

# ESTUDIOS QSAR DE LA TOPOLOGIA MOLECULAR APLICADOS EN NAFTOQUINONAS ANTICANCERIGENAS

Pablo R. Duchowicz<sup>1</sup>, Evelyn L. Bonifazi<sup>2</sup>, Carla Rios-Luci<sup>3</sup>, Leticia G. León<sup>3</sup>, José M. Padrón<sup>3</sup>, Gerardo Burton<sup>2</sup>, Rosana I. Misico<sup>2</sup>, Eduardo A. Castro<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Instituto de Investigaciones Físicoquímicas Teóricas y Aplicadas (INIFTA, UNLP, CCT La Plata-CONICET), Diag. 113 y 64, C.C. 16, Suc. 4, 1900 La Plata, Argentina Correo: [pabloducho@gmail.com](mailto:pabloducho@gmail.com)

<sup>2</sup> Dpto. Química Orgánica y UMYMFOR (CONICET-FCEN), Universidad de Buenos Aires, 3° Piso, Pab. 2, Ciudad Universitaria, Ciudad de Buenos Aires, C1428EGA, Argentina. Correo: [misicori@qo.fcen.uba.ar](mailto:misicori@qo.fcen.uba.ar)

<sup>3</sup> BioLab, Instituto Universitario de Bio-Orgánica “Antonio González”, Universidad de La Laguna, C/Astrofísico Francisco Sánchez 2, 38206 La Laguna, Islas Canarias

## 1. Introducción

El cáncer es una de las principales causas de muerte en todo el mundo. El Instituto Nacional de Cáncer (NCI) ha identificado la fracción de quinonas como un importante elemento farmacofórico para la actividad citotóxica [1]. Se sabe que el compuesto Lapachol y varias 1,4- y 1,2-naftoquinonas naturales relacionadas están asociados con numerosas actividades biológicas, tales como antibacterial, fungicida, antimalárica, antitripanosómica y antitumoral [2]. A pesar de ello, se desconocen los requerimientos estructurales específicos de este tipo de moléculas bioactivas, algo que dificulta el desarrollo racional de nuevos compuestos.

En base a los valores de la actividad antiproliferativa de naftoquinonas, observados en un panel de cuatro líneas celulares de tumores sólidos humanos [3, 4, 5], decidimos desarrollar un estudio QSAR (Relaciones Cuantitativas Estructura-Actividad) [6] con el fin de lograr describir mejor a la función estructura-actividad.

Las distintas formulaciones de la Teoría QSAR proveen modelos matemáticos que sean capaces de predecir actividades biológicas de sustancias químicas. Estos estudios asumen que la estructura molecular determina completamente las propiedades que una sustancia exhibe. Por tanto, se representa la estructura en descriptores moleculares (variables numéricas) que posean interpretación física de alguna clase. Los descriptores pueden deducirse de diferentes teorías, tales como la Teoría de Grafos, Teoría de la Información, Teoría de Bader, etc. [7].

## 2. Metodología

En el trabajo actual, las 43 naftoquinonas consideradas se sintetizaron en nuestro grupo [5]. Se midió su citotoxicidad en las siguientes líneas celulares de tumores sólidos humanos: HBL-100 (mama), HeLa (cervix), SW1573 (pulmón) y WiDr (colon) [3, 4, 5].

Los programas de libre acceso E-Dragon [8] y Coral Sea [9] permiten calcular más de mil descriptores que contemplan la naturaleza constitucional y topológica de las moléculas. La representación de las estructuras químicas se realiza con los programas HyperChem [10] y ACD/ChemSketch [11].

Los modelos QSAR se establecen con un algoritmo matemático muy útil basado en la técnica del Análisis de Regresión Lineal Multivariable, llamado “Método del Reemplazo” (RM) [12, 13]. Dicho algoritmo permite seleccionar los mejores descriptores moleculares a

partir de miles de ellos, de manera que se minimice la desviación estándar ( $S$ ) del modelo. Se aplica esta técnica al conjunto de datos en cuestión, y cada modelo obtenido se valida por medio de las técnicas de Validación Cruzada [14] y Aleatorización-Y [15] con el fin de estimar su desempeño predictivo. Todos los algoritmos utilizados durante el análisis están programados en Matlab [16].

