



**USO DE HERRAMIENTAS QUIMIOINFORMÁTICAS PARA LA  
PREDICCIÓN DE POTENCIALES ACTIVIDADES BIOLÓGICAS DE  
MOLÉCULAS CON NÚCLEO CHALCONA**

**LICENCIATURA EN QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA**

**NOMBRE DE ALUMNA: Vania Inés Jiménez González**

**MATRÍCULA: 2142035230**

**ASESOR**

*Francisco Palacios E.*

**Dr. Juan Francisco Palacios Espinosa**

**CDMX, JUNIO 2023**

## ANTECEDENTES

Los flavonoides son un extenso grupo de compuestos polifenólicos que tienen una estructura benzo- $\gamma$ -pirona y son de naturaleza ubicua en plantas. Son biosintetizados por la ruta del ácido siquímico a través de la vía de los fenilpropanoides en combinación con la ruta de los policétidos, es decir, son de biogénesis mixta; muchos reportes indican que estos metabolitos secundarios son responsables de distintas actividades biológicas. Estos compuestos se encuentran como agliconas libres o en forma de *O*-heterósidos o *C*-heterósidos, los cuales, generalmente están unidos a glucosa, aunque también pueden encontrarse unidos a ramnosa o galactosa.<sup>1</sup>

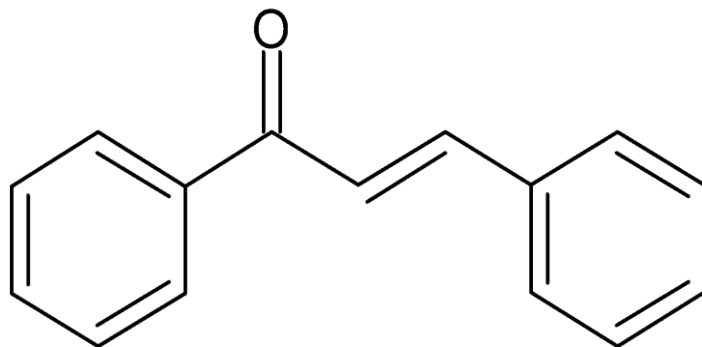
Los flavonoides se encuentran ampliamente distribuidos en vegetales y frutas, siendo las rutáceas, poligonáceas y umbelíferas, las familias principales que los contienen. Los flavonoides ejercen múltiples efectos benéficos para un amplio número de enfermedades, así mismo, se ha reportado información al respecto de estos metabolitos secundarios, basada en alimentos; como es el caso del cacao, bebidas como el vino y el zumo de ciertas frutas.<sup>2, 3</sup> Estos compuestos poseen propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, antitrombóticas, antimicrobianas, anti alérgicas, anti tumorales, inhibidoras de enzimas como la transcriptasa reversa, proteína quinasa C, tirosina quinasa C, calmodulina, ornitina decarboxilasa, hexoquinasa, aldosa reductasa, etc. Son compuestos polifenólicos naturales donde se distinguen diversas subclases con más de 5,000 compuestos. Dentro de estas subclases encontramos; flavonas, flavanonas, flavanoles, flavononoles, catequinas, antocianinas, isoflavonoides, chalconas, entre otros.<sup>2,4</sup>

Debido a las investigaciones realizadas a estas moléculas se ha demostrado que, dentro de las subclases destacan las chalconas por su amplia actividad biológica, por este motivo se ha vuelto de interés científico en la búsqueda síntesis de compuestos y tratamientos alternativos para distintas enfermedades que aquejan a la población.<sup>3</sup>

## GENERALIDADES DE LAS CHALCONAS

Las chalconas son un grupo importante de metabolitos secundarios distribuidos en la naturaleza, consideradas cetonas aromáticas 1,3-difenil-2-propen-1-ona de acuerdo a la IUPAC, también se conocen como bencilidenacetofenonas, estiril-fenil-cetona y diarilpropenonas.<sup>5</sup> Químicamente se caracterizan por ser flavonoides de cadena abierta donde dos anillos aromáticos se encuentran unidos por un sistema carbonílico  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturado de tres carbonos, como se muestra en la Figura 1.<sup>2</sup> Estos metabolitos son denominados estructuras privilegiadas, debido a sus propiedades similares a fármacos dentro de los compuestos donde se encuentran. Es estructura semirrígida capaz de presentar múltiples residuos hidrofóbicos sin presentar problemas de hidrofobicidad.<sup>4,6</sup>

Las chalconas se encuentran ampliamente distribuidas dentro del reino vegetal, principalmente en hojas, frutos, raíces y tallos. Así mismo, en previas investigaciones han demostrado que la cantidad y posición de los sustituyentes en los anillos aromáticos determinan el extenso rango de actividad biológica.<sup>4,7</sup>

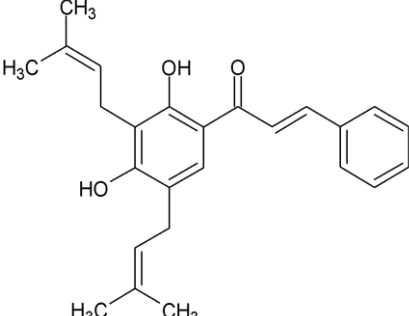
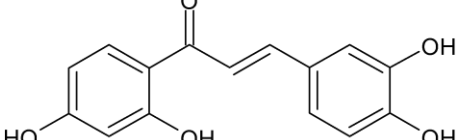
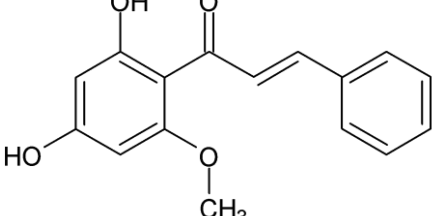
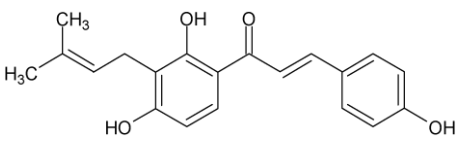
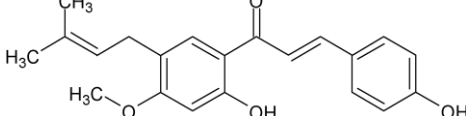
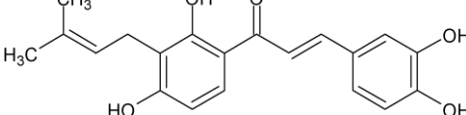
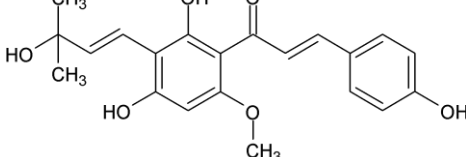
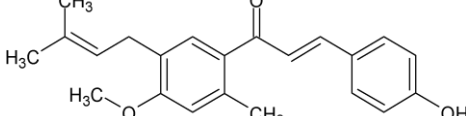


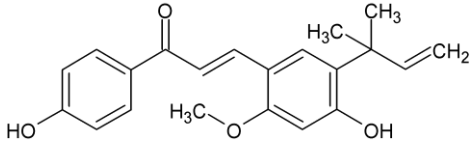
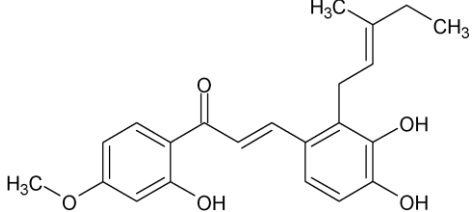
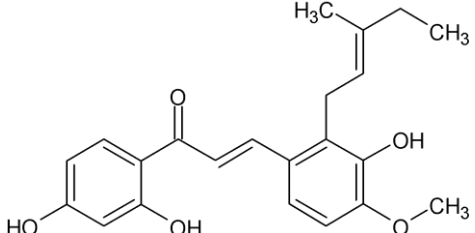
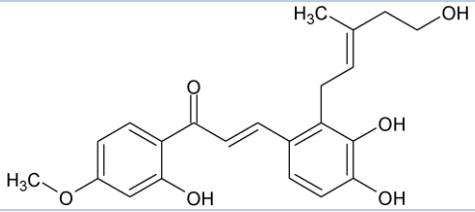
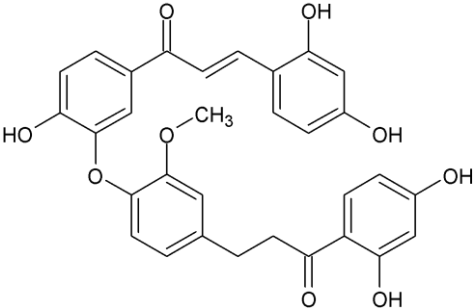
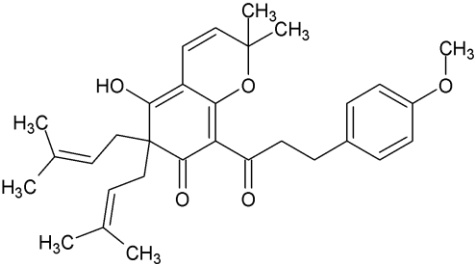
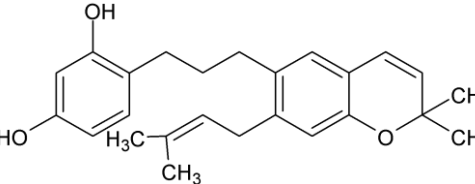
**Figura 1. Estructura general de las chalconas**

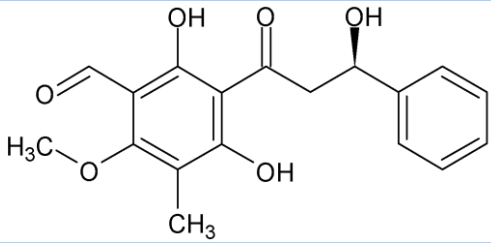
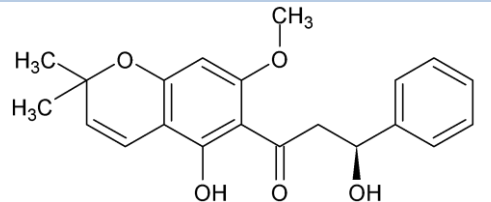
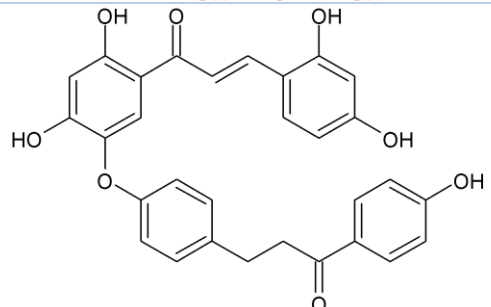
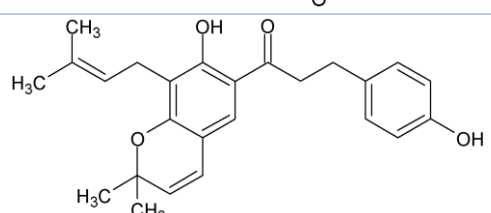
Estos metabolitos cuentan con una gran diversidad estructural, la cual es derivada por la posición de sus sustituyentes en los anillos aromáticos que la conforman. Por tal motivo, pueden clasificarse en dos categorías: chalconas naturales, y chalconas híbridas, generalmente. Sin embargo, también existen las dihidrochalconas, cuyo patrón de sustitución es similar al de las chalconas. Esta clase de compuestos se caracterizan por su doble enlace  $\alpha, \beta$ - insaturado reducido.<sup>4 6 7</sup>

En la siguiente tabla se presentan algunos ejemplos de chalconas naturales y dihidrochalconas además de sus actividades biológicas y fuente natural.

<b>Tabla 1. CHALCONAS REPRESENTATIVAS DE ORIGEN NATURAL.</b>			
<b>NOMBRE</b>	<b>ESTRUCTURA</b>	<b>ACTIVIDAD</b>	<b>FUENTE NATURAL</b>
<b>Chalconas naturales</b>			
<b>Isoliquiritigina</b>		Anticancerígeno Quimiopreventivo Antioxidante Antiinflamatorio	<i>Propóleo nepalí</i>
<b>Xantohumol</b>		Anti-VIH Antibacteriano Anticancerígeno	<i>Lupulus humulus</i> <i>Lupulus/ Angelica</i> <i>Keiske/ koldzumi</i>

<b>Espinochalcona A</b>		Citotoxicidad	<i>Aesquinomeno fascicularis</i>
<b>Butein</b>		Anticancerígeno Antiinflamatorio	<i>Rhus verniciflua</i>
<b>Cardamomo</b>		<i>Schistosoma mansoni</i> ATP difosfohidrolasa	<i>Piper aduncum L.</i>
<b>Isobavachalcona</b>		Antioxidante Actividad inhibitoria de Alfa-glucosidasa Quimiopreventivo Anticancerígeno Antibacteriano Antifúngico	<i>Psoralea corylifolia</i> <i>Kadsura ananosma</i>
<b>Bavachalcona</b>		Antibacteriano	<i>Psoralea corylifolia</i>
<b>Brousochalcona A</b>		Inhibidor de la proteína quinasa C	<i>Broussonetia papyrifera</i>
<b>Candidachalcona</b>		Actividad estrogénica	<i>Tephrosia candida</i>
<b>4'-O-metilbavachalcona</b>		Actividad inhibitoria de alfa-glucosidasa	<i>Psoralea corylifolia</i>

<b>Licochalcona A</b>		Antiinflamatorio Anticancerígeno	<i>Glycyrrhiza inflata</i>
<b>Oxifilumcalcona A</b>		Citotoxicidad	<i>Desmodium oxyphyllum</i>
<b>Oxifilumcalcona B</b>			
<b>Oxifilumcalcona C</b>			
<b>Dihidrochalconas</b>			
<b>Vervenachalcona</b>		Mejora del crecimiento de neuritas mediado por el factor de crecimiento nervioso	<i>Vervena litoralis</i>
<b>Flemiphilippinona C</b>		Actividad anti-proliferativa Propiedad inductora de apoptosis	<i>Flemingia philippinensis</i>
<b>Elastichalcona B</b>		Actividad inhibidora de eliminación de radicales libres	<i>Artocarpus elasticus</i>

<b>Chinendihidrochalcona a</b>		Citotoxicidad y antifúngico	<i>Desmos chinensis</i> (corteza de tallo)
<b>Elatadihidrochalcona</b>		Antiplasmódico	<i>Tephrosia elata</i>
<b>Rhuschalcona II</b>		Citotoxicidad	<i>Rhus pyroides</i>
<b>Elastichalcona A</b>		No Determinado	<i>Artocarpus elasticus</i>

