

ACOPLAMIENTO MOLECULAR. UNA BREVE REVISIÓN A LOS AVANCES RECIENTES SOBRE CÁNCER MOLECULAR DOCKING. A BRIEF REVIEW OF RECENT ADVANCES IN CANCER

Diego Ramírez-Contreras

Posgrado en Ciencias Químicas
Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Correos electrónicos: diego.ramirezco@alumno.buap.mx

Resumen

Dentro del campo de la química computacional, el acoplamiento molecular o molecular docking ha sido una metodología con un amplio auge. Las problemáticas actuales, tales como los elevados costos que involucran la investigación de nuevos fármacos, la gestión de residuos peligrosos o la remediación de espacios contaminados, han elevado el interés en los métodos computacionales que ayudan a optimizar estos procesos. Aunque la reducción de costos que ofrece el diseño asistido por computadora es alta, se debe considerar que entre más complejos sean los sistemas que se evalúen, se incrementarán tanto el costo como el tiempo que consumen los cálculos correspondientes para realizar una predicción adecuada, resultando en un efecto inverso al buscado. Afortunadamente, tal y como fue predicho por la ley de Moore, la potencia de los nuevos procesadores se duplica con respecto a sus predecesores cada determinado tiempo, resultando en equipos con una capacidad de realizar más cálculos en menos tiempo y en nuevo software con menores limitaciones para realizar tareas más complejas. Lo anterior también ha beneficiado la eficacia de las herramientas para realizar acoplamiento molecular, con lo cual a medida que se incrementa el poder de cómputo, disminuye la dificultad de evaluar sistemas más grandes y complejos.[1] El objetivo de este trabajo es proporcionar una breve revisión de la teoría, así como de los avances realizados usando esta herramienta en la investigación sobre cáncer.

Palabras clave: Acoplamiento molecular; Cáncer; Avances recientes; Diseño de fármacos.

Abstract

Molecular Docking is a methodology within the computational chemistry field that has undergone a major expansion, since current experiment-associated problems, such as the high costs involved in the research of new drugs, have raised the interest in computational methods that help to optimize these processes. Although the cost reduction offered by computer-aided design is high, it should be considered that the more complex the systems to be evaluated, the higher the cost and time consuming the corresponding calculations to make an adequate prediction will increase, resulting in an inverse effect to the desired one. Fortunately, as predicted by Moore's law, the power of new processors doubles with respect to their predecessors every few years, resulting in equipment with a capacity to perform more calculations in less time and new software with fewer limitations to perform more complex tasks. This has also benefited the efficiency of molecular docking tools, so that as computational power increases, the difficulty of evaluating larger and more complex systems decreases. The objective of this paper is to provide a brief review of the theory, as well as the advances made using this tool in cancer research.

Keywords: Molecular Docking; Cancer; Recent advances; Drug design.

INTRODUCCIÓN

Existen varios estudios acerca del costo que tiene la investigación sobre un nuevo fármaco, por ejemplo, Wouters, McNee y Luyten (2020) estimaron que el capital promedio que requirió una investigación para desarrollar un fármaco entre los años 2009 y 2018 fue de 1.3 mil millones de dólares en comparación con el estimado de DiMasi (2020) que lo sitúa alrededor de 2.8 mil millones de dólares. Ambos autores atribuyen varios factores a la disparidad de ambas cifras y consideran, además del costo de investigación y desarrollo, otros factores que encarecen el precio de un fármaco al público, pero en ambos casos se puede concluir algo en común, es un precio extremadamente alto. Suponiendo que el elevado capital necesario para el desarrollo del fármaco no sea la principal causa del elevado coste de medicamentos, éste sigue siendo un factor que contribuye de manera importante con esta cifra y toma más relevancia si se incluyen los gastos generados por los ensayos fallidos por candidatos a nuevos fármacos que no mostraron la eficacia esperada.

El costo promedio (por día) (en un país desarrollado como Estados Unidos) de un medicamento anti cáncer de reciente aprobación como Nivolumab, es de aproximadamente 3 mil dólares por 100 mg (Centers for Medicare & Medicaid Services, 2022), lo que supone el 121% del salario mínimo de un trabajador (asumiendo el salario mínimo más alto y una jornada laboral de 8 horas (U.S. DEPARTMENT OF LABOR, 2022)). Cabe recordar que parte del costo final de un fármaco está influenciado por el costo de pruebas fallidas, y dependiendo de qué enfermedad se esté tratando de combatir, este resultado puede variar considerablemente. Un ejemplo de esto es la investigación de nuevos fármacos para tratar el Alzheimer, donde se reconoce que a pesar de la inversión millonaria que tiene dicha línea de investigación, ha dado más casos fallidos que casos de éxito (Mehta, Jackson, Paul, & Shi, 2017).

Un gran reto por enfrentar es filtrar aquellos candidatos que tienen alta probabilidad de funcionar de aquellos con una menor probabilidad, para lo cual la química computacional es clave, pues en las últimas décadas se han desarrollado nuevas técnicas computacionales con este propósito. Entre ellas el acoplamiento molecular o molecular docking, una metodología *in silico* con potencial de predecir la interacción de un medicamento con el sistema biológico a evaluar, y por lo tanto, de obtener una idea de la probabilidad que tiene de funcionar como candidato respecto a otro.

Suena tentador catalogar esta metodología como una especie de “diseño de medicamentos con solo oprimir un botón”, pero la realidad es otra, debiendo siempre de recordar que es una herramienta auxiliar en una línea de investigación, además de y presentar limitaciones como cualquier herramienta, sobre todo en la precisión de los resultados experimentales posteriores (Chen, 2015), sin embargo, es de gran ayuda para este propósito. La complejidad que puede llegar a presentar un sistema biológico, además de la complejidad de las causas de una enfermedad, hace que los cálculos requeridos para simular el proceso de interacción limite su aplicación o llegue a encarecer la investigación.

