

**CENTRO DE INVESTIGACIONES BIOLÓGICAS**

Acoplamiento molecular de toxinas sobre tres blancos de cáncer cervicouterino para promover el tratamiento quimioterápico.

**TESIS**

Que presenta

José Heriberto Labandeira Zarco

Para obtener el título de

**BIÓLOGO**

Director:

Liliana Mireya Aguilar Castro

Mineral de la Reforma, Hidalgo.

2025



Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo  
Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería  
School of Engineering and Basic Sciences

Mineral de la Reforma, Hgo., a 28 de julio de 2025

Número de control: ICBI-D/1287/2025  
Asunto: Autorización de impresión.

**MTRA. OJUKY DEL ROCÍO ISLAS MALDONADO**  
**DIRECTORA DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR DE LA UAEH**

Con Título Quinto, Capítulo II, Capítulo V, Artículo 51 Fracción IX del Estatuto General de nuestra Institución, por este medio, le comunico que el Jurado asignado al egresado de la Licenciatura en Biología **José Heriberto Labandeira Zarco**, quien presenta el trabajo de titulación **"Acoplamiento molecular de toxinas sobre tres blancos de cáncer cervicouterino para promover el tratamiento quimioterápico"**, ha decidido, después de revisar fundamento en lo dispuesto en el Título Tercero, Capítulo I, Artículo 18 Fracción IV; dicho trabajo en la reunión de sinodales, **autorizar la impresión del mismo**, una vez realizadas las correcciones acordadas.

A continuación, firman de conformidad los integrantes del Jurado:

**Presidente:** Dr. Antonio Rafael Tapia Benavides

**Secretario:** Dr. Pablo Octavio Aguilar

**Vocal:** Dra. Liliana Mireya Aguilar Castro

**Suplente:** Dra. Dulce María Galván Hernández

Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

Atentamente  
"Amor, Orden y Progreso"  
Mtro. Gabriel Vergara Rodríguez  
Director de ICBI



GVR/YCC

Ciudad del Conocimiento, Carretera Pachuca-Tulancingo Km. 4.5 Colonia Carboneras, Mineral de la Reforma, Hidalgo, México. C.P. 42184  
Teléfono: 771 71 720 00 Ext. 40001  
direccion\_icbi@uaeh.edu.mx, vergara@uaeh.edu.mx

"Amor, Orden y Progreso"



uaeh.edu.mx

Que si valió la pena?  
Ha valido cada segundo.

### **Agradecimientos:**

Me gustaría agradecer a la Dra. Liliana Mireya Aguilar Castro por la dirección de este trabajo así como proporcionarme las herramientas necesarias para la elaboración del presente trabajo, además de ser una de mis catedráticas favoritas.

Quiero agradecer a mi familia, a mis padres Secundino y Sara por enseñarme, ayudarme y estar siempre ahí para mí, pues de ellos aprendí a ser quien soy y quisiera dedicarles esta tesis. Y a mis hermanos Secundino, Sarai y Rosa por todos los momentos que hemos compartido y compartiremos.

A todos los amigos que hice durante la carrera, Mitzi Aquino, Jorge Licea, Adriana Bañuelos, Daiana Vega, Paloma Baños, Andy Xool, Enrique Olvera, Jaqueline Anaya, Emiliano Hernandez, Iván Jimenez, David Loyola, Yisel Nohemi, Fernanda Ramirez, Melissa Santos, Luis Rubio, mis compañeras, amigos de prácticas y paristas, honestamente nombrarlos a todos es difícil, pero algo es seguro, hicieron de esta experiencia algo increíble, por eso estaré eternamente agradecido y los recordare siempre.

# Índice

<b>Índice</b> .....	<b>4</b>
Abreviaturas.....	5
AAD: fármacos antidiaria.....	5
Listado de Figuras.....	5
Listado de Tablas.....	7
<b>Resumen</b> .....	<b>8</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>9</b>
<b>Introducción</b> .....	<b>10</b>
Acoplamiento molecular.....	10
Cáncer.....	11
Cáncer cervicouterino.....	12
Quimioterapia.....	14
Fármacos antidiaria (AAD).....	14
Toxina.....	15
Perfil ADME.....	15
Regla de cinco de Lipinski.....	16
<b>Marco teórico</b> .....	<b>16</b>
Importancia del tratamiento del cáncer cervicouterino.....	16
Blancos terapéuticos.....	18
Toxinas como nuevo fármaco.....	18
Acoplamiento molecular.....	19
Justificación.....	20
<b>Hipótesis</b> .....	<b>21</b>
<b>Objetivo general</b> .....	<b>21</b>
<b>Objetivos específicos</b> .....	<b>21</b>
<b>Materiales y métodos</b> .....	<b>22</b>
Software:.....	22
Webtools:.....	22
Búsqueda y selección de toxinas.....	24
Caracterización ADMET.....	25
Búsqueda y selección de blancos terapéuticos.....	26
Acoplamientos moleculares.....	26
Diseño de fármacos.....	28
<b>Resultados</b> .....	<b>28</b>
Búsqueda y selección de blancos terapéuticos.....	42
Acoplamientos moleculares.....	45
Diseño de fármaco.....	55
<b>Discusión</b> .....	<b>63</b>
Conclusiones.....	76
<b>Referencias bibliográficas</b> .....	<b>78</b>

## Abreviaturas

ADME: Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción

ADMET: Análisis de propiedades farmacocinéticas y toxicidad

AAD: fármacos antidiana

ADN: Ácido desoxirribonucleico

BT: Blanco terapéutico

MDM2: Murine double minute 2

PD-L1: Ligando 1 de muerte programada.

TGF- $\beta$ -1: Factor de crecimiento transformante  $\beta$ -1

VPH: Virus del papiloma humano

## Listado de Figuras

Figura 1. Resumen metodológico del análisis in silico. El flujo de trabajo contempla: (1) la identificación de blancos terapéuticos asociados al cáncer cervicouterino mediante revisión bibliográfica; (2) la selección de toxinas con potencial actividad inhibitoria a través de bases de datos especializadas; (3) la evaluación de afinidad mediante acoplamiento molecular tipo ligando-receptor; (4) el análisis de propiedades farmacocinéticas y toxicidad (perfil ADMET); y (5) la propuesta de modificaciones estructurales a las toxinas con mayor afinidad para el diseño de nuevos candidatos inhibidores..... 23

Figura 2. Estructura tridimensional del dominio cinasa del receptor TGF- $\beta$  tipo 1 (WT). La imagen muestra la conformación nativa (wild type) del dominio catalítico, clave en la transducción de señales de TGF- $\beta$ . Esta región es responsable de la fosforilación de proteínas SMAD y desempeña un papel central en la regulación de la proliferación, diferenciación y apoptosis celular..... 44

Figura 3. Estructura tridimensional del ligando de muerte celular programada 1 (PD-L1) humano. Se muestra la conformación espacial de esta proteína inmunorreguladora, involucrada en la supresión de la respuesta inmunitaria antitumoral a través de su interacción con el receptor PD-1. PD-L1 es un blanco terapéutico relevante en inmunoterapia contra diversos tipos de cáncer. con inhibidor de baja masa molecular.... 44

Figura 4. Estructura cristalina de la proteína MDM2 humanizada de *Xenopus* con una resolución de 1.9 Å. Se observa la región de unión al dominio transactivador de p53, clave en la regulación negativa de esta proteína supresora tumoral. La alta resolución permite identificar con precisión los residuos involucrados en interacciones críticas para el diseño de inhibidores específicos..... 45

Figura 5. Mapas de interacción molecular entre los inhibidores de referencia y la toxina Uralenol frente a los blancos terapéuticos MDM2, PD-L1 y TGF- $\beta$ 1. a–c) Interacciones

del inhibidor asociado con MDM2, PD-L1 y TGF- $\beta$ 1, respectivamente, mostrando enlaces de hidrógeno, interacciones hidrofóbicas y $\pi$ -alquilo. d-f) Interacciones de Uralenol con los mismos blancos terapéuticos, evidenciando similitudes y diferencias en la orientación y tipo de enlaces establecidos.....	48
Figura 6. Acoplamiento molecular del inhibidor de referencia con el blanco terapéutico MDM2. Este modelo sirve como control comparativo para la evaluación de la afinidad de nuevas moléculas candidatas.....	52
Figura 7. Mapa 2D de interacciones intermoleculares entre el inhibidor de referencia y el blanco terapéutico MDM2. Se representan enlaces de hidrógeno, interacciones hidrofóbicas, $\pi$ -alquilo y otras fuerzas no covalentes relevantes que estabilizan el complejo ligando-receptor.....	52
Figura 8. Acoplamiento molecular del blanco terapéutico MDM2 con la toxina Uralenol, junto con su mapa 2D de interacciones. La imagen tridimensional muestra la orientación de Uralenol en el sitio activo de MDM2, mientras que el mapa 2D detalla las interacciones intermoleculares específicas, incluyendo enlaces de hidrógeno, interacciones $\pi$ -alquilo y contactos hidrofóbicos.....	53
Figura 9. Acoplamiento molecular del blanco terapéutico MDM2 con la toxina Viridiol, junto con su mapa 2D de interacciones. La imagen tridimensional muestra la orientación de Uralenol en el sitio activo de MDM2, mientras que el mapa 2D detalla las interacciones intermoleculares específicas, incluyendo enlaces de hidrógeno y interacciones $\pi$ -alquilo.....	54
Figura 10. Inhibidor asociado a MDM2 (ligando 109). (3R,4R,5S)-3-(3-clorofenil)-4-(4-clorofenil)-4-ciano-N-[(3S)-3,4-dihidroxitil]-5-(2,2-dimetilpropil)-D-prolinamida, según denominación IUPAC.....	55
Figura 11. Uralenol 2-[3,4-dihidroxi-5-(3-metilbut-2-enil)fenil]-3,5,7-trihidroxicromen-4-ona, según denominación IUPAC.....	56
Figura 12. Viridiol (1R,16R,17S,18S)-16,18-dihidroxi-17-metoxi-1-metil-13-oxapentaciclo [10.6.1.02,10.05,9.015,19]nonadeca-2(10),3,5(9),12(19),14-pentaeno-6,11-diona, según denominación IUPAC.....	56
Figura 13. Acoplamientos moleculares de MDM2 con los compuestos 1 y 2 obtenidos a partir de Uralenol. Acoplamientos moleculares del blanco terapéutico MDM2 con los compuestos 1 y 2, derivados estructurales de Uralenol. Las imágenes muestran la orientación de cada ligando en el sitio activo de MDM2 y las principales interacciones moleculares estabilizantes.....	60
Figura 14. Mapas 2D de interacciones intermoleculares entre los compuestos 1 y 2, derivados de Uralenol, y el blanco terapéutico MDM2. Se ilustran los residuos clave involucrados en enlaces de hidrógeno, interacciones hidrofóbicas, $\pi$ -alquilo y otros contactos no covalentes.....	60
Figura 15. Acoplamientos moleculares del blanco terapéutico MDM2 con los compuestos 3 y 4, diseñados a partir de la toxina Viridiol. Las estructuras muestran la orientación de cada compuesto en el sitio activo de MDM2, así como las principales interacciones no covalentes estabilizadoras.....	61
Figura 16. Mapas 2D de interacciones intermoleculares entre los compuestos 3 y 4, derivados de Viridiol, y el blanco terapéutico MDM2. Se representan enlaces de hidrógeno, interacciones hidrofóbicas, $\pi$ -alquilo y otras fuerzas no covalentes clave que estabilizan los complejos ligando-receptor.....	62

## Listado de Tablas

Tabla 1. Presenta a las toxinas la procedencia de estas, así como los estudios donde se menciona algún posible uso farmacológico.....	29
Tabla 2. Perfil ADMET de las toxinas (absorción, distribución, metabolismo, eliminación, toxicidad), química medicinal, datos obtenidos de ADMETlab2.0 a partir de su estructura canónica.....	33
Tabla 3. Estructuras 2D de toxinas, estructuras canónicas y regla de Lipinski obtenidos de SwissADME.....	35
Tabla 4. Informe de modelo de toxicidad (Carcinogenicidad, Mutagenicidad y Citotoxicidad) de las toxinas. Obtenidos de ProTox-3.0 a partir de su estructura canónica. Se resaltan en color rojo las toxinas con actividad carcinogénica y mutagénica.....	42
Tabla 5. Blancos terapéuticos obtenidos en la plataforma PDB incluida su clave de identificación y mención en literatura.....	43
Tabla 6. Evaluación control de ligandos y blancos terapéuticos.....	46
Tabla 7. Evaluación de toxinas (ligando) y blancos terapéuticos (receptores). Resultados de los acoplamientos moleculares, contrastando la afinidad ligando-receptor (kcal/mol) de las toxinas. Se resaltan en gris opaco el valor más alto obtenido por las toxinas, y en gris claro el valor inmediatamente inferior.....	47
Tabla 8. Compuestos creados a partir de Uralenol (1 y 2) y Viridiol (3 y 4), a través de Marvin Sketch.....	58
Tabla 9. Perfil ADMET de compuestos obtenidos de Uralenol y Viridiol, bajo los parámetros; absorción, distribución, metabolismo, eliminación, toxicidad (Bioconcentración) y química medicinal, datos obtenidos de ADMETlab2.0 a partir de su estructura canónica.....	59
Tabla 10. Compuestos obtenidos de Uralenol y Viridiol, estructuras canónicas (SMILES) y regla de Lipinski obtenidos de SwissADME.....	59
Tabla 11. Informe de modelo de toxicidad (Carcinogenicidad, Mutagenicidad y Citotoxicidad) de los compuestos 1-4. Obtenidos de ProTox-3.0 a partir de su estructura canónica. Se resalta en rojo la actividad mutagénica.....	60
Tabla 12. Afinidad presente entre los ligandos Uralenol y Viridiol, así como sus versiones modificadas con MDM2 como blanco terapéutico.....	64

## Resumen

La tasa de supervivencia de las pacientes con cáncer cervicouterino depende del momento de diagnóstico, si este es en un estadio temprano, la tasa de supervivencia es de 91%, después de la diseminación a tejidos cercanos del 60% y tras diseminarse a órganos lejanos del 19%. Los tratamientos quimioterapéuticos son el método más común para el tratamiento del cáncer, en cáncer cervical el porcentaje de éxito mediante este tratamiento es de 67% dependiendo del paciente, varía por diversos factores, entre ellos las mutaciones y mecanismos evasivos desarrollados por el cáncer.

Mediante una revisión bibliográfica se seleccionaron tres blancos terapéuticos relacionados a una baja tasa de éxito de la quimioterapia en carcinomas, los cuales son MDM2, TGF-beta 1 y PD-L1. En el presente trabajo se analiza la posible actividad inhibitoria y evaluación de toxicidad de toxinas (obtenidas de la base de datos de PubChem) procedentes de diversos grupos biológicos sobre los blancos, mediante estudios de modelado molecular, utilizando los softwares UCSF Chimera, AutoDock Vina y Discovery como visualizador.

Los resultados obtenidos indican que las toxinas Uralenol y Viridiol poseen una energía más negativa con respecto al resto de toxinas evaluadas, destacando la afinidad de Uralenol con el blanco MDM2. A partir de los resultados, ambas toxinas fueron modificadas estructuralmente en Marvin Sketch, generando dos variantes de las mismas con la finalidad de evaluar su afinidad a los blancos.

Palabras clave: Cáncer, quimioterapia, toxinas, modelado molecular y blancos terapéuticos.

## **Abstract**

The survival rate of patients with cervical cancer depends on the timing of diagnosis. Early stage survival is 91%, 60% after spread to nearby tissues, and 19% after spread to distant organs. Chemotherapeutic treatments are the most common method for treating cancer. In cervical cancer, the success rate is 67%, depending on the patient. It varies depending on several factors, including mutations and evasive mechanisms developed by the cancer.

Through a literature review, three therapeutic targets associated with a low success rate with chemotherapy in carcinomas were selected: MDM2, TGF-beta 1, and PD-L1. This paper analyzes the potential inhibitory activity and toxicity assessment of toxins (obtained from the PubChem database) from various biological groups on these targets through molecular modeling studies using UCSF Chimera, AutoDock Vina, and Discovery software as viewers.

The results obtained indicate that the toxins Uralenol and Viridiol have a more negative energy than the other toxins tested, highlighting Uralenol's affinity for the target MDM2. Based on these results, both toxins were structurally modified in Marvin Sketch, generating two variants to evaluate their affinity for the targets.

Keywords: Cancer, chemotherapy, toxins, molecular modeling and therapeutic targets.

## **Introducción**

### **Acoplamiento molecular**

El docking o acoplamiento molecular es un método bioinformático, que facilita la predicción de la orientación de unión preferida de una molécula (p. ej., ligando) a otra (p. ej., receptor), cuando ambas interactúan entre sí para formar un complejo estable (Agarwal & Mehrotra, 2016). Este método es capaz de predecir cómo las moléculas se unen a la proteína diana y estimar la afinidad de unión (relativa) (Sledz & Caflisch, 2017). Las herramientas del acoplamiento incluyen un algoritmo de búsqueda y una función de puntuación energética, para generar y evaluar la orientación de los ligandos. Los diversos acoplamientos pueden ser evaluados de forma rígida, semirrígida y flexible, en cada caso el requerimiento de potencia es superior. El acoplamiento puede evaluar distintos tipos de interacciones:

- Proteína-ligando: Interacción entre proteína y ligando.
- Proteína-proteína: Interacción entre dos proteínas.
- Proteína-ADN: Interacción entre una proteína y su unión al ADN.

El docking molecular está originalmente inspirado en el concepto de cerradura y llave. El proceso de docking molecular puede ser dividido en tres partes: 1) La preparación del ligando y la macromolécula. Esta con base a los campos de fuerza que permiten la representación de superficies y cavidades como posibles sitios de ligandos ; 2) definir el tipo de acoplamiento: rígido o flexible; y 3) establecer la estrategia de búsqueda de conformaciones de ligando:

sistemática o estocástica (Prieto-Martínez, Arciniega & Medina-Franco, 2018).

El acoplamiento molecular hace uso de dos algoritmos. El primer algoritmo es de muestreo el cual predice todas las configuraciones o conformaciones estructurales que el ligando puede obtener dentro de un sitio activo en el blanco proteico, y un segundo algoritmo con una función de puntuación que predice las energías de unión entre el ligando y el receptor para cada una de las configuraciones establecidas por el primer algoritmo. Luego, todas las configuraciones de unión del ligando y su receptor son clasificadas de acuerdo a sus energías de unión. Donde la configuración de un compuesto con el más alto puntaje debería corresponder a la configuración con una energía de unión más favorable (Ballón & Grados, 2019).

## **Cáncer**

El cáncer se refiere a cualquiera de un gran número de enfermedades que se caracterizan por el desarrollo de células anormales que poseen la capacidad de dividirse sin control y tienen la capacidad de infiltrarse y destruir el tejido corporal normal. A menudo, el cáncer tiene la capacidad de propagarse por el cuerpo (Mayo Clinic, 2022). El comportamiento clínico anormal de las células cancerosas suele reflejarse en aberraciones biológicas como las mutaciones genéticas, las translocaciones cromosómicas, la expresión de características ontológicas discordantes y la secreción desproporcionada de hormonas y enzimas (Vasquez, 2010).

Las células cancerosas se dividen en diferentes categorías dependiendo de su

célula de origen (Carcinoma, leucemia, linfoma, mieloma, sarcoma, y mesotelioma) (Medlineplus, 2022). Por lo tanto, existen dos categorías principales de cáncer: 1) Los cánceres hematológicos (cánceres de la sangre) son tipos de cáncer en los glóbulos sanguíneos, como es el caso de la leucemia, el linfoma y el mieloma múltiple. 2) Los cánceres de tumor sólido son aquellos tipos que se desarrollan en cualquier órgano, tejido o parte del cuerpo (American Cancer Society, 2022).

En los tumores humanos existe una relación inversa entre el volumen tumoral y su fracción de crecimiento. Esto significa que el fármaco destruye un porcentaje fijo de células, independientemente del número absoluto, y que este porcentaje disminuye a medida que transcurre el tiempo y el tumor crece. Sánchez y Resano (2012) mencionan que es más sencillo eliminar completamente el tumor cuando la carga de células neoplásicas es baja o cuando la tasa de proliferación es muy alta mientras que, por el contrario, será muy difícil si la masa es muy voluminosa o si la tasa de proliferación es baja. Esto explica la poca eficacia de la quimioterapia en la enfermedad avanzada y, a su vez, justifica su administración adyuvante en la enfermedad localizada tras la resección quirúrgica del tumor, actuando sobre las células tumorales residuales microscópicas con una tasa de crecimiento elevada (Río, 2012).

### **Cáncer cervicouterino**

El cáncer de cuello uterino es la cuarta neoplasia maligna femenina más común en todo el mundo y representa un importante desafío para la salud mundial. La causa principal en el desarrollo es el virus del papiloma humano

(VPH). Más del 90 % de los cánceres de cuello uterino escamoso contienen ADN del VPH. El virus se adquiere principalmente a través de la actividad sexual (Waggoner, 2003). Los síntomas incluyen sangrado vaginal poscoital o anormal. Un flujo vaginal profuso y maloliente también puede ser un síntoma, pero rara vez se presenta de forma aislada. El diagnóstico se basa en la evaluación histopatológica de una biopsia cervical. Las mujeres con síntomas de cáncer de cuello uterino requieren un examen pélvico, visualización del cuello uterino y la mucosa vaginal, y citología cervical. El cuello uterino y la mucosa vaginal deben visualizarse mediante un examen con espéculo. El cuello uterino puede parecer normal cuando la enfermedad es microinvasiva o en el canal endocervical (Cohen, 2019).

En sus primeras etapas, el cáncer de cuello uterino a menudo es asintomático y se puede diagnosticar después de un examen de detección de rutina o un examen pélvico (Cohen, 2019). Sin embargo, si no se detecta a tiempo este es catalogado en cinco niveles o estados, cada uno de los cuales posee un tratamiento establecido, el punto más bajo es una biopsia y el más alto el tratamiento con radiación o quimioterapia (Greer et al, 2010; Koh et al, 2015).

La supervivencia a cinco años se acerca al 100 % para pacientes con tumores en estadio IA y promedia 70 a 85 % para aquellos con lesiones en estadio IB1 y IIA más pequeñas. La supervivencia de los tumores localmente más avanzados (estadios IB2 a IV) varía y está influenciada significativamente por el volumen de la enfermedad, la edad del paciente y las comorbilidades (Waggoner, 2003).

## **Quimioterapia**

El término quimioterapia se reserva a los fármacos empleados en el tratamiento de las enfermedades neoplásicas o cancerígenas que tienen como función impedir la reproducción de las células tumorales. Dichos fármacos se denominan medicamentos citostáticos o citotóxicos (Río, 2012). El principal objetivo de este tratamiento es la destrucción constante de una fracción de células sin importar su cantidad, por esta razón, existe una relación dosis/respuesta para cada tipo de tumor o cáncer y a su vez esta característica vuelve imposible resultados positivos tras solo una aplicación de quimioterapia (Madrid, 2017).

