IC50)	Ausência de validação in vivo; análise de viés limitada	Moderado (tendendo a baixo)
SHEKAR, N.; VUONG, P.; KAUR, P., 2024	<i>In silico</i>	Docking + análise de biomarcadores	Integração de biomarcadores; objetivo claro; análise computacional	Sem validação experimental; limitações pouco exploradas	Moderado a alto
WU, Z. <i>et al.</i> , 2024	<i>In silico</i> + experi mental	Network pharmacology + docking + validação <i>In vitro</i>	Integração metodológica; análise de vias; validação experimental	Ausência de validação in vivo; generalização limitada	Moderado (tendendo a baixo)

Fonte: Elaborado pelo próprio autor, (2026).

Observa-se que a maioria dos estudos apresentou risco de viés moderado, principalmente devido à predominância de abordagens exclusivamente *in silico* e à ausência de validação experimental em parte das investigações. Estudos que integraram métodos computacionais com validação *in vitro* demonstraram maior robustez metodológica e menor risco de viés. Por outro lado, estudos baseados apenas em docagem molecular apresentaram limitações quanto à aplicabilidade clínica e à análise de vieses, o que pode comprometer a extrapolação dos resultados.

A compreensão dos mecanismos moleculares envolvidos na carcinogênese mamária tem sido fundamental para o avanço de estratégias terapêuticas mais eficazes e direcionadas. Nesse contexto, a identificação de alvos proteicos com papel central na progressão tumoral e na regulação da morte celular tem impulsionado o uso de ferramentas computacionais, como a docagem molecular, na triagem e no desenvolvimento de novos fármacos.

Dentre esses alvos, a proteína NOTCH1 destaca-se por sua atuação na regulação de processos celulares essenciais, como diferenciação, proliferação e apoptose. Sua ativação ocorre por meio de interações célula–célula que desencadeiam clivagens proteolíticas e liberação do domínio intracelular, responsável por regular a transcrição gênica (Below; Oside, 2020).

No câncer de mama, a superexpressão da NOTCH1 está associada à progressão tumoral, invasividade e pior prognóstico clínico (Yuan et al., 2015), além de participar de processos como angiogênese e modulação do microambiente tumoral (Jiang et al., 2022). Evidências também demonstram que sua inibição pode reduzir a invasão tumoral e aumentar a sensibilidade a quimioterápicos, como o paclitaxel, reforçando seu potencial como alvo terapêutico (Liu et al., 2016; Zhao et al., 2014; Chen et al., 2025). Nesse sentido, a aplicação da docagem molecular em NOTCH1 permite explorar a interação entre compostos bioativos e seus sítios funcionais, contribuindo para a identificação de novos agentes anticâncer (Negi et al., 2026).

Caspase-3 exerce papel central na fase efetora da apoptose, sendo responsável pela clivagem de diversos substratos celulares e pela execução da morte celular programada (Walsh et al., 2008). Em linhagens de câncer de mama, sua ativação está associada à indução de apoptose por vias intrínsecas relacionadas ao estresse oxidativo e à disfunção mitocondrial (Aboul-Soud et al., 2022). Sua relevância como alvo em estudos de docagem molecular está diretamente relacionada à presença de um sítio ativo bem definido e à sua função direta na morte celular tumoral, permitindo avaliar com precisão a afinidade de ligação de potenciais fármacos (Elengoe; Loganathan, 2022; Aboul-Soud et al., 2022). A observação de baixas energias de ligação em complexos ligante–caspase-3 sugere elevada estabilidade e potencial eficácia na indução de apoptose em células neoplásicas (Elengoe; Loganathan, 2022).

O EGFR também se consolida como um dos principais alvos na carcinogênese mamária, especialmente por sua capacidade de modular vias de sinalização relacionadas à proliferação, sobrevivência e migração celular (Runkle et al., 2016). Sua superexpressão ou mutações levam à ativação constitutiva de cascatas como Ras/Raf/MEK/ERK e PI3K/AKT, favorecendo o crescimento tumoral e a resistência à apoptose. A ampla caracterização estrutural do EGFR, particularmente de seu domínio tirosina quinase, possibilita a identificação de sítios catalíticos bem definidos,

favorecendo estudos de docagem molecular e a predição de interações ligante–proteína com maior acurácia (Bu et al., 2022; Kamal et al., 2023; Singh; Bast, 2014). Valores mais negativos de energia de ligação indicam maior estabilidade dos complexos formados, reforçando o potencial terapêutico dos compostos analisados (Kamal et al., 2023).

