

UNIVERSIDAD PERUANA UNIÓN

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

Escuela Profesional de Medicina Humana



**Búsqueda computacional de inhibidores de glutatión-S-transferasas
en compuestos naturales peruanos para la resistencia farmacológica
del cáncer de mama**

Tesis para obtener el Título Profesional de Médico Cirujano

Autores:

Carmen Rasquini Grassioto Filha
Thiago Mesquita Vieira

Asesor:

Dr. Ricardo Josué Rojas Humpire

Lima, marzo de 2026

DECLARACIÓN JURADA DE ORIGINALIDAD DE TESIS

Yo Ricardo Josue Rojas Humpire, docente de la Facultad de Ciencias de la Salud, Escuela Profesional de Medicina, de la Universidad Peruana Unión.

DECLARO:

Que la presente investigación titulada: **“Búsqueda computacional de inhibidores de glutatión-S-transferasas en compuestos naturales peruanos para la resistencia farmacológica del cáncer de mama”** de los autores Carmen Rasquini Grassioto Filha e Thiago Mesquita Vieira, tiene un índice de similitud de 14% verificable en el informe del programa Turnitin, y fue realizada en la Universidad Peruana Unión bajo mi dirección.

En tal sentido asumo la responsabilidad que corresponde ante cualquier falsedad u omisión de los documentos como de la información aportada, firmo la presente declaración en la ciudad de Lima, a los 12 días de marzo de 2026.



Ricardo Josué Rojas Humpire

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS



En Lima, Naña, Villa Unión, a 11 día(s) del mes de marzo del año 2026, siendo las 17:30 horas, se reunieron los miembros del jurado en la Universidad Peruana Unión Campus Lima, bajo la dirección del (de la) presidente(a)

Mtro. Richardo Rodríguez Rafael Martín De Jesús, el (la) secretario(a): Hc. Yauri García Deysi Karol y los demás miembros: Hc. Marcos Carbajal Pool y el (la) asesor(a) Mtro. Rojas Humpire Ricardo José

con el propósito de administrar el acto académico de sustentación de la tesis titulado: "Búsqueda computacional de inhibidores de glutatión-S-transferasas en compuestos naturales peruvianos para la resistencia farmacológica del cáncer de mama."

de los (las) bachilleres:

- a) Thiago Mesquita Vieira
- b) Carmen Rasgini Grassioto Filha
- c) _____

conducente a la obtención del título profesional de: Médico Cirujano
(Denominación del Título Profesional)

El Presidente inició el acto académico de sustentación invitando al (a la) / a (los) (las) candidato(a)/s hacer uso del tiempo determinado para su exposición. Concluida la exposición, el Presidente invitó a los demás miembros del jurado a efectuar las preguntas, y aclaraciones pertinentes, las cuales fueron absueltas por al (a la) / a (los) (las) candidato(a)/s. Luego, se produjo un receso para las deliberaciones y la emisión del dictamen del jurado.

Posteriormente, el jurado procedió a dejar constancia escrita sobre la evaluación en la presente acta, con el dictamen siguiente:

Bachiller (a): Thiago Mesquita Vieira

CALIFICACIÓN	ESCALAS			Mérito
	Vigesimal	Literal	Cualitativa	
<u>Aprobado</u>	<u>17</u>	<u>B+</u>	<u>Muy Bueno</u>	<u>Sobresaliente</u>

Bachiller (b): Carmen Rasgini Grassioto Filha

CALIFICACIÓN	ESCALAS			Mérito
	Vigesimal	Literal	Cualitativa	
<u>Aprobado</u>	<u>17</u>	<u>B+</u>	<u>Muy Bueno</u>	<u>Sobresaliente</u>

Bachiller (c): _____

CALIFICACIÓN	ESCALAS			Mérito
	Vigesimal	Literal	Cualitativa	

(*) Ver parte posterior

Finalmente, el Presidente del jurado invitó al (a la) / a (los) (las) candidato(a)/s a ponerse de pie, para recibir la evaluación final y concluir el acto académico de sustentación procediéndose a registrar las firmas respectivas.

Presidente/a

D. [Signature]
Secretario/a

Asesor/a

Miembro

Miembro

Bachiller (a)

Bachiller (b)

Bachiller (c)

“Búsqueda computacional de inhibidores de glutatión-S-transferasas en compuestos naturales peruanos para la resistencia farmacológica del cáncer de mama”

Carmen Rasquini Grassioto Filha^a, Thiago Mesquita Vieira^{a*}

^aUniversidad Peruana Unión, Escuela de Medicina Humana, Lima, Perú

Resumen

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente y una de las principales causas de mortalidad en mujeres a nivel mundial. La resistencia a la quimioterapia representa un desafío terapéutico importante y se ha relacionado con la sobreexpresión de la enzima glutatión S-transferasa pi (GST π), implicada en la detoxificación de fármacos y en la supervivencia celular tumoral. El objetivo de este estudio fue identificar metabolitos naturales de plantas peruanas con potencial inhibidor sobre la GST π mediante cribado virtual. Se realizó un estudio de simulación computacional utilizando simulación de acoplamiento molecular con AutoDock Vina, evaluando 300 compuestos naturales frente a la estructura cristalográfica de la enzima (PDB: 6GSS). Se analizaron energías libres de unión (ΔG), constantes de disociación e interacciones moleculares en el sitio activo. Seis metabolitos mostraron mayor afinidad que el control (GSH), destacando el ácido quinóico y el ácido ursólico ($\Delta G = -9.3$ kcal/mol). Estos resultados sugieren que metabolitos naturales podrían actuar como inhibidores potenciales de GST π y contribuir al desarrollo de estrategias terapéuticas complementarias en cáncer de mama resistente.

