

# Evaluación *in silico* de análogos del Pazopanib para el tratamiento de Glioblastoma en receptores VEGF-2

AGUILAR LÓPEZ ESCALERA GABRIELA, CASTILLA BURGUETE DIANA, ESCOTTO PUGA EDUARDO, GONZÁLEZ RUBIO ELSA, LIRA PULIDO MONTSERRAT, ZAYAS CONTRERAS DANIELA ARIZBE, LOZA MEJÍA MARCO ANTONIO

**Resumen-** En este trabajo se reportan los resultados de la evaluación *in silico* de análogos del Pazopanib, fármaco empleado para la enfermedad Glioblastoma Multiforme (GBM) del tipo primario, empleando softwares quimioinformáticos (PASS, Osiris, Molinspiration) para predecir sus propiedades y bioactividad. Mediante el programa Molegro Virtual Docker (versión 6.0.1) se efectuaron corridas de las moléculas análogas propuestas del fármaco para determinar sus posibles interacciones con el receptor VEGF-2. Los resultados computacionales señalan que la molécula Pazopanib+regora mod3, muestra mejor afinidad al receptor inclusive que a la del fármaco original, además de que los resultados de filtrado quimioinformático permiten proponer a dicha molécula como un prometedor y potencial fármaco para el tratamiento de la enfermedad GBM.

**Palabras clave:** Evaluación *in-silico*, Angiogénesis, VEGF-2, Análogos, Pazopanib, Quimioinformática.

## I. INTRODUCCIÓN

La enfermedad glioblastoma multiforme pertenece a la familia de enfermedades en las cuales se desencadena la formación de gliomas. Estos tumores primarios son los más frecuentes del sistema nervioso (SN), ya que representan del 64 al 70% de los casos, siendo más comunes en adultos de entre 45 y 65 años de edad y afectando a más hombres que mujeres. Los glioblastomas se forman a partir de tejido cerebral normal y rara vez se propagan a otras partes del cuerpo [1]. En los últimos años se ha reportado un incremento en la incidencia de tumores cerebrales primarios malignos, siendo el pronóstico de vida de estos pacientes inferior a 24 meses. Este incremento se ha observado en los países industrializados durante las últimas tres décadas [2]. Una de las posibles consecuencias del GBM, es la angiogénesis, la cual implica una serie de eventos secuenciados que se inician con la expresión de factores antigénicos con el VEGF con posterior unión a su receptor afin sobre las células endoteliales, incrementando la permeabilidad vascular.

AGUILAR LÓPEZ ESCALERA GABRIELA, CASTILLA BURGUETE DIANA, ESCOTTO PUGA EDUARDO, GONZÁLEZ RUBIO ELSA, LIRA PULIDO MONTSERRAT, ZAYAS CONTRERAS DANIELA ARIZBE, pertenecen a la carrera QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO de la Facultad de Ciencias Químicas y realizaron el proyecto dentro del curso FARMACOLOGÍA MOLECULAR (Email:lalo\_mako\_ep@hotmail.com).

El proyecto fue asesorado por MARCO ANTONIO LOZA MEJÍA

Las estrategias para el tratamiento están dirigidas al bloqueo de la producción de factores de crecimiento, neutralización de factores de crecimiento circulante, inhibición y supresión de cascadas relacionadas con el RTK (receptor de tirosina-cinasa). Sobre este vértice se han reportado fármacos como el Pazopanib, inhibidor de la tirosina-cinasa (TKI), especialmente de los Receptores del Factor de Crecimiento Endotelial Vascular 2 (VEGFR-2). Actualmente, el desarrollo de nuevos medicamentos se enfoca en el descubrimiento de nuevos químicos terapéuticos, principalmente a través de la quimioinformática [1, 2, 3].

## Causas

Este tipo de tumores es causado usualmente por cambios en la estructura genética (más de una copia del cromosoma siete) [4], alta exposición a la radiación ionizante, misma que se utiliza para tratar tumores cerebrales (esta causa se presenta en raras ocasiones y está relacionada con el crecimiento de tumores secundarios) [4,5], la angiogénesis, la cual se encuentra directamente relacionada con la formación de gliomas [5,6].

## Fisiopatologías

Las características histológicas que distinguen a los glioblastomas son la presencia de necrosis y el aumento de vasos sanguíneos alrededor del tumor. Los tumores de grado IV siempre son tumores de crecimiento rápido y con un alto nivel de malignidad [5,6]. Existe una clasificación que divide en dos categorías dicha patología.