Proteínas como Bcl-2, CCND1, KRAS, PARP1 e TP53 desempenham papéis importantes na carcinogênese mamária, atuando em processos como controle do ciclo celular, reparo do DNA, apoptose e estabilidade genômica (Yin; Oltvai; Korsmeyer, 1994; Xiong et al., 1991; Yang et al., 2012; Maruyama et al., 2007; Guo et al., 2000). No entanto, apesar de sua relevância biológica, essas proteínas são menos exploradas como alvos primários em estudos de docagem molecular. Isso se deve, principalmente, ao seu caráter pleiotrópico, uma vez que participam de múltiplas vias celulares também em células normais, o que reduz a especificidade terapêutica. Além disso, muitas apresentam estruturas complexas ou altamente dinâmicas, sem sítios de ligação bem definidos, como ocorre com fatores de transcrição e proteínas de reparo do DNA, dificultando a modelagem computacional precisa (Henley; Koehler, 2021; Su; Henley, 2021; Borrego; Burgas, 2025).

Outro fator limitante está relacionado à função de determinadas proteínas no contexto tumoral. Moléculas como MDR1 estão mais associadas a mecanismos de resistência a fármacos do que à indução direta de morte celular, atuando no efluxo de compostos terapêuticos e reduzindo sua eficácia (Seelig, 2020). Em contraste, proteínas como EGFR, AKT1 e caspases apresentam domínios catalíticos bem definidos e funções diretamente relacionadas à sobrevivência ou morte celular, favorecendo maior precisão na docagem molecular (Sánchez-Carranza et al., 2024).

Dessa forma, embora múltiplas proteínas estejam envolvidas na carcinogênese do câncer de mama, a escolha de alvos mais específicos, estruturalmente caracterizados e funcionalmente associados à morte celular tumoral torna a docagem molecular uma estratégia mais eficiente e translacional, contribuindo de maneira significativa para o desenvolvimento de novas terapias anticâncer.

4 CONCLUSÃO

A presente revisão evidenciou que a docagem molecular é uma ferramenta

estratégica na triagem de compostos com potencial terapêutico no câncer de mama, destacando alvos como EGFR, Caspase-3, NOTCH1 e AKT1 devido à sua relevância biológica e estrutura bem definida. Em contraste, proteínas com funções pleiotrópicas e maior complexidade estrutural apresentam menor atividade como alvos primários, limitando a especificidade terapêutica. A avaliação metodológica indicou predominância de risco de viés moderado, sobretudo em estudos exclusivamente *in silico*, enquanto abordagens que integraram validação experimental demonstraram maior robustez. Assim, reforça-se a necessidade de estratégias translacionais que aliem modelagem computacional e validação biológica, visando o desenvolvimento de terapias mais eficazes e direcionadas para o câncer de mama.

5 REFERÊNCIAS

- ABOUL-SOUD, M. A. M.; *et al.* Antioxidant, anti-proliferative activity and chemical fingerprinting of *Centaurea calcitrapa* against breast cancer cells and molecular docking of caspase-3. *Antioxidants, Basel*, v. 11, n. 8, p. 1514, 2022.
- AGU, P. C.; *et al.* Molecular docking as a tool for the discovery of molecular targets of nutraceuticals in diseases management. **Scientific Reports**, v. 13, 2023.
- AIZAZ, M.; KHAN, M.; KHAN, F. I.; MUNIR, A., AHMAD, S.; OBEAGU, E. I. Burden of breast cancer: developing countries perspective. **Int J Innov Appl Res**, v. 11, n. 1, p. 31-7, 2023.
- AM, H. V.; *et al.* *In Silico* Analysis of the Effect of *Hydrastis canadensis* on Controlling Breast Cancer. **Medicina**, v. 59, n. 8, p. 1412, 2023.
- ARSIANTI, A.; AZIZAH, N. N.; ERLINA, L. Acoplamento molecular e perfil ADMET do ácido gálico e seus derivados (N-alquil galamida) como agente anticâncer de mama. **F1000Research**, v. 11, p. 1453, 2022.
- BATISTA, V. S.; *et al.* Construção, otimização e ancoragem molecular de substâncias bioativas em biomacromoléculas: Um tutorial prático. **Quim. Nova**, v. 45, n. 2, p. 223-234, 2022.
- BELOW, M.; OSIPO, C. Notch signaling in breast cancer: a role in drug resistance. **Cells**, v. 9, n. 10, p. 2204, 2020.
- BORREGO, J. G.; BURGAS, M. T. Evaluating ligand docking methods for drugging protein–protein interfaces: insights from AlphaFold2 and molecular dynamics refinement. **Journal of Cheminformatics**, v. 17, art. 144, 2025.
- BRAY, F.; *et al.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and

mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 74, n. 3, p. 229–263, 2024.

