

**UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE CIENCIAS Y FILOSOFÍA
“Alberto Cazorla Talleri”**



**Reposicionamiento de fármacos no oncológicos como
inhibidores de las proteínas quinasas asociadas al cáncer: un
*scoping review***

Trabajo de Investigación para optar el Grado de Bachiller en Ciencias
con mención en Farmacia y Bioquímica

Autor:

Pedro Francisco Huerta Roque

Asesora:

Dra. Claudia Ines Gloria Machicado Rivero

Lima - Perú

2022

UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE CIENCIAS Y FILOSOFÍA
"Alberto Cazorla Telleri"



Reposicionamiento de fármacos no oncológicos como
inhibidores de las proteínas quinasas asociadas al cáncer: un
scoping review

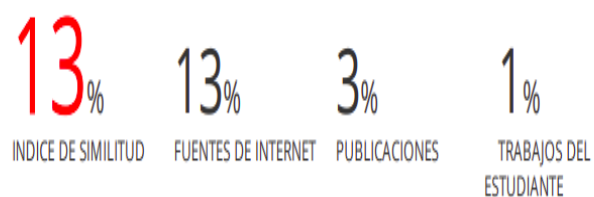
Trabajo de Investigación para optar el Grado de Bachiller

Pedro Francisco Huerta Roque

Lima - Perú
2021

Proyecto bachiller

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

1	patents.google.com Fuente de Internet	1%
2	hdl.handle.net Fuente de Internet	1%
3	es.wikipedia.org Fuente de Internet	1%
4	www.jove.com Fuente de Internet	1%
5	idoc.pub Fuente de Internet	1%

Índice	
Resumen	3
Abstract	4
1. Introducción	5
1.1 Antecedentes	5
1.2 Problema de investigación	7
1.3 Pregunta de investigación	9
2. Objetivos	9
2.1 Objetivo general	9
2.1 Objetivos específicos	9
3. Metodología	9
3.1 Criterios de inclusión y exclusión	9
3.2 Fuentes de información y términos de búsqueda	10
3.3 Selección de estudios	10
3.4 Extracción de información	10
4. Resultados	11
4.1 Identificación de publicaciones	11
4.2 Identificación de quinasas asociadas al cáncer	12
4.3 Identificación de nuevos inhibidores de quinasas mediante cribado virtual basado en la estructura tridimensional (3D) de la diana terapéutica	12
4.4 Identificación de nuevos inhibidores de quinasas mediante métodos de predicción	13
4.5 Identificación de nuevos inhibidores de quinasas mediante métodos <i>in vitro</i>	13
4.6 Propiedades farmacológicas de los fármacos reposicionados	14
5. Discusión	24
6. Conclusiones	25
7. Referencias bibliográficas	25

Resumen

Introducción: los diferentes tipos de cáncer son ocasionados por mutaciones en varios tipos de genes, incluidos aquellos que regulan el crecimiento y la división celular. Algunas de esas mutaciones afectan a las proteínas quinasas, activándolas y mediando así un número de actividades de las células cancerosas. Para neutralizar su efecto activador, se han desarrollado inhibidores de quinasas, los cuales se usan como fármacos anticancerígenos. Sin embargo, en los últimos años diversos estudios han reportado múltiples casos de farmacorresistencia, por lo que urge contar con nuevos fármacos. Una estrategia para identificar nuevos inhibidores de quinasas consiste en reposicionar fármacos empleados en otras patologías como medicamentos anticancerígenos. No obstante, hasta el momento no se ha reportado qué fármacos no oncológicos se han reposicionado exitosamente como inhibidores de quinasas. **Metodología:** se siguió las guías PRISMA para revisiones exploratorias. Las bases de datos bibliográficas empleadas fueron PubMed/Medline, Scopus, ScienceDirect, ProQuest y EBSCO. En ellas, se utilizó la siguiente secuencia de palabras: (repurposing OR repurpose OR repositioning) AND kinase /AND cancer. De los artículos seleccionados se extrajo la información más relevante y se presentó una síntesis narrativa de los resultados. **Resultados:** de un total de 590 artículos identificados, se incluyeron 29 para el desarrollo del *scoping review*. De acuerdo a los resultados, el método de reposicionamiento de fármacos se ha empleado sobre 18 quinasas asociadas al cáncer y se proponen a 28 fármacos como posibles inhibidores de quinasas. En ocho de ellos todavía se requieren estudios de validación *in vitro e in vivo*, pero los restantes podrían considerarse como potenciales alternativas terapéuticas en el tratamiento del cáncer.

Palabras clave:

Proteínas quinasas, inhibidores, reposicionamiento, fármacos, cáncer.

Abstract

Introduction: Different types of cancer are caused by mutations in various types of genes, including those that regulate cell growth and division. Some of these mutations affect protein kinases, activating them and thus mediating a number of cancer cell activities. To neutralize their activating effect, kinase inhibitors have been developed and are used as anticancer drugs. However, in recent years, several studies have reported multiple cases of drug resistance, and new drugs are urgently needed. One strategy to identify new kinase inhibitors consists of repositioning drugs used in other pathologies as anticancer drugs. However, to date, it has not been reported which non-cancer drugs have been successfully repositioned as kinase inhibitors. **Methodology:** PRISMA guidelines for exploratory reviews were followed. The bibliographic databases used were PubMed/Medline, Scopus, ScienceDirect, ProQuest and EBSCO. The following sequence of words was used: (repurposing OR repurposing OR repositioning) AND kinase /AND cancer. The most relevant information was extracted from the selected articles and a narrative synthesis of the results was presented. **Results:** out of a total of 590 articles identified, 29 were included for the development of the *scoping review*. According to the results, the drug repositioning method has been used on 18 cancer-associated kinases and 28 drugs are proposed as possible kinase inhibitors. Eight of them still require *in vitro* and *in vivo* validation studies, but the remaining ones could be considered as potential therapeutic alternatives in cancer treatment.

Keywords:

Protein kinases, inhibitors, repositioning, drugs, cancer.

1. Introducción

1.1 Antecedentes

El cáncer es un conjunto de enfermedades que se caracterizan por el desarrollo anormal de las células, cuya principal característica es su división incontrolada, lo cual afecta a diferentes tejidos corporales (1). El cáncer puede desarrollarse en cualquier parte del cuerpo y se destaca por invadir tejidos cercanos (2). Los diferentes tipos de cáncer son ocasionados por mutaciones en diversos tipos de genes, como los que regulan el crecimiento y la división celular. Además, otras mutaciones activan las principales características biológicas de las células cancerosas como son la señalización mitogénica, la replicación ilimitada, la resistencia a la muerte celular, la angiogénesis, la metástasis, la evasión de la respuesta inmunológica y la reprogramación del metabolismo energético (3). Precisamente, las proteínas de tipo quinasas cumplen un papel importante en mantener estas características biológicas, ya que transfieren grupos fosfatos del ATP a los residuos de serina, treonina o tirosina de otras proteínas dianas para activar su función biológica. La desregulación de este proceso promueve la proliferación, la supervivencia y la migración celular del tejido canceroso (4).

Las proteínas de tipo quinasa se pueden clasificar en dos grupos: quinasas oncogénicas y quinasas que median la proliferación y la supervivencia celular. Dentro de las quinasas oncogénicas están la familia de proteínas PI3K (fosfoinositol 3-quinasa), que son las quinasas mutadas con mayor frecuencia en cáncer y están implicadas en el 30-50% de las neoplasias humanas. En este grupo también se encuentra BRAF, cuya mutación V600E está asociada a la aparición de varios carcinomas. Así mismo, mutaciones en las quinasas JAK2, como la V617F, están relacionadas con síndromes mielodisplásicos. Mutaciones en otras quinasas, como ALK (quinasa del linfoma anaplásico), c-KIT (receptor de factor de crecimiento de mastocitos/células madre), c-MET (protooncogén c-Met), c-RET (protooncogén c-Ret) y c-SRC (protooncogén c-Src) también contribuyen en la carcinogénesis. En el segundo grupo de quinasas destaca EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico), sobreexpresada en diferentes tipos de cáncer y cuyas mutaciones en el dominio tirosina quinasa promueven la división celular. Otras quinasas relacionadas en este grupo son MEK1, MEK2, mTOR (diana de rapamicina en células de mamífero), VEGFR (receptor del factor de crecimiento endotelial vascular) y FGFR (receptor del factor de crecimiento de fibroblastos), entre otras (5).

Debido al importante rol que cumplen las quinasas en el desarrollo del cáncer, desde hace más de 20 años se han desarrollado diferentes inhibidores de quinasas. Hasta la fecha, 55 antagonistas de proteínas quinasas se prescriben para el tratamiento del cáncer, de los cuales 50 fármacos se prescriben contra tumores sólidos, como cáncer de mama, pulmón y colon, mientras que ocho compuestos se indican contra tumores no sólidos como las leucemias, y tres contra tumores sólidos y no sólidos: acalabrutinib, ibrutinib e imatinib (6).

Los inhibidores de quinasas se pueden clasificar en cinco tipos, de acuerdo a la región enzimática que reconocen: inhibidor tipo I, que se une al bolsillo de unión de ATP de la conformación activa de la enzima; inhibidor tipo II, que se une al sitio catalítico de la conformación inactiva de la enzima; inhibidor tipo III, que se une fuera del dominio catalítico/sitio de unión de ATP para modular la actividad de la quinasa alostéricamente; inhibidor tipo IV, que se unen al sitio de unión al sustrato de la enzima; y el inhibidor tipo V, que forma un enlace covalente irreversible con la cisteína nucleofílica del sitio activo de la enzima (5).

