

EVALUACIÓN DE BIOISÓSTEROS DE LA DOXORRUBICINA EN LA ESTABILIDAD DE COMPLEJOS LIGANDO-PARP1, CDK2 Y α PI3K

Evaluation of doxorubicin bioisosteres on the stability of ligand-parp1, cdk2, and α pi3k complexes

 Elian Guallazaca Gonzalez

Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Facultad de Ciencias, Riobamba, Chimborazo, Ecuador.

guallazaca.elian@gmail.com

RESUMEN

Este estudio se centró en la evaluación de bioisómeros de la doxorubicina y su impacto en la estabilidad de complejos ligando-proteínas, específicamente PARP1, CDK2 y α PI3K. Se utilizó un enfoque computacional para investigar estas interacciones de acoplamiento molecular. Este estudio busca comprender cómo los bioisómeros pueden ofrecer interacciones más estables con las proteínas responsables del cáncer, aumentando así la efectividad del tratamiento. La metodología utilizada involucró la generación de bioisómeros potenciales a partir de la doxorubicina para posteriormente realizar el análisis del acoplamiento molecular entre los complejo-ligando. Por lo tanto, se valoró la afinidad y estabilidad de estos bioisómeros mediante técnicas de acoplamiento molecular. Los resultados obtenidos mostraron que los complejos bioisostéricos generados presentaron interacciones significativamente más estables con las proteínas en comparación con la doxorubicina original. En particular, los bioisómeros B5 y B4 mostraron una mejor interacción, con energías de afinidad de -11,62 y -8,29 kcal/mol respectivamente para la proteína PARP1 y CDK2, lo que sugiere que podrían ser candidatos prometedores para el desarrollo de nuevos tratamientos. La optimización de estos compuestos podría contribuir significativamente al desarrollo de terapias más efectivas y menos tóxicas para el tratamiento del cáncer de mama.

Palabras claves: *PARP1, α PI3K, CDK2, Acoplamiento Molecular, Bioisómeros, Diseño de Nuevos Farmacos.*

ABSTRACT

This study focused on the evaluation of doxorubicin bioisosteres and their impact on the stability of ligand-protein complexes, specifically PARP1, CDK2, and α PI3K. A computational approach was used to investigate these molecular docking interactions. The aim of this study is to understand how bioisosteres can offer more stable interactions with cancer-related proteins, thereby increasing treatment effectiveness. The methodology involved generating potential bioisosteres from doxorubicin and then performing molecular docking analysis between ligand complexes. Therefore, the affinity and stability of these bioisosteres were evaluated using molecular docking techniques. The results obtained showed that the bioisosteric complexes generated presented significantly more stable interactions with the proteins compared to the original doxorubicin. In particular, bioisosteres B5 and B4 showed better interaction, with binding energies of -11,62 and -8,29 kcal/mol, respectively, for the PARP1 and CDK2 proteins, suggesting that they could be promising candidates for the development of new treatments. The optimization of these compounds could significantly contribute to the development of more effective and less toxic therapies for the treatment of breast cancer.

Keywords: *PARP1, α PI3K, CDK2, Molecular Docking, Bioisosteres, Design of new drugs.*

I. INTRODUCCIÓN

El cáncer es un problema a nivel mundial en el sector público debido a que representa la segunda causa de muerte. Dicha enfermedad se debe a la multiplicación sin control en las células, logrando así una invasión en los distintos tejidos del cuerpo, pero a pesar de ser una enfermedad crónica degenerativa se puede curar con un tratamiento temprano (1).

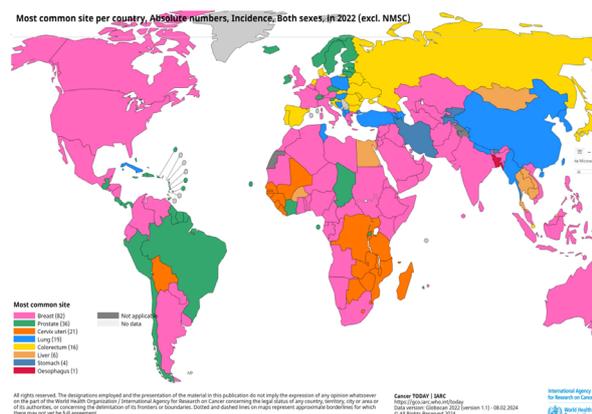


Figura 1. Distribución internacional de los tipos de cáncer que afecta en ambos géneros (2).

Dentro de este grupo de enfermedades existe la afección en el cáncer de mama el cual se enfocará esta investigación, el mismo que es la segunda causa de muerte dentro de este grupo solo superada por el cáncer de piel (3). Como podemos observar en la Figura 1 también es la afección que lidera con el número de pacientes en ambos géneros por lo que es necesario enfocar estudios que mejoren esta estadística.