Palabras clave: Neoplasias de la mama, glutatión transferasa, resistencia a medicamentos antineoplásico, acoplamiento molecular, productos naturales

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama representa una de las principales causas de mortalidad en mujeres a nivel global, lo que destaca la urgencia de desarrollar nuevas estrategias terapéuticas que puedan mejorar los resultados clínicos (1).

En Latinoamérica, el cáncer de mama es la neoplasia más común y la principal causa de muerte por cáncer en mujeres, representando el 25 % de los casos nuevos y aproximadamente 32 % de los diagnósticos en mujeres menores de 50 años, en comparación con 19 % en Norteamérica. En 2020 se estimaron más de 210 000 casos nuevos y cerca de 68 000 muertes en la región (2).

En el Perú, las tasas de mortalidad presentan tendencia creciente de cerca del 4 % anual entre 2013 y 2022, con proyecciones que indican un aumento continuo hasta 2027, especialmente en la Amazonía (+8 % anual). El 50% de los casos peruanos se diagnostican en etapas avanzadas (III/IV) y sólo el 4.3 % corresponde a estadios in situ, dejando en evidencia las deficiencias en el tamizaje y diagnóstico temprano (3–5).

La complejidad de esta enfermedad se debe a su heterogeneidad biológica, que se manifiesta en diferentes subtipos tumorales, cada uno con características moleculares, histológicas y clínicas (6,7). Histológicamente, los más frecuentemente diagnosticados son el carcinoma ductal invasivo y el carcinoma lobulillar invasivo, mientras que variantes como los carcinomas mucinoso, tubular y medular representan una menor proporción de casos. Desde una perspectiva molecular, la clasificación basada en la expresión de receptores hormonales y del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) distingue los subtipos luminal A, luminal B, HER2 enriquecido y triple negativo, los cuales exhiben diferencias importantes en comportamiento clínico, agresividad tumoral y respuesta al tratamiento antineoplásico (6,7).

Esta heterogeneidad presenta un desafío considerable en el tratamiento, dado que la resistencia a la quimioterapia es un fenómeno común. En este contexto, las glutatión-S-transferasas (GSTs) han emergido como un foco de interés en la investigación oncológica, debido a su rol en la detoxificación de fármacos y en la resistencia a tratamientos quimioterápicos (8–12).

En algunos subtipos de cáncer de mama, la resistencia al tratamiento está asociada a la expresión de ciertas enzimas celulares (11,13,14). Estudios clínicos demuestran que, en los pacientes con cáncer de mama que no presentan receptores dependientes de estrógeno, la tasa de respuesta completa al tratamiento neoadyuvante es significativamente menor en comparación a tumores que expresa esta enzima en exceso (11,15,16). En particular, el cáncer de mama triple negativo presenta niveles elevados de GST π , los cuales se relacionan con mecanismos de detoxificación de fármacos, disminución del estrés oxidativo inducido por agentes citotóxicos y activación de vías celulares de supervivencia tumoral, contribuyendo a la quimiorresistencia y a un mal pronóstico (11,16). Similarmente, el subtipo HER2 enriquecido ha mostrado una participación relevante de GST π en procesos de resistencia terapéutica, especialmente cuando coexisten

*Autor de correspondencia Tel.: +51 921142723

Email: thiagomesquita@upeu.edu.pe <https://orcid.org/0000-0002-1914-9767>

tratamientos citotóxicos y terapias dirigidas (17). En contraste, en los subtipos luminales, la respuesta terapéutica depende fundamentalmente de la hormonoterapia, por lo tanto, la implicancia funcional de GST π es comparativamente menor. Estos hallazgos sugieren mayor relevancia de esta enzima en tumores con fenotipo agresivo y limitada disponibilidad de blancos moleculares (17,18).

Las GSTs son una familia de enzimas multigénicas que desempeñan un papel fundamental en el metabolismo celular y se clasifican en varias isoformas, incluidas las clases: alfa (A), mu (M), pi (P), omega (O), sigma (S), theta (T) y zeta (Z) (19,20). Estas enzimas se localizan en diversas partes de la célula, incluyendo el citoplasma, las mitocondrias y las membranas celulares, lo que les permite participar en múltiples procesos biológicos (21–23). La principal función de las GSTs es catalizar la conjugación del glutatión reducido (GSH) con productos de la oxidación celular, carcinógenos y fármacos. Este proceso de conjugación no solo facilita la eliminación de sustancias tóxicas del organismo, sino también incrementa la solubilidad en agua de compuestos lipofílicos, permitiendo su excreción por la vía hepática (bilis) y/o renal (orina). Además, están involucradas en procesos de señalización celular y en la modulación de la apoptosis (24). La isoforma GST π (P) ha sido objeto de numerosos estudios debido a su elevada expresión en células tumorales y su papel en la resistencia a la quimioterapia (25,26). La GST π participa en la detoxificación de fármacos quimioterapéuticos al formar complejos GSH-fármaco que son expulsados de la célula y también actúa como un inhibidor de la vía de señalización de proteínas activadas por mitógenos (MAPK), lo que puede prevenir la apoptosis en células tumorales. Estudios indican que la GST π puede influir en la vía MAPK tanto a través de la modulación de JNK como de TRAF2 (27,28). De todos los miembros de TRAF, TRAF2 es el que se expresa en mayor abundancia y ha sido objeto de estudio en diversas investigaciones. Tras la activación del receptor TNFR mediante la unión de TNF α , TRAF2 es reclutado a la membrana plasmática, lo que resulta en la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) (29). La generación de ROS conduce a la oxidación del inhibidor de ASK1, la tioredoxina, separando y activando ASK1 del complejo inactivo ASK1-tioredoxina y que al unirse a TRAF2, activa a cascadas de señalización, incluyendo las vías de señalización MKK3/4/p38 y MKK4/7-JNK (29–32). En células tumorales, la GST π puede suprimir la actividad de JNK y bloquear la interacción entre TRAF2 y ASK1, inhibiendo así la apoptosis de las células tumorales.