A pesar del beneficio terapéutico que han generado los inhibidores de quinasas, se han reportado múltiples casos de farmacorresistencia, particularmente en el caso de los inhibidores de tipo I y II. Esto ocurre porque en la mayoría de las quinasas, un residuo aminoácido permite que el inhibidor acceda a las regiones hidrófobas del bolsillo de unión, y mutaciones en esta región impiden estéricamente la unión del inhibidor. Por ejemplo, mutaciones en EGFR (T790M), BCR-ABL1 (T315I) y KIT (T670I) generan farmacorresistencia. Estudios reportan que, un 43- 50% de pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas tratados con gefitinib o erlotinib, fueron resistentes al tratamiento por mutaciones en T790M de EGFR (7). Además, aunque la terapia dirigida a quinasas genera menos toxicidad que la quimioterapia convencional, se estima que al menos 25 de los medicamentos aprobados son inhibidores de múltiples quinasas (en su mayoría inhibidores tipo I), lo que da lugar a varios efectos adversos al inhibir quinasas no deseadas. Por ello, para mejorar la selectividad farmacológica y reducir la farmacorresistencia, se espera un mayor desarrollo de nuevos inhibidores alostéricos contra las proteínas quinasas, ya que solo se han aprobado tres por la FDA (binimetinib, cobimetinib y trametinib) (6).

Una estrategia para identificar nuevos inhibidores de quinasas consiste en reposicionar fármacos empleados en otras patologías como medicamentos anticancerígenos. Por ejemplo, para encontrar nuevos inhibidores de la isocitrato deshidrogenasa mutante IDH1R132H, que se encuentra sobreexpresada en el 75% de los gliomas y el 20% de las leucemias mieloides agudas, se realizó un cribado virtual basado en la estructura 3D de

esta proteína que empleó una biblioteca de 2924 medicamentos y nutracéuticos aprobados de la base de datos de ZINC (8). De todos los compuestos evaluados, el clomifeno mostró mayor afinidad de unión al IDH1 mutante. En base a estos resultados, se realizó un ensayo *in vitro* de inhibición enzimática donde se demostró que el clomifeno inhibe de forma no competitiva al IDH1R132H. Posteriormente, se evaluó *in vivo* el efecto antitumoral de este fármaco en ratones portadores de IDH1 mutante. La administración oral de clomifeno a 100 mg/kg y 50 mg/kg por día suprimió el crecimiento tumoral, demostrando así que es posible el reposicionamiento de fármacos en el tratamiento del cáncer (9).

Otro ejemplo de reposicionamiento de fármacos se aplicó en el descubrimiento de nuevos inhibidores de la sintasa de ácidos grasos (FASN). Esta enzima promueve la supervivencia de células cancerosas y es un objetivo terapéutico importante en el cáncer de páncreas. Para ello, Fako (10) realizó un cribado virtual mediante acoplamiento molecular del dominio de tioesterasa (TE) de FASN con 2417 fármacos aprobados por la FDA. Los resultados indican que los fármacos inhibidores de la bomba de protones (como el omeprazol, pantoprazol, lansoprazol y el rabeprazol) inhiben eficazmente el dominio tioesterasa de FASN. Para dilucidar el modo de unión se realizaron simulaciones de dinámica molecular. Posteriormente, mediante ensayos *in vitro*, se determinó que estos inhibidores inducen la apoptosis de las células cancerosas pancreáticas. Los estudios descritos demuestran que la estrategia de reposicionamiento de fármacos permite identificar nuevos medicamentos anticancerígenos que pueden ser empleados posteriormente en ensayos de fase clínica.

1.2 Problema de investigación

El cáncer es una de las principales causas de muerte en el mundo. De acuerdo a las estimaciones de GLOBOCAN, en el año 2020 hubo aproximadamente 10 millones de muertes por cáncer. Se espera que para el año 2040 se produzcan 28,4 millones de nuevos casos de cáncer. Existen múltiples factores de riesgo que predisponen el desarrollo del cáncer incluidos el sedentarismo, la obesidad, el tabaquismo, el alcoholismo y la exposición a agentes cancerígenos, que inducen mutaciones en genes que regulan el crecimiento y la división celular (11).

Existen múltiples tratamientos farmacológicos contra el cáncer, siendo la quimioterapia la estrategia más empleada. Sin embargo, este tratamiento puede generar múltiples efectos secundarios e inducir farmacorresistencia en las células cancerosas. Por ello, en los últimos años las investigaciones se han centrado en el desarrollo de fármacos que se dirigen contra las biomoléculas que definen las principales características biológicas del tejido canceroso.

Precisamente, la estrategia actual se basa en desarrollar fármacos que inhiban la función enzimática de aquellas proteínas que mantienen activa la señalización proliferativa de las células cancerosas, como son las quinasas (12).

En muchos tipos de cáncer las mutaciones, los reordenamientos cromosómicos o la sobreexpresión de genes que codifican quinasas impulsan la proliferación, la supervivencia, la angiogénesis y la evasión de las respuestas inmunitarias antitumorales. Por ello, en los últimos años, la familia de enzimas quinasas se ha convertido en uno de los objetivos farmacológicos más importantes en la terapia del cáncer (3).

En la actualidad, hay 55 inhibidores de quinasas aprobados por la FDA para el tratamiento del cáncer (6). A pesar del éxito, se han reportado mutaciones compensatorias que reducen la afinidad de estas quinasas por sus inhibidores, generando con ello farmacorresistencia. Las estrategias para superar estos eventos se han centrado en el desarrollo de inhibidores contra estas quinasas mutantes. Una de las estrategias incluye el desarrollo de inhibidores alostéricos, ya que estas moléculas presentan una mayor especificidad contra sus blancos terapéuticos y se evita la farmacorresistencia que inducen los inhibidores comunes tipo I o tipo II (3).

Sin embargo, desarrollar fármacos *de novo* requiere un promedio de 13 años de investigación y gran inversión económica (13). Por ello, diversos grupos de investigación se han interesado en aplicar la estrategia de reposicionamiento de fármacos para identificar nuevos compuestos anticancerígenos. Es decir, identificar medicamentos anticancerosos a partir de fármacos utilizados en otras patologías. Como las quinasas son uno de los blancos terapéuticos más importantes en la terapia del cáncer, diversos estudios se han centrado en aplicar la técnica de reposicionamiento contra estos objetivos mediante métodos *in silico*, *in vitro* o *in vivo* (13; 14).

No obstante, hasta el momento no se ha reportado qué fármacos no oncológicos se han reposicionado como inhibidores de proteínas quinasas. Por lo tanto, en este *scoping review* reuniremos y analizaremos las investigaciones relacionadas a este tema. Esta información nos permitirá conocer qué estrategias de reposicionamiento han permitido identificar nuevos inhibidores de quinasas, qué enzimas aún no han sido investigadas y qué inhibidores resultan prometedores para la terapia oncológica.

1.3 Pregunta de investigación

¿Qué fármacos no oncológicos se han identificado como inhibidores de las quinasas asociadas al cáncer mediante estrategias de reposicionamiento?

2. Objetivos

2.1 Objetivo general

- Reconocer los fármacos no oncológicos que se han identificado como inhibidores de las proteínas quinasas asociadas al cáncer mediante estrategias de reposicionamiento.

2.2 Objetivos específicos

- Describir las estrategias de reposicionamiento que han permitido identificar inhibidores de quinasas a partir de fármacos no oncológicos.
- Reconocer las propiedades farmacológicas de los fármacos reposicionados.

3. Metodología

La metodología seguida en la presente tesis está basada en las guías PRISMA para revisiones exploratorias (15).

3.1 Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión y exclusión para los artículos de investigación se basaron en el método PCC (población, concepto, contexto) (16). Esto con el objetivo de delimitar la búsqueda bibliográfica y seleccionar los estudios que permitan responder la pregunta de investigación. La población de esta revisión comprende a los fármacos no oncológicos, es decir, aquellos que se han prescrito para otras enfermedades más no para el cáncer. El concepto de la revisión incluye el término de inhibidores de quinasas y el contexto está definido por el término cáncer y reposicionamiento. Por lo tanto, se consideraron como criterios de inclusión solo artículos científicos originales publicados en inglés entre los años 2010-2021 que reposicionaron fármacos no oncológicos como inhibidores de quinasas asociadas al cáncer. Se excluyeron aquellas investigaciones que no reportaron evidencia de la interacción quinasa-fármaco o que reposicionaron fármacos no aprobados para uso humano. Tampoco se incluyeron cartas al editor, comunicaciones breves, editoriales, comentarios y resúmenes de conferencia.

3.2 Fuentes de información y términos de búsqueda

Para responder la pregunta de investigación planteada se buscaron artículos científicos originales en las bases de datos bibliográficas de PubMed/Medline, Scopus, ScienceDirect, ProQuest y EBSCO. Para homogeneizar los criterios de búsqueda en cada motor bibliográfico empleamos la siguiente secuencia de palabras: (repurposing OR repurpose OR repositioning) AND kinase AND cancer. Estas secuencias de palabras solo se exploraron en el título, resumen y palabras claves de los artículos de investigación. La búsqueda en las distintas bases de datos se realizó en octubre de 2021.

