

# SINTESIS DE ANALOGOS FOSFORADOS DE LA VITAMINA D<sub>3</sub> Y ESTUDIO DE SU ACTIVIDAD ANTITUMORAL

**Tesista: Grioli, Silvina M.**

**Área: Química Orgánica.**

**Director: Vitale, Cristian A.**

**Área: Química Orgánica, Departamento de Química, UNS.**

**Codirector: Facchinetti, Maria M.**

**Área: Biología, Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, UNS.**

i

La forma hormonalmente activa de la vitamina D<sub>3</sub>, el calcitriol, tiene efectos antitumorales en varios tipos de cáncer, y algunos ensayos clínicos realizados a la fecha, han mostrado resultados alentadores, aunque en la mayoría de los casos se ha observado hipercalcemia como efecto secundario<sup>1</sup>. Este efecto colateral dificulta la administración de la dosis necesaria para inducir una respuesta antitumoral, y por ello se busca diseñar racionalmente análogos del calcitriol que carezcan de la actividad hipercalcemiante. En este sentido, una serie de análogos<sup>2</sup> que poseen un grupo fosfonato en su cadena lateral han demostrado tener baja actividad calcémica. Por ello, en nuestro grupo de investigación, hemos diseñado y sintetizado un análogo del calcitriol (EM1) conteniendo un grupo alquil fosfonato en su cadena lateral. Este análogo demostró poseer potentes efectos antiproliferativos en líneas celulares derivadas de diferentes tipos tumorales y carecer de actividad calcemiante<sup>3</sup>. Dada la evidencia previa sobre el efecto antineoplásico que ejerce el calcitriol o en nuestro caso particular, su análogo sintético EM1<sup>3</sup>, en algunos tipos de cáncer; sintetizamos un nuevo análogo vinilfosforado sustituido de la vitamina D<sub>3</sub> denominado SG. El mismo se sintetizó, introduciendo modificaciones en la geometría de la cadena lateral del análogo EM1, y posteriormente se evaluó la actividad hipercalcemiante y la acción antitumoral del mismo en diferentes líneas celulares de cáncer (resultados que fueron presentados en las Jornadas de Posgrado 2017). Finalmente, dada la evidencia del poco efecto antitumoral de este nuevo análogo SG, en comparación con los efectos ejercidos por el análogo EM1, decidimos realizar los estudios de modelado computacional para establecer las relaciones de estructura-actividad que se resumen en las Figuras 1 y 2.

Como se puede observar en la figura 1A, hay varios puntos clave que surgen del análisis de la farmacodinamia del calcitriol. Fundamentalmente, los enlaces puente de hidrógeno que se establecen entre los hidroxilos 1-OH y 3-OH del ciclohexanodiol con los residuos polares de la cavidad del sitio de unión del VDR. En particular, los aminoácidos Ser237 y Arg274 que interaccionan con el 1-OH; y Ser278 y Tyr143 con el 3-OH. Por otra parte, el 25-OH ubicado en la cadena lateral interactúa con los aminoácidos His305 y His397. Estas uniones son importantes en la estabilización del calcitriol por medio de componentes de interacción electrostático. Estas interacciones son responsables de la

modulación del VDR, ya que inducen cambios conformacionales significativos, y por lo tanto la modulación alostérica del receptor.

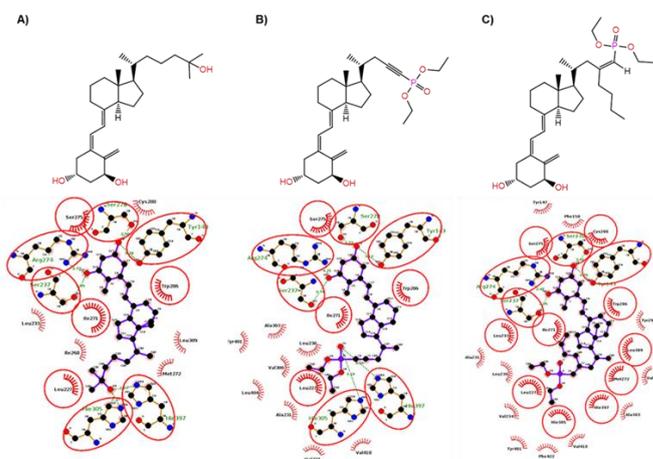


Figura 1. Modelado molecular: A) Calcitriol, B) Análogo EM1, C) Análogo SG con el VDR.

Componente (Kcal/mol)	Calcitriol	Análogo EM1	Análogo SG
Electrostático	-29,7	-38,8	-31,6
Van der Waals	-63,5	-73,9	-79
Gas	-93,2	-112,7	-110,7
Solvatación polar	27,2	33,3	20,8
Solvatación apolar	-8,4	-9,8	-10,4
Total	-74,5	-89,2	-89,9

Figura 2. Cálculo de las energías de interacción para el Calcitriol, análogo EM1 y análogo SG con el VDR.

Luego se establecen toda una serie de interacciones de naturaleza hidrofóbica que aumentan la afinidad (Figura 2). Con respecto a EM1, se puede observar en la figura 1B, que se mantiene la red de puentes de hidrógeno principal descrita para el calcitriol, lo cual sugiere que es un buen ligando y modulador. Los componentes de energía de unión se pueden observar en la figura 2. Se puede ver una muy buena estabilización por componentes electrostáticos, lo que derivada de una alta frecuencia de formación de los puentes de hidrógenos y además, presenta un número mayor de contactos hidrófobos.

En cambio, para el análogo SG se puede ver en la figura 1C, que el patrón de puentes de hidrógeno es distinto si se lo compara con el calcitriol y el EM1. Las interacciones puente de hidrógeno entre los hidroxilos 1-OH y 3-OH del análogo SG y VDR están presentes, mientras que no se observó la interacción correspondiente con His305 e His397. Además, se observó una cantidad significativa de interacciones hidrófobas. Este comportamiento diferencial de SG se encuentra relacionado con el cambio de geometría que introduce el grupo vinilo en la cadena lateral, comprometiendo de este modo la formación de los enlaces puente de hidrógeno con His305 y His397. Esto último permite inferir porque este nuevo análogo SG presenta diferencias en la bioactividad con baja acción antitumoral.

Actualmente me encuentro abocada a la redacción de la tesis doctoral y a la espera de la aceptación de una publicación científica.

1- Beer T.M., Myrthue A., *Molecular Cancer Therapeutics*, **2004**, 3, 373-381.

2- Steinmeyer A., Schwarz K., Haberey M., Langer G., Wiesinger H., *Steroids* **2001**, 66, 257-266.

3- Salomón D.G., Grioli S.M., Buschiazzo M., Mascaró E., Vitale C., Radivoy G., M. Perez, Fall Y., Mesri E. A., Curino A.C., Facchinetti M.M., *Medicinal Chemistry Letters*, **2011**, DOI: 10.1021/ml200034w.