



PAPEL BIOLÓGICO DE CA11 EN EL CÁNCER, Y SU INHIBICIÓN A TRAVÉS DE UN LEAD DISEÑADO COMPUTACIONALMENTE

El cáncer persiste como una enfermedad prominente que impacta de manera significativa la salud y la calidad de vida a nivel global. Las tasas de incidencia y mortalidad asociadas al cáncer presentan un panorama preocupante tanto a nivel mundial, como europeo o nacional.



ELISA POYATOS-RACIONERO,
CancerAppy.

De acuerdo con la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC), se estima que durante el año 2020 se registraron aproximadamente 19,3 millones de nuevos casos de cáncer a nivel mundial, con una estimación de alrededor de 10 millones de muertes relacionadas con esta enfermedad. En Europa, el cáncer representa la segunda causa principal de mortalidad, con más de 3,9 millones de nuevos casos y 1,9 millones de muertes estimadas durante ese mismo año. Por su parte, en España se estima que se presentaron alrededor de 277,000 nuevos casos de cáncer, con una cifra de más de 113,000 muertes relacionadas con esta enfermedad en ese mismo periodo.

Según avanzamos en nuestra comprensión de los mecanismos moleculares subyacentes al desarrollo y la progresión del cáncer, se pone de manifiesto que ciertas proteínas desempeñan un papel crucial en este proceso. Este trabajo está centrado en el estudio de una de ellas, que se denominará CA11 para salvaguardar la confidencialidad de la misma, y de la búsqueda de compuestos que actúen como inhibidores de dicha diana terapéutica.

CA11 desempeña un papel crucial en la reparación del ADN y en la regulación de procesos celulares esenciales. Su función principal se centra en la reparación del ADN y en la respuesta ante daños genéticos. El ADN, necesario para el funcionamiento correcto de las células, está continuamente expuesto a daños tanto endógenos como exógenos. Para contrarrestar estos daños, las células han

desarrollado mecanismos altamente regulados para reparar el ADN, y CA11 forma parte de uno de estos mecanismos. Además de su papel en la reparación del ADN, CA11 también está involucrada en la regulación de la apoptosis o muerte celular programada, al contribuir a la eliminación de células dañadas o mutadas.

La disfunción de CA11 incide en el desarrollo y la progresión de varios tipos de cáncer. Por un lado, se ha demostrado que la sobreexpresión de CA11 puede estar asociada con una mayor resistencia a la terapia contra el cáncer, ya que promueve una reparación eficiente del ADN y evita la acumulación de daños genéticos que podrían inducir la muerte celular. Por otro lado, mutaciones en los genes que codifican CA11 o sus proteínas asociadas pueden conducir a una disminución de la capacidad de reparación del ADN y, por lo tanto, a un mayor riesgo de cáncer.

Para tratar de frenar la progresión del tumor, es crucial encontrar y desarrollar fármacos eficaces contra dianas terapéuticas clave. En este contexto, el diseño computacional de fármacos, conocido como Computer Aided Drug Design (CADD), juega un papel esencial al permitir el análisis y la predicción de la interacción entre los fármacos candidatos y sus dianas terapéuticas, como es CA11. El CADD ha demostrado ser una herramienta valiosa en la identificación y optimización de moléculas con potencial terapéutico, acelerando el proceso de desarrollo de fármacos y aumentando las posibilidades de éxito en el tratamiento del cáncer.

Utilizando métodos computacionales avanzados, el CADD facilita la simulación de la interacción entre los fármacos y CA11, proporcionando información valiosa sobre su eficacia y selectividad. Además, el CADD permite el diseño y la optimización de moléculas con propiedades terapéuticas mejoradas, gracias al análisis de la estructura y actividad de los compuestos.

Metodología

Para identificar potenciales compuestos con actividad anticancerígena, se llevó a cabo un cribado masivo de 3 millones de estructuras químicas diversas, entre las que se incluyeron las estructuras de dos inhibidores conocidos de CA11 como control. Para ello, se utilizó un modelo de la proteína CA11, obtenido a partir de la estructura cristalográfica disponible en la base de datos del Protein Data Bank (PDB). Se realizó una búsqueda virtual de alto rendimiento (HTVS, por sus siglas en inglés), utilizando un modelo de docking con parámetros fisicoquímicos de baja resolución. El docking molecular es una herramienta computacional que permite predecir la forma y la energía de interacción entre una molécula pequeña o ligando, y una macromolécula o proteína diana (ver Figura 1). Mediante este enfoque, se evaluó la capacidad de cada ligando para unirse a la proteína diana y se determinaron las posiciones más probables de unión. Este método permitió explorar una amplia variedad de compuestos químicos con el objetivo de identificar aquellos que podrían tener afinidad y actividad contra la proteína diana CA11.