Los quimioterápicos pueden actuar de forma inespecífica tanto sobre las células que están en reposo como sobre las que están en división (agentes ciclo-inespecíficos), o bien sobre las diferentes fases o etapas del ciclo celular (agentes ciclo-específicos), o también pueden actuar específicamente sobre una fase concreta del ciclo celular (agentes fase dependientes) (Río, 2012). Según su actividad sobre la célula cancerosa, se puede diferenciar los medicamentos que tienen actividad citotóxica y, por tanto, se basan en la reducción del tamaño del tumor, y los citostáticos, que son aquellos que frenan el crecimiento tumoral y consiguen prolongar la supervivencia global (SG) del paciente sin conseguir una reducción del tamaño tumoral (Grau, 2011).

## **Fármacos antidiana (AAD)**

Constituyen una nueva familia de agentes diseñados para actuar contra moléculas específicas (dianas moleculares) que son necesarias para el

desarrollo de un cáncer, bloqueándolas o inactivándolas, provocando la muerte celular o impidiendo su crecimiento (Río, 2012). Los AAD son fundamentalmente anticuerpos monoclonales o moléculas pequeñas diseñados contra una diana específica que actúan contra el tumor a distintos niveles (Grau, 2011).

### **Toxina**

Se refiere a aquella sustancia elaborada por un ser vivo, que además tenga efecto fuera de él, sin que sea necesaria la muerte o descomposición del ser productor para su liberación ni para su acción (Derivaux, S.F; Martí, 2007). Una toxina puede ser parte de un sistema ofensivo, seleccionado para matar o inhibir alguna célula "presa", o puede ser defensivo, seleccionado para proteger al huésped de los depredadores. La toxina de una fuente determinada debe ser eficaz contra determinadas células extrañas y frecuentemente, aunque no siempre, también es eficaz contra la célula huésped. En tales casos, el huésped debe producir y almacenar la toxina de forma inofensiva para sí mismo (Robertus, 1988).

### **Perfil ADME**

ADME es la abreviatura de Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción. Los estudios ADME están diseñados para investigar cómo un organismo vivo procesa una sustancia química. Es parte del proceso de desarrollo de fármacos a partir del cuál se eliminan los candidatos débiles o con menor viabilidad. Tiene como propósito optimizar sustancias químicas para mejorar su afinidad y selectividad hacia un objetivo farmacológico específico, o bien se puede utilizar

para estimar las propiedades fisicoquímicas y biológicas, como la solubilidad, biodisponibilidad o toxicidad (Rodwell, 2015).

### **Regla de cinco de Lipinski**

Esta describe la solubilidad y permeabilidad de un compuesto o fármaco tras la administración oral, mediante enfoques experimentales y computacionales. Propuesta por Lipinski y colaboradores en 1997, esta predice una mayor probabilidad de absorción cuando hay más de 5 donantes de enlaces H, 10 aceptores de enlaces H, el peso molecular (MWT) es mayor que 500 y el Log P calculado (CLogP) es mayor que 5 (o MlogP > 4,15) y el cálculo Log P (MLogP) basado en las reglas de Moriguchi (Moriguchi et al, 1992). Si dos o más parámetros están fuera de rango es posible una pobre absorción o permeabilidad.

### **Marco teórico**

#### **Importancia del tratamiento del cáncer cervicouterino**

En México, según datos de GLOBOCAN 2022, se estimaron 10,348 casos nuevos de cáncer cervicouterino (9.3% del total de casos en mujeres) y 4,909 muertes (5.1% de las muertes por cáncer). Estas cifras sitúan al cáncer de cuello uterino entre los principales cánceres femeninos en el país, aunque se encuentra por debajo del de mama y próstata.

Los tratamientos actuales son muy eficaces en etapas tempranas. Las opciones incluyen cirugía (con o sin linfadenectomía) y radioterapia (externa y braquiterapia), a menudo combinada con quimioterapia sistémica. En cáncer

localmente avanzado (etapas IIB–IVA), la quimioterapia concurrente (radioterapia con cisplatino) es el estándar y ha demostrado mejorar la supervivencia (Nacional Cancer Institute, 2023).

El cáncer posee mecanismos moleculares y clínicos que hacen complicado su tratamiento tras una detección tardía. A continuación se presentan los mecanismos moleculares; evasión inmunitaria por ejemplo, la presencia de oncoproteínas (E6 y E7) que degradan proteínas clave (p53, Rb) y bloquean la presentación antigénica (MHC I), impidiendo la detección tumoral (Dey, 2025); altos niveles de PD-L1 en células tumorales que inhiben la respuesta T antitumoral (Dey, 2025; Liang, 2024); mutaciones frecuentes en PIK3CA (hasta ~40% de casos) hiperactivan PI3K/Akt/mTOR, promoviendo la proliferación y resistencia a tratamiento (Liang, 2024); las células tumorales cervicales sobreexpresan proteínas anti-apoptóticas (p.ej. Bcl-2, IAPs) y bloquean señales pro-apoptóticas (Pal, 2019).

Asimismo existen mecanismos clínicos que dificultan los resultados positivos de la quimioterapia y radioterapia; los tumores avanzados tienden a tener regiones hipóxicas. La falta de oxígeno reduce la eficacia de la radioterapia y favorece fenotipos resistentes: HIF-1 $\alpha$  activado bajo hipoxia aumenta rutas de defensa antioxidante y estimula la evasión inmune (Liang, 2024); la presencia de células madre cancerosas (CSC) dentro del tumor genera descendencia heterogénea que puede evadir la quimioterapia y repoblar el tumor (Di Fiore, 2022); diferentes células presentan distinto grado de diferenciación, invasividad y respuesta a fármacos (Velasco-Velázquez, 2009); metástasis, en estadios

avanzados el cáncer puede diseminarse a ganglios y órganos distantes (Di Fiore, 2022).

### **Blancos terapéuticos**

A partir del conocimiento de los distintos mecanismos de evasión tumoral, se han identificado varios blancos terapéuticos cuya inhibición o bloqueo ha demostrado potencial para mejorar la eficacia del tratamiento oncológico. En cuanto a cáncer cervicouterino se refiere algunos de los blancos terapéuticos son por ejemplo; la proteína supresora p53 (TP53): pierde su función principalmente por la degradación mediada por E6 (Schrevel, 2011); Receptor tirosina kinasa frecuentemente sobreexpresado (~70–90%) en carcinoma cervicouterino, su activación impulsa vías de señalización proliferativas (Ras/MAPK, PI3K/Akt, etc.) y angiogénesis, asociándose a peor pronóstico (Schrevel, 2011); Receptor HER2 (ErbB2), la sobreexpresión en algunos tumores cervicales (especialmente adenocarcinomas) favorece señales de crecimiento y supervivencia (Kalsoom, 2024); Cdk2 (cicloquinasa dependiente de ciclina 2) cuya hiperactividad favorece la proliferación tumoral (Li, 2024).

### **Toxinas como nuevo fármaco**

Un tópico de interés para el desarrollo de nuevos fármacos son las toxinas, sustancias producidas por los seres vivos con objetivos o utilidades específicas dependiendo su procedencia. Las toxinas pueden producir algún tipo de respuesta sobre otros seres vivos, las respuestas pueden ser tanto benéficas como perjudiciales, estos efectos son estudiados por la toxicología siendo la herramienta análisis ADMET una de las principales, que permite a los

investigadores conocer el comportamiento de las toxinas una vez ingresaron al organismo. Por lo tanto, las toxinas son un campo de estudio interesante en el desarrollo de nuevos fármacos.

### **Acoplamiento molecular**

El cáncer cérvico-uterino así como otros tipos de cáncer es uno de los grandes desafíos para la medicina moderna. Debido a esto último, el uso de la bioinformática adquiere una importancia crucial, ya que permite investigar, desarrollar y aplicar herramientas informáticas y computacionales para permitir y mejorar el manejo de datos biológicos, siendo el acoplamiento molecular el punto de enfoque y del cual se desprende la presente investigación.

Los acoplamientos moleculares permiten a los investigadores entre otras cosas, el descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos o principios activos, este es un método bioinformático, que facilita la predicción respecto a la interacción de unión preferida de un ligando a un receptor, cuando ambas interactúan entre sí para formar un complejo estable. Este método es capaz de predecir cómo las moléculas pequeñas se unen a los blancos terapéuticos (BT) y estimar la afinidad de unión debido a que, mientras más estable, específica y favorable sea la unión entre un ligando y un blanco terapéutico, mayor será su actividad biológica.

Mencionando algunos estudios donde se usaron acoplamientos moleculares para evaluar la afinidad de un ligando a un blanco terapéutico, tenemos por ejemplo el de Kalsoom et al. (2024) quienes incluyeron TP53 como blanco en docking con fitoquímicos de *Caladium lindenii*, observando fuertes afinidades

(p.ej. heptanediamida con p53); Li y You (2024) identificaron AURKA como blanco de la sanguinarina, reportando docking estable del compuesto a AURKA, usaron AutoDock Vina para modelar la interacción SANG–AURKA; Khan et al. (2025) diseñaron derivados de lupenona y los evaluaron mediante docking (SwissDock) y refinamiento HADDOCK, identificando varios compuestos con alta afinidad a E6.

## **Justificación**

Esta investigación se realizó con la finalidad de promover el éxito de la quimioterapia sobre células cancerosas, a través del diseño de un nuevo fármaco antidiana. El cáncer desarrolla mecanismos de resistencia tumoral que pueden ser intrínsecos (presentes desde el inicio) o adquiridos (desarrollados tras la exposición al fármaco); destacan la mutación de proteínas blanco, activación o aumento de sistemas de reparación del ADN, evasión de la apoptosis, microambiente tumoral hostil y modificación del metabolismo del fármaco.

Ante esto, se plantea el uso de toxinas como alternativa en el desarrollo de fármacos antidiana, tomando en cuenta las dinámicas toxicológicas. Mediante el uso de acoplamiento moleculares se puede evaluar la viabilidad de las toxinas actuando como inhibidores de blancos terapéuticos, tomando en cuenta la interacción previa del BT y su inhibidor asociado. Tras la obtención de los valores de afinidad se modifican las toxinas con mayor afinidad a los BT, agregando o quitando átomos además de modificando grupos funcionales, con la finalidad de hacer aún mayor la afinidad y consecuentemente desarrollar un nuevo fármaco antidiana con capacidad inhibitoria en los BT, abriendo la

posibilidad de una respuesta positiva en los pacientes donde la quimioterapia tiene bajo porcentaje de éxito.

### **Hipótesis**

Las toxinas poseen actividad inhibitoria innata sobre blancos terapéuticos, su modificación estructural podría aumentar esta afinidad e incluso superar a la del inhibidor asociado, que en terapia combinada mejoraría la tasa de éxito de tratamientos quimioterápicos.

### **Objetivo general**

Evaluar *in silico* la posible actividad inhibitoria de toxinas sobre blancos terapéuticos, considerando la toxicidad por perfil ADMET y su actividad mediante acoplamiento molecular con la finalidad de obtener nuevas estructuras químicas con alta precisión inhibitoria.

### **Objetivos específicos**

- Identificar y seleccionar toxinas con posible actividad inhibitoria, mediante la consulta de bases de datos especializadas y revisión bibliográfica enfocada en cáncer cervicouterino.
- Evaluar *in silico* la afinidad entre toxinas y blancos terapéuticos relevantes, mediante acoplamiento molecular tipo ligando-receptor, comparando los resultados con inhibidores de referencia.
- Diseñar nuevas estructuras químicas derivadas de toxinas seleccionadas, aplicando modificaciones estructurales orientadas a mejorar su afinidad y perfil farmacocinético considerando análisis ADMET.

## **Materiales y métodos**

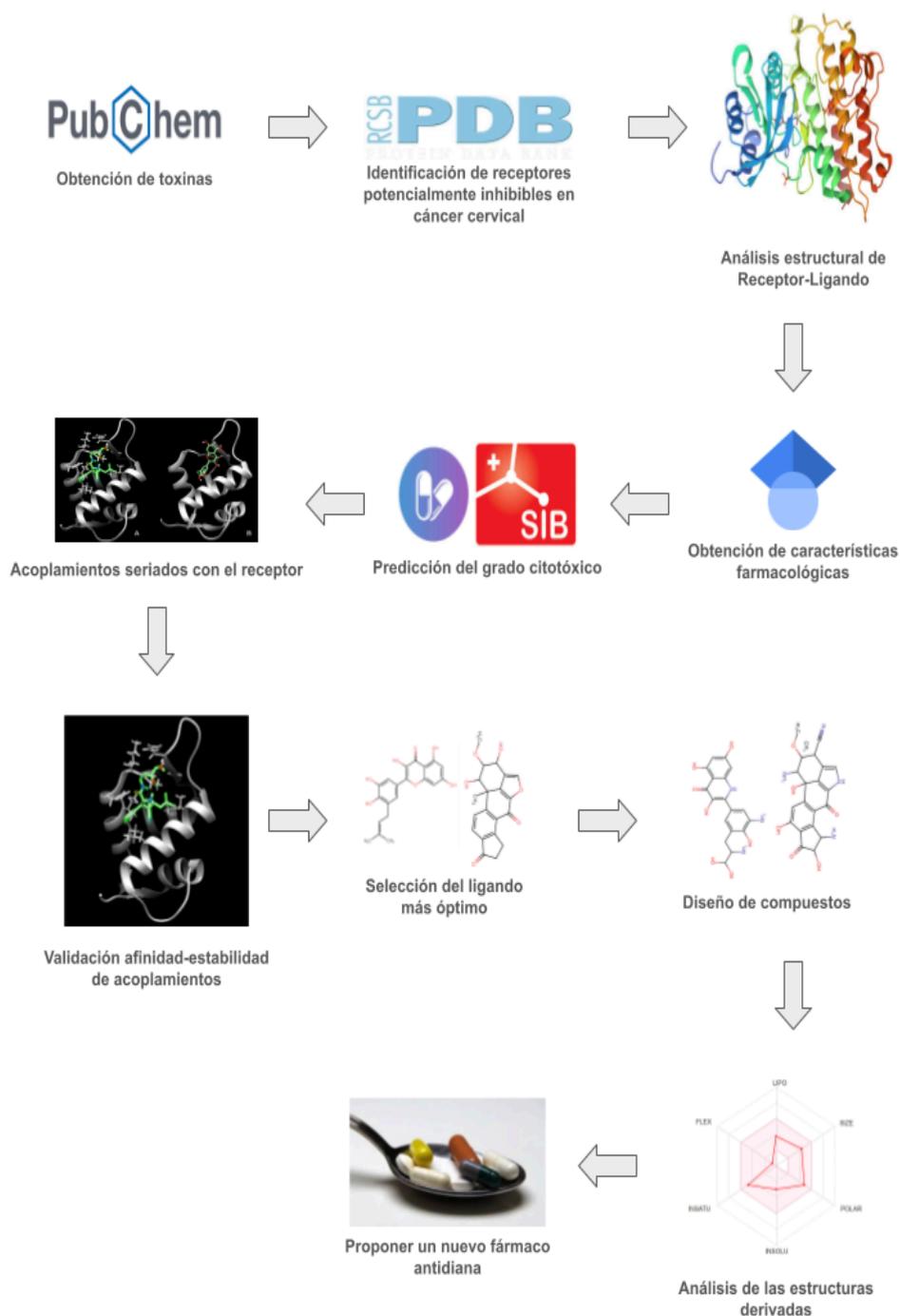
Las características descritas a continuación garantizan la correcta ejecución de los programas necesarios para la realización de los acoplamientos moleculares de tipo ligando-receptor; procesador Intel Core i5 o Ryzen 5, memoria RAM de 8GB o superior, disco duro de 500GB o superior. Asimismo para una mayor calidad en la visualización de los acoplamientos se recomienda una tarjeta gráfica superior a las integradas como Intel UHD, Iris Xe o AMD Radeon Vega o RDNA2.

### **Software:**

- USCF Chimera (Pettersen et al; 2004).
- Autodock Vina (Trott & Olson, 2010).
- Discovery Studio Visualizer (DASSAULT SYSTEMES, 2021).
- MarvinSketch (CHEMAXON ,2024).

### **Webtools:**

- PDBsum (Laskowski et al; 2018).
- Swiss ADME (Daina et al; 2017).
- ProTox-II (Banerjee et al; 2024).
- AdmetLab (Dong, et. al; 2018)
- PubChem (Kim et al; 2025)



**Figura. 1.** Resumen metodológico del análisis *in silico*. El flujo de trabajo contempla: (1) la identificación de blancos terapéuticos asociados al cáncer cervicouterino mediante revisión bibliográfica; (2) la selección de toxinas con potencial actividad inhibitoria a través de bases de datos especializadas; (3) la evaluación de afinidad mediante acoplamiento molecular tipo ligando-receptor; (4) el análisis de propiedades farmacocinéticas y toxicidad (perfil ADMET); y (5) la propuesta de modificaciones estructurales a las toxinas con mayor afinidad para el diseño de nuevos candidatos inhibidores.

## **Búsqueda y selección de toxinas**

Las primeras aproximaciones previas a la selección de las toxinas se realizaron en el buscador de Google Scholar, las palabras clave utilizadas fueron; toxins, natural compounds against cancer, sesquiterpene, secondary metabolite, new drug, toxins against cancer. Esta búsqueda permitió identificar toxinas o bien metabolitos secundarios que en experimentos *in vivo* demostraron algún grado de efectividad contra cáncer ya sea contra líneas celulares específicas o en pacientes como tratamientos experimentales.

Posterior a la primera búsqueda y mediante una búsqueda más exhaustiva en la base de datos de PubChem, tomando como referencia toxinas bacterianas tales como Toxina de *Clostridium perfringens* (CPE), Toxina Shiga (de *Shigella dysenteriae* o *E. coli*), Toxina de *Pseudomonas aeruginosa* (Exotoxina A), Toxina diftérica, además de metabolitos secundarios con propiedades anticancerígenas.

Se seleccionan las toxinas que cumplan parámetros como; bajo peso molecular, origen natural, menos de 30 átomos de carbono, presencia de un anillo simple o benceno y similitud parcial a toxinas con actividad demostrada. Las características antes mencionadas las vuelven atractivas para un posible nuevo fármaco antitumoral.

Aunado, a una búsqueda bibliográfica de dos o más artículos donde las toxinas fueran usadas en investigaciones previas ya sea *in vivo*, *in vitro* o *in silico* relacionadas con el tratamiento del cáncer.

## **Caracterización ADMET**

La selección de toxinas viables se realizó mediante tres análisis ADMET. La caracterización ADME en las WebTools, se realiza mediante la estructura canónica (SMILE) obtenida en PubChem, a partir de las estructuras 2D de las posibles toxinas.

El primero con ADMETlab2.0 bajo los parámetros Absorción Caco-2 (barrera intestinal), Distribución PPB (Unión a Proteínas Plasmáticas), Metabolismo CYP1A2 (actividad del citocromo p450), Eliminación CL (aclaramiento plasmático), Toxicidad ambiental y química medicinal (similitud a un fármaco existente), los resultados de este análisis se relacionan con la farmacocinética que siguen las toxinas una vez son administradas vía oral.

El segundo análisis en la Web Tool Swiss ADME, proporciona información sobre la regla de Lipinski. Este evalúa la similitud con los fármacos y determina si un compuesto químico con actividades farmacológicas específicas tiene propiedades físicas y químicas que lo convertirían en un fármaco activo por vía oral en humanos. Es decir evalúa su óptima absorción, distribución, metabolismo y excreción.

El tercer análisis se realiza en la Web Tool ProTox-3.0 evaluando los parámetros de Carcinogenicidad, Mutagenicidad y Citotoxicidad. Debido a que se busca crear un fármaco anticancerígeno y/o que mejore la capacidad funcional de la quimioterapia, si los análisis presentan alguna contraindicación a uno o más parámetros evaluados la toxina se descarta para su posible uso.

## **Búsqueda y selección de blancos terapéuticos**

Se realizó una investigación en Google Scholar sobre posibles blancos terapéuticos cuya inhibición permite aumentar el éxito de la quimioterapia y/o aumentar la respuesta inmune frente al cáncer propio del paciente. Las palabras clave para la búsqueda son; therapeutic target, cancer chemotherapy, protein, mutated protein, cancer cycle. Posteriormente, en la plataforma de Protein Data Bank (PDB) se seleccionan proteínas que según la bibliografía son blancos terapéuticos potenciales para el tratamiento de cáncer. Debido a la amplia cantidad de estructuras los parámetros para su selección son los expuestos a continuación; la antigüedad, porcentaje de completitud y resolución en amstrongs.

## **Acoplamiento molecular.**

Una vez seleccionados los blancos terapéuticos (proteínas) y toxinas viables, se procedió con la preparación de las estructuras para obtener farmacóforos mediante el uso de UCSF Chimera y Autodock vina. En el caso de las toxinas es necesaria la herramienta "Minimize". Dentro de UCSF Chimera los blancos terapéuticos se preparan para los acoplamiento molecular, estos están formados por varias cadenas nombradas con letras como A, B, C, etc, sin embargo, para la realización del análisis sólo es necesaria la cadena A, por lo tanto, el resto de cadenas son eliminadas.

Tras obtener una única cadena esta debe tener una secuencia completa, usando UCSF Chimera se puede completar su secuencia, mediante la herramienta "Modeller (loops/refinement)" se rellenan los espacios faltantes en

la secuencia, esto permite su uso posterior en el acoplamiento molecular. Después de completar las secuencias el blanco debe separarse de su inhibidor asociado, con la herramienta “command line” y el comando “split ligand”, se separa al blanco terapéutico de su inhibidor asociado.

Previo a la realización de los acoplamientos, es necesaria la herramienta “Dock prep” la cual prepara el blanco para su óptima evaluación, esta adiciona hidrógenos, asigna cargas, elimina solventes y estandariza cierto tipo de residuos. Posteriormente con la herramienta de AutoDock Vina es necesario obtener la “grid box” o zona de interacción entre el blanco y su inhibidor. Por defecto, se realiza una serie de 8 acoplamientos moleculares, de estos se obtiene el valor de afinidad entre BT e inhibidor asociado, para así obtener el valor de interacción testigo, archivo de configuración y el blanco listo para la evaluación de las toxinas.

Buscando una mayor precisión en los resultados de los acoplamientos, a cada toxina se le realizan 100 réplicas para aumentar las posibles confirmaciones. Mediante cmd con el siguiente prompt; Directorio/vina --config config.txt --out resultsIX.pdbqt --log resultsIX.log. Es necesario modificar el archivo de configuración cambiando el ligando por las toxinas en cada evaluación. El prompt genera dos archivos, en uno de ellos es posible visualizar el acoplamiento y el otro indica la afinidad más negativa obtenida en el análisis. Posteriormente, en el visualizador Discovery se obtendrán los tipos de interacción y sus distancias.