Además de esta estrategia, se buscó en PubMed/Medline si los artículos de investigación seleccionados para el *scoping review* habían sido citados por otros artículos que cumplieran los criterios de inclusión. También se consideraron en la etapa de identificación aquellos artículos reportados en el libro de Roy (17) sobre diseños de fármacos *in silico*.

3.3 Selección de estudios

El proceso de selección de artículos involucró la aplicación de los criterios de elegibilidad y la subsecuente creación de una base de datos conteniendo los títulos y DOI de todas las publicaciones resultantes de la búsqueda. Posteriormente, se eliminaron de forma manual los artículos duplicados entre las distintas bases de datos. Luego, se procedió a lectura de los títulos, resúmenes y palabras claves para seleccionar solo aquellos que cumplieran con los criterios de elegibilidad (sección 3.1). A esta lista, se añadió aquellos artículos reportados en el libro de Roy y PubMed/Medline, asegurándonos que no se encuentren repetidos. Finalmente, se procedió a la lectura completa de todos estos artículos, seleccionando solo aquellos cuyo contenido ayudaría a responder la pregunta de investigación.

3.4 Extracción de información

Para facilitar el análisis, se extrajo la información más relevante de los artículos seleccionados (**Tabla 1**). Se incluyó como ítems: tipo de quinasa, nombre y función de la quinasa, objetivo del estudio, estrategia de reposicionamiento (métodos *in silico*, *in vitro*, *in vivo*), fármaco reposicionado (nombre, tipo e indicación farmacológica (18)), parámetros de actividad biológica y resultados experimentales relevantes. Finalmente, se realizó una síntesis narrativa de la información obtenida en la sección de resultados.

4. Resultados

4.1. Identificación de publicaciones

Las búsquedas iniciales identificaron un total de 872 artículos, incluyendo 550 artículos en Scopus, 217 en Pubmed, 43 en ScienceDirect, 44 en ProQuest y 18 en EBSCO. Se obtuvieron 10 artículos adicionales a partir de los otros criterios de búsqueda. De estos, se identificaron 590 como no duplicados y se procedió a la revisión de título y resumen. Se excluyeron 544 artículos al no cumplir con los criterios de inclusión. Los 46 artículos restantes se evaluaron mediante lectura de texto completo. De estos, se excluyeron 17 artículos: cinco se excluyeron por estar relacionados al reposicionamiento de fármacos oncológicos para la terapia de otro tipo de cáncer, cuatro por no justificar la interacción fármaco-quinasa, cinco por proponer como candidatos terapéuticos a fármacos no aprobados, uno por reposicionar fármacos en quininas no asociadas al cáncer, uno por reposicionar fármacos sobre proteínas no quininas y uno por presentar resultados poco concluyentes. Finalmente, 29 artículos se incluyeron para responder la pregunta de investigación de este *scoping review*. El proceso de búsqueda y selección se resume en la **Figura 1**.

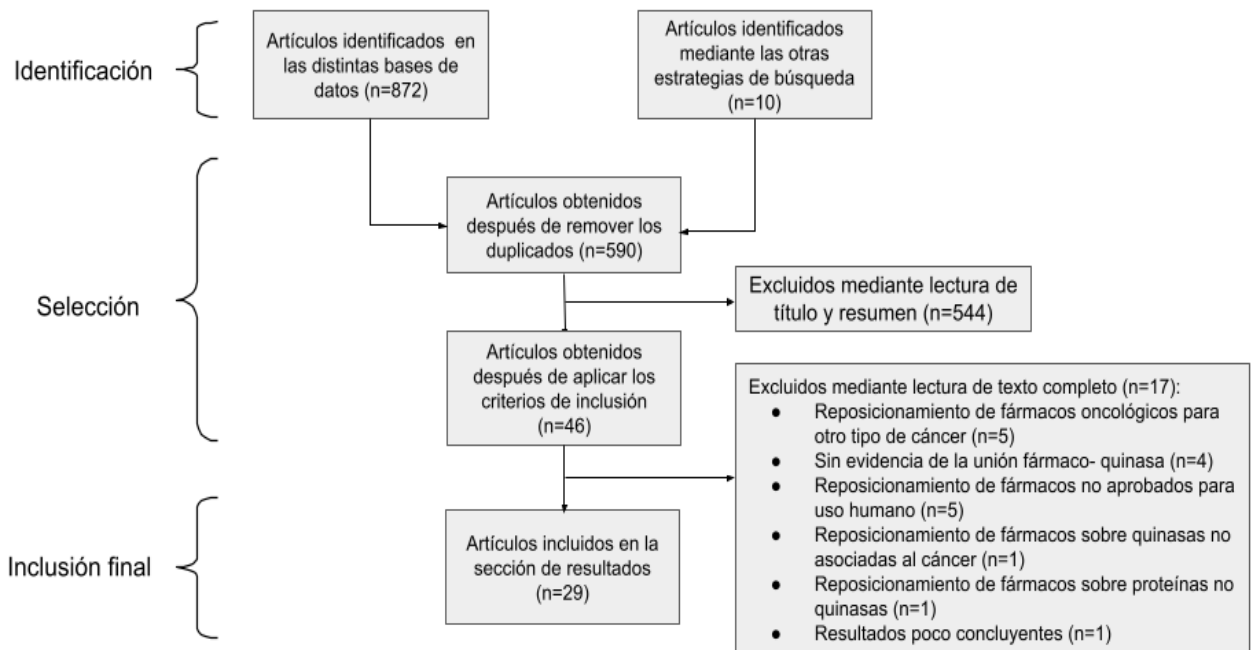


Figura 1. Diagrama de flujo con las etapas de la revisión exploratoria.

4.2. Identificación de quinasas asociadas al cáncer

En base a los artículos seleccionados en el presente *scoping review*, se identificaron como objetivos terapéuticos a 18 quinasas asociadas al cáncer que incluyeron EGFR, VEGFR2, ABL1, BCR-ABL, PI3K α , TOPK, CDK2, HK2, Akt1, Cdc7, ALK, MAPK1, MAPK14, DNA-PK, AXL, RIOK1, ROCK1 y PI4K III α . La tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) fue la más estudiada, precisamente porque mutaciones en EGFR generan el mayor porcentaje de farmacoresistencia en las células cancerosas pulmonares (7). Además, de acuerdo a todos los estudios seleccionados, se proponen a 28 fármacos como posibles inhibidores de quinasas. De estos, el mebendazol (dianas: MAPK14 y VEGFR2), la domperidona (dianas: Akt1 y AXL) y la felipresina (dianas: EGFR1, VEGFR2, Bcr-Abl y Src) inhiben la acción de dos o más quinasas. Por lo tanto, estos fármacos podrían emplearse como inhibidores de múltiples quinasas.

4.3 Identificación de nuevos inhibidores de quinasas mediante cribado virtual basado en la estructura tridimensional (3D) de la diana terapéutica

De los 29 estudios seleccionados, 19 inician la etapa de reposicionamiento de fármacos empleando la estrategia de cribado virtual basado en la estructura 3D de la diana terapéutica. Para ello emplean programas computacionales de acoplamiento molecular, una biblioteca de fármacos, generalmente aprobados por la FDA, y la estructura tridimensional de la quinasa de estudio, obtenida por cristalografía de rayos X o modelamiento molecular. Posteriormente, un total de 10 trabajos continuaron con una etapa de simulaciones de dinámica molecular (DM) para analizar la estabilidad de los complejos proteína-ligando y determinar con mayor precisión la energía de unión. Las simulaciones de DM consideraron la flexibilidad natural de las estructuras proteicas y el efecto del solvente acuoso en las interacciones. No obstante, seis de estos trabajos finalizaron en esta etapa y solo cuatro continuaron con otros ensayos de validación experimental (19-22). Por lo tanto, se hace necesario validar mediante estudios experimentales la actividad inhibitoria *in silico* de los fármacos Felipresina, Ambenonio, Clorhexidina, Nicergolina, Benzonatato, Vilanterol, Hesperidina y Conivaptán sobre las quinasas (23-30).

Al finalizar la etapa de cribado virtual con las programas bioinformáticos de acoplamiento molecular, siete estudios no realizaron simulaciones de DM para estimar la energía de unión y estabilidad de los complejos quinasa-fármaco, sino que continuaron inmediatamente con ensayos de validación *in vitro* e *in vivo* (31-37). Dentro de la etapa de ensayos *in vitro*, todos los estudios determinaron la actividad anticancerígena de los fármacos en diferentes líneas celulares cancerosas, donde tres estudios calcularon la constante de disociación del

fármaco (K_d) mediante termoforesis a microescala (33, 36, 37). Un total de seis estudios continuaron con la etapa de ensayos *in vivo*. Aquí se utilizaron modelos de ratones xenoinjertados con células cancerosas y pruebas de Western Blot para medir los niveles de expresión de las quinasas de interés. Los resultados obtenidos en estas investigaciones resultaron prometedores, por lo tanto, los fármacos propuestos (Adapaleno, Benserazida, Econazol, Fluspirileno, Pantoprazol y Ilaprazol) deberían considerarse como potenciales alternativas farmacéuticas en el tratamiento del cáncer.