- Primario: se presenta a la edad de 50-60 años y solo representa el 1 % de esta neoplastia. Muestra amplificación, aumento de la expresión o ambos, del receptor VEGF [6].
- Secundario: se presenta en edades más tempranas, es causado por una disminución en la diferenciación celular del astrocitoma de bajo grado. Se caracteriza por anomalías genéticas [7].

## Tratamiento

El tratamiento actual para GBM es una combinación de diferentes modalidades, tales como la cirugía, quimioterapia y radiación, confirmando el diagnóstico mediante una biopsia [7]. La radioterapia se emplea para destruir las células del tumor sin dañar las células del cerebro normales alrededor del tumor [8], sin embargo suelen manifestarse efectos secundarios.

La quimioterapia también permitir ayudar a controlar el crecimiento del tumor, generalmente se utilizan fármacos como Termostolomida, BCNU (carmustina) y CCNU (lomustina) y Termostolomida, debido a que tiene poca repercusión en los efectos secundarios [9]. En este tipo de fármacos se trata de inhibir la replicación del DNA, transcripción del RNA [10]. Por otro lado la resistencia de las células cancerosas a fármacos antitumorales es una de las causas de fracaso en la quimioterapia del cáncer [7,11].

### Receptores VEGFR-2 como blanco molecular

El factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y su receptor (VEGF-R) han demostrado un rol importante en la mayoría de las patologías relacionadas con angiogénesis, como lo es el cáncer [12,13]. La angiogénesis implica una serie de eventos secuenciados que se inician con la expresión de factores antigénicos con el VEGF con posterior unión a su receptor afín sobre las células endoteliales. La modulación de la actividad del VEGF está dada por la unión a heparina, que resulta en una mayor eficiencia por uniones de alta afinidad de los VEGFs con receptores específicos de actividad tirosina-cinasa (RTKs) [14]. VEGFR-2 es el mayor mediador de los efectos mitogénicos, angiogénicos y de aumento de la permeabilidad [15], [16].

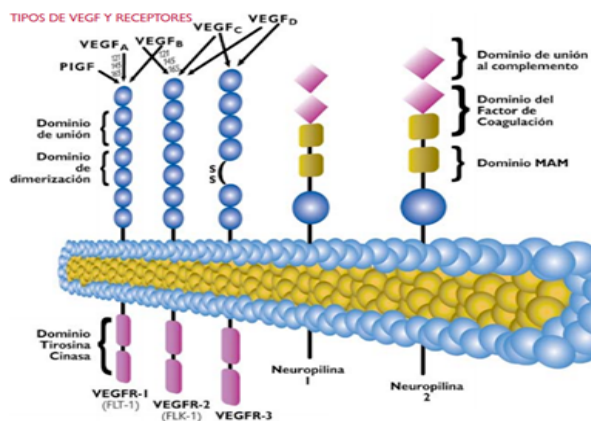


Figura 1. Esquema de los Receptores VEGFR. Unidad de Investigación Biomédica. INCAN/UNAM, 2006[17]

Es por ello que en la actualidad las estrategias están dirigidas al bloqueo de la producción de factores de crecimiento, neutralización de factores de crecimiento circulante, inhibición y supresión de cascadas relacionadas con el RTK (receptor de tirosina-cinasa). Sobre este vértice se han reportado datos en relación al Bevacizumab, Irinotecan (CPT-11) y el Pazopanib (figura 2) los cuales han demostrado tasa de respuestas y supervivencia global. El Pazopanib (Votrient), pertenece al grupo farmacoterapéutico de agentes antineoplásicos. Su presentación es en tabletas de 200 mg o 400 mg [18], siendo la dosis recomendada de 800 mg administrados una vez al día por vía oral. Presenta una solubilidad de 0.0433 mg/mL y un logP de 3.27 [19].

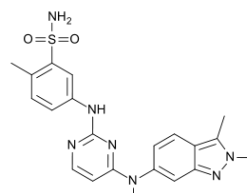


Figura 2. Fármaco Pazopanib [Drugbank]

El Pazopanib, dentro de su mecanismo de acción, se considera inhibidor de la tirosina cinasa (TKI) de VEGFR 1, 2 y 3. Estos objetivos son parte de la vía de la angiogénesis que facilita la formación de los vasos sanguíneos del tumor para su crecimiento y supervivencia [15].

