

Identificación de fragmentos moleculares que promueven la difusión facilitada de compuestos anticancerígenos

A. Santamaría-González¹, T. Torres-Vázquez², R.S Razo-Hernández³

1. Preparatoria 1 "Lic. Bernabé L. de Elías", (UAEM). 2. Centro de nanociencias y nanotecnología (CNyN), UNAM. 3. Centro de Investigación en Dinámica Celular

Introducción

El cáncer es la principal causa de muerte en el mundo, por ende, es de las enfermedades más estudiadas¹. En una persona sana las células del cuerpo crecen, se dividen y mueren, en cambio cuando las personas tienen cáncer este proceso falla debido a una alteración genética en los protooncogenes, los genes supresores de tumores y los genes que reparan el ADN; estos 3

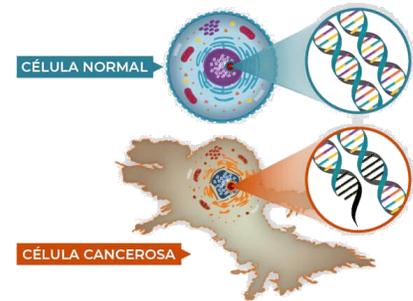


Fig 1. Formación de células cancerígenas¹⁴.

tipos de genes son fundamentales para el correcto funcionamiento de la célula, los dos primeros están presentes en el control de división y crecimiento celular, por otro lado, los genes que reparan el ADN son los que identifican cuando una célula posee material nuclear dañado para que sea reparada. Cuando estos genes son afectados se forman las células cancerígenas y las mutaciones pueden afectar las señales de crecimiento celular, apoptosis, angiogénesis y la capacidad para invadir tejidos².

Existen alrededor de 100 tipos de cáncer por lo que es complicado encontrar tratamientos específicos para cada uno, por ello se opta por el desarrollo de terapias que tengan un impacto en la mayoría de ellos como la quimioterapia y radioterapia principalmente⁴.

El linfoma no Hodgkin se posiciona en el 8° lugar de incidencia y el 12° en mortalidad en México, estadísticas alarmantes ya que afecta a una significativa parte de la población mexicana⁶.

Las células afectadas en este tipo de cáncer son los linfocitos pertenecientes al sistema linfático, el cual se encarga de la respuesta inmunitaria y movimiento de fluidos corporales, el linfoma

puede dañar cualquier parte que presente tejido linfático como el bazo, médula ósea, amígdalas o ganglios linfáticos principalmente 8.

Este tipo de cáncer ocurre cuando los linfocitos desarrollan mutaciones en su ADN que les permiten crecer descontroladamente y evitar la muerte celular programada formando tumores en diversas partes del

cuerpo. Los subtipos más comunes incluyen el linfoma difuso de células B grandes y el linfoma folicular, aunque existen muchas variantes.

Los tumores óseos primarios son neoplasias poco frecuentes, ya que representan menos del 0.2 % del total de casos de cáncer. Dentro de este grupo, el osteosarcoma es el subtipo más común y se presenta con mayor frecuencia en adolescentes y adultos jóvenes. Aunque el tratamiento suele combinar quimioterapia, cirugía y en algunos casos radioterapia, los resultados continúan siendo limitados, especialmente en pacientes con enfermedad avanzada. Los fármacos más empleados en la quimioterapia contra el osteosarcoma incluyen metotrexato en dosis altas, doxorrubicina, cisplatino e ifosfamida.



Fig 2. Tumores en el sistema linfático por producción excesiva de linfocitos⁸.

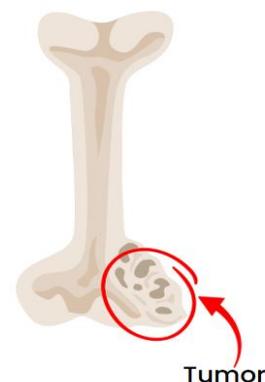


Fig 3. Desarrollo de células tumorales de hueso.

