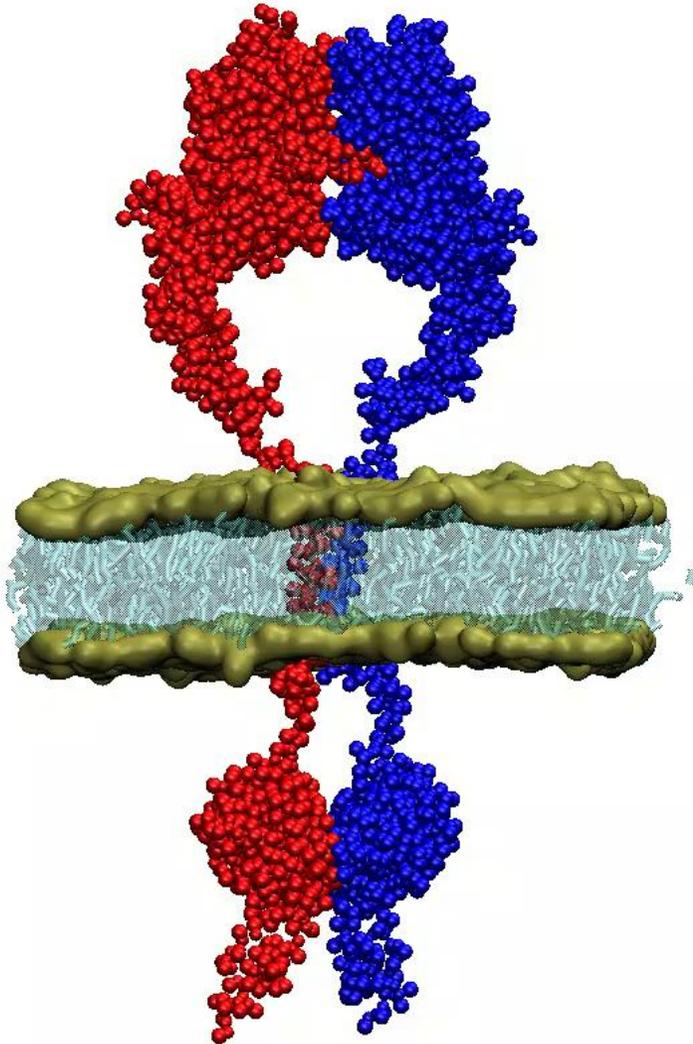


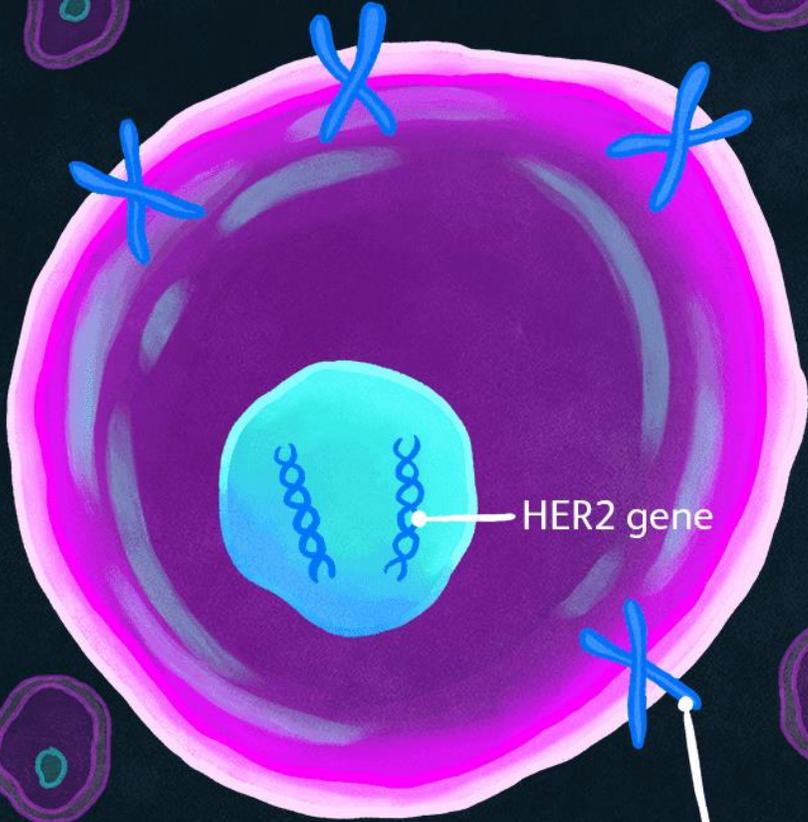
***Terapias contra el cáncer de mama basadas en anticuerpos monoclonales:
Una mirada “in silico”***