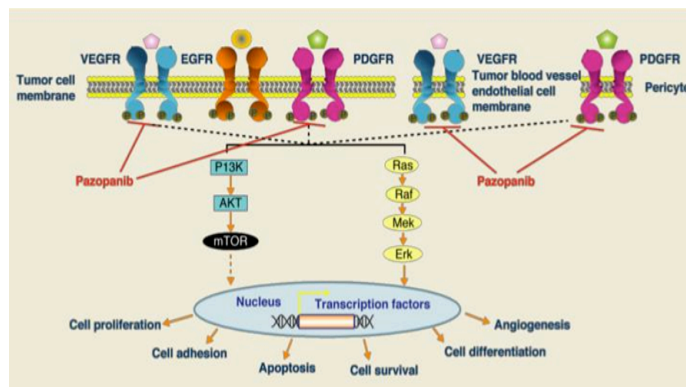


Figura 3. La célula y la transmisión de la señal de crecimiento y duplicación celular. Sonpavde G. ExpertOpinInvestingDrugs 2008. [20]

### Quimioinformática

Esta rama de la química, nace de la combinación científica de herramientas informáticas y tecnológicas, explica de manera concreta cómo los datos pueden producir información; obteniendo un mejor uso de recursos y tiempo, desarrollo y optimización de nuevos medicamentos (Peniche Trujillo, 2011). Facilita la resolución de problemas como el cálculo de estructuras y reacciones moleculares, apoyado de simulaciones de procesos químicos y reacciones. [21] Cada uno de los programas quimioinformáticos que se utilizaron durante el trabajo, proporcionan los factores intrínsecos necesarios para conocer cada una de las moléculas creadas para proporcionar distintos usos en los mismos en forma sencilla y eficiente.

### Acoplamiento Molecular o Docking

Para este desarrollo se incorporan dos o más moléculas en tercera dimensión para conocer sus distintas interacciones entre ellas, para predecir la estructura intermolecular que se genera con dichas moléculas. En cuanto a sus algoritmos, pueden ser capaces de generar un gran número de posibles estructuras gracias a las interacciones que se encuentren en los análisis complejos de proteína-ligando. [22].

El objetivo de este trabajo es diseñar nuevos derivados basados en la estructura del pazopanib y evaluarlos en modelos in silico a través de filtros quimioinformáticos y estudios de acoplamiento molecular. La selección de los derivados más prometedores se basará en su afinidad teórica al receptor VEGF-2 y en sus propiedades farmacológicas predichas por los programas quimioinformáticos.

## II. METODOLOGÍA

1. Se selecciona la enfermedad de GBM donde se buscó en artículos y revistas, la sintomatología, epidemiología y su tratamiento actual. (ver referencias).
2. Se busca el receptor que se encuentra relacionado con esta enfermedad, el receptor VEGFR-2 debido a que es el principal receptor involucrado en la angiogénesis.
3. Se busca y se seleccionó un fármaco ya utilizado y aprobado en esta enfermedad, el pazopanib el cual es un inhibidor del receptor VEGF.
4. Se realiza modificaciones estructurales a la molécula de pazopanib como disyuntiva, conjuntiva, duplicativa y analogía por homología y por isosterismo, obteniendo un total de 30 moléculas.
5. Las moléculas obtenidas a partir de la modificación de la molécula de pazopanib se evaluaron por medio de simuladores como PASS [23] donde se observó una predicción de su actividad como inhibidor; OSIRIS [24] donde se observó el riesgo de toxicidad de las moléculas, su logP, solubilidad, peso molecular y su calificación final de las moléculas propuestas; Molinspiration [25] que brinda la predicción de sus propiedades, así como su logP y el número de violaciones que corresponde a la regla de Lipinski, bioactividad y su correspondiente puntaje.



Figura 4. Programa PASS Online.

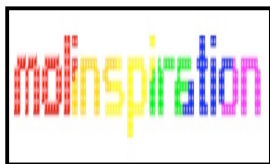


Figura 5. Programa Molinspiration.



Figura 6. Programa OSIRIS on Organic Chemistry Portal.