Otra propiedad importante de estos compuestos es su actividad fluorescente que es utilizada, generalmente en; sondas químicas, materiales electrocrómicos, tintes fluorescentes, sensores (aditivos en paneles solares sensibles a colorantes) y para el diagnóstico del desarrollo de fármacos.<sup>4</sup>

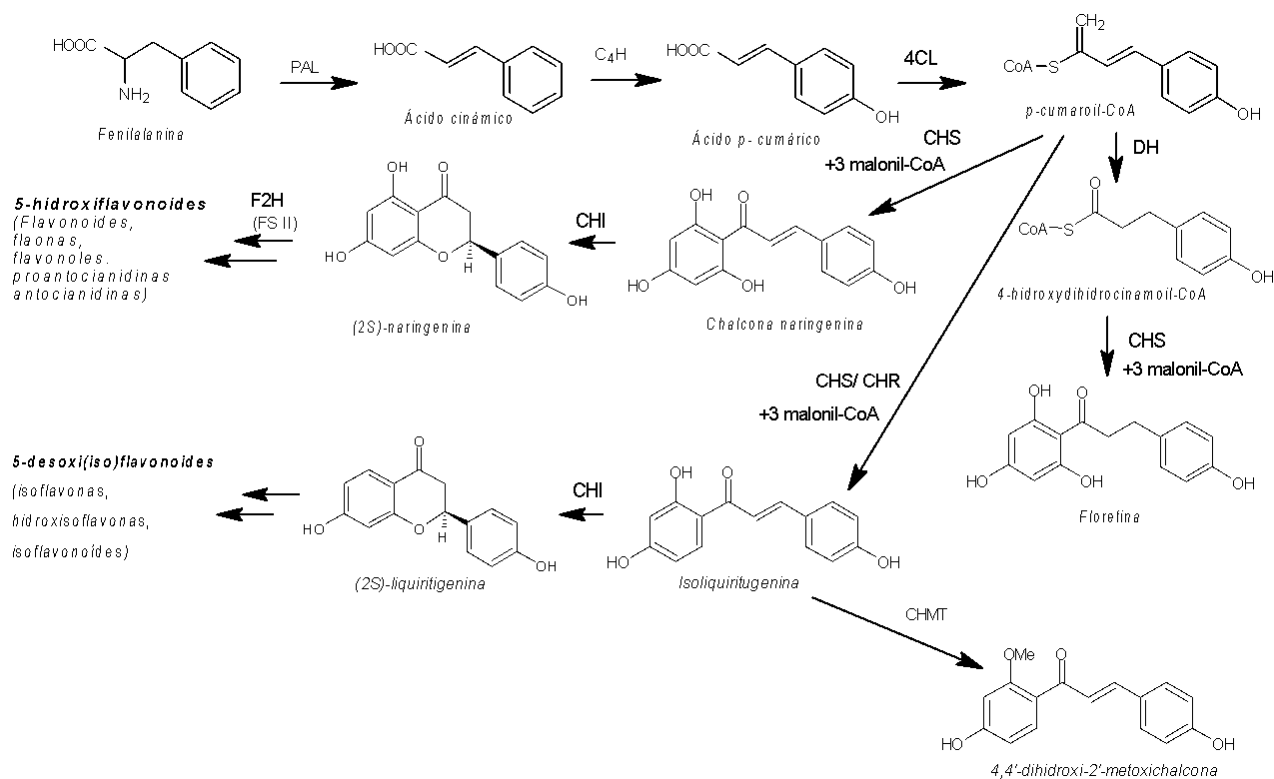
## BIOSÍNTESIS DE CHALCONAS

Las chalconas son moléculas intermediarias en la biosíntesis de otras moléculas, como es el caso de los flavonoides e isoflavonoides. Su ruta biosintética comienza con la fenilalanina que, por acción de la enzima fenilalanina aminoliasa, elimina al grupo amino que se produce por el ácido cinámico, a la 4-hidroxilasa del ácido cinámico se le une un grupo hidroxilo para así formar ácido *p*-cumárico. Posteriormente, la enzima 4-cumarato transforma al *p*-cumarato en CoA-Ester, reaccionando así con maloil-CoA. Para este punto, el *p*-cumaroil-CoA se condensa con tres moléculas de malonil-CoA y forma un intermediario tetracétido el cual, se cicla por medio de una condensación de Claisen dentro de un sistema de un anillo aromático hidroxilado y finalmente se forma una chalcona-naringenina. Esta reacción es catalizada por la chalcona sintasa. Posteriormente la chalcona-naringenina se va a transformar en (2S)-naringenina en presencia de una chalcona isomerasa (CHI).<sup>6</sup> Los

mencionados anteriormente, son considerados componentes básicos para la biosíntesis de compuestos de tipo 5-hidroxi flavonoides (flavonoide, flavona, proantocianidinas y antocianidinas). Sin embargo, el *p*-cumaroil-CoA se va a convertir en isoliquiritigenina en presencia de chalcona reductasa (CHS), chalcona sintasa (CHS) y tres moléculas de malonil-CoA.

Finalmente, la isoliquiritigenina con la presencia de chalcona isomerasa (CHI) se obtiene el compuesto (2S)-liquiritigenina, de este producto se obtienen compuestos de tipo 5-desoxi(iso)flavonoides (isoflavonas, hidroxisoflavonas e isoflavonoides).

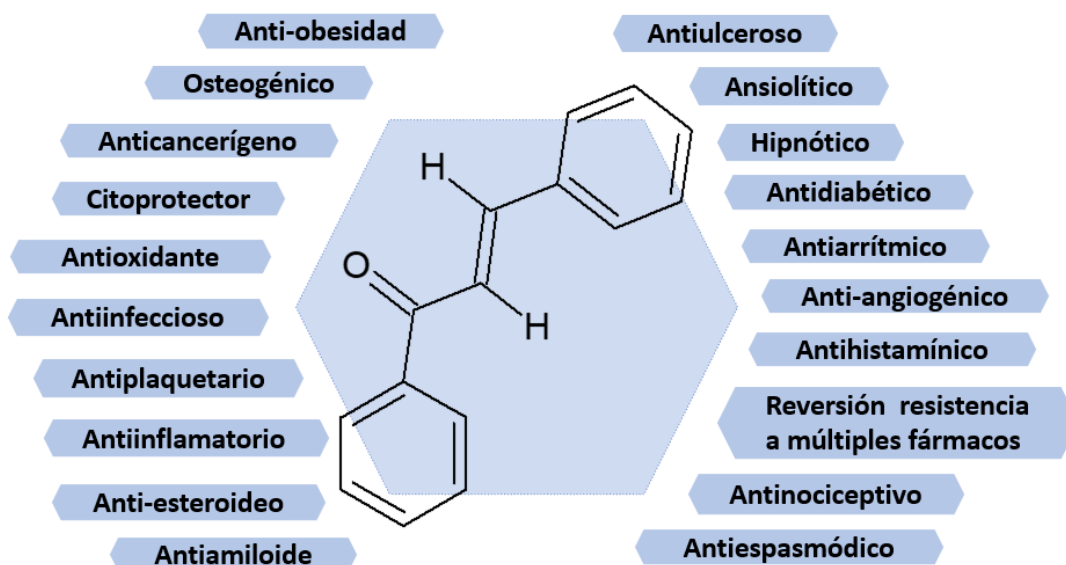
En la siguiente imagen se muestra la síntesis antes mencionada.<sup>7 8 9</sup>



**Figura 2. Síntesis de chalconas.** Imagen tomada de Rozmer, Z., & Perjési, P. (2016). Naturally occurring chalcones and their biological activities. *Phytochemistry Reviews*, 15(1), 87–120. <https://doi.org/10.1007/s11101-014-9387-8>.

## ACTIVIDADES BIOLÓGICAS DE LAS CHALCONAS

Las chalconas han demostrado tener múltiples actividades biológicas, como actividad antimalárica, anti-leishmaniasis, antituberculosa, antifúngica, etc. Las cuales se han reportado en investigaciones previas. Entre estos reportes destacan su potencial aplicación en el tratamiento contra el cáncer de distintos orígenes, enfermedades cardiovasculares, neumonía, diabetes, hipertensión arterial, metabolismo anormal de glucosa, entre otras que se explican más adelante.<sup>5 10 11</sup>



**Figura 3.** Propiedades biológicas de las chalconas. Tomada y modificada de Sales, E., Mohaddes, G., & Alipour, M. R. (2018). Chalcones as putative hepatoprotective agents: Preclinical evidence and molecular mechanisms. *Pharmacological Research* <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.11.022>

Dentro de las actividades biológicas de chalconas, destacan:

#### ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA

Se le atribuye su efecto al carbonilo  $\alpha$ ,  $\beta$ - insaturado que es capaz de actuar sobre la pared celular de las bacterias inhibiendo su proliferación. Por ejemplo, la Isobavachalcona y Bavachalcona, son chalconas aisladas de *Psoralea corylifolia*, las cuales presentan una actividad antimicrobiana sumamente notoria, además de ser moléculas que presentan actividades anticancerígenas.<sup>4</sup>

#### ACTIVIDAD ANTIDIABÉTICA

Se ha demostrado que las chalconas tienen un potencial terapéutico para controlar la diabetes mellitus. Los objetivos moleculares que destacan contra esta enfermedad son; aldosa reductasa,  $\alpha$ -glucosidasa, el receptor activado proliferador de peroxisomas  $\gamma$ , dipeptidil peptidasa-4 y la proteína tirosina fosfatasa 1. Sin embargo, se han mostrado complicaciones en el tratamiento a pesar de tener bien definido los objetivos terapéuticos. No obstante, se ha demostrado que los compuestos de tipo chalcona tienen potencial terapéutico para el control eficiente de esta enfermedad. Una característica importante de estas moléculas es el grupo 2'-hidroxilo debido a que le confiere una actividad biológica importante ya que forma puentes de hidrógeno con moléculas objetivo, además de permitir mantener la estabilidad estructural del resto de la molécula. Con lo anterior mencionado se puede considerar, para futuras investigaciones, que las chalconas son buenos precursores como inhibidores de los objetivos moleculares antes mencionados.<sup>4</sup>



### *ACTIVIDAD ANTIOXIDANTE*

Los antioxidantes son conocidos como eliminadores de radicales libres, por lo que se ha demostrado que ciertos derivados de chalconas han demostrado tener potencial en efecto antioxidante, esto se debe a que pueden formar complejos con déficit de electrones. Esto permite la eliminación de radicales DPPH y radicales hidroxilos, los cuales se caracterizan por estar relacionadas con el daño oxidativo.<sup>4</sup>

### *ACTIVIDAD ANTICANCERÍGENA*

Existen distintos tipos de cáncer y, aunque en estos últimos años se han desarrollado numerosos tratamientos, sus efectos secundarios y limitaciones han obligado a los científicos a seguir en búsqueda de agentes terapéuticos más efectivos y seguros.

Las chalconas tienen la capacidad de evitar la generación de resistencia, incluyendo aquellas inducidas por la sobreexpresión del receptor RACK1 (kinasa C1). Estas han demostrado que pueden tener capacidad para inhibir la señal Notch sin llegar a interferir en la división del dominio NICD (Notch intracelular Domain), provocando que no se genere la apoptosis de la célula cancerosa.<sup>4</sup>

### *ACTIVIDAD CARDIOPROTECTORA*

La chalcona oscilante 3-desoxi (3-deoxisappanchalcona) demostró que tiene acción preventiva en ciertas enfermedades cardiovasculares tales como; infarto al miocardio, arterioesclerosis, angina de pecho, hemorragia cerebral y obstrucción vascular. Su acción consiste en la modulación de HO-1 (hemooxigenasa-1), de acuerdo con lo que se describe en la patente coreana "Chalcone derivatives, optical isomer thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof, and a pharmaceutical composition for preventing or treating mitochondrial disease induced by decrease of oxygen consumption rate comprising the same as an active ingredient" del año 2016.<sup>11</sup>

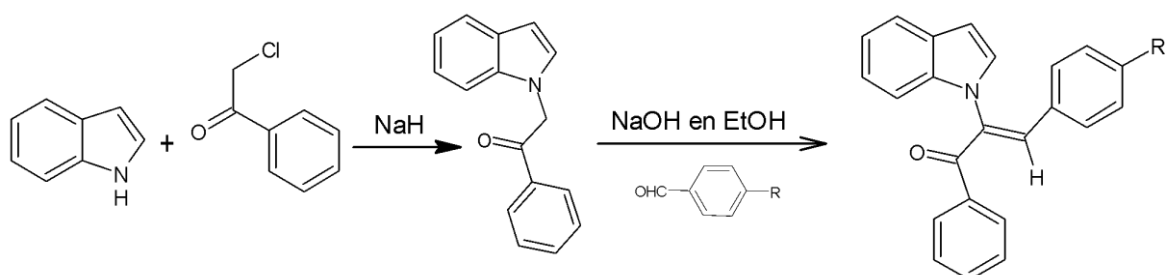
## ● **MÉTODOS DE SÍNTESIS**

Las chalconas son compuestos de gran reactividad debido a sus dos centros electrofílicos que pueden actuar de forma independiente, lo cual permite que exista un ataque de nucleófilos y la probabilidad de sufrir de una adición directa o adición conjugada. Se ha encontrado que el comportamiento químico de estos compuestos es análogo al de compuestos 1,3-dihidrocarbonílicos, caracterizados por tener dos centros electrofílicos. Sin embargo, existe una diferencia de reactividad entre estos compuestos y las chalconas.<sup>5</sup>

Los compuestos de tipo chalcona, pueden obtenerse por medio de una condensación aldólica catalizada por ácido o base de la acetofenona con aldehídos aromáticos sustituidos. La principal forma de obtención de estos compuestos es por medio de una reacción de Claisen-Schmidt. Sin embargo, se ha reportado en la literatura modificaciones al mismo, buscando elevar la eficiencia del método y mejoras en el incremento del rendimiento del producto, así como reducir los tiempos de reacción.<sup>9</sup>

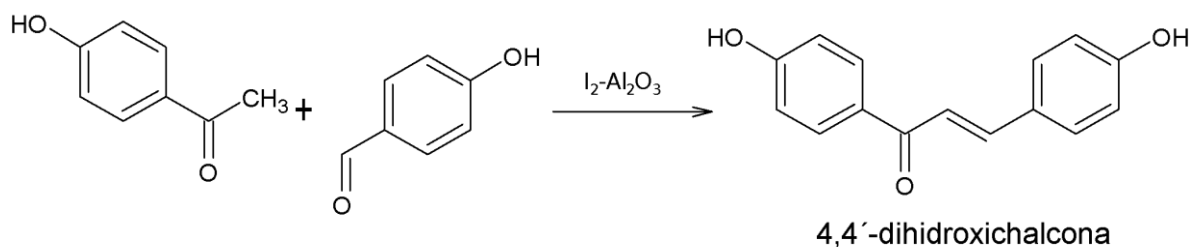
Adicionalmente, se han implementado otros métodos de síntesis como la isomerización y ciclación oxidante. Además de implementar mejoras en el método de Claisen-Schmidt para la obtención de productos, como el uso de equipos de ultrasonido, utilizado para obtención de resultados con mayor rendimiento en productos de interés farmacéutico.<sup>10</sup>

Se ha reportado la obtención de un híbrido indol-chalcona, este se obtiene por medio de una reacción por condensación de Claisen-Schmidt, donde se hace reaccionar indol con cloroacetofenona en presencia de NaH produciendo indol-acetofenona. Este compuesto, cuando reacciona con derivados de benzaldehído adecuadamente sustituido con cuatro radicales ( $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ), en presencia de DMF y NaOH en etanol, dan lugar a los derivados (2Z)-2-(H-indol-1-il)-3-(4-sustituido)-1-fenilpropen-2-1-ona (5a-d) chalconas Figura 4.