## Diseño de fármacos

Con base en los resultados obtenidos, las toxinas que presentaron mayor afinidad a los blancos terapéuticos, serán seleccionadas para su modificación estructural, tomando como referencia las características del inhibidor asociado. El objetivo es aumentar la afinidad de cada toxina viable. De cada una se diseñaron dos compuestos, los cuales serán caracterizados mediante análisis ADMET, preparados para estudios de acoplamiento molecular y evaluados frente al mismo blanco terapéutico del que deriva la toxina original, a través del prompt antes mencionado. Se espera un incremento en la afinidad negativa y en consecuencia la propuesta de un fármaco antidiaria nuevo.

## Resultados

La mayor cantidad de las toxinas seleccionadas provienen principalmente de varios géneros de plantas (24), animales (3), bacterias (1), hongos (1) y una de las toxinas se encuentra en la membrana de los linfocitos, dando un total de 30 toxinas con posible actividad inhibitoria. De igual manera, la mayor cantidad de investigaciones se han realizado in vivo e in vitro, y solo una pequeña porción de estas se ha realizado in silico.

**Tabla 1.** Presenta a las toxinas la procedencia de estas, así como los estudios donde se menciona algún posible uso farmacológico.

Toxina	Procedencia	Estudios
Nookatone	Cedro amarillo de Alaska ( <i>Callitropsis nootkatensis</i> ) y Cítricos ( <i>Citrus medica</i> , <i>Citrus maxima</i> ), <i>A. oxyphylla</i> .	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Actividad antiproliferativa de <i>A. oxyphylla</i> y su componente bioactivo nootkatona en células de cáncer colorrectal</li><li>2. La (+)-nookatona inhibe la producción de quimiocinas inducida por el factor de necrosis tumoral <math>\alpha</math>/interferón <math>\gamma</math> en las células HaCaT</li><li>3. Deterioro del metabolismo de la glucosa y supresión de la pluripotencialidad en células madre</li></ol>

<b>Tabla 1.</b> Presenta a las toxinas la procedencia de estas, así como los estudios donde se menciona algún posible uso farmacológico.		
		de cáncer de mama humano MCF-7/SC por nootkatona
6-Nitroso-1,2-benzopyrone	Cumarú ( <i>Dipteryx odorata</i> ) y Cítricos.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Desestabilización de la coordinación de Zn 2 en la ADP-ribosa transferasa (polimerización) por 6-nitroso-1,2-benzopirona coincidente con la inactivación de la polimerasa pero no de la función de unión al ADN</li> <li>2. Inducción de apoptosis mediada por endonucleasas en células tumorales por ligandos C-nitroso-sustituídos de la poli (ADP-ribosa) polimerasa.</li> </ol>
Valencene	<i>Aristolochia spp.</i> Naranjas Arrayán chino	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Biomarcadores sintéticos volátiles codificados genéticamente para la detección del cáncer basada en el aliento</li> <li>2. El valenceno como un nuevo regulador negativo potencial de THRB en el CPCNP: farmacología de redes, acoplamiento molecular, simulación de dinámica molecular, análisis ADMET y análisis in vitro</li> </ol>
7-epi-alfa-selineno	<i>Pinellia ternata</i> <i>Zanthoxylum schinifolium</i> <i>Ostegia fruticosa</i> <i>Clinopodium Revolutum</i> <i>Cymbopogon schoenanthus</i>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Caracterización del aceite esencial de <i>clinopodium revolutum</i> y estudio computacional de sus compuestos bioactivos contra el cáncer.</li> <li>2. Composición química del aceite esencial de <i>Cymbopogon schoenanthus</i> (L.) Spreng de Burkina Faso y efectos contra líneas celulares de cáncer de próstata y de cuello uterino</li> </ol>
Miomontanona	Waterbush ( <i>Myoporum montanum</i> )	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Terpenos heterocíclicos: furano y pirroloterpenoides lineales</li> <li>2. Química fundamental de aceites esenciales y compuestos orgánicos volátiles, métodos de análisis y autenticación</li> <li>3. Fitoquímica, potencia farmacológica y toxicidad potencial de <i>Myoporum spp.</i></li> </ol>
Pirrolidina	Tabaco ( <i>Nicotiana sp</i> ), Zanahoria ( <i>Daucus carota</i> ) y Belladona ( <i>Atropa belladonna</i> )	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Utilización de reacciones de cicloadición (3+2) en la síntesis de nuevas entidades químicas con actividad inhibitoria del proteasoma.</li> <li>2. Síntesis de pirrolidinas y pirrolizidinas con actividad inhibidora de glicosidasas y glicosiltransferasas.</li> </ol>
Herbasterol	España herbácea ( <i>Lamellodysidea herbácea</i> ) y Coral blando ( <i>Gersemia fruticosa</i> ).	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. El efecto del 9,11-secosterol, un compuesto recién descubierto del coral blando <i>Gersemia fruticosa</i>, sobre el crecimiento y la progresión del ciclo celular de varias células tumorales en cultivo.</li> <li>2. Glaciasteroles A y B, 9,11-secosteroides de la esponja marina <i>Aplysilla glacialis</i></li> </ol>
Furalazina	<i>Vibrio cholerae</i>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Análogos de 1, 2, 4-triazina como una nueva clase de agentes terapéuticos.</li> <li>2. Cepas de <i>vibrio</i> El Tor resistentes a los antibióticos en Filipinas y el uso de furalazina para quimioterapia.</li> </ol>
Zingibereno	<i>Zingiber officinale</i> <i>Rugelia nudicaulis</i>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. El zingibereno ejerce una actividad quimiopreventiva contra el cáncer de mama</li> </ol>

<b>Tabla 1.</b> Presenta a las toxinas la procedencia de estas, así como los estudios donde se menciona algún posible uso farmacológico.		
	<i>Curcuma wenyujin</i> <i>Ligusticum tenuissimum</i> <i>Verbena officinalis</i>	inducido por 7,12-dimetilbenz(a)antraceno en ratas Sprague-Dawley. 2. El zingibereno se dirige al eje miR-16/ciclina-B1 para regular el crecimiento, la migración y la invasión de células de cáncer de hígado humano.
Sesquicineol	<i>Diaporthe terebinthifolii</i> , Jengibre salvaje ( <i>Assarum sp</i> ) y <i>Aptenia cordifolia</i>	1. Aislamiento de constituyentes químicos, estudio biológico y caracterización de extractos de <i>Croton growioides</i> Baill. através de cromatográfico de huellas dactilares y PCA. 2. Composición química y actividad de eliminación de radicales libres, anticancerígena y antiinflamatoria del aceite esencial de <i>Ocimum kilimandscharicum</i>
Sesquicareno	<i>Schisandra chinensis</i> <i>Onoseris acerifolia</i>	1. Relaciones estructura-actividad de los lignanos de <i>Schisandra chinensis</i> como antagonistas del PAF 2. Síntesis de d- y l-sirenina y sus configuraciones absolutas
Sesquisabineno	<i>Streptomyces albidoflavus</i> <i>Streptomyces coelicolor</i> <i>Zingiber officinale</i> <i>Tanacetum parthenium</i> <i>Curcuma Longa</i>	1. Composición química, actividad antimicrobiana y anticancerígena del aceite esencial de hojas de <i>Tanacetum parthenium</i> (L.) Sch. Bip cultivadas en Dalat, Vietnam. 2. Validación antiangiogénica in silico e in vivo del extracto etanólico de <i>Curcuma longa</i> y el compuesto de curcumina en el carcinoma hepatocelular a través de la expresión de la proteína quinasa activada por mitógeno en ratas Wistar macho y hembra.
(S)-beta-macrocarpeno	<i>Hesperocyparis macrocarpa</i>	1. Clonación y caracterización funcional de la farnesil difosfato sintasa en <i>Senecio scandens</i> . 2. La elicitación por hongos y herbívoros del nuevo sesquiterpenoide del maíz, zealexina A4, se atenúa por niveles elevados de CO <sub>2</sub> 3. La protonación de un intermedio neutro (S)-β-bisaboleno está involucrada en la formación de (S)-β-macrocarpeno por las sintasas de sesquiterpenos del maíz TPS6 y TPS11
Acoromona	Pimienta ( <i>Piper cubeba</i> ).	1. Potentes componentes inhibidores de CYP3A4 de <i>Piper cubeba</i> 2. Metabolismo de la alfa-asarona cancerígena por las enzimas del citocromo P450 humano
Cedrane	<i>Dysoxylum spectabile</i>	1. Propiedades antioxidantes in vitro y composición del aceite esencial de <i>Melissa officinalis</i> L. 2. Terpenoides y sus actividades biológicas en <i>Cinnamomum</i> : una revisión
Cupareno	<i>Euphorbia macrorrhiza</i> <i>Laurencia microcladiaz</i> <i>Angélica gigas</i> <i>Vaccinium vitis-idaea</i> <i>Thuja standishii</i>	1. Composición química, actividades antimicrobianas y antitumorales de los aceites esenciales y extractos crudos de <i>Euphorbia macrorrhiza</i> 2. Sesquiterpenos de cupareno citotóxicos de <i>Laurencia microcladia</i>
Lubiminol	Nakití ( <i>Solanum aethiopicum</i> ) y Pimiento morrón ( <i>Capsicum annuum</i> ).	1. Alquilamidas y co-metabolitos de cinamoiltiramina bioactivos naturales 2. Síntesis totales de productos naturales que contienen espirocarbociclos

<b>Tabla 1.</b> Presenta a las toxinas la procedencia de estas, así como los estudios donde se menciona algún posible uso farmacológico.		
		3. Nuevos sesquiterpenos de <i>Capsicum annuum</i>
Mutisianthol	Mutisia ( <i>Mutisia homoeantha</i> ) y Flor de calicó ( <i>Aristolochia elegans</i> ).	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Novel Tricyclic Indeno[5,6-b]furan-imidazole Hybrid Compounds: Design, Synthesis and Antitumor Activity.</li> <li>2. Síntesis de dos alcaloides naturales derivados de la bromotirosina y análogos, síntesis total de mutisianthol y resolución catalizada enzimáticamente de productos químicos finos e intermedios en presencia de líquidos iónicos de fósforo.</li> </ol>
Santonín	<i>Artemisia spp.</i>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Síntesis de nuevos derivados de <math>\alpha</math>-santonina como potenciales agentes citotóxicos.</li> <li>2. Relación estructura-actividad y metodologías sintéticas de derivados de <math>\alpha</math>-santonina con diversas bioactividades: Una mini-revisión.</li> <li>3. La proliferación de células de cáncer gástrico se inhibe por la <math>\alpha</math>-santonina al dirigirse a la activación de PI3K y AKT.</li> </ol>
Uralenol	Mora turca ( <i>Broussonetia papyrifera</i> ).	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Los derivados de prenilflavona de <i>Broussonetia papyrifera</i> inhiben el crecimiento de células de cáncer de mama in vitro e in vivo.</li> <li>2. Actividades biológicas de la morera (<i>Broussonetia papyrifera</i>): más que un agente aclarador de la piel.</li> </ol>
Tropoflavin	Cacho de toro ( <i>Godmania aesculifolia</i> ), Romerillo ( <i>Tridax procumbens</i> ) y Primula ( <i>Primula spp.</i> ).	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. La 7,8-dihidroxi-flavona regula negativamente el nivel de expresión del gangliósido GD3 e induce la disfunción de la permeabilización de la membrana mitocondrial en las células de melanoma.</li> <li>2. Algunas propiedades de los nanotransportadores y mecanismos de interacción química con flavonoides.</li> </ol>
Pinguisenol	<i>Porella vernicosa</i> y <i>P. Densifolia</i>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sesquiterpenoides de un cultivo en suspensión celular de la hepática <i>Porella vernicosa Lindb.</i></li> <li>2. Quimiotaxonomía y citotoxicidad de la hepática <i>Porella viridissima</i>.</li> <li>3. Reacciones de carbenoides y cetenos a partir de <math>\alpha</math>-diazocarbonilos y sus aplicaciones en la síntesis de productos naturales.</li> </ol>
Guayacol	Café ( <i>Coffea spp.</i> ), Cacao ( <i>Theobroma cacao</i> ) y <i>Alicyclobacillus fastidiosus</i>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tipificación y cuantificación de haptoglobina en mujeres chinas sanas y pacientes con cáncer ginecológico.</li> <li>2. Biotransformación y actividad citotóxica del dímero de guayacol.</li> </ol>
Perforino	Natural Killer y células T.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dependencia de la perforina en el control tumoral mediado por células asesinas naturales in vivo.</li> <li>2. La alteración de la unión de la perforina a la superficie de las células tumorales es una causa de resistencia de las células diana contra las células efectoras citotóxicas.</li> </ol>
Genisteína	Soja ( <i>Glycine max</i> ), Kudzu ( <i>Pueraria thomsonii</i> ), Lúpulo ( <i>Humulus lupulus</i> ) y Trébol rojo ( <i>Trifolium pratense</i> ).	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Fitoterapia para el cáncer colorrectal: sobre algunos fitoquímicos y sus mecanismos de acción</li> <li>2. Terapia multidiana contra el cáncer con genisteína.</li> <li>3. Efecto de la genisteína en modelos de cáncer in</li> </ol>

<b>Tabla 1.</b> Presenta a las toxinas la procedencia de estas, así como los estudios donde se menciona algún posible uso farmacológico.		
		vitro e in vivo..
Quercetina	Cebolla ( <i>Allium cepa</i> ), Té verde ( <i>Camellia sinensis</i> ) y Manzana ( <i>Camellia sinensis</i> ).	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Efectos anticancerígenos de los flavonoides quercetina y luteolina, con enfoque en el cáncer de ovario</li> <li>2. Una revisión de las propiedades anticancerígenas de la quercetina en el cáncer de mama.</li> <li>3. El efecto anticancerígeno de la quercetina: Implicaciones moleculares en el metabolismo del cáncer.</li> </ol>
Viridiol	<i>Trichoderma viride</i> y <i>Trichoderma spp.</i>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. La eliminación del NRPS de <i>Trichoderma virens</i>, Tex, induce la acumulación del compuesto anticancerígeno ácido heptelídico.</li> <li>2. Determinación del efecto antagónico de Cepas Nativas de <i>Trichoderma spp.</i> frente a <i>Mycosphaerella fijiensis</i> en plantas de banano a nivel de invernadero.</li> </ol>
Resveratrol	Cacahuetes ( <i>Arachis hypogaea</i> ), Moras ( <i>Morus spp.</i> ), Arándanos ( <i>Vaccinium corymbosum</i> ) y Uva ( <i>Vitis spp.</i> ).	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Papel del resveratrol en la prevención y tratamiento del cáncer.</li> <li>2. Resveratrol y cáncer: enfoque en la evidencia in vivo.</li> <li>3. El papel del resveratrol en la terapia contra el cáncer.</li> </ol>
Capgermacrene C	<i>Capnella spp.</i> <i>Laurencia spp.</i> <i>Nephtheidae spp.</i>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Capgermacrene C, un nuevo sesquiterpenoide de un coral blando de Borneo, <i>Capnella sp.</i></li> <li>2. Actualizaciones recientes sobre corales de <i>Nephtheidae</i></li> </ol>

Para la selección de toxinas viables se realizaron tres análisis ADMET. El primero con ADMETlab2.0 los resultados se enlistan en la tabla 2.

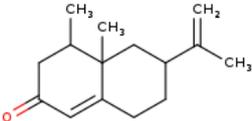
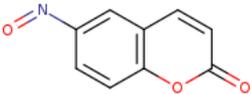
<b>Tabla 2.</b> Perfil ADMET de las toxinas (absorción, distribución, metabolismo, eliminación, toxicidad), química medicinal, datos obtenidos de ADMETlab2.0 a partir de su estructura canónica.						
Nombre	Absorción (Caco-2)	Distribución (PPB)	Metabolismo (CYP1A2)	Eliminación (CL)	Toxicidad ambiental (Factores de bioconcentración)	Química medicinal
Nookatone	-4.651	88.825%	0.1	13.714	1.141	0.610
6-Nitroso-1,2-benzopyrone	-4.592	87.622%	0.9-1.0	9.670	0.875	0.493
4,4a-dimethyl-6-prop-1-en-2-y l-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1H-na phthalene	-4.446	90.374%	0.3-0.5	11.160	2.933	0.542
7-epi-alfa-selineno	-4.471	94.702%	0.3-0.5	13.97	3.156	0.542
Miomontanona	-4.494	96.322%	0.9-1.0	10.951	1.422	0.727

**Tabla 2.** Perfil ADMET de las toxinas (absorción, distribución, metabolismo, eliminación, toxicidad), química medicinal, datos obtenidos de ADMETlab2.0 a partir de su estructura canónica.

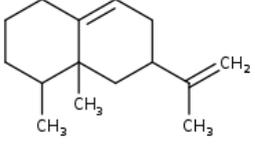
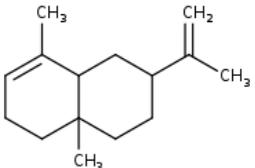
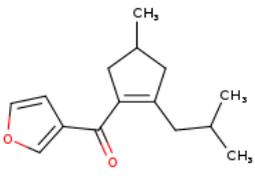
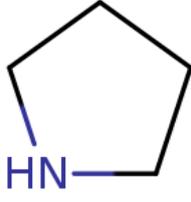
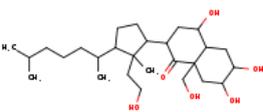
Pirrolidina	-4.607	13.514%	0.1	8.877	0.415	0.435
Herbasterol	-4.879	92.017%	0.1	13.824	0.315	0.355
Furalazina	-4.735	78.221%	0.5-0.7	8.327	0.407	0.622
Zingibereno	-4.530	97.682%	0.5-0.7	16.272	3.066	0.572
Sesquicineol	-4.479	98.112%	0.1-0.3	16.333	2.489	0.640
Sesquicareno	-4.424	94.509%	0.7-0.9	17.726	3.250	0.583
Sesquisabineno	-4.494	96.780%	0.5-0.7	15.582	3.216	0.581
(S)-beta-macrocarpino	-4.440	97.145	0.3-0.5	8.169	2.884	0.535
Acoramona	-4.540	60.514%	0.3-0.5	10.395	0.736	0.765
Cedrane	-4.688	96.714%	0.1-0.3	14.953	3.257	0.547
Cupareno	-4.597	97.580%	0.3-0.5	5.864	2.897	0.630
Lubiminol	-4.452	40,705%	0.1	13.055	1.439	0.726
Mutisianthol	-4.614	98.468%	0.9-1.0	12.351	2.462	0.695
Santonín	-4.718	84.050%	0.5-0.7	6.791	0.738	0.616
Uralenol	-5.135	94.639%	0.9-1.0	7.967	1.201	0.352
Tropoflavin	-4.861	98.772%	0.9-1.0	4.809	0.977	0.655
Pinguisenol	-4.515	90.351%	0.1	11.007	2.345	0.669
Guayacol	-4.337	74.254%	0.7-0.9	13.024	0.917	0.613
Perforino	-4.701	85.908%	0.1	9.974	1.061	0.873
Genisteína	-4.764	97.558%	0.9-1.0	7.844	1.033	0.632
Quercetina	-5.204	95.496%	0.9-1.0	8.284	1.017	0.434
Miricetina	-5.653	92.766%	0.7-0.9	7.716	0.939	0.371
Viridiol	-5.373	87.494%	0.1	4.278	1.054	0.809
Resveratrol	-4.916	97.268%	0.9-1.0	15.661	0.885	0.692
Capgermacrene C	-4.568	98,117%	0.5-0.7	0.869	2.926	0.525

Los resultados denotan la cinética de las toxinas una vez que ingresan al

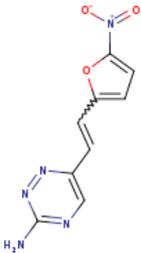
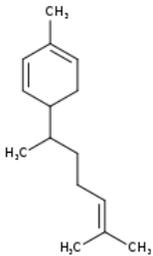
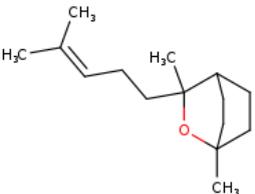
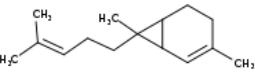
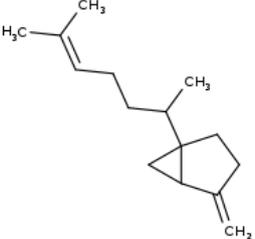
organismo, las cuales son diversas: Absorción, solo tres toxinas (Quercetina, Viridiol y Miricetina) poseen una permeabilidad superior a la óptima (-5.15); Distribución, veinte de las toxinas presentan baja unión a las proteínas plasmáticas, destaca Pirrolidina (13.514%) con la más alta; Metabolismo, ocho de las toxinas son capaces de inhibir a CYP1A2; Excreción, la toxina con eliminación más baja es Capmagrene C (0.869); Factor de bioconcentración, diez toxinas presentan concentración menor a 1, catorce moderada y seis alta; Química medicinal, siete toxinas presentan similitud a otros fármacos por lo tanto son atractivas para su uso.

<b>Tabla 3.</b> Estructuras 2D de toxinas, estructuras canónicas y regla de Lipinski obtenidos de SwissADME.		
<b>Estructura 2D</b>	<b>Estructura canónica</b>	<b>Regla de Lipinski</b>
<p>Nookatone</p> 	<chem>CC1CC(=O)C=C2C1(CC(CC2)C(=C)C)C</chem>	Si
<p>6-Nitroso-1,2-benzopyrone</p> 	<chem>C1=CC2=C(C=CC(=OO2)C=C1N=O</chem>	Si
<p>4,4a-dimethyl-6-prop-1-en-2-yl-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1H-naphthalene</p>	<chem>CC1CCCC2=CCC(CC12C)C(=C)C</chem>	Sí; 1 violación: MLOGP>4.15

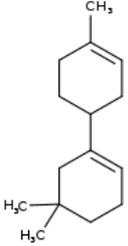
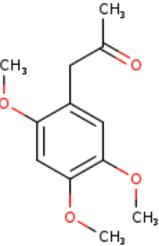
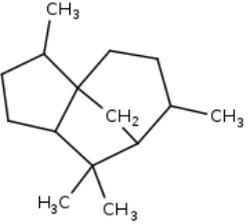
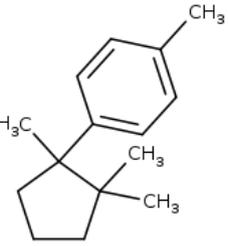
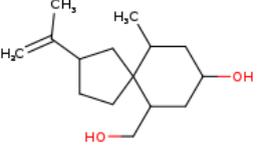
**Tabla 3.** Estructuras 2D de toxinas, estructuras canónicas y regla de Lipinski obtenidos de SwissADME.