Gordon Moore (1965) postula textualmente: “La complejidad de los costos mínimos de los componentes ha aumentado a una tasa de aproximadamente un factor de dos por año”, lo cual derivó en lo que posteriormente se conocería como la ley de Moore. Entendiendo que la potencia de los nuevos procesadores se duplica con respecto a sus predecesores cada dos años la ley se ha cumplido hasta el día de hoy, lo cual ha resultado en equipos de cómputo con menores limitaciones para realizar cálculos cada vez más complejos. En el presente caso, con la nueva potencia otorgada por los equipos de cómputo actuales, es posible simular la interacción ligante-receptor en sistemas cada vez más complejos.

Entonces, ¿la nueva potencia otorgada se ha reflejado en una optimización del proceso de búsqueda de nuevos fármacos con el uso del acoplamiento molecular?, ¿serán menos costosas las investigaciones de futuros medicamentos contra el cáncer? Estas preguntas son complicadas de responder, pero antes de aventurarse a contestar, es conveniente primero definir qué es y en qué consiste el acoplamiento molecular.

Definiendo el acoplamiento molecular

Típicamente, el acoplamiento molecular se puede definir como todos aquellos métodos destinados a predecir la unión o interacción más probable entre una diana macromoléculas (proteínas, ácidos nucleicos, entre otros) y un ligante de peso molecular relativamente bajo (dependiendo del propósito del estudio, puede ser desde medicamentos hasta sustancias contaminantes). Debido a que la definición engloba una amplia variedad de moléculas, existe una diversidad de métodos para llegar a este fin, pero como

lo indica Morris y Wilby (2008), la mayor parte de los protocolos de acoplamiento molecular tienen un esquema de trabajo común, como se muestra en la Figura 1. En primer lugar, se seleccionan tanto el ligante como la diana macromolecular, procediendo con la preparación de ambos para acoplarlos en la disposición más óptima, y a partir de los resultados obtenidos, reevaluar el modelo propuesto y retroalimentar los pasos anteriores.



Figura 1. Esquema de trabajo propuesto por Morris y Wilby (2008) para la metodología de acoplamiento molecular.

Selección y preparación de las moléculas

La diana macromolecular se selecciona con base en la importancia y función que tiene en el proceso del desarrollo de la enfermedad en estudio, ya sea determinada por evidencia experimental o experiencias deductivas. Por ejemplo, puede ser la expresión de un oncogén en la proliferación de células cancerosas, el plegamiento anómalo de una hélice proteica en la degeneración neuronal en pacientes con Alzheimer o el conocimiento previo de la acción de ciertas enzimas bacterianas sobre aceites pesados. Una vez identificada la diana macromolecular de interés, su estructura molecular tridimensional, elucidada previamente mediante difracción de rayos X, resonancia magnética nuclear (RMN) o crio-microscopía electrónica (CryoEM) se puede obtener de bases de datos cristalográficos de macromoléculas (como las bases de datos del Protein Data Bank (PDB) (Berman y otros, 200) o Uniprot (UniProt Consortium, 2019), ambas bases de datos son puntos de partida válidos. También se utiliza a menudo el modelado por homología, cuando una secuencia de estructura desconocida tiene un homólogo cuya bioquímica es similar a la del sistema en estudio. Una vez que se define la estructura tridimensional de la diana macromolecular a utilizar, se prepara eliminando estructuras de cristalización no proteicas, moléculas de agua, cadenas duplicadas, etc. Además, se

añaden átomos de hidrógeno polares a la estructura (relevantes para la interacción) y cargas atómicas (Singh & Kollman, 1984).

Por otro lado, para la selección del ligante, un punto de partida también puede ser la búsqueda en bases de datos de posibles candidatos en una gran lista de estructuras moleculares, en otros casos, por experiencias empíricas previas se pueden proponer ligantes candidatos. Un factor importante a considerar son los recursos disponibles, puesto que, si se están proponiendo nuevos candidatos más asequibles para sustituir un medicamento existente, no tendría sentido gastar recursos en estudiar la interacción de una estructura que requiera costes y/o tiempos de producción más elevados. A menudo las necesidades actuales son un factor que retroalimenta la búsqueda de nuevas estructuras como potenciales ligantes. Al igual que sucede con las dianas macromoleculares, las estructuras moleculares de los ligantes se pueden determinar mediante difracción de rayos X (XRD), Resonancia Magnética Nuclear (RMN), u otras técnicas experimentales. Paralelamente, se pueden usar las estructuras tridimensionales de bases de datos como lo son CCDC (Groom, Bruno, Lightfoot & Ward, 2016) o PubChem (Kim y otros, 2019).

Algoritmos de búsqueda y puntaje

Una vez preparados el ligante y la diana macromolecular se prosigue con el acoplamiento de las estructuras. Se pueden considerar a las especies como estructuras rígidas o flexibles. En el acoplamiento molecular flexible se incluyen los términos que brindan flexibilidad a la molécula, como las contribuciones de los ángulos de torsión. En un acoplamiento molecular rígido, al no considerar estos términos se reduce el tiempo de cómputo de los cálculos, pero se pueden obtener errores al no considerar que las dos especies pueden adoptar una gran cantidad de conformaciones distintas. Para realizar el acoplamiento molecular es necesario un método de búsqueda de posibles sitios candidatos para una interacción óptima entre el ligante y el receptor, y un método para evaluar cuál candidato tiene la mayor probabilidad de ser la interacción predominante, conocido como función de puntuación (“scoring function”). Tanto los algoritmos de búsqueda como las funciones de puntuación son distintos dependiendo del programa utilizado.