4.4 Identificación de nuevos inhibidores de quinasas mediante métodos de predicción

De los 29 estudios seleccionados para el *scoping review*, seis han empleado métodos de predicción de objetivos farmacológicos (38-43). Para ello, se utilizaron herramientas de bioinformática, aprendizaje automático, modelos predictivos basados en descriptores moleculares y modelos SAR que relaciona la estructura química con la actividad biológica de la molécula. El 83% de los trabajos (cinco de ellos) continuaron con posteriores ensayos *in vitro*, determinando la actividad anticancerígena de los fármacos en diferentes líneas celulares cancerosas, midiendo la actividad enzimática de las quinasas en presencia del fármaco o calculando la constante de disociación del fármaco (K_d) mediante termoforesis a microescala. Mediante los métodos de predicción se propusieron como inhibidores de quinasa al Ácido zoledrónico, Risedronato, Flubendazol, Mebendazol, Levosimendan y Domperidona.

4.5 Identificación de nuevos inhibidores de quinasas mediante métodos *in vitro*

Cuatro de los trabajos identificados iniciaron la etapa de reposicionamiento de fármacos empleando métodos *in vitro*. En el trabajo de Cheng et al. (44) buscaron identificar nuevos inhibidores de la quinasa Cdc7, una serina-treonina quinasa, que permite el inicio de la replicación del ADN en la mitosis y que se encuentra sobreexpresada en muchas líneas celulares cancerosas. Para ello, diseñó una plataforma de detección de fármacos basada en el ensayo de complementación de fragmentos proteicos ligado a luciferasa de *Renilla reniformis*. Testearon una librería de 1170 fármacos aprobados por la FDA, que impedían la interacción de Cdc7 con Dbf4 (subunidad que genera una quinasa activa). A través de este método, se identificó al Cloruro de decualinio como potencial inhibidor de Cdc7. Este fármaco también generó citotoxicidad en la línea celular de cáncer oral OEC-M1 e inhibió el crecimiento tumoral en ratones xenoinjertados con células de carcinoma oral OEC-M1.

Así mismo, en el estudio Jiang et al. (45), se planteó como objetivo determinar si la Ivermectina (IVM) ayudaba a superar la resistencia de las células cancerosas al tratamiento

farmacoterapéutico. Para ello se realizaron estudios *in vitro* e *in vivo*, donde se determinó que la IVM reduce la expresión de la glicoproteína P (también conocida como proteína de resistencia a múltiples fármacos 1 (MDR1)) a través de la inhibición de la vía señalización mediada por EGFR (EGFR/ERK/Akt/NF- κ B). La interrupción de esta vía ocurre porque la IVM se une al dominio extracelular de EGFR y compite por el sitio de unión de ligando endógeno EGF (Factor de crecimiento epidérmico) para inhibir su función.

Por otra parte, el trabajo de Dong et al. (46) se planteó validar el mecanismo antitumoral de Flupentixol, considerando estudios *in silico* previos que habían demostrado la inhibición de PI3K α por dicho fármaco. Para ello se realizaron ensayos tradicionales de actividad anticancerígena en líneas celulares y en modelos de ratones xenoinjertados. Los resultados indicaron que en comparación con los dos inhibidores conocidos de PI3K, BYL719 y BKM120, el flupentixol mostró una citotoxicidad más potente en las células A549 y H661 (células de cáncer de pulmón). Además, se demostró que este fármaco inhibe específicamente la vía PI3K/AKT y suprime el crecimiento tumoral de A549 en el modelo animal. Finalmente, en el estudio de Kwon (47) se reposicionaron fármacos anti-VHC como inhibidores de la PI4K. Para ello, se realizaron ensayos de concentración inhibidora semi-máxima en líneas celulares cancerosas U251, BT474 y HepG2 y de actividad quinasa, que en conjunto determinaron que el Simeprevir inhibe la PI4K III α .

4.6 Propiedades farmacológicas de los fármacos reposicionados

De los 28 fármacos reposicionados: i) cuatro pertenecen al grupo farmacológico de antiparasitarios (Flubendazol, Mebendazol, Praziquantel e Ivermectina), ii) dos actúan a nivel del sistema respiratorio (Indacaterol y Vilanterol) y son agonistas β 2 adrenérgicos que se emplean en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el asma, iii) dos son empleados en el tratamiento de la esquizofrenia (Flupentixol y Fluspirileno), los cuales son antagonistas de los receptores de dopamina D2, iv) dos son inhibidores de la bomba de protones que se utilizan en el tratamiento de la enfermedad del reflujo gastroesofágico y de las úlceras pépticas (Pantoprazol y Ilaprazol); y v) dos pertenecen al grupo farmacológico de antivirales incluyendo a Amprenavir, que es el inhibidor de la proteasa del VIH-1 y se utiliza en el tratamiento de esta patología, y a Simeprevir que es el inhibidor de proteasa NS3/4A del virus de la hepatitis C (VHC) y se usa para el tratamiento de infecciones crónicas. Los fármacos restantes pertenecen a diferentes grupos farmacológicos y sus propiedades farmacodinámicas se describen en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Información detallada de los fármacos reposicionados en los estudios elegidos para la revisión exploratoria.

Tipo de quinasa	Nombre, función, código Uniprot.	Objetivo del estudio (referencia)	Estrategia de reposicionamiento			Fármaco reposicionado			Parámetros de actividad biológica	Resultados relevantes
			<i>In silico</i>	<i>In vitro</i>	<i>In vivo</i>	Nombre	Indicación farmacológica	Características farmacodinámicas		
Quinasa intracelular	CDK2 (quinasa dependiente de ciclina 2), serina/treonina quinasa involucrada en el control del ciclo celular, P24941.	Identificar nuevos inhibidores de CDK2 (31).	Virtual screening basado en estructura	Líneas celulares de cáncer colorrectal	Ratones xenoinjertados con células DLD1 de cáncer colorrectal	Adapaleno (ADA)	Tratamiento del acné y psoriasis	Retinoide tópico anticomedogénico	idock score = -10.38, IC ₅₀ = 4,43 μM para DLD1 y 7,135 μM para LoVo (líneas celulares de cáncer de colon humano)	ADA aumentó significativamente la población celular en fase G1. Redujo la expresión de CDK2, Rb, p16-INK4. La dosis de 15 mg/kg/día de ADA redujo significativamente el volumen y tamaño del tumor a los 21 días del tratamiento. La potencia de ADA (20 mg/kg) fue similar a la del oxaliplatino (40 mg/kg). ADA se une al sitio de unión a ATP de CDK2.
		Identificar nuevos inhibidores de CDK2 (32).	Virtual screening basado en estructura	Líneas celulares de HCC (carcinoma hepatocelular humano), HepG2 y Huh7.	Ratones xenoinjertados con células Huh7	Fluspirileno	Tratamiento de la esquizofrenia	Antipsicótico, antagonista de los receptores de dopamina D2	IC ₅₀ < de 10 μmol/L (en líneas celulares)	En los ensayos <i>in vivo</i> , el fluspirileno presentó una actividad antitumoral similar a la del fármaco antineoplásico 5-fluorouracilo. El tratamiento con fluspirileno disminuyó las expresiones de CDK2, Rb, ciclina E, p16-INK4 y p130. El fluspirileno se une al sitio de unión a ATP de CDK2.
	Cdc7 (proteína quinasa relacionada con el ciclo de división celular 7), serina/treonina quinasa que permite el inicio de la replicación del ADN en la mitosis, O00311.	Identificar nuevos inhibidores de Cdc7 (44).	-	Ensayo de complementación de fragmentos proteicos basado en luciferasa de Renilla (Rluc-PCA) para el estudio de la interacción Cdc7-Dbf4.	Ratones xenoinjertados con células de carcinoma oral OEC-M1	Cloruro de decualinio	Vaginosis bacteriana	Antiinfeccioso y antiséptico tópico	-	El cloruro de decualinio presenta citotoxicidad en la línea celular de cáncer oral OEC-M1 e inhibe la actividad quinasa de Cdc7-Dbf4. También presenta actividad antitumoral <i>in vivo</i> en modelos preclínicos de cáncer.

<p>MAPK14 (proteína quinasa 14 activada por mitógeno), serina/treonina quinasa que desempeña un papel importante en las cascadas de respuestas celulares evocadas por estímulos extracelulares como las citocinas proinflamatorias o el estrés físico, Q16539.</p>	<p>Predecir objetivos farmacológicos de MBZ en células de glioblastoma (GBM) (40).</p>	<p>Predicción de objetivos, modelado molecular</p>	<p>Actividad anticancerígena en líneas celulares de glioblastoma U87, ensayos de cambio térmico para determinar la unión a MAPK14</p>	<p>-</p>	<p>Mebendazol (MBZ)</p>	<p>Tratamiento de infecciones por helmintos.</p>	<p>Antiparasitario, con efecto inhibidor sobre la polimerización de la tubulina</p>	<p>$IC_{50} = 104 \pm 46$ nM (actividad enzimática) $K_d = 1.27 \pm 0,02$ μM (termoforesis microescala)</p>	<p>MAPK14 juega un papel clave en la actividad citotóxica de MBZ contra las células de GBM. MBZ puede unirse directamente a MAPK14 e inhibir su actividad quinasa <i>in vitro</i> y en líneas celulares.</p>
<p>TOPK (proteína quinasa originada en células T asesinas activadas por linfoquinas), serina/treonina quinasa participa en la mitosis y en la activación de las células linfoides, Q96KB5.</p>	<p>Identificar nuevos inhibidores IBP contra la proteína quinasa originada en células T (TOPK) (37).</p>	<p>Modelamiento molecular, virtual screening basado en estructura.</p>	<p>Método de termoforesis a microescala (MST), ensayos de inhibición en líneas celulares cancerosas HCT116</p>	<p>Ratones xenoinjertados con células de cáncer de colon HCT 116</p>	<p>Ilaprazol</p>	<p>Tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico</p>	<p>Inhibidor de la bomba de protones</p>	<p>$K_d = 111.0 \pm 2.3$ μM por MST, $IC_{50} = 40,0 \pm 0,6$ μM (células HCT116)</p>	<p>El ilaprazol suprime el crecimiento tumoral inhibiendo las actividades de TOPK <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> (disminuyeron los niveles de histona H3) .</p>
	<p>Identificar inhibidores para la proteína quinasa originada en células T (TOPK) (36).</p>	<p>Modelamiento molecular, virtual screening basado en estructura</p>	<p>Termoforesis a microescala (MST), ensayo de actividad quinasa, actividad inhibitoria en líneas celulares HCT 116</p>	<p>Ratones xenoinjertados con células de cáncer de colon HCT 116</p>	<p>Pantoprazol</p>	<p>Tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico</p>	<p>Inhibidor de la bomba de protones</p>	<p>$K_d = 24,2 \pm 2,3$ por MST; $IC_{50} (\mu$M) =185,8 (células HCT116)</p>	<p>Pantoprazol suprimió el crecimiento tumoral <i>in vivo</i> de las células HCT 116 inhibiendo la actividad de TOPK.</p>

