

# MODELADO MOLECULAR Y DOCKING DEL CISPLATINO EN NANOPARTÍCULAS MESOPOROSAS DE ADMINISTRACIÓN POR VÍA ORAL

Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid

Anahit  
Harutyunyan

## 1. INTRODUCCIÓN

**Desarrollo de fármacos:** El desarrollo de los fármacos es un proceso complejo que comienza con la identificación de compuestos que se unen a un blanco terapéutico o que muestran actividad biológica en un ensayo de cribado. Los métodos clásicos de desarrollo de fármacos consisten en un proceso complejo que pasa por distintas fases que, en conjunto, conllevan un gasto elevado de tiempo y dinero. Así, una de las líneas de investigación actuales es encontrar alternativas a los métodos clásicos de desarrollo de fármacos de cara a minimizar tanto el tiempo como la inversión requeridos por estos. Entre ellos se encuentra el diseño de fármacos asistido por computadora (DIFAC).

**DIFAC:** tiene como principio entender las relaciones estructura-actividad biológica o farmacológica de compuestos. Dentro del DIFAC o Química Computacional, sus objetivos pueden ser:

- Diseño o identificación de nuevos compuestos
- Seleccionar candidatos
- Optimizar líderes

### CISPLATINO

**Propiedades moleculares:**

- E. HOMO: -8,58 eV
- E. LUMO: 0,44 eV

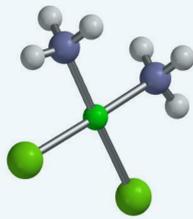
**Propiedades termodinámicas:**

- Tf: 270°C

**Mecanismo de acción:** agente alquilante

- 1) Añaden grupos alquilo a las bases nitrogenadas del ADN
- 2) Se forman enlaces cruzados en el ADN
- 3) mal emparejamiento de nucleótidos → mutaciones
- 4) Por último: ruptura del ADN

**Principal problema del cisplatino:** toxicidad, falta de especificidad de la terapia antitumoral.



### MÉTODOS COMPUTACIONALES EN EL DISEÑO DE FÁRMACOS

Directos	- Modelización
	- Docking
	- Binding
Indirectos	- QSAR
	- Farmacóforo
	- Diversidad Molecular

**Modelado molecular:** Dentro de la Química computacional se encuentra el modelado molecular, que se trata de una herramienta que permite interpretar de manera racional el proceso de interacción molécula-receptor, y proporciona datos fiables que permiten predecir el comportamiento del sistema

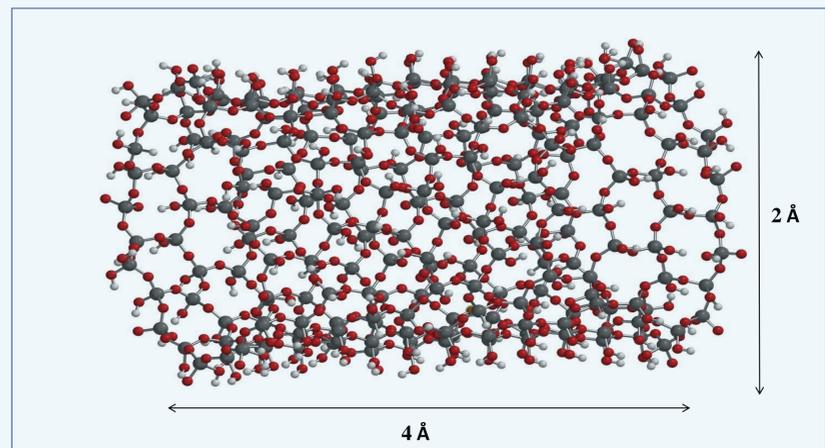
**Docking:** es un método que predice la conformación preferida de una molécula, al estar unida a otra, con el fin de formar un complejo estable ( $\Delta E < 0$ ).

### MCM-41

Se trata de un material mesoporoso con una estructura jerárquica de una familia de sólidos de silicato y aluminosilicato que consiste en una estructura regular en forma de un cilindro mesoporoso que forma un sistema de poro.

**Características:**

- Diámetro de poro ajustable
- Distribución del poro exacta
- Volumen de poro grande
- Superficie grande



## 2. OBJETIVOS

- Revisión bibliográfica
  - Técnicas computacionales
  - Cisplatino, MCM-41
- Aplicar técnica de docking a las moléculas de interés manejando:
  - Spartan'14 Parallel Suite
  - Hex8.0.0
- Averiguar si se puede utilizar MCM-41 como transportador del cisplatino

## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

**Bibliografía:**

El uso de nanopartículas mesoporosas como el MCM-41 ha sido objeto de estudio para el transporte del cisplatino debido al interés por disminuir la toxicidad y aumentar la selectividad sobre células tumorales de esta molécula.

