
**IDENTIFICACIÓN DE INTEGRINAS COMO BLANCOS FARMACOLÓGICOS
PARA EL DISEÑO DE TERAPIAS CONTRA EL CÁNCER COLORRECTAL**

**ISABEL MACARENA GARCÍA PEREIRA
INGENIERO CIVIL EN BIOINFORMÁTICA
RESUMEN**

El cáncer colorrectal (CRC) es el tercer cáncer más diagnosticado en el mundo, con probabilidades de supervivencia muy bajas si no es detectado en un estado temprano. En este contexto es que se buscan alternativas eficientes, y complementarias a las aproximaciones quirúrgicas y de quimioterapia que ya existen, para tratar este tipo de patologías. La identificación de proteínas que inciden en procesos celulares asociados a CRC resulta esencial para definir blancos farmacológicos que faciliten la unión de formulaciones médicas. Proteínas pertenecientes a la familia de integrinas, un tipo de estructuras heterodiméricas compuestas por una subunidad α y una subunidad β , participan en los pasos fundamentales para la reproducción y supervivencia celular. Variadas isoformas de estas proteínas están sobreexpresadas en diversos tipos de cáncer. Específicamente, las isoformas $\alpha 5\beta 1$, $\alpha V\beta 6$ y $\alpha V\beta 3$ están vinculadas directamente a cáncer colorrectal. En este contexto, el objetivo general del presente trabajo consistió en evaluar la unión de estas proteínas a fragmentos peptídicos que en su secuencia presentan los motivos RGD y NGR, los cuales han mostrado alta afinidad por integrinas. Para ello, se realizaron estudios bioinformáticos que permitieron identificar residuos claves en la interacción proteína-peptido mediante análisis de secuencia y estructura. Inicialmente, se modeló una serie de péptidos de interés, cuya afinidad con las integrinas fue evaluada a través de estudios de acoplamiento molecular. Posteriormente, se llevaron a cabo simulaciones de dinámica molecular y estimaciones de energía libre de unión de los complejos integrina-peptido mediante el método MM-GBSA (MM, mecánica molecular; GB, Born generalizado; SA, área de superficie). La finalidad de estos estudios fue identificar complejos de alta afinidad que puedan servir como blancos farmacológicos para diseñar adyuvantes contra el cáncer colorrectal.

ABSTRACT

Colorectal cancer (CRC) is the third most diagnosed cancer in the world, with very low suspicion of survival when is not detected at an early stage. In this context, efficient alternatives are sought, and complementary to the surgical and chemotherapy approaches that already exist, to treat this type of pathology. The identification of proteins that affect cellular processes associated with CRC is essential to define pharmacological targets that facilitate the binding of medical formulations. Proteins belonging to the family of integrins, a type of heterodimeric structure composed of an α subunit and a β subunit, participate in the fundamental steps for cell reproduction and survival. Various isoforms of these proteins are overexpressed in various types of cancer. Specifically, the $\alpha 5\beta 1$, $\alpha V\beta 6$, and $\alpha V\beta 3$ isoforms are directly linked to colorectal cancer. In this context, the general objective of this work was to evaluate the binding of these proteins to peptide fragments that have the RGD and NGR motifs in their sequence, which have shown a high affinity for integrins. For this, bioinformatic studies were carried out that allowed the identification of key residues in the protein-peptide interaction through sequence and structure analysis. Initially, a series of peptides of interest were modeled, whose affinity with integrins was evaluated through docking studies. Subsequently, molecular dynamics simulations and binding free energy estimates of integrinpeptide complexes were carried out using the MM-GBSA method (MM, molecular mechanics; GB, generalized Born; SA, surface area). The purpose of these studies was to identify highaffinity complexes that can serve as drug targets for designing adjuvants against colorectal.