La aplicación clínica enfocada en el cáncer de mama consiste en la combinación de antineoplásicos, que básicamente son tipos de fármacos empleados para combatir diferentes tipos de cáncer, pero por lo general se usan en este tipo de afecciones (4). Estos medicamentos antineoplásicos son administrados en ciclos siguiendo un intervalo de tiempo determinado, esto va a depender del estadio de enfermedad y sobre las especificaciones del tumor (5). Según Macas Victoria (6), existen alternativas de combinaciones para el tratamiento del cáncer de mama y las que se usan más son: Ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluorouracilo (CMF); Doxorrubicina, Ciclofosfamida (AC); Docetaxel, Ciclofosfamida (DC); Ciclofosfamida, Doxorrubicina, 5-fluorouracilo (CAF). El DOX el cual se puede observar dicha estructura en la

Figura 2, un producto derivado del antibiótico rodomicina B, es un agente citotóxico muy utilizado en el tratamiento del cáncer de mama metastásico, famoso por su potente actividad antitumoral. Por lo tanto, ha tenido un papel esencial en el tratamiento de esta enfermedad gracias a su capacidad para inhibir la proliferación celular y alterar la replicación del ADN en las células tumorales. No obstante, la doxorrubicina presenta efectos secundarios en los cuales los que más prevalecen son la toxicidad cardíaca, la toxicidad hematológica y la alopecia, por lo que su uso se ve restringido y dosificado en la práctica clínica (7).

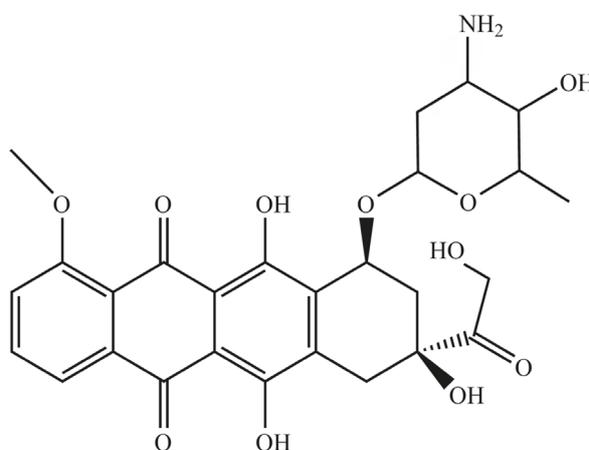


Figura 2. Estructura Química Doxorrubicina.

Por lo tanto, este estudio estará enfocado en proteínas asociadas como el cáncer de mama como son el PARP1 (Poli (ADP-ribosa) polimerasa 1), que juega un papel crucial en la reparación de rupturas de ADN de cadena sencilla y de cadena doble. El CDK2 (Cinasa dependiente de ciclina 2), es una proteína que afecta al ciclo celular en donde se relaciona con la multiplicación de las células cancerígenas. Y por último la α PI3K (Alfa Fosfatidilinositol 3-cinasa), dicha proteína interviene en las funciones biológicas esenciales como pueden ser los procesos de la supervivencia celular y sus proliferaciones, estas proteínas fueron escogidas debido a que influyen directamente en el cáncer de mama y que ya son estudiados en este ámbito (8).

Los efectos secundarios de los componentes frente a estas proteínas se ven relacionados con el valor de la energía de afinidad en la interacción complejo-ligando, uno de los fundamentos de diseño de afinidad define que si su interacción obtiene un valor más negativo es efectivo con la proteína a estudiar (9).

Dicho todo esto se prioriza los estudios en el “Structure-based drug design” (SBDD) el cual es de gran importancia en el sector de salud, en la búsqueda de estos nuevos medicamentos se ha planteado diversos métodos el cual el más prometedor son los métodos computacionales, una de estas técnicas son los bioisómeros el cual son modificaciones que tienen una estructura química diferente, pero que posean propiedades biológicas y farmacológicas muy similares (10). En la actualidad se usa servidores de datos para analizar todas estas modificaciones bioisostérica como es la herramienta MolOpt de Xundrug en donde usa modelos generativos profundos y comparación de similitud de la molécula que deseamos modificar (11).

Para el análisis de interacción entre el complejo-ligando existe varias herramientas computacionales, en donde el más conocido es el acoplamiento molecular realizado en AutodockTools, este programa nos permite llevar a cabo un acoplamiento molecular, ya sea conociendo el sitio de unión de la proteína o sin conocerlo. Esto nos permite diseñar una caja de búsqueda para un acoplamiento molecular dirigido o realizar un acoplamiento ciego, que considera toda la proteína. Este método de acoplamiento molecular es de gran importancia y actualmente el más utilizado en el SBDD ya que nos va a permitir predecir el modo de unión experimental y la energía de afinidad en la interacción proteína-ligando (12).