Encontrar los posibles sitios de unión del ligante involucra una revisión del espacio tridimensional de la diana macromolecular (considerando las posibles conformaciones que puede adquirir el ligante, la diana y las moléculas de disolvente) mediante algún algoritmo de búsqueda. Se tienen dos categorías principales de búsqueda, métodos sistemáticos si se está hablando de un algoritmo de búsqueda que conduce a resultados deterministas, y métodos estocásticos si se habla de un algoritmo que hace uso de la aleatoriedad. Los métodos sistemáticos consisten en algoritmos de búsqueda que tienen como fundamento explorar todas las conformaciones en todos sus grados de libertad (para cuerpos rígidos, al eliminarse todos los términos de flexibilidad

quedan 6 grados de libertad, por ello son preferidos los métodos sistemáticos para cuerpos rígidos, puesto que requieren menor carga de trabajo)[2]. Esta categoría se divide en 3 subcategorías (métodos de fragmentación, métodos conformacionales y métodos basados en bases de datos). Los métodos estocásticos, dentro de los cuales se encuentran las simulaciones por el método de Monte Carlo (MC) y los algoritmos genéticos (GA's), realizan la búsqueda mediante un algoritmo que hace cambios aleatorios en la conformación del ligante respecto al espacio conformacional de la diana, siendo rechazados o aceptados en función de términos probabilísticos, mediante la inclusión de una función de probabilidad previamente definida. Sousa y colaboradores (2006) dan una descripción más detallada sobre ambas categorías de métodos de búsqueda.

Los algoritmos de búsqueda dan como resultado una gran cantidad de datos, pero solo se selecciona un reducido número de ellos. La selección de las interacciones con

mayor probabilidad de ocurrir es un paso crucial de la metodología y la tarea de elegir las mejores poses con mayor energía de interacción queda a cargo de la función de puntuación o “scoring function”, la cual evalúa la afinidad de la interacción mediante la aplicación de una función matemática, y como lo menciona Huang y colaboradores (2010), existen 3 categorías:

* Las funciones basadas en campos de fuerza, evalúan la energía libre de unión a partir de la mecánica molecular. Incluye las interacciones de Van der Waals, los potenciales de Lennard-Jones, las contribuciones de energía de los ángulos de torsión, las interacciones electrostáticas, las interacciones con el disolvente, etc.) para construir la función de puntuación. Resulta de gran ayuda utilizar este tipo de funciones de puntuación, pero también presentan algunas desventajas, ya que no incluyen los efectos estéricos, además de que sobreestiman las interacciones polares.

* Las funciones empíricas evalúan la energía libre de la interacción basándose en parámetros estructurales obtenidos de manera empírica. Por ejemplo, usando constantes experimentales de un conjunto de prueba de complejos ligante-receptor. Estas funciones son, en comparación de las funciones basadas en campos de fuerza, más rápidas de calcular debido a los términos empíricos que usa,. Su principal desventaja es que en ocasiones no es capaz de predecir la afinidad de unión de ligantes estructuralmente diferentes al conjunto prueba.

* Las funciones basadas en conocimiento o basadas en potenciales estadísticos, son funciones que se estructuran con base en potenciales energéticos derivados de la información provista de las estructuras de los complejos ligante-receptor determinados experimentalmente. Los potenciales se calculan en función de la distancia entre 2 átomos y se aplica una función de probabilidad, como la función de Boltzmann para calcular la probabilidad de cada interacción.

En búsqueda de nuevos fármacos

La principal aplicación que tiene esta herramienta computacional ha sido el diseño de nuevos fármacos con mejor actividad farmacológica, mejor asimilación, menores efectos colaterales y por supuesto, con precios mucho menores a sus predecesores, además de evitar llevar a estudio propuestas que resulten inviables. Dado los innumerables padecimientos que existen en la actualidad, es lógico pensar que en cada línea de investigación de una enfermedad se esté llevando a cabo por lo menos un protocolo con estas herramientas computacionales, por esta razón es útil desglosar las principales líneas de investigación realizadas con un protocolo de acoplamiento molecular.

La principal enfermedad crónica de mayor atención es el cáncer, puesto que esta enfermedad tiene altos índices de mortalidad, por ejemplo, en el año 2020 se reportaron aproximadamente 10 millones de muertes causadas por 38 distintos tipos de cáncer (excluyendo el cáncer de piel no-melanoma), además de ser una enfermedad altamente prolífica, ya que 19.3 millones de nuevos casos, de los cuales destacan 2.26 millones de casos de cáncer de mama, 2.21 millones de casos de cáncer de pulmón y 1.41 millones de casos de cáncer de próstata (Ferlay, y otros, 2021).