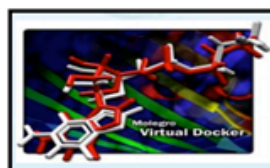


Figura 7. Programa Molegro Virtual Docker (versión 6.0.1)

6. Mediante el programa Molegro Virtual Docker (versión 6.0.1) se realizaron estudios de acoplamiento molecular de todas las moléculas propuestas para predecir sus posibles interacciones con el receptor VEGFR-2, proteína descargada del Protein Data Bank ([www.pdb.org](http://www.pdb.org)), con el código de 5EW3.
7. A partir de la recolección de datos de las herramientas quimiinformáticas ya mencionadas, se realizó un análisis para identificar cuáles de las moléculas propuestas resultaba ser más afines al receptor y que tuviera una mejor actividad que la molécula del pazopanib, los criterios que se tomaron a consideración fueron que tuvieran un logP elevado para que la molécula tuviera un Rerank score que mostrara una mayor afinidad al sitio de la unión, y que su actividad fuera ser una molécula antagonista del VEGFR-2 y

antiangiogénesis.

### Metodología para el acoplamiento molecular

Todos los ligandos fueron construidos utilizando Chemskech y su geometría fue optimizada en 3D utilizando el mismo programa. Los estudios de acoplamiento fueron realizadas en la proteína VEGFR-2 dominio de quinasa (código de Protein Data Bank: 5EW3). Antes de comenzar con el acoplamiento se removieron las moléculas de agua del área de trabajo. Los cálculos de acoplamiento se realizaron con Molegro Virtual Docker 6.0.1. Se trabajó únicamente con la cavidad la cual ya tenía unido un ligando preestablecido. Una esfera de 15 Å de radio fue establecida para la búsqueda en el sitio de unión. La resolución del sitio de unión se trabajó a 0.30 Å y para evaluar los ligandos se tomaron en cuenta torsiones Sp2-Sp2, puentes de hidrógeno e interacciones electrostáticas. El algoritmo de acoplamiento se programó para una población máxima de 50, con un número máximo de 1500 iteraciones y con un mínimo de 25 corridas para cada ligando. Después del acoplamiento se obtuvieron dos Scores de los ligandos los cuales calculan afinidad de unión (Moldock Score y Rerank score). El sistema de rerank utiliza un esquema de puntuación más avanzado y por lo general es más preciso para la evaluación de las poses. Las poses con menor puntuación fueron seleccionadas para el análisis posterior.

## III. RESULTADOS

Los resultados obtenidos en las bases quimiinformáticas Molinspiration, PASS, Osiris y Molegro para generar un análisis in silico de factores intrínsecos para moléculas el tratamiento de GBM:

CUADRO I

RESULTADOS OBTENIDOS DE LAS BASES DE DATOS MOLINSPIRATION Y MOLEGRO

Programa	Molinspiration			Molegro Virtual docker
Molécula	Nv	R	S	Rerank
Pazopanib +regora mod3	4	Inhibidor de la Proteasa	-0.64	-122.282
232Da	3	Inhibidor de la Proteasa	-2.03	-126.275
265Da	2	Inhibidor de la Proteasa	-0.87	-134.421
Pazopanib	0	Inhibidor de la Quinasa	0.75	-112.755

Comparación de Fármaco propuesto Pazopanib+regora mod3 y fármaco teórico Pazopanib

Nv: Número de violaciones de Lipinski

R: Receptor

S: Score/ Puntuación

Rerank: Puntaje de afinidad al receptor con unidades adimensionales

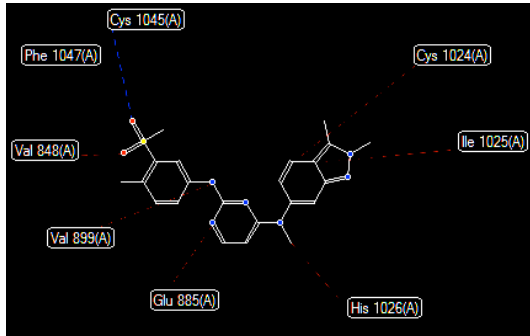


Figura 8. Molécula de pazopanib+regoramod 3 y sus interacciones estéricas y con puentes de hidrógeno