**Figura 4. Síntesis de indol chalcona con derivados de benzaldehído 4 sustituido.**

Otro método que se ha implementado es realizar ensayos de condensación por medio de síntesis asistida por microondas, como es el caso de la 4,4'-dihidroxicalcona con  $\text{I}_2\text{-Al}_2\text{O}_3$  como catalizador, en condición libre de solventes. Figura 5.



**Figura 5. Síntesis de 4,4'-dihidroxicalcona con  $\text{I}_2\text{-Al}_2\text{O}_3$  como catalizador asistido por microondas.<sup>10</sup>**

## HERRAMIENTAS QUIMIOINFORMÁTICAS

El diseño de fármacos asistido por computadora (DIFAC) está conformado por una serie de disciplinas científicas que abarcan; modelado molecular, quimioinformática, química teórica y química computacional. Éste último incluye, dentro de sus características, los resultados de la química teórica en algún software para evaluar las estructuras, las propiedades de moléculas y elementos sólidos. El análisis de los datos se realiza mediante

bases de datos, las cuales llegan a contener información de miles de estructuras y datos de la actividad biológica de muchas moléculas.<sup>12</sup>

La quimioinformática es una herramienta que combina recursos informáticos y datos químicos para emplearse en el manejo, almacenamiento y procesamiento de información química a través de nuevas técnicas. Los inicios de esta disciplina surgen en la década de 1960 y 1970 con sistemas de software que han sido refinados a lo largo del tiempo. La quimioinformática brinda una descripción general de métodos básicos y campos específicos, tales como la codificación de compuestos, almacenamientos, búsqueda de datos y el análisis de estos.<sup>13</sup> Brown, en 1998 definió la quimioinformática como “El uso de la tecnología y la gestión de la información se ha convertido en un componente crítico del proceso del descubrimiento de medicamentos. Es una mezcla de recursos informáticos para transformar datos en información, posteriormente en conocimiento y así, tomar mejores decisiones en la identificación y optimización de medicamentos”.<sup>14</sup>

Las herramientas quimioinformáticas surgen de la combinación de datos químicos y recursos informáticos, es decir, son empleados para el manejo, visualización y análisis sistemático de información química, además permite el análisis de miles de datos tales como: las propiedades fisicoquímicas, la diversidad estructural y la distribución en el espacio químico de las moléculas, con la finalidad de obtener resultados eficientes.<sup>15</sup>

Para predecir y analizar perfiles de farmacocinética, dianas moleculares y actividad biológica de las moléculas, existen softwares especializados que pueden contener información de miles de estructuras y datos de moléculas. A continuación, se mencionan cuatro de estas herramientas.<sup>14</sup>

- **SWISSADME**

SwissADME es una herramienta quimioinformática de libre acceso diseñada para el análisis de los resultados obtenidos. Dentro de las ventajas que tiene SwissADME, destacan los diferentes métodos de entrada, cálculo para múltiples moléculas y disponibilidad de mostrar, guardar y compartir resultados por molécula de manera individual o gráficos globales.

Para obtener resultados, se ingresa el código SMILES de la molécula o se dibuja la estructura. Los resultados que se obtienen con esta herramienta son: parámetros fisicoquímicos y farmacocinéticos, como Log P, Log S, la absorción gastrointestinal, permeabilidad, así como la interacción de algunas enzimas y transportadores involucradas en la distribución, metabolismo y eliminación. Además, arroja criterios químico-farmacéuticos como las violaciones a las reglas de Lipinski, Ghose, Veber, Egan, Muegge.<sup>16</sup>

- **SWISSTARGET**

Es una herramienta basada en la web, diseñada para realizar predicciones de objetivos basada en ligando de cualquier molécula. Permite calcular la probabilidad de unión a una diana biológica.

Se basa en una combinación de similitud en 2D y 3D. La molécula que se va a consultar puede ingresar como código SMILES o puede dibujarse la estructura de todas las moléculas a analizar. Los resultados obtenidos se depuran, tomando en cuenta una probabilidad  $\geq 0.7$ , esto va a indicar la probabilidad estimada de que la molécula pueda actuar a nivel de una proteína de acuerdo con su puntuación. Posteriormente, esta información se agrupa y, para ser analizada, se crean gráficos de frecuencia correspondientes a cada molécula de interés.<sup>17</sup>

- **PASSONLINE**

PASSOnline (Prediction of Activity Spectra for Substances, por sus siglas en inglés), es un programa informático diseñado para el análisis de las relaciones estructura- actividad (SAR, por sus siglas en inglés) que permite a los usuarios realizar cribados virtuales basados en ligandos y detectar ligandos de múltiples dianas o compuestos con actividades biológicas.

Esta herramienta predice las actividades y posibles dianas biológicas a las que puede unirse una molécula. Para realizar este análisis, de igual manera, es necesario ingresar el código SMILES de la molécula que se va a analizar, el archivo con extensión mol o dibujar su estructura. Una vez ingresada, nos dará una lista de las actividades y dianas biológicas con su probabilidad. Para su análisis, se toma en cuenta una probabilidad de ser activo ( $P_a$ )  $\geq 0.7$ , tomando esta como un indicador de buena probabilidad de actividad. Estos datos se agrupan con ayuda del programa Excel y finalmente se crean los gráficos de frecuencia correspondientes a cada molécula para poder proponer las actividades y dianas biológicas con más probabilidad.<sup>18</sup>

- **OSIRIS**

OSIRIS, fue creada en 2008 como una herramienta que cubre en su totalidad aspectos del manejo de información, a partir de la síntesis de compuestos a través de pruebas biológicas hasta el desarrollo preclínico. Es una herramienta de acceso libre que podemos encontrar disponible en <http://www.organic-chemistry.org/prog/peo/>, desarrollada para estudiar los efectos de grupos funcionales, estructura molecular y estereoquímica en la toxicidad de sustancias orgánicas dentro de los productos naturales.<sup>19</sup>

Esta herramienta permite calcular propiedades, valorándolas y clasificándolas por colores de sustancias bioactivas. Por ejemplo, si la muestra es de color rojo significa que las propiedades tienen alto riesgo de efectos no deseados (mutagenicidad o absorción intestinal deficiente). Sin embargo, si el compuesto se encuentra en óptimas condiciones y no se presentan complicaciones de toxicidad se indicará de color verde. Los parámetros que maneja Osiris son: Toxicidad, cLogP, peso molecular, semejanza estructural de fármacos y predicción de solubilidad.

Se generan alertas de riesgo de toxicidad que nos indica que la estructura puede ser nociva sobre alguna de estas categorías de riesgo: mutagenicidad, tumorigenicidad, efecto irritante y efecto reproductivo. De igual manera, se deben tener en consideración que, no es necesario considerar factores como solubilidad y pH.<sup>20</sup>

## OBJETIVOS

### General:

- Utilizar diferentes herramientas quimioinformáticas para la predicción de actividades farmacocinéticas, farmacodinámicas y propiedades fisicoquímicas de moléculas de tipo chalcona.

### Específicos:

- Realizar una investigación bibliográfica con ayuda de *SciFinder* para las diferentes moléculas de tipo chalcona sintetizadas en nuestro grupo de trabajo.
- Utilizar las herramientas de predicción online (*PASSOnline*, *SwissADME*, *SwissTargetPrediction*) para la predicción de las propiedades fisicoquímicas, farmacocinética y los posibles blancos terapéuticos de moléculas de tipo chalconas, así como su interpretación.

## MATERIALES Y MÉTODOS

El trabajo de investigación teórica se llevó a cabo por vía remota desde casa con la asesoría de los asesores adscritos al laboratorio de Síntesis y Aislamiento de Sustancias Bioactivas, de la Universidad Autónoma Metropolitana unidad Xochimilco.

Para el análisis quimioinformático, se emplearon distintas herramientas computacionales. En primer lugar, las siete moléculas de tipo chalcona, se dibujaron utilizando el software ACD/ChemSketch, además se generaron los códigos SMILES de cada molécula. Posteriormente, empleando las estructuras químicas, se realizó la revisión bibliográfica de estas con la base de datos *SciFinder*. Para obtener información sobresaliente con respecto a sus actividades biológicas, se seleccionaron solo documentos que incluyeran evaluaciones biológicas (actividades antioxidantes, antiinflamatorias, citotóxicas, entre otros).

Enseguida, para el análisis de las posibles actividades biológicas novedosas, así como sus blancos moleculares, entre otras propiedades, se utilizaron tres herramientas web de predicción tales como:

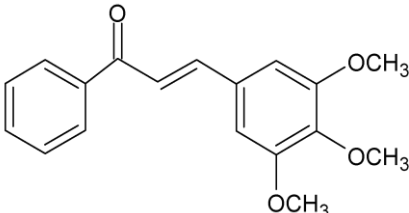
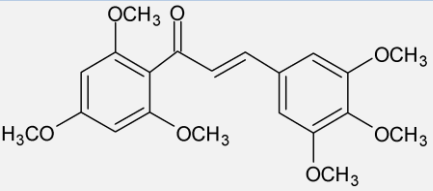
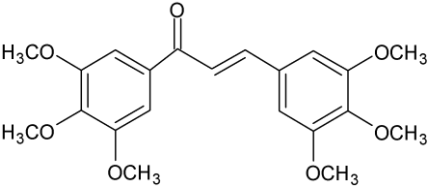
- *SwissADME*. Con esta herramienta se obtuvieron valores agrupados en diferentes secciones, incluyendo, propiedades fisicoquímicas, lipofilia, solubilidad en agua, farmacocinética, similitud de fármacos y química medicinal.
- *SwisstargetPrediction*. Se realizaron predicciones de blancos moleculares, los cuales se basan en ligandos de las moléculas y calcula la probabilidad de unión a una diana biológica.

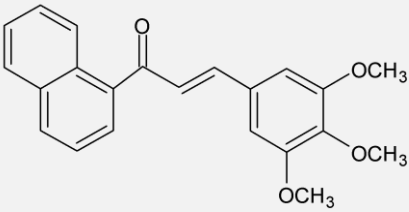
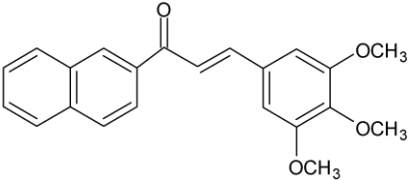
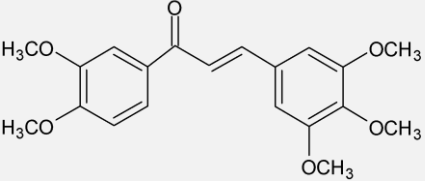
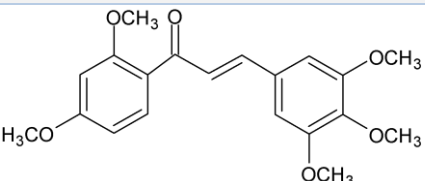
- *PASSOnline*. Con la cual se predijeron las actividades y posibles dianas biológicas a las que se puede unir la molécula.

Los resultados de las herramientas de predicción empleadas se generaron con ayuda de los códigos SMILES y posteriormente se recabaron los resultados obtenidos de las herramientas de predicción y la base de datos utilizados para facilitar el análisis de las moléculas de tipo chalcona.

## RESULTADOS

La revisión bibliográfica de cada molécula generó un total de 41 documentos (X artículos de investigación y X patentes, resúmenes de congresos, etc.). El análisis de estos documentos se encuentra en la siguiente tabla.

Tabla 2. Revisión bibliográfica de moléculas con núcleo tipo chalcona.			
CÓDIGO DE MOLÉCULA/ NOMBRE IUPAC	ESTRUCTURA / SMILE	ACTIVIDAD BIOLÓGICA	# REFERENCIA
EVEG-I  1-fenil-3-(3,4,5-trimetoxifenil)-2-propen-1-ona	 <chem>COc1c(cc(cc1OC)/C=C/C(=O)c2ccccc2)OC</chem>	Anticancerígeno, antipalúdico, antiplasmodial, antiinflamatorio, antituberculoso, citotóxico, antidepressivo, antibacteriano, anti-HIV, tripanocida, leishmanicida, gastro protector, modulación de la producción de óxido nítrico, antifúngico, actividad antihipertensiva y cardiovascular.	- 19, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34.
EVEG-II  1-(2,4,6-trimetoxifenil)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)-2-propen-1-ona	 <chem>COc1c(cc(cc1OC)/C=C/C(=O)c2c(OC)cc(OC)cc2OC)OC</chem>	Antimicótico, antiinflamatorio, antibacterial, anticancerígeno.	- 35, 36, 37, 38, 39.
EVEG-III  1,3-bis(3,4,5-trimetoxifenil)-2-propen-1-ona		Actividad antimicrobiana, antifúngica, antiinflamatoria, inhibición de NO, actividad antitumoral.	- 40, 41, 42, 43, 44, 45.