Metodología

Se realizó una revisión sistemática de revistas y editoriales como PubMed, Elsevier y Nature para recabar compuestos con actividad anticancerígena relacionados al linfoma no Hodgkin y osteosarcoma. Posteriormente, se construyó una base de datos en Excel donde se registró el

compuesto, línea celular, IC₅₀ y el código SMILES el cual fue obtenido de las estructuras realizadas en *ChemDraw*¹⁵.

Con ayuda de *SwissADME*¹⁸ y *alvaDesc*¹⁶, se calcularon descriptores moleculares a partir del código SMILES, estos incluyen el peso molecular (MW), polaridad superficial total (TPSA), volumen molar (MR) y otros parámetros fisicoquímicos. Con esta información se generó un modelo de clasificación con el software *DataWarrior*¹⁷ para analizar la influencia de dichas propiedades con la capacidad de los compuestos para atravesar la membrana celular. Finalmente, se identificaron los fragmentos moleculares presentes en los compuestos con mejor difusión facilitada y se corroboró su actividad clínica mediante la base de datos *ChEMBL*, confirmando si dichos fragmentos habían sido probados previamente.

Resultados

Al analizar las estructuras moleculares recabadas en *DataWarrior*¹⁷ se mostró una aglomeración de compuestos; es decir, estas moléculas poseen características similares como un TPSA bajo (hidrofóbica) y son de tamaño molecular pequeño (MW), elementos fundamentales para que los compuestos atravesen la membrana celular por difusión pasiva ya que está formada por una

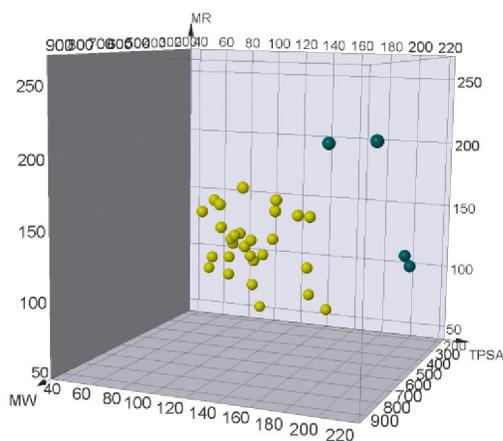


Fig 4. Modelo de clasificación mediante descriptores moleculares (TPSA, MW y MR).

bicapa de lipídica, donde las cabezas hidrofílicas se localizan en la parte interna y las hidrofóbicas en la parte interna de la membrana, lo que permite que compuestos no polares y pequeños la atraviesen sin ayuda de un transportador.

Para el linfoma no Hodgkin, 4 compuestos se alejaron del conjunto con características similares, ya que son

altamente polares; sin embargo, logran atravesar la membrana celular debido a fragmentos moleculares en su estructura que favorecen la difusión facilitada. Estos fragmentos actúan como transportadores moleculares o mimetizan estructuras reconocidas por proteínas de membrana, permitiendo así su ingreso eficiente a la célula a pesar de sus propiedades fisicoquímicas desfavorables para la difusión pasiva.

Docetaxel y Paclitaxel resultaron ser moléculas considerablemente grandes y muy polares que lograron atravesar la membrana celular mediante difusión facilitada. Ambos compuestos presentan ácido 2-amino-3-hidroxi-3-fenil-propanoico en su estructura; esta característica relaciona que en presencia de aminoácidos o sus derivados en la composición del compuesto anticancerígeno puede favorecer su entrada mediante transporte facilitado ya que las células tumorales sobre expresan transportadores de aminoácidos. El fragmento encontrado es similar con aminoácidos aromáticos como la tirosina y triptófano, lo que podría permitir su reconocimiento por transportadores como LAT1(SLC7A5) que facilita la difusión a aminoácidos neutros y grandes¹².

LAT1 está demasiado expresada en distintos tipos de cáncer como el linfoma no Hodgkin y se ha identificado como una vía eficiente para captación de aminoácidos, además, existen otros transportadores como ASCT2(SLC1A5), SNAT1(SLC38A1) Y SNAT2(SLC38A2) que también están presentes en el transporte de aminoácidos y pueden facilitar la entrada a compuestos que los imitan.