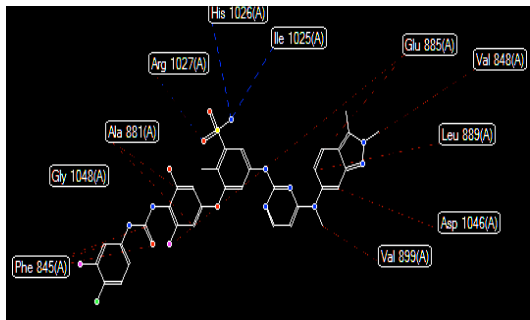


Figura 9. Molécula Pazopanib y sus interacciones estéricas y con puentes de hidrógeno

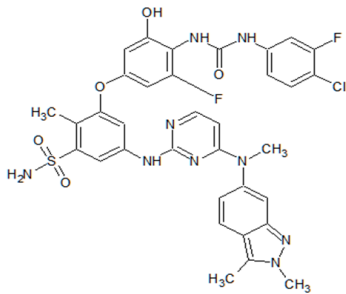


Figura 10. Molécula del Pazopanib+regoramod 3

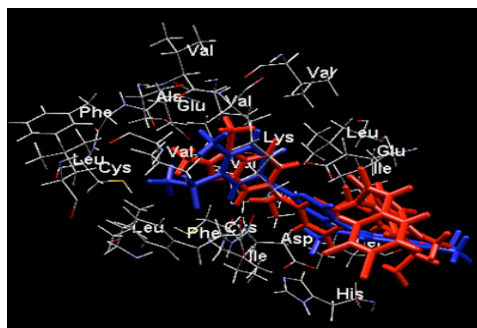


Figura 11. Representación del sitio de unión con pazopanib

Las moléculas diseñadas presentaron resultados con posible actividad biológica de acuerdo a los resultados obtenidos de los filtros quimioinformáticos utilizados. Algunas de las actividades biológicas pueden ser: inhibidores de VEGFR-2 y VEGFR-1, inhibidores de angiogenesis u otras actividades.

CUADRO II  
RESULTADOS OBTENIDOS DE LABASES DE DATOS PASS

Programa	PASS			
	PA	PI	PA	PI
Molécula	Inhibidor de angiogenesis		Antagonista de VEGFR-2	
Pazopanib+regoramod 3	0.66	0.007	0.662	0.005
232Da	0.612	0.010	0.624	0.004
265Da	0.355	0.049	0.100	0.040
Pazopanib	0.71	0.005	0.74	0.004

Comparación de Fármaco propuesto Pazopanib+regoramod 3 y fármaco teórico Pazopanib.

PA: Potencial de actividad  
PI: Potencial de inactividad

CUADRO III  
RESULTADOS OBTENIDOS LA BASES DE DATOS OSIRIS

Programa	Osiris							
	Toxicity Risk de Riesgos de toxicidad				Otros			
	M	T	I	Er	C LogP	S	D	Sc
Pazopanib+regoramod 3	■		■		4.79	-11.3	4.2	0.07
232Da	■		■		5.15	-8.52	0.19	-0.05
265Da	■		■		3.2	-5.75	-7.47	0.06
Pazopanib	■		■		1.79	-5.92	3.52	0.19

M: Mutagénico Negro: Tiene la actividad  
T: Tumorigénico Blanco: No tiene la actividad  
I: Irritante  
Er: Efecto Reproductivo  
C LogP: Lipofilia  
S: Solubilidad  
D: Afinidad del fármaco  
Sc: Score/Puntuación

IV. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Molinspiration (Cuadro I) muestra el número de violaciones (Nv) donde el Pazopanib presenta menores violaciones que las moléculas propuestas. Esto nos indica que las moléculas propuestas no pueden ser administradas por vía oral ya que viola las reglas de Lipinski.

Molegro: Muestra mediante un algoritmo genético se calcula la afinidad de cada molécula propuesta al blanco (VEGFR-2) dando el resultado en unidades dimensionales basándose en el fundamento de energía libre de Gibbs, ya que mientras más negativo sea el resultado, mejor afinidad tendrá al receptor.

Como se puede observar en el cuadro I los ligandos propuestos presentaron mayor afinidad al receptor VEGFR-2 que el fármaco teórico (pazopanib).

PASS (Cuadro II) Nos basamos fundamentalmente en el antagonismo de VEGFR-2 y la inhibición de la angiogénesis. El antagonismo de la VEGFR-2 es fundamental para esta enfermedad ya que se evitaría el aumento y proliferación de los vasos sanguíneos en los glioblastomas. La inhibición de la angiogénesis evitaría el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos a partir de los ya existentes.