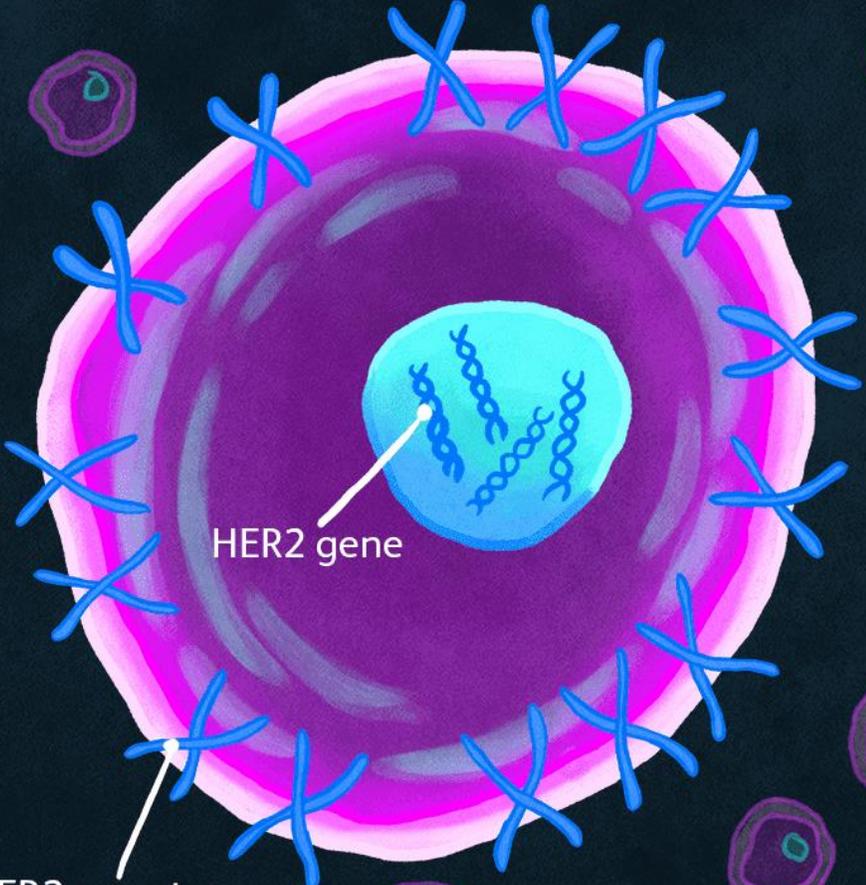
**Victor L. Cruz
Grupo Biophym
Departamento de Física Macromolecular
Instituto de Estructura de la Materia
CSIC**