Al realizar el análisis de los resultados planteados en los diseños de los bioisómeros se busca obtener que al menos uno de los bioisómeros planteados mostrará una energía de afinidad significativamente menor que la de la doxorrubicina en su interacción con al menos una de las proteínas PARP1, CDK2 y α PI3K. Esto se enfocará en sus energías de afinidad ya que es uno de los métodos utilizados en el diseño de nuevos fármacos basado en estructuras.

II. MATERIALES Y MÉTODOS

1. Preparación de proteína y ligando.

La obtención de proteínas cristalizadas con alta calidad es fundamental para el éxito del estudio de acoplamiento molecular. Se seleccionaron proteínas con resoluciones adecuadas de los complejos proteicos PARP1 (PDB ID: 5HA9),

CDK2/cyclin A + AZD5438 (PDB ID: 6GUE) (13) y α PI3K inhibitor 10-5429 (PDB ID: 7K6O) (14), descargándolas en formato PDB desde el Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org>) (15), base de datos utilizada para la preparación de las proteínas a estudiar. Estas proteínas serán utilizadas en el estudio de interacción con el componente de doxorrubicina y sus bioisómeros. La estructura del componente a modificar doxorrubicina fue obtenida de la base de datos de PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>) (16).

La conformación obtenida en SDF (Structure Data File) se preparó y se optimizó en el programa de Avogadro (17) agregando cargas y delimitando el pH en 7,4. La optimización se realizó con el force field de MMFF94 con un algoritmo de descenso más pronunciado.

Para la preparación del archivo de mol2 a formato de pdb se usó la herramienta de OpenBabel (18) ya que es un sistema intuitivo y muy utilizado en investigaciones de docking molecular.

2. Estudio de Acoplamiento Molecular

El Acoplamiento Molecular es un método computacional muy usado en la química farmacéutica y en el diseño de nuevos fármacos, este procedimiento tiene el objetivo de realizar la interacción entre dos moléculas para analizar su energía de interacción (19).

Esta técnica se realizó de la mano del programa de AutodockTools el cual es un conjunto de herramientas automatizado para acoplar ligandos de proteínas. Está diseñado para predecir cómo interactuarán las proteínas con moléculas pequeñas, como moléculas de fármacos y sustratos (20). Las aplicaciones de esta herramienta son amplias e incluyen diseño de fármacos basado en estructura, optimización de cables moleculares, acoplamiento proteína-ligando, acoplamiento proteína-proteína, análisis y verificación de mecanismos moleculares (20). Este método se realizó una vez obteniendo los archivos en formato pdb y conociendo sus sitios activos el cual se realizó en DoGSiteScorer (21) en el cual nos permite ingresar la proteína a estudiar y nos brinda información de los sitios activos presentes, dicha información nos ayudara para la preparación del grind box como se puede observar en la Imagen 2. Una vez teniendo todo esto en cuenta se procede

a preparar la proteína ya sea eliminando los residuos de agua y eliminando los elementos que no vamos a estudiar quedando las cadenas 6GUE-Chain A, 5HA9-Chain B, 7K60-Chain B (8), también necesitaremos eliminar las moléculas de HetAtom. Se procedió también a agregar los hidrógenos no polares en conjunto con las cargas de kollman y la asignación de los tipos AD4, realizado la preparación de la proteína la importamos en formato pdbqt, para el ligando necesitaremos definir su torsión para luego obtener el archivo en pdbqt.



Figura 3. Interfaz de creación de Caja para acoplamiento molecular. Elaborado por Guailazaca, E.

Una vez obtenido los archivos de pdbqt de la proteína y del ligando podremos realizar el acoplamiento con las herramientas de Autogrid4 y Autodock4. Este procedimiento se realizó de forma estándar solo configurando el número de evaluaciones máxima el cual se ha decidido trabajar en "Log" ya que es el que nos proporciona un valor de 25 millones de evaluaciones en cada conformación realizada.

3. Obtención y Selección de Bioisósteros.

Para generar los bioisósteros de doxorubicina, se utilizó la herramienta MolOpt en línea (11). Se seleccionó la estructura SMILES de la doxorubicina desde PubChem y se cargó en MolOpt para identificar los puntos de unión susceptibles de modificación, enfocándose en el grupo amino en el anillo del azúcar y el grupo metilo, con el objetivo de aumentar la lipofilia y mejorar la energía de afinidad. La herramienta MolOpt generó una lista de bioisósteros, que se descargó en formato Excel para su análisis posterior.