	<p>RIOK1 (proteína serina/treonina quinasa RIO1), involucrada en los pasos finales de la maduración citoplásmica de la subunidad ribosómica 40S, Q9BRS2.</p>	<p>Identificar fármacos comercializados que puedan mitigar la cardiotoxicidad de la terapia anticancerosa y, al mismo tiempo, presentar potencia anticancerígena (42).</p>	<p>Uso de herramientas de bioinformática, quimioinformática, acoplamiento molecular y aprendizaje automático.</p>	<p>La actividad anticancerígena se evaluó en más de 200 líneas celulares cancerosas de 19 tipos de cáncer</p>	-	Levosimendan	<p>Para tratar la insuficiencia cardíaca crónica grave con descompensación aguda.</p>	<p>Agente inotrópico sensibilizador de Ca²⁺</p>	<p>IC₅₀ =0.604 μM (línea celular SU-DHL-8)</p>	<p>Levosimendan podría ser un inhibidor competitivo del sitio de unión a ATP de RIOK1. La línea celular de linfoma SU-DHL-8 fue más sensible al levosimendan.</p>
	<p>DNA-PKcs (subunidad catalítica de proteína quinasa dependiente de ADN), serina/treonina quinasa actúa como sensor molecular del daño del ADN, P78527.</p>	<p>Identificar nuevos inhibidores contra DNA-PKcs (19).</p>	<p>Virtual screening basado en estructura, estudios dinámicos moleculares y modelamiento molecular</p>	<p>Actividad enzimática y ensayos de actividad anticancerígena en 3 líneas celulares de cáncer MCF7, A549 y HeLa.</p>	-	Praziquantel	<p>Tratamiento de infecciones debidas a todas las especies de esquistosomas y céstodos.</p>	<p>Antiparasitario que afecta la permeabilidad de la membrana celular de los esquistosomas</p>	<p>IC₅₀=17.3μM (actividad enzimática)</p>	<p>Los estudios <i>in silico</i> identificaron a praziquantel como inhibidor de DNA-PK El praziquantel sensibiliza dos líneas de células cancerosas (MCF7 y A549) a los efectos citotóxicos de la doxorubicina o el cisplatino.</p>
	<p>ERK-2 (quinasa 2 regulada por señal extracelular), serina/treonina quinasa implicada en diversas funciones biológicas como el crecimiento celular, la adhesión, la supervivencia y la diferenciación, P28482.</p>	<p>Identificar potenciales inhibidores de la proteína quinasa ERK2 (21).</p>	<p>Virtual screening basado en estructura, además estudios de dinámica molecular</p>	<p>Ensayo de actividad quinasa, la actividad anticancerígena se evaluó en las células MCF-7</p>	<p>Ratones xenoinjertados con MCF-7</p>	Amprenavir	<p>Infección por VIH</p>	<p>Antiviral (inhibidor de la proteasa del VIH-1)</p>	<p>IC₅₀ =150 μM (línea celular MCF-7)</p>	<p>Amprenavir podría ser un inhibidor competitivo del sitio de unión a ATP de ERK2. El amprenavir inhibe la proliferación e induce la apoptosis en las células de cáncer de mama MCF-7. Amprenavir inhibe la fosforilación de Bim en S69 (mediada por ERK2). Una dosis de 45 mg/kg/día de amprenavir puede inhibir eficazmente el crecimiento de xenoinjertos tumorales MCF-7 (eficacia terapéutica similar a la del cisplatino en los primeros 9 días).</p>

ROCK1 (proteína quinasa 1 asociada a Rho), serina/treonina quinasa involucrada en la regulación del citoesqueleto de actomiosina que promueve la generación de fuerza contráctil, Q13464.	Emplear protocolos de diseño de fármacos computacionales extensos y altamente estratégicos para identificar inhibidores potenciales contra ROCK1 (29).	Virtual screening basado en estructura y estudios de dinámica molecular	-	-	Conivaptán	Tratamiento de la hiponatremia euvolémica o hipervolémica	Inhibidor no peptídico de la hormona antidiurética	$\Delta G = -11$ kcal/mol	El conivaptán mostró una energía de unión de 11,0 kcal / mol con ROCK1, que resultó ser mayor que el inhibidor de referencia Y27632. El porcentaje de interacciones entre conivaptán y los residuos claves es mayor en comparación con Y27632.
Akt1 (protooncogén c-Akt), serina/treonina quinasa que regula el metabolismo, la proliferación, la supervivencia celular, el crecimiento y la angiogénesis, P31749.	Utilizar un sistema SAR híbrido basado en A549 (línea celular) y Akt (diana) para la identificación de inhibidores selectivos de PKB / Akt a partir de la biblioteca de fármacos de la FDA (43).	Modelos SAR	-	-	Domperidona	Tratamiento de la dispepsia, la acidez de estómago, el dolor epigástrico, las náuseas y los vómitos.	Antagonista del receptor de dopamina D2 y D3	-	El virtual screening de fármacos utilizando modelos SAR identifico como inhibidor selectivo de Akt1 a la Domperidona.
BCR-ABL (proteína oncogénica quimérica), tirosina quinasa activa numerosas vías de transducción de señales que conducen a proliferación celular incontrolada, Q16189.	Reutilizar fármacos mediante métodos in silico para identificar nuevos inhibidores de la quinasa BCR-ABL, bloqueando así la unión de Grb2 que conduce a la inhibición y progresión de la CML (28).	Virtual screening basado en estructura y modelado molecular	-	-	Hesperidina	Efectos beneficiosos sobre los trastornos de los vasos sanguíneos.	Bioflavonoide	Xp Glide Score:-6.739 kcal/mol	Hesperidina presentó fuertes interacciones en el sitio de unión que contiene Y177 de la proteína BCR.

ABL1 (homólogo del oncogén viral de leucemia murina de Abelson 1), tirosina quinasa que regula muchos procesos clave relacionados con el crecimiento y la supervivencia celular, P00519.	Identificar nuevos fármacos que inhiban a ABL1 de tipo salvaje y mutante T315I (30).	Virtual screening basado en estructura, dinámica molecular	-	-	Clorhexidina	Se utiliza como antiséptico tópico	Biguanida antimicrobiana de amplio espectro	ΔG (en kJ/mol)= -1686.5 en T315I mutante; ΔG = -729 en ABL de tipo salvaje	La clorhexidina se une con mayor afinidad al ABL de tipo salvaje y a T315I que el ligando de referencia Ponatinib.
	Desarrollar fármacos que inhiban a ABL1 de tipo salvaje y mutante T315I (26).	Virtual screening basado en estructura y estudios dinámica molecular	-	-	Clorhexidina (C), nicergolina (N)	C: Antiséptico tópico; N: tratamiento de síntomas asociados con anomalías cerebrovasculares.	C: Biguanida antimicrobiana de amplio espectro; N: Antagonista de receptores alfa-adrenérgicos	ΔG (en kJ/mol)= -33.30 en T315I mutante para N; ΔG = -50.03 en ABL de tipo salvaje para C	Clorhexidina como inhibidor potencial de ABL1 de tipo salvaje, mientras que nicergolina de T315I ABL1.
	Reposicionamiento de inhibidores de PI4K como radio sensibilizadores en diversas líneas celulares de cáncer humano (47).	-	Actividad inhibitoria de los fármacos en líneas celulares cancerosas U251, ensayo de actividad quinasa	-	-	Simeprevir	Tratamiento de adultos con infección crónica por el virus de la hepatitis C	Inhibidor de la proteasa NS3 / 4A del virus de la hepatitis C	IC_{50} = 200nM en U251