Osisris (Cuadro III): Nos muestra por medio de un esquema de colores (Rojo: tiene efecto, Verde: no tiene efecto y Amarillo: tiene efecto probable) el efecto que posiblemente tiene la molécula para desarrollar efectos mutagénicos, tumorigénicos, irritantes y si presenta efectos sobre la reproducción. Así como también se muestran datos de solubilidad, cLogP, druglikeness (D) y la calificación en general (Sc) de la molécula tomando en cuenta todos los valores mostrados por Osisris.

- Las moléculas propuestas presentan en el rubro de riesgos de toxicidad la misma actividad mutagénica e irritante que pazopanib.
- Las moléculas propuestas presenta menor solubilidad y mayor c LogP (liposolubilidad) a comparación del pazopanib.
- Druglikeness (D) se muestra un favorecimiento hacia la actividad terapéutica. Pazopanib+regora mod3 muestra mayor favorecimiento a comparación que el pazopanib. pa
- Score (Sc) Es la calificación en general de la molécula y esto se encuentra en el rango donde el valor máximo es de 1.0

Los resultados obtenidos del acoplamiento molecular muestran que de los tres mejores ligandos propuestos, se eligió el compuesto llamado Pazopanib+regora mod3 (véase la FIGURA 10), el cual se une al receptor en su mayoría por interacciones estéricas y por puentes de hidrogeno. La FIGURA 8 muestra de color rojo las interacciones estéricas y con color azul los puentes de hidrógeno. Si comparamos las interacciones de esta molécula con el pazopanib (FIGURA 9) podemos observar que hay más interacciones con aminoácidos y puentes de hidrogeno en la molécula propuesta, a la vez que se aprovecha más el espacio disponible de la cavidad lo que resultó con un rerank score más bajo obteniendo una mayor afinidad al sitio de unión. En las FIGURA 11 se puede observar el solapamiento de dos ligandos, pazopanib+regora mod3 de color rojo y el pazopanib teórico de color azul. Aquí además de observar las interacciones con los aminoácidos ubicados en la cavidad de la proteína, se puede observar que el ligando propuesto ocupa sitios muy similares al teórico. Incluso se puede observar como una parte del ligando propuesto se encuentra en un espacio no estudiado, lo que podría presentar una posible justificación para probar este fármaco en modelos in vivo y observar si hay algún efecto.

Las moléculas análogas del farmacóforo de Pazopanib se realizaron con la técnica disyuntiva con la adición de las moléculas de Regorafenil y Bortezomib, y la técnica de duplicación diseñadas por docking tuvieron mayor puntaje negativo en comparación con Pazopanib (fármaco de referencia), siendo más selectivos en la inhibición de la VEGFR-2 y la inhibición de la angiogénesis. Por lo tanto, se podría suponer que tiene mejores efectos para el tratamiento de GMF.

## V. CONCLUSIONES

Las herramientas quimioinformáticas empleadas, permiten la recopilación e información sobre los factores intrínsecos de un posible fármaco, además como la posible toxicidad, la similitud con otros fármacos y la mutagenicidad, que permiten descartar o seleccionar a una molécula según el efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio buscado.

A partir del diseño de análogos del Pazopanib, se seleccionó la molécula Pazopanib+regora mod3, la cual mostró mejor afinidad in silico en los estudios de docking respecto al fármaco original, además de que los resultados de filtrado quimioinformático permiten proponer a la molécula Pazopanib+regora mod3 como un prometedor y potencial fármaco para el tratamiento de la enfermedad Glioblastoma Multiforme.

### Perspectivas

Debido a los resultados sobresalientes y prometedores de la molécula Pazopanib+regora mod3 que demostró tener en la evaluación in silico superando en algunos rubros al fármaco original, se pretende continuar con la evaluación in-vitro, sintetizando orgánicamente la molécula seleccionada, seguida de la evaluación in vivo en un modelo animal.