Esta diversidad de funciones de GST π sugiere que su inhibición podría ser una estrategia efectiva para aumentar la eficacia de los tratamientos contra el cáncer de mama (13). Otro aspecto crítico de las GSTs es su papel en la regulación del estrés oxidativo, un factor que contribuye a la progresión del cáncer. Las GSTs actúan como antioxidantes, ayudando a mantener el equilibrio redox dentro de las células y protegiéndolas de los efectos dañinos de los radicales libres generados durante el metabolismo celular. Este equilibrio es crucial para la homeostasis celular y la supervivencia de las células tumorales, lo que resalta la importancia de las GSTs en la carcinogénesis y en la resistencia a los tratamientos (33,34).

La rica biodiversidad de Perú ofrece una amplia gama de compuestos naturales que podrían tener un efecto inhibidor sobre las GSTs, lo que representa una oportunidad significativa para el desarrollo de nuevas terapias (35). Sin embargo, existen evidencias limitadas que evalúen sistemáticamente el potencial de estos compuestos de origen natural como inhibidores de GST en el contexto del cáncer de mama.

En este contexto, el propósito de este estudio es realizar un cribado virtual de compuestos peruanos de origen natural para identificar aquellos que puedan inhibir la actividad de la GST π .

A través de este enfoque, se espera contribuir a la comprensión de cómo estos compuestos pueden ser utilizados para mejorar la eficacia de los tratamientos en cáncer de mama.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de simulación de acoplamiento molecular computacional bajo entorno Linux en versión Fedora 43, aplicando herramientas de biología computacional para modelar interacciones moleculares entre metabolitos naturales peruanos y la enzima Glutatión S-Transferasa (GST π) humana. El enfoque consistió en reproducir condiciones fisicoquímicas relevantes a nivel virtual, posibilitando la predicción de afinidades moleculares por medio de técnicas de simulación de acoplamiento molecular y análisis estructural.

Para obtener datos de los metabolitos naturales peruanos se realizó con ayuda de las plataformas públicas PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) y ChEMBL (<https://www.ebi.ac.uk/chembl/>). Los metabolitos han sido seleccionados en base a las propiedades químicas de posibles inhibidores de la GST humana sugerido por *Oakley J.* en uno de sus trabajos donde analiza la biología y la estructura molecular de la GST. Los datos fueron descargados en formato SMILES canónico y convertidos a estructuras tridimensionales en formato .mol mediante un script en Python usando la librería OpenLabel. La proteína blanco fue seleccionada del banco de datos de proteínas Protein Data Bank (PDB) utilizando el modelo cristalográfico 6GSS, correspondiente a la GST π humana. Se generaron modelos estables de la molécula y

se añadió aminoácidos faltantes a través de un script *in-house* en python.

El acoplamiento molecular se llevó a cabo utilizando Autodock Vina versión 1.2.7 bajo la modalidad `--exhaustiveness arg`. Este sistema fue previamente protonado y se le asignaron cargar Gasteiger, en con fin de asegurar la formación de enlaces en el proceso de acoplamiento ligando-receptor. Posteriormente se generó un “*GridBox*” que incluyó residuos clave como Tyr108, Phe8, Trp38 y Val35 en ambas subunidades. Se evaluaron 300 compuestos naturales provenientes de plantas oriundas del Perú como *Mauritia flexuosa* (aguaje), *Pimpinella anisum* (anís), *Arnica montana* (árnica), *Peumus boldus* (boldo), *Theobroma grandiflorum* (copoazú), *Passiflora ligularis* (granadilla), *Annona muricata* (guanábana), *Piper auritum* (hierba santa), *Citrus aurantiifolia* (lima), *Plantago major* (llanten), *Lepidium meyenii* (maca), *Zea mays L.* (maíz morado), *Piper aduncum* (matico), *Schinus molle* (molle), *Morinda citrifolia* (noni), *Dysphania ambrosioides* (paico), *Capsicum pubescens* (rocoto), *Croton lechleri* (sangre de grado), *Glycine max* (soya), *Passiflora tarminiana* (tumbo), *Uncaria tomentosa* (uña de gato), *Cestrum auriculatum* (hierba santa) y *curcuma longa* (cúrcuma). Los parámetros de simulación fueron definidos con el objetivo de cubrir el sitio activo de la enzima, permitiendo estimar la energía libre de unión (ΔG) como indicador de la estabilidad del complejo proteína-ligando, la cual fue calculada usando el algoritmo genético de AutoDock Vina.