Metotrexato y Proctin Dx son el segundo conjunto de compuestos con similitud molecular y características similares, ya que son polares, pero de menor tamaño que el conjunto anterior. Ambos poseen ácido glutámico en su estructura el cual puede favorecer su entrada a la célula por transporte facilitado, ya que está vinculado a rutas metabólicas como la glutaminólisis, activando

vías como mTORC1 a través de transportadores como ASCT2 y SNATs, por lo que incorporar ácido glutámico en fármacos puede mejorar su selectividad tumoral y eficacia terapéutica¹³.

En el caso de osteosarcoma se analizaron un total de 100 compuestos correspondientes a tres líneas celulares MG63 (15 compuestos), 143B (15 compuestos) y HOS (70 compuestos). En los gráficos se observó una

agrupación predominante de compuestos pequeños y poco polares, lo cual es coherente con las características ideales para atravesar bicapas lipídicas por difusión pasiva.

No obstante, 8 compuestos con propiedades fisicoquímicas no favorables (alto TPSA y/o elevado MW) lograron posicionarse fuera del agrupamiento principal. Al realizar un análisis estructural de estos compuestos, se identificaron fragmentos moleculares específicos presentes en aquellos que presentaban una mejor penetración celular, lo cual sugiere un posible mecanismo de difusión facilitada mediado por dichos fragmentos. Entre los fragmentos recurrentes que favorecieron la difusión se identificó ácido glutámico, grupos de azúcar y fosfato en 5 moléculas y el fragmento Benzeno-1,2,3-triol presente en 2 moléculas favoreció mayormente a el compuesto Chebulinic Acid que fue el que presento mayor polaridad y tamaño a que lograra una difusión facilitada. Estos fragmentos ya habían sido reportados en la base de datos *ChEMBL* como participantes en interacciones con transportadores celulares, lo cual respalda su posible rol en la mejora de la biodisponibilidad intracelular de los fármacos anticancerígenos.

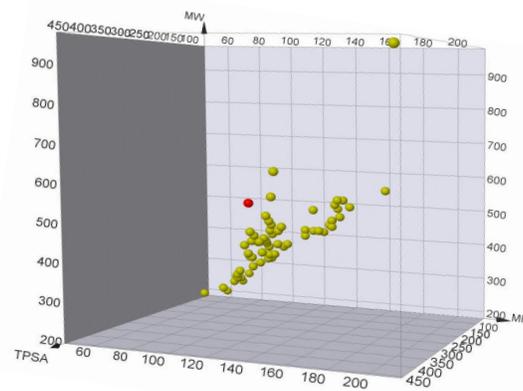


Fig 4. Modelo de clasificación de compuestos contra osteosarcoma mediante descriptores moleculares (TPSA, MW Y MR)

Conclusiones

El diseño de fármacos que incorporen estructuras derivadas de aminoácidos, ácido glutámico o cierto tipo de estructuras aromáticas como el benceno-1,2,3-triol favorece la entrada a células tumorales mediante transporte facilitado. Este es un método prometedor para optimizar que el compuesto llegué a su sitio de acción y aprovechar las vulnerabilidades metabólicas del cáncer.

Agradecimientos Santamaría.

Quiero agradecer profundamente a todas las personas que me apoyaron durante mi estancia, empezando por los integrantes del laboratorio de *quimioinformática y diseño de fármacos* pues todos tuvieron mucha amabilidad en escuchar y responder mis dudas, son un laboratorio lleno de calidez al que no dudaría en regresar.

Al Dr. Rodrigo Said Razo Hernández por su paciencia y guía, gracias por confiar en mí aun cuando yo misma dudaba, por compartir sus conocimientos que me enseñaron que la ciencia es pasión.

A mis papás por apoyarme en cada paso, confiar en mí y alentarme a esforzarme y lograrlo, porque sin su amor y aliento no me hubiera sentido capaz de hacerlo.