HER2 Positive Cancer

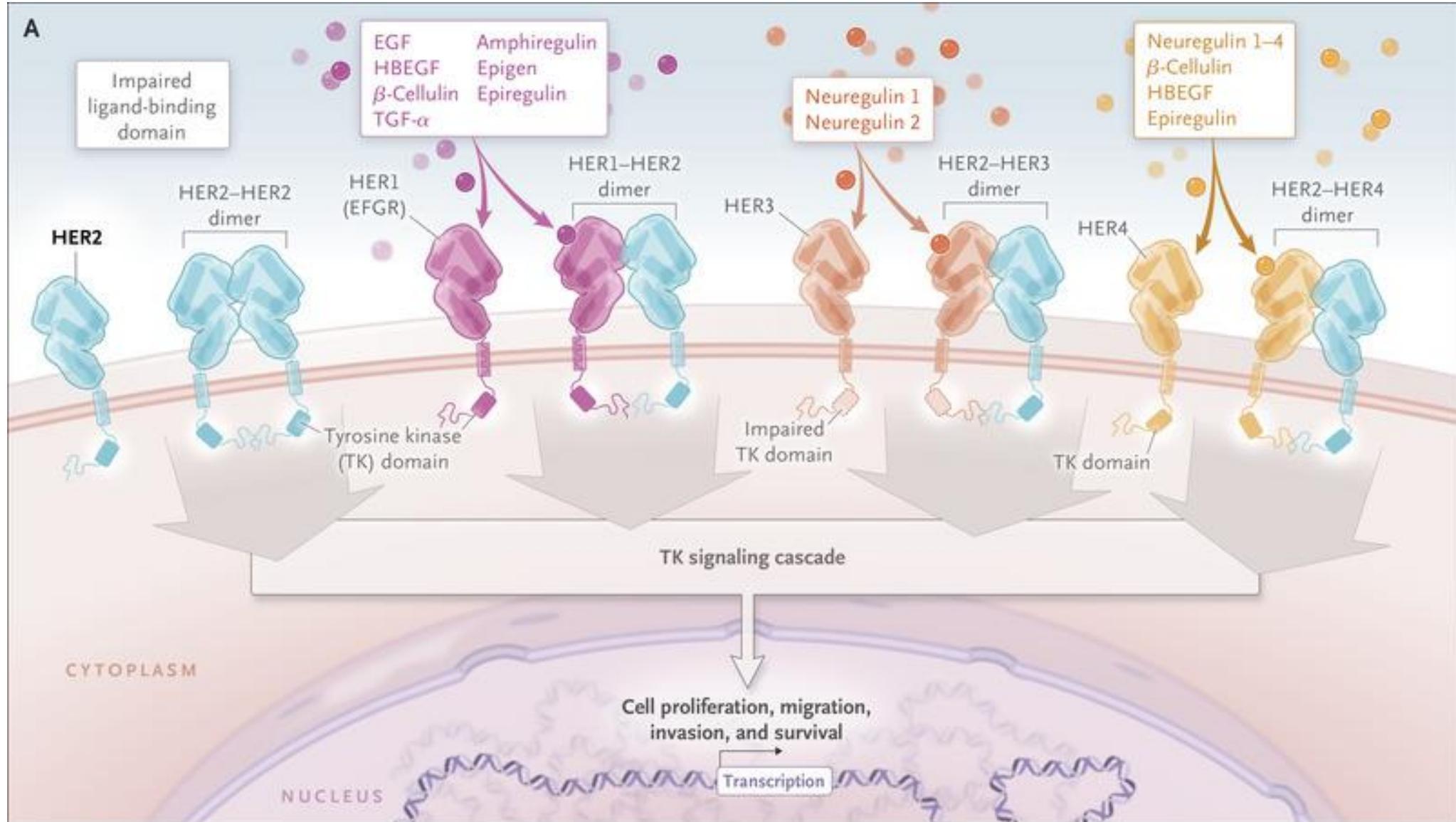
Normal Cell



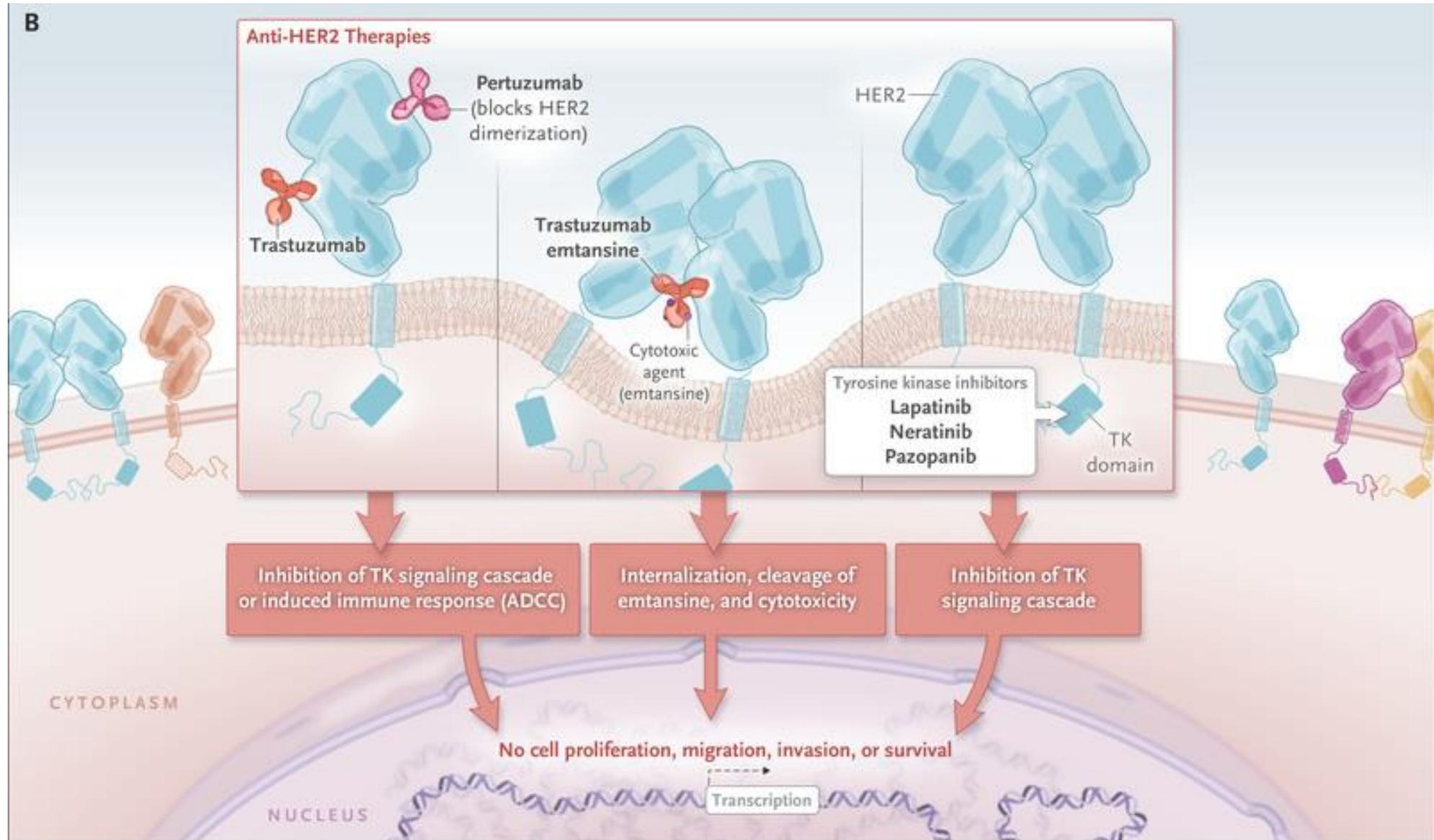
HER2+ Cell



Modo de actuación de los receptores HER



