

## Diseño y modelado molecular de nuevos híbridos de chalcona como posibles agentes anticancerígenos multidiana

Bryan Espinosa<sup>a</sup> e Isaías Balderas<sup>a\*</sup>

<sup>a</sup>Universidad Autónoma de Nuevo León, Pedro de Alba S/N, Niños Héroes, Ciudad Universitaria, San Nicolás de los Garza, N.L., Monterrey, México.  
\*ibalderas@hotmail.com.

**Palabras clave:** Autodock, Cáncer, Docking, Híbridos, Multidiana.

### Introducción

El cáncer es un conjunto de patologías caracterizadas por la proliferación celular descontrolada en un tejido específico. La incidencia y mortalidad del cáncer aumentan año con año y su etiología, de tipo multifactorial, se ha descrito entorno a factores genéticos y epigénéticos. Sin embargo, su tratamiento a través de fármacos citotóxicos no ha supuesto una mejora en la terapéutica y calidad de vida de los pacientes afectados, principalmente por problemas de toxicidad e inespecificidad intrínsecos del tratamiento. Por este motivo, el diseño de fármacos con mejores índices de selectividad hacia las células tumorales y menor potencial citotóxico se han vuelto criterios comunes para el desarrollo de agentes anticancerígenos. Una estrategia reciente de la química medicinal para el diseño de fármacos dirigidos a patologías multifactoriales es la síntesis de agentes multidiana. Los fármacos multidiana son un grupo de moléculas con una afinidad molecular promiscua, capaces de unirse a un grupo de dianas relacionadas o no entre sí.

En el presente proyecto, se presenta de manera breve el diseño de híbridos de chalcona orientados a la inhibición multidiana de diversos blancos terapéuticos de interés en la quimioterapia contra el cáncer.

### Metodología

Para llevar a cabo el diseño de los híbridos, la metodología se dividió en tres etapas:

- 1) Búsqueda bibliográfica: se llevó a cabo un análisis de la literatura con dos objetivos principales: identificar las dianas moleculares de las chalconas, responsables de su actividad anticancerígena. El segundo objetivo fue la identificación de inhibidores de estas dianas, diferentes a las chalconas.
- 2) Diseño de los híbridos de chalcona.
- 3) Análisis bioinformático: mediante la utilización la base de datos SWISS Target Prediction, se llevó a cabo un docking inverso para observar las posibles dianas una vez que se llevara a cabo la hibridación de las moléculas. Posteriormente, se evaluó su energía de afinidad mediante Autodock vina<sup>1,2</sup>.

### Resultados y discusión

A continuación, se mencionarán los resultados de acuerdo a la

metodología que se siguió:

#### 1) Búsqueda bibliográfica

Se revisaron artículos de los mecanismos biológicos de las chalconas en el cáncer, generando tres principales clases de dianas terapéuticas: a) Quinasas señalizadoras y reguladoras de la proliferación, b) Receptores de hormonas sexuales, y c) Proteínas implicadas en la regulación de la expresión génica. Además, se observó en la literatura la inhibición de estas dianas por un gran número de heterociclos nitrogenados tales como, isatina, indol, quinolina, isoquinolina, entre otros. Esto en parte debido a su similitud con el ATP, un componente esencial para su funcionamiento en el caso de los receptores tirosin cinasas<sup>3</sup>.

#### 2) Diseño de los híbridos

Se llevo a cabo el diseño de híbridos de chalcona y heterociclos nitrogenados generando 14 moléculas propuestas a las que se les asigno la clave BAER 1-14.

#### 3) Análisis bioinformático

Cada híbrido se sometió a un docking inverso en una base de datos y se registraron sus posibles dianas afines luego de su hibridación. Se observó que para todos los híbridos que se diseñaron se mantuvo al menos una diana perteneciente a una de las tres clases que se habían establecido en la búsqueda bibliográfica. Para evaluar la afinidad de los híbridos a las dianas registradas en el docking inverso, se llevo a cabo un docking utilizando como estándares algunos inhibidores ya conocidos de estas proteínas. Como resultado, se obtuvieron diferentes energías de afinidad que igualaban o en algunos casos superaban a los inhibidores ya reportados.

### Conclusiones

El diseño de híbridos de chalconas con heterociclos nitrogenados mediante análisis *in silico*, es capaz de generar nuevos candidatos viables para su síntesis y evaluación biológica.

### Referencias

1. Gfeller, D.; Grosdidier, A.; Wirth, M.; Daina, A.; Michielin, O.; Zoete, V. *Nucleic Acids Res.* **2014**, *42* (W1), 32–38. <https://doi.org/10.1093/nar/gku293>.
2. Trott, O.; Olson, A. J. *J Comput Chem.* **2010**, *31* (2), 455–461. <https://doi.org/10.1002/jcc.21334>.AutoDock.
3. Noble, M. E. M.; Endicott, J. A.; Johnson, L. N. *Science (80-. )*. **2004**, *303* (5665), 1800–1805. <https://doi.org/10.1126/science.1095920>.