Cáncer de mama

Las causas que desencadenan la proliferación de células cancerosas en diferentes partes del cuerpo varían dependiendo del tipo de cáncer. Por ejemplo, el cáncer de mama está relacionado principalmente a factores hormonales, donde la sobreexpresión de los receptores de estrógeno (ER), receptores de progesterona (PR) y el factor de crecimiento epidermal (EGFR) HER2/neu han sido identificados como promotores de tumores en esta región (Acharya, Chacko, Bose, Lapenna, & Pattanayak, 2019). El 75% de los casos de cáncer de seno son positivos a la sobreexpresión de los receptores hormonales y dentro de este porcentaje, un 20-30% son positivos a la sobreexpresión de la proteína expresada por el gen HER2/neu (Yousuf, Iman, Iftikhar, & Mirza, 2017). Varios trabajos se han enfocado en encontrar inhibidores de estos receptores. Por ejemplo, Acharya y colaboradores (2019) realizaron estudios de acoplamiento molecular dirigido sobre 4 blancos asociados a la proliferación de cáncer de mama (el receptor de estrógeno alfa (ER α), el receptor de progesterona (PR), los receptores del factor de crecimiento epidermal (EGFR) y la diana mamaria de la rapamicina (mTOR)) contra 23 derivados de furanocumarinas (las cuales destacan por sus propiedades farmacéuticas en diversas enfermedades). Los autores calcularon energías de unión menores a -6 kJ/mol usando una metodología de acoplamiento flexible de los sitios activos de los blancos con el uso de FlexX[®] (componente del software SeeSAR[®] que realiza un acoplamiento flexible de ligantes sobre los sitios activos de la diana macromolecular SeeSAR versión 12.0.1; BioSolveIT GmbH, Sankt Augustin, Germany, 2022, www.biosolveit.de/SeeSAR). Encontraron como mejor candidato al xantotoxol, seguido del bergapteno, la angelicina y el psoraleno con energías de unión al ER α de -13.56, -13.07, -12.01 y -11.93 kJ/mol, respectivamente, además de validar estas proyecciones in-silico con ensayos in-vitro mediante inmunoensayos tipo ELISA.

De igual manera, Yousuf y colaboradores (2017), realizaron un estudio sobre factores hormonales, analizando cerca de 3 millones de compuestos químicos depositados en las bases de datos de PubChem y ZINC (Sterling & Irwin, 2015)), para después ser filtrados en función de la actividad farmacocinética proyectada in-silico. El acoplamiento molecular fue realizado sobre 66,832 compuestos contra el receptor del factor de crecimiento de estrógeno (EGFR), el factor HER2 y la proteína de choque de calor HSP90, utilizando el software de Auto-Dock 4 (Morris y otros, 2009). Los mejores candidatos fueron sometidos a un segundo filtro con parámetros fármaco-cinéticos y fármaco-dinámicos para los compuestos que presentaron las mejores energías de unión, los cuales fueron identificados por el autor como S-259411474, S-258002927, S-259417539, S-258012947 y S-258282355.

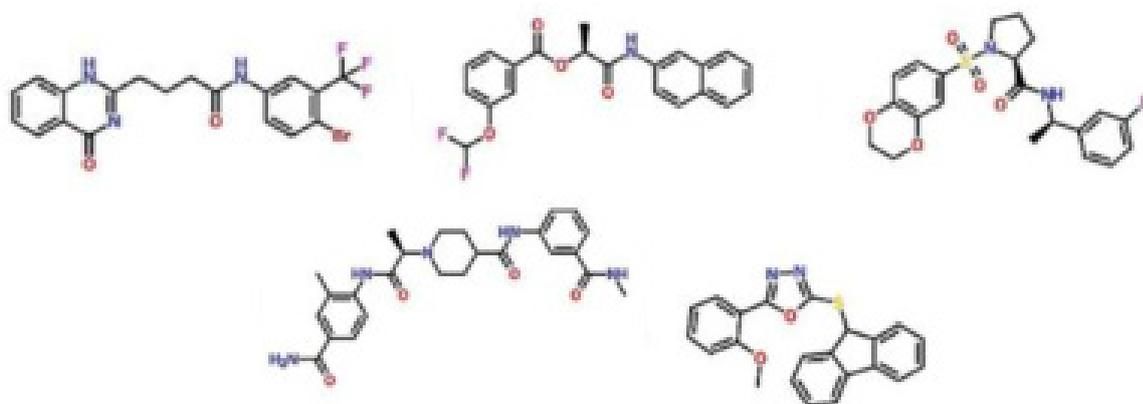


Figura 4. Estructuras de los compuestos estudiados in-silico por Yousuf y colaboradores (2017) como posibles agentes contra el cáncer de mama. De izquierda a derecha S-259411474, S-258002927, S-259417539, S-258012947 y S-258282355.

Ambos estudios están enfocados en la búsqueda de inhibidores para receptores hormonales, pero existen tipos de cáncer de mama que se caracterizan por la ausencia de la sobreexpresión de estos factores, conocido como el cáncer de mama triple negativo, debido a sus 3 estándares de clasificación (HER2 o ERBB2, ER y PR). Éste representa un 15% de los casos de cáncer de mama reportados, lo cual cobra relevancia debido a que dependiendo de su clasificación, es que se dirige la terapia al paciente. Si el tumor resulta positivo a la sobreexpresión de receptores hormonales y negativo a HER2 o ERBB2, se administra terapia endocrina y muy poca quimioterapia. Si el tumor resulta positivo a HER2 o ERBB2, se aplicarán inhibidores de este factor en combinación de quimioterapia. Sin embargo, si el tumor carece de la sobreexpresión de ambos tipos, solamente se administrará quimioterapia (Waks & Winer, 2019). Al carecer el cáncer triple negativo de la sobreexpresión de estos receptores, se puede esperar que cualquier nuevo medicamento dirigido a receptores, no tendrá un efecto significativo sobre el tumor.