### Agradecimientos

Queremos agradecer a nuestro profesor, el Doctor Marco Antonio Loza Mejía por el tiempo, orientación y guía fundamental en la realización del presente trabajo, así como la beca otorgada para la participación en la edición XVIII CONCURSO LASALLISTA DE INVESTIGACIÓN, DESARROLLO E INNOVACIÓN CLIDI 2016

### REFERENCIAS

- [1] Rosenthal P. J. "Antimalarial drug discovery: old and new approaches. Recuperado de: J Exp Bio. pp. 3735-3744.
- [2] American Brain Tumor Association. (2012). Glioblastoma y Astrocitoma Maligno. American Brain Tumor Association, 3-6.
- [3] Martínez J. H. (2013). *Radioterapia Adyuvante y supervivencia en Pacientes con Tumores Gliales Tratados en el Instituto Nacional de Cancerología de México. UNAM. Facultad de Medicina. México. pp 12 – 14.*
- [4] Moscote Salazar Luis Rafael, Meneses García Carlos, Sáenz Amuruz Miguel, Penagos Pedro, Zubieta Camilo, Romero Alfredo, "Current Management of Glioblastoma Multiforme" Revista: Ciencias Biomédicas. Vol 1. pp. 237-245.
- [5] Ángel J. Lacerda Gallardo, Julio A. Díaz Agramonte, Sandro Pérez Leal, Daiyan Martín Chaviano, Yaíma Mirabal García, Norka Tacas Gil, "Glioblastoma multiforme del cerebelo," Revista cubana de neurología y neurocirugía. vol. 1. pp. 141-143.

- [6] Guevara Donde Jaime E. "Incidencia de gliomas malignos en derechohabientes del IMSS residentes en el estado de Veracruz." revista Recuperado en Marzo 01, 2016. Sitio Web: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0187-7052004000600004&lng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-7052004000600004&lng=es)
- [7] Claudia Quezada, Lilia Peñan, Rodrigo Segura, Francisco Riquelme, Rómulo Melo, David Rojas Z., Freddy Ayach, Rody San Martín, Juan Guillermo Cárcamo. "Glioblastoma multiforme y estudio de la resistencia a la quimioterapia mediada por transportadores ABC." Recuperado en Marzo 01, 2016. Revista: Médica de Chile. Sitio Web: <http://www.scielo.cl/pdf/rmc/v139n4/art01.pdf>
- [8] Sawyer A, Piepmeyer J, Saltzman W. "New methods for direct delivery of chemotherapy for treating brain tumors." vol. 1. pp. 141-52.
- [9] Bruce, J., & Harris, J. "Glioblastoma Multiforme." Recuperado el 08 de marzo de 2016. Revista: Practice Essentials. Sitio Web: <http://emedicine.medscape.com/article/283252-overview>
- [10] Clínica Nerusos. "Glioblastoma Multiforme." Recuperado el 08 de Mayo de 2016. Sitio Web: [http://neuros.net/es/glioblastoma\\_multiforme.php](http://neuros.net/es/glioblastoma_multiforme.php)
- [11] Vademecum. "Carmustina." Recuperado en Mayo del 2016. Vol 1 pp. Sitio web: <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/c023.htm>
- [12] Vademecum. "Carmustina." Recuperado en Mayo del 2016. Vol 1 pp. Sitio web: <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/c023.htm>
- [13] Sonia Jaramillo, Walter Osorio, Juan Carlos Espitia. "Avances en el tratamiento del glioblastoma multiforme." Recuperado el 11 de marzo del 2016, vol 1. Pp. 1-3. Sitio web: <http://med.javeriana.edu.co/publi/vniversitas/serial/v51n2/Avances%20en%20el%20tratamiento.pdf>
- [14] Monge Vega, A., Hueso, J., Baeyens, W., García Campaña, A., & Vallet Regi, M. (2004, enero 29). Nuevas Oportunidades y Tecnologías en el Descubrimiento de Fármacos y Medicamentos. Retrieved from Quimioinformática en el descubrimiento de fármacos : file:///D:/896-3591-1-PB.pdf
- [15] José Darío Martínez-Ezquerro y Luis A. Herrera. (2006). "Angiogénesis.: VEGF/VEGFRs como Blancos Terapéuticos en el Tratamiento Contra el Cáncer." Recuperado en Mayo 2, 2016. Vol. 1 Sitio web: [https://www.researchgate.net/profile/Luis\\_Herrera12/publication/n/268198977\\_ANGIOGENESIS\\_VEGFVEGFRs\\_como\\_Blancos\\_Terapeuticos\\_en\\_el\\_Tratamiento\\_Contra\\_el\\_Cncer/links/555b208808ae6fd2d828e1](https://www.researchgate.net/profile/Luis_Herrera12/publication/n/268198977_ANGIOGENESIS_VEGFVEGFRs_como_Blancos_Terapeuticos_en_el_Tratamiento_Contra_el_Cncer/links/555b208808ae6fd2d828e1)
- [16] Peniche Trujillo, A. (2011, mayo). La quimioinformática, una herramienta eficiente para desarrollar los medicamentos del futuro. Retrieved from Quimioinformática: file:///D:/Dialnet-LaQuimioinformaticaUnaHerramientaEficienteParaDesa-3726081.pdf
- [17] *Esquema de los Receptores VEGFR. Unidad de Investigación Biomédica. INCAN/UNAM, 2006*
- [18] José Darío Martínez-Ezquerro y Luis A. Herrera. (2006). "Angiogénesis.: VEGF/VEGFRs como Blancos Terapéuticos en el Tratamiento Contra el Cáncer." Recuperado en Mayo 2, 2016. Vol. 1 Sitio web: [https://www.researchgate.net/profile/Luis\\_Herrera12/publication/n/268198977\\_ANGIOGENESIS\\_VEGFVEGFRs\\_como\\_Blancos\\_Terapeuticos\\_en\\_el\\_Tratamiento\\_Contra\\_el\\_Cncer/links/555b208808ae6fd2d828e1](https://www.researchgate.net/profile/Luis_Herrera12/publication/n/268198977_ANGIOGENESIS_VEGFVEGFRs_como_Blancos_Terapeuticos_en_el_Tratamiento_Contra_el_Cncer/links/555b208808ae6fd2d828e1)
- [19] DrugBank. "Pazopanib." Recuperado en Marzo del 2016. Sitio Web: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB06589>
- [20] *La célula y la transmisión de la señal de crecimiento y duplicación celular. Sonpavde G. ExpertOpinInvestingDrugs 2008.*
- [21] Monge Vega, A., Hueso, J., Baeyens, W., García Campaña, A., & Vallet Regi, M. (2004, enero 29). Nuevas Oportunidades y Tecnologías en el Descubrimiento de Fármacos y Medicamentos. Retrieved from Quimioinformática en el descubrimiento de fármacos : file:///D:/896-3591-1-PB.pdf
- [22] Backwani Mukesh, Kumar Rakesh. "Molecular Docking: A Review" [Diciembre, 2011] Recuperada de: [http://www.ijrap.net/admin/php/uploads/706\\_pdf.pdf](http://www.ijrap.net/admin/php/uploads/706_pdf.pdf) pp. 1-2
- [23] Way2Drug.com. (2011-2016). *PASS online*. Retrieved from Way2Drug web site: <http://www.pharmaexpert.ru/passonline/index.php>
- [24] Thomas Sander, A. P. (n.d.). *OSIRIS property explorer*. Retrieved from Organic Chemistry portal web site.: <http://www.organic-chemistry.org/prog/peo/>
- [25] 2016, M. C. (n.d.). *Molinspiration*. Retrieved from Molinspiration Web site: <http://www.molinspiration.com/cgi-bin/properties>