Acción de los Anticuerpos Monoclonales



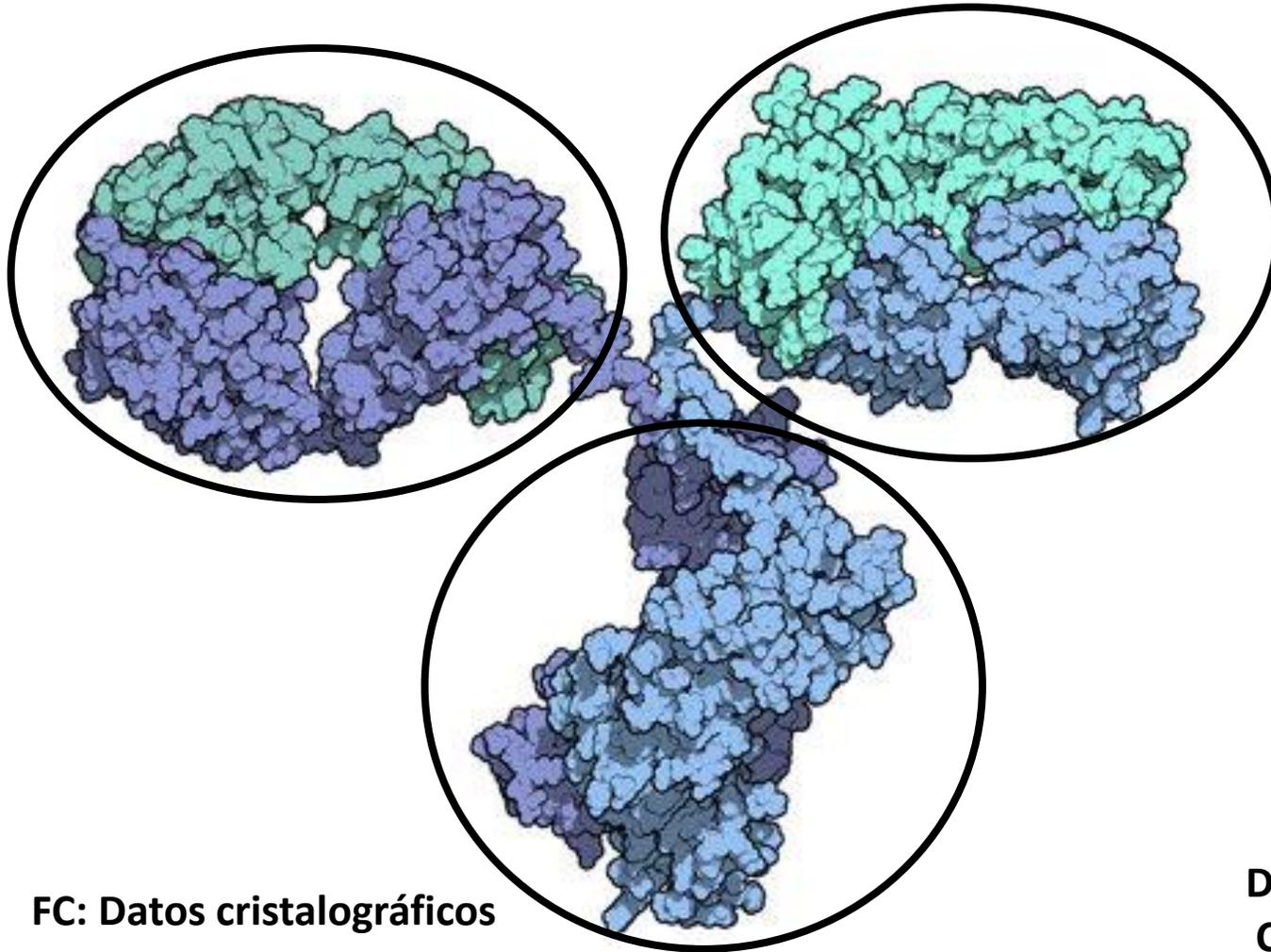
Una mirada “in silico” a la acción de los Anticuerpos