BU, J.; *et al.* Mutações do sítio palmitoilação CD82 em Cys5+Cys74 afetam a internalização e o metabolismo do EGFR por meio da via de reciclagem. **Acta Biochimica et Biophysica Sinica**, v. 54, n. 3, p. 400–408, 2022.

CHEN, W. J.; *et al.* NOTCH1 combined with chemotherapy synergistically inhibits triple-negative breast cancer. **World Journal of Clinical Oncology**, v. 16, n. 6, p. 106197, 2025. DOI: 10.5306/wjco.v16.i6.106197.

ELENGOE, A.; LOGANTHAN, V. Molecular modeling and docking studies on phyto-compounds against caspase-3, BRCA1, and Rb. **Biointerface Research in Applied Chemistry**, v. 12, n. 6, p. 7606–7620, 2022.

FERREIRA, R. G. R.; FRANCO, L. F. R. Efeitos colaterais decorrentes do tratamento quimioterápico no câncer de mama: revisão bibliográfica. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, v. 15, n. 2, p. 633-638, 2017.

GIAQUINTO, A. N.; *et al.* Breast Cancer Statistics, 2022. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 72, n. 6, p. 524-541, 2022.

GUO, A.; *et al.* The function of PML in p53-dependent apoptosis. **Nature Cell Biology**, v. 2, n. 10, p. 730–736, 2000.

HENLEY, M. J.; KOEHLER, A. N. Advances in targeting ‘undruggable’ transcription factors with small molecules. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 20, p. 669–688, 2021.

HICKEY, M.; *et al.* Managing menopause after cancer. **The Lancet**, v. 403, n. 10430, p. 984–996, 2024.

HOSSAIN, R.; *et al.* Natural Compounds or Their Derivatives against Breast Cancer: A Computational Study. **BioMed Research International**, p. 5886269, 2022.

HU, C.; *et al.* A population-based study of genes previously implicated in breast cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 5, p. 440–451, 2021.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). **ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer**. Rio de Janeiro: INCA, 2018.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). **Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2019.

JIANG, N.; *et al.* The Notch signaling pathway contributes to angiogenesis and tumor immunity in breast cancer. **Breast Cancer: Targets and Therapy**, v. 14, p. 291–309, 2022.

KAMAL, M. A.; *et al.* Insights from the molecular docking analysis of EGFR antagonists. **Bioinformation**, v. 19, n. 3, p. 260–265, 2023.

KUMBLEKAR, V.; *et al.* Molecular docking and dynamics studies to identify novel active compounds targeting potential breast cancer receptor proteins from an indigenous herb *Euphorbia thymifolia* Linn. **F1000Research**, v. 13, p. 385, 2024.

LIU, Y.; *et al.* Targeting Notch1 inhibits invasion and angiogenesis of human breast cancer cells via inhibition Nuclear Factor- κ B signaling. **American Journal of Translational Research**, v. 8, n. 6, p. 2681–2692, 2016.

LOIBL, S.; *et al.* Breast cancer. **The Lancet**, v. 397, n. 10286, p. 1750–1769, 2021.

MALTA, D. C.; *et al.* Noncommunicable diseases in the Journal *Ciência & Saúde Coletiva*: a bibliometric study. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 25, n. 12, p. 4757-4769, 2020.

MARUYAMA, T.; *et al.* Txk, a member of the non-receptor tyrosine kinase of the Tec family, forms a complex with poly(ADP-ribose) polymerase 1 and elongation factor 1 α and regulates interferon-gamma gene transcription in Th1 cells. **Clinical and Experimental Immunology**, v. 147, n. 1, p. 164–175, 2007.

NEGI, R.; *et al.* Incorporation of network pharmacology, molecular docking, survival, density functional theory, and experimental studies to explore the potential key targets of formononetin by TERT-mediated anti-cancer effects in MCF-7 breast cancer. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, 2026.