A mis amigos que me escucharon hablar una y otra vez sobre compuestos, programas y cáncer, aunque no siempre entendieran de que hablaba.

Agradecimientos Torres.

Quisiera agradecer al Dr. Rodrigo Razo Hernández por permitirme trabajar en el verano de investigación con el proyecto de Identificación de fragmentos moleculares para difusión facilitada de fragmentos anticancerígenos, asimismo por hacerme parte de su equipo de laboratorio y confiar en mí para el desarrollo del proyecto. También quiero agradecer a su equipo del laboratorio por siempre estar a la disposición de ayudarme y aclarar dudas. Agradezco a mis papás y a mi familia que estuvieron apoyándome durante el verano para que siguiera trabajando en el proyecto pero sobre todo a mi abuelita que es mi inspiración para seguir trabajando en este proyecto y en otros futuros.

Referencias

1. World Health Organization: WHO. (2025, February 3). Cáncer. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
2. Sero. (2025, 19 mayo). What makes a healthy cell turn cancerous? | SERO. SERO. <https://treatcancer.com/blog/what-makes-a-healthy-cell-turn-cancerous/>
3. Hodgkin lymphoma (Hodgkin disease) - Symptoms and causes. (2024, diciembre). Mayo Clinic. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/hodgkins-lymphoma/symptoms-causes/syc-20352646>
5. Tsz. Linfoma o cáncer de la sangre. iStock. <https://www.istockphoto.com/es/vector/linfoma-o-c%C3%A1ncer-de-la-sangre-gm1336880368-417969556>
4. ¿Qué es el cáncer? (2021, Mayo 5). <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es>
5. Cómo funcionan los medicamentos de quimioterapia. (2019, Noviembre 22). <https://www.cancer.org/es/cancer/como-sobrellevar-el-cancer/tipos-de-tratamiento/quimioterapia/como-funcionan-los-medicamentos-de-quimioterapia.html>
6. Quimioterapia - Mayo Clinic. (2024, Marzo). <https://www.mayoclinic.org/es/tests-procedures/chemotherapy/about/pac-20385033>
7. Cancer today. (2024). Retrieved from <https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/bars?mode=population>
8. Qué es el linfoma no Hodgkin? Tipos de linfoma no Hodgkin. (n.d.). <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/linfoma-no-hodgkin/acerca/que-es-linfoma-no-hodgkin.html>
9. ComiteNetMD, ComiteNetMD, & ComiteNetMD. (2025, 17 marzo). *Linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B primario cutáneo tipo pierna*. NetMD | Hub de Salud Independiente - Producción y Difusión de Conocimiento - Impulsamos la Evolución de la Medicina Transformando la Práctica Médica, Garantizando un Mejor Viaje de Salud Para las Personas y Mejores Resultados Clínicos Para los Pacientes. <https://netmd.org/linfoma-no-hodgkin-difuso-de-celulas-grandes-b-primario-cutaneo-tipo-pierna/>
10. *Linfoma no Hodgkin - Síntomas y causas* - Mayo Clinic. (2025, Abril 2.). <https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/non-hodgkins-lymphoma/symptoms-causes/syc-20375680>
11. *El inhibidor de Menin MI-503 muestra una potente actividad anticancerígena en osteosarcoma*. (2025, Febrero). <https://doi.org/10.1038/s41598-025-91351-y>

12. Lukey, M. J., Katt, W. P., & Cerione, R. A. (2016). Targeting amino acid metabolism for cancer therapy. *Drug Discovery Today*, 22(5), 796-804. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2016.12.003>
13. Dutta, S., Ray, S., & Nagarajan, K. (2013). Glutamic acid as anticancer agent: An overview. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 21(4), 337-343. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2012.12.007>
14. What is cancer? (2021, 11 octubre). Cancer.gov. <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>
15. ChemDraw Professional 22.2.0 software.
16. Alvascience, alvaDesc (software for molecular descriptors calculation) version 3.0.6, 2025, <https://www.alvascience.com>
17. DataWarrior powered by openchemlib v06.04.02 software.
18. (SwissAdme, s.f.)