Uso de Mecánica Molecular Clásica. Force Fields apropiados para proteínas.

- **Reconstrucción de las estructuras moleculares de los anticuerpos y el receptor HER2**
- **Comparación con los experimentos biofísicos e interpretación.**
- **Análisis de la interacción Anticuerpo – Receptor HER2**

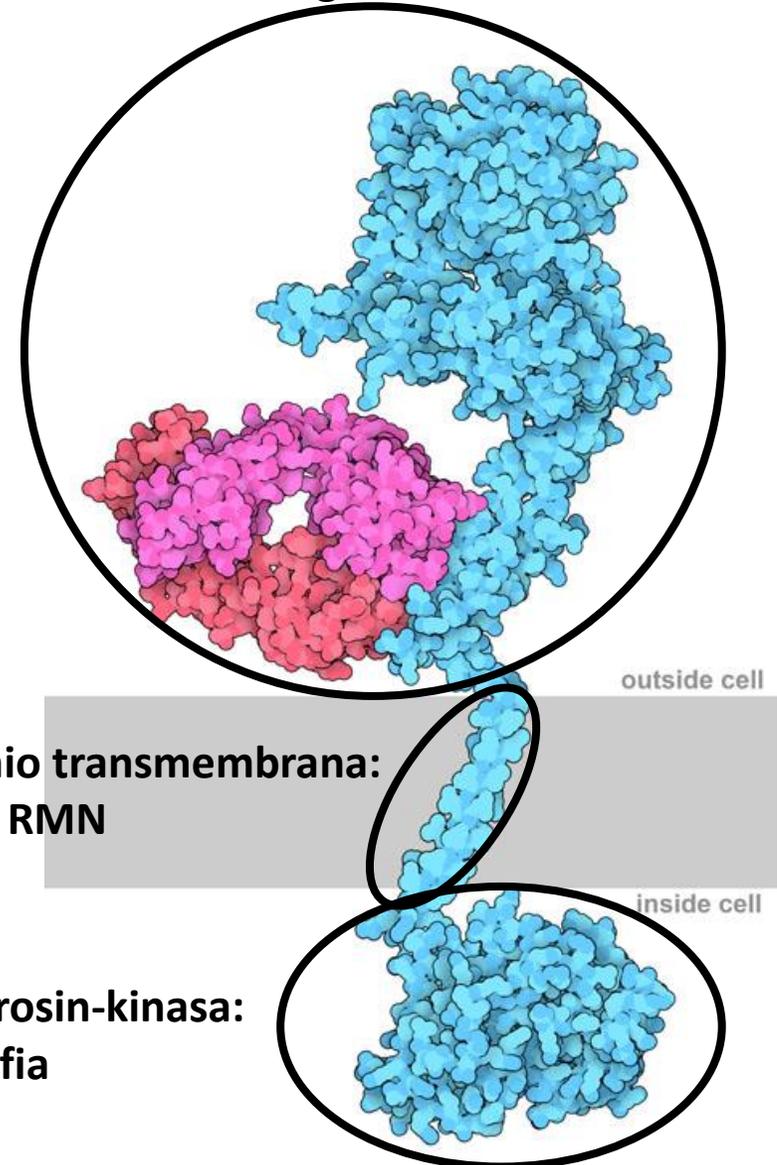
Estructuras moleculares procedentes de datos experimentales