	<chem>COc1c(cc(cc1OC)C(=O)/C=C/c2cc(OC)c(OC)c(OC)c2)OC</chem>		
<b>EVEG-IV</b>  <b>1-(naftalen-1-il)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)-2-propen-1-ona</b>	 <chem>COc1c(cc(cc1OC)C(=O)/C=C/C(=O)c3cccc2ccccc23)OC</chem>	Actividad anticancerígena	- 46, 47, 48, 49, 50.
<b>EVEG-V</b>  <b>1-(naftalen-2-il)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)-2-propen-1-ona</b>	 <chem>COc1c(cc(cc1OC)C(=O)/C=C/C(=O)c2cc3ccccc3cc2)OC</chem>	Actividad antitumoral	- 51, 52.
<b>EVEG-VI</b>  <b>1-(3,4-dimetoxifenil)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)-2-propen-1-ona</b>	 <chem>COc1c(cc(cc1OC)C(=O)/C=C/C(=O)c2ccc(OC)c(OC)c2)OC</chem>	Antiinflamatorio, anticancerígeno, inhibidor específico de MD2, actividad antimicrobiana, actividad antifúngica	- 26, 53, 54, 55, 56.
<b>EVEG-VII</b>  <b>1-(2,4-dimetoxifenil)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)-2-propen-1-ona</b>	 <chem>COc1c(cc(cc1OC)C(=O)/C=C/C(=O)c2ccc(OC)cc2OC)OC</chem>	Actividad anticancerígena, antiinflamatorio, antioxidante, citotóxico, antimicrobiano, analgésico y antipirético, antianginoso, anti hepatotóxico, antipalúdico y antialérgico.	- 21, 57, 58.

***Predicción de las actividades biológicas en la plataforma SwissTarget Predicton.***

Del análisis de las moléculas utilizando esta plataforma, destacaron los siguientes blancos moleculares (Tabla 3):

**Tabla 3. Lista de blancos moleculares de SwissTargetPrediction de las moléculas de tipo chalcona.**

EVEG-1			
	OBJETIVO	CLASE OBJETIVO	PROBABILIDAD
1	Miembro 2 de la subfamilia G del casete de unión a ATP	Transportador activo primario	0.476835618279
2	Ciclooxigenasa-2 (por homología)	Oxidoreductasa	0.377919697642
3	Monoamino oxidasa B	Oxidoreductasa	0.262581505846
4	Aldosa reductasa (por homología)	Enzima	0.21312592269
5	P-glicoproteína 1	Transportador activo primario	0.147256737367
6	Cadena de tubulina Beta-1	Proteína estructural	0.147256737367
EVEG-2			
1	Miembro 2 de la subfamilia G del casete de unión a ATP	Transportador activo primario	0.7306719796
2	Cadena de tubulina Beta-1	Proteína estructural	0.394390789905
3	Proteína beta amiloide A4	Receptor de membrana	0.238702261249
4	Ciclooxigenasa-2	Oxidoreductasa	0.238702261249
5	Aldosa reductasa	Enzima	0.16491211304
6	Óxido nítrico sintasa, inducible (por homología)	Enzima	0.148531769662
EVEG-3			
1	Miembro 2 de la subfamilia G del casete de unión a ATP	Transportador activo primario	0.615836016661
2	Cadena de tubulina Beta-1	Proteína estructural	0.38630102447
3	P-glicoproteína 1	Transportador activo primario	0.22229057429
4	Aldosa reductasa (por homología)	Enzima	0.132134815861
5	Ciclooxigenasa-2	Oxidoreductasa	0.132134815861
6	Monoamino oxidasa B	Oxidoreductasa	0.123936621366
EVEG-4			
1	P-glicoproteína 1	Transportador activo primario	0.304104491599
2	Miembro 2 de la subfamilia G del casete de unión a ATP	Transportador activo primario	0.198619712497
3	Ciclooxigenasa-2	Oxidoreductasa	0.182368675121
4	Monoamino oxidasa B	Oxidoreductasa	0.141778404353
5	Aldosa reductasa (por homología)	Enzima	0.133683659669
6	Proteína beta amiloide A4	Receptor de membrana	0.125572121814
EVEG-5			
1	P-glicoproteína 1	Transportador activo primario	0.271660592088
2	Miembro 2 de la subfamilia G del casete de unión a ATP	Transportador activo primario	0.271660592088
3	Ciclooxigenasa-2	Oxidoreductasa	0.239173049679
4	Monoamino oxidasa B	Oxidoreductasa	0.198619712497
5	Proteína beta amiloide A4	Receptor de membrana	0.141778404353
6	Cadena de tubulina Beta-1	Proteína estructural	0.133683659669



EVEG-6			
1	Cadena de tubulina Beta-1	Proteína estructural	0.677448072211
2	Miembro 2 de la subfamilia G del casete de unión a ATP	Transportador activo primario	0.580083388479
3	P-glicoproteína 1	Transportador activo primario	0.417751652506
4	Monoamino oxidasa B	Oxidoreductasa	0.190487047506
5	Proteína beta amiloide A4	Receptor de membrana	0.17425809899
6	Ciclooxigenasa-2	Oxidoreductasa	0.133683659669
EVEG-7			
1	Miembro 2 de la subfamilia G del casete de unión a ATP	Transportador activo primario	0.766753379343
2	Cadena de tubulina beta-1	Proteína estructural	0.417751652506
3	Ciclooxigenasa-2	Oxidoreductasa	0.231067767598
4	Proteína beta amiloide A4	Receptor de membrana	0.222961556849
5	Aldosa reductasa	Enzima	0.149916668038
6	Monoamino oxidasa B	Oxidoreductasa	0.133683659669

### 1. Miembro 2 de la subfamilia G del casete de unión a ATP

Los transportadores de membrana dependientes a ATP, también conocidos como transportadores ABC por sus siglas en inglés (*ATP binding-cassette*), constituyen una superfamilia de proteínas que participan en procesos de transporte celular. Se encargan de transportar metabolitos y toxinas que protegen diversas funciones celulares. Los transportadores ABC tiene dos dominios de unión a nucleótido y dos segmentos de transmembrana. La subfamilia G del casete de unión a ATP se compone de cinco miembros, los cuales consisten en un solo casete en su extremo amino seguido de seis dominios transmembranales considerados propios, forman heterodímeros obligados u homo.

El miembro 2 de la subfamilia G del casete de unión a ATP, confiere resistencia a los medicamentos a las células cancerígenas y desempeña un papel importante en la farmacocinética de los medicamentos en los órganos de depuración y barreras tisulares. También se asocia con un fenotipo de subpoblación de células madre.<sup>59</sup>

### 2. Cadena de la tubulina $\beta$ -1

La cadena de tubulina  $\beta$ -1 es una proteína con un peso de 50.3 kDa, además de ser el principal isótopo de  $\beta$ -tubulina. Integra 451 aminoácidos y es codificada por el gen TUBB1.<sup>60</sup> Esta cadena se expresa en megacariocitos (MK) y plaquetas. La unión e hidrólisis de GTP necesaria para el ensamblaje de microtúbulos es mediada por la región amino-terminal de la cadena de tubulina  $\beta$ -1.<sup>61</sup>

Las  $\beta$ -tubulinas son una de las familias de proteínas centrales que se heterodimerizan y ensamblan para formar microtúbulos (unidad básica de las protofibras de tubulina), se unen a  $\alpha$ -tubulina por medio de cabeza y cola. Es necesario el ensamblaje de 13 protofibras para formar un microtúbulo. Los microtúbulos se retienen en las plaquetas circulantes como una

banda marginal, lo que proporciona integridad estructural y confiere la forma discoide característica de las plaquetas. Esta estructura participa activamente en diferentes procesos celulares, tales como el transporte de sustancias dentro de la célula, migración y división de la célula.<sup>60 62 63</sup>

### **3. Glicoproteína P1**

La glicoproteína P1 es una proteína transmembranal de 170 kD, compuesta por 1.280 aminoácidos con seis dominios. Además, pertenece a la superfamilia de proteínas conocidas como *ATP-binding cassette* (ABC), proteínas que transportan moléculas a través de la membrana de forma extra e intracelular. La PGP1 es producto del gen MDR-1 (también conocido como gen ABCB-1), proteína que se asocia a la resistencia a múltiples fármacos actuando como bomba expulsora de fármacos creando un flujo de expulsión fuera de la célula dependiente de ATP, con amplia especificidad de sustrato que transporta azúcares, péptidos, polisacáridos, nucleósidos y proteínas al interior de la célula como mecanismo de defensa en contra de sustancias xenobióticas (sustancia dentro del organismo que no se producen naturalmente). Tiene un papel importante en la distribución tisular de fármacos, limitando su paso al comportamiento intracelular y ciertos tejidos, en los cuales se encuentra ampliamente distribuida y expresada por mencionar algunos; tejido hematopoyético, células sanguíneas, hematocitos, células de tubo proximal renal, enterocitos, ovarios y testículos.

La PG-P1, se plantea como una atractiva diana terapéutica para facilitar la llegada de los fármacos a estos reservorios, entre los que destaca los inhibidores de proteasa (IP) del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y se ha encontrado que la PG-P1 es expresada, mayormente en algunos tipos de cáncer tales como: colon, hígado, páncreas y riñón.<sup>64 65 66</sup>

#### ***Predicción de las actividades biológicas en la plataforma PassOnline.***

Del análisis de las moléculas utilizando esta plataforma, destacaron los siguientes blancos moleculares (Tabla 4):

#### **Agonistas de apoptosis**

De manera particular, para las chalconas EVEG-1, 2, 3, 6, 7; no así para las chalconas 4 y el 5, quienes poseen los grupos naftaleno, lo que indica que su presencia podría ser importante en la pérdida de la actividad.

La apoptosis, también llamada muerte celular programada, es un mecanismo intrínseco de las células sanas, la cual desempeña un papel fisiológico para diversos procesos biológicos.<sup>67</sup> Durante el desarrollo del cáncer, este mecanismo se llega a ver alterado favoreciendo el desarrollo tumoral y la resistencia a las terapias antitumorales. En este proceso también se ve involucrado el p53 (Supresor tumoral P53), se trata de una proteína de peso molecular

de 53 kDa que se encarga de desempeñar una función clave en el manejo de puntos de control durante G1 y en G2.<sup>68</sup> En condiciones normales esta proteína es inestable, también es un factor de transcripción de unión a ADN; induce la activación de un conjunto de genes que inducen la apoptosis. Las células que carecen de p53 funcional no pasan por apoptosis en respuesta a cifras de radiación o de quimioterápicos activos en el ADN.<sup>69 70</sup>

En la apoptosis se activan diversos mecanismos, uno de ellos es la actividad de enzimas proteolíticas conocidas como caspasas (proteínas clave en la transducción y ejecución de la señal apoptótica inducida por diferentes estímulos).<sup>68</sup> Las señales apoptóticas (extracelulares e intracelulares), coinciden para activar las caspasas, como consecuencia la condensación de cromatina, fragmentación de ADN, ruptura de membrana nuclear y la formación de cuerpos apoptóticos.<sup>61 70</sup>

Existen dos tipos de activadores de apoptosis los activadores extracelulares y los intracelulares. Los activadores de apoptosis extracelular dependen de la recepción de señales extracelulares, por ejemplo: Las Integrinas, que son moléculas que conectan la matriz extracelular con el citoesqueleto, además de su función estructural actúan como transportadores de señales para supervivencia celular y para protección de apoptosis cuando es adecuado el contacto con la matriz celular.

Los factores de crecimiento también juegan un papel importante en la supervivencia celular ya que depende de una exposición de estos factores. Las citocinas son capaces de iniciar la muerte celular, como es el caso del ligando Fas y el factor de necrosis tumoral (TNF), los cuales son producidos por linfocitos T y las células natural killer.

Los activadores de apoptosis intracelular son, por ejemplo, las proteínas Bcl-2 (linfoma 2 de las células B), estas son incubadas en el control de apoptosis. Otros miembros de esta familia son los proapoptóticos; Bax, Bim, Bid Bad, Bak y el ligando del receptor inductor de apoptosis CD95 (Fas/APO-1) perteneciente a la superfamilia de receptores TNF.<sup>31</sup>

### **Agonista de la integridad de la membrana:**

En este caso, todas las chalconas podrían ser activas por este mecanismo, además de poseer un buen score. En relación con la posible interacción de chalconas y la integridad de la membrana celular, los siguientes trabajos ayudan a respaldar los resultados obtenidos.

Los autores Ergüden, B., et. al. (2023), en un estudio realizado sobre los derivados de bases de *Schiff* de chalconas, reportan la actividad anti-levadura contra *Saccharomyces cerevisae* y *Candida albicans*, donde se observó que las chalconas fueron poco activas o inactivas contra ambas levaduras. Posteriormente, los autores describen que nitro-derivados de chalconas fueron activos al prepararlas con bases de *Schiff*. En este estudio, se realizaron experimentos adicionales con la finalidad de indagar sobre el efecto de estos compuestos sobre moléculas clave de la membrana. A los medios de cultivo se les agregó ergosterol y

se observó que la actividad anti-levadura disminuyó, indicativo de que las chalconas actúan sobre la integridad de la membrana. De acuerdo con los resultados, los autores proponen que la pared celular y su integridad podrían ser un posible blanco contra dichos microorganismos, lo cual, da soporte a lo observado en el estudio *in silico* de las chalconas (EVEG-I, EVEG-III Y EVEG-VI) donde describe que podrían ser activas contra levaduras de interés médico, además podrían ser núcleos estructurales potenciales para el diseño de nuevos derivados como las bases de *Schiff*.

Por otra parte, Miranda-Sapla et al., (2019), detallan que en una investigación realizada para encontrar nuevas dianas terapéuticas, compuestos de tipo *trans*-chalconas podrían tener acción sobre las formas promastigota y amastigota de *Leishmania amazonensis*. En este estudio realizado *in silico* se demostró que la *trans*-chalcona tuvo acción directa sobre los promastigotes por medio de una producción elevada de especies reactivas de oxígeno (ROS), pérdida de integridad mitocondrial, exposición a fosfatidilserina y daño a la membrana celular. De igual forma, que las *trans*-chalconas poseen una alta biodisponibilidad oral al igual que una buena absorción intestinal. Finalmente concluyeron que estas chalconas son un potencial apoyo para futuras investigaciones en el tratamiento de *Leishmania*.

Zhan et al., (2023), diseñaron y sintetizaron una serie de diferentes chalconas con una estructura base de 1, 2, 4-triazol-[3,4-b]-1,3,4-tiadiazol. Estas estructuras se estudiaron sus efectos antifúngicos a una concentración 100 µg/mL. El mecanismo de acción de estas chalconas podría ser mediante la afectación del crecimiento del micelio, alterando la integridad de la membrana y depende de la concentración de la chalcona. A mayor concentración, la integridad de la membrana se verá mayormente afectada.