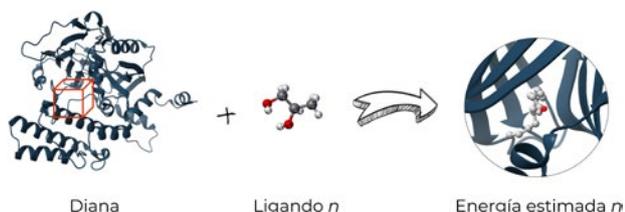


Figura 1. Esquema representativo del funcionamiento de docking, en el que se calcula la energía estimada de interacción entre la diana y el ligando.

Posteriormente, se llevó a cabo un filtrado del 99% de estructuras, seleccionando solamente el mejor 1% las moléculas iniciales. Estas fueron sometidas a modelado molecular utilizando un algoritmo híbrido de alta precisión. Para ello, se combinaron los resultados de docking molecular con un modelo fisicoquímico con los de un algoritmo de inteligencia artificial (IA) de red neuronal (CNN, de Convolutional Neural Network) que predice tanto la disposición espacial del compuesto dentro de la proteína como la afinidad de la interacción. De entre los mejores compuestos, se seleccionaron 3 atendiendo a diversos criterios (buen equilibrio entre la interacción con el target y



sus propiedades ADMET) para probar in vitro y confirmar la capacidad inhibitoria del compuesto sobre CA11.

Para evaluar la actividad in vitro de los distintos compuestos seleccionados, se emplearon varias líneas celulares de cáncer de ovario (A2780, IGROV1) y mama (BT549, MDA-MB-231). Las células se cultivaron en medios adecuados y se trataron con los diferentes compuestos, incluyendo también controles negativos (células sin tratamiento) y controles positivos (células tratadas con un fármaco estándar de referencia) en cada experimento para comparar los resultados obtenidos. Se utilizaron ensayos de viabilidad celular para evaluar el efecto de los compuestos sobre las células cancerosas, y su actividad se evaluó mediante el porcentaje de inhibición del crecimiento celular en comparación con los controles.

Resultados y discusión

En este estudio, evaluamos la eficacia de los tres compuestos químicos seleccionados, denominados CA11_1, CA11_2 y CA11_3, frente a líneas celulares de cáncer de ovario (A2780, IGROV1) y mama (BT549, MDA-MB-231). Se realizaron ensayos de viabilidad celular en las líneas celulares de cáncer de ovario y mama tratadas con los compuestos a una concentración de 0.5 μ M, así como con fármacos de referencia utilizados en el tratamiento del cáncer.

Nuestros resultados revelaron que los tres compuestos seleccionados mostraron una actividad significativa frente a las células cancerosas probadas, siendo especialmente destacable la actividad del compuesto CA11_2 (ver Figura 2). A una concentración de 0.5 μ M, los compuestos CA11_1, CA11_2 y CA11_3 inhibieron la viabilidad celular en las líneas de cáncer de ovario y mama de manera igual o incluso más efectiva que los fármacos de referencia utilizados como control.