Los bioisósteros seleccionados para estudio se

filtraron utilizando la regla de Lipinski, evaluando parámetros como peso molecular, lipofilia, número de donantes y aceptores de enlaces de hidrógeno, y accesibilidad sintética. Esta selección se realizó considerando que los valores se acercaran a los recomendados por la regla, lo cual asegura que los compuestos tengan un perfil farmacológico adecuado.

III. RESULTADOS

1. Bioisósteros

Uno de los objetivos en este trabajo es lograr diseñar mejores bioisósteros en relación con el fármaco de la doxorubicina, por lo que se procedió a la obtención de estos mismo mediante técnicas de base de datos en MolOpt, esta herramienta nos permitió libertad de modificación en diferentes puntos de la estructura en este estudio se enfocó en el grupo amino.

Gracias a la herramienta de MolOpt nos proporcionará un total de 94 bioisósteros con diversas propiedades lo cual nos ayudará para una próxima selección, esto se realizará mediante pruebas de lipinski (22) ayudando a filtrar datos y obteniendo 5 mejores componentes como se puede observar en la Tabla 1.

Índice	Compo- nente	Lipinski		Peso	LogP	Accesibilidad Sintética
		HBD	HBA	Molecular (g/mol)		
x	Doxo- rrubi- cina	6	12	543,52	1,27	5,81
004	B1	5	11	542,18	1,31	4,49
017	B2	5	11	556,19	1,7	4,57
006	B3	5	11	546,15	1,012	4,60
025	B4	5	11	554,18	1,476	4,66
031	B5	5	11	552,16	0,923	4,73

Tabla 1. Resultados de Selección de Bioisósteros. Elaborado por Guailazaca, E.

Estos bioisósteros obtenidos son los 5 mejores de los 94 proporcionados por la herramienta enfocados en el grupo funcional amino como podemos observar en la Figura 4. Aquí podemos observar las mejores estructuras consideradas análogas por las reglas de bioisosterismo con su estructura original que es el componente de la doxorubicina (DOX).

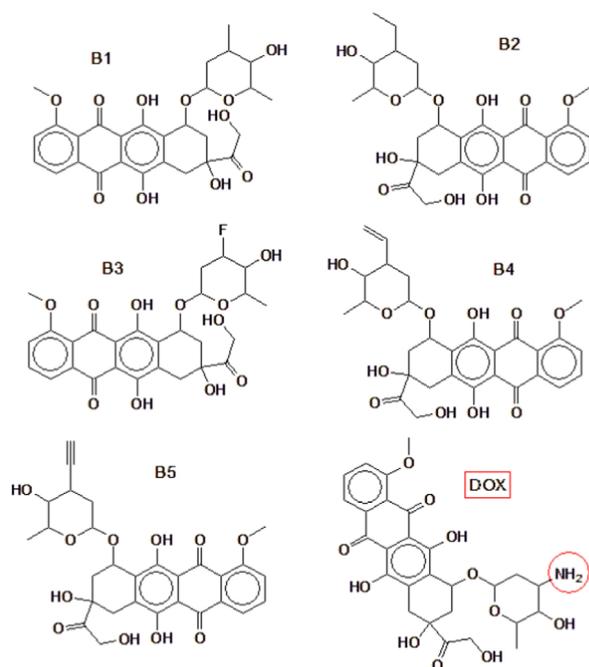


Figura 4. Estructura 2D de los Bioisómeros generados en MolOpt B1, B2, B3, B4, B5 con su componente Original (DOX). Elaborado por Guailazaca, E.

2. Diseño de caja

En la Tabla. 2 se reporta el diseño final que se obtuvo para realizar correctamente el tipo de caja para cada proteína que se va a estudiar gracias a la determinación del sitio activo, aquí se evidencia los datos para la conformación de ubicación y volumen en sus 3 ejes para la herramienta de Grid Box dentro del programa de Autodocktools. Esta información está dispuesta por el tipo de proteína 6GUE, 5HA9 y 7K60 dispuesta por sus 3 ejes que son X Y Z y con sus valores de npts (número de puntos por lado), center (ubicación del centro de la caja) y por último su spacing (densidad dentro de la caja).

6GUE	x	y	z
npts	40	44	42
center	-6,93	-18,7	16,232
spacing	0,781		
5HA9	x	y	z
npts	102	126	92
center	-14,83	12,23	-8,262
spacing	0,331		
7K60	x	y	z
npts	42	48	50
center	165,79	155,7	180,65
spacing	0,542		

Tabla 2. Diseño resultante de Grind Box. Elaborado por Guailazaca, E.