Análisis de datos

Los datos de simulación de acoplamiento molecular fueron exportados en formato *.txt* y ordenados en hojas de cálculo para su análisis. Se priorizaron los compuestos con valores de ΔG más negativos, interpretados como siendo los que tienen mayor afinidad hacia la GST π . Asimismo, se calcularon las constantes de disociación (Kd) utilizando una fórmula basada en la relación $\Delta G = RT \ln(Kd)$, a temperatura fisiológica. Posteriormente, se utilizó el software PLIP (Protein-Ligand Interaction Profiler) para identificar los residuos aminoácidos implicados en las interacciones, detallando el tipo de enlace (hidrofóbico, puente de hidrógeno, π -stacking, π -catión) y su distancia (en Ångströms). Finalmente, se utilizaron representaciones moleculares generadas en VMD (Visual Molecular Dynamics) para observar visualmente las interacciones en el sitio activo de la GST π , facilitando la interpretación estructural de los complejos más estables.

Aspectos éticos

El presente estudio se desarrolló exclusivamente con el uso de simulaciones computacionales, sin la necesidad de experimentación en seres humanos ni animales. Toda la información utilizada proviene de bases de datos públicas y de libre acceso, garantizando la transparencia, trazabilidad y reproducibilidad de los resultados. En consecuencia, el proyecto cumple con los principios éticos de la investigación científica en entornos digitales.

3. RESULTADOS

Interpretación de Resultados

De un total de 300 compuestos analizados, seis mostraron valores de energía libre de unión (ΔG) significativamente más negativos que el control (GSH, $\Delta G = -5.1$ kcal/mol), lo cual sugiere una afinidad superior por el sitio catalítico de la enzima. Los compuestos más destacados fueron el ácido quinóvico (*Uncaria tomentosa*) y el ácido ursólico (*Plantago major*), ambos con una ΔG de -9.3 kcal/mol y una constante de disociación (Kd) de 1.52×10^{-7} M, valores indicativos de una interacción fuerte, específica y potencialmente inhibitoria de la enzima. Otros metabolitos relevantes incluyen el ácido aleuritico acetilado (*Croton lechleri*), acetyldaidzin y 6'-O-acetylglucitin (ambos de *Glycine max*), así como el ácido oleanólico, también de *Plantago major*.

Tabla 1. Compuestos naturales, energía de unión y afinidad con GST π humana

Unidad de análisis	Metabolito / Molécula	Familia química	ΔG Gibbs (Kcal/mol)	Kd (M)
Control – GSH	γ -L-glutamyl-L-cysteinyl glycine	Tiol	-5.1	1.83×10^{-4}
Uña de gato	Quinovic acid*	Terpeno	-9.3	1.52×10^{-7}

Llantén	Ursolic acid*	-	-9.3	1.52×10^{-7}
Sangre de grado	Acetyl aleuritic acid	Triterpenoide	-8.9	2.99×10^{-7}
Soja	Acetyldaidzin	Isoflavona	-8.2	1.15×10^{-6}
Llantén	Oleanolic acid	Triterpenoide	-8.2	1.15×10^{-6}
Soja	6'-O-Acetylglycitin	Isoflavona	-8.1	1.32×10^{-6}

Kcal/mol: kilocaloría por mol; **Kd:** constante de disociación

Tabla 2. Interacciones moleculares en el sitio activo de GST π humana

Molécula	Interacciones hidrofóbicas (Å)	Puentes de hidrógeno (Å)	π-Stacking (Å)
Quinovic acid	Phe8, Val35, Trp38, Ile104, Tyr108*	Gly205 (3.18)	-
Ursolic acid	Phe8, Trp38, Tyr108*	Gln51 (2.94)	-
Acetyl aleuritic acid	Phe8, Tyr108*	Arg13-B (3.50), Gln51 (3.34)	-
Acetyldaidzin	Pro9, Val35, Ile104	Tyr108 (2.89, 3.47)	Phe8 (3.8–3.9)
Oleanolic acid	Phe8, Ile104, Tyr108*	Gln51 (2.21, 3.23)	-
6'-O-Acetylglycitin	Pro9, Arg13, Val35, Ile104	Arg13 (2.58, 3.48), Tyr108 (2.76, 3.64)	Phe8 (3.8–4.0)

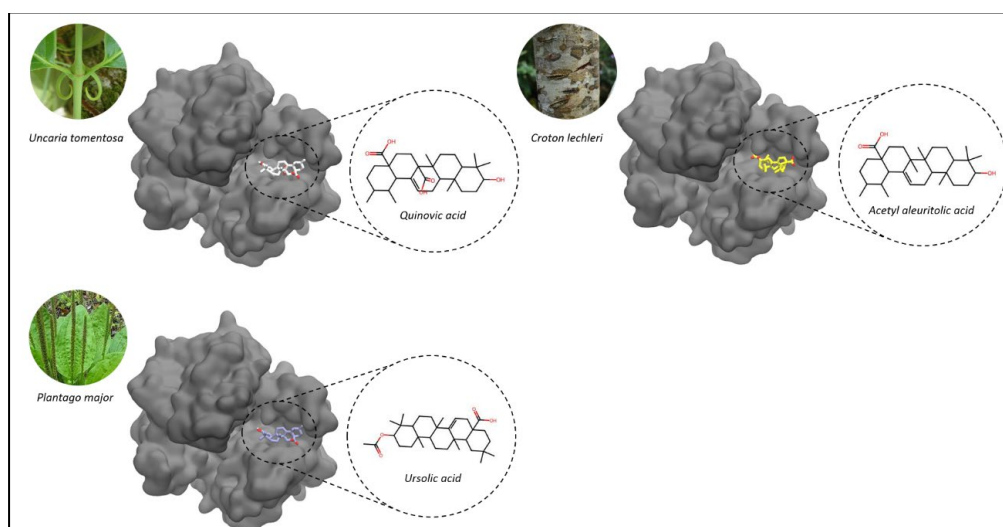
*Moléculas con mayor afinidad: Tyr108, Phe8, Trp38, Val35