OBEAGU, E. I.; BABAR, Q.; VINCENT, C. N.; EZE, R.; OKAFOR, C. J.; IFIONU, B. I.; UDENZE, C. L. Therapeutic targets in breast cancer signaling: a review. *Journal of Pharmaceutical Research International*, v. 33, n. 56A, p. 82-99, 2021.

PRADO, E. M.; *et al.* Terapias alvo direcionadas na oncologia: uma nova era no tratamento do câncer. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 10, n. 5, 2024.

RUNKLE, K. B.; *et al.* Inhibition of DHHC20 mediated EGFR palmitoylation creates a dependence on EGFR signaling. **Molecular Cell**, v. 62, n. 3, p. 385–396, 2016.

SALEM, M. M.; GERGES, M. N.; NOSER, A. A. Synthesis, molecular docking, and in-vitro studies of pyrimidine-2-thione derivatives as antineoplastic agents. **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, p. 22146, 2022.

SÁNCHEZ-CARRANZA, J. N.; *et al.* Natural compounds and derivatives as modulators of multidrug resistance and their mechanisms of action. **Discover Applied Sciences**, v. 6, n. 545, 2024.

SCHNEIDER, G. Virtual screening: an endless staircase. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 21, n. 3, p. 175-188, 2022.

SEELIG, A. P-glycoprotein: one mechanism, many tasks and the consequences for pharmacotherapy of cancers. **Frontiers in Oncology**, v. 10, 2020.

SHEKAR, N.; VUONG, P.; KAUR, P. Analysing potent biomarkers along phytochemicals for breast cancer therapy: an *in silico* approach. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 203, n. 1, p. 29-47, 2024.

SIEGEL, R. L.; GIAQUINTO, A. N.; JEMAL, A. Cancer statistics, 2024. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 74, n. 1, p. 12–49, 2024.

SINGH, P.; BAST, F. Estudo de acoplamento molecular em sílico de compostos naturais em receptores selvagens e mutados do fator de crescimento epidérmico. **Medicinal Chemistry Research**, v. 23, n. 12, p. 5074–5085, 2014.

SINHA, Tarini. Tumors: benign and malignant. **Cancer Therapy & Oncology International Journal**, v. 10, n. 3, p. 52-54, 2018.

SU, B. G.; HENLEY, M. J. Drugging fuzzy complexes in transcription. **Frontiers in Molecular Biosciences**, v. 8, 2021.

SUN, Y. S.; ZHAO, Z.; YANG, Z. N.; XU, F.; LU, H. J.; ZHU, Z. Y.; ZHU, H. P. Risk factors and preventions of breast cancer. **International journal of biological sciences**, v. 13, n. 11, p. 1387, 2017.

SWANTON, C.; *et al.* Embracing cancer complexity: Hallmarks of systemic disease. **Cell**, v. 187, n. 7, p. 1589-1616, 2024.

WALSH, J. G.; *et al.* Executioner caspase-3 and caspase-7 are functionally distinct proteases. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 105, n. 35, p. 12815-12819, 2008.

WU, Z.; *et al.* Integrating network pharmacology, molecular docking and experimental verification to explore the therapeutic effect and potential mechanism of nomilin against triple-negative breast cancer. **Molecular Medicine**, v. 30, n. 166, 2024.

XIONG, X.; *et al.* Breast cancer: pathogenesis and treatments. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 10, n. 1, p. 1–33, 2025.

XIONG, Y.; *et al.* Human D-type cyclin. **Cell**, v. 65, n. 4, p. 691–699, 1991.

YANG, M. H.; *et al.* Regulation of RAS oncogenicity by acetylation. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 109, n. 27, p. 10843–10848, 2012.

YIN, X. M.; OLTVAI, Z. N.; KORSMEYER, S. J. BH1 and BH2 domains of Bcl-2 are required for inhibition of apoptosis and heterodimerization with Bax. **Nature**, v. 369, n. 6478, p. 321–323, 1994.

YUAN, X.; *et al.* Expression of Notch1 correlates with breast cancer progression and prognosis. **PLOS ONE**, v. 10, n. 6, e0131689, 2015.



ZHAO, L.; *et al.* Inhibition of Notch1 increases paclitaxel sensitivity to human breast cancer. **Chinese Medical Journal**, v. 127, n. 3, p. 442–447, 2014.