Fabs: Datos cristalográficos



FC: Datos cristalográficos

HER2 extracelular: Cristalografía

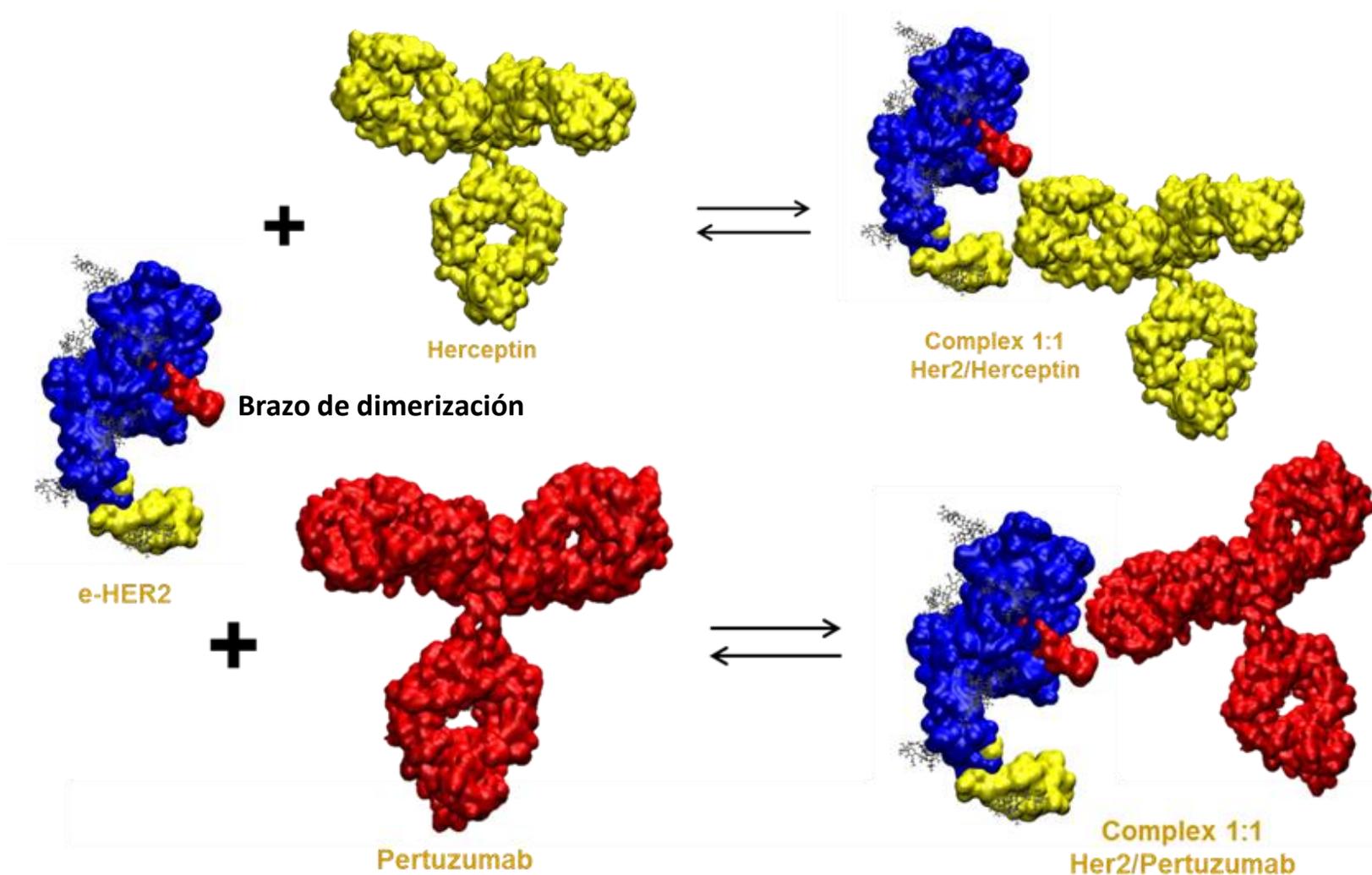


Dominio transmembrana:
Datos RMN

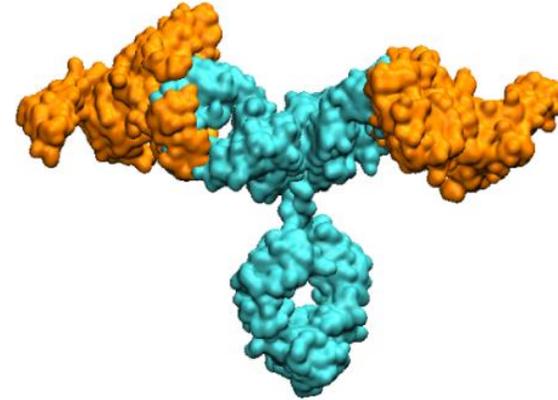
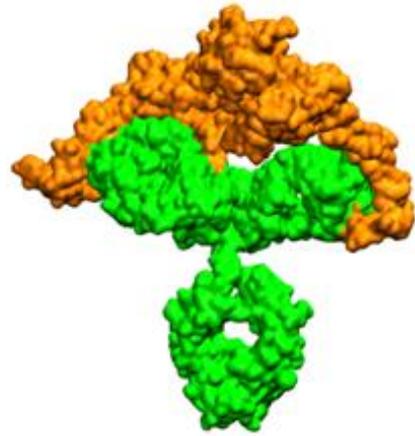
Dominio Tirosin-kinasa:
Cristalografía