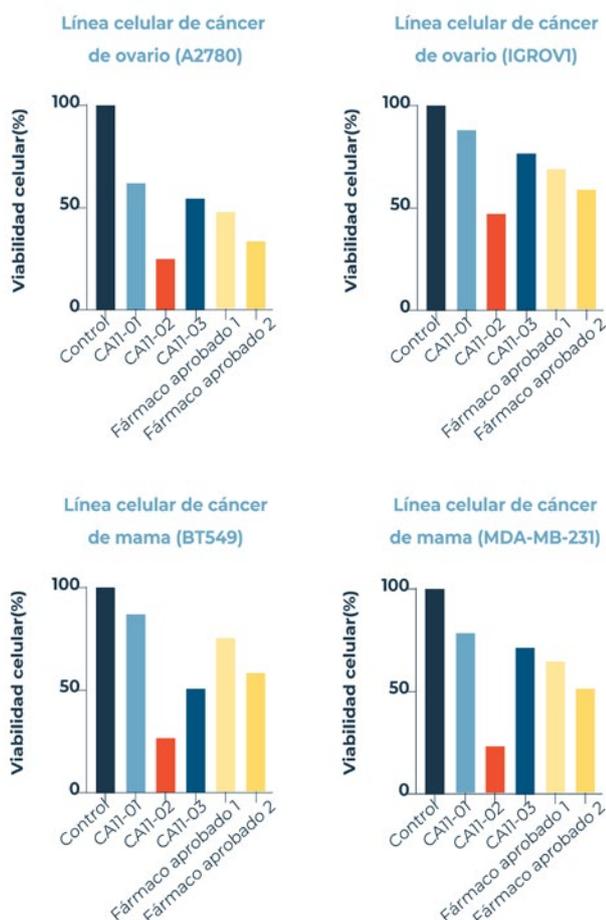


Figura 2. Resultados de viabilidad celular en las líneas celulares indicadas, de los tres compuestos seleccionados en comparación del control negativo (células sin tratar) y células tratadas con los dos inhibidores aprobados (control positivo).

Estos hallazgos respaldan la idea de que la modulación de la actividad de la enzima CA11 puede ser una estrategia prometedora en el tratamiento del cáncer. El compuesto CA11_2, en particular, mostró una actividad destacada, lo que indica su potencial como agente terapéutico en el contexto de la reparación del ADN y la respuesta al daño genético.

Conclusiones y trabajo futuro

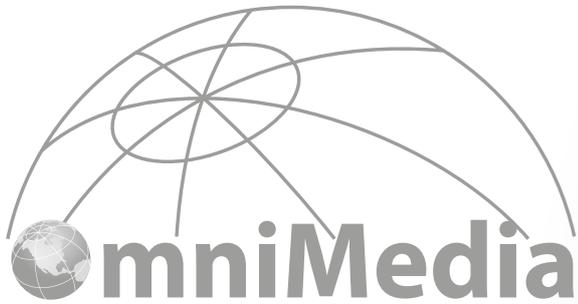
Actualmente nos encontramos en proceso de optimización del diseño estructural de la molécula, con el objetivo de mejorar su eficacia y selectividad. Estamos explorando modificaciones químicas y estrategias de diseño computacional para potenciar las propiedades farmacológicas del compuesto CA11_2 y lograr una mayor actividad inhibidora en la diana CA11.

Además, estamos considerando el estudio del compuesto CA11_2 como parte de un sistema PROTAC (Proteolysis-Targeting Chimera). La utilización de un PROTAC basado en CA11_2 permitiría una acción más específica y eficiente en la modulación de la proteína CA11, lo que podría ampliar las posibilidades terapéuticas en el tratamiento del cáncer.

En conclusión, nuestros resultados demuestran la efectividad de los compuestos CA11_1, CA11_2 y CA11_3 frente a líneas celulares de cáncer de ovario y mama, destacando especialmente la actividad del compuesto CA11_2. El diseño estructural de la molécula está en proceso de optimización para mejorar su eficacia, y también se está considerando su estudio como parte de un sistema PROTAC. Estos resultados precisan la continuación de la investigación para desarrollar agentes terapéuticos contra la diana estudiada.

Referencias:

- Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today>
- Lord CJ, Ashworth A. PARP inhibitors: Synthetic lethality in the clinic. *Science*. 2017;355(6330):1152-1158.
- Farmer H, McCabe N, Lord CJ, et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature*. 2005;434(7035):917-921.
- Johnson, A.B., et al. (2022). Advances in computer-aided drug design for cancer therapy. *Nature Reviews Drug Discovery*, 21(3), 165-182.
- Gao, X., et al. (2018). Computer-aided drug design for the discovery of novel anticancer agents. *ACS Combinatorial Science*, 20(9), 574-589.
- Li, J., et al. (2020). Recent advances in computer-aided drug design: A case study on anticancer agents. *Molecules*, 25(13), 3052.



*media partner
líder del sector*



Revista Profesional para Proveedores de la Industria Farmacéutica y Tecnología de Laboratorio



Revista de biotecnología aplicada a la salud



grupo-omnimedia.com

📍 Pollensa, 2 - Ed. Artemisa, Of. 12 • 28290 Las Rozas (Madrid) ☎ +34 916 308 591

✉ info@grupo-omnimedia.com 🖱 grupo-omnimedia.com