<p>PI3Kα (isoforma alfa de la subunidad catalítica de fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato 3-quinasa), lipido quinasa que activa cascadas de señalización involucradas en el crecimiento celular, supervivencia, proliferación, motilidad y morfología, P42336.</p>	<p>Identificar nuevos inhibidores de PI3Kα (34).</p>	<p>Virtual screening basado en estructura</p>	<p>Líneas celulares de NSCLC, incluyendo H661, A549, NCI-H520 y SK-SEM-1</p>	<p>Ratones xenoinjertados con células A549</p>	<p>Econazol</p>	<p>Tratamiento de tinea pedis, tinea cruris y tinea corporis</p>	<p>Antimicótico tópico que impide la síntesis de ergosterol</p>	<p>IC₅₀ = 6.0 μM en H661</p>	<p>El econazol disminuyó los niveles de proteína de p-AKT y Bcl-2. Econazol inhibió el crecimiento celular e indujo la apoptosis en las líneas celulares de cáncer de pulmón H661 y A549 de una manera dependiente de la dosis. La combinación de econazol y cisplatino mostró efectos sinérgicos y aditivos en las células de cáncer de pulmón H661 y A549, respectivamente. La dosis de 50 mg/kg/día de econazol redujo significativamente el volumen y tamaño del tumor A549 a los 21 días del tratamiento.</p>
	<p>Identificar el mecanismo antitumoral de flupentixol (46).</p>	<p>Acoplamiento molecular</p>	<p>Ensayo de actividad quinasa, la actividad anticancerígena se evaluó en las líneas celulares de NSCLC, incluidas A549, H661, SK-SEM-1 y NCI-H520</p>	<p>Ratones xenoinjertados con A549</p>	<p>Flupentixol</p>	<p>Para el tratamiento de la esquizofrenia y la depresión.</p>	<p>Neuroléptico tioxanteno, antagonista de los receptores de dopamina D1</p>	<p>IC₅₀ = 127 \pm 5,87 nM (actividad enzimática)</p>	<p>En comparación con dos inhibidores de PI3K conocidos, BYL719 y BKM120, el flupentixol mostró una citotoxicidad más potente en las células A549 y H661. El flupentixol inhibió significativamente el crecimiento del tumor A549 en ratones. El flupentixol puede inhibir específicamente la vía PI3K / AKT y la supervivencia de las células de cáncer de pulmón <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>.</p>
	<p>HK2 (hexoquinasa 2), carbohidrato quinasa que cataliza la fosforilación de hexosa (media el paso inicial de la glucólisis), P52789.</p>	<p>Desarrollar nuevos y potentes inhibidores contra HK2 para el tratamiento del CCR (Cáncer Colorrectal) u otros cánceres (33).</p>	<p>Virtual screening basado en estructura</p>	<p>Células de cáncer de colon humano SW480 y termoforesis a microescala.</p>	<p>Ratones xenoinjertados con células SW480 de cáncer de colon humano</p>	<p>Benserazida (Benz)</p>	<p>Enfermedad de Parkinson, el parkinsonismo y el síndrome de piernas inquietas</p>	<p>Inhibidor de la dopadescarboxilasa periférica</p>	<p>IC₅₀ = 5,52 \pm 0,17 μM (actividad enzimática); Kd = 149 \pm 4,95 μM (termoforesis microescala)</p>

Quinasa de membrana celular	EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico), tirosina quinasa receptora que activa varias cascadas de señalización que conducen a la síntesis de ADN y a la proliferación celular, P00533.	Identificar un blanco terapéutico potencial para la acción anticancerígena de los bifosfonato (38).	Mapeo de conectividad <i>in silico</i> y análisis KEGG, estudios de acoplamiento y dinámica molecular	Ensayo de cambio térmico. Líneas celulares de cáncer de pulmón, de mama y de colón.	-	Ácido zoledrónico y risedronato	Tratamiento de la osteoporosis	Inhibe la función de los osteoclastos y previene la resorción ósea	-	Un bisfosfonato debe interactuar con T790 y, al mismo tiempo, coordinarse con el ion Mg^{2+} , para ser un inhibidor de EGFR. Los bifosfonatos inhiben la señalización mediada por EGFR para causar apoptosis. Solo los cánceres de pulmón (HCC827, H3255, H1666 y H1703), de mama (MB231) y de colon (SW480) impulsados por EGFR son sensibles a la acción de los bifosfonatos.
		Identificar nuevos inhibidores contra EGFR (25).	Virtual screening basado en estructura y estudios dinámica molecular	-	-	Benzonatato	Para el alivio sintomático de la tos.	Antitusivo, que actúa desensibilizando los receptores pulmonares de estiramiento implicados en el reflejo de la tos.	-	El benzonatato presenta una de las mejores afinidades con el sitio de unión a ATP de EGFR, esto bloquea la autofosforilación y la activación de EGFR. La interacción benzonatato- EGFR es la más estable que los otros sistemas ligando-receptor del estudio.
		Determinar si la ivermectina (IVM) puede superar la farmacoresistencia de las células cancerosas (45).	-	Ensayo de coimmunoprecipitación y biosensor de interferometría de biocapa	Ratones xenoinjertados con células HCT-8 y K562	Ivermectina	Antiparasitario	Se une selectivamente y con alta afinidad a los canales iónicos de cloruro activados por glutamato, que conduce a la muerte del parásito.	Kd = 28 μ M	IVM podría interactuar directamente con el dominio extracelular de EGFR, con menor afinidad de unión en comparación con su ligando endógeno EGF. IVM puede competir con EGF por el mismo sitio de unión. IVM inhibió la expresión de P-gp (glucoproteína P) en todas las células cancerosas probadas. Los efectos de IVM estaban mediados principalmente a través de la inhibición de la vía EGFR para reducir la transcripción y expresión de P-gp en las células cancerosas.
		Identificar un potente inhibidor contra la interfaz de dimerización de EGFR mediada por el dominio II (27).	Virtual screening basado en estructura	-	-	Vilanterol	Tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).	Agonista beta2-adrenérgico	ΔG (kcal/mol): -8.11	Vilanterol bloquea la formación de las principales interacciones que median la homodimerización de EGFR

		Determinar si los bisfosfonatos pueden usarse como tratamientos complementarios a los inhibidores de la tirosina quinasa EGFR (de tipo salvaje y mutantes) (22).	Virtual screening basado en estructura, dinámica molecular	Actividad inhibitoria de los fármacos en líneas celulares cancerosas HCC827 y MB231	Ratones xenoinjertados con células de cáncer de pulmón HCC827 y células de cáncer de mama MB231	Ácido zoledrónico y risedronato	Para el tratamiento de la osteoporosis	Inhibe la función de los osteoclastos y previene la resorción ósea	-	Los bisfosfonatos inhiben el crecimiento tumoral impulsado por EGFR en los protocolos de prevención y tratamiento. La combinación de bisfosfonatos e inhibidores de la tirosina quinasa provoca la regresión del tumor. La mutación T790M de EGFR anula la sensibilidad a erlotinib pero no a los bisfosfonatos.
	EGFR T790M (receptor del factor de crecimiento epidérmico mutado en treonina 790), mutación secundaria que genera una quinasa resistente a fármacos.	Identificar nuevos candidatos a fármacos para el tratamiento de células de cáncer de pulmón resistentes a EGFR TKI (35).	Virtual screening basado en estructura utilizando el software de acoplamiento molecular idock	Líneas celulares de NSCLC con delección E746_A750 o una mutación secundaria de EGFR que causa resistencia (H1975: L858R / T790M).	-	Indacaterol (I), Canagliflozina (C)	I: Tratamiento del asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica; C: tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2	I: Agonista beta-2 adrenérgico; C: Inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2)	IC ₅₀ indacaterol: 14,3 ± 2,2 µM en H1975 y 41,5 ± 3,9 µM en HCC827; IC ₅₀ canagliflozina: 25,5 ± 3,1 µM en H1975 y 45,4 ± 2,9 µM en HCC827	El indacaterol y la canagliflozina mostraron actividad anticancerígena en las células HCC827 y H1975. La combinación de gefitinib e indacaterol da lugar a una actividad anticancerosa sinérgica.
	VEGFR2 (receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular), tirosina quinasa receptora que desempeña un papel esencial en la regulación de la angiogénesis, el desarrollo vascular, y la permeabilidad vascular, P35968.	Construir modelos de predicción eficaces para identificar inhibidores de VEGFR2 a partir de fármacos aprobados (39).	Combinación de modelos NB basados en ligandos y acoplamiento molecular basado en estructura.	Ensayos de actividad quinasa basados en fluorescencia	-	Flubendazol	Tratamiento de infecciones por nematodos	Antihelmíntico benzimidazólico que inhibe el ensamblaje microtubular	IC ₅₀ = 0,47 µM (actividad quinasa)	Flubendazol presenta similares interacciones al compuesto de referencia axitinib al unirse a VEGFR2.