Modelos estructurales

Se trabaja con los mismos complejos que en los experimentos



Complejos 2:1

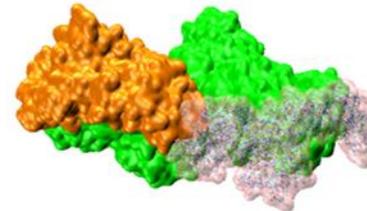
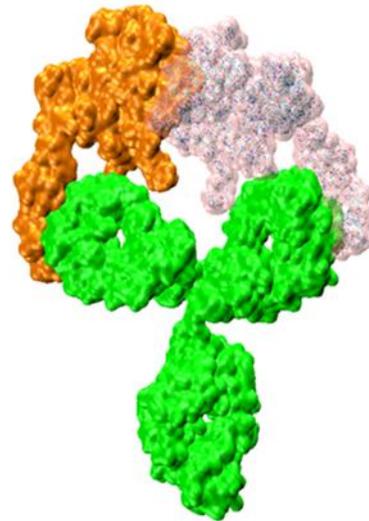


HER2

Trastuzumab

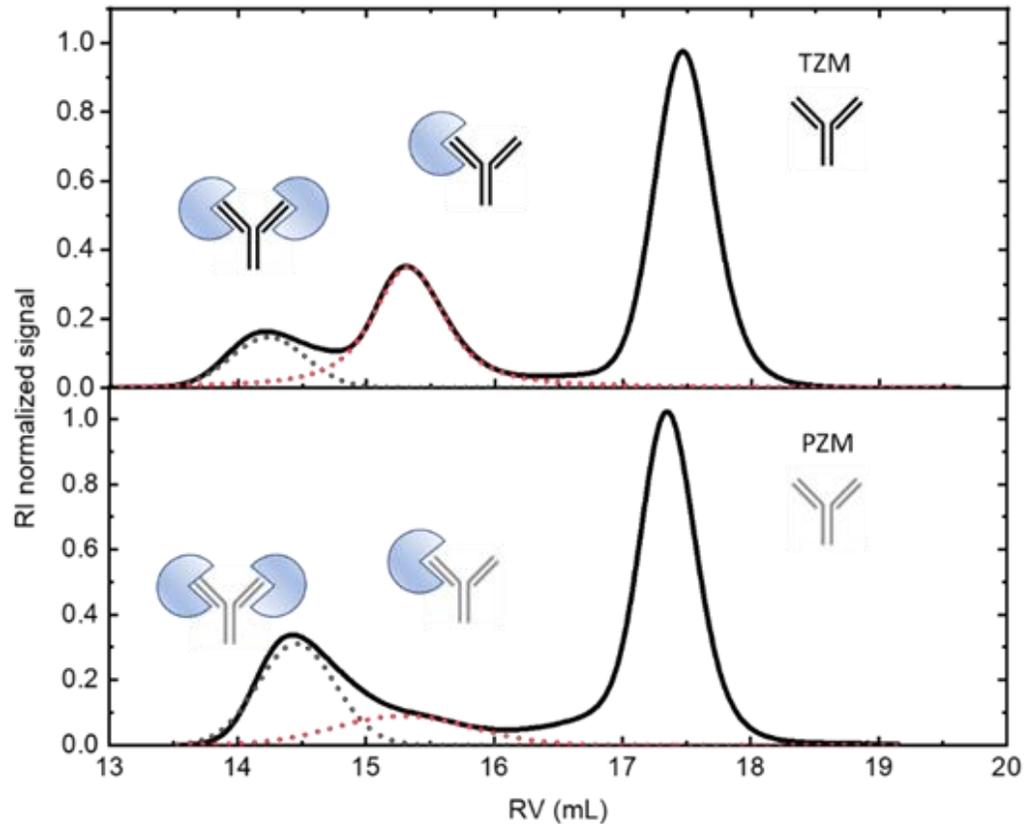
Pertuzumab

Avidéz del Anticuerpo hacia el Antígeno



Energías de Binding (ΔG). Resultados Experimentales

Experimentos SEC (Size Exclusion Chromatography)