### 3. Resultados

A continuación se expone un ejemplo de relación cuantitativa estructura-actividad, encontrada como solución al método RM aplicado a 1497 descriptores y a 22 naftoquinonas. Se considera la línea celular SW1573 (pulmón),

$$\log_{10}(\text{actividad}) = 0.178(\pm 0.1) - 5.478(\pm 0.9) \cdot \text{MATS4p} - 0.755(\pm 0.2) \cdot \text{Hy}$$

$N=22$ ,  $d=2$ ,  $N/d=11$ ,  $R=0.82$ ,  $S=0.40$ ,  $F=19.6$ ,  $R_{ij}^{\max}=0.43$ ,

$R_{\text{loo}}=0.77$ ,  $S_{\text{loo}}=0.45$ ,  $S_{\text{rand}}=0.60$

Aquí,  $N$  es el número de moléculas del conjunto de calibración,  $d$  denota el número de descriptores moleculares,  $R$  es el coeficiente de correlación,  $S$  es la desviación estándar del modelo,  $F$  es el parámetro de Fisher,  $R_{ij}^{\max}$  es el coeficiente de correlación entre descriptores, y el subíndice loo corresponde a la técnica de Validación Cruzada.  $S_{\text{rand}}$  se obtiene de la técnica de Aleatorización-Y.

El poder predictivo de este modelo lineal es satisfactorio, según sugieren los parámetros de desviación estándar de Validación Cruzada y Aleatorización-Y. Además, la relación número de casos a número de variables ( $N/d$ ) es adecuada, pues se admite en la práctica un valor mayor a  $N/d=6$  o 7 para evitar “sobreajustar” el modelo [17].

### 4. Conclusiones

Dada una determinada estructura de naftoquinona, los modelos obtenidos tienen la tendencia de predecir acertadamente su actividad anticancerígena en cada línea celular. La importancia del estudio conducido radica en la habilidad de establecer modelos estructura-actividad que dependan simplemente de aspectos constitucionales y topológicos de las estructuras. Se evita así tratar el complejo problema conformacional, que significa modelar cada conformación molecular y la incerteza que esto introduce en los resultados, por desconocer la conformación que resultará óptima en cada molécula para la actividad biológica. Por último, el estudio QSAR actual es el primero en el conjunto de moléculas considerado.

**Agradecimientos.** Se agradece a CONICET (PIP0151 y PIP0447); cofinanciado con fondos UE FEDER e Instituto de Salud Carlos III (PI11/00840).

### Referencias

- [1] K. C. Liu, J. Li, S. Sakya, *Mini-Rev. Med. Chem.* 2004, 4, 1105-1125.
- [2] A. Ravelo, A. Estévez-Braun, H. Chávez, E. Pérez-Sacau, D. Mesa-Siverio, *Curr. Top. Med. Chem.* 2004, 4, 241-265.
- [3] E. L. Bonifazi, C. Ríos-Luci, L. G. León, G. Burton, J. M. Padrón, R. I. Misico, *Bioorg. Med. Chem.* 2010, 18, 2621-2630.

- [4] C. Rios-Luci, E. L. Bonifazi, L. G. León, J. C. Montero, G. Burton, A. Pandiella, R. I. Misico, J. M. Padrón, *Eur. J. Med. Chem.* 2012, 53, 264-274.
- [5] E. L. Bonifazi. *Tesis de Doctorado*. Universidad de Buenos Aires. Marzo de 2012.
- [6] C. Hansch, A. Leo, Exploring QSAR. Fundamentals and Applications in Chemistry and Biology, American Chemical Society, Washington, D. C., 1995.
- [7] R. Todeschini, V. Consonni, Molecular Descriptors for Chemoinformatics, Wiley-VCH, Weinheim, 2009.
- [8] E-Dragon, Milano Chemometrics and QSAR Research Group, <http://michem.disat.unimib.it/chm/index.htm>
- [9] Coral Sea 1.1, <http://www.insilico.eu/coral/prova3.html>
- [10] Hyperchem 6.03 (Hypercube, Inc.), <http://www.hyper.com>
- [11] ACD/ChemSketch 12.0, [www.acdlabs.com](http://www.acdlabs.com)
- [12] P.R. Duchowicz, E. A. Castro, F. M. Fernández, M. P. González, *Chem. Phys. Lett.* 2005, 412, 376-380.
- [13] A. G. Mercader, P. R. Duchowicz, F. M. Fernández, E. A. Castro, *J. Chem. Inf. Model.* 2011, 51, 1575-1581.
- [14] D. M. Hawkins, S. C. Basak, D. Mills, *J. Chem. Inf. Model.* 2003, 43, 579-586.
- [15] S. Wold, L. Eriksson, in: H. van de Waterbeemd (Ed.), *Chemometrics Methods in Molecular Design*, VCH, Weinheim, 1995.
- [16] Matlab 7.0, The MathWorks, Inc., <http://www.mathworks.com>
- [17] P. Bultinck, *Computational medicinal chemistry for drug discovery*, CRC Press, Boca Raton, FL, 2004.