		Predecir nuevas interacciones fármaco-objetivo y validarlas experimentalmente (41).	Método de predicción integral "Train-Match-Fit-Streamline" (TMFS)	Ensayo de actividad quinasa y de angiogénesis	-	Mebendazol	Tratamiento de infecciones por helmintos.	Antiparasitario, con efecto inhibidor sobre la polimerización de la tubulina	IC ₅₀ = 3.6 μM (actividad quinasa)	El mebendazol se une al VEGFR-2 e inhibe la angiogénesis (IC ₅₀ = 8,8 μM para inhibir la formación de vasos sanguíneos).
	ALK (quinasa de linfoma anaplásico) tirosina quinasa receptora que interviene en la génesis y diferenciación del sistema nervioso, Q9UM73.	Desarrollar fármacos de amplio espectro dirigidos a ALK de tipo salvaje y mutante L1196M (24).	Virtual screening basado en estructura y estudios dinámica molecular	-	-	Amбеноніо	Tratamiento de la debilidad muscular debida a una enfermedad muscular (miastenia grave)	Inhibidor reversible de la colinesterasa	ΔG ALK: -108,77 kcal/mol; ΔG ALK L1196M: -90.07 kcal/mol	EL amбеноніо presenta la mejor afinidad de unión tanto en ALK de tipo salvaje como en ALK L1196M.
	AXL (oncogén AXL, regula muchos procesos fisiológicos), receptor tirosina quinasa. que interviene en la supervivencia celular, la proliferación celular, la migración y la diferenciación, P30530.	Reposicionar fármacos aprobados como inhibidores de AXL (20).	Virtual screening basado en estructura y estudios dinámica molecular	Ensayos de actividad anticancerígena en líneas celulares MCF-7, HeLa y HepG2.	-	Domperidona	Tratamiento de la dispepsia, la acidez de estómago, el dolor epigástrico, las náuseas y los vómitos.	Antagonista dopaminérgico de receptores D2 y D3	IC ₅₀ : 2,6 en MCF-7, 96,947 μM en HeLa y 103,01 μM en HepG2.	La domperidona resultó ser el agente anticanceroso más eficaz contra todas las líneas celulares ensayadas. La molécula de domperidona tiene un mejor valor de IC ₅₀ (2,6 ± 0,05 μM) que el valor de IC ₅₀ de la molécula de doxorubicina (7,68 ± 0,18 μM). Domperidona no muestran actividad citotóxica contra las células normales.
Quinasas de membrana celular e intracelulares	EGFR, VEGFR2, Bcr-Abl y Src.	Identificar posibles inhibidores alostéricos de múltiples quinasas que se dirijan a las quinasas EGFR1, VEGFR2, Bcr-Abl y Src (23).	Virtual screening basado en estructura y estudios dinámica molecular	-	-	Felipresina	Se utiliza en inyecciones de anestésicos locales para uso dental	Nonapéptido sintético, vasoconstrictor no catecolamínico	-	Felypressin mostró una alta afinidad de unión a las estructuras de quinasas EGFR, VEGFR2, Bcr-Abl y Src.

5. Discusión

El presente trabajo tuvo como objetivo reconocer fármacos no oncológicos que se han identificado como inhibidores de las quinasas asociadas al cáncer, mediante estrategias de reposicionamiento. Para ello se realizó una revisión exploratoria según las guías PRISMA. En total, se seleccionaron a 29 artículos originales cuyo contenido era relevante para responder la pregunta de investigación. Se identificaron ocho artículos, que mediante métodos *in silico*, proponen a la Felipresina, Ambenonio, Clorhexidina, Nicergolina, Benzonatato, Vilanterol, Hesperidina y Conivaptán como inhibidores de quinasas sobreexpresadas en células cancerosas. Sin embargo, es necesario que la actividad inhibitoria de estos fármacos se demuestren en ensayos experimentales. De esta lista la comunidad científica podría tener particular interés en felipresina, que de acuerdo a los estudios, inhibe múltiples quinasas como EGFR1, VEGFR2, Bcr-Abl y Src. Por lo tanto, podría emplearse en el tratamiento de diferentes tipos de cáncer.

El resto de estudios donde se emplearon métodos experimentales proponen al Praziquantel, Domperidona, Amprenavir, Econazol, Benserazida, Adapaleno, Fluspirileno, Indacaterol, Canagliflozina, Pantoprazol, Ilaprazol, Ácido Zoledrónico y Risedronato, Flubendazol, Mebendazol, Levosimendan, Cloruro de decualinio, Ivermectina, Flupentixol y Simeprevir como inhibidores de las quinasas sobreexpresadas en células cancerosas. De estos fármacos, se debería considerar preferentemente aquellos que en la práctica clínica se puedan administrar por vía oral o parenteral (descartando los que están indicados solo para uso tópico como el Adapaleno, Econazol y Cloruro de decualinio debido a sus limitados beneficios en la quimioterapia sistémica). Además, se debe priorizar los medicamentos que generen menos efectos indeseados durante su uso prolongado, como los antiparasitarios (Mebendazol, Praziquantel y Flubendazol) así como aquellos que muestren similar actividad antitumoral a los fármacos antineoplásicos (como Fluspirileno, Benserazida, Domperidona y Flupentixol). Por lo tanto, estos siete fármacos son potenciales alternativas terapéuticas para el tratamiento del cáncer y deberían ser testeados en posteriores estudios de fase clínica (Tabla 1).

Según *The Human Protein Atlas* existen 210 proteínas quinasas relacionadas al cáncer (48) y hasta el momento solo se han investigado nuevos inhibidores mediante el método de reposicionamiento en 18 de ellas. Por lo tanto, aún queda por implementar el método en múltiples quinasas. La ventaja de esta estrategia es que ya se conocen los parámetros farmacocinéticos, farmacodinámicos y de toxicidad de los fármacos a reposicionar y si se

demuestra que inhiben enzimas quinasas asociadas al cáncer, podrían emplearse rápidamente como fármacos anticancerosos de bajo costo.

6. Conclusiones

- Los fármacos reposicionados encontrados en este trabajo, incluyendo Mebendazol, Praziquantel, Flubendazol, Fluspirileno, Benserazida, Domperidona y Flupentixol, son potenciales alternativas terapéuticas para el tratamiento del cáncer.
- El mebendazol inhibe la actividad de las quinasas MAPK14 y VEGFR2 mientras que la domperidona inhibe a Akt1 y AXL y podrían emplearse en el tratamiento de diferentes tipos de cáncer.
- Se deben emplear estudios experimentales que validen la actividad inhibitoria *in silico* de Felipresina, Ambenonio, Clorhexidina, Nicergolina, Benzonatato, Vilanterol, Hesperidina y Conivaptán sobre las quinasas.

7. Referencias bibliográficas

1. Mayo Clinic. Cáncer. [Internet] 2019 [citado 27 septiembre 2021]; Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/cancer/symptoms-causes/syc-20370588>
2. Instituto Nacional del Cáncer. ¿Qué es el cáncer?. [Internet] 2021 [citado 27 septiembre 2021]; Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es>
3. Hillmann P, Schmitz D, Mestan J, D'Alonzo S, Fabbro D. Comprehensive Medicinal Chemistry III. Third Edition ed.: Elsevier Ltd; 2017. Chapter 5.01, Cancer Biology and the Principles of Targeted Cancer Drug Discovery; p. 1-38. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-409547-2.12390-X>
4. Kannaiyan R, Mahadevan D. A comprehensive review of protein kinase inhibitors for cancer therapy. *Expert Rev Anticancer Ther* 2018;18(12):1249-1270. doi: <https://doi.org/10.1080/14737140.2018.1527688>
5. Bhullar KS, Lagarón NO, MCGowan EM, Parmar I, Jha A, Hubbard BP, et al. Kinase-targeted cancer therapies: progress, challenges and future directions. *Mol Cancer* 2018;17(1):48. doi: <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0804-2>
6. Roskoski R. Properties of FDA-approved small molecule protein kinase inhibitors: A 2021 update. *Pharmacol Res* 2021;165:105463. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105463>
7. Jiao Q, Bi L, Ren Y, Song S, Wang Q, Wang Y. Advances in studies of tyrosine kinase inhibitors and their acquired resistance. *Mol Cancer* 2018;17(1):36. doi: <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0801-5>
8. Sterling T, Irwin JJ. ZINC 15 – Ligand Discovery for Everyone. *J Chem Inf Model* 2015; 55(11):2324-37. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.5b00559>
9. Zheng M, Sun W, Gao S, Luan S, Li D, Chen R, et al. Structure based discovery of clomifene as a potent inhibitor of cancer-associated mutant IDH1. *Oncotarget* 2017;8(27):44255-44265. doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17464>