ΔG de binding

$$K_D = \frac{1}{K_A} = \frac{[HER2][Antibody]}{[Complex]}$$

$$\Delta G_{binding} = -RT \ln K_A$$

Sample	K_a (mole fraction ⁻¹) $\times 10^{-7}$ s.d. < 2 %	ΔG (kcal/mol) s.d. < 2 %
HER2/Trastuzumab	2.49	-10.4
HER2/Pertuzumab	3.17	-10.6

Mayor avidez del Pertuzumab al interaccionar preferentemente con 2 antígenos, uno en cada Fab

Energías de Binding. Resultados “In-silico”

Aproximación quimiométrica: Modelo QSAR PRODIGY

QSAR: Quantitative Structure Activity Relationship

Correlacionar descriptores de la estructura molecular con alguna propiedad o medida experimental

Se emplean técnicas de Análisis Multivariante en el marco de Aprendizaje Supervisado

Modelo PRODIGY (PROtein binDIng enerGY prediction)

Descriptores estructurales de los complejos proteicos con capacidad discriminante:

- IC : número de interacciones entre aminoácidos de cada proteína que se encuentran por debajo de una determinada distancia. Se clasifican por la naturaleza (polar-polar, cargado-polar,...) de los aminoácidos intervinientes
- %NIS : porcentaje de superficie molecular de cada proteína que no interviene en la interacción. Se clasifica en apolar o cargada dependiendo de la naturaleza de cada aminoácido.

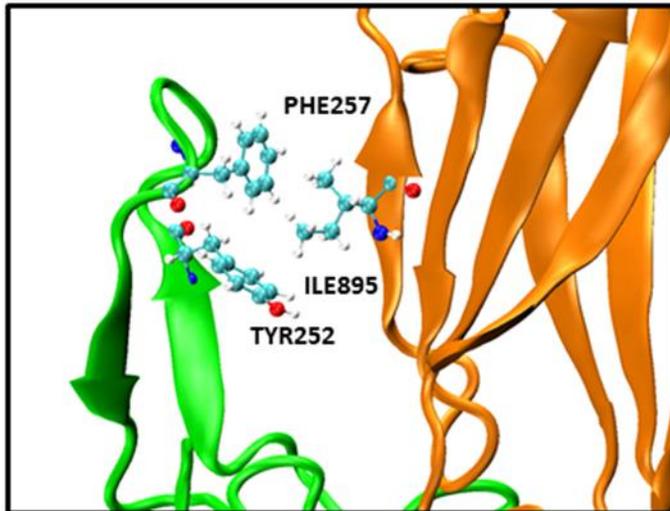
Para desarrollar el aprendizaje, se empleó un conjunto de entrenamiento con complejos proteicos de los cuales se conocía su estructura molecular con alta resolución (cristalografía) y datos de Energías de Binding muy contrastados.

Energías de Binding. Resultados “In-silico”

Aproximación quimiométrica: Modelo QSAR usando el método PRODIGY

$$\Delta G_{predicted} = -0.09459 IC_{\frac{charged}{charged}} - 0.10007 IC_{\frac{charged}{apolar}} + 0.19577 IC_{\frac{polar}{polar}} - 0.22671 IC_{\frac{polar}{apolar}} + 0.18681 \%NIS_{apolar} + 0.3810\%NIS_{charged} - 15.9433$$

Contribuciones más notables



QSAR component	HER2/Trastuzumab		HER2/Pertuzumab	
	Crystal	MD	Crystal	MD
NIS charged (%)	21	20 ± 1	21	20 ± 1
NIS apolar (%)	36	38 ± 1	37	38 ± 1
Number of ICs per property				
ICs charged-charged	7	8 ± 4	3	3 ± 1
ICs charged-polar	7	12 ± 5	13	12 ± 2
ICs charged-apolar	16	20 ± 5	23	22 ± 4
ICs polar-polar	2	5 ± 3	10	6 ± 1
ICs polar-apolar	8	12 ± 3	24	20 ± 3

System	ΔG (kcal/mol)	
	Crystal Structures	MD Structures
HER2/Trastuzumab	-10.3	-11.0 ± 0.8
HER2/Pertuzumab	-12.0	-12.2 ± 0.9

CONCLUSIONES

- Los modelos “in silico” interpretan exitosamente una variedad de hechos experimentales: propiedades hidrodinámicas de los complejos antígeno/anticuerpo, Energías de Binding, avidéz de los diferentes Mabs,...
- La interpretación puede hacerse en términos correspondientes a la escala atomística. Ecuación QSAR: aportación de cada descriptor y su definición atomística.
- Los modelos desarrollados pueden ser usados con capacidad predictiva sobre complejos proteicos que ofrezcan información de su estructura molecular.