Ergüden (2023), realizó un estudio sobre doce chalconas sustituidas, emplando una bacteria Gramnegativa (*Escherichia coli*) y dos Grampositivas (*Bacillus subtilis* y *Staphylococcus aureus*). De este, se encontró que las chalconas fenólicas tienen potencial actividad antimicrobiana contra las bacterias mencionadas, debido a que provocan fuga de iones en niveles bajos. Su conclusión fue que demostraron que la membrana celular es la barrera principal que atraviesan las chalconas para llevar a cabo su acción antimicrobiana, aumentan su permeabilidad iónica de la membrana celular.

#### **Antagonista de interleucina:**

En este blanco molecular, casi todas las chalconas presentaron un buen score, no obstante, se trata de un resultado muy inespecíficos, ya que existen muchas interleucinas.

De acuerdo con la interacción que puede existir entre las chalconas y las distintas interleucinas, se buscaron una serie de artículos que pudieran respaldar estos hallazgos *in silico*.

Choi y colaboradores, (2021), realizaron un estudio sobre cinco compuestos derivados de chalconas sintéticas estructuralmente relacionadas para detectar efectos inhibitorios para trastornos gástricos relacionados con *Helicobacter pylori*. Se encontró que dichos compuestos inhibieron la producción de IL-1 $\beta$ , IL-18 y caspasa-1. Así mismo, se reportó que esta inhibición no afectó en la expresión de NLRP3, ASC y pro-caspasa-1, los cuales demostraron que la interrupción de la activación del inflasoma NLRP3 es mediada por la inhibición de una vía de señalización de quinasa 4, que está asociada al receptor de interleucina-1. De igual manera, se concluye que los compuestos sintéticos de chalconas muestran que existe la posibilidad de que ciertas chalconas pueden ser de utilidad para aliviar síntomas relacionados con trastornos inflamatorios producidos por *Helicobacter pylori* y gastritis crónica.

Jantan et al., (2022), realizaron una investigación con una serie de chalconas para evaluar sus efectos antiinflamatorios relacionados con la inhibición de fosfolipasa A<sub>2</sub>, ciclooxigenasas y secreción inducida por polisacáridos (LPS) de la IL-6 y el factor de necrosis tumoral (TNF). Dentro de sus resultados, reportaron que las chalconas sustituidas en 4-arrojaron resultados de inhibición de estas enzimas y citocinas, por lo que concluyeron que dichos compuestos podrían ser agentes antiinflamatorios. Sin embargo, mencionan que se requieren estudios adicionales para poder comprender mejor la acción de estas chalconas.

Karimi-Sales y colaboradores (2018), estudiaron compuestos de tipo *trans*-chalconas con efectos hepatoprotectores y antiinflamatorios. El proceso de inhibición de estos compuestos está mediado por la inhibición de la producción de IL-8 en el hígado. El estudio fue realizado *in vivo* en 21 ratas macho, donde se les midió el nivel hepático de miR-451 mediante qRT-PCR. Este trabajo concluyó en que la vía miR451/IL-8 puede ser un posible mecanismo de acción para las *trans*-chalconas.

Hyun-Mo y colaboradores (2007), sintetizaron 26 chalconas como posibles inhibidores de IL-5. Estas chalconas mostraron actividad asociada con la budesónida y soforicosida (medicamentos utilizados para el trastorno pulmonar inflamatorio crónico o asma). Se encontró que la estructura es importante para la actividad inhibitoria de la IL-5, por ejemplo, los grupos hidrofóbicos, tales como el benciloxi o ciclohexilmetoxi en la posición 6 del anillo A. De igual forma, los grupos atradores de electrones con la capacidad de aceptar hidrógeno en la posición 4 del anillo B de la molécula de chalcona. Con esta investigación se determinó la relación estructura-actividad con respecto a 2 sustituyentes ya mencionados.

### **Antagonista interleucina 1:**

En este blanco, las chalconas EVEG-2, 3, 6 y 7 podrían poseer actividad. Nuevamente, el anillo de naftaleno es importante ya que se pierde la actividad; la sustitución de los dos anillos también permite tener chalconas activas.

La IL-1 es una citocina que desempeña un papel importante en procesos inflamatorios, siendo esta una de las tres primeras citocinas proinflamatorias, por lo consiguiente, tiene un efecto sinérgico sobre la inflamación que es promovida por el IFN (interferón) a través del aumento de TNF (factor de necrosis tumoral). Además, la IL-1 al igual que IL-1 $\beta$ , se producen como péptidos precursores y son activadas por medio de procesamiento proteolítico.<sup>61 64</sup> La IL-1 es un polipéptido de 15-20 kDa de la cual podemos encontrarlas en dos formas IL-1 $\alpha$  e IL-1 $\beta$  derivadas de una proteína precursora (pro-IL-1 $\alpha$  y pro-IL-1 $\beta$ ). Estas citocinas actúan sobre el mismo receptor, al igual que el antagonista del receptor IL-1.<sup>79</sup>

Se han encontrado proteínas que inhiben la actividad biológica de citocinas, las cuales actúan de dos maneras: por unión directa a un receptor de citocina sin activar la célula y por unión directa a una citocina, con supresión de su actividad.

IL-Ra, fue la primera citocina natural descrita que funciona como antagonista de receptor específico, actúa como inhibidor competitivo para la unión de IL-1 a su receptor. Sin embargo, es necesario un exceso molar (100 – 1000 veces) de IL-Ra para poder bloquear la actividad de IL-1 *In vitro* e *in vivo*. Existen dos variantes estructurales de este receptor; sIL-Ra de 17 kDa que es secretada a partir de monocitos, macrófagos y neutrófilos, se encuentra comúnmente en células sanguíneas periféricas, pulmones, hígado y bazo. Y icIL-Ra de 18 kDa, esta forma permanece en el citoplasma de los queratinocitos, células epiteliales, monocitos y fibroblastos, este receptor se encuentra principalmente en la piel. Recientemente se ha investigado una isoforma intracelular de 16 kDa en neutrófilos, monocitos y células hepáticas.<sup>80 81 82</sup>

El inhibidor mejor caracterizado es el antagonista del receptor IL-1Ra, que se une al receptor de IL-1 pero carece de actividad. La unión de IL-1Ra al receptor IL-1 bloquea la unión de IL-1 $\alpha$  e IL-1 $\beta$  y explica en consecuencia, sus propiedades antagonistas. Algunos investigadores creen que la producción de IL-1Ra juega un papel en la regulación de la intensidad de la respuesta inflamatoria.<sup>64 80 83</sup>

### **Antagonista IL-1 $\beta$ :**

Las chalconas con buenos scores fueron la EVEG-2, 3 y 7. Igualmente, el anillo naftaleno provoca la pérdida de actividad y en el caso de la sustitución, podría ser que los anillos deban estar trisustituidos.

Es una citocina homóloga producida en forma de precursores inactivos, se separa en dos o más partes mediante proteólisis por la enzima caspasa 1 para posteriormente convertirse en una citocina activa y así liberarse de la célula. Cuando la inflamación es promovida por IL-1 $\beta$  hay PAMP o DAMP en el citosol lo que indica que existe una infección o daño celular. Esta se secreta por una vía no convencional independiente del retículo endoplásmico y del aparato de Golgi, el mecanismo de acción de esta proteína homóloga es estimular la respuesta proinflamatoria prototípica de manera local y sistémica. Se sintetiza como péptido precursor de 31 kDa que se puede dividir en dos o más partes para posteriormente generar formas maduras de 17 kDa y de esta manera funcionar correctamente. Sin embargo, carece de péptido señal necesario para la secreción de la mayoría de las proteínas por las células, lo que quiere decir que falta otro mecanismo para su liberación desde el citosol. Esta citocina homóloga es producida por monocitos y macrófagos, principalmente y en menor grado por neutrófilos, queratocitos, células epiteliales/ endoteliales, linfocitos, fibroblastos y células del músculo liso.<sup>61 81 84</sup>

Su receptor antagonista es IL-1Ra. La unión de IL-1Ra al receptor IL-1 bloquea la unión de IL-1 $\beta$ .<sup>84</sup>

#### **Antagonista del NO:**

De manera importante, sólo la chalcona EVEG-2 posee buen score.

El óxido nítrico (NO) es un radical libre bioactivo, es una molécula inestable que se puede estabilizar al unirse a otras especies paramagnéticas (oxígeno formado por nitritos (NO<sub>2</sub>) y nitratos (NO<sub>3</sub>), además de tener una vida media de corta duración (de 3 a 4 segundos). Actúa como mensajero intracelular y transcelular, tiende a dividirse en regiones hidrofóbicas de las células (por ejemplo, membranas celulares).<sup>85</sup> Se genera naturalmente por tres enzimas diferentes de la óxido nítrico sintasa (NOS):

- nNOS/NOS1 (neuronal), tiene una función a niveles relativamente bajos, necesita Ca<sup>2+</sup> para su activación y produce NO a niveles nanomolares por intervalos cortos.
- La iNOS/NOS2 (inducible) tiende a trabajar de la misma forma que la NOS/NOS1.
- Por último, eNOS/NOS3 (endotelial), no requiere Ca<sup>2+</sup> para activarse y genera NO en un rango micromolar por periodos d más largos que los antes mencionados.<sup>85 86</sup>

Se ha demostrado que el NO derivado de eNOS a niveles bajos en estado estacionario (1-10 nM) estimula la formación de GMP cíclico en las células del músculo liso vascular, lo cual conduce a la relajación de vasos sanguíneos. Es el principal transductor bioquímico que convierte energía potencial en energía cinética.

El óxido nítrico se forma a partir de la acción de la enzima NO sintasa, que es citosólica. Las formas endotelial y neuronal de la NO sintasa se activan por medio de Ca<sup>2+</sup>. El sustrato es arginina y los productos son citrulina y NO.

La NO sintasa cataliza una oxidación de cinco electrones de un nitrógeno amidina de la arginina. La L-hidroxiarginina es un intermediario que pertenece estrechamente unido a la enzima. También puede formarse a partir de nitrito, derivado de vasodilatadores con trinitrato de glicerilo durante su metabolismo.<sup>87</sup>

Algunas de las funciones biológicas del óxido nítrico son: Actúa como neurotransmisor en el cerebro y en el sistema nervioso autónomo periférico, inhibe la adherencia, activación y agregación de plaquetas.<sup>86</sup>

### **Antileucémico:**

Las predicciones indican que todas las chalconas podrían ser de utilidad o ya tienen estudios sobre distintas líneas celulares de leucemia.

Conforme a la posible interacción de las chalconas como agente antileucémico, se realizó una búsqueda de diferentes investigaciones que ayuden a respaldar la información obtenida durante nuestra investigación *in silico*. A continuación se hace mención de las investigaciones recabadas para sustentar esta información.

StanojkoviCa et al., (2018), reportan en su estudio la síntesis de 23 derivados de amida combinado con ácido carboxílico de antraquinona-chalcona y aminas primarias, donde se evaluaron su actividad citotóxica en diferentes líneas celulares de leucemia humana. En dicho estudio se encontró que cuatro de los compuestos de antraquinona-chalcona obtuvieron buena actividad citotóxica, así mismo, todos los compuestos obtuvieron buena capacidad de desencadenar la muerte de células K562 por medio de la señalización intrínseca y extrínseca. Sin embargo, cuatro de los compuestos disminuyeron los niveles de MMP2 y MP9, esto indica actividades angiogénicas, antiinvasivas y antimetásticas. Los autores de esta investigación sugieren a las chalconas como potenciales antileucémicos, en especial los híbridos antraquinona-chalcona. Lo anterior mencionado da sostén a las bases para el estudio *in silico* de que las chalconas (EVEG-I, EVEG-II, EVEG-IV, EVEG-VI Y EVEG-VII), podrían ser efectivas contra algunas células cancerígenas por ejemplo; la leucemia.

Mori M et al., (2017) indican en su estudio que cierto tipo de chalconas pueden inhibir la señalización de Notch en leucemia linfoblástica aguda sobre célula T. La señalización de Notch es un sistema de comunicación intracelular dedicado a diferentes procesos biológicos principalmente relacionados con distintos tipos de cáncer. En este trabajo se evaluó la actividad de ocho chalconas en células humanas, estuvieron 36 horas en exposición a dosis crecientes de las moléculas (1, 5, 10, 20 y 50  $\mu$ M), se encontró que tres compuestos tuvieron una buena señalización, pero a dosis altas del tratamiento. Por último, se encontró que sólo un compuesto tuvo mejor actividad inhibitoria del Notch.

Maioral et al., (2020) investigaron los mecanismos apoptóticos de dos nuevas chalconas en células de leucemia, éstas moléculas arrojaron resultados eficientes con respecto a la



citotoxicidad de neoplasias malignas hematológicas y en células madre tumorales sólidas y cancerígenas, además se reportaron sin citotoxicidad en células sanas. Con base en estos resultados, concluyeron que estas chalconas pueden ser potenciales líderes para ayudar en el diseño de nuevos fármacos seguros y eficaces para el tratamiento de una extensa variedad de cánceres hematológicos que tienden a inducir apoptosis inmunogénica.

Jacques et al., (2021) realizaron una investigación donde se buscó encontrar el efecto citotóxico de tres chalconas sintéticas derivadas de la naftilacetofenona en líneas celulares de leucemia aguda. De igual manera, estudiar los mecanismos de apoptosis en dichas líneas celulares. Los resultados obtenidos en este trabajo fueron que las tres chalconas obtuvieron una alta actividad citotóxica en las líneas celulares de leucemia aguda. Además, estas chalconas no tuvieron efectos citotóxicos sobre células no neoplásicas.