		
<p>7-epi-alfa-selineno</p> 	<chem>CC1=CCCC2(C1CC(CC2)C(=C)C)C</chem>	<p>Si; 1 violación: MLOGP&gt;4.15</p>
<p>Myomontanone</p> 	<chem>CC1CC(=C(C1)C(=O)C2=COC=C2)CC(C)C</chem>	<p>Si</p>
<p>Pirrolidina</p> 	<chem>C1CCNC1</chem>	<p>Si</p>
<p>Herbasterol</p> 	<chem>CC(C)CCCC(C)C1CCC(C1(C)CCO)C2CC(C3CC(C(CC3(C2=O)CO)O)O)O</chem>	<p>Si</p>
<p>Furalazina</p>	<chem>C1=C(OC(=C1)[N+](=O)[O-])C=CC2=CN=C(N=N2)N</chem>	<p>Si</p>

**Tabla 3.** Estructuras 2D de toxinas, estructuras canónicas y regla de Lipinski obtenidos de SwissADME.

		
<p>Zingibereno</p> 	<chem>CC1=CCC(C=C1)C(C)CCC=C(C)C</chem>	<p>Sí; 1 violación: MLOGP&gt;4.15</p>
<p>Sesquicineol</p> 	<chem>CC(=CCCC1(C2CCC(O1)(CC2)C)C)C</chem>	<p>Si</p>
<p>Sesquicareno</p> 	<chem>CC1=CC2C(C2(C)CCC=C(C)C)CC1</chem>	<p>Sí; 1 violación: MLOGP&gt;4.15</p>
<p>Sesquisabineno</p> 	<chem>CC(CCC=C(C)C)C12CCC(=C)C1C2</chem>	<p>Sí; 1 violación: MLOGP&gt;4.15</p>

**Tabla 3.** Estructuras 2D de toxinas, estructuras canónicas y regla de Lipinski obtenidos de SwissADME.

<p>(S)-beta-macrocarpeno</p> 	<chem>CC1=CCC(CC1)C2=CCCC(C2)(C)C</chem>	<p>Sí; 1 violación: MLOGP&gt;4.15</p>
<p>Acoromona</p> 	<chem>CC(=O)CC1=CC(=C(C=C1OC)OC)OC</chem>	<p>Si</p>
<p>Cedrane</p> 	<chem>CC1CCC23CC1C(C2CCC3C)(C)C</chem>	<p>Sí; 1 violación: MLOGP&gt;4.15</p>
<p>Cupareno</p> 	<chem>CC1=CC=C(C=C1)C2(CCCC2(C)C)C</chem>	<p>Sí; 1 violación: MLOGP&gt;4.15</p>
<p>Lubiminol</p> 	<chem>CC1CC(CC(C12CCC(C2)C(=C)C)CO)O</chem>	<p>Si</p>

**Tabla 3.** Estructuras 2D de toxinas, estructuras canónicas y regla de Lipinski obtenidos de SwissADME.

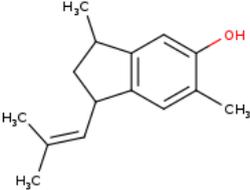
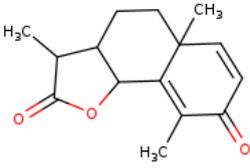
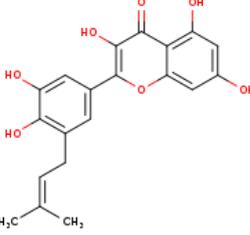
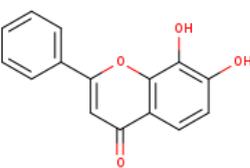
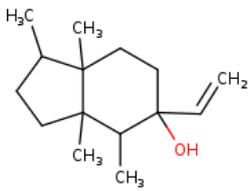
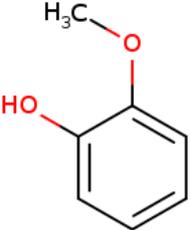
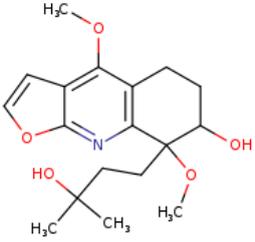
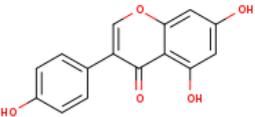
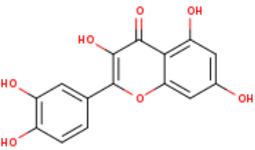
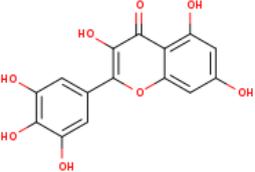
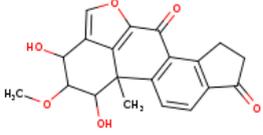
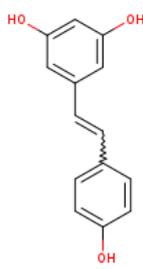
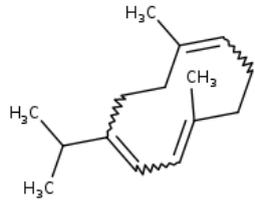
<p>Mutisianthol</p> 	<chem>CC1CC(C2=C1C=C(C(=C2)C)O)C=C(C)C</chem>	<p>Si</p>
<p>Santonín</p> 	<chem>CC1C2CCC3(C=CC(=O)C(=C3C2OC1=O)C)C</chem>	<p>Si</p>
<p>Uralenol</p> 	<chem>CC(=CCC1=C(C(=CC(=C1)C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O)O)O)C</chem>	<p>Si</p>
<p>Tropoflavin</p> 	<chem>C1=CC=C(C=C1)C2=CC(=O)C3=C(O2)C(=C(C=C3)O)O</chem>	<p>Si</p>
<p>Pinguisenol</p> 	<chem>CC1CCC2(C1(CCC(C2C)(C=C)O)C)C</chem>	<p>Si</p>

Tabla 3. Estructuras 2D de toxinas, estructuras canónicas y regla de Lipinski obtenidos de SwissADME.		
<p>Guayacol</p> 	<chem>COC1=CC=CC=C1O</chem>	Si
<p>Perforino</p> 	<chem>CC(C)(CCC1(C(CCC2=C1N=C3C(=C2OC)C=CO3)O)OC)O</chem>	Si
<p>Genisteína</p> 	<chem>C1=CC(=CC=C1C2=COC3=CC(=CC(=C3C2=O)O)O)O</chem>	Si
<p>Quercetina</p> 	<chem>C1=CC(=C(C=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O)O)O</chem>	Si
<p>Miricetina</p> 	<chem>C1=C(C=C(C(=C1O)O)O)C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O</chem>	Sí; 1 violación: NH <sub>or</sub> OH>5

**Tabla 3.** Estructuras 2D de toxinas, estructuras canónicas y regla de Lipinski obtenidos de SwissADME.

<p style="text-align: center;">Viridiol</p> 	<chem>CC12C(C(C(C3=COC(=C31)C(=O)C4=C2C=CC5=C4CCC5=O)O)OC)O</chem>	<p style="text-align: center;">Si</p>
<p style="text-align: center;">Resveratrol</p> 	<chem>C1=CC(=CC=C1C=CC2=CC(=CC(=C2)O)O)O</chem>	<p style="text-align: center;">Si</p>
<p style="text-align: center;">Capermacrene C</p> 	<chem>CC1=CCCC(=CC=C(CC1)C(C)C)C</chem>	<p style="text-align: center;">Sí; 1 violación: MLOGP&gt;4.15</p>

El segundo análisis en la Web Tool Swiss ADME, fue basado en la regla de Lipinski. Del total de treinta toxinas diez presentaron una violación a uno de los parámetros de la regla de Lipinski, en nueve se registró un mayor coeficiente de reparto octanol-agua de Moriguchi al de 4.15 preestablecido, y solo una violó con más de 5 donantes de enlaces de hidrógeno. Pese a ser necesario más de dos violaciones para aumentar la tasa de fracaso, las toxinas con alguna violación se descartaron, dejando un total de 20 toxinas viables para el desarrollo de nuevos fármacos.

**Tabla 4.** Informe de modelo de toxicidad (Carcinogenicidad, Mutagenicidad y Citotoxicidad) de las toxinas. Obtenidos de ProTox-3.0 a partir de su estructura canónica. Se resaltan en color rojo las toxinas con actividad carcinogénica y mutagénica.

Toxina	Carcinogenicidad	Mutagenicidad	Citotoxicidad
Nookatone	0.59	0.95	0.94
6-Nitroso-1,2-benzopyrone	0.61	0.70	0.75
Miomontanona	0.57	0.74	0.78
Pirrolidina	0.67	0.86	0.75
Herbasterol	0.62	0.69	0.88
Furalazina	0.95	0.92	0.79
Sesquiceneol	0.72	0.94	0.74
Acoromona	0.57	0.77	0.88
Lubiminol	0.77	0.77	0.92
Mutisianthol	0.59	0.75	0.82
Santonin	0.63	0.88	0.91
Uralenol	0.61	0.56	0.84
Tropoflavin	0.71	0.53	0.98
Pinguisenol	0.76	0.92	0.93
Guayacol	0.56	0.99	0.81
Perforino	0.65	0.56	0.71
Genisteina	0.69	0.74	0.91
Quercetina	0.68	0.51	0.99
Viridiol	0.59	0.54	0.80
Resveratrol	0.71	0.92	0.98

Los resultados (Tabla 4) enmarcan tres parámetros importantes en la creación de un nuevo fármaco antidiana, de las veinte toxinas viables, tres de estas

presentaron actividad carcinogénica y mutagénica; 6-Nitroso-1,2-benzopyrone (0.61 y 0.70), Furalazina (0.95 y 0.92) y Quercetina (0.68 y 0.51). Tres presentaron actividad carcinogénica; Santonin (0.63), Tropoflavin (0.71) y Guayacol (0.56). No obstante, ninguna de las toxinas tiene propiedades citotóxicas. Cabe resaltar que el análisis en ProTox-3.0 tiene un rango de error que va desde el 35 al 5%.

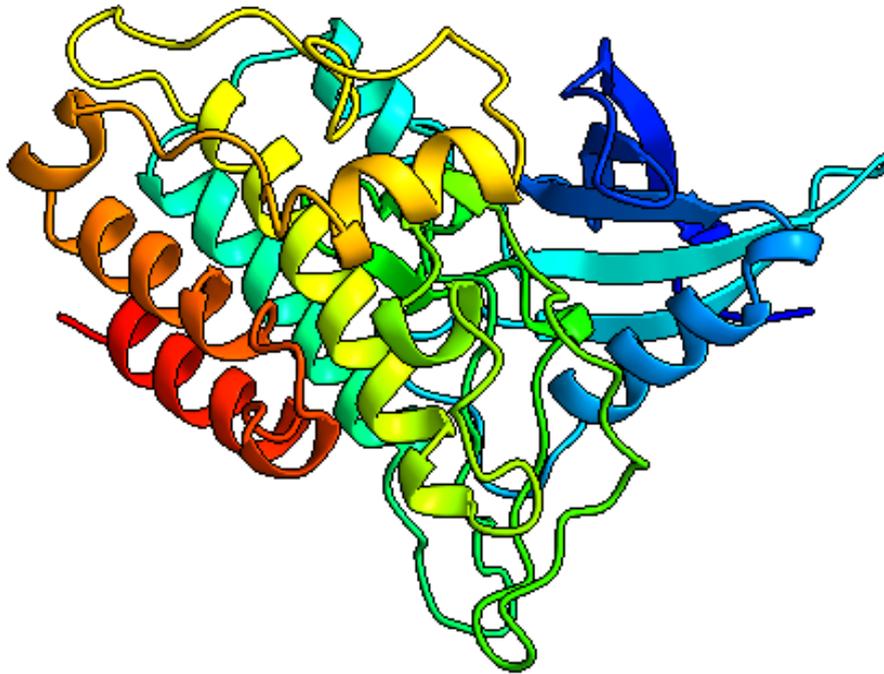
### Búsqueda y selección de blancos terapéuticos

Tras una búsqueda bibliográfica se seleccionaron tres proteínas, cuya acción o sobreexpresión crea dificultades en el tratamiento quimioterapéutico, por tanto su inhibición aumentaría las tasas de éxito. Las proteínas a partir de ahora llamadas blancos terapéuticos se mencionan a continuación; Factor de crecimiento transformante beta-1 (TGF beta-1), Murine double minute 2 (MDM2), y Ligando 1 de muerte programada (PD-L1) (Tabla 5).

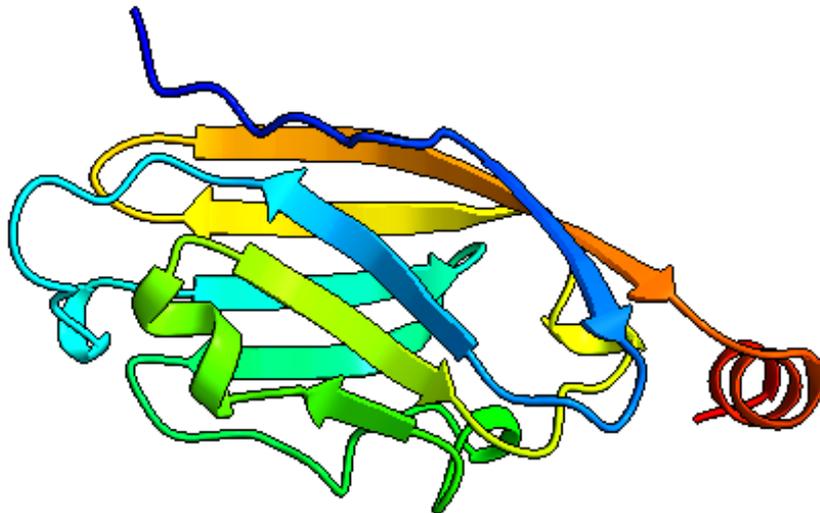
<b>Tabla 5.</b> Blancos terapéuticos obtenidos en la plataforma PDB incluida su clave de identificación y mención en literatura.	
Clave de identificación	Mención en literatura
<b>3FAA</b> Estructura cristalina de TGFbRI 3.35 A	Inhibidores de 2-aminoimidazoles del receptor 1 de TGF- $\beta$ Bonfuax et al. 2019.
<b>5E8S</b> TGF-BETA receptor tipo 1 dominio quinasa 1.45 A	Estructuras cristalinas del dominio quinasa TGF beta R2 unido a apo e inhibidor: información sobre la selectividad de la isoforma TGF beta R. Tebben, et al. 2016
<b>5J89</b> Estructura del PD-L1 con inhibidor de baja masa molecular 2.2 A	Base estructural para la orientación de moléculas pequeñas del ligando de muerte programada 1 (PD-L1) Zak, et al. 2016.

<b>Tabla 5.</b> Blancos terapéuticos obtenidos en la plataforma PDB incluida su clave de identificación y mención en literatura.	
<p style="text-align: center;"><b>5NIU</b></p> <p>Estructura del PD-L1 con inhibidor de baja masa molecular 2.01 A</p>	<p>Estructura del ligando 1 de muerte celular programada humana (PD-L1) con inhibidor de baja masa molecular. Zak, et al. 2016.</p>
<p style="text-align: center;"><b>4JRG</b></p> <p>La estructura cristalina 1.9A de MDM2 humanizada de Xenopus.</p>	<p>Estructura cristalina 1.9A de Xenopus MDM2 humanizado con RO5313109, un inhibidor de pirrolidina MDM2 Graves, et al 2013.</p>

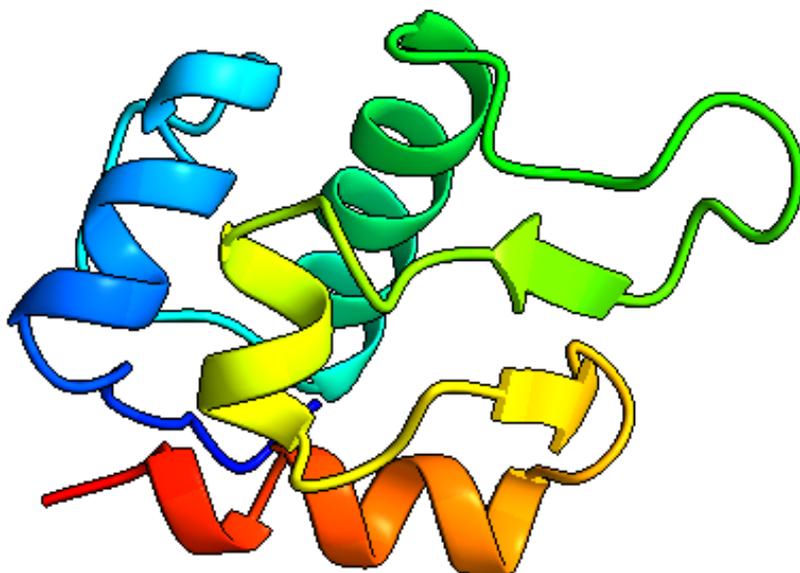
Mediante el uso Discovery Studio Visualizar, se observaron los blancos terapéuticos y del total de cinco se descartaron; 3FAA por tener una secuencia con menor porcentaje de completitud respecto a 5E8S, aunque su resolución era mayor a 5J89, de igual forma tiene la secuencia incompleta respecto a 5NIU, por estas razones la realización de los acoplamiento moleculares podría eventualmente presentar complicaciones.



**Figura 2.** Estructura tridimensional del dominio cinasa del receptor TGF- $\beta$  tipo 1 (WT). La imagen muestra la conformación nativa (wild type) del dominio catalítico, clave en la transducción de señales de TGF- $\beta$ . Esta región es responsable de la fosforilación de proteínas SMAD y desempeña un papel central en la regulación de la proliferación, diferenciación y apoptosis celular.



**Figura 3.** Estructura tridimensional del ligando de muerte celular programada 1 (PD-L1) humano. Se muestra la conformación espacial de esta proteína inmunorreguladora, involucrada en la supresión de la respuesta inmunitaria antitumoral a través de su interacción con el receptor PD-1. PD-L1 es un blanco terapéutico relevante en inmunoterapia contra diversos tipos de cáncer. con inhibidor de baja masa molecular.



**Figura 4.** Estructura cristalina de la proteína MDM2 humanizada de *Xenopus* con una resolución de 1.9 Å. Se observa la región de unión al dominio transactivador de p53, clave en la regulación negativa de esta proteína supresora tumoral. La alta resolución permite identificar con precisión los residuos involucrados en interacciones críticas para el diseño de inhibidores específicos.

### Acoplamiento molecular

A cada uno de los blancos terapéuticos se le realizó su respectivo acoplamiento molecular con su propio ligando (inhibidor asociado), para conocer su afinidad y ser usados como testigo de los acoplamientos de las toxinas (Tabla 6). Asimismo, se usaron los mismos sitios de unión reconocidos por los inhibidores asociados en cada una de las estructuras, como objetivo de cada acoplamiento molecular.

Tabla 6. Evaluación control de ligandos y blancos terapéuticos.		
Ligando (IUPAC)	Receptor	Afinidad
(3R,4R,5S)-3-(3-clorofenil)-4-(4-clorofenil)-4-ciano-N-[(3S)-3,4-dihidroxi-butil]-5-(2,2-dimetilpropil)-D-prolinamida	MDM2 (4JRG)	-7.6
N-[4-(5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)-5-quinoxalin-6-il-1H-imidazol-2-il]acetamida	TGF-BETA 1 (5E8S)	-10.3

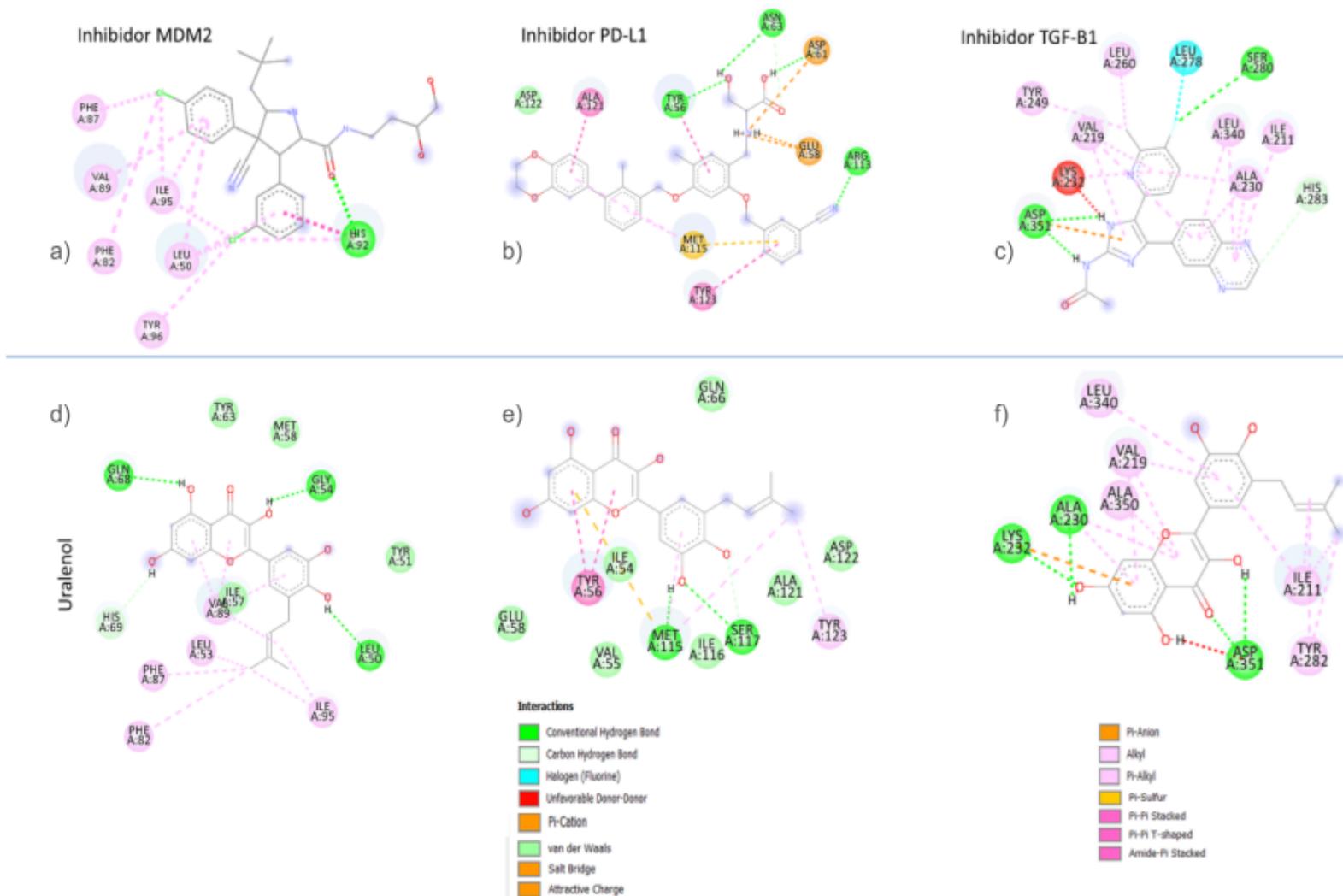
<b>Tabla 6.</b> Evaluación control de ligandos y blancos terapéuticos.		
<b>Ácido</b> (2~{R})-2-[[2-[(3-cianofenil)metoxi]-4-[[3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-metil-fenil]metoxi]-5-metil-fenil]metilamino]-3-oxidanil-propanoico	PD-L1 (5NIU)	-7.4

La actividad inhibitoria de las toxinas frente a los blancos tras el acoplamiento de 100 réplicas (Tabla 7), no resultó mayor a la obtenida por el inhibidor asociado. Destaca la toxina Uralenol que posee una mayor afinidad (kcal/mol) a los blancos terapéuticos evaluados, en el caso de TGF-beta 1 su afinidad fue de -9.5 con respecto a los -10.3 del asociado; en PD-L1 su afinidad fue de -6.6 con respecto a -7.4 del asociado; mientras que en MDM2 demostró una afinidad igual a la del inhibidor asociado -7.6.