Debido a esto también han surgido metodologías enfocadas a múltiples dianas, que permiten tratar una gama más amplia de tumores, como es el caso de estudios de sinergia con medicamentos ya utilizados. Por ejemplo, Elia y colaboradores (2022), evaluaron la sinergia de la doxorubicina en conjunto con la loperamida (medicamento con propiedades antihelmínticas) en la línea celular de cáncer de mama MDA-MB-231. Los autores encontraron que la loperamida aumenta la sensibilidad de la doxorubicina hacia esta línea celular, en comparación al efecto producido por la doxorubicina sin ningún otro fármaco. Mediante un análisis de acoplamiento molecular, realizado con el software de MOE® (Molecular Operating Environment (MOE), 2020.09 Chemical Computing Group ULC, 1010 Sherbrooke St. West, Suite #910, Montreal, QC, Canada, H3A 2R7, 2022), contra 2 de las proteínas asociadas a la resistencia a múltiples fármacos, la proteína P-gp del gen de resistencia a multifármacos 1 (MDR1) y la quinasa c-Jun N-terminal 1 (JNK1). Se encontró que la loperamida es un posible medicamento multiobjetivo al ser antagonista contra estas 2 proteínas. La primera proteína está asociada a la disminución de la concentración

de fármacos en el tejido (Goldstein, 1996), mientras que la sobreexpresión de la segunda proteína está asociada a la aparición de tumores triple negativos (Wang, y otros, 2010)). Este estudio respaldó los estudios in-vitro, además, los autores también reportaron que la loperamida, al ser un antidiarreico, también tiene un beneficio agregado, ya que sirve también para tratar la diarrea que surge como un efecto colateral de la quimioterapia. La búsqueda de nuevos fármacos anticáncer para diversos tipos de tumores tiene una gran atención hacia los inhibidores de vías de señalización, creándose un nuevo paradigma en la investigación del cáncer, por esta razón no es de extrañarse que gran parte de los trabajos in-silico estén basados en la inhibición directa o indirecta de proteínas receptoras o reguladoras. Algunos ejemplos de esto se muestran en las Tabla 1, describiendo nuevos posibles inhibidores de los blancos más comunes que han sido estudiados mediante la técnica de acoplamiento molecular.

Objetivo	Inhibidor	Molécula diana	Tipo de interacción	Energía de unión (KJ/mol)	Referencia
Próstata	(E)-N-((1-cloro-3,4-dihidronaftalen-2il) metilen)-3-nitro benzohidrazida. [1]	Receptor de andrógenos humano (pdb:3V49)	Interacciones Van der Waals en ambos con residuos hidrofóbicos Ala, Trp, Leu, Met, Phe	-40.58 (primer compuesto)	(Arjun, y otros, 2020)
	(E)-3-cloro-N-((1-cloro-3,4-dihidronaftalen-2-il) metilen) benzohidrazida. [2]			-32.72 (segundo compuesto)	
	(R,S) 5,7-dihidroxi-3-(4-hidroxi-3-metoxibenzil) croman-4-ona. [1]	Receptores de estrógenos humano alfa y beta (ERα y ERβ) (pdb:1X7R, 2OCF, 1QKM)	Interacciones hidrófobas en ERα con Leu (R y S, 1 y 2) y con Ala e Ile (1); ERβ con His en 1	-36.84 (1 R)	(Grande, y otros, 2018)
	(R,S) 5,7-dihidroxi-3-(4-hidroxi-3-metoxibenzil)-8-metoxicroman-4-ona. [2]			-36.00 (1 S)	
	-36.84 (2 R)				
			Enlaces de hidrogeno en ERα para 1 con Leu, Arg e His (1 y 2) y Thr en 2; en ERβ, Arg e His (1 y 2), Leu (1) y Phe (2)	-36.84 (2 S)	
			Apilamiento π en ERα y ERβ con Phe (1 y 2)		
Hueso	16E-((4-metilfenil) metilideno)-4-azaandrost-5-eno-3,17-diona	5beta-reductasa (AKR1D1) (pdb:3G1R)	-	-41.42	(Brito, Santos, Almeida, & Silvestre, 2019)
	1-((2S, 3S)-2-(benziloxi) pentan-3-yl)-4-(4-(4-hidroxifenil) piperazin-1-il) fenil)-1H-1, 2, 4-triazol-5 (4H)-ona.	GTPasa (pdb:1A50)	Interacciones polares con Arg	-18.84	(Lv, Zhang, Wang, Pan, & Liu, 2019)
Ovario	1-Hidroxiantraquinona	fosfoinositida 3-quinasa (PIK3) (pdb:3DBS)	Enlaces de hidrógeno	-28.65	(Valarmathi, Premkumar, & Benial, 2020)
	Complejos de Oro-bis(tiosemicarbazonas)	Quinasa dependiente de múltiples ciclinas (CDK2) (pdb:2WVX)	Enlaces de hidrógeno con Glu, Tyr, Leu y Asp Interacciones hidrofóbicas con Lys Ile, Tyr, Val y Leu	-49.37	(del Águila, Mendiola, Pradhan, Sinha, & López-Torres, 2021)
Cérvix	Complejo metálico tiazurón-Teonocio 99	Caspasa-3 (pdb:1RE1)	Enlaces de hidrógeno con Ser, Gly y Glu	-26.40	(Shamsel-Din, Gizawy, & Abdelsziz, 2020)
Leucemia	Epicatequina	ABL quinasa (pdb:3vs9)	Interacciones con Leu, Thr, Gly, Ala y Val	-40.16	(Mechchste, y otros, 2021)
	2-(1,4(1,4)-dibenzenciclohexaftano-12-carbonil)-N-fenilhidrazina-1-carbotioamida	Cadena β de la tubulina ABT751 (pdb:3HKC)	Interacciones con el átomo de Mg de la enzima e interacciones π con Ala	-	(Aly, y otros, 2020)

Cáncer de pulmón

La atención sobre esta enfermedad continúa con el cáncer de pulmón, que es el tipo de cáncer que lidera las estadísticas de la enfermedad tanto en incidencia como en muertes. Las estadísticas de GLOBOCAN sitúan en el año 2018 más de 2 millones de nuevos casos y más de 1.7 millones de muertes causadas por esta enfermedad, siendo la segunda causa de mortalidad en mujeres solo detrás del cáncer de mama y el principal tipo en mortalidad en hombres (Bade, & Cruz, , 2020; Thandra, Barsouk, Saginala, Aluru, & Barsouk, 2021). Este tipo de cáncer también resulta de interés puesto que es una de las principales consecuencias de la adicción al tabaco, lo que supone el principal riesgo a la salud pública, debido a que existen más de 1140 millones de fumadores activos, una cifra que ha aumentado desde 1990 donde había un aproximado de 990 millones de fumadores (un aumento de más del 15% en 30 años) (Reitsma, y otros, 2021).

