

An *in silico* approach for evaluating the antitumor and epigenetic modulating potential of phenolic compounds occurring in edible and medicinal mushrooms.

Aguirre, Rosa I.; Cutiño, Lisandra M.; Peña, Javier; Morris, Humberto J.; Beltrán, Yaixa; Llauradó, Gabriel; Reyes, Yoendris; Meneses, Marcos; Perraud-Gaime, Isabelle.

Resumen.

Introducción: Como parte de la investigación sobre el cáncer, la micoterapia es un recurso de agentes con propiedades inmunomoduladoras y antitumorales relativamente nuevo y prometedor. Los proyectos de investigación continua buscan dar a conocer los hongos como una nueva generación de “bioterapéuticos”. Además de los polisacáridos de alto peso molecular, se deben hacer esfuerzos para hallar nuevos medicamentos anticancerígenos que utilicen metabolitos secundarios de bajo peso molecular, por ejemplo, componentes fenólicos que puedan inhibir o desencadenar señales bioquímicas específicas que provocan cáncer.

Métodos: Se utilizó un enfoque *in silico* basado en la similitud estructural de mico-compuestos (fenólicos) de bajo peso molecular

con respecto a las sustancias antitumorales y las moléculas con efectos moduladores en eventos epigenéticos. Para selección de las moléculas del hongo con efectos regulatorios potenciales en el epigenoma (obtenidas en Web of Science, en agosto de 2015), se eligieron como objetivos las enzimas histona acetiltransferasas (HAT), las histonas deacetilasas (HDAC) y las metiltransferasas de ADN (DNMT). Se realizaron análisis de similitud con el software Saranea. Además, se determinó de la similitud química estructural entre los compuestos fenólicos del *Pleurotus ostreatus* (hongo ostra) y los compuestos de referencia antitumoral con el software Power MV 0.61. Los coeficientes de Tanimoto (CT) similares o mayores a 0.90 se consideraron significativos.

Resultados: Se identificaron siete componentes del hongo con alta similitud estructural para referenciar sustancias con actividad moduladora en eventos epigenéticos ($CT \geq 0.90$): 5 con potencial efecto en la acetilación/desacetilación de histonas y 3 que actúan en la enzima DNMT. Veinte compuestos antitumorales de referencia mostraron similitud estructural con los 3 fenoles encontrados en *P. ostreatus*, correspondiendo el mayor número con el ácido protocatéquico y los flavonoides miricetina y naringina. Según su similitud con los compuestos antitumorales, actuarían como agentes antimetabolitos, antimitóticos y/o alquilantes del ADN.

Conclusión: Parece factible aprovechar el conjunto natural de hongos metabolitos secundarios y predecir mediante enfoques *in silico* sus potenciales efectos moduladores en eventos epigenéticos

y actividad antitumoral, en especial los fenólicos presentes en *P. ostreatus*. Este es un avance interesante para el desarrollo de nutracéuticos/cosmecéuticos y medicamentos innovadores.

Abstract.

Introduction: As part of cancer research, mycotherapy is a relatively new and promissory source of agents with immunomodulating and antitumor properties. Ongoing research projects are aiming to provide mushrooms as a new generation of “biotherapeutics”. In addition to high-molecular weight polysaccharides, efforts should be made to find new anticancer drugs using low-molecular weight secondary metabolites, e.g. phenolic compounds that can inhibit or trigger specific biochemical signals leading to cancer.

Methods: An in silico approach based on the structural similarity of low-molecular weight myco-compounds (phenolics) with respect to antitumor substances and molecules with modulatory effects on epigenetic events was used. For the screening of mushroom molecules with potential regulatory effects on epigenome (obtained on Web of Science, August 2015), the enzymes histone acetyltransferase (HAT), histone deacetylase (HDAC) and DNA methyltransferase (DNMT) were chosen as targets. Similarity analysis were performed with the software Saranea. Moreover, the determination of the chemical structural similitude between phenolic compounds of *Pleurotus ostreatus* (oyster mushroom) and antitumor reference compounds was carried out with the software Power MV 0.61. Tanimoto’s coefficients (Tc) similar or higher to 0.90 were considered as significant.

Results: Seven mushroom compounds with high structural similarity to reference substances with modulatory activity on epigenetic events ($T_c \geq 0.90$) were identified: 5 with a potential effect on histone acetylation/deacetylation, and 3 acting on the enzyme DNMT. Twenty antitumor reference compounds showed structural similarity to 3 phenols occurring in *P. ostreatus*, corresponding the largest number to protocatechuic acid and the flavonoids myricetin and naringin. According to its similarity to the antitumor compounds, they would act as DNA antimetabolites, antimitotic, and/or alkylating agents.

Conclusion: It seems feasible to harness the natural pool of mushrooms secondary metabolites and to predict by in silico approaches their potential modulatory effects on epigenetic events