Ligando	Receptor		
	MDM2 (4JRG)	TGF-BETA 1 (5E8S)	PD-L1 (5NIU)
	(kcal/mol)	(kcal/mol)	(kcal/mol)
1-(2,4,5-trimetoxifenil)propan-2-ona	-5,4	-6	-4,4
6-Nitroso-1,2-benzopyrone	-5,5	-6,4	-4,6
7,8-Dihydroxyflavone	-7,1	-8,4	-6,4
Furlanzina	-5,3	-7,3	-5,4
Guayacol	-6,3	-7,7	-5
Herbasterol	-6,3	-7,7	-5
Lubiminol	-6,1	-7,2	-5
Miomontanona	-6,3	-7,3	-5,4
Mutisianthol	-6,4	-7,4	-5,2
Nookatone	-6,5	-8	-5,6
Perforino	-6,1	-7	-4,8
Pinguisenol	-5,8	-6,6	-5
Pirrolidina	-3	-3,8	-2,5

**Tabla 7.** Evaluación de toxinas (ligando) y blancos terapéuticos (receptores). Resultados de los acoplamientos moleculares, contrastando la afinidad ligando-receptor (kcal/mol) de las toxinas. Se resaltan en gris opaco el valor más alto obtenido por las toxinas, y en gris claro el valor inmediatamente inferior.

Quercetina	-6,1	-8,6	-6,1
Resveratrol	-5,8	-8	-5,7
Santonín	-6,6	-8	-5,9
Sesquicineol	-6,1	-6,5	-4,7
Uralenol	-7,6	-9,5	-6,6
Viridiol	-7,2	-9,2	-6,3
Genisteina	-6,7	-8,2	-6



**Figura 5.** Mapas de interacción molecular entre los inhibidores de referencia y la toxina Uralenol frente a los blancos terapéuticos MDM2, PD-L1 y TGF-β1. a–c) Interacciones del inhibidor asociado con MDM2, PD-L1 y TGF-β1, respectivamente, mostrando enlaces de hidrógeno, interacciones hidrofóbicas y π-alkilo. d–f) Interacciones de Uralenol con los mismos blancos terapéuticos, evidenciando similitudes y diferencias en la orientación y tipo de enlaces establecidos.

El inhibidor asociado a MDM2 (a) genera múltiples interacciones  $\pi$ -alquilo, Phe-87 y Phe-82 presentan interacciones con Cl 1 a una distancia de 4.49 y 4.79 Å respectivamente, Val-89 presenta interacción con el anillo aromático 1 a una distancia de 5.43 Å, Ile-95 interactúa con Cl 1 y Cl 2 a una distancia de 4.17 y 4.07 Å respectivamente y al anillo aromático 1 a una distancia de 4.73 Å, Leu-50 con el anillo aromático 1 a 5.40 Å de distancia, anillo aromático 2 a 4.33 Å de distancia, además con Cl 2 presenta interacción  $\pi$ -alquilo a 4.22 Å de distancia, Tyr-96 interactúa con Cl 2 a 4.54 Å de distancia y His-92 con Cl 2 a 4.07 Å de distancia, además de un puente convencional de hidrógeno con O 1 a 1.82 Å de distancia y un apilamiento  $\pi$ - $\pi$  con el anillo aromático 2 a una distancia de 3.71 Å.

Uralenol (b) presenta tres tipos de interacciones sobre MDM2, His-69 presenta interacción de van der Waals H 1 a una distancia de 3.00 Å. Puentes de hidrógeno convencionales en Gln-68 en alcohol 1 a 2.47 Å de distancia, Gly-54 en alcohol 3 a 3.00 Å de distancia y Leu-50 en alcohol 6 a 2.39 Å de distancia. Interacciones  $\pi$ -alquilo; Val-89 con anillo aromático 1, 2 y 3 a una distancia de 4.50, 3.75 y 5.33 Å respectivamente además de interacción  $\pi$ -alquilo en C 17 a 5.21 Å de distancia. Ile-95 presenta interacciones  $\pi$ -alquilo en C 17 a 4.01 Å de distancia y a C 19 a 4.23 Å de distancia. Asimismo a C 19 interaccionan  $\pi$ -alquilo con Phe-87 a 5.08 Å de distancia, Phe-82 con  $\pi$ -alquilo a 5.38 Å de distancia y Leu-53 a 4.61 Å de distancia.

Con respecto a TGF-beta 1 y su inhibidor asociado (c) presenta interacciones  $\pi$ -alquilo; Tyr-249 con C 1 a una distancia de 4.34 Å. Val-219 con anillo aromático 1 a una distancia de 4.73 Å, pirrol a 4.26 Å de distancia y N 1 a 5.10 Å de distancia. Leu-340 a anillo aromático 2 y 3 a 4.63 y 4.98 Å respectivamente. Ala-230 a anillo aromático 2 y 3 a 4.54 y 4.36 Å de distancia respectivamente. Ile-211 a anillo

aromático 3 a 4.88 Å de distancia. Lys-232 a anillo aromático 1 a 3.96 Å de distancia, además presenta una unión desfavorable de donantes a N 2 a una distancia de 1.31 Å. Puentes de hidrógeno convencionales; Asp-351 a N 2 y N 4 a 3.06 y 2.95 Å de distancia, además, presenta una unión desfavorable a pirrol con una distancia de 3.20 Å. Ser-280 a F a 3.68 Å de distancia. Leu-278 presenta una interacción de tipo halógeno en F a una distancia de 3.09 Å. His-283 presenta interacción carbono-hidrógeno a 3.21 Å de distancia. Leu-260 presenta interacción alquilo con C1 a 5.22 Å de distancia.

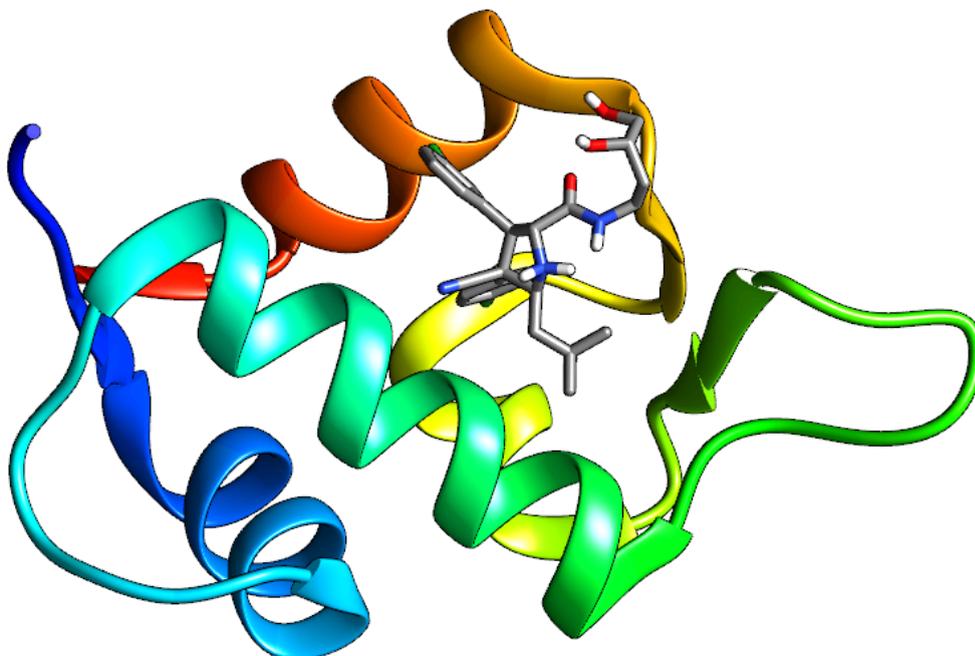
Uralenol a TGF-beta 1 (d) presenta interacciones  $\pi$ -alquilo; Leu-340 en anillo aromático 1 a 5.08 Å de distancia. Val-219 a los tres anillos aromáticos, con distancias de 5.36 (1), 4.89 (2) y 5.22 Å (3). Ala-350 al anillo aromático 2 a 4.99 Å de distancia. Ile-211 a anillo aromático 1 a 5.02 Å de distancia, además de interacciones alquilo con C 17 y C 20 a 4.34 y 3.59 Å respectivamente. Tyr-282 presenta puente de H convencional con C 17 y C 20 a 5.33 y 4.97 Å de distancia respectivamente. Ala-230 a anillo 2 y 3 a 5.11 y 4.55 Å de distancia respectivamente, además de un puente de hidrógeno convencional a alcohol 5 a 2.85 Å de distancia. Lys-232 presenta un puente de H convencional a alcohol 5 a 2.53 Å de distancia y una interacción  $\pi$ -catión a anillo aromático 3 a 4.93 Å de distancia. Asp-351 presenta puentes de H convencionales a alcohol 4 y 6 a 2.36 y 2.02 Å de distancia, asimismo presenta una unión desfavorable de donantes a alcohol 7 a 2.57 Å de distancia.

Para el blanco terapéutico PD-L1 se registraron un mayor tipo de interacciones con su inhibidor asociado (e). Asn-63 presenta interacción de van der Waals en alcohol 7 a 3.02 Å de distancia, además de puente de H convencional en alcohol 5 a 2.64 Å

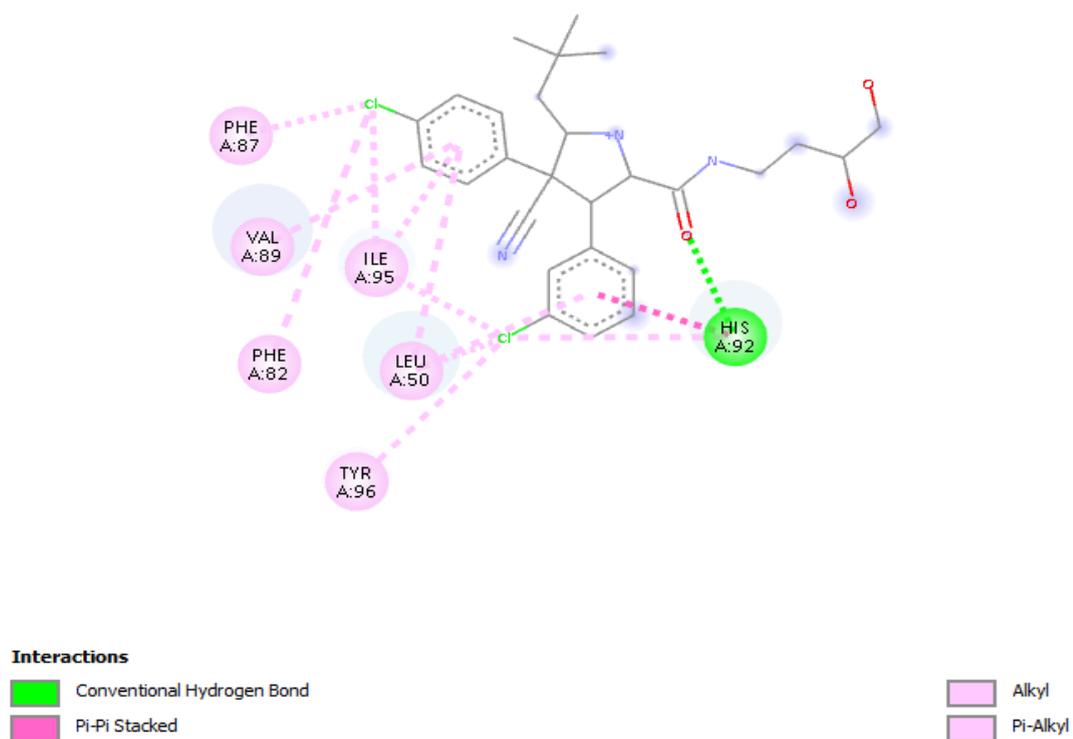
de distancia. Asp-61 presenta puente de H convencional a alcohol 6 a 1.74 Å de distancia y a N 1 un puente de sal a 5.59 Å de distancia. Glu-58 interactúa mediante puentes de sal con los H del grupo amina con distancias de 2.92 y 2.73 Å. Tyr-56 presenta puente de H convencional a alcohol 5 a 2.30 Å de distancia, aunado a interacción no covalente a anillo aromático 4 a 3.92 Å de distancia. Interacción no covalente; Ala-121 presenta con anillo aromático 2 a 4.59 Å de distancia y Tyr-123 1 anillo aromático 5 a 5.62 Å de distancia. Met-115 presenta interacción  $\pi$ -alquilo a anillo aromático 2 y 3 a 4.79 y 5.49 Å de distancia respectivamente, además de  $\pi$ -sulfuro con anillo aromático 5 con distancia de 3.86 Å. Arg-113 tiene un puente de H convencional a la amina 2 con 2.65 Å de distancia.

Uralenol presenta interacciones múltiples a PD-L1 (f). Tyr-56 presenta unión no covalente con anillo aromático 1 y 2 con distancias de 4.00 y 3.95 Å respectivamente. Tyr-123 presenta  $\pi$ -alquilo a C 20 a 4.54 Å de distancia. Ser-117 presenta puente de H convencional a alcohol 6 a 2.60 Å de distancia, además de interacción van der Waals con alcohol 7 a 2.56 Å de distancia. El aminoácido con más interacciones es Met-115 ya que presenta  $\pi$ -alquilo en C 20 a 4.26 Å. También  $\pi$ -alquilo en anillo aromático 3 a 4.77 Å de distancia respectivamente, puente de H convencional a alcohol 7 con 1.89 Å de distancia y  $\pi$ -sulfuro a anillo aromático 1 con una distancia de 5.91 Å.

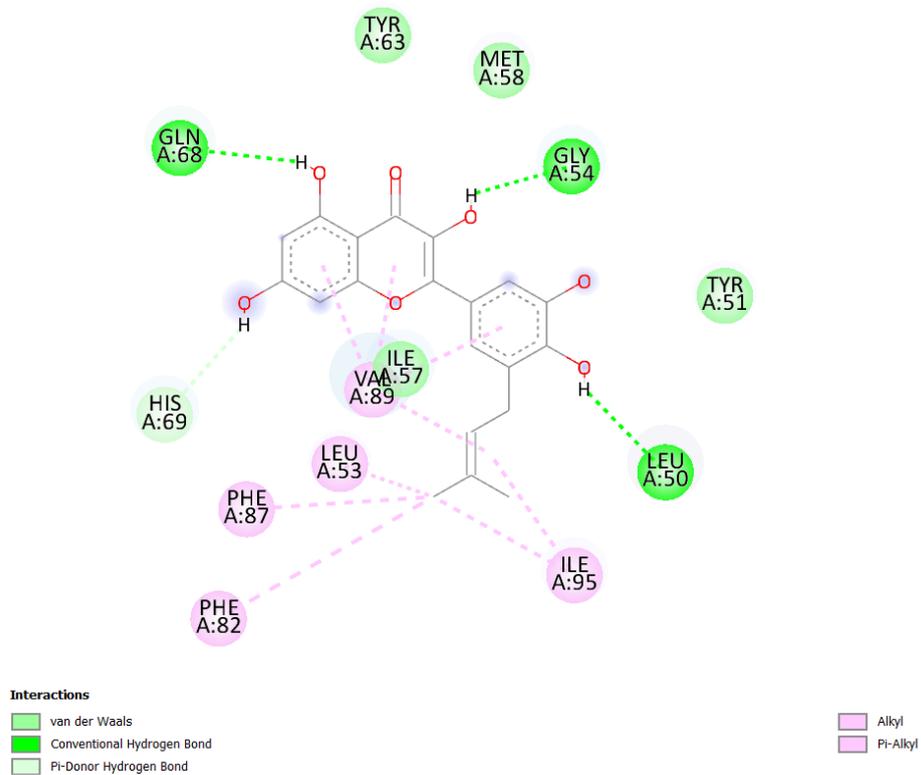
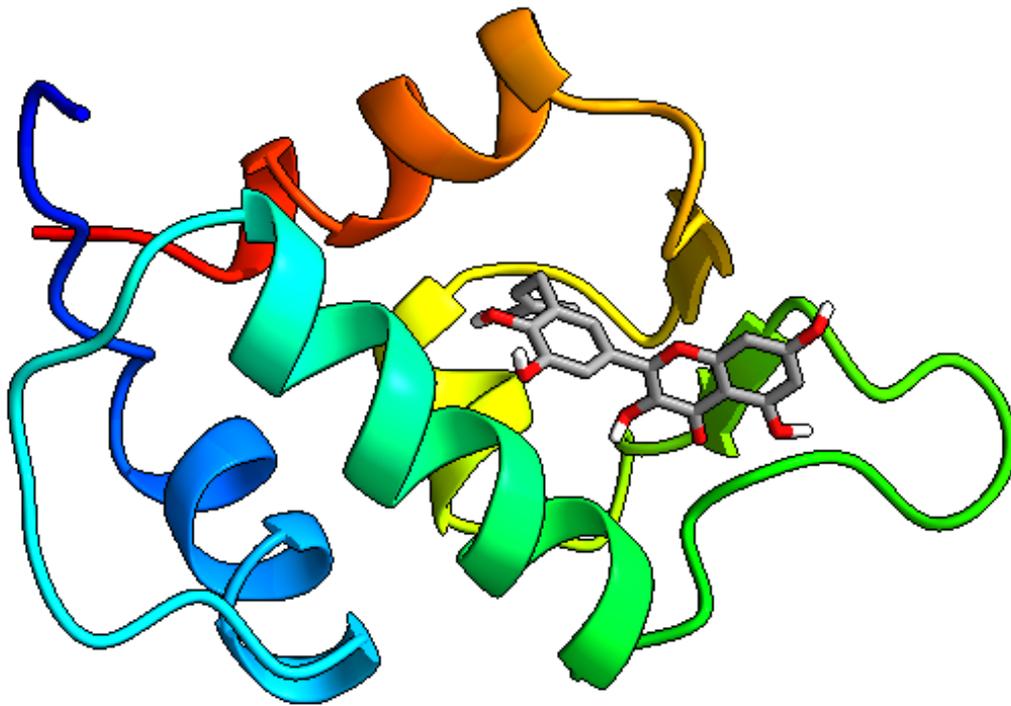
La segunda toxina con mayor afinidad fue el Viridiol que destacó actividad inhibitoria de -7.2 respecto al -7.6 del inhibidor asociado en MDM2 y -9.2 respecto a -10.3 del inhibidor asociado TGF-beta 1. Asimismo la toxina 7,8-Dihydroxyflavone demostró actividad inhibitoria de -6.4 respecto a -7.4 del inhibidor asociado a PD-L1.



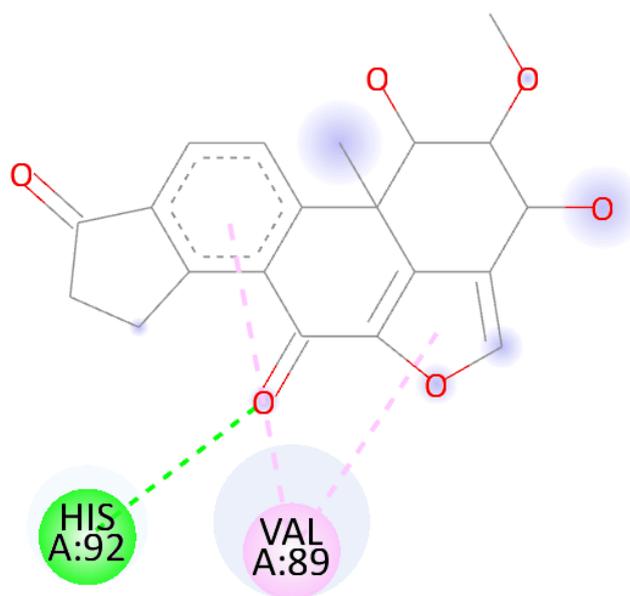
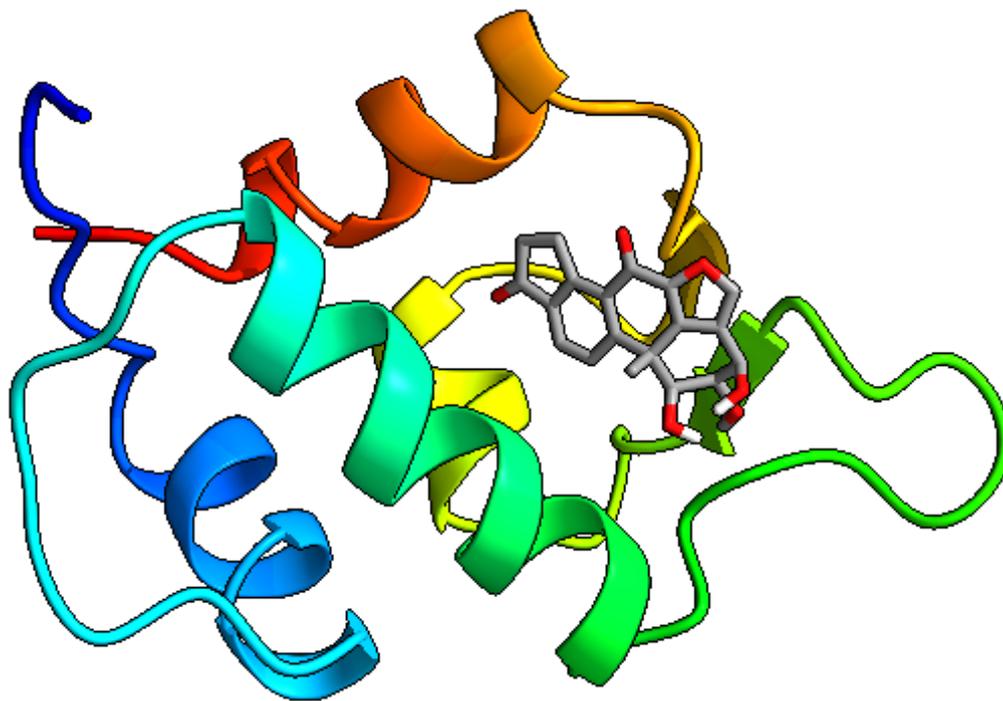
**Figura 6.** Acoplamiento molecular del inhibidor de referencia con el blanco terapéutico MDM2. Este modelo sirve como control comparativo para la evaluación de la afinidad de nuevas moléculas candidatas.



**Figura 7.** Mapa 2D de interacciones intermoleculares entre el inhibidor de referencia y el blanco terapéutico MDM2. Se representan enlaces de hidrógeno, interacciones hidrofóbicas,  $\pi$ -alquilo y otras fuerzas no covalentes relevantes que estabilizan el complejo ligando-receptor.



