

Evaluación in silico de Lorlatinib como potencial terapéutico a nuevas variantes en la oncoproteína ALK asociadas a varios tipos de neoplasias

Richard J. Zapata Dongo^a, Julio A. Poderico Rojas^b, Diletta Fontana^c, Luca Mologni^c, Carla Alvarez-Chacon^d, Juan Rojas-Armas^a, Jaeson Calla^a

FILIACIONES

- Doctoral Programme in Health Sciences, Faculty of Medicine, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Peru
- Faculty of Health Sciences, Universidad de Huánuco, Huánuco, Peru
- School of Medicine and Surgery, University of Milano-Bicocca, Monza, Italy
- Faculty of Biological science, Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo, Lambayeque, Peru

CORREOS DE AUTORES

Richard.zapatad@unmsm.edu.pe
julio.poterico@upch.pe
diletta.fontana@unimib.it
luca.mologni@unimib.it
carla.6.ach@gmail.com
rojas1@unmsm.edu.pe
jaesoncalla@gmail.com

CONTENIDO

1. Introducción

La oncoproteína ALK es un motor oncogénico clave en el Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas (CPCNP) y otras neoplasias, debido a su fosforilación constitutiva que sobreactiva rutas de señalización celular. Aunque los inhibidores de tirosina quinasa (TKIs) han evolucionado, la plasticidad mutacional del dominio quinasa genera resistencia persistente. Lorlatinib, como fármaco de tercera generación, representa la frontera terapéutica actual; sin embargo, la aparición de nuevas variantes genéticas plantea la necesidad de evaluar su potencial terapéutico de forma prospectiva (Ver figura 1).

2. Materiales y Métodos

- Identificación Genética:** Se caracterizaron 53 nuevas variantes genéticas de *ALK* no solo en CPCNP, sino en un espectro diverso de neoplasias disponible en la base de datos TCGA (<https://portal.gdc.cancer.gov/>) (ver figura 2).

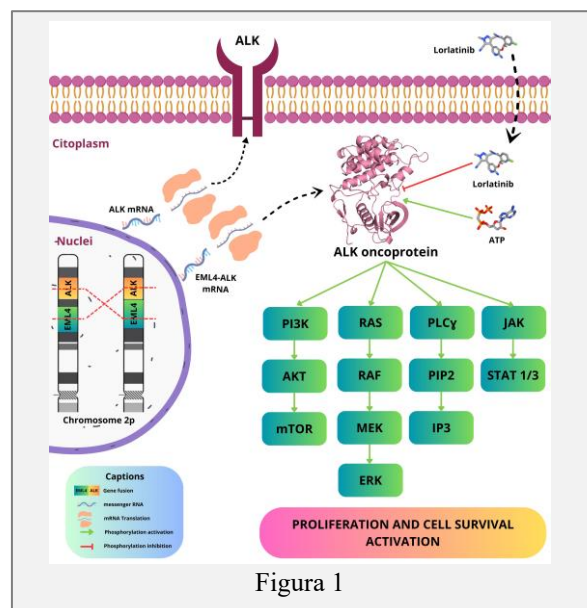
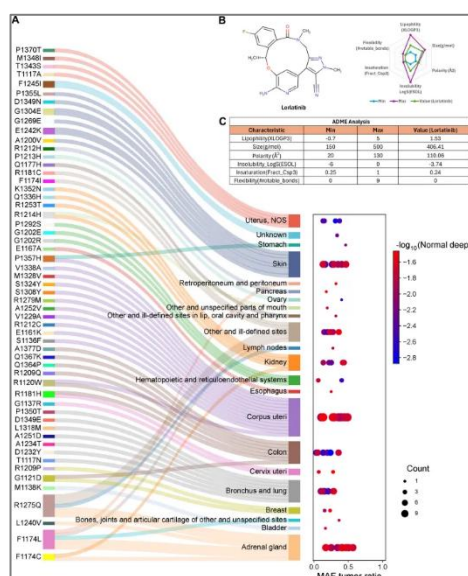


Figura 1



10.8 kcal/mol, equiparables a los perfiles de sensibilidad experimental (ver figura 3B, C y D).