El cáncer de pulmón se clasifica dependiendo de su morfología. Se clasifica como cáncer de pulmón de células escamosas (SQCLC) a los carcinomas que surgen desde el bronquio principal y se diseminan hasta la carina, representando alrededor del 25-30% de los diagnósticos. Los adenocarcinomas (AdenoCA), que surgen desde los bronquios periféricos, representan el tipo con más incidencias con un 40% de los diagnósticos. Estos últimos 2 tipos se denominan cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC). Por otro lado, los carcinomas de células anaplásicas largas (LCAC), son aquellos carcinomas que carecen de morfología escamosa o glandular (adenocarcinomas), con una incidencia del 10% de los diagnósticos. Finalmente, el cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC), el cual deriva de células hormonales y constituye entre el 10 y 15% de los diagnósticos, es uno de los tipos de cáncer de pulmón más agresivos que existen (Lemjabbar-Alaoui, Hassan, Yang, & Buchanan, 2015). Como en muchos tipos de cáncer, hay una gran variedad de genes mutados involucrados, entre los que destacan las mutaciones en genes que codifican proteínas señalizadoras pertenecientes a vías de diferenciación y de división celular, como es el caso de la vía de las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK/ERK) (Burotto, Chiou, Lee, & Kohn, 2014), la cual está involucrada en varios tipos de cáncer de pulmón. Por ejemplo, los adenocarcinomas, en los cuales un 76% de los tumores con esta morfología presentan mutaciones en los genes de la vía del receptor de tirosina quinasa (RTK)/RAS/RAF, resultando en una sobre activación de MAPK/ERK. De igual manera ocurre con los tumores sin mutaciones en RTK, que presentan una activación anormal de la vía MAPK/ERK (Gao, y otros, 2017).

Se ha estudiado esta vía con gran atención, pues a pesar de que presenta diferencias dependiendo del tipo de tumor, se ha descrito como un punto nodal en la proliferación de

carcinomas, por ende, la inhibición de alguno de sus miembros tendrá efectos sobre la proliferación del tumor. El trabajo realizado por Li y colaboradores (2021) es ejemplo de esto, en el cual se estudió a fondo la actividad anticancerígena del fucosterol (metabolito generado por algas pardas), en el cual, se realizó una predicción de los posibles sitios de unión del fucosterol en humanos. Con ello se obtuvieron las posibles proteínas dianas, comparándolas con las proteínas sobreexpresadas en genes asociados a los NSCLC de la base de datos de GeneCards® (Safran y otros, 2021), con el uso de la herramienta BioVenn® (Chen & Boutros, 2011). Después se analizó mediante ontología génica y con el uso de la base de datos DAVID6.8, (Thompson y otros, 2005) se construyó una red farmacológica. Finalmente, mediante acoplamiento molecular realizado con el software de AutoDock 4, se analizó la interacción del fucosterol con las proteínas con mayor afinidad, para elucidar el modo en el que se unen, encontrándose que el fucosterol tiene actividad contra la proteína de unión al receptor de crecimiento epidermal 2 (EGF2), MAPK1, MAPK8, EGRF (miembros de MAPK/ERK), entre otros. Mientras que el acoplamiento molecular del fucosterol contra GRB2 mostró que presenta interacciones de tipo hidrofóbico con residuos de asparagina, lisina y serina, infiriendo con demás análisis, la posibilidad de que el fucosterol actúe sobre GRB2 como iniciador de otra ruta (Raf/MEK/ERK), y con ello abre la posibilidad de encontrar nuevos fármacos basados en organismos marinos.

Se han realizado trabajos similares con metodologías de ontología/farmacología de red/acoplamiento molecular, como es el caso de Xu y colaboradores (2022), con el extracto de bioflavonoides de *Selaginella doederleinii* (que previamente fue reportada su actividad contra cáncer de células pequeñas), para elucidar su mecanismo de acción proyectando que existe una interacción con los miembros de las vías MAPK y PI3K-AKT, principalmente con EGFR, AKT y MEK. De igual manera, Yunwu y colaboradores (2021) estudiaron el mecanismo de los compuestos activos de *Cremastra appendiculata*, planta utilizada en la medicina tradicional china, contra NSCLC teniendo como resultado interacciones con proteínas de unión relacionadas con vías de señalización, como EGFR, ESR1 y SRC, involucrados en mecanismos de resistencia a fármacos. Además, se indicó que compuestos presentes como el β -sitosterol y el 2-metoxi-9,10-dihidrofenantreno-4,5 diol tienen una alta afinidad por EGFR, ESR1 y SRC.

CONCLUSIÓN

Aunque los resultados obtenidos con esta herramienta no son definitivos y deben siempre ser validados con evidencia experimental, el panorama es prometedor para este campo de estudio, puesto que el acoplamiento molecular o molecular docking es una herramienta que se incluye cada vez más en trabajos de investigación dirigidos al diseño de fármacos, ya sea en la búsqueda de posibles candidatos o como una herramienta para elucidar los mecanismos de acción fármaco-receptor.