El análisis estructural de las interacciones entre estos metabolitos y la enzima, realizado mediante el software PLIP, permitió identificar un patrón común entre los compuestos de mayor afinidad. Todos ellos formaron múltiples interacciones de tipo hidrofóbicas con residuos clave como Phe8, Tyr108, Trp38 e Ile104, localizados dentro del sitio catalítico de GST π . Estas regiones corresponden al llamado 'H-site', responsable de la unión de sustratos no polares (36,37). En particular, el ácido quinóvico estableció varios contactos simultáneos con Phe8, además de interacciones con Trp38 y Tyr108, lo que apunta a una alta afinidad con el sitio activo, el cual representa un anclaje firme dentro del canal catalítico. Esta unión desplaza al glutatión fisiológico generando un efecto inhibitorio indirecto de la actividad de la enzima.

El ácido ursólico presentó un perfil de interacción similar, con contactos hidrofóbicos consistentes y un puente de hidrógeno adicional con Gln51 (a 2.94 Å), lo cual podría aportar mayor estabilidad electrostática al complejo enzima-ligando. Por su parte, el ácido aleurítico acetilado mostró una conformación más compacta dentro del sitio activo, acoplándose con buena complementariedad tridimensional y formando puentes de hidrógeno adicionales con Arg13 y Gln51, lo que refuerza su potencial como inhibidor.

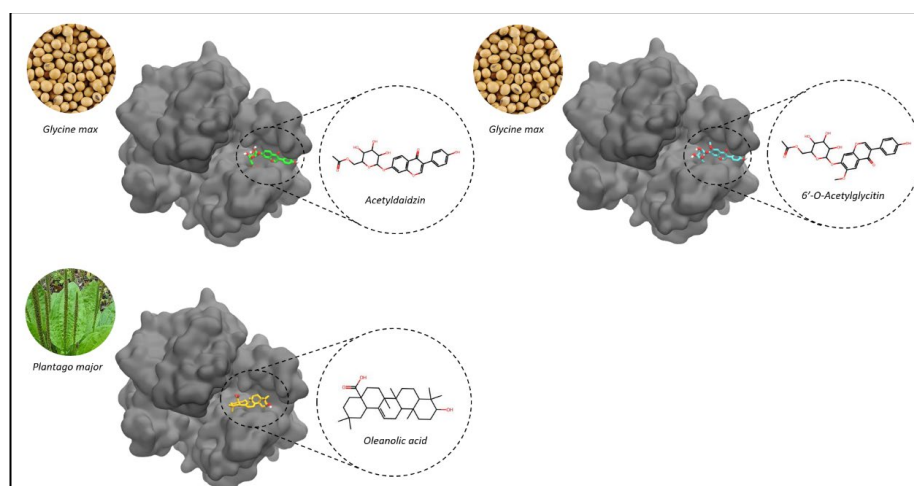
Los compuestos derivados de la soja, acetyldaidzin y 6'-O-acetylglycitin, presentaron valores de ΔG ligeramente menos negativos (-8.2 y -8.1 kcal/mol, respectivamente). Aun así, mostraron interacciones relevantes con la proteína, como contactos de tipo π -stacking con Phe8 y puentes de hidrógeno con Tyr108 y Arg13. Aunque estas interacciones son menos energéticas que las hidrofóbicas más profundas, contribuyen a la estabilidad del complejo proteína-ligando. En conjunto, estos resultados indican que estos compuestos podrían actuar mediante un mecanismo de inhibición más reversible, pero todavía con un efecto relevante sobre el sitio activo.

Figura 1. Plantas y metabolitos con mejor interacción a la enzima GST π humana



En la Figura 1 se puede observar que los compuestos con mayor afinidad, como el ácido quinóico y el ácido ursólico, ocupan gran parte del canal catalítico y se ajustan de manera precisa a su geometría interna. Esta ocupación amplia del sitio activo podría favorecer un bloqueo directo de la actividad enzimática.

Figura 2. Plantas y metabolitos con menor interacción a la enzima GST π humana



A diferencia, los metabolitos representados en la Figura 2, aunque menos potentes en términos de ΔG , también muestran una integración espacial favorable, sobre todo los derivados de *Glycine max*, cuyas estructuras planas permiten interacciones estables con regiones aromáticas del sitio activo.

4. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

El cribado virtual realizado en este estudio evaluó la afinidad de metabolitos naturales provenientes de plantas peruanas por la enzima Glutatión S-Transferasa Pi (GST π), una proteína conocida por su participación en los mecanismos de resistencia a la quimioterapia en el cáncer de mama. Al comparar los resultados con el control (GSH), se observó que varios compuestos, especialmente derivados triterpenoides e isoflavonas, establecen interacciones estables con residuos clave del sitio activo.

En particular, la elevada afinidad del ácido quinóico y el ácido ursólico, los cuales presentaron energías de unión notablemente más negativas que el ligando fisiológico glutatión reducido GSH, sugiere una interacción estable en el sitio activo de GST π y plantea la posibilidad de un mecanismo de inhibición competitiva, al competir con la unión del glutatión endógeno y comprometer la capacidad detoxificante de

la enzima. Esta observación es coherente con estudios previos donde la inhibición de GST π resultó en una mayor sensibilidad a agentes como cisplatino y doxorubicina (38,39), lo que se traduce en una mejor respuesta terapéutica en tumores previamente resistentes.

Desde el punto de vista estructural, el patrón recurrente de interacciones hidrofóbicas con residuos clave del dominio H-site (Phe8, Tyr108, Trp38 e Ile104) sugiere que la ocupación de esta región constituye un mecanismo central de inhibición. La capacidad del ácido quinóvico para establecer múltiples contactos simultáneos dentro de este dominio indica un acoplamiento profundo y específico, lo que podría estar relacionado con un mayor potencial inhibitorio. De manera similar, la presencia de interacciones adicionales, como el puente de hidrógeno observado en el ácido ursólico con Gln51, refuerza la hipótesis de que la combinación de fuerzas hidrofóbicas y electrostáticas contribuye significativamente a la estabilidad del complejo y, por ende, a su potencial funcional (8,9,14)

En contraste, los compuestos derivados de Glycine max mostraron un perfil de interacción diferente, caracterizado por interacciones π -stacking con Phe8 y puentes de hidrógeno con Tyr108. Este tipo de acoplamiento podría ser más reversible, aunque aún presenta interés farmacológico, especialmente si se consideran como posibles moduladores parciales o como compuestos con efecto sinérgico. Por su parte, el ácido oleanólico, estructuralmente relacionado con el ácido ursólico, presentó un patrón de acoplamiento muy similar.

Este estudio, sin embargo, presenta algunas limitaciones importantes. El enfoque *in silico*, aunque permite evaluar de forma rápida y económica la interacción de cientos de compuestos con una diana proteica, no reemplaza ensayos experimentales que confirmen actividad inhibitoria real. Las simulaciones se realizaron sobre un modelo cristalográfico estático (PDB: 6GSS), sin considerar dinámica proteica ni metabolismo celular. A pesar de ello, el trabajo se apoya en metodologías robustas y replicables, además de una cuidadosa selección de metabolitos basada en su perfil químico y farmacológico.

Desde el punto de vista médico y farmacológico, estos resultados abren nuevas perspectivas para el diseño de coadyuvantes terapéuticos que potencien el efecto de quimioterapias convencionales. La inhibición selectiva de GST π podría representar una estrategia complementaria útil en pacientes con cáncer de mama resistente, al impedir la detoxificación tumoral de agentes quimioterapéuticos (16). En términos de salud pública, la investigación y el aprovechamiento de compuestos derivados de especies nativas podrían contribuir al desarrollo de tratamientos más accesibles, culturalmente compatibles y con menor potencial de toxicidad. Asimismo, el hecho de que estos compuestos provengan de plantas utilizadas tradicionalmente en la medicina natural peruana añade un importante valor etnobotánico al estudio.

5. CONCLUSIONES

Los metabolitos naturales peruanos evaluados en este estudio demostraron interacciones moleculares fuertes y específicas con la enzima GST π humana, destacando los compuestos del ácido quinóvico, por su alta afinidad, complementariedad estructural y potencial inhibitorio. Estos hallazgos fortalecen la hipótesis de que la naturaleza puede ser una fuente rica de inhibidores enzimáticos útiles en oncología. Si bien se requiere validación experimental, el enfoque computacional aquí utilizado constituye un paso estratégico en la identificación de candidatos bioactivos relevantes para apoyar en el tratamiento del cáncer de mama resistente a quimioterapia.

6. REFERENCIAS

1. Barzaman K, Karami J, Zarei Z, Hosseinzadeh A, Kazemi MH, Moradi-Kalbolandi S, et al. Breast cancer: Biology, biomarkers, and treatments. *International Immunopharmacology*. Elsevier B.V.; 2020. doi:10.1016/j.intimp.2020.106535 PubMed PMID: 32361569.
2. Kim J, Harper A, McCormack V, Sung H, Houssami N, Morgan E, et al. Global patterns and trends in breast cancer incidence and mortality across 185 countries. *Nat Med*. 2025 Apr 1;31(4):1154–62. doi:10.1038/s41591-025-03502-