- Mecanismo de Unión: El análisis reveló que la estabilidad del complejo depende de una red de puentes de hidrógeno e interacciones hidrofóbicas robustas.
- El Rol del Flúor: Se identificó que las interacciones de mayor afinidad están mediadas por enlaces halogénicos facilitados por el átomo de Flúor del Lorlatinib, lo que confiere al fármaco una ventaja adaptativa frente a los cambios conformacionales del sitio activo provocados por las mutaciones (ver figura 3E,F y G).

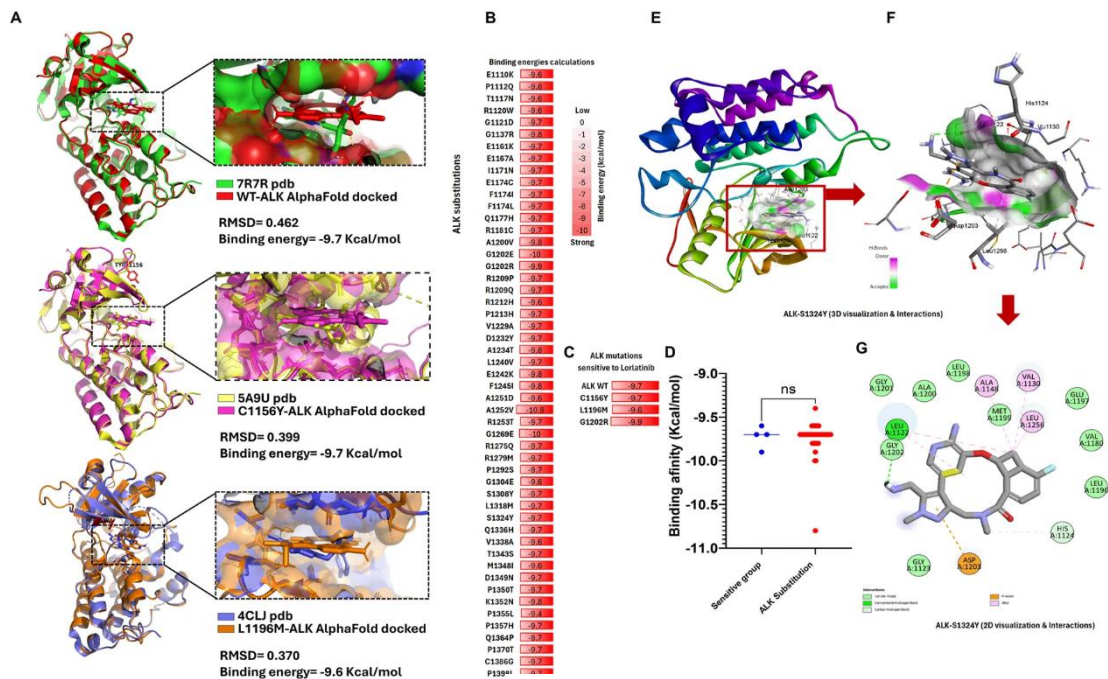


Figura 3

4. Conclusiones

- Eficacia Multivariante: Los datos sugieren que Lorlatinib posee la capacidad computacional de neutralizar las 53 variantes evaluadas, manteniendo su potencia inhibitoria a pesar de la variabilidad genética.
- Repreposicionamiento (Drug Repurposing): La presencia de estas variantes en otras neoplasias fundamenta la propuesta de expandir el uso clínico de Lorlatinib hacia otros tipos de tumores dependientes de ALK.
- Impacto Clínico: Estos hallazgos validan la robustez del diseño macrocíclico de Lorlatinib frente a la evolución mutacional de la oncoproteína.

REFERENCIAS

Zapata Dongo RJ, Poterico JA, Fontana D, Mologni L, Alvarez-Chacon C, Rojas-Armas J and Calla J (2025) An in silico evaluation of lorlatinib as a potential therapy for novel amino acid substitutions in the tyrosine kinase domain of the ALK protein associated with cancer. Front. Pharmacol. 16:1605314. doi: 10.3389/fphar.2025.1605314.

PALABRAS CLAVES	ALK	CPCNP	Drug reputosing	in silico
-----------------	-----	-------	-----------------	-----------