10. Fako VE, Wu X, Pflug B, Liu J, Zhang J. Repositioning Proton Pump Inhibitors as Anticancer Drugs by Targeting the Thioesterase Domain of Human Fatty Acid Synthase. *J Med Chem* 2015; 58(2):778-84. doi: <https://doi.org/10.1021/jm501543u>
11. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209-249. doi: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
12. Vasan N, Baselga J, Hyman DM. A view on drug resistance in cancer. *Nature* 2019; 575(7782):299-309. doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1730-1>
13. Zhang Z, Zhou L, Xie N, Nice EC, Zhang T, Cui Y, et al. Overcoming cancer therapeutic bottleneck by drug repurposing. *Sig Transduct Target Ther* 2020; 5(113). doi: <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00213-8>
14. Islam S, Wang S, Bowden N, Martin J, Head R. Repurposing existing therapeutics, its importance in oncology drug development: Kinases as a potential target. *Br J Clin Pharmacol* 2022; 88(1):64-74. doi: <https://doi.org/10.1111/bcp.14964>
15. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med*. 2018; 169(7):467-473. doi: <https://doi.org/10.7326/M18-0850>
16. Kerr K, McAneney H, McKnight AJ. Protocol for a scoping review of multi-omic analysis for rare diseases. *BMJ Open* 2019; 9:e026278. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-026278>
17. Zheng M, Chen L, Hua L. In: Roy K, editor. *In Silico Drug Design*: Academic Press; 2019. Chapter 17, *In Silico Modeling of FDA-Approved Drugs for Discovery of Anticancer Agents: A Drug-Repurposing Approach*; p. 527-548. <https://doi.org/10.1016/C2017-0-04310-0>
18. Wishart DS, Feunang YD, Guo AC, Lo EJ, Marcu A, Grant JR, et al. DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018. *Nucleic Acids Res* 2018;46(D1):D1074-D1082. doi: 10.1093/nar/gkx1037
19. Tarazi H, Saleh E, El-Awady R. In-silico screening for DNA-dependent protein kinase (DNA-PK) inhibitors: Combined homology modeling, docking, molecular dynamic study followed by biological investigation. *Biomed Pharmacother* 2016; 83:693-703. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.07.044>
20. Nagamalla L, Kumar JVS. In silico screening of FDA approved drugs on AXL kinase and validation for breast cancer cell line. *J Biomol Struct Dyn* 2021; 39(6):2056-2070. doi: <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1742791>
21. Jiang W, Li X, Li T, Wang H, Shi W, Qi P, et al. Repositioning of amprenavir as a novel extracellular signal-regulated kinase-2 inhibitor and apoptosis inducer in MCF-7 human breast cancer. *Int J Oncol* 2017; 50(3):823-834. doi: <https://doi.org/10.3892/ijo.2017.3860>
22. Stachnik A, Yuen T, Iqbal J, Sgobba M, Gupta Y, Lu P, et al. Repurposing of bisphosphonates for the prevention and therapy of nonsmall cell lung and breast cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111(50):17995-18000. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1421422111>
23. Kakarala KK, Jamil K. Identification of novel allosteric binding sites and multi-targeted allosteric inhibitors of receptor and non-receptor tyrosine kinases using a computational approach. *J Biomol Struct Dyn* 2022; 40(15):6889-6909. doi: <https://doi.org/10.1080/07391102.2021.1891140>
24. Li J, Liu W, Luo H, Bao J. Insight into drug resistance mechanisms and discovery of

- potential inhibitors against wild-type and L1196M mutant ALK from FDA-approved drugs. *J Mol Model*. 2016; 22(9):231. doi: <https://doi.org/10.1007/s00894-016-3099-5>
25. Shi Z, Chen J, Guo X, Cheng L, Guo X, Yu T. In silico identification of potent small molecule inhibitors targeting epidermal growth factor receptor 1. *J Cancer Res Ther* 2018; 14(1):18-23. doi: <https://doi.org/10.4103/jcrt.JCRT>
 26. Xu H, Wang Z, Liang X, Li X, Shi Z, Zhou N, et al. In silico identification of novel kinase inhibitors targeting wild-type and T315I mutant ABL1 from FDA-approved drugs. *Mol Biosyst* 2014; 10(6):1524-37. doi: <https://doi.org/10.1039/c3mb70577c>
 27. Mohanan A, Melge AR, Mohan CG. Predicting the Molecular Mechanism of EGFR Domain II Dimer Binding Interface by Machine Learning to Identify Potent Small Molecule Inhibitor for Treatment of Cancer. *J Pharm Sci* 2021;110(2):727-737. doi: <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2020.10.015>
 28. Natarajan A, Thangarajan R, Kesavan S. Repurposing Drugs by In Silico Methods to Target BCR Kinase Domain in Chronic Myeloid Leukemia. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019; 20(11):3399-3406. doi: <https://doi.org/10.31557/APJCP.2019.20.11.3399>
 29. Ansar S, Vetrivel U. Structure-based design of small molecule and peptide inhibitors for selective targeting of ROCK1: an integrative computational approach. *J Biomol Struct Dyn* 2022;40(16):7450-7468. doi: <https://doi.org/10.1080/07391102.2021.1898470>
 30. Sohraby F, Bagheri M, Aliyar M, Aryapour H. In silico drug repurposing of FDA-approved drugs to predict new inhibitors for drug resistant T315I mutant and wild-type BCR-ABL1: A virtual screening and molecular dynamics study. *J Mol Graph Model* 2017;74:234-240. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jmgm.2017.04.005>
 31. Shi X, Li H, Yao H, Liu X, Li L, Leung K, et al. Adapalene inhibits the activity of cyclin-dependent kinase 2 in colorectal carcinoma. *Mol Med Rep* 2015; 12(5):6501-8. doi: <https://doi.org/10.3892/mmr.2015.4310>
 32. Shi X, Li H, Yao H, Liu X, Li L, Leung K, et al. In Silico Identification and In Vitro and In Vivo Validation of Anti-Psychotic Drug Fluspirilene as a Potential CDK2 Inhibitor and a Candidate Anti-Cancer Drug. *PLoS One* 2015; 10(7):e0132072. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132072>
 33. Li W, Zheng M, Wu S, Gao S, Yang M, Li Z, et al. Benserazide, a dopadecarboxylase inhibitor, suppresses tumor growth by targeting hexokinase 2. *J Exp Clin Cancer Res* 2017;36(1):58. doi: <https://doi.org/10.1186/s13046-017-0530-4>
 34. Dong C, Yang R, Li H, Ke K, Luo C, Yang F, et al. Econazole nitrate inhibits PI3K activity and promotes apoptosis in lung cancer cells. *Sci Rep* 2017;7(1):17987. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18178-0>
 35. Li H, Tong CW, Leung Y, Wong M, To KK, Leung K. Identification of Clinically Approved Drugs Indacaterol and Canagliflozin for Repurposing to Treat Epidermal Growth Factor Tyrosine Kinase Inhibitor-Resistant Lung Cancer. *Front Oncol* 2017;7:288. doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00288>
 36. Zeng X, Liu L, Zheng M, Sun H, Xiao J, Lu T, et al. Pantoprazole, an FDA-approved proton-pump inhibitor, suppresses colorectal cancer growth by targeting T-cell-originated protein kinase. *Oncotarget* 2016;7(16):22460-73. doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.7984>
 37. Zheng M, Luan S, Gao S, Cheng L, Hao B, Li J, et al. Proton pump inhibitor ilaprazole suppresses cancer growth by targeting T-cell-originated protein kinase. *Oncotarget* 2017;8(24):39143-39153. doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16609>
 38. Yuen T, Stachnik A, Iqbal J, Sgobba M, Gupta Y, Lu P, et al. Bisphosphonates

- inactivate human EGFRs to exert antitumor actions. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014 ; 111(50):17989-94. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1421410111>
39. Kang D, Pang X, Lian W, Xu L, Wang J, Jia H, et al. Discovery of VEGFR2 inhibitors by integrating naïve Bayesian classification, molecular docking and drug screening approaches. *RSC Adv* 2018; 8(10):5286-5297. doi: <https://doi.org/10.1039/c7ra12259d>
 40. Ariey-Bonnet J, Carrasco K, Le Grand M, Hoffer L, Betzi S, Feracci M, et al. In silico molecular target prediction unveils mebendazole as a potent MAPK14 inhibitor. *Mol Oncol* 2020; 14(12):3083-99. doi: <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12810>
 41. Dakshnamurthy S, Issa NT, Assefnia S, Seshasayee A, Peters OJ, Madhavan S, et al. Predicting New Indications for Approved Drugs Using a Proteochemometric Method. *J Med Chem*. 2012;55(15):6832-48. doi:<https://doi.org/10.1021/jm300576g>
 42. Lim H, He D, Qiu Y, Krawczuk P, Sun X, Xie L. Rational discovery of dual-indication multi-target PDE/Kinase inhibitor for precision anti-cancer therapy using structural systems pharmacology. *PLoS Comput Biol* 2019;15(6):e1006619. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1006619>
 43. Prakash O, Nath Dwivedi U. Identification of repurposed protein kinase B binders from FDA-approved drug library: a hybrid–structure activity relationship and systems modeling based approach. *J Biomol Struct Dyn* 2020; 38(3), 660–672. doi: <https://doi.org/10.1080/07391102.2019.1585293>
 44. Cheng AN, Lo Y, Lin Y, Tang T, Hsu C, Hsu JT, et al. Identification of Novel Cdc7 Kinase Inhibitors as Anti-Cancer Agents that Target the Interaction with Dbf4 by the Fragment Complementation and Drug Repositioning Approach. *EBioMedicine* 2018; 36:241-251. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.09.030>
 45. Jiang L, Wang P, Sun Y, Wu Y. Ivermectin reverses the drug resistance in cancer cells through EGFR/ERK/Akt/NF-κB pathway. *J Exp Clin Cancer Res* 2019;38(1):265. doi: <https://doi.org/10.1186/s13046-019-1251-7>
 46. Dong C, Chen Y, Li H, Yang Y, Zhang H, Ke K, et al. The antipsychotic agent flupentixol is a new PI3K inhibitor and potential anticancer drug for lung cancer. *Int J Biol Sci* 2019; 15(7):1523-1532. doi:<https://doi.org/10.7150/ijbs.3262>
 47. Kwon J, Kim DH, Park JM, Park YH, Hwang YH, Wu H, et al. Targeting Phosphatidylinositol 4-Kinase IIIα for Radiosensitization: A Potential Model of Drug Repositioning Using an Anti-Hepatitis C Viral Agent. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;96(4):867-876. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.08.007>
 48. Uhlen M, Zhang C, Lee S, Sjöstedt E, Fagerberg L, Bidkhori G, et al. A pathology atlas of the human cancer transcriptome. *Science* 2017;357(6352):eaan2507. <https://doi.org/10.1126/science.aan2507>