3. Acoplamiento Molecular

El análisis de docking molecular permitió evaluar las interacciones entre la doxorubicina y sus bioisómeros con las proteínas PARP1 (5HA9), CDK2 (6GUE) y α PI3K (7K60). Las energías de afinidad obtenidas, presentadas en la Tabla. 3 revelan variaciones significativas entre los diferentes bioisómeros y la doxorubicina original.

Para la proteína PARP1, el bioisómero B5 mostró la mejor afinidad con una energía de -11,62 kcal/mol, superando incluso a la doxorubicina que registró una afinidad de -11,29 kcal/mol. Este resultado sugiere que B5 podría tener un potencial terapéutico superior al de la doxorubicina en el tratamiento de cánceres en los que PARP1 es un objetivo terapéutico relevante.

En el caso de la proteína CDK2, el bioisómero B4 presentó una afinidad ligeramente superior a la de la doxorubicina, con valores de -8,29 kcal/mol y -7,53 kcal/mol, respectivamente. Esto indica que B4 podría ser un candidato más eficaz en la inhibición de CDK2, lo que es crucial para el control del ciclo celular en células cancerosas.

Proteína	Componente	Energía de Afinidad (kcal/mol)
5HA9	Doxorubicina	-11,29
	B1	-11,41
	B2	-9,99
	B3	-9,90
	B4	-10,78
Candidato	B5	-11,62
6GUE	Doxorubicina	-7,53
	B1	-8,22
	B2	-8,28
	B3	-7,35
	Candidato	B4
	B5	-5,46
7K60	Doxorubicina	-7,16
	B1	-6,15
	B2	-6,25
	B3	-5,97
	B4	-6,11
	B5	-6,38

Tabla 3. Energías de Afinidad de la Doxorubicina y sus Bioisómeros frente a las proteínas PARP1 (5HA9), CDK2 (6GUE) y α PI3K (7K60). Elaborado por Guailazaca, E.

Sin embargo, para la proteína α PI3K, la doxorubicina mostró una mayor afinidad que todos los bioisómeros evaluados. La energía de afinidad más baja entre los bioisómeros fue de $-6,38$ kcal/mol (B5), mientras que la doxorubicina presentó un valor de $-7,16$ kcal/mol. Estos resultados sugieren que, al menos para α PI3K, la doxorubicina sigue siendo el compuesto más efectivo entre los estudiados.

Conformaciones e interacciones óptimas con sus mejores bioisómeros

Una vez obtenidos los resultados del acoplamiento, se realizó un análisis detallado de las interacciones ligando-proteína. Existen diversos métodos para el análisis de los archivos DLG (Docking Log File) pero en esta investigación se usó AutoDock Tools (20), LigPlot+ (23) y PyMol (24) para evaluar la conformación con menor energía de afinidad y las interacciones clave que contribuyen a la estabilidad del complejo necesitaremos el archivo pdb de la mejor conformación en cada una de las interacciones por lo que extraemos el pdbqt en AutodockTools, proseguido a esto se convertirá el archivo de pdbqt a pdb para ingresar a las herramientas computacionales. Se visualizaron y ajustaron las interacciones en 3D en los programas de PyMol, para las visualizaciones en 2D nos apoyamos en el programa de LigPlot+ y se guardaron las imágenes resultantes para su inclusión en el reporte final. Este análisis permitió identificar las mejores conformaciones y las interacciones críticas que podrían contribuir a la eficacia de los bioisómeros en inhibir las proteínas PARP1, CDK2, y α PI3K.

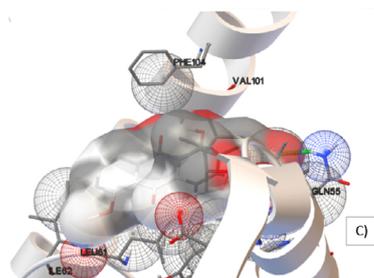


Figura 5. Conformaciones óptimas de las proteínas con sus mejores bioisómeros. A)5HA9B5, B)6GUEB4, C) 7K60B5obtenidas en AutodockTools. Elaborado por Guallazaca, E

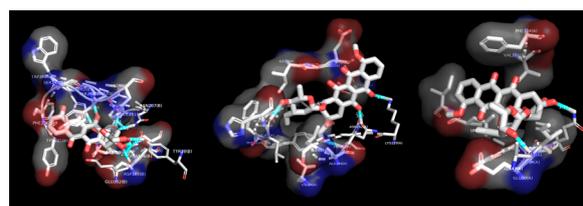


Figura 6. Conformaciones óptimas de las proteínas con sus mejores bioisómeros. A)5HA9B5, B)6GUEB4, C) 7K60B5. Elaborado por Guallazaca, E.