- 3 PubMed PMID: 39994475.
3. Terrel-Poccomo MK, Santillán-Romero G, Quispe-Vicuña C, Ybaseta-Medina J, Torres-Roman JS. Trends in breast cancer mortality in Peru and its geographical areas from 2013 to 2022 and prediction until 2027. *BMC Cancer*. 2025 Dec 1;25(1). doi:10.1186/s12885-025-13872-z PubMed PMID: 40082828.
 4. De La Cruz-Vargas JA, Ramos W, Chanduví W, Correa-López LE, Guerrero N, Loayza-Castro J, et al. Proportion of cancer cases and deaths attributable to potentially modifiable risk factors in Peru. *BMC Cancer*. 2024 Dec 1;24(1). doi:10.1186/s12885-024-12219-4 PubMed PMID: 38622563.
 5. Luna-Abanto J. Cáncer de mama en mujeres adultas mayores: análisis del Registro de cáncer de base poblacional de Lima Metropolitana Breast cancer in elderly women: analysis of the population-based Cancer Registry in Lima City. *Acta Med Peru [Internet]*. 2019. Report. Available from: <https://www.uspreventiveservicestaskforce>.
 6. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, Gnant M, Houssami N, Poortmans P, et al. Breast cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 Sep 23;5(1):66. doi:10.1038/s41572-019-0111-2
 7. Ramírez-Farías C, González-Blas D, Quintanar-Stephano A. El papel del microambiente tumoral y los fibroblastos asociados a cáncer en el desarrollo y la progresión del cáncer de mama. *Revista de Senología y Patología Mamaria*. 2023 Apr;36(2):100371. doi:10.1016/j.senol.2021.08.003
 8. Singh RR, Reindl KM. Glutathione s-transferases in cancer. *Antioxidants*. MDPI; 2021. doi:10.3390/antiox10050701
 9. Goto S, Kamada K, Soh Y, Ihara Y, Kondo T. Significance of Nuclear Glutathione S-Transferase $\pi \pi \pi \pi$ in Resistance to Anti-cancer Drugs. *Jpn. J. Cancer Res*. 2002. Report.
 10. Zou M, Hu X, Xu B, Tong T, Jing Y, Xi L, et al. Glutathione S-transferase isozyme alpha 1 is predominantly involved in the cisplatin resistance of common types of solid cancer. *Oncol Rep*. 2019 Feb 1;41(2):989–98. doi:10.3892/or.2018.6861 PubMed PMID: 30431119.
 11. Louie SM, Grossman EA, Crawford LA, Ding L, Camarda R, Huffman TR, et al. GSTP1 Is a Driver of Triple-Negative Breast Cancer Cell Metabolism and Pathogenicity. *Cell Chem Biol*. 2016 May 19;23(5):567–78. doi:10.1016/j.chembiol.2016.03.017 PubMed PMID: 27185638.
 12. Sawers L, Ferguson MJ, Ihrig BR, Young HC, Chakravarty P, Wolf CR, et al. Glutathione S-transferase P1 (GSTP1) directly influences platinum drug chemosensitivity in ovarian tumour cell lines. *Br J Cancer*. 2014 Sep 9;111(6):1150–8. doi:10.1038/bjc.2014.386 PubMed PMID: 25010864.
 13. Sau A, Pellizzari Tregno F, Valentino F, Federici G, Caccuri AM. Glutathione transferases and development of new principles to overcome drug resistance. *Arch Biochem Biophys*. 2010 Aug;500(2):116–22. doi:10.1016/j.abb.2010.05.012
 14. Dong X, Sun R, Wang J, Yu S, Cui J, Guo Z, et al. Glutathione S-transferases P1-mediated interleukin-6 in tumor-associated macrophages augments drug-resistance in MCF-7 breast cancer. *Biochem Pharmacol*. 2020 Dec 1;182. doi:10.1016/j.bcp.2020.114289 PubMed PMID: 33080187.
 15. Berman JD, Leishmaniasis in, Chang KP, Bray RS, Brown MS, Basu SK, et al. Studies of the HER-2/neu Proto-oncogene in Human Breast and Ovarian Cancer.

- Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg [Internet]. CRC Press; 1981. Report. Available from: www.sciencemag.org
16. Miyake T, Nakayama T, Naoi Y, Yamamoto N, Otani Y, Kim SJ, et al. GSTP1 expression predicts poor pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in ER-negative breast cancer. *Cancer Sci*. 2012 May;103(5):913–20. doi:10.1111/j.1349-7006.2012.02231.x PubMed PMID: 22320227.
 17. Silva LCFF, Arruda LSM de, David Filho WJ, Cruz FJSM, Trufelli DC, Del Giglio A. Hormone receptor-negative as a predictive factor for pathologic complete response to neoadjuvant therapy in breast cancer. *Einstein (Sao Paulo)*. 2019 Jan 21;17(1):eAO3434. doi:10.31744/einstein_journal/2019AO3434 PubMed PMID: 30673053.
 18. Dong SC, Sha HH, Xu XY, Hu TM, Lou R, Li H, et al. Glutathione S-transferase π : A potential role in antitumor therapy. *Drug Design, Development and Therapy*. Dove Medical Press Ltd.; 2018. p. 3535–47. doi:10.2147/DDDT.S169833 PubMed PMID: 30425455.
 19. Salinas AE, Wong MG. Glutathione S-transferases--a review. *Curr Med Chem*. 1999 Apr;6(4):279–309. PubMed PMID: 10101214.
 20. Nebert DW, Vasiliou V. Analysis of the glutathione S-transferase (GST) gene family. *Hum Genomics*. 2004 Nov;1(6):460–4. doi:10.1186/1479-7364-1-6-460 PubMed PMID: 15607001.
 21. Singh RR, Reindl KM. Glutathione s-transferases in cancer. *Antioxidants*. MDPI; 2021. doi:10.3390/antiox10050701
 22. Kim W, Cho YA, Kim DC, Lee KE. Association between Genetic Polymorphism of GSTP1 and Toxicities in Patients Receiving Platinum-Based Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pharmaceuticals*. MDPI; 2022. doi:10.3390/ph15040439
 23. Alnasser SM. The role of glutathione S-transferases in human disease pathogenesis and their current inhibitors. *Genes Dis*. 2025 Jul;12(4):101482. doi:10.1016/j.gendis.2024.101482
 24. Dong X, Yang Y, Zhou Y, Bi X, Zhao N, Zhang Z, et al. Glutathione S-transferases P1 protects breast cancer cell from adriamycin-induced cell death through promoting autophagy. *Cell Death Differ*. 2019 Oct 1;26(10):2086–99. doi:10.1038/s41418-019-0276-y PubMed PMID: 30683915.
 25. Zou M, Hu X, Xu B, Tong T, Jing Y, Xi L, et al. Glutathione S-transferase isozyme alpha 1 is predominantly involved in the cisplatin resistance of common types of solid cancer. *Oncol Rep*. 2019 Feb 1;41(2):989–98. doi:10.3892/or.2018.6861 PubMed PMID: 30431119.
 26. D. ROLLAND. Inhibition of GST-pi Nuclear Transfer Increases Mantle Cell Lymphoma Sensitivity to Cisplatin, Cytarabine, Gemcitabine, Bortezomib and Doxorubicin. Paris; 2010. Report.
 27. Dong SC, Sha HH, Xu XY, Hu TM, Lou R, Li H, et al. Glutathione S-transferase π : A potential role in antitumor therapy. *Drug Design, Development and Therapy*. Dove Medical Press Ltd.; 2018. p. 3535–47. doi:10.2147/DDDT.S169833 PubMed PMID: 30425455.
 28. Lee SY, Reichlin A, Santana A, Sokol KA, Nussenzweig MC, Choi Y. TRAF2 Is Essential for JNK but Not NF- κ B Activation and Regulates Lymphocyte Proliferation and Survival. *Immunity*. 1997 Nov;7(5):703–13. doi:10.1016/S1074-

7613(00)80390-8

29. Albini A, Di Paola L, Mei G, Baci D, Fusco N, Corso G, et al. Inflammation and cancer cell survival: TRAF2 as a key player. *Cell Death and Disease*. Springer Nature; 2025. doi:10.1038/s41419-025-07609-w PubMed PMID: 40229245.
30. Thévenin AF, Zony CL, Bahnson BJ, Colman RF. GST pi modulates JNK activity through a direct interaction with JNK substrate, ATF2. *Protein Sci*. 2011 May;20(5):834–48. doi:10.1002/pro.609 PubMed PMID: 21384452.
31. De Luca A, Mei G, Rosato N, Nicolai E, Federici L, Palumbo C, et al. The fine-tuning of TRAF2–GSTP1-1 interaction: effect of ligand binding and in situ detection of the complex. *Cell Death Dis*. 2014 Jan 23;5(1):e1015–e1015. doi:10.1038/cddis.2013.529
32. Morita K i. Negative feedback regulation of ASK1 by protein phosphatase 5 (PP5) in response to oxidative stress. *EMBO J*. 2001 Nov 1;20(21):6028–36. doi:10.1093/emboj/20.21.6028
33. Pradubyat N, Laoharuangchaiyot J. Molecular mechanisms of drug resistance in breast cancer and potential strategies for overcoming resistance. *Oncología (Ecuador)*. 2023 Apr 4;33(1):1–17. doi:10.33821/666
34. Gallardo IFB, Camacho MEI, Robles LIV, Celis AC, Partida AH. Estrés oxidante: el sistema enzimático glutatión y la salud bucal. *Ciencias Clínicas*. 2014 Jan;15(1):2–8. doi:10.1016/j.cc.2015.06.002
35. Javier Enciso Gutiérrez. Contribución de Fernando Cabieses en el descubrimiento de nuevos antineoplásicos originarios de plantas peruanas acerca del macharistol. *Científica - Universidad Científica del Sur*. 2009;Vol 6(N° 2). doi:https://doi.org/10.21142/cient.v6i2.162-165
36. Oakley AJ, Lo Bello M, Nuccetelli M, Mazzetti AP, Parker MW. The Ligandin (Non-substrate) Binding Site of Human Pi Class Glutathione Transferase is Located in the Electrophile Binding Site (H-site) [Internet]. 1999. Report. Available from: <http://www.idealibrary.com>
37. Lannutti F, Marrone A, Re N. Binding of GSH conjugates to π -GST: A cross-docking approach. *J Mol Graph Model*. 2012 Feb;32:9–18. doi:10.1016/j.jmgm.2011.09.006 PubMed PMID: 22014382.
38. Tashiro KI, Asakura T, Fujiwara C, Ohkawa K, Ishibashi Y. Preclinical report Glutathione-S-transferase-p expression regulates sensitivity to glutathione±doxorubicin conjugate. 2001. Report.
39. De Luca A, Parker LJ, Ang WH, Rodolfo C, Gabbarini V, Hancock NC, et al. A structure-based mechanism of cisplatin resistance mediated by glutathione transferase P1-1. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116(28):13943–51. doi:10.1073/pnas.1903297116 PubMed PMID: 31221747.