A medida que avanza la capacidad de cómputo, esta herramienta se ha ido acoplando con otras herramientas como las simulaciones de dinámica molecular, farmacología de red y análisis de ontología génica, que en conjunto pueden aportar resultados prometedores en el diseño de fármacos.

REFERENCIAS

- Acharya, R., Chacko, S., Bose, P., Lapenna, A., & Pattanayak, S. (2019). Structure based multitargeted molecular docking analysis of selected furanocoumarins against breast cancer. *Scientific reports*, 1-13.
- Aly, A., Bräse, S., Hassan, A., Mohamed, N., Abd El-Haleem, L., Nieger, M., . . . Abdelhafez, E. (2020). New Paracyclopentane Thiazoles with Anti-Leukemia Activity: Design, Synthesis, Molecular Docking, and Mechanistic Studies. *Molecules*, 3089.
- Arjun, H. A., Rajan, R. K., Elancheran, R., Ramanathan, M., Bhattacharjee, A., & Kabilan, S. (2020). Crystal structure, Hirshfeld surface analysis, DFT and molecular docking studies on benzohydrazide derivatives as potential inhibitors of prostate cancer. *Chemical Data Collections*, 100350.
- Bade, B., & Cruz, C. (2020). Lung cancer 2020: epidemiology, etiology, and prevention. *Clinics in chest medicine*, 1-24.
- Berman, H. M., Westbrook J., Feng, Z., Gilliland, G., Bhat, T.N., Weissig, H., Shindyalov, I.N., Bourne, P.E. (2000). The Protein Data Bank Nucleic Acids Research, 28: 235-242.
- Brito, V., Santos, A. O., Almeida, P., & Silvestre, S. (2019). Novel 4-azaandrostenes as prostate cancer cell growth inhibitors: synthesis, antiproliferative effects, and molecular docking studies. *Comptes Rendus Chimie*, 73-83.
- Burotto, M., Chiou, V. L., Lee, J. M., & Kohn, E. C. (2014). The MAPK pathway across different malignancies: a new perspective. *Cancer*, 3446-3456.
- Centers for Medicare & Medicaid Services. (2022). *2022 ASP Drug Pricing Files*. Retrieved from <https://www.cms.gov/medicare/medicare-part-b-drug-average-sales-price/2022-asp-drug-pricing-files>.
- Chen, H., & Boutros, P. C. (2011). VennDiagram: a package for the generation of highly-customizable Venn and Euler diagrams in R. *BMC bioinformatics*, 12(1), 1-7.
- Chen, Y. (2015). Beware of Docking! *Trends in pharmacological sciences*, 78-95.
- del Águila, I., Mendiola, M. A., Pradhan, S., Sinha, C., & López-Torres, E. (2021). Synthesis, characterization, in vitro cytotoxic activity and molecular docking of dinuclear gold (I) complexes with terephthalaldehyde bis (thiosemicarbazones). *Polyhedron*, 115498.
- DiMasi, J. A. (2020). Research and Development Costs of New Drugs. *Journal of American Medical Association*, 517-517.
- Elia, S., Al-Karmalawy, A., Nasr, M., & Elsahl, M. (2022). Loperamide potentiates doxorubicin sensitivity in triple-negative breast cancer cells by targeting MDR1 and JNK and suppressing mTOR and Bcl-2: In vitro and molecular docking study. *Journal of biochemical and molecular toxicology*, p. e22938.
- Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Parkin, D., Piñeros, M., Znaor, A., & Bray, F. (2021). Cancer statistics for the year 2020: An overview. *International Journal of Cancer*, 778-789.

REFERENCIAS

- Gao, X., Chen, G., Gao, C., Zhang, D. H., Kuan, S. F., Stabile, L., . . . Hu, J. (2017). MAP 4K4 is a novel MAPK/ERK pathway regulator required for lung adenocarcinoma maintenance. *Molecular Oncology*, 628-639.
- Goldstein, L. J. (1996). MDR1 gene expression in solid tumours. *European Journal of Cancer*, 1039-1050.
- Grande, F., Rizzuti, B., Occhiuzzi, M., Ioele, G., Casacchia, T., Gelmini, F., . . . Statti, G. (2018). Identification by Molecular Docking of Homoisoflavones from *Leopoldia comosa* as Ligands of Estrogen Receptors. *Molecules*, 894.
- Groom, C. R., Bruno, I. J., Lightfoot, M. P., Ward, S. C. (2016). *Acta Crystallographica Section B: Structural Science, Crystal Engineering and Materials*, 72(2), 171-179.
- Huang, S., Grinter, S. Z., & Zou, X. (2010). Scoring functions and their evaluation methods for protein–ligand docking: recent advances and future directions. *Physical chemistry chemical physics*, 12899-12908.
- Kim, S., Chen, J., Cheng, T., Gindulyte, A., He, J., He, S., Li, Q., Shoemaker, B. A., Thiessen, P. A., Yu, B., Zaslavsky, L., Zhang, J., & Bolton, E. E. (2019). PubChem in 2021: new data content and improved web interfaces. *Nucleic Acids Res.*, 49(D1), D1388-D1395. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa971>
- Lemjabbar-Alaoui, H., Hassan, O. U., Yang, Y. W., & Buchanan, P. (2015). Lung cancer: Biology and treatment options. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*, 189-210.
- Li, X., Lin, B., Lin, Z., Ma, Y., Wang, Q., Zheng, Y., & Luo, L. (2021). Exploration in the mechanism of fucosterol for the treatment of non-small cell lung cancer based on network pharmacology and molecular Docking. *Scientific reports*, 1-20.
- Ly, G., Zhang, D. L., Wang, D., Pan, L., & Liu, Y. (2019). Synthesis, crystal structure, anti-bone cancer activity and molecular docking investigations of the heterocyclic compound 1-((2S, 3S)-2-(benzyloxy) pentan-3-yl)-4-(4-(4-(4-hydroxyphenyl) piperazin-1-yl) phenyl)-1H-1, 2, 4-triazol-5 (4H)-one. *Journal of Structural Chemistry*, 1173-1179.
- Mechchate, H., Costa de Oliveira, R., Es-safi, I., Vasconcelos Mourão, E., Bouhrim, M., Kyrilchuk, A., . . . Grafov, A. (2021). Antileukemic Activity and Molecular Docking Study of a Polyphenolic Extract from Coriander Seeds. *Pharmaceuticals*, 770.
- Mehta, D., Jackson, R., Paul, G., & Shi, J. (2017). Why do trials for Alzheimer's disease drugs keep failing? A discontinued drug perspective for 2010–2015. *Expert opinion on investigational drugs*, 735-739.
- Moore, G. E. (1965). Cramming more components onto integrated circuits. *Electronics*, 114-117.
- Morris, G. M., & Lim-Wilby, M. (2008). Molecular Docking. In A. Kukol, *Molecular Modeling of Proteins* (pp.