En las Figuras 2, 3 son las respectivas conformaciones extraídos desde AutodockTools y Pymol, aquí se puede evidenciar las interacciones que tuvieron cada bioisómeros optimo y la doxorubicina en forma de cintas y en forma de tubos respectivamente.

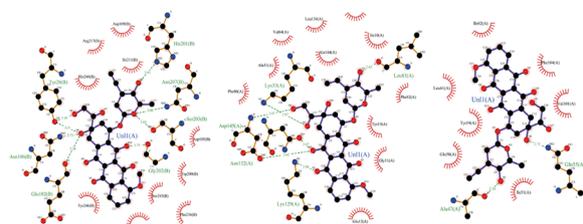
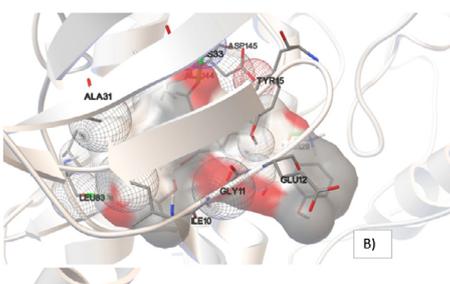
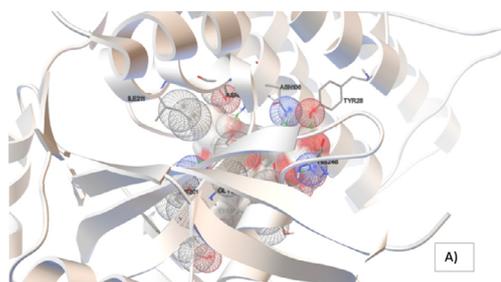


Figura 7. Interacción Molecular en 2D de cada conformación óptima entre las proteínas y su mejor bioisómero. A)5HA9B5, B)6GUEB4, C) 7K60B5. Elaborado por Guallazaca, E.

En la Figura 4 se observa de mejor manera las interacciones que se obtienen entre la proteína y el ligando, teniendo que las interacciones en A) la proteína 5HA9 interactúa con B5 resultando interacciones con residuos de TYR28, ASN106 Y GLU102. En B) se asocia la proteína con 6GUE con su ligando B5 resaltando interacciones con los residuos ASP145, ASN132, LYS33, LYS129 y LEU83. Finalmente, en C) tenemos las interacciones con la proteína 7K60 que interactúa con B5 mostrando interacciones con ALA47 y GLN. Todas estas interacciones se dan mediante enlaces de hidrógenos, y las no mencionadas son las interacciones hidrofóbicas que hay en las conformaciones.



IV. DISCUSIÓN

El método del acoplamiento molecular es una herramienta en la Química Computacional muy útil a la hora del desarrollo de nuevos fármacos, en donde nos permite predecir la Energía de Afinidad y sus modos de interacciones entre proteína-ligando o proteína-proteína (25). En este estudio se realizó una obtención de bioisómeros el cual son modificaciones estructurales en el componente conservando sus propiedades fisicoquímicas similares, esto nos permite diseñar nuevos fármacos que pueden superar en eficiencia los ya planteados (26). Estos componentes modificados estructuralmente se obtuvieron de la herramienta computacional MolOpt, el cual es un servicio en línea que nos brinda Xundrug (11), esta herramienta es un sistema de remplazo siguiendo los lineamientos bioisotéricos para diseño de nuevos fármacos en silico, este remplazo se realiza mediante un gran sistema de datos en donde genera comparación de similitudes y modelos generativos profundos (11). Esta herramienta nos brindó un total de 94 bioisómeros, el cual se procedió a la filtración de datos gracias a la regla de lipinski dicha regla nos sirve para escoger los 5 mejores bioisómeros siguiendo los parámetros de diseño de fármacos, esta regla nos dice que si los compuestos analizados que caigan fuera de los parámetros planteados tendrán menos probabilidades de ser óptimos para el uso farmacológico (22). Con la regla de lipinski hemos filtrado los 94 datos que nos da la herramienta MolOpt a los 5 mejores denominándolos como B1(004), B2(017), B3(006), B4(025) y B5(031), lo cual estos 5 bioisómeros serán clave para la investigación de acoplamiento molecular que de acuerdo a los resultados de la interacción complejo-ligando que se obtuvieron en el programa de Autodock se evidencio que de los 5 bioisómeros evaluados y comparados con el componente de la doxorubicina, se obtuvieron un total de 33,3 % de bioisómeros óptimos y un 50 % de deficientes incluyendo a los valores de la doxorubicina como equivalentes, esto refiere y acepta la hipótesis alternativa planteada en este trabajo de investigación dando como resultado que al menos uno de los bioisómeros tiene una energía de afinidad menor que la doxorubicina con cada proteína PARP1, CDK2 y α PI3K. Estos compuestos se escogieron de acuerdo con el enfoque de (8), el cuál califica los mejores fármacos dependiendo del resultado mínimo de la energía de afinidad de cada compuesto a estudiar, siguiendo este