Tabla 4. Resultados de predicción de PASSOnline de las 7 moléculas de tipo chalcona								
ACTIVIDAD	Pa	EVEG-1	EVEG-2	EVEG-3	EVEG-4	EVEG-5	EVEG-6	EVEG-7
	Pi							
Agonista de la apoptosis	0,765	0,861	0,804				0,775	0,815
	0,010	0,005	0,008				0,009	0,007
Agonista de la integridad de la membrana	0,889	0,842	0,888	0,763	0,857	0,895	0,853	
	0,014	0,026	0,014	0,044	0,022	0,012	0,023	
Antagonista de la interleucina	0,731	0,878	0,779			0,741	0,775	
	0,004	0,003	0,004			0,004	0,004	
Antagonista de la interleucina 1		0,855	0,757			0,716	0,737	
		0,003	0,003			0,004	0,004	
Antagonista de la interleucina 1 $\beta$		0,858	0,734				0,730	
		0,002	0,003				0,003	
Antagonista del óxido nítrico		0,721						
		0,003						
Antihipóxico							0,731	
							0,005	
Antileucémico	0,828	0,845	0,862	0,770	0,717	0,829	0,806	
	0,004	0,004	0,004	0,005	0,005	0,004	0,004	
Antineoplásico	0,801	0,833	0,832	0,758	0,708	0,805	0,795	
	0,012	0,008	0,008	0,017	0,025	0,011	0,012	
Antineoplásico (cáncer de mama)		0,715	0,707					
		0,005	0,005					
Antiprotozoario (Leishmania)	0,744	0,772	0,752		0,752	0,748	0,757	
	0,007	0,006	0,007		0,007	0,007	0,007	
carminativo	0,823	0,806	0,837	0,737	0,890	0,851	0,823	
	0,003	0,004	0,003	0,005	0,002	0,003	0,003	
Colerético	0,701	0,717		0,738	0,728	0,708	0,802	
	0,004	0,004		0,003	0,004	0,004	0,003	
Estimulante caspasa 3	0,885	0,944	0,884	0,827	0,844	0,894	0,952	

	0,004	0,003	0,004	0,005	0,004	0,004	0,003
Fibrinolítico	0,725	0,709	0,717			0,726	0,719
	0,015	0,019	0,017			0,015	0,016
Inhibidor de 1-acilglicerol-3-fosfato O-aciltransferasa	0,862	0,781	0,845	0,703		0,875	0,911
	0,002	0,003	0,003	0,004		0,002	0,002
Inhibidor de aspulvinona dimetilaliltransferasa	0,852	0,825	0,852	0,852	0,830	0,858	0,832
	0,020	0,027	0,019	0,020	0,025	0,018	0,025
Inhibidor de beta glucuronidasa							0,735
							0,004
Inhibidor de betacaroteno 15,15'-monooxigenasa		0,753					0,706
		0,004					0,005
Inhibidor de CYP1A1		0,734					
		0,002					
Inhibidor de feruloil esterasa	0,955	0,909	0,952	0,921	0,927	0,954	0,913
	0,002	0,004	0,002	0,003	0,003	0,002	0,004
Inhibidor de gluconato 2-deshidrogenasa (aceptor)	0,703		0,710			0,733	0,716
	0,054		0,051			0,039	0,047
Inhibidor de insulina	0,739	0,709	0,736			0,737	0,710
	0,005	0,008	0,005			0,005	0,007
Inhibidor de la clordecona reductasa	0,732	0,760	0,752			0,779	0,787
	0,033	0,028	0,029			0,024	0,022
Inhibidor de la expresión de JAK2	0,891	0,838	0,888	0,896	0,829	0,893	0,845
	0,003	0,005	0,004	0,003	0,006	0,003	0,005
Inhibidor de la expresión de MMP9	0,703	0,704		0,733		0,719	0,723
	0,006	0,006		0,005		0,005	0,005
Inhibidor de la expresión de NOS2		0,748					0,771
		0,002					0,002
Inhibidor de la permeabilidad de la membrana	0,706	0,712	0,717			0,707	0,701
	0,036	0,034	0,032			0,036	0,038
Inhibidor de monofenol monooxigenasa							0,724
							0,004
Inhibidor de ubiquinol-citocromo-c reductasa	0,766	0,783	0,788		0,744	0,780	0,774
	0,045	0,039	0,037		0,052	0,040	0,042
Protector mucomembranoso	0,883	0,861	0,883	0,816	0,830	0,881	0,907
	0,005	0,008	0,005	0,015	0,012	0,005	0,005
Tratamiento de afecciones preneoplásicas	0,773		0,772	0,721		0,786	0,712
	0,004		0,004	0,007		0,004	0,008

### Predicción de las propiedades físicoquímicas de las chalconas usando SwissADME.

Las propiedades físicoquímicas de las chalconas se estimaron mediante el servidor en línea SwissADME. Las mediciones se basan en la caracterización de los compuestos siguiendo las reglas de similitud de fármacos. Los resultados indican un intervalo de LogP 3.31 a 4.27, lo que resulta en valores ligeramente por encima del valor apropiado (Log P) entre 0 y 3 para una buena absorción a nivel intestinal.

<b>Tabla 5. Predicciones para moléculas tipo chalconas por servidor web SwissADME</b>			
<b>Código de molécula</b>	<b>Lipofilia</b>	<b>Solubilidad</b>	<b>Criterios Farmacocinéticos</b>
	Promedio Log P	Log S	Log K <sub>p</sub> (cm/s)
<b>EVEG-1</b>	3.35	-3.97	-5.56
<b>EVEG-2</b>	3.34	-4.19	-6.17
<b>EVEG-3</b>	3.32	-4.19	-6.17
<b>EVEG-4</b>	4.27	-5.11	-4.98
<b>EVEG-5</b>	4.27	-5.11	-4.98
<b>EVEG-6</b>	3.32	-4.11	-5.97
<b>EVEG-7</b>	3.31	-4.11	-5.97

Por otra parte, es fundamental el conocimiento sobre la interacción de estas moléculas con los citocromos P450 (CYP). Esta superfamilia de isoenzimas es clave en la eliminación de fármacos a través de su biotransformación. Se ha sugerido que CYP y P-gp pueden procesar moléculas pequeñas de forma sinérgica para mejorar la protección del organismo y tejidos. Se puede estimar que del 50 al 90% de los fármacos son sustrato de cinco isoformas principales (CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4). La inhibición de estas isoenzimas es sin duda una de las principales causas de las interacciones farmacocinéticas que provocan efectos tóxicos u otros efectos adversos no deseados debido a la menor eliminación y acumulación del fármaco o sus metabolitos. Se han identificado numerosos inhibidores de las isoformas de CYP. Algunos afectan a diferentes isoformas de CYP, mientras que otros compuestos muestran selectividad por isoenzimas específicas. Por lo tanto, es de gran importancia para el descubrimiento de fármacos predecir la propensión con la que la molécula provocará interacciones farmacológicas significativas a través de la inhibición de los CYP y determinar qué isoformas se ven afectadas.

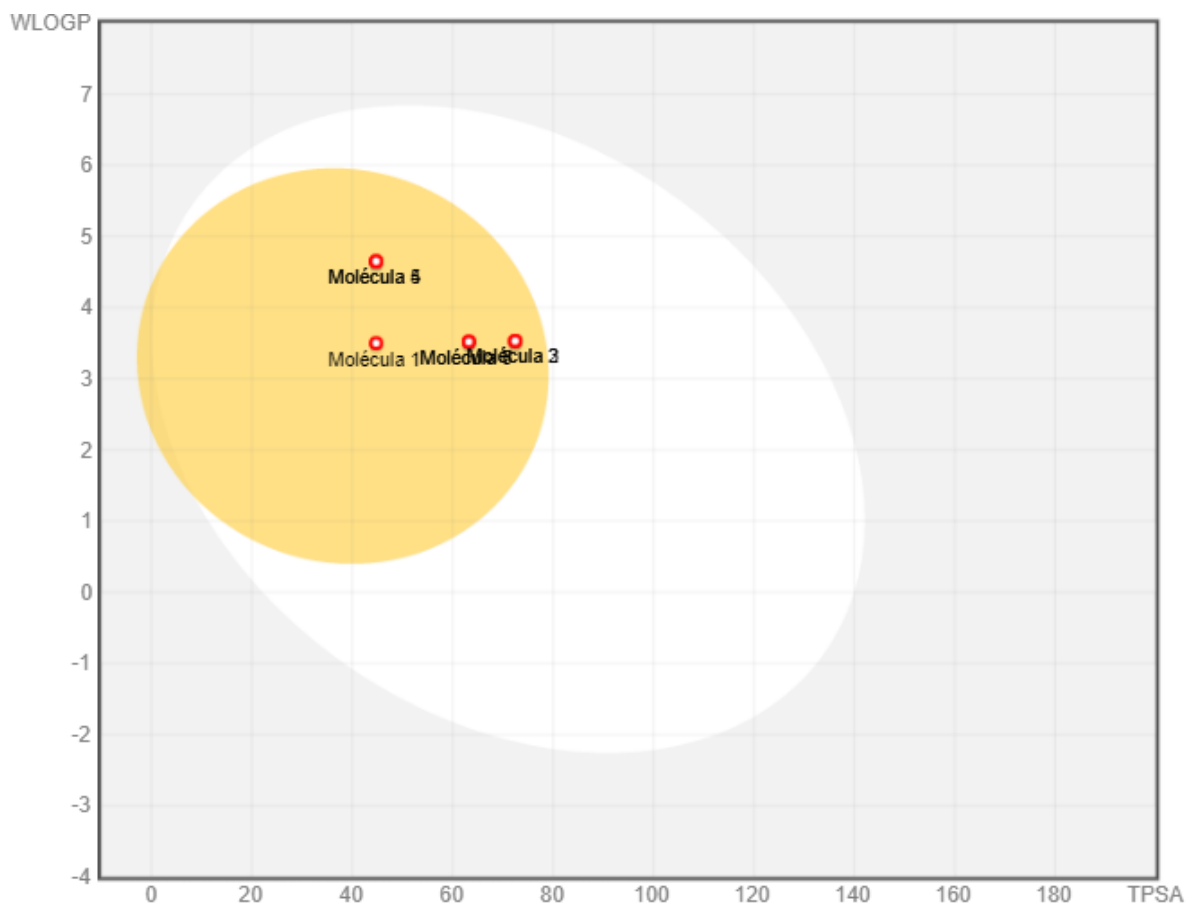
**Tabla 6. CRITERIOS FARMACOCINÉTICOS**

Molécula	Absorción GI	Permeabilidad BHE	Sustrato GpP	Inhibidor				
				CYP1A2	CYP2C19	CYP2C9	CYP2D6	CYP3A4
EVEG-1	^	+	-	+	+	+	+	+
EVEG-2	^	+	-	-	+	+	+	+
EVEG-3	^	+	-	-	-	+	+	+
EVEG-4	^	+	-	+	+	+	-	+
EVEG-5	^	+	-	+	+	+	-	+
EVEG-6	^	+	-	-	+	+	+	+
EVEG-7	^	+	-	-	+	+	+	+

**Tabla 7. VIOLACIÓN A CRITERIOS QUÍMICO-FARMACÉUTICOS**

Molécula	Lipinski	Ghose	Veber	Egan	Muegge	Alerta PAINS	Alerta Brenk	Leadlikeness
EVEG-1	0	1	1	1	1	0	1	1
EVEG-2	0	1	1	1	1	0	1	3
EVEG-3	0	1	1	1	1	0	1	3
EVEG-4	0	1	1	1	1	0	1	1
EVEG-5	0	1	1	1	1	0	1	1
EVEG-6	0	1	1	1	1	0	1	3
EVEG-7	0	1	1	1	1	0	1	3

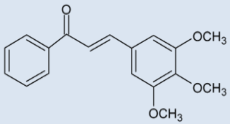
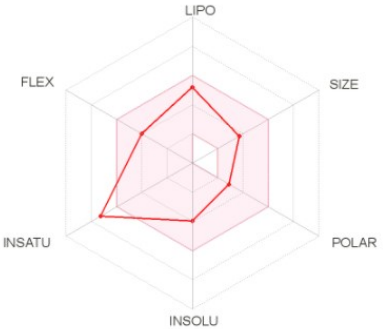
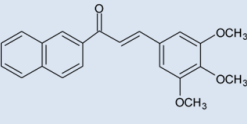
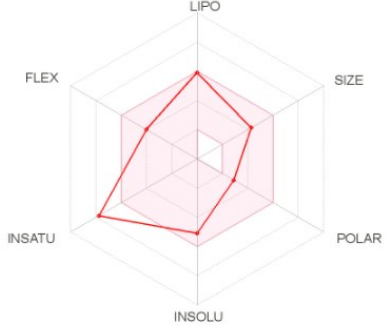
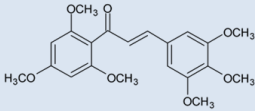
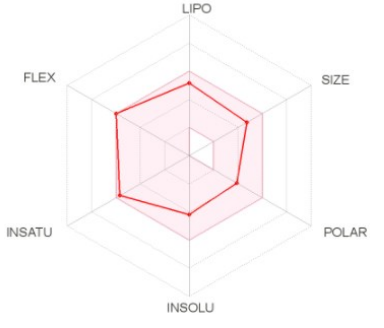
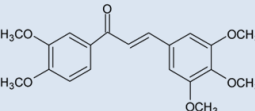
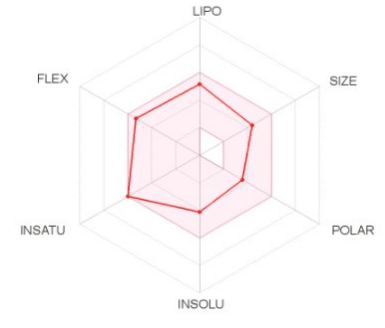
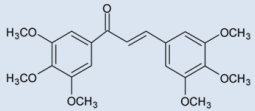
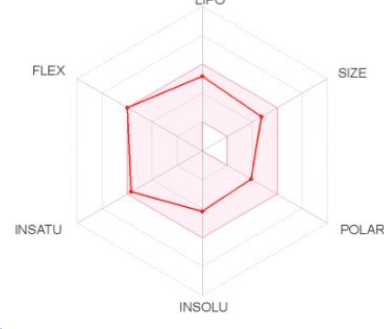
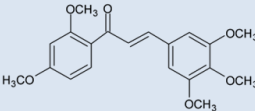
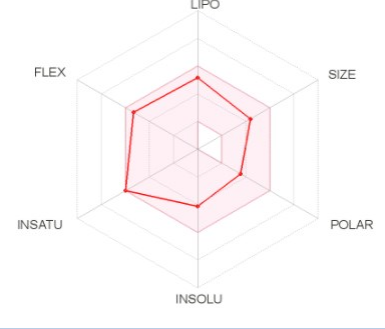
Las predicciones para la absorción pasiva gastrointestinal humana y la permeación de la barrera hematoencefálica (BBB) consisten en la lectura del modelo BOILED-Egg o de huevo hervido, un modelo de clasificación gráfica intuitiva. Como se muestra en la Figura 7, la plataforma predice que todas las chalconas podrán atravesar la barrera hematoencefálica.