**Figura 8.** Acoplamiento molecular del blanco terapéutico MDM2 con la toxina Uralenol, junto con su mapa 2D de interacciones. La imagen tridimensional muestra la orientación de Uralenol en el sitio activo de MDM2, mientras que el mapa 2D detalla las interacciones intermoleculares específicas, incluyendo enlaces de hidrógeno, interacciones  $\pi$ -alquilo y contactos hidrofóbicos.



**Interactions**

■ Conventional Hydrogen Bond

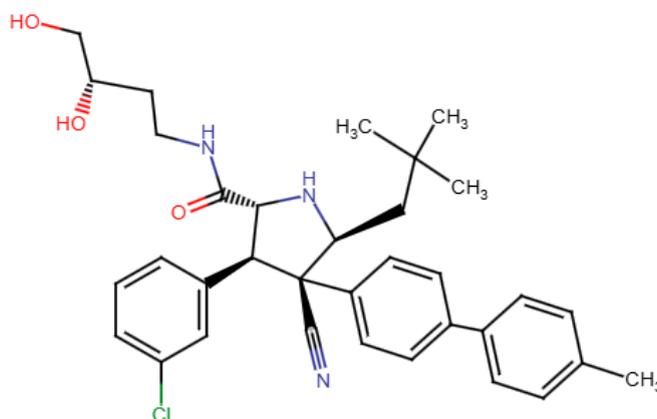
■ Pi-Alkyl

**Figura 9.** Acoplamiento molecular del blanco terapéutico MDM2 con la toxina Viridiol, junto con su mapa 2D de interacciones. La imagen tridimensional muestra la orientación de Uralenol en el sitio activo de MDM2, mientras que el mapa 2D detalla las interacciones intermoleculares específicas, incluyendo enlaces de hidrógeno e interacciones  $\pi$ -alquilo.

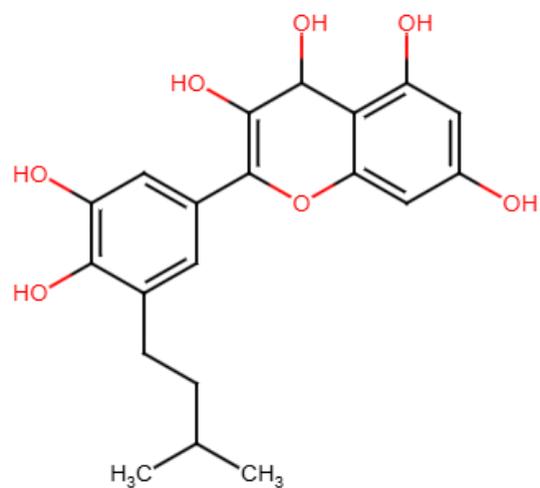
Las interacciones presentes entre Viridiol y MDM2, son únicamente de dos tipos y exclusivamente sobre dos aminoácidos pues His-92 presenta puente de hidrógeno convencional con Oxígeno 2 con una distancia de 2.32 Å. En Val-89 se presenta  $\pi$ -alquilo sobre anillo aromático 2 a una distancia de 4.19 Å y en pirrol 2 a una distancia de 4.14 Å.

### Diseño de fármaco

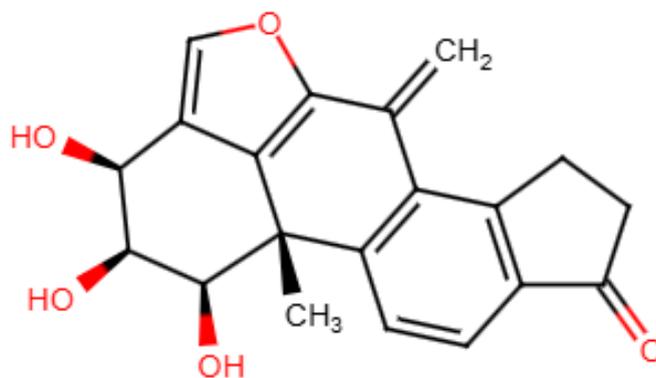
Mediante el software Marvin Sketch las toxinas Uralenol y Viridiol se modificaron estructuralmente, tomando como referencia el ligando I09 inhibidor asociado de MDM2. Se obtuvieron cuatro compuestos nuevos partiendo de ambas toxinas; Compuesto 1 y 2 (Uralenol), Compuesto 3 y 4 (Viridiol).



**Figura 10.** Inhibidor asociado a MDM2 (ligando I09). (3R,4R,5S)-3-(3-clorofenil)-4-(4-clorofenil)-4-ciano-N-[(3S)-3,4-dihidroxibutil]-5-(2,2-dimetilpropil)-D-prolinamida, según denominación IUPAC.

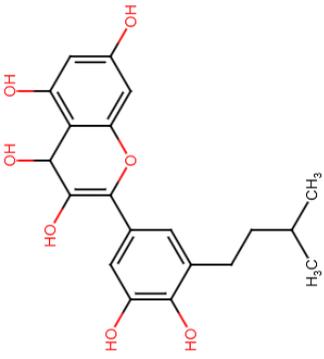
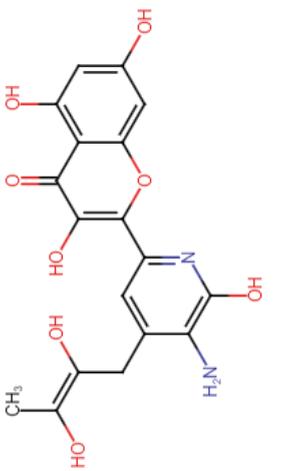
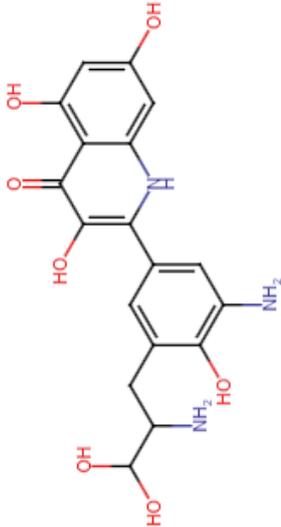
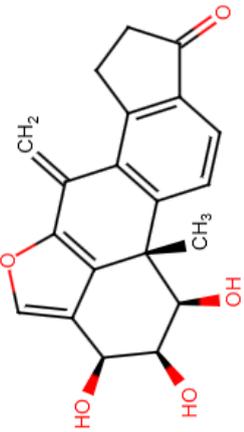
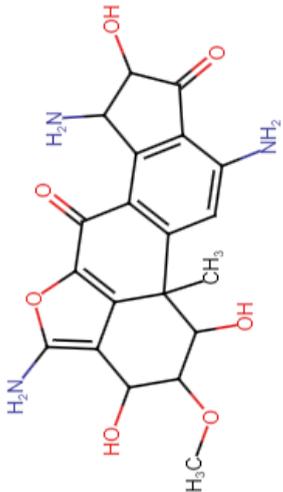
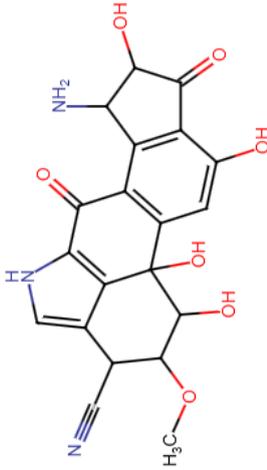


**Figura 11.** Uralenol 2-[3,4-dihidroxi-5-(3-metilbut-2-enil)fenil]-3,5,7-trihidroxicromen-4-ona, según denominación IUPAC.



**Figura 12.** Vlridiol (1R,16R,17S,18S)-16,18-dihidroxi-17-metoxi-1-metil-13-oxapentaciclo [10.6.1.02,10.05,9.015,19]nonadeca-2(10),3,5(9),12(19),14-pentaeno-6,11-diona, según denominación IUPAC.

**Tabla 8.** Compuestos creados a partir de Uralenol (1 y 2) y Viridiol (3 y 4), a través de Marvin Sketch.

Uralenol	Compuesto 1	Compuesto 2
		
Viridiol	Compuesto 3	Compuesto 4
		

Compuesto 1; se agregaron dos grupos amina, un alcohol, se mantuvieron los tres bencenos. Compuesto 2; se agregaron tres grupos amina, un alcohol, se mantienen los tres bencenos. Compuesto 3; se agregaron tres grupos amina, tres alcoholes y un carbono. Compuesto 4; se agregaron tres grupos amina, dos alcoholes y un carbono.

Posteriormente los compuestos fueron sometidos a nuevos análisis ADMET, bajo los

mismos parámetros que sus toxinas de origen. Los análisis se realizaron partiendo de su estructura canónica (SMILES) obtenida mediante MarvinSketch.

**Tabla 9.** Perfil ADMET de compuestos obtenidos de Uralenol y Viridiol, bajo los parámetros; absorción, distribución, metabolismo, eliminación, toxicidad (Bioconcentración) y química medicinal, datos obtenidos de ADMETlab2.0 a partir de su estructura canónica.

Nombre	Absorción (Caco-2)	Distribución (PPB)	Metabolismo (CYP1A2)	Eliminación (CL)	Toxicidad ambiental (Factores de bioconcentración)	Química medicinal
Compuesto 1	-5.302	91.254%	0.1-0.3	2.289	0.229	0.327
Compuesto 2	-6.053	75.325%	0.1-0.3	7.983	0.445	0.164
Compuesto 3	-5.721	54.030%	0.1	1.694	0.687	0.323
Compuesto 4	-5.945	35.180%	0.1	1.682	0.202	0.353

El análisis en ADMETlab2.0 evidenció respecto a las toxinas originales, que en los compuestos 1 y 2; no optimizan la absorción, la distribución es menos eficiente, ambas tienen poca inhibición sobre CYP1A2, el compuesto 1 se elimina con mayor velocidad, se redujo el riesgo de bioconcentración, así como, su similitud a un fármaco existente. Respecto a los compuestos 3 y 4; no se optimizó la absorción, se incrementó la afinidad a proteínas plasmáticas, demostraron poca inhibición a CYP1A2, disminuyeron la velocidad de eliminación, se redujo el riesgo de bioconcentración y la similitud a fármacos existentes.

**Tabla 10.** Compuestos obtenidos de Uralenol y Viridiol, estructuras canónicas (SMILES) y regla de Lipinski obtenidos de SwissADME.

Nombre	Estructura canónica	Regla de Lipinski
Compuesto 1	<chem>C\C(O)=C(/O)CC1=CC(=NC(O)=C1N)C1=C(O)C(=O)C2=C(O)C=C(O)C=C2O1</chem>	Sí; 1 violación: NHorOH>5
Compuesto 2	<chem>NC(CC1=CC(=CC(N)=C1O)C1=C(O)C(=O)C2=C(O)C=C(O)C=C2N1)C(O)O</chem>	Sí; 1 violación: NHorOH>5
Compuesto 3	<chem>COC1C(O)C2=C(N)OC3=C2C(C)(C1O)C1=C(C2=C(C(=O)C(O)C2N)C(N)=C1)C3=O</chem>	Sí; 1 violación: NHorOH>5

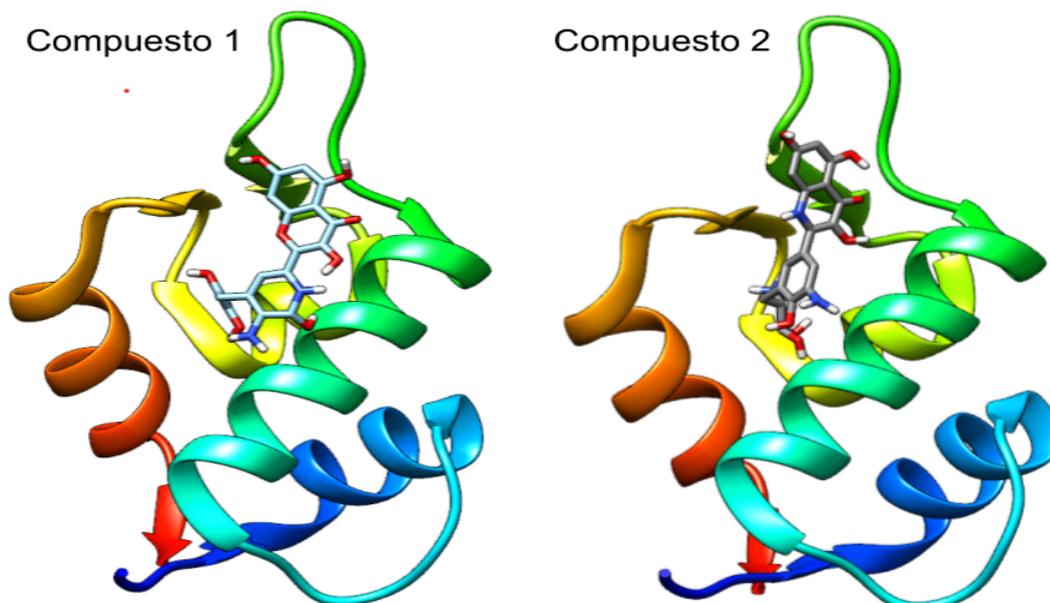
<b>Tabla 10.</b> Compuestos obtenidos de Uralenol y Viridiol, estructuras canónicas (SMILES) y regla de Lipinski obtenidos de SwissADME.		
Compuesto 4	<chem>C.COC1C(N)C2(O)C3=C(NC=C3C1C#N)C(=O)C1=C2 C=C(O)C2=C1C(N)C(O)C2=O</chem>	Sí; 1 violación: NHorOH>5

El análisis en SwissADME muestra que los cambios estructurales afectaron el perfil ADMET de las toxinas, debido a que los cuatro compuestos presentaron una violación a la regla de Lipinski, específicamente a NHorO>5 (menos de 5 donantes de enlaces de hidrógeno). Las toxinas Uralenol y Viridiol no poseen ninguna violación.

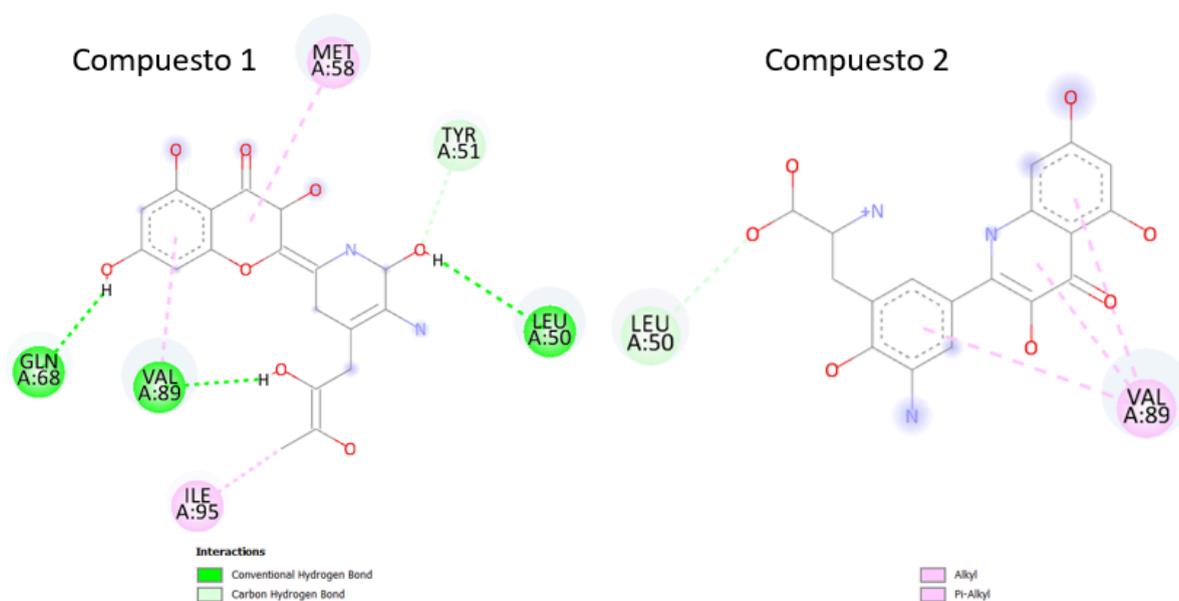
<b>Tabla 11.</b> Informe de modelo de toxicidad (Carcinogenicidad, Mutagenicidad y Citotoxicidad) de los compuestos 1-4. Obtenidos de ProTox-3.0 a partir de su estructura canónica. Se resalta en rojo la actividad mutagénica.			
Toxina	Carcinogenicidad	Mutagenicidad	Citotoxicidad
Compuesto 1	0.59	0.66	0.64
Compuesto 2	0.59	0.5	0.59
Compuesto 3	0.56	0.55	0.61
Compuesto 4	0.58	0.54	0.58

Asimismo, tras el análisis en ProTox-3.0 se reconoció la posible actividad mutagénica del compuesto 4. El resto de los compuestos continúan siendo potencialmente seguros para el diseño de un posible fármaco.

Los acoplamientos moleculares se realizaron únicamente sobre el blanco MDM2 debido a que las toxinas demostraron mayor actividad inhibitoria sobre este. Se tomó como testigo la afinidad obtenida originalmente por Uralenol (-7.6) y Viridiol (-7.2). Los cuatro compuestos se evaluaron bajo las mismas condiciones que los acoplamientos moleculares previos.

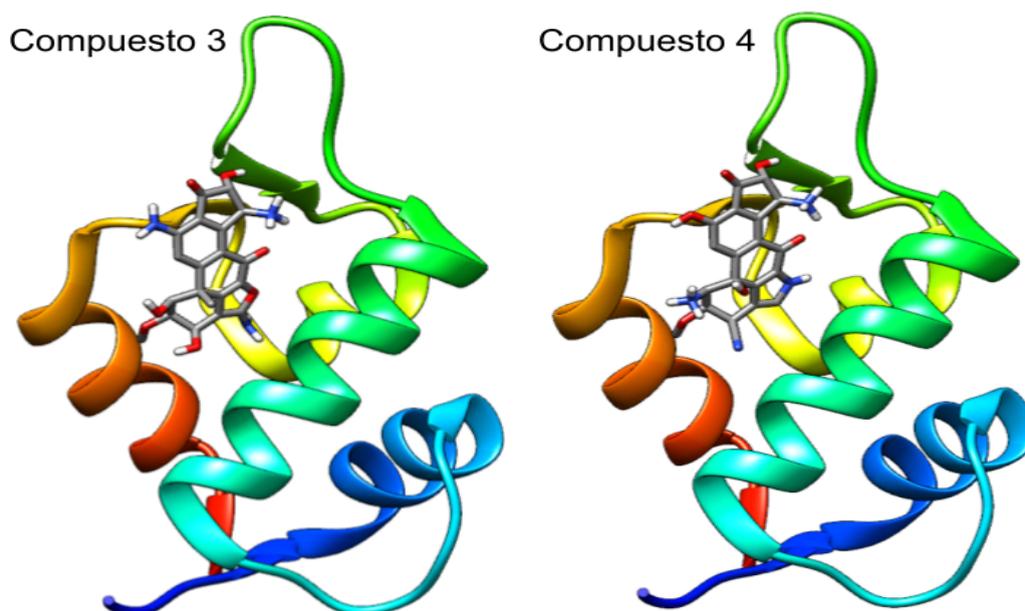


**Figura 13.** Acoplamiento molecular de MDM2 con los compuestos 1 y 2 obtenidos a partir de Uralenol. Acoplamiento molecular del blanco terapéutico MDM2 con los compuestos 1 y 2, derivados estructurales de Uralenol. Las imágenes muestran la orientación de cada ligando en el sitio activo de MDM2 y las principales interacciones moleculares estabilizantes.

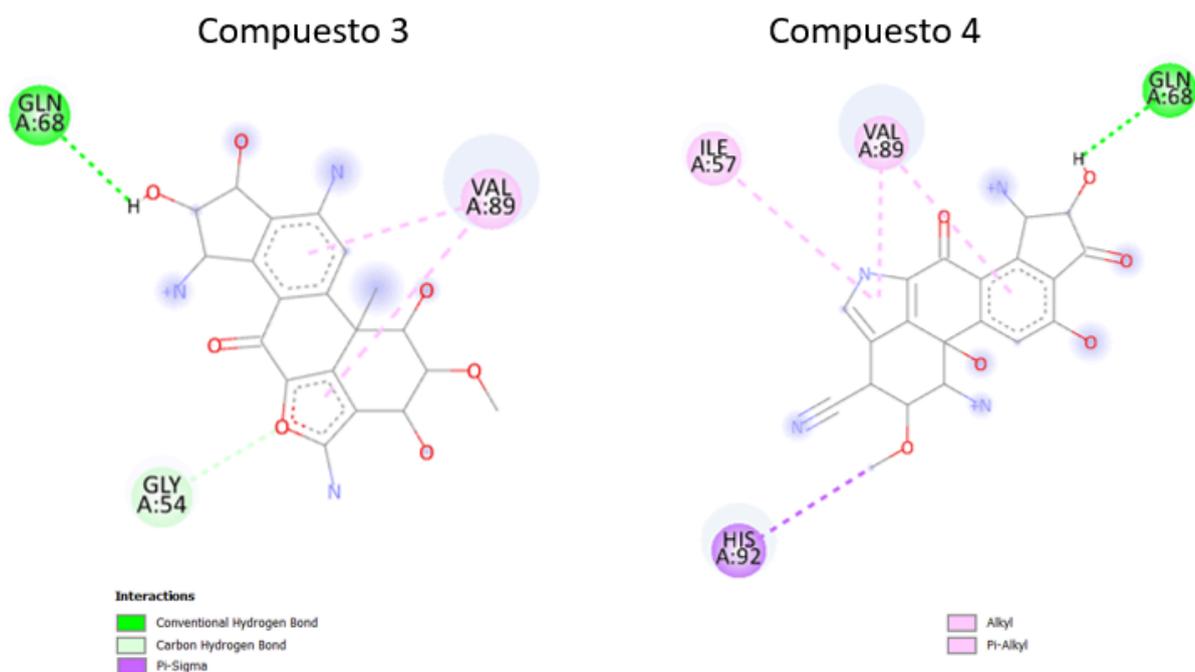


**Figura 14.** Mapas 2D de interacciones intermoleculares entre los compuestos 1 y 2, derivados de Uralenol, y el blanco terapéutico MDM2. Se ilustran los residuos clave involucrados en enlaces de hidrógeno, interacciones hidrofóbicas,  $\pi$ -alkyl y otros contactos no covalentes.

Las interacciones de compuestos derivados de Uralenol son; Compuesto 1: puente de hidrógeno convencional Gln-68 con alcohol 1 a 2.19 Å de distancia y Leu-50 con alcohol 6 a 3.00 Å de distancia. Tyr-51 presenta unión C e H con alcohol 6 con una distancia de 2.32 Å. Ile-95 presenta alquilo con C 20 a 4.08 Å de distancia. Val-89 presenta  $\pi$ -alquilo con anillo aromático 1 con una distancia de 5.04 Å además de puente de H con alcohol 7 a 2.35 Å de distancia. Met-58 presenta  $\pi$ -alquilo a anillo aromático 2 con 4.92 Å distancia. Compuesto 2: presenta interacciones  $\pi$ -alquilo sobre los tres anillos aromáticos a distancias de 5.09 Å (1), 4.05 Å (2) y 5.06 Å (3). Leu-50 presenta unión carbono-hidrógeno al grupo hidroxilo.



