

ESTUDIO QSAR DE LA ACTIVIDAD CITOTOXICA FRENTE A LINEAS CELULARES HT-29 DE ADENOCARCINOMA DE COLON HUMANO POR DERIVADOS DE CHALCONA

Andrew G. Mercader^a, Martyna Rybka^b y Eduardo A. Castro^a

^aInstituto de Investigaciones Fisicoquímicas Teóricas y Aplicadas (INIFTA, UNLP, CCT La Plata-CONICET), Diag. 113 y 64, Sucursal 4, C.C. 16, 1900 La Plata, Argentina
E-mail: amercader@inifta.unlp.edu.ar

^bWarsaw University of Technology, Warsaw, Poland

Introducción

Un número cada vez mayor de casos de cáncer en todo el mundo es una de las principales causas de muerte tanto en los países económicamente desarrollados como en aquellos en vías de desarrollo^[1]. En vista de la capacidad ilimitada de las células tumorales a la proliferación, evitado de la apoptosis, grado de invasión y la presencia de metástasis, el cáncer se considera el mayor reto de la medicina actual^[2]. A pesar de los avances en la quimioterapia, aún no hay sustancias clínicamente eficaces que actúan selectivamente sobre las células tumorales^[3].

Uno de los grupos de sustancias farmacológicamente relevante que poseen una gama interesante de actividades biológicas son las chalconas y sus derivados, que exhiben una amplia gama de actividades farmacológicas, como anticancerosa^[4], anti-inflamatoria^[5], antimalárica^[6], etc.

En este trabajo se han usado datos experimentales actividad citotóxica sobre líneas celulares HT-29 de adenocarcinoma de colon humano; estas células presentan la capacidad de formar estructuras tridimensionales llamados esferoides multicelulares que muestran una gran similitud con el tejido natural^[7]. En línea con la búsqueda actual de medicamentos efectivos contra el cáncer, en el presente trabajo se ha llevado a cabo un análisis fiable de relaciones cuantitativas estructura-actividad (QSAR) basado en 155 derivados de chalcona.

Metodología

Se calcularon 1433 descriptores moleculares mediante el programa Parameter Client, Virtual Computational Chemistry Laboratory^[8, 9] pertenecientes a diferentes familias de variables. Los descriptores dependientes de la geometría tridimensional se obtuvieron optimizando las estructuras con el método semiempírico AM1 (Austin Method 1), disponible en el programa Hyperchem^[10]. El gradiente de convergencia usado fue 0,01 kcal.Å⁻¹; para los cálculos se empleó Matlab 5.0^[11].

Es sabido que cada uno de estos descriptores moleculares es capaz de contribuir en cierto grado a la propiedad estudiada. La selección de un conjunto reducido de descriptores para establecer un modelo de la actividad estudiada minimizando su desviación estándar (S) es una ardua tarea. En el presente trabajo se ha recurrido al método ERM^[12], una técnica propuesta en nuestro grupo que realiza un número mucho menor de cálculos que una búsqueda exhaustiva (la cual resulta impracticable), dando mejores resultados que los reconocidos Algoritmos Genéticos^[13].

Para establecer el poder predictivo de las relaciones encontradas, se practicaron dos tipos de validaciones cruzadas^[14] y una validación externa.

Resultados

Mediante el método ERM se buscaron los descriptores que mejor se relacionan con la actividad citotóxica, expresada como $\log IC_{50}$ (concentración en μM necesaria para disminuir en 50% el crecimiento celular). El mejor modelo encontrado correspondió al caso de 7 descriptores moleculares seleccionados entre las 1433 variables.

$$\log IC_{50} = -7,4149(\pm 2) - 0,9949(\pm 0,05)nR10 + 1,0716(\pm 0,2)Mor32p - 0,2291(\pm 0,04)SEigm$$

$$11,8729(\pm 1)BELm1 - 3,6116(\pm 0,8)BEHv1 + 0,1777(\pm 0,02)H-051 - 0,278(\pm 0,05)SdssC \quad (1)$$

$$N = 136; R = 0,9468; S = 0,2360; FIT = 5,993; p < 10^{-4}$$

$$R_{loo} = 0,9405; S_{loo} = 0,2492; R_{l-20\%-o} = 0,9237; S_{l-20\%-o} = 0,2823$$

$$R_{TS} = 0,9250; S_{TS} = 0,2236$$

donde el error absoluto de los coeficientes de regresión está indicado entre paréntesis; p es la significancia del modelo, FIT la función de Kubinyi^[15], loo y $l-12\%-o$ los resultados de la validaciones cruzadas; y $RMSE_{TS}$ es la raíz cuadrada del error medio cuadrático para la validación externa, realizada con 19 sustancias adicionales.

