

Diseño computacional, modelado molecular y predicción de dianas de nuevos derivados del ponatinib.

Daniela Treviño Almaguer¹, Yirleni Nahomi Pérez Balleza¹, Michelle Armendariz Barrera¹ y Bryan Alejandro Espinosa Rodríguez¹.

^a 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.
daniela17trev06alma@gmail.com

Palabras clave: Modelado molecular, Modificaciones del Ponatinib, Diseño de diana, Docking quinasa.

Introducción

Actualmente el cáncer colorrectal (CCR) es uno de los mayores retos en la salud pública. En México causa más de 7084 muertes al año, y es el tercer cáncer diagnosticado con mayor frecuencia a nivel nacional. (Global Cancer Observatory, 2018).

El Ponatinib es un inhibidor de receptor tirosín cinasas (RTKi), administrado por vía oral, y con posibles actividades antiangiogénicas y antineoplásicas. Su efecto resulta en la inhibición de la proliferación celular y la angiogénesis, y puede inducir la muerte celular. El papel de la actividad de la quinasa 4 asociada al receptor interlucina-1 (IRAK4) en el control de las citocinas inducidas por el receptor de TLR e IL-1 es un tema de gran interés, puesto que los inhibidores de la quinasa IRAK4 son agentes terapéuticos potenciales para las enfermedades inflamatorias y el cáncer de colon. (abcam, 2020).

Metodología

Se realizaron 38 modificaciones estructurales al ponatinib, examinando sus posibles interacciones con los residuos de aminoácidos presentes en el sitio catalítico de la enzima al que esta molécula se une. Se realizó una variedad amplia 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. Para observar las interacción proteína-ligando se trabajó con los siguientes programas: ChemDraw, Avogadro y PyMOL. Posteriormente se efectuó un análisis con el programa de AutoDock, donde se recabaron datos como: energía de unión, eficiencia del ligando, constante de inhibición y puentes de hidrógeno.

Se analizaron las modificaciones diseñadas y se realizaron 5 nuevas en base a las mejores propuestas. Estas siguieron el mismo procedimiento que las anteriores. De igual manera se utilizó LigPlot para visualizar las interacciones de tipo Van Der Waals y puentes de hidrógeno. Para finalizar la investigación se se predijeron las propiedades farmacocinéticas de las modificaciones más importantes utilizando la herramienta SwissADME del Swiss Institute of Bioinformatics (SIB).

Resultados y discusión

El fármaco original presentó una energía de unión de -11.21 kcal/mol, una constante de inhibición de 6.06 μ M y un puente de hidrógeno con la LYS213. Se observó una gran variación en la afinidad, la eficiencia del ligando, la constante de inhibición y el número de interacciones en las modificaciones. Las modificaciones TBP-39 a la TBP-43 tuvieron una energía de unión

menor de -13.56 kcal/mol, siendo mejor que la del ponatinib. El número de interacciones Van der Waals y puentes de hidrógeno aumentó en comparación del fármaco original (según muestra LigPlot.)

La modificación TBP-39 donde se adiciona un grupo hidroxilo en el anillo purínico de la molécula original presentó una afinidad de -13.81 kcal/mol, una constante de inhibición de 74.92 pM, cuatro puentes de hidrógeno con ASP329, GLU233 y dos con MET265. Diferentes diseños análogos al ponatinib fueron reportados por Yang Liu y colaboradores, resultando en que el análogo con mejor actividad y afinidad, fue aquel en el que se realizaron cambios en anillo imidazol purínico del fármaco original, en el cual este se modificó agregando un átomo de oxígeno en el C6, un potencial formador de puentes de hidrógeno. Comparando lo anterior a los resultados obtenidos en este ensayo, se puede extrapolar que se conserva el carácter polar de la molécula en TBP-39, lo cual le brinda más afinidad debido a la formación de puentes de hidrógeno con la MET 265. 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

Se observó que ciertas modificaciones tuvieron grandes resultados incrementando la afinidad, disminuyendo la constante de inhibición e incrementando el número de interacciones. La modificación TBP-39 fue la más destacada. Se destaca la importancia del empleo de métodos computacionales en el diseño de fármacos.

Referencias

1. Garcia, M.; Redondo, M.; Cánceres (*Basilea*). **2019**, 11 (4), 433- 457.
2. Gozgit, J.; Wong, M.; Moran, L.; *Mol Cancer Ther.* **2012**, 11(3), 690-699.
3. Bauer, K.; Berger, D.; Zielinski, C.; Valent, P.; Grunt, T.; *Oncotarget.* **2018**, 9(41), 26491-26506.
4. 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.
5. Phay, J.; Shah, M.; *Clin Cancer Res.* 2010; 16(24): 5936-5941.
6. Tan, F.; Putoczki, T.; Stylli, S.; Luwor, R.; *Onco Targets Ther.* **2019**, 12, 635-645.
7. Wang, L.; Ferrao, R.; Li, Q.; Hatcher, J.; Choi, H.; Buhrlage, S.; Gray, N.; Wu, H.; *J Biol Chem.* **2019**, 294(12), 4511-4519.
8. Abcam. <https://www.abcam.com/recombinant-human-irak4-protein-ab60860.html> (consultado el 01 de septiembre de 2020).
9. Protein Data Bank RCSB. <https://www.rcsb.org/structure/6EG9> (consultado el 01 de septiembre de 2020).
10. Cancer Today. <https://gco.iarc.fr/today/home> (consultado el 07 septiembre de 2020).