**Figura 15.** Acoplamiento molecular del blanco terapéutico MDM2 con los compuestos 3 y 4, diseñados a partir de la toxina Viridiol. Las estructuras muestran la orientación de cada compuesto en el sitio activo de MDM2, así como las principales interacciones no covalentes estabilizadoras.



**Figura 16.** Mapas 2D de interacciones intermoleculares entre los compuestos 3 y 4, derivados de Viridiol, y el blanco terapéutico MDM2. Se representan enlaces de hidrógeno, interacciones hidrofóbicas,  $\pi$ -alquilo y otras fuerzas no covalentes clave que estabilizan los complejos ligando-receptor.

Las interacciones obtenidas por los compuestos derivados de Viridiol son: Compuesto 3; Gln-68 presenta puente de hidrógeno sobre alcohol 1 con una distancia de 2.30 Å. Val-89 presenta  $\pi$ -alquilo con anillo aromático 1 con 4.13 Å de distancia y con pirrol 2 con 4.80 Å de distancia. Gly-54 presenta unión carbono-hidrógeno a O 6 a 2.60 Å. Compuesto 4; Interacción  $\pi$ -alquilo Val-89 con anillo aromático 1 con 4.11 Å de distancia y con pirrol 2 con 4.60 Å de distancia. Ile-57 con pirrol 2 con una distancia de 5.43 Å. His-92 presenta  $\pi$ -sigma con alcohol 6 a 3.62 Å de distancia. Gln-68 presenta puente de hidrógeno sobre alcohol 1 con una distancia de 2.28 Å.

Los datos obtenidos no registraron una mejoría en la afinidad a la demostrada por las toxinas. Los compuestos basados en Uralenol, el compuesto 1 obtuvo una afinidad negativa igual a -6.2 y en el caso del compuesto 2 la afinidad fue de -6.3,

respecto a -7.6 obtenidos por el inhibidor asociado y toxina original. En el caso del Viridiol, los compuestos tuvieron una afinidad cercana a la toxina base siendo -6.8 en el compuesto 3 y -6.9 en el compuesto 4, frente a los -7.2 obtenido por la toxina.

<b>Tabla 12.</b> Afinidad presente entre los ligandos Uralenol y Viridiol, así como sus versiones modificadas con MDM2 como blanco terapéutico.	
Ligando	Afinidad (kcal/mol)
Inhibidor asociado	-7.6
Uralenol	-7.6
Compuesto 1	-6.1
Compuesto 2	-6.3
Viridiol	-7.2
Compuesto 3	-6.8
Compuesto 4	-6.9

## Discusión

Se identificaron nuevas dianas terapéuticas para toxinas tomando como punto de partida inhibidores conocidos de distintos blancos terapéuticos, con el propósito de obtener compuestos con mayor afinidad que los inhibidores de referencia. Se pretendía replicar resultados similares a los reportados por Anighoro (2017), quienes analizaron los cannabinoides CBG y CBC, y señalaron a GBG como candidato prometedor para inhibir la enzima InhA, lo que sugiere un posible uso antituberculosos.

Simultáneamente, se efectuó una revisión bibliográfica exhaustiva para seleccionar toxinas con evidencia de actividad anti cancerígena, ya fuera en estudios *in silico* e *in vivo*, con el fin de aumentar la probabilidad de éxito del presente trabajo. Esta

revisión permitió identificar 30 toxinas con propiedades anticancerígenas frente a distintos tipos de cáncer, entre ellas destaca el Resveratrol, ampliamente estudiado por sus efectos antiproliferativos (Cazorla, 2020), Quercetina (Muñoz, 2020), Genisteina (Landazuri, 2020) y Santonin (Razhio, 2021).

Las toxinas preseleccionadas han demostrado algún tipo de interacción con mecanismos asociados a diversos tipos de cáncer. Por esta razón, se planteó que al menos una de ellas podría presentar afinidad hacia los blancos terapéuticos seleccionados posteriormente. Un ejemplo de esta estrategia es el estudio de Dakshanamurthy et al. (2012), quienes descubrieron que el fármaco antiparasitario mebendazol también actúa como inhibidor antiangiogénico de VEGFR2. Además, se observó que el inhibidor COX-2, celecoxib y su derivado dimetilado, dimetil celecoxib, demostraron actividad inhibitoria a la cadherina-11, una proteína clave en la progresión de la artritis reumatoide.

Tras el análisis de las 30 toxinas preseleccionadas mediante SwissADME se descartaron 10 toxinas debido a una violación en la regla de Lipinski (Lipinski, 1997), la cual sugiere que un compuesto con más de dos violaciones en sus cinco parámetros podría presentar una absorción deficiente. En este estudio, aunque las toxinas descartadas presentaban solo una violación, siendo el parámetro  $MLOGP > 4.15$  el más común en 9 de ellas, se decidió descartarlas por criterios prácticos, a fin de asegurar una mejor farmacocinética en las siguientes etapas del análisis.

Los análisis ADMET son fundamentales para evaluar la seguridad de una toxina administrada vía oral. Estos estudios permiten predecir su comportamiento farmacocinético, abarcando su absorción, distribución, metabolismo y eliminación.

Además, se consideraron diversos tipos de toxicidad, con el objetivo de minimizar efectos adversos tras la administración, destacando entre ellos la carcinogenicidad y mutagenicidad. Este tipo de análisis contribuye a aumentar la probabilidad de éxito en fases clínicas posteriores (Li, 2001; Wan, 2013).

Los blancos terapéuticos seleccionados se obtuvieron de la base de datos Protein Data Bank. De la gran cantidad de proteínas disponibles, se seleccionaron tres que, según la revisión bibliográfica, se ven alteradas funcionalmente en el cáncer cervicouterino, ya sea por sobreexpresión o modificación de su actividad. Se considera que su inhibición podría aumentar la tasa de éxito terapéutico y potenciar la eficacia de la quimioterapia. Las proteínas seleccionadas fueron: TGF- $\beta$ 1, PD-L1 y MDM2. A continuación, se explican las razones de su elección.

El factor de crecimiento transformante beta o (Transforming Growth Factor-Beta, TGF- $\beta$ ) es una proteína reguladora y fibrogénica, compuesta por tres isomorfos; TGF- $\beta$ 1 (la más común), TGF- $\beta$ 2 y TGF- $\beta$ 3. Esta familia de proteínas participa en múltiples procesos biológicos, como el crecimiento y la diferenciación celular, la apoptosis y la proliferación celular, motilidad, producción de matriz extracelular, angiogénesis y la respuesta inmune (Larson et al., 2020).

La señalización de TGF- $\beta$  desempeña un papel dual en el desarrollo del cáncer: tiende a suprimir la tumorigénesis en etapas tempranas, pero puede promoverla en etapas avanzadas. Esta vía se ha implicado tanto en procesos de ontogénesis como en la supresión de la inmunidad antitumoral del huésped dentro del microambiente tumoral (TME) (Uckun, 2023). Además, se han identificado alteraciones en esta vía en carcinomas endometriales, asociadas con inestabilidad de microsatélites, referidas como errores de replicación y pérdida de heterocigosidad en los genes de

reparación del DNA (Peralta-Zaragoza, 2001).

El TGF- $\beta$  es uno de los inhibidores más potentes de la proliferación celular, incluyendo células de origen mieloide, mesenquimal, epitelial, linfóide, endotelial, así como en varios tipos de células malignas (Peralta-Zaragoza, 2001). Sin embargo, las células tumorales pueden evadir sus efectos inhibidores del crecimiento del TGF- $\beta$  al acumular mutaciones en los componentes de la cascada de señalización del TGF- $\beta$ , o bien al alterar selectivamente la respuesta antitumoral. En este último caso, como señala Seoane (2017), las células cancerosas pueden secuestrar diversas vías inducidas por TGF- $\beta$  para su propio beneficio, convirtiendo al TGF- $\beta$  en un factor oncogénico que favorece procesos como la angiogénesis, la invasión, la inmunosupresión y la autorrenovación de las células iniciadoras del cáncer.

Por otro lado, el ligando de muerte programada 1 (PD-L1) es el principal ligando de la muerte programada 1 (PD-1), un receptor co-inhibidor que puede expresarse o inducir constitutivamente en células mieloides, linfoides, epiteliales normales y en cáncer (Kythreotou, 2018). Si bien PD-L1 se expresa de forma basal en un subconjunto de macrófagos, su expresión puede incrementarse rápidamente en diversos tejidos normales y tumorales en respuesta por interferón gamma y otros mediadores inflamatorios (Sunshine, 2015).

El eje PD-1/PD-L1 es una vía clave para mantener la tolerancia inmune y prevenir enfermedades autoinmunes. Sin embargo, su sobreexpresión en células tumorales o en linfocitos infiltrantes del tumor (TIL) puede producir el agotamiento funcional de las células T (Yi, 2018). La inmunoterapia con anticuerpos bloqueadores (anti-PD-L1 o anti-PD-1) ha demostrado activar el sistema inmunológico, permitiendo una respuesta más efectiva frente al crecimiento tumoral (Yu, 2016). En los últimos

años, la inmunoterapia dirigida contra el eje anti-PD-1/PD-L1 ha mostrado resultados clínicos prometedores al inducir la regresión del crecimiento tumoral y la metástasis en diversos tipos de cáncer (Gohsh, 2021).

Según estos autores, PD-L1 también puede inducir la disfunción de células T a través de múltiples mecanismos, incluyendo la promoción de su apoptosis y la generación de un estado anérgico. Además, la expresión inducida de PD-L1, mediada por la señalización del interferón gamma (IFNG), se ha asociado con un mejor pronóstico cuando se presenta de forma marginal, en contraste con una expresión difusa o ausente (Rotman et al., 2020).

La oncoproteína MDM2 desempeña un papel central en ese proceso regulatorio de p53. La transcripción del oncogén Mdm2 es inducida por la proteína p53 después de un daño en el ADN, y luego la proteína MDM2 se une a p53 y bloquea sus actividades como supresor de tumores y promueve su degradación (Freedman, 1999). MDM2, un regulador clave del supresor de tumores p53, se sobreexpresa funcionalmente en numerosos tipos de cáncer.

Esto se debe principalmente a la amplificación del gen MDM2, pero algunos tumores alcanzan niveles comparables de sobreexpresión de MDM2 mediante mecanismos desconocidos (Oliner, 2016). La proteína Mdm2 corresponde a uno de los factores nucleares que regulan el ciclo celular en la transición de las fases G1 (intervalo entre el fin de la mitosis y el inicio de la síntesis de ácido desoxiribonucleico, ADN) a S (replicación del ADN), cuya función y expresión se ven alteradas en diversos tipos de neoplasias humanas (Flores, 2000).

La aplicación del acoplamiento molecular en el diseño de fármacos se limita a dianas biológicas para las que se conocen las estructuras cristalinas (Pinsi, 2019).

El descarte de dos proteínas: Estructura cristalina de TGFbRI 3.35 A PDB (3FAA) y Estructura del PD-L1 con inhibidor de baja masa molecular 2.2 A (5J89), respondía a esta premisa, debido su bajo índice de completitud, áreas faltantes y baja resolución, se tomaron como alternativas PDB 5E8S y 5NIU respectivamente para la realización de los acoplamientos pues resultaban con mayor viabilidad.

Las principales limitaciones del acoplamiento molecular incluyen un muestreo restringido de las conformaciones tanto del ligando como del receptor en la predicción de la postura, y el uso de funciones de puntuación aproximadas, que muy a menudo proporcionan resultados que no se correlacionan con las afinidades de unión experimentales (Elokely, 2013; Pantsar, 2018).

Los resultados obtenidos en los acoplamientos moleculares demuestran la afinidad entre las toxinas seleccionadas y los blancos terapéuticos analizados. Dado que se trabajó con toxinas en su estado natural (sin modificación estructural), era de esperarse que, en la mayoría de los casos, su afinidad fuera inferior a la del inhibidor de referencia, lo cual se confirmó en casi todos los casos, con la excepción del Uralenol, que mostró una afinidad comparable a la del inhibidor asociado.

El uralenol presentó valores de energía de acoplamiento negativos frente a los otros tres blancos terapéuticos evaluados, lo que indica una interacción estable. Aunque su afinidad no superó a la del inhibidor en ninguno de los tres casos, los diagramas 2D mostraron una cantidad considerable de interacciones con aminoácidos (AA) clave de los sitios activos. En comparación, por ejemplo, con Viridiol -la segunda toxina con mayor afinidad-, el uralenol presentó dos interacciones adicionales con residuos de MDM2 que no se observaron en el complejo con el inhibidor. Además, se identificaron tres puentes de hidrógeno, ubicados en Gln-50, Gly-54 y Leu-50,

que tampoco están presentes en el complejo inhibidor-blanco.

Asimismo, el residuo Val-89 participa en interacciones tipo  $\pi$ -alquilo. Sin embargo, en el complejo con Uralenol, esta interacción ocurre con los tres anillos aromáticos y a una distancia menor, mientras que con el inhibidor solo interactúa con el primer anillo aromático. Otro residuo presente en ambos es Leu-50, que con el inhibidor forma interacciones  $\pi$ -alquilo con dos anillos aromáticos a 5.40 y 4.33 Å, además de una interacción tipo alquilo con un átomo de cloro. En contraste, Uralenol establece un puente de hidrógeno con este residuo a través del grupo hidroxilo 7, con una distancia de 2.39 Å.

En el caso de TGF-beta 1, el número de aminoácidos que interactúa con Uralenol fue menor en comparación con el inhibidor. Sin embargo, destaca Asp-351, que participa con tres interacciones con ambos acoplamientos. En el inhibidor, estas interacciones se producen con grupos amina, mientras que en Uralenol se establece con grupos hidroxilo. Cabe señalar que el inhibidor presenta una interacción tipo  $\pi$ -catión con Asp-351, mientras que en el caso de Uralenol, la interacción es débil y se clasifica como donante poco favorable.

Uralenol también establece dos puentes de hidrógeno adicionales no presentes en el complejo con el inhibidor, específicamente con los residuos Ala-350 y Lys-232. Por otro lado, no se detectó un puente de H entre Ser-280 y Uralenol, interacción que sí está presente en el complejo con el inhibidor. Otros residuos que interactúan con ambas moléculas incluyen Val-219, Leu-340 y Ile-211.

En el caso de PD-L1, Uralenol mostró pocas interacciones con los aminoácidos del sitio activo. No obstante, se identificaron puentes de hidrógeno con Met-115 y Ser-117. Los residuos Tyr-56 y Tyr-120 estuvieron presentes en ambos, aunque en

el inhibidor se observó un puente de hidrógeno adicional que le confiere mayor estabilidad en comparación con las interacciones tipo  $\pi$ -alquilo o alquilo presentes en Uralenol. Además, el inhibidor estableció dos puentes H adicionales con Asn-63 y Arg-113, los cuales no se observaron en el complejo con Uralenol.

El resto de toxinas evaluadas mostraron cierta afinidad hacia los blancos terapéuticos, aunque en todos los casos fue inferior a la del inhibidor. Uralenol y Viridiol fueron las dos toxinas que presentaron las mejores afinidades relativas.

Tras los resultados obtenidos en los acoplamientos moleculares, los blancos terapéuticos TGF beta 1 y PD L1 dejaron de ser parte focal de la investigación, ya que las toxinas mostraron una afinidad considerablemente menor en comparación con el inhibidor. En contraste, en el caso de MDM2, las diferencias fueron mínimas al del inhibidor y viridiol apenas de 0.4 unidades por debajo. En los otros blancos, la diferencia en los valores de afinidad fue superior a 0.5 unidades.

Debido a que ninguna toxina superó la afinidad del inhibidor en su forma natural, se decidió modificar estructuralmente las toxinas Uralenol y Viridiol, ya que fueron las que mostraron mayor afinidad frente al blanco terapéutico MDM2. Además, los análisis ADMET no revelaron ninguna señal de alerta para ninguna de las dos toxinas evaluadas.

Los enfoques de reposicionamiento *in silico* han demostrado ofrecer nuevas y valiosas oportunidades para el descubrimiento y desarrollo de fármacos (March-Vila et al., 2017; Barneh, 2016). En este contexto, los resultados obtenidos destacan a Uralenol y Viridiol como posibles candidatos a ser desarrollados como nuevos fármacos, tras una modificación estructural que aumente significativamente su afinidad hacia el blanco terapéutico MDM2 y lograr su inhibición eficaz. La inhibición

de MDM2 podría permitir la reactivación que p53, favoreciendo la transcripción de genes supresores de tumores y de genes involucrados en la apoptosis, lo que potencialmente detendría o revertiría el crecimiento de tumores (Chama, 2023).

En condiciones fisiológicas, p53 induce la expresión de MDM2, y está, a su vez, regula negativamente la actividad de p53. Sin embargo, en el carcinoma cervicouterino, la proteína E6 del VPH ubiquitina p53 de manera independiente de MDM2, alterando el eje regulador p53- MDM2 y desplazando el control hacia la acción viral de E6 (Stiasny et al, 2017). Esto implica que la función supresora clásica de MDM2 sobre p53 resulta en gran medida redundante en los tumores impulsados por el VPH. No obstante, dado el papel de MDM2 como regulador negativo de p53, se han desarrollado antagonistas de MDM2-p53 con el objetivo de reactivar p53 en tumores que conservan TP53 en su forma basal. Varias moléculas pequeñas (nutlinas, idasanutlina/DS-3032b, AMG-232, etc.) han sido diseñadas para bloquear la interacción p53-MDM2 (Alaseem, 2023).

En principio, si un cáncer cervicouterino conserva p53 funcional, los inhibidores de MDM2 podrían restaurar la apoptosis dependiente de p53 o inducir detención del ciclo celular. De hecho, estudios *in vitro* en líneas celulares como HeLa y SiHa han demostrado que Nutlin-3 (un prototipo de inhibidor de MDM2) tiene efectos antitumorales. Wang et al., (2019) demostraron que Nutlin-3 suprimió notablemente la viabilidad de las células HeLa al reactivar p53, lo cual se tradujo en la disminución de la expresión del canal de potasio Eag1, asociado con el cáncer, e inhibió la señalización de PI3K/AKT.

Sin embargo, debido a que la mayoría de los cánceres de cuello uterino suelen estar inducidos por el VPH y presentan inactivación funcional de p53, la eficacia de los

inhibidores de MDM2 podría estar limitada, haciendo el uso de estrategias combinadas. Estudios recientes indican que los inhibidores de MDM2 rara vez inducen una supresión tumoral duradera cuando se emplea quimioterapia, terapia dirigida o inmunoterapia, lo que representa un área de investigación activa (Aleesem, 2023). Hasta la fecha, no se han aprobado inhibidores de MDM2 específicamente para el cáncer cervicouterino, aunque su uso podría ser considerado en tumores VPH negativos o de etiología mixta.

En estudios quirúrgicos tempranos, se observó que la positividad de MDM2 en la IHQ (aproximadamente el 20 % de los tumores) no se asoció con metástasis ganglionares ni con la supervivencia (De Jonge, 1999). Por el contrario, en series de radioterapia, la expresión intensa de MDM2 (especialmente combinada con baja p16 y negatividad del VPH) se asoció con un peor pronóstico (Doll, 2007). Por tanto, una expresión elevada de MDM2 podría identificar un subtipo más agresivo de cáncer de cervicouterino, posiblemente reflejando una alteración subyacente de la vía p53.

Uralenol es un flavonoide prenilado aislado de plantas como *Broussonetia papyrifera* (un mulberry asiático) (Chen, 2002). Estudios *in vitro* en cáncer sugieren que uralenol tiene potencial antiproliferativo en células tumorales (Guo, 2013); por ejemplo, Nguyen et al. (2022) reportaron que uralenol (junto con otros flavonoides) suprime el crecimiento de células de cáncer de mama ER-positivo (MCF-7) a concentraciones micromolares. Sin embargo, no se han encontrado estudios publicados que prueben uralenol directamente en células de cáncer cervicouterino (líneas HeLa, SiHa o CaSki). Tampoco hay reportes de análisis por modelado molecular de uralenol contra dianas específicas de cáncer cervicouterino.

En cuanto a mecanismos de acción, uralenol es conocido por inhibir la actividad de la protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) *in vitro*, con IC<sub>50</sub> en rango micromolar (Chen, 2002). La inhibición de PTP1B puede modular rutas de señalización celular implicadas en crecimiento tumoral y metabolismo. Hasta ahora no existen ensayos *in vivo* ni estudios clínicos en humanos sobre Uralenol en cáncer.

Viridiol es un metabolito secundario fúngico (furanosteroide) producido, por ejemplo, por el hongo *Trichoderma virens*. Estudios *in vitro* han evaluado su efecto citotóxico en líneas tumorales. En particular, Dembitsky (2023) resume que viridiol exhibió actividad citotóxica moderada contra células HeLa (cáncer cervicouterino) con IC<sub>50</sub> ≈50 µg/mL (su epímero 9-epi-viridiol tuvo IC<sub>50</sub> ≈19 µg/mL en HeLa). Estos valores son relativamente elevados, indicando potencia baja o moderada. No se han reportado pruebas con viridiol en otras líneas cervicouterinas (SiHa, CaSki).

Un mecanismo de acción propuesto para viridiol es la inhibición de la autofagia. Viridiol se menciona entre compuestos que bloquean la formación del autofagosoma (Cocco et al., 2020). Ya que la autofagia suele proteger a las células tumorales frente a estrés terapéutico, su inhibición por Viridiol podría favorecer la muerte celular.

Asimismo, los análisis ADMET mediante las webtools, muestran que Uralenol presenta mayor actividad una vez es administrada, pues posee mejor absorción, distribución, metabolismo y eliminación, así como menor factor de bioconcentración que Viridiol. Ambas toxinas no presentan ninguna violación a la regla de los cinco de Lipinski. Además, no presentan riesgo de actividad mutagénica, carcinogénica y citotóxica.

Haciendo uso de MarvinSketch ambas toxinas fueron modificadas obteniendo cuatro

compuestos, mismos que después de análisis ADMET y realizados los acoplamiento moleculares no aumentaron la inhibición previamente obtenida o fueron superiores al inhibidor asociado a MDM2.

Las interacciones registradas por los compuestos son: Compuesto 1; Gln-68 presenta puente de H y con distancia menor a Uralenol. Val-89 genera un puente de H alcohol 7 que no existía previamente pero de igual manera se pierden dos interacciones  $\pi$ -alquilo con los anillo aromáticos 2 y 3, que sí estaban presentes en Uralenol. Leu-50 no presentó ningún cambio. Ile-95 perdió la interacción con el C 17 y únicamente interacciona con C 20.