## APENDICE

### Programas de quimioinformática utilizados

Cada uno de los programas quimioinformáticos que se utilizaron durante el trabajo, proporcionan los factores intrínsecos necesarios para conocer cada una de las moléculas creadas para proporcionar distintos usos en los mismos en forma sencilla y eficiente.

OSIRIS PROPERTY EXPLORER es una herramienta que permite calcular los valores de las distintas moléculas conforme a su estructura y los valores que proporciona identificándolos por colores, así como sus propiedades de mutagénesis, absorción y su comportamiento. (Organic Chemistry Portal, 2014).

MIPC – PROPIEDAD CALCULADORA DE MOLISPIRATION es un programa diseñado para calcular las propiedades de actividad calculando su actividad biológica, determinar su SMILES, LogP, ligandos, etc, todo esto basándose en la información de moléculas orgánicas y organometálicas. (Calculation of Molecular Physicochemical Properties. 2009).

PASS (PREDICTION OF ACTIVITY SPECTRA FOS SUBSTANCES) software conocido que evalúa el potencial biológico del fármaco, proporcionando predicciones sobre su actividad biológica en base a los perfiles virtuales y ensayos biológicos. (Way2Drug, 2011).

MOLEGRO VIRTUAL DOCKER ayuda a predecir y visualizar las interacciones de las moléculas candidatas con las proteínas especificadas. (Molegro Virtual Datasheet, 2013).