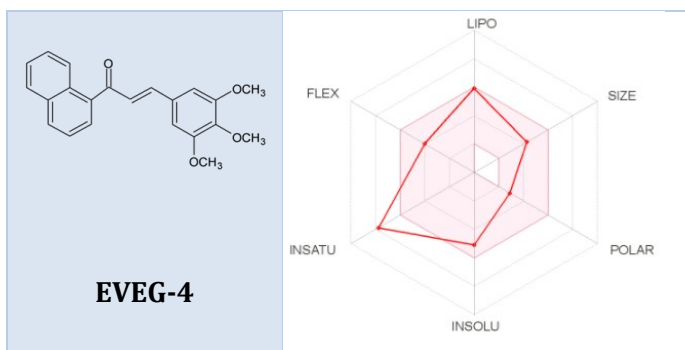


**Figura 6. Diagrama de huevo hervido de las 7 moléculas de tipo Chalcona**

Finalmente, el radar de biodisponibilidad se muestra para una evaluación rápida de la similitud con un fármaco (Tabla 8). En este, se tienen en cuenta seis propiedades fisicoquímicas: lipofilia, tamaño, polaridad, solubilidad, flexibilidad y saturación. Se definió un rango fisicoquímico en cada eje mediante descriptores y representado como un área rosa en la que el gráfico de radar de la molécula tiene que caer por completo para que se considere similar a un fármaco.

**Tabla 8. Radar de biodisponibilidad de lapatinib para las 7 moléculas de tipo chalcona**

CÓDIGO DE MOLÉCULA	RADAR DE BIODISPONIBILIDAD DE LAPATINIB	CÓDIGO DE MOLÉCULA	RADAR DE BIODISPONIBILIDAD DE LAPATINIB
 <p><b>EVEG-1</b></p>		 <p><b>EVEG-5</b></p>	
 <p><b>EVEG-2</b></p>		 <p><b>EVEG-6</b></p>	
 <p><b>EVEG-3</b></p>		 <p><b>EVEG-7</b></p>	



## Conclusiones

Se logró realizar la revisión de las propiedades biológicas de las serie de siete chalconas.

Se identificaron alguno blancos moleculares en los que este tipo de compuestos podrían ser activo. Adicionalmente, se obtuvieron valores predictivos (físicoquímicos y dde biodisponibilidad), de la serie de moléculas en cuestión.

## REFERENCIAS

1. Kumar, S., & Pandey, A. K. (2013). Chemistry and biological activities of flavonoids: An overview. *The Scientific World Journal*, 2013. <https://doi.org/10.1155/2013/162750>
2. Duarte, J., & Pérez-Vizcaino, F. (2015). Cardiovascular protection by flavonoids. *Pharmacokinetic mystery. ARS PHARMACEUTICA*, 56(4), 193-200.
3. Luengo, M. T. L. (2002). Flavonoides. *OFFARM*, 21, 105–113.
4. Arzola Sierra, S. (2021). Chalconas, bioactividad y aplicaciones sintéticas. Trabajo de fin de máster. Universidad de la Laguna
5. Insuasty-Obando, B. (2016). Las chalconas y su uso como precursores en la síntesis de compuestos heterocíclicos nitrogenados. *Revista de la Academia Colombiana de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales*, 40(155), 234-243.
6. Rozmer, Z., & Perjési, P. (2016). Naturally occurring chalcones and their biological activities. *Phytochemistry Reviews*, 15(1), 87–120. <https://doi.org/10.1007/s11101-014-9387-8>
7. Zhuang, Chunlin, Wen Zhang, Chunquan Sheng, Wannian Zhang, Chengguo Xing, y Zhenyuan Miao. 2017. "Chalcone: A Privileged Structure in Medicinal Chemistry". *Chemical Reviews* 117(12):7762–7810. doi: 10.1021/acs.chemrev.7b00020.
8. Cadena, J. (2018). Preparación y caracterización de compuestos con estructura de chalconas [Universidad De Salamanca]. En Tesis de Maestría. <https://bibliotecadigital.ipb.pt/bitstream/10198/17941/1/pauta-relatorio-7.pdf>
9. Ramírez Escobedo, M. E., Barajas Bermúdez, L., Pérez Berumen, C., Sáenz Galindo, A., & Silva Belmares, S. Y. (2012). Synthesis and biological activity of chalcones. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 43(4), 7–14.
10. Yazdan, S. K. (2015). Chemical and Biological Potentials of Chalcones: A Review. *Organic and Medicinal Chemistry International Journal*, 1(1), 1–9. <https://doi.org/10.19080/omcij.2015.01.555553>

11. Kar Mahapatra, Debarshi, Vivek Asati, y Sanjay Kumar Bharti. 2019. "An updated patent review of therapeutic applications of chalcone derivatives (2014-present)". *Expert Opinion on Therapeutic Patents* 29(5):385–406. doi: 10.1080/13543776.2019.1613374.
12. Medina- Franco, J. L. (2015). Avances en el diseño de fármacos asistido por computadora. *Educación química*, 26, 180–186.
13. Engel, T. (2006). Basic overview of cheminformatics. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 46(6), 2267–2277. <https://doi.org/10.1021/ci600234z>
14. Peniche, A. (2011). La quimioinformática, una herramienta eficiente para desarrollar los medicamentos del futuro future. *Teoría y Praxis Informativa*, 6(1), 77–86.
15. Saldívar-González, F., Prieto-Martínez, F. D., & Medina-Franco, J. L. (2017). Descubrimiento y desarrollo de fármacos: un enfoque computacional. *Educación Química*, 28(1), 51–58. <https://doi.org/10.1016/j.eq.2016.06.002>
16. Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness, and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific reports*. 2017, 7, 42717
17. Gfeller, D., Grosdidier, A., Wirth, M., Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. SwissTargetPrediction: a web server for target prediction of bioactive small molecules. *Nucleic acids research*. 2014, 42(W1), W32–W38.
18. Filimonov D. A., Lagunin A. A., Glorizova T. A., Rudik A.V., Druzhilovskii D. S., Pogodin P. V., Poroikov V. V. Prediction of the biological activity spectra of organic compounds using the PASS online web resource. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2014, 50 (3), 444- 457.
19. Corrêa, Marivaldo J. C., Fátima M. Nunes, Heriberto R. Bitencourt, Fábio C. Borges, Giselle M. S. P. Guilhon, Mara S. P. Arruda, Andrey M. R. Marinho, Alberdan S. Santos, Cláudio N. Alves, Davi S. B. Brasil, y Lourivaldo S. Santos. 2011. "Biotransformation of chalcones by the endophytic fungus *aspergillus flavus* isolated from *paspalum maritimum* trin". *Journal of the Brazilian Chemical Society* 22(7):1333–38. doi: 10.1590/S0103-50532011000700019.
20. Lopes Romero, A., Lucas Zegolan Marcondes, D., & Bonzanini Romero, R. (2020). Concientizando sobre la toxicidad de fármacos, insecticidas y colorantes alimenticios artificiales a través de herramientas computacionales RESUMEN. 1, 1–18. <http://periodicos.utfpr.edu.br/actio>
21. Bandgar, Babasaheb P., Shrikant S. Gawande, Ragini G. Bodade, Jalinder V. Totre, y Chandrahas N. Khobragade. 2010. "Synthesis and biological evaluation of simple methoxylated chalcones as anticancer, anti-inflammatory and antioxidant agents". *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 18(3):1364–70. doi: 10.1016/j.bmc.2009.11.066.
22. Dhanapal, Visagaperumal, Chilukodi Gopinath, Bodepudi Ashajothi, Jayakumar Ramalingam, y Anbalagan Navaneetha Raman. 2013. "A facile synthesis and the study of some new chalcones for analgesic and anti-inflammatory activity". *American Journal of Pharmtech Research* 3(6):252–61.
23. Gomes, Kaio S., Thais A. da Costa-Silva, Igor H. Oliveira, Andrea M. Aguilar, Diogo Oliveira-Silva, Miriam Uemi, Wender A. Silva, Lennine R. Melo, Carlos Kleber Z. Andrade, Andre G. Tempone, João L. Baldim, y João Henrique G. Lago. 2019. "Structure-activity relationship study of antitrypanosomal chalcone derivatives using multivariate analysis". *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 29(12):1459–62. doi: 10.1016/j.bmcl.2019.04.020.
24. Hara, Hirokazu, Ryoko Ikeda, Masayuki Ninomiya, Tetsuro Kamiya, Mamoru Koketsu, y Tetsuo Adachi. 2014. "Newly synthesized 'hidabeni' chalcone derivatives potently suppress LPS-induced NO production via inhibition of STAT1, but not NF-κB, JNK, and p38, pathways in microglia". *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 37(6):1042–49. doi: 10.1248/bpb.b14-00116.
25. Int, J., Pharm Life, Santosh Tiwari, Vikash Pandey, Santosh Kumar Tiwari, Kamlesh Mishra, Govt G. D. C. College, y Govt S. K. P. G. College. 2015. "Quantitative Structure Activity Relationships of Chalcones as Antifungal Agents © Sakun Publishing House ( SPH ): IJPLS". 6(12):4812–18.



26. Mahajan, Supriya Sudhakar; Vaidya, Shalaka Sainath. 2012. "1-Aryl-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2-propen-1-ones as antimalarials". *Indian Pat. Appl.* IN 2012MU00343 A 20121109. 3:1–23.
27. Rao, Surendra S., Udaibhan S. Gahlot, Shiv S. Dulawat, Rajesh Vyas, K. L. Ameta, y B. L. Verma. 2003. "Microwave-induced improved synthesis and antibacterial activities of some chalcones and their 1-acyl-3,5-diaryl-2-pyrazolines". *Afinidad* 60(505):271–76.
28. Sharma, Neelu, y Yogesh C. Joshi. 2012. "Synthesis of substituted chalcones under solvent-free microwave irradiation conditions and their antimicrobial evaluation". *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 4(SUPPL. 4):436–39.
29. Sivakumar, P. M., V. Prabhawathi, y M. Doble. 2010. "Synthesis, antimycobacterial activity evaluation, and QSAR studies of chalcone derivatives". *SAR and QSAR in Environmental Research* 21(3):247–63. doi: 10.1080/10629361003771009.
30. Sivakumar, Ponnurengam Malliappan, Sobana Priya, y Mukesh Doble. 2009. "Synthesis, biological evaluation, mechanism of action and quantitative structure-activity relationship studies of chalcones as antibacterial agents". *Chemical Biology and Drug Design* 73(4):403–15. doi: 10.1111/j.1747-0285.2009.00793. x.
31. Sivakumar, Ponnurengam Malliappan, Thangavelu Muthu Kumar, y Mukesh Doble. 2009. "Antifungal activity, mechanism and QSAR studies on chalcones". *Chemical Biology and Drug Design* 74(1):68–79. doi: 10.1111/j.1747-0285.2009.00828. x.
32. Suresh, Adukamparai R., Raghavachary Raghunathan, y Kuppamuthu Kumaresan. 2009. "Synthesis, Characterisation and Anti-Microbial Activity Studies of Novel". (August 2014):112–23.
33. Susanti Vh, Elfi, y Widiastuti Agustina Eko Setyowati. 2018. "A Green Synthesis of Chalcones As an Antioxidant and Anticancer". *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering* 299(1). doi: 10.1088/1757-899X/299/1/012077.
34. Yeswanth Kumar N, Ravi M, Kanaka Narasimhaiah T et al. Synthesis, Characterisation and Antimicrobial Activity Evaluation of Novel Oxazines and Thiazines. *Inventi Rapid: Med Chem*, 2014(4): 1-6, 2014
35. Chiaradia, Louise Domeneghini, Rodrigo dos Santos, Carlos Eduardo Vitor, André Alexandre Vieira, Paulo César Leal, Ricardo José Nunes, João Batista Calixto, y Rosendo Augusto Yunes. 2008. "Synthesis and pharmacological activity of chalcones derived from 2,4,6-trimethoxyacetophenone in RAW 264.7 cells stimulated by LPS: Quantitative structure-activity relationships". *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 16(2):658–67. doi: 10.1016/j.bmc.2007.10.039.
36. Ducki, Sylvie, David Rennison, Meiko Woo, Alexander Kendall, Jérémie Fournier Dit Chabert, Alan T. McGown, y Nicholas J. Lawrence. 2009. "Combretastatin-like chalcones as inhibitors of microtubule polymerization. Part 1: Synthesis and biological evaluation of antivasular activity". *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 17(22):7698–7710. doi: 10.1016/j.bmc.2009.09.039.
37. Ducki, Sylvie. 2012. "Antimitotic Chalcones and Related Compounds as Inhibitors of Tubulin Assembly". *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry* 9(3):336–47. doi: 10.2174/1871520610909030336.
38. Lawrence, Nicholas J., Alan T. McGown, Sylvie Ducki, y John A. Hadfield. 2000. "The interaction of chalcones with tubulin". *Anti-Cancer Drug Design* 15(2):135–41.
39. Zhang, Baoxin, Dongzhu Duan, Chunpo Ge, Juan Yao, Yaping Liu, Xinming Li, y Jianguo Fang. 2015. "Synthesis of xanthohumol analogues and discovery of potent thioredoxin reductase inhibitor as potential anticancer agent". *Journal of Medicinal Chemistry* 58(4):1795–1805. doi: 10.1021/jm5016507.
40. Ajali, U.; Odigwe, A.; Ezema, B. E.; Usifoh, C. O. (2010) "Synthesis and bioevaluation of two novel chalcones", *International Journal of Chemistry (Calcutta, India)*, 20(4), 233-238.
41. Alcaraz, María José, Ana María Vicente, Amparo Araico, José N. Dominguez, María Carmen Terencio, y María Luisa Ferrándiz. (2004). "Role of nuclear factor- $\kappa$ B and heme oxygenase-1 in the mechanism

of action of an anti-inflammatory chalcone derivative in RAW 264.7 cells". *British Journal of Pharmacology* 142(7):1191–99. doi: 10.1038/sj.bjp.0705821.