Compuesto 2; tras la modificación se perdieron interacciones con siete AA y no se registró ninguna nueva, dejando en existencia a Leu-50 cambiando el tipo de interacción de puente de H a unión de carbono e hidrógeno. Caso contrario de Val-89 que continúa las interacciones con los tres anillos aromáticos con  $\pi$ -alquilo. Los cambios estructurales aleatorios y basados en el inhibidor asociado a MDM2 sobre Uralenol demostraron una menor afinidad a la obtenida por la forma base, de igual forma las interacciones con los AA se redujeron drásticamente.

Compuestos con base en Viridiol: Compuesto 3; Las modificaciones estructurales aumentaron las interacciones, el AA Val-89 continua interaccionando con las mismas moléculas que la toxina base. La interacción de tipo puente de H con His-92 se pierde aunque es reemplazada por Gly-54 (unión C-H) y Gln-68 (H-H). Compuesto 4; se registraron dos interacciones adicionales, Ile-57 que interacciona con pirrol 2 y Gln-68 que forma un puente de H con el alcohol 1, Val-89 conserva sus interacciones e His-92 cambia de puente de H a  $\pi$ -sigma lo cual la convierte en más débil.

Las modificaciones estructurales convirtieron al compuesto 4 en un posible mutagénico, dado que se busca tratar el cáncer aún si fuese un inhibidor potente de MDM2 su uso como fármaco sería contraproducente según la dosis. Los compuestos comparados con sus toxinas de origen demostraron menor afinidad negativa a MDM2, asimismo, sus valores ADMET no muestran cambios significativos respecto a las originales.

Se encontró que el Uralenol es un inhibidor igual de potente que el asociado a MDM2. Aunado a tener la mayor afinidad a cada una de los blancos terapéuticos evaluados -7.6 (MDM2), -9.5 (TGF-B1) y -6.6 (PD-L1) respecto al resto de toxinas evaluadas. Aunque los compuestos derivados de Uralenol redujeron esta afinidad tras una investigación más extensa y modificaciones precisas estas podrían potencialmente funcionar como un fármaco antidiaria capaz de inhibir MDM2 con mayor potencia que su inhibidor asociado.

Las modificaciones estructurales deben centrar sus cambios a la interacción de los AA presentes en el inhibidor asociado y agregando los encontrados por Uralenol durante los acoplamientos (Cln-68, GLy-54, Leu-50 y His-69). Asimismo, los análisis ADME revelaron que uralenol es un excelente candidato como posible nuevo fármaco pues en ningún parámetro revela algún motivo de riesgo a la salud.

## Conclusiones

Las toxinas seleccionadas poseen actividad inhibitoria sobre los blancos terapéuticos MDM2, TGF- $\beta$  1 y PD-L1. La toxina Uralenol destaca por tener mayor afinidad negativa respecto al resto de toxinas con base a los datos obtenidos por los acoplamientos moleculares, además de presentar el mismo grado de afinidad que el inhibidor asociado a MDM2 (-7.6) y ningún riesgo para su consumo según los análisis ADMET. Por lo tanto, es un inhibidor natural de MDM2 y con modificaciones estructurales precisas la capacidad de inhibición aumentaría para considerarse un fármaco antidiana.

Las toxinas evaluadas en los acoplamientos moleculares rescatadas mediante la consulta de bases de datos fueron evaluadas con su perfil ADMET obtenido de SwissADME, ADMETlab2.0 y ProTox-3, destacando el nivel toxicológico (carcinogenicidad, mutagenicidad y citotoxicidad). Asimismo, se tomó en cuenta la regla de Lipinski para el posible descarte de las mismas.

Se identificaron tres blancos terapéuticos (proteínas) cuya inhibición aumenta la probabilidad de éxito en tratamientos quimioterápicos, mediante acoplamientos se evaluaron las toxinas, tomando como referencia a los inhibidores asociados a cada uno. Ninguna de las toxinas demostró mayor afinidad respecto a los inhibidores aunque las interacciones intermoleculares varían entre inhibidor y toxina.

El blanco terapéutico MDM2 y su inhibidor asociado, poseen una afinidad energética de -7.6, las toxinas Uralenol (-7.6) y Viridiol (-7.2). Ambas toxinas se modificaron estructuralmente obteniendo dos compuestos de cada una, del total de cuatro compuestos no se obtuvieron los resultados esperados pues la afinidad se redujo y

se perdieron interacciones intermoleculares propias de las originales. Además, el compuesto 4 obtenido a partir de Viridiol se volvió un posible agente mutagénico.

## Referencias bibliográficas

- Alaseem, AM (2023). Avances en la inhibición de MDM2: Investigaciones clínicas y preclínicas de regímenes terapéuticos combinados . Saudi Pharmaceutical Journal, 31(10), 101790. doi:10.1016/j.jsps.2023.101790
- Agarwal, S., & Mehrotra, R. (2016). An overview of molecular docking. *JSM chem*, 4(2), 1024-1028.  
<https://www.jscimedcentral.com/journal-article-info//An-overview-of-Molecular-Docking-777>
- American Cancer Society. (2022). ¿Qué es el cáncer?. Tratamiento y supervivencia. <https://www.cancer.org/es/tratamiento/como-comprender-su-diagnostico/que-es-el-cancer.html#:~:text=Los%20c%C3%A1nceres%20de%20tumor%20s%C3%B3lido,pr%C3%B3stata%20pulm%C3%B3n%20y%20el%20colorrectal>.
- Anighoro, A., Pinzi, L., Marverti, G., Bajorath, J., Rastelli, G. (2017) *Los inhibidores de la proteína de choque térmico 90 y de la serina/treonina quinasa B-Raf presentan un espacio químico superpuesto*. [Tesis de Doctorado, Universidad Complutense de Madrid]. [DOCTA.UCM.ES](https://docta.ucm.es/entities/publication/ffec703d-ba48-4f49-80da-fb621cdebaa)  
<https://docta.ucm.es/entities/publication/ffec703d-ba48-4f49-80da-fb621cdebaa>
- Banerjee P., Kemmler E., Dunkel M., Preissner R. (2024) ProTox 3.0: un servidor web para la predicción de la toxicidad de sustancias químicas. *Nucleic Acids Research*, W513–W520, <https://doi.org/10.1093/nar/gkae303>
- Ballón, W., & Grados, R. (2019). Acoplamiento molecular: criterios prácticos para la selección de ligandos biológicamente activos e identificación de nuevos

blancos terapéuticos. *Revista Con-Ciencia*, 7(2), 55-72.

<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1178630>

Barneh, F., Jafari, M., Mirzaie, M. (2016) Actualizaciones en la red fármaco-diana; facilitando la polifarmacología y la integración de datos mediante el crecimiento de la base de datos DrugBank. *Brief. Bioinform*, 17 , 1070–1080. <https://doi.org/10.1093/bib/bbv094>

BIOVIA, Dassault Systèmes, (2021). BIOVIA Discovery Studio Visualizer, versión 2021, San Diego.

Cazorla, L. (2020). Papel del resveratrol en la prevención y tratamiento del cáncer. [Tesis de Maestria] OUC.EDU. <https://openaccess.uoc.edu/handle/10609/114966>

Chama, Y. (2021). Diseño in silico y síntesis de derivados peptídicos de diosgenina para el tratamiento del osteosarcoma a través de la inhibición de MDM2, APCCdc20 y Cdc20D-box R. [Tesis de Licenciatura] REPOSITORIOINSTITUCIONAL.BUAP.MX <https://repositorioinstitucional.buap.mx/items/b42be564-8b3e-49f5-ab6a-7682e5cf00d8>

Chemaxon. (2024). Marvin 24.15.0 [Software]. Chemaxon.

Chen, R. M., Hu, L., An, T., Li, J., & Shen, Q. (2002). Natural PTP1B inhibitors from *Broussonetia papyrifera*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 12(20), 3959–3962. [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(02\)00757-6](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(02)00757-6)

- Cocco, S., Leone, A., Piezzo, M., Caputo, R., Di Lauro, V., Di Rella, F., ... De Laurentiis, M. (2020). Targeting autophagy in breast cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(21), 7836. DOI: 10.3390/ijms21217836
- Cohen, P., Jhingran, A., Oaknin, A., & Denny, L. (2019). Cervical cancer. *The Lancet*, 393(10167), 169-182. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32470-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32470-X)
- Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*, 7, 42717. doi:10.1038/srep42717.
- Dembitsky, V.M. (2023). Fascinating Furanosteroids and Their Pharmacological Profile. *Molecules*, 28(15), 5669. <https://doi.org/10.3390/molecules28155669>
- De Jonge, ETM, Viljoen, E., Lindeque, BG, et al. (1999). Importancia pronóstica de p53, MDM2, c-erbB-2, catepsina D y trombocitosis en el cáncer de cuello uterino en estadio IB tratado mediante histerectomía radical primaria . *Revista Internacional de Cáncer Ginecológico*, 9(3), 198-205. doi:10.1046/j.1525-1438.1999.99019.x
- Dey, T., & Agrawal, S. (2025). Immunotherapy in cervical cancer: an innovative approach for better treatment outcomes. *Exploratory Targeted Anti-Cancer Therapies*, 6, 1002296. <https://doi.org/10.37349/etat.2025.1002296>
- Di Fiore, R., Suleiman, S., Drago-Ferrante, R., Subbannayya, Y., Pentimalli, F., Giordano, A., & Calleja-Agius, J. (2022). Cancer stem cells and their possible implications in cervical cancer: a short review. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(9), 5167. <https://doi.org/10.3390/ijms23095167>

- Doll, CM, Craighead, PS, Shah, S., et al. (2008). La expresión de MDM2, p16 y el estado del VPH se asocian con la supervivencia tras la radioterapia en pacientes con carcinoma de cuello uterino . *Revista Internacional de Oncología Radioterápica, Biología y Física*, 71(2), 392–399. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.11.002
- Dong, J. Wang, N, N. Zhi-Jiang, Y. Zhang, L. Cheng, Y. Ouyang, D. Ai-Ping, L. Dong-Sheng, C. (2018). ADMETlab: a platform for systematic ADMET evaluation based on a comprehensively collected ADMET database. *Journal of Cheminformatics*, 10:29 <https://admet.scbdd.com/home/index/>
- Elokely, K., Doerksen, R. (2013) Desafío de acoplamiento: Muestreo de proteínas y rendimiento del acoplamiento molecular. *J. Chem.*, 53 , 1934-1945. <https://doi.org/10.1021/ci400040d>
- Flores, C., & Sobrevia, L. (2000). Tumorigénesis y proteína mdm2. *Revista médica de Chile*, 128(5), 539-546. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872000000500014>
- Freedman, D., Wu, L. y Levine, A. (1999). Funciones de la oncoproteína MDM2. *Ciencias de la vida celular y molecular CMLS* , 55 , 96-107. <https://doi.org/10.1007/s000180050273>
- Greer, B., Koh, W., Abu-Rustum, N., Apte, S., Campos, S., Chan, ... & Valea, F. (2010). Cervical cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 8(12), 1388-1416. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2010.0104>
- Gohsh, C., Luong, G., Sun, Y. (2021). Una instantánea de la vía PD-1/PD-L1. *Journal of Cancer* , 12(9), 2735-2746. <https://doi.org/10.7150/jca.57334>

- Guo, F., Feng, L., Huang, C., Ding, H., Zhang, X., Wang, Z. y Li, Y. (2013). Los derivados de prenilflavona de *Broussonetia papyrifera* inhiben el crecimiento de células de cáncer de mama in vitro e in vivo. *Cartas de fitoquímica* , 6 (3), 331-336. <https://doi.org/10.1016/j.phytol.2013.03.017>
- Hernández, I., y Barrio, M. (2012). Quimioterapia. Nuevas terapias Diana. Actualización en el carcinoma broncogénico, 159. [https://www.neumomadrid.org/wp-content/uploads/monog\\_neumomadrid\\_xix.pdf#page=160](https://www.neumomadrid.org/wp-content/uploads/monog_neumomadrid_xix.pdf#page=160)
- International Agency for Research on Cancer (IARC). (2022). GLOBOCAN 2022: Cervix uteri cancer fact sheet. Global Cancer Observatory. <https://gco.iarc.fr/>
- Kalsoom, F., Nasreen, Z., Anjum, R., & Javed, A. (2024). Pharmacological potential of *Caladium lindenii* phytochemicals against cervical cancer using bioinformatics approach. *Scientific Reports*, 14, 728. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-59728-x>
- Khan, M. T., Zaki, M. E. A., Al Qahtani, W. H., Alarifi, S., & Islam, M. A. (2025). Computational design and in silico docking studies of lupenone derivatives targeting HPV-16 E6 protein in cervical cancer. *Journal of Molecular Modeling*, 31(1), 2296. <https://doi.org/10.1007/s00894-025-05296-6>
- Kim, S., Chen, J., Cheng, T., Gindulyte, A., He, J., He, S., Li, Q., Shoemaker, B., Thiessen, P., Yu, B., Zaslavsky, L., Zhang, J. y Bolton, E. (2025). Actualización de PubChem 2024. *Nucleic Acids Res.* , 53 (D1), D1516–D1525. <https://doi.org/10.1093/nar/gkae1059>

- Koh, WJ, Greer, BE, Abu-Rustum, NR, Apte, SM, Campos, SM, Cho, KR, ... y Scavone, JL (2015). Cáncer de cuello uterino, versión 2.2015. *Revista de la Red Nacional Integral del Cáncer*, 13 (4), 395-404. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2015.0055>
- Kythreotou, A., Siddique, A., Mauri, F., Bower, M. y Pinato, D. (2018). PD-L1. *Revista de patología clínica*, 71 (3), 189-194. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2017-204853>
- Landázuri, P. (2020). Phytotherapy for colorectal cancer: about some phytochemicals and their mechanisms of action. *Medical Plant Communications*, 3(4), 79-84. <https://doi.org/10.37360/mpc.20.3.3.15>
- Liang, M., Sheng, L., Ke, Y., & Wu, Z. (2024). The research progress on radiation resistance of cervical cancer. *Frontiers in Oncology*, 14, Article 1380448. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1380448>
- Li, Albert P. (2001). Screening for Human ADME/Tox Drug Properties in Drug Discovery. *Drug Discovery Today*, 6(7), 357–366., [https://doi.org/10.1016/S1359-6446\(01\)01712-3](https://doi.org/10.1016/S1359-6446(01)01712-3)
- Li, Y., You, M. (2024). Sanguinarine suppresses cervical cancer cell growth through inhibiting CDK2 and AURKA. *Frontiers in Pharmacology*, 15, 1398358. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1398358>
- Lipinski, C., Lombardo, F., Dominy, B. & Feeney, P. (1997). Enfoques experimentales y computacionales para estimar la solubilidad y la permeabilidad en entornos de descubrimiento y desarrollo de fármacos. *Advanced drug delivery reviews*, 23 (1-3), 3-25. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(96\)00423-1](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(96)00423-1)

- Laskowski, R. A., Jablonska, J., Pravda, L., Varekova, R.S., & Thornton, J., (2018). PDBsum; Structural summaries of PDB entries. *Protein Science*, 27(1), 129-134. <https://doi.org/10.1002/pro.3289>
- Madrid, J. (2017). Principios básicos de la quimioterapia. *ARS MEDICA Revista de Ciencias Médicas*, 16(4), 71-77. <https://www.arsmedica.cl/index.php/MED/article/view/712>
- March-Vila, E., Pinzi, L., Sturm, N., Tinivella, A., Engkvist, O., Chen, H., Rastelli, G. (2017) Sobre la integración de métodos de diseño de fármacos in silico para la reutilización de fármacos. *Front. Pharmacol.* 8, 298. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00298>
- Martí, A. C., Baselga, M. J. A., Martínez, M. V. U., Ruíz, M. D. M. N., & Parra, A. M. L. (2007) Toxicología clínica, alimentaria y ambiental de MA Capó y cols. Editorial Complutense. [https://books.google.com.mx/books?hl=es&lr=&id=dbgX6q6pQjUC&oi=fnd&pg=PA7&dq=+Toxinolog%C3%ADa+cl%C3%ADnica,+alimentaria+y+ambiental.&ots=uyMiltxvGz&sig=2DJP0t\\_Hr-rhx\\_ug1Xn6awoAI5Y&redir\\_esc=y#v=onepage&q=Toxinolog%C3%ADa%20cl%C3%ADnica%2C%20alimentaria%20y%20ambiental.&f=false](https://books.google.com.mx/books?hl=es&lr=&id=dbgX6q6pQjUC&oi=fnd&pg=PA7&dq=+Toxinolog%C3%ADa+cl%C3%ADnica,+alimentaria+y+ambiental.&ots=uyMiltxvGz&sig=2DJP0t_Hr-rhx_ug1Xn6awoAI5Y&redir_esc=y#v=onepage&q=Toxinolog%C3%ADa%20cl%C3%ADnica%2C%20alimentaria%20y%20ambiental.&f=false)
- Mayo Clinic. (2022). Cáncer. Mayo Foundation for Medical Education and Research. <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/cancer/symptoms-causes/syc-20370588>
- Medlineplus. (2022a). Cáncer. Medical encyclopedia. National Library of Medicine. <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/001289.htm>

- Moriguchi, I., Hirono, S., Liu, Q., Nakagome, Y. Matsushita. Y. (1992) Simple method of calculating octanol water partition coefficient. *Chem. Pharm. Bull.* 40, 127-130. <https://doi.org/10.1248/cpb.40.127>
- Muñoz, M., & Saavedra, A. (2020). Efectos anticancerígenos de los flavonoides quercetina y luteolina, con enfoque en el cáncer de ovario. Universidad de Talca. Escuela de Tecnología Médica. [Tesis de Doctorado]. DSPACE.UTALCA <http://dspace.otalca.cl/handle/1950/12430>
- National Cancer Institute. (2023). Cervical Cancer—Patient Version (PDQ®). U.S. National Institutes of Health. <https://www.cancer.gov/types/cervical/survival>
- Nguyen, L. T. H. (2022). Biological Activities of Paper Mulberry (*Broussonetia papyrifera*): More than a Skin-Lightening Agent. *Cosmetics*, 9(6), 112. <https://doi.org/10.3390/cosmetics9060112>
- Pantsar, T.; Poso, A. (2018). Afinidad de unión mediante acoplamiento: realidad y ficción. *Molecules*, 23 , 1899. <https://doi.org/10.3390/molecules23081899>
- Pettersen, F., Goddard, D., Huang, C., Couch, S., Greenblatt, M., Meng, C., & Ferrin, T. (2004). UCSF Chimera: a visualization system for exploratory research and analysis. *Journal of computational chemistry*, 25(13), 1605-1612. <https://doi.org/10.1002/jcc.20084>
- Pinzi, L. y Rastelli, G. (2019). Acoplamiento molecular: cambios de paradigma en el descubrimiento de fármacos. *Revista internacional de ciencias moleculares* , 20 (18), 4331. <https://doi.org/10.3390/ijms20184331>

- Prieto-Martínez, D., Arciniega, M., & Medina-Franco, L. (2018). Molecular docking: current advances and challenges. *TIP. Revista especializada en ciencias químico-biológicas*, 21. <https://doi.org/10.22201/fesz.23958723e.2018.0.143>
- Río, M., & Jiménez, L. (2012). Actualización en el carcinoma broncogénico. *Monografías Neumomadrid*, 12(130), 3. [https://www.neumomadrid.org/wp-content/uploads/monog\\_neumomadrid\\_xix.pdf](https://www.neumomadrid.org/wp-content/uploads/monog_neumomadrid_xix.pdf)
- Robertus, J. (1988). Estructura de la toxina. *Inmunotoxinas*, 11-24. [https://doi.org/10.1007/978-1-4613-1083-9\\_2](https://doi.org/10.1007/978-1-4613-1083-9_2)
- Rodwell, W., Bender, V., Botham, M., Kennelly, K., Weil, P. (2015) Harper's Illustrated Biochemistry. *McGraw-Hill*, 30, 97-108. <http://www.ir.juit.ac.in:8080/jspui/bitstream/123456789/6096/1/Harper%E2%80%99s%20Illustrated%20Biochemistry.pdf>
- Rotman, J., Otter, LAD, Bleeker, MC, Samuels, SS, Heeren, AM, Roemer, MG, ... y Jordanova, ES (2020). Expresión de PD-L1 y PD-L2 en cáncer de cuello uterino: regulación y potencial biomarcador. *Frontiers in Immunology*, 11, 596825. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.596825>
- Śledź, P., & Cafilisch, A. (2018). Protein structure-based drug design: from docking to molecular dynamics. *Current opinion in structural biology*, 48, 93-102. <https://doi.org/10.1016/j.sbi.2017.10.010>
- Stiasny, S., Illig, R., Holl, K., et al. (2017). La participación de E6, p53, p16, MDM2 y Gal-3 en el pronóstico clínico de pacientes con cáncer de cuello uterino. *Oncology Letters*, 14(6), 6941–6949. doi:10.3892/ol.2017.6752

- Sunshine, J. & Taube, J. (2015). Inhibidores de Pd-1/Pd-I1. *Opinión actual en farmacología*, 23 , 32-38. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2015.05.011>
- Trott, O., Olson, A. (2010). AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of computational chemistry*, 31(2), 455-461. <https://doi.org/10.1002/jcc.21334>
- Vázquez, C., & Vaillant, W. (2010). Comportamiento de los tumores malignos en el Policlínico Aserradero del municipio Guamá. *Panorama Cuba y Salud*, 5(4), 15-18. <https://revpanorama.sld.cu/index.php/panorama/article/view/247>
- Velasco Velázquez, Marco A, & de la Fuente Granada, Marisol. (2009). Papel de las células madre oncogénicas en la resistencia terapéutica de tumores de mama. *Revista Venezolana de Oncología*, 21(3), 174-182. [http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0798-05822009000300010&lng=es&tlng=es](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-05822009000300010&lng=es&tlng=es).
- Wan, H. (2013) What ADME Tests Should Be Conducted for Preclinical Studies? *Admet & Dmpk*, 1(3). <https://doi.org/10.5599/admet.1.3.9>
- Wang, X., Chen, Y., Liu, H., et al. (2019). Un nuevo mecanismo anticancerígeno de Nutlin-3 mediante la regulación negativa del canal Eag1 y la vía PI3K/AKT . *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 517(3), 445–451. doi:10.1016/j.bbrc.2019.07.106
- Waggoner, E. (2003). Cervical cancer. *The lancet*, 361(9376), 2217-2225. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13778-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13778-6)

Yi, M., Jiao, D., Xu, H., Liu, Q., Zhao, W., Han, X. & Wu, K. (2018). Biomarcadores para predecir la eficacia de los inhibidores de PD-1/PD-L1. *Cáncer molecular* , 17 (1), 1-14. <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0864-3>

Yu, H., Boyle, A., Zhou, C., Rimm, L. & Hirsch, R. (2016). Expresión de PD-L1 en cáncer de pulmón. *Revista de Oncología Torácica* , 11 (7), 964-975. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.04.014>