planteamiento se denominó óptimo a los compuestos 5HA9-B1, 5HA9-B4, 5HA9-B5, 6GUE-B1, 6GUE-B2 y 6GUE-B4. Siguiendo estos parámetros, se identificaron 4 bioisómeros de un total de 5 como óptimos, dependiendo de la proteína con la que interactúan. Para la proteína 5HA9, se seleccionó el compuesto B5 con un valor de afinidad de -11,62 kcal/mol, en comparación con los -11,29 kcal/mol de la doxorubicina. En el caso de la proteína 6GUE, se calificó como óptimo al compuesto B4, con un valor de -8,29 kcal/mol, frente a los -7,53 kcal/mol de la doxorubicina. En el caso de la proteína de la 7k60 el componente de la doxorubicina se sigue calificando como óptima con un valor de -7,16 comparándolo con -6,38 de B5 que fue el mejor de su grupo. Cabe recalcar lo visto en el estudio de (8), en donde también evalúan los fármacos con otras técnicas computacionales aparte del acoplamiento molecular aplicando dinámica molecular el cual nos ayuda a entender de mejor manera las interacciones que surgen entre el complejo-ligando con valores de desviación cuadrática media (RMSD). Por lo tanto, tras analizar las energías de afinidad de las propuestas farmacológicas, se seleccionaron para estudios posteriores los bioisómeros dirigidos a B5 con la proteína 5HA9, B4 con la proteína 6GUE, DOX con la proteína 7K60, y el bioisómero general B1, que mostró resultados destacados en las proteínas 5HA9 y 6GUE al compararse con la doxorubicina.

V. CONCLUSIONES

Este estudio demostró que la modificación estructural de la doxorubicina para generar bioisómeros puede mejorar la energía de afinidad hacia proteínas clave en la terapia del cáncer de mama, como PARP1 y CDK2. En particular, los bioisómeros B5 y B4 mostraron un potencial terapéutico superior en las proteínas PARP1 y CDK2 respectivamente, lo que sugiere que podrían ser candidatos prometedores para el desarrollo de nuevos tratamientos dirigidos para dichas proteínas, aun así, se destacó el bioisómero B1 en las dos proteínas con una peor energía de afinidad que B5 y B4, pero mejor que el componente de la doxorubicina en las dos proteínas mencionadas. Por lo tanto, evidencia que 4 bioisómeros se consideraron óptimos o mejores que el componente de la doxorubicina en base a sus energías de afinidades evaluados en cada proteína respectivamente. Sin embargo, los resultados también indicaron que no todas

las modificaciones conducen a una mejora del componente a estudiar, como se confirmó en el caso de la proteína α PI3K, donde la doxorubicina original sigue siendo el compuesto más efectivo con una diferencia de 0,78 kcal/mol al mejor de los bioisómeros con dicha proteína. Estos hallazgos subrayan la importancia de un enfoque específico en el diseño de bioisómeros, ya que las mejoras en la afinidad y la eficacia pueden variar considerablemente según la proteína objetivo.

A pesar de eso, esta técnica bioisotérica en el componente de la doxorubicina se considera óptima para el desarrollo de nuevos fármacos enfocados en las proteínas PARP1, CDK2 y α PI3K. Estos métodos computacionales son de gran ayuda para el desarrollo de nuevos fármacos ya que nos ofrecerán ventajas significativas en comparación con los métodos convencionales, estas ventajas son en el ámbito económico y en el factor tiempo.