La estandarización de los coeficientes de regresión de la ecuación (1) permite ordenar según su importancia a los descriptores moleculares:

$$\begin{aligned} nR10(1,1191) > BELm1(0,7532) > SEigm(0,3197) > H-051(0,3184) \\ > BEHv1(0,2820) > Mor32p(0,2209) > SdssC(0,1909) \end{aligned} \quad (2)$$

donde el valor absoluto de los coeficientes estandarizados se muestra entre paréntesis.

Conclusiones

El modelo mostró muy buena capacidad predictiva establecido por las validaciones cruzadas y externa. El análisis del modelo sugiere que los descriptores con mayor importancia en la actividad dependen del número de anillos de 10 miembros y un descriptor BCUT ponderado por el volumen de van der Waals. Se espera que el modelo propuesto pueda ser una herramienta útil en la predicción de la actividad contra el cáncer, de forma rápida y sin costo, para estudios futuros que pueden requerir una estimación de esta importante actividad de las chalconas.

Agradecimientos

Se agradece a CONICET (PIP0151) e INIFTA (CONICET, UNLP).

Referencias

- [1] A. Jemal, F. Bray, M. M. Center, J. Ferlay, E. Ward, D. Forman *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. **2011**, 61, 69-90.
- [2] D. C. Hiss, G. A. Gabriels *Expert Opinion on Drug Discovery*. **2009**, 4, 799-821.
- [3] S. Syam, S. I. Abdelwahab, M. A. Al-Mamary, S. Mohan *Molecules*. **2012**, 17, 6179-6195.
- [4] S. Shenvi, K. Kumar, K. S. Hatti, K. Rijesh, L. Diwakar, G. C. Reddy *European Journal of Medicinal Chemistry*. **2013**, 62, 435-442.

- [5] Y. H. Kim, J. Kim, H. Park, H. P. Kim *Biol Pharm Bull.* **2007**, 30, 1450-1455.
- [6] F. Hayat, E. Moseley, A. Salahuddin, R. L. Van Zyl, A. Azam *European Journal of Medicinal Chemistry.* **2011**, 46, 1897-1905.
- [7] R.-Z. Lin, H.-Y. Chang *Biotechnology Journal.* **2008**, 3, 1172-1184.
- [8] I. V. Tetko, J. Gasteiger, R. Todeschini, A. Mauri, D. Livingstone, P. Ertl, V. A. Palyulin, E. V. Radchenko, N. S. Zefirov, A. S. Makarenko, V. Y. Tanchuk, V. V. Prokopenko *J. Comput. Aid. Mol. Des.* **2005**, 19, 453-463.
- [9] VCCLAB in Virtual Computational Chemistry Laboratory, Vol. (Ed.^Eds.: Editor), City, **2005**.
- [10] HYPERCHEM. 6.03 (Hypercube) <http://www.hyper.com>.
- [11] The MathWorks Inc., Natick.
- [12] A. G. Mercader, P. R. Duchowicz, F. M. Fernandez, E. A. Castro *Chemom. Intell. Lab. Syst.* **2008**, 92, 138-144.
- [13] A. G. Mercader, P. R. Duchowicz, F. M. Fernández, E. A. Castro *Journal of Chemical Information and Modeling.* **2010**, 50, 1542-1548.
- [14] D. M. Hawkins, S. C. Basak, D. Mills *Journal of Chemical Information and Modeling.* **2003**, 43, 579-586.
- [15] H. Kubinyi *QSAR Comb. Sci.* **1994**, 13, 393-401.