42. Batovska, Daniela, Stoyan Parushev, Bistra Stamboliyska, Iva Tsvetkova, Mariana Ninova, y Hristo Najdenski. (2009). "Examination of growth inhibitory properties of synthetic chalcones for which antibacterial activity was predicted." *European Journal of Medicinal Chemistry* 44(5):2211–18. doi: 10.1016/j.ejmech.2008.05.010.
43. Gonsalves, S. I., & Shaikh, A. R. (2012). {2D} {QSAR} Analysis of 3', 4', 5'- Trimethoxychalcone analogues as inhibitors of nitric oxide production and tumor cell proliferation. *Journal of Computational Methods in Molecular Design*, 2(1), 24–38.
44. López, Silvia N., María V. Castelli, Susana A. Zacchino, José N. Domínguez, Gricela Lobo, Jaime Charris-Charris, Juan C. G. Cortés, Juan C. Ribas, Cristina Devia, Ana M. Rodríguez, y Ricardo D. Enriz. 2001. "In vitro antifungal evaluation and structure-activity relationships of a new series of chalcone derivatives and synthetic analogues, with inhibitory properties against polymers of the fungal cell wall". *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 9(8):1999–2013. doi: 10.1016/S0968-0896(01)00116-X.
45. Yoshida, Arihito; Kanayama, Masaya; Ito, Takeshi; Maruyama, Atsushi; Harada, Nobuhiko. (2009), "Macrophage iron metabolism-related gene expression enhancers containing Nrf2 activators, remedy for anemia, and anti-macrophage microorganism/virus agent", *Jpn. Kokai Tokkyo Koho, JP 2009107970 A 20090521*
46. Mao, Zhenmin; Lan, Lan; Qin, Weixi; Zhan, Xiaoping; Liu, Zenglu; Yan, Long. (2014), "Preparation of 3,4-disubstituted pyrrole compounds as antitumor agents". *Faming Zhuanli Shenqing, CN 104016898 A 20140903*.
47. Nepali, Kunal, Gurinderdeep Singh, Anil Turan, Amit Agarwal, Sameer Sapra, Raj Kumar, Uttam C. Banerjee, Prabhakar K. Verma, Naresh K. Satti, Manish K. Gupta, Om P. Suri, y K. L. Dhar. 2011. "A rational approach for the design and synthesis of 1-acetyl-3,5-diaryl-4, 5-dihydro(1H) pyrazoles as a new class of potential non-purine xanthine oxidase inhibitors". *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 19(6):1950–58. doi: 10.1016/j.bmc.2011.01.058.
48. Nepali, Kunal, Kanika Kadian, Ritu Ojha, Rajni Dhiman, Atul Garg, Gagandip Singh, Abhishek Buddhiraja, Preet Mohinder Singh Bedi, y Kanaya Lal Dhar. 2012. "Effect of ring A and ring B substitution on the cytotoxic potential of pyrazole tethered chalcones". *Medicinal Chemistry Research* 21(10):2990–97. doi: 10.1007/s00044-011-9824-9.
49. Ranjan Dwivedi, Ashish, Vijay Kumar, Harmeet Kaur, Naveen Kumar, Ravi Prakash Yadav, Ramarao Poduri, Somesh Baranwal, y Vinod Kumar. 2020. "Anti-proliferative potential of triphenyl substituted pyrimidines against MDA-MB-231, HCT-116 and HT-29 cancer cell lines". *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 30(20):127468. doi: 10.1016/j.bmcl.2020.127468.
50. Zhan, Xiao Ping, Lan Lan, Shuai Wang, Kai Zhao, Yu Xuan Xin, Qi Qi, Yao Lin Wang, y Zhen Min Mao. 2017. "Synthesis and Anticancer Activity of 3-(Substituted Aroyl)-4-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1H-pyrrole Derivatives". *Chemistry and Biodiversity* 14(2):1–7. doi: 10.1002/cbdv.201600219.
51. Ethiraj, Kannatt Radhakrishnan, Jesil Mathew Aranjani, y Fazlur Rahman Nawaz Khan. 2013. "Synthesis of methoxy-substituted chalcones and in vitro evaluation of their anticancer potential". *Chemical Biology and Drug Design* 82(6):732–42. doi: 10.1111/cbdd.12184.
52. Schmitt, Florian, Heidrun Draut, Bernhard Biersack, y Rainer Schobert. 2016. "Halogenated naphthochalcones and structurally related naphthopyrazolines with antitumor activity". *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 26(21):5168–71. doi: 10.1016/j.bmcl.2016.09.076.
53. Patel, Hitesh D.; Zaveri, Anurag D.; Zaveri, Dilip N.; Shah, Saavani; Solanki, Ankita. 2013. "Comparison of the mtt and alamar blue assay for in vitro anti-cancer activity by testing of various chalcone and thiosemicarbazone derivatives". *International Journal of Pharma and Bio Sciences*, 4(2), 707-716.
54. Rostom, Sherif A. F., Mona H. Badr, Heba A. Abd El Razik, Hayam M. A. Ashour, y Abeer E. Abdel Wahab. 2011. "Synthesis of some pyrazolines and pyrimidines derived from polymethoxy chalcones

as anticancer and antimicrobial agents". *Archiv der Pharmazie* 344(9):572–87. doi: 10.1002/ardp.201100077.

55. Zhang, Fengzhi. (2017), "Process for preparation of 3,4,5-trimethoxy-3',4'-dimethoxychalcone as antitumor drug", *Faming Zhuanli Shenqing*, CN 106588613 A 20170426.
56. Zhang, Y., Wu, J., Ying, S., Chen, G., Wu, B., Xu, T., Liu, Z., Liu, X., Huang, L., Shan, X., Dai, Y., & Liang, G. (2016). "Discovery of new MD2 inhibitor from chalcone derivatives with anti-inflammatory effects in LPS-induced acute lung injury". *Scientific Reports*, 6, 1–13. <https://doi.org/10.1038/srep25130>
57. John, Jerin Susan, D. Sajan, Chandrabhas Narayana, Nithin Joy, y Reji Philip. 2018. "Theoretical and experimental approach to the investigation of hyperpolarizability and charge transfer characteristics of NLO active 2',3,4,4',5-pentamethoxy chalcone with silver atoms adsorbed". *Optical Materials* 84(July):409–21. doi: 10.1016/j.optmat.2018.07.036.
58. Peng, Cheng; Xiong, Liang; Zhou, Qinmei; Meng, Chunwang. (2016), "Usage of chalcone compounds for resistance to lung cancer", *Faming Zhuanli Shenqing*, CN 105380931 A 20160309.
59. Kushihara, H., & Sugiyama, Y. (2007). ATP-binding cassette, subfamily G (ABCG family). *Pflugers Archiv European Journal of Physiology*, 453(5), 735–744. <https://doi.org/10.1007/s00424-006-0134-x>
60. Burley, K. et al. (2018). TUBB1 variants and human platelet traits. *Platelets*, 29(2), 209–211. <https://doi.org/10.1080/09537104.2017.1411587>
61. Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2022). *Inmunología celular y molecular*. Elsevier Health Sciences
62. Galiano, M., & Bisig, G. (2014). Alfa-Tubulina y un Ciclo que no deja de sorprender. *Bitácora Digital de la Facultad de Ciencias Químicas (UNC)*, 2, 1–3.
63. Kindt, T. J., Goldsby, R. A., Osborne, B. A., & Kuby, J. (2007). *Inmunología de Kuby* (No. Sirsi) i9789701064542).
64. Kou, Longfa, Rui Sun, Yangzom D. Bhutia, Qing Yao, y Ruijie Chen. 2018. "Emerging advances in P-glycoprotein inhibitory nanomaterials for drug delivery". *Expert Opinion on Drug Delivery* 15(9):869–79. doi: 10.1080/17425247.2018.1517749.
65. Peralta, G., Sánchez, M. B., Echevarría, S., Valdizán, E. M., & Armijo, J. A. (2008). Glucoproteína P e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 26(3), 150-159.
66. Van Hoppe, S., Sparidans, R. W., Wagenaar, E., Beijnen, J. H., & Schinkel, A. H. (2017). Breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) and P-glycoprotein (P-gp/ABCB1) transport afatinib and restrict its oral availability and brain accumulation. *Pharmacological Research*, 120, 43–50. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.01.035>
67. Burgués Gasió, J. P., Pontones Moreno, J. L., Vera Donoso, C. D., Jiménez Cruz, J. F., & Ozonas Moragues, M. (2005). Mecanismos del ciclo celular y la apoptosis implicados en las resistencias a los fármacos de uso intravesical en el cáncer superficial de vejiga. *Actas Urológicas Españolas*, 29(9), 846-859.
68. Gupta, S. (2000). Molecular steps of cell suicide: An insight into immune senescence. *Journal of Clinical Immunology*, 20(4), 229–239. <https://doi.org/10.1023/A:1006653917314>
69. Vaquer, L. M. et. al. (2012). Apoptosis, cáncer & Co. *Revista Internacional de Grupos de Investigación en Oncología*, 1(2), 52–59.
70. Jordán, J. (2003). Apoptosis: muerte celular programada. *Offarm*, 22(4), 253–275. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21721067>
71. Ergüden, B., Lüleci, H. B., & Ünver, Y. (2023). Chalcone Schiff bases disrupt cell membrane integrity of *Saccharomyces cerevisiae* and *Candida albicans* cells. *Archives of Microbiology*, 205(6), 246.
72. Miranda-Sapla, M. M., Tomiotto-Pellissier, F., Assolini, J. P., Carloto, A. C. M., da Silva Bortoleti, B. T., Goncalves, M. D., ... & Pavanelli, W. R. (2019). trans-Chalcone modulates *Leishmania amazonensis*

infection in vitro by Nrf2 overexpression affecting iron availability. *European Journal of Pharmacology*, 853, 275-288.

73. Zhan, W., Zhou, R., Mao, P., Yuan, C., Zhang, T., Liu, Y., ... & Xue, W. (2023). Synthesis, antifungal activity and mechanism of action of novel chalcone derivatives containing 1, 2, 4-triazolo-[3, 4-b]-1, 3, 4-thiadiazole. *Molecular Diversity*, 1-14.
74. Ergüden, B., & Ünver, Y. (2022). Phenolic chalcones lead to ion leakage from Gram-positive bacteria prior to cell death. *Archives of Microbiology*, 204, 1-6.
75. Choi, H. R., Lim, H., Lee, J. H., Park, H., & Kim, H. P. (2021). Interruption of *Helicobacter pylori*-induced NLRP3 inflammasome activation by chalcone derivatives. *Biomolecules & Therapeutics*, 29(4), 410.
76. Jantan, I., Bukhari, S. N. A., Adekoya, O. A., & Sylte, I. (2014). Studies of synthetic chalcone derivatives as potential inhibitors of secretory phospholipase A2, cyclooxygenases, lipoxygenase and pro-inflammatory cytokines. *Drug design, development and therapy*, 1405-1418.
77. Karimi-Sales, E., Jeddi, S., Ghaffari-Nasab, A., Salimi, M., & Alipour, M. R. (2018). Effect of trans-chalcone on hepatic IL-8 through the regulation of miR-451 in male rats. *Endocrine Regulations*, 52(1), 1-5.
78. Yang, H. M., Shin, H. R., Cho, S. H., Bang, S. C., Song, G. Y., Ju, J. H., ... & Jung, S. H. (2007). Structural requirement of chalcones for the inhibitory activity of interleukin-5. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 15(1), 104-111.
79. Molina, R., Filella, X., & Ballesta, A. M. (2002). Estructura y función de las citocinas. *Med. integral* (Ed. impr.), 39(2), 63-71
80. Arend, WP, Malyak, M., Guthridge, CJ y Gabay, C. (1998). Interleukin-1 receptor antagonist: Role in biology. *Revisión anual de inmunología*, 16 , 27.
81. Gabay, C., Lamacchia, C., & Palmer, G. (2010). IL-1 pathways in inflammation and human diseases. *Nature Reviews Rheumatology*, 6(4), 232–241. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2010.4>
82. He, B. S., Pan, Y. Q., Xu, Y. F., Zhu, C., Qu, L. L., & Wang, S. K. (2011). Polymorphisms in interleukin-1B (IL-1B) and interleukin 1 receptor antagonist (IL-1RN) genes associate with gastric cancer risk in the Chinese population. *Digestive diseases and Sciences*, 56(7), 2017-2023.
83. He, B. S., Pan, Y. Q., Xu, Y. F., Zhu, C., Qu, L. L., & Wang, S. K. (2011). Polymorphisms in interleukin-1B (IL-1B) and interleukin 1 receptor antagonist (IL-1RN) genes associate with gastric cancer risk in the Chinese population. *Digestive diseases and Sciences*, 56(7), 2017-2023.
84. Wong, M. L., Bongiorno, P. B., Rettrori, V., Mccann, S. M., & Licinio, J. (1997). Interleukin (IL) 1 $\beta$ , IL-1 receptor antagonist, IL-10, and IL-13 gene expression in the central nervous system and anterior pituitary during systemic inflammation: Pathophysiological implications. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94(1), 227–232. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.1.227>
85. Benavides Trujillo, M. C., & Pinzón Tovar, A. (2008). Óxido nítrico: implicaciones fisiopatológicas. *Revista colombiana de anestesiología*, 36(1), 45-52.
86. Fahey, J. M., & Girotti, A. W. (2019). Nitric oxide antagonism to anti-glioblastoma photodynamic therapy: Mitigation by inhibitors of nitric oxide generation. *Cancers*, 11(2). <https://doi.org/10.3390/cancers11020231>
87. Pérez-Neri, I. (2015). Casi todo sobre el óxido nítrico. *Archivos de Neurociencias*, 20(4), 271–280. <https://doi.org/10.31157/archneurosciencesmex.v20i4.103>
88. Stanojković, T., Marković, V., Matić, I. Z., Mladenović, M. P., Petrović, N., Krivokuća, A., ... & Joksović, M. D. (2018). Highly selective anthraquinone-chalcone hybrids as potential antileukemia agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 28(15), 2593-2598.
89. Mori, M., Tottone, L., Quaglio, D., Zhdanovskaya, N., Ingallina, C., Fusto, M., ... & Palermo, R. (2017). Identification of a novel chalcone derivative that inhibits Notch signaling in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Scientific Reports*, 7(1), 1-13.

90. Maioral, M. F., Stefanos, N. M., Neuenfeldt, P. D., Chiaradia-Delatorre, L. D., Nunes, R. J., & Santos-Silva, M. C. (2020). Aldehyde biphenyl chalcones induce immunogenic apoptotic-like cell death and are promising new safe compounds against a wide range of hematologic cancers. *Future Medicinal Chemistry*, 12(8), 673-688.
91. Jacques, A. V., Stefanos, N. M., Walter, L. O., Perondi, D. M., da Luz Efe, F., de Souza, L. F. S., ... & Santos-Silva, M. C. (2021). Synthesis of chalcones derived from 1-naphthylacetophenone and evaluation of their cytotoxic and apoptotic effects in acute leukemia cell lines. *Bioorganic Chemistry*, 116, 105315.