VII. REFERENCIAS

1. La Garza Salazar J, Juárez Sánchez P. El cáncer. Universidad Autónoma de Nuevo León; 2013. ISBN: 978-607-27-0215-8.
2. GLOBOCAN. Cancer Today - Most Common Sites [Internet]. 2024 [citado 2024 nov 11]. Disponible en: <https://gco.iarc.who.int/today/en/dataviz/maps-most-common-sites?mode=cancer&key=total>
3. Martín M, Herrero A, Echavarría I. El cáncer de mama. *Arbor*. 2015;191(773):a234–a234.
4. Del Río MAG, González JB. Fármacos antineoplásicos (I): revisión. *Farm Prof*. 2006;20(2):60-4.
5. Fisusi FA, Akala EO. Drug combinations in breast cancer therapy. *Pharm Nanotechnol*. 2019;7(1):3-23.
6. Macas Victoria HM. Efectos secundarios al tratamiento de quimioterapia en pacientes diagnosticadas de cáncer de mama en el hospital José Carrasco Arteaga del 2015 al 2019 [tesis de licenciatura]. Cuenca: Universidad de Cuenca; 2022.
7. Fiegl M, Mlineritsch B, Hubalek M, Bartsch R, Pluschnig U, Steger GG. Doxorubicina liposomal pegilada como agente único en el tratamiento del cáncer de mama metastásico: resultados de un ensayo observacional austriaco. *BMC Cancer*. 2011;11:1-9.
8. Pandiyan S, Li W. A comparative study of Bazedoxifene, Exemestane, Fulvestrant, Raloxifene, Tryprostatin A, and Vorinostat compounds as potential inhibitors against breast cancer through molecular docking, and molecular dynamics simulation. *Chin J Anal Chem*. 2023;51(10):100315.
9. Popelier P. New insights in atom-atom interactions for future drug design. *Curr Top Med Chem*. 2012;12(17):1924–34.
10. Mannhold R, Kubinyi H, Folkers G. Bioisosteres in medicinal chemistry. John Wiley & Sons; 2012. ISBN: 978-3-527-33015-7.
11. Shan J, Ji C. MolOpt: a web server for drug design using bioisosteric transformation. *Curr Comput Aided Drug Des*. 2020;16(4):460–6.
12. Di Gregorio A. Fragmented Molecular Docking to Rationally Improve the Accuracy of Blind Ligand-Receptor Binding Prediction [tesis de maestría]. Turín: Politecnico di Torino; 2020.
13. Tadesse S, Anshabo AT, Portman N, Lim E, Tilley W, Caldon CE, et al. Targeting CDK2 in cancer: challenges and opportunities for therapy. *Drug Discov Today*. 2020;25(2):406–13. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2019.12.001>
14. Nunnery SE, Mayer I. Management of toxicity to isoform α -specific PI3K inhibitors. *Ann Oncol*. 2019;30:x21–x26.
15. Bank RPD. RCSB PDB: Homepage [Internet]. 2024 [citado 2024 nov 13]. Disponible en: <https://>

www.rcsb.org/

16. PubChem. Doxorubicin [Internet]. 2024 [citado 2025 nov 13]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
17. Rayan B, Rayan A. Avogadro program for chemistry education: To what extent can molecular visualization and three-dimensional simulations enhance meaningful chemistry learning. *World J Chem Educ.* 2017;5(4):136–41.
18. O'Boyle NM, Banck M, James CA, Morley C, Vandermeersch T, Hutchison GR. Open Babel: An open chemical toolbox. *J Cheminform.* 2011;3:1–14.
19. Prieto-Martínez FD, Arciniega M, Medina-Franco JL. Acoplamiento molecular: avances recientes y retos. *TIP Rev Esp Cienc Quím Biol.* 2019;21(S1):65–87.
20. Ravi L, K K. A Handbook on Protein-Ligand Docking Tool: AutoDock 4. *Innovare J Med Sci* [Internet]. 2016 Jun 1 [citado 2024 nov 13];4(3):28–33. Disponible en: <https://journals.innovareacademics.in/index.php/ijms/article/view/12724>
21. Volkamer A, Kuhn D, Rippmann F, Rarey M. DoGSiteScorer: a web server for automatic binding site prediction, analysis and druggability assessment. *Bioinformatics.* 2012;28(15):2074–5.
22. Walters WP. Going further than Lipinski's rule in drug design. *Expert Opin Drug Discov.* 2012;7(2):99–107.
23. Laskowski RA, Swindells MB. LigPlot+: multiple ligand-protein interaction diagrams for drug discovery. *J Chem Inf Model.* 2011;51(10):2778–86. doi: 10.1021/ci200227u. Epub 2011 Oct 5. PMID: 21919503.
24. Yuan S, Chan HCS, Hu Z. Using PyMOL as a platform for computational drug design. *Wiley Interdiscip Rev Comput Mol Sci.* 2017;7(2):e1298.
25. Hetényi C, van der Spoel D. Blind docking of drug-sized compounds to proteins with up to a thousand residues. *FEBS Lett.* 2006;580(5):1447–50.
26. Da Silveira NJF, de Azevedo WF, Guedes RC, Santos LM, Marcelino RC, da Silva Antunes P, et al. Bioinformatics approach on bioisosterism softwares to be used in drug discovery and development. *Curr Bioinform.* 2022;17(1):19–30.