

# Predicción de afinidad de las modificaciones estructurales del fármaco Ponatinib hacia la diana IRAK4.

Yirleni Nahomi Pérez Balleza<sup>1</sup>, Daniela Treviño Almaguer<sup>1</sup>, Michelle Armendariz Barrera<sup>1</sup> y Bryan Alejandro Espinosa Rodríguez<sup>1</sup>.

<sup>a</sup> Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Nuevo León, Avenida Universidad s/n, Cd. Universitaria, Ciudad Universitaria, 66455 San Nicolás de los Garza, N.L., México.  
[ynpb.01@hotmail.com](mailto:ynpb.01@hotmail.com)

**Palabras clave:** Modelado molecular, Modificaciones del Ponatinib, Docking quinasas, Diseño computacional.

## Introducción

El cáncer colorrectal es una afección global que causa más de 880.792 muertes al año, y es el tercer cáncer diagnosticado con mayor frecuencia en el mundo. (Global Cancer Observatory, 2018). El Ponatinib es un inhibidor de receptor tirosín cinasas (RTKi), con posibles actividades antiangiogénicas y antineoplásicas. El papel de la actividad de la quinasa 4 asociada al receptor de interleucina-1 (IRAK4) en el control de las citocinas inducidas por el receptor de TLR e IL-1 es un tema de gran interés, ya que los inhibidores de la quinasa IRAK4 son agentes terapéuticos potenciales para las enfermedades inflamatorias y el cáncer colorrectal. (abcam, 2020).

## Metodología

Se realizaron 43 modificaciones estructurales al ponatinib, para preparar las moléculas derivadas del fármaco. Se realizó una amplia variedad de modificaciones en diferentes partes de la estructura del ponatinib como la adición de -OH como grupos formadores de puentes de hidrógeno en el anillo de la piperazina, adición de partes aromáticas en el anillo imidazol pirimidina, eliminación de metilo y cambio del N a C en la parte piperazínica y algunas otras variaciones. Se utilizaron los programas: ChemDraw, Avogadro y PyMOL. Además se realizó un análisis computacional utilizando el programa de Autodock para observar las interacciones proteína-ligando en donde se recabo información sobre la energía de unión, eficiencia del ligando, constante de inhibición y formación de puentes de hidrógeno de los complejos, considerando las 5 conformaciones más estables y con mayor interacción. A su vez, para recabar más datos sobre las interacciones de los derivados del ponatinib se utilizó el programa de Ligplot, en donde se observan además de los puentes de hidrógeno, las interacciones Van der Waals. Y se predijeron las propiedades farmacocinéticas de las modificaciones más importantes utilizando la herramienta SwissADME del Swiss Institute of Bioinformatics (SIB).

## Resultados y discusión

Se analizó el fármaco original obteniendo una energía de afinidad de -11.21 kcal/mol, una constante de inhibición de 6.06 uM y un puente de hidrógeno con LYS 213. De los datos analizados, se obtuvieron diferentes afinidades, eficiencia del ligando, constante de inhibición y el número de interacciones en los derivados. Se lograron identificar cuáles modificaciones mejoran la actividad del fármaco y cuáles la disminuyen; de estas la más destacada fue la adición de un OH en el anillo purínico mayor de la molécula (modificación TBPs-39).

Las modificaciones más destacadas fueron de la TBPs-39 a la TBPs-43, presentaron una energía de unión menor de -13.56

kcal/mol y el número de interacciones Van der Waals y puentes de hidrógeno aumentó en comparación del fármaco original utilizando. La modificación TBPs-39 presentó una afinidad de -13.81 kcal/mol, una constante de inhibición de 74.92 pM, cuatro puentes de hidrógeno con MET265, ASP329 y GLU233, a esta modificación se le realizaron cambios en anillo imidazol purínico agregando un -OH en el C6, como un potencial formador de puentes de hidrógeno para aumentar la afinidad. La modificación óptima (HG-12-6) realizadas por Li Wang en 2018 giran en torno a añadir grupos no polares al imidazol piridacil etil como el metilo y un trifluorometano a un anillo B del ponatinib, estas muestran una estructura químicamente similar a las propuestas en este trabajo en las cuales se pretende agregar grupos no polares para establecer interacciones de Van der Waals con el propósito de adaptarse a la bolsa hidrofóbica de la proteína. Se confirmó que la IRAK4 se preservó como la diana molecular de las estructuras más destacadas con la base de datos Swiss Target Prediction.

## Conclusiones

La implementación de técnicas computacionales para el diseño de fármacos es una manera práctica y eficaz de conocer, evaluar y predecir de mejor manera las interacciones proteína-ligando. Gracias a estas técnicas se observó la variación de la actividad de los derivados del ponatinib y se concluyó que la modificación TBP-39 fue la que mostró una actividad mayor que todas realizadas, incluso mucho mayor que la del fármaco.

## Agradecimientos

Dedicamos este trabajo principalmente a Dios, quien siempre ha sido el autor de nuestra vida y nuestro destino. A nuestro asesor M.C. Bryan Alejandro Espinosa Rodríguez por su orientación, paciencia y dedicación.

## Referencias

- García, L.; Aranda, M.; Redondo, M.; *Cánceres (Basilea)*. **2019**, 11 (4), 433-467.
- Liu, Y.; Peng, X.; Guan, X.; Lu, D.; Xi, Y.; Jin, S.; Chen, H.; Zeng, L.; Ai, J.; Geng, M.; Hu, Y.; *European Journal of Medicinal Chemistry*. **2017**, 126, 122-132.
- Wang, L.; Ferrao, R.; Li, Q.; Hatcher, J.; Choi, H.; Buhrlage, S.; Gray, N.; Wu, H.; *J Biol Chem*. **2019**, 294(12), 4511-4519.
- Bray, F.; Ferlay, J.; Soerjomataram, I.; Siegel, R.; Torre, L.; Jemal, A.; *CA Cancer J Clin*. **2018**, 68 (6), 394-424.
- Smith, C.; Lasater, E.; Zhu, X.; Lin, K.; Stewart, W.; Damon, L.; Salerno, S.; Shah, N.; *Blood*, **2013**, 121 (16), 3165-3171.
- Li, W.; Chen, Y.; Zhang, D.; et al.; *JCI Insight*. **2019**, 4(19), 130867.
- Kelly, P.; et al.; *J Exp Med*. **2015**, 212 (13), 2189-2201.
- Abcam. <https://www.abcam.com/recombinant-human-irak4-protein-ab60860.html> (consultado el 01 de septiembre de 2020).
- Protein Data Bank RCSB. <https://www.rcsb.org/structure/6EG9> (consultado el 01 de septiembre de 2020).
- Cancer Today. <https://gco.iarc.fr/today/home> (consultado el 07 de septiembre de 2020).