REFERENCIAS

365-382). New Jersey: Springer.

Morris, G. M., Huey, R., Lindstrom, W., Sanner, M. F., Belew, R. K., Goodsell, D. S. & Olson, A. J. (2009). Autodock4 and AutoDockTools4: automated docking with selective receptor flexibility. *Journal of Computational Chemistry*, 16: 2785-91.

Reitsma, M. B., Kendrick, P. J., Ababneh, E., Abbafati, C., Abbasi-Kangevari, M., Abdoli, A., & Gorini, G. (2021).

Spatial, temporal, and demographic patterns in prevalence of smoking tobacco use and attributable disease burden in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*, 2337-2360.

Safran, M., Rosen, N., Twik, M., BarShir, R., Stein, T. I., Dahary, D., ... & Lancet, D. (2021). The GeneCards Suite. In *Practical Guide to Life Science Databases*, 27-56.

Shamsel-Din, H. A., Gizawy, M. A., & Abdelaziz, G. (2020). Molecular Docking and preliminary bioevaluation of ^{99m}Tc-Thiadiazuron as a novel potential agent for cervical cancer imaging. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 1375-1381.

Singh, U. C., & Kollman, P. A. (1984). An approach to computing electrostatic charges for molecules. *Journal of computational chemistry*, 5(2), 129-145.

Sousa, S. F., Fernandes, P. A., & Ramos, M. J. (2006). Protein–Ligand Docking: Current Status and Future Challenges. *PROTEINS: Structure, Function, and Bioinformatics*, 15-26.

Sterling, T., & Irwin, J. (2015). ZINC 15–ligand discovery for everyone. *Journal of chemical information and modeling*, 2324-2337.

Thandra, K. C., Barsouk, A., Saginala, K., Aluru, J. S., & Barsouk, A. (2021). Epidemiology of lung cancer. , 25(1), 45. *Contemporary Oncology*, 45-52.

Thompson, K. L., Rosenzweig, B. A., Pine, P. S., Retief, J., Turpaz, Y., Afshari, C. A., ... & Sistare, F. D. (2005). Use of a mixed tissue RNA design for performance assessments on multiple microarray formats. *Nucleic acids research*, 33(22), e187-e187.

UniProt Consortium. (2019). UniProt: a worldwide hub of protein knowledge. *Nucleic acids research*, 47(1), 506-515.

U.S. DEPARTMENT OF LABOR. (2022). State Minimum Wage Laws. Retrieved 04 03, 2022, from Wage and Hour Division: <https://www.dol.gov/agencies/whd/minimum-wage/state>

Valarmathi, T., Premkumar, R., & Benial, A. M. (2020). Spectroscopic and molecular docking studies on 1-Hydroxy-yanthraquinone: A potent ovarian cancer drug. *Journal of Molecular Structure*, 128163.

Waks, A., & Winer, E. (2019). Breast Cancer treatment: a review. *Journal of American Medical Association*, 288-300.

REFERENCIAS

Wang, X., Chao, L., Li, X., Ma, G., Chen, L., Zang, Y., & Zhou, G. (2010). Elevated expression of phosphorylated c-Jun NH2-terminal kinase in basal-like and “triple-negative” breast cancers. *Human pathology*, 401-406.

Wouters, O., McKee, M., & Luyten, J. (2020). Estimated Research and Development Investment Needed to Bring a New Medicine to Market, 2009-2018. *Journal of American Medical Association*, 844-853.

Xu, D., Wang, X., Huang, D., Chen, B., Lin, X., Liu, A., & Huang, J. (2022). Disclosing targets and pharmacological mechanisms of total bioflavonoids extracted from *Selaginella doederleinii* against non-small cell lung cancer by combination of network pharmacology and proteomics. *Journal of Ethnopharmacology*, 114836.

Yousuf, Z., Iman, K., Iftikhar, N., & Mirza, M. (2017). Structure-based virtual screening and molecular Docking for the identification of potential multi-targeted inhibitors against breast cancer. *Breast Cancer: Targets and Therapy*, 447-459.

Yunwu, Z., Yan, W., Yujia, W., Xinyao, S., Chaorui, L., Shiliang, S., & Quanyu, D. (2021). Using network pharmacology and molecular Docking to explore the mechanism of Shan Ci Gu (*Cremastra appendiculata*) against non-small cell lung cancer. *Frontiers in Chemistry*, 414.