**Docking:**

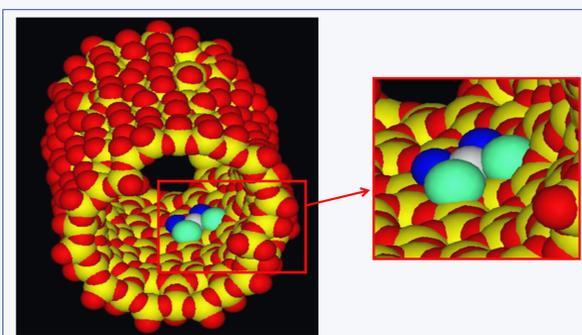
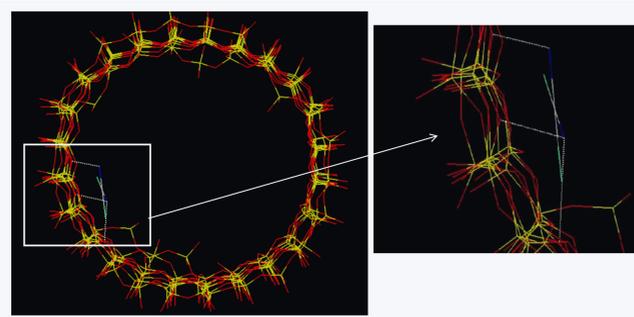
El tamaño del cisplatino le permite albergarse dentro de la molécula de MCM-41.

Existen interacciones entre MCM-41 y cisplatino:

- Enlaces de hidrógeno
- Fuerzas electrostáticas

Energía de unión: -99U (fuerza intermedia)

El flujo es importante para la inclusión de millones de moléculas de cisplatino en el interior del MCM-41.



## 5. CONCLUSIONES

En los últimos años el descubrimiento y desarrollo de fármacos ha avanzado a pasos agigantados.

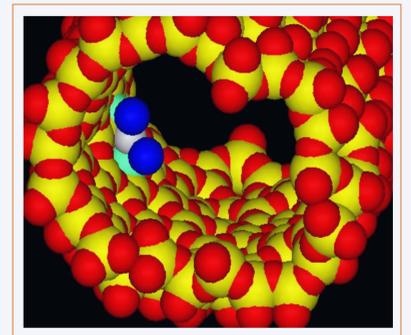
El docking es una técnica ampliamente desarrollada en los programas informáticos utilizados y permiten obtener información rápidamente.

Las interacciones que se producen entre las dos moléculas son a través de los nitrógenos del cisplatino y los grupos silanol del MCM-41.

**Ventajas del uso de MCM-41 como transportador del cisplatino:**

- ↑ de la eficacia terapéutica del principio activo.
- Mayor estabilidad del fármaco en medio fisiológico.

- Mayor especificidad del tratamiento.
- Menores efectos adversos secundarios.



## 3. MATERIAL Y MÉTODOS

PubMed

PubChem

DRUGBANK

Desde 2015  
Desde 2000

En Spartan'14: Método semiempírico (fundamento: "Hamiltoniano").

En Hex: Correlación ShapeOnly, tamaño de poro 0,6Å

## 6. BIBLIOGRAFIA

- 1) Fernanda Saldivar-González, Fernando D. Prieto-Martínez, José L. Medina-Franco, Descubrimiento y desarrollo de fármacos: un enfoque computacional, Educación Química, Volume 28, Issue 1, 2017, Pages 51-58, ISSN 0187-893X.
- 2) Gago Bádenas, F. Métodos computacionales de modelado molecular y diseño de fármacos. Diseño de Medicamentos. Monografías Real Academia de Farmacia, Farmaindustria, 1994.
- 3) Anales de la RANF, ISSN-e 1697-4271, Nº. 2, 2016, págs. 168-184, Sánchez Montero, J. M. Molecular modeling methodologies in the design, synthesis and rational explanation of results.
- 4) Tao, Z., Toms, B., Goodisman, J., & Asefa, T. (2010). Mesoporous silica microparticles enhance the cytotoxicity of anticancer platinum drugs.
- 5) Loading of Cisplatin into mesoporous silica nanoparticles: effect of surface functionalization. Langmuir 2019, 35, 8984-8995.
- 6) Long-term toxicity of cisplatin in germ-cell tumor survivors. Annals of Oncology 28: 2670-2679, 2017.
- 7) Barabas, K., Milner, R., Lurie, D., & Adin, C. (2008). Cisplatin: a review of toxicities and therapeutic applications.
- 8) S. Bhattacharyya, G. Lelong & M.-L. Saboungi (2006). Recent progress in the synthesis and selected applications of MCM-41: a short review, Journal of Experimental Nanoscience, 1:3, 375-395.
- 9) Guisasaola Cal, E. (2016). Nanotransportadores basados en sílice mesoporosa para tratamiento antitumoral. 21-33
- 10) Spartan'14 Parallel Suite. (2018). Estados Unidos
- 11) David W. Ritchie. Hex8.0.0 User Manual. Protein Docking Using Spherical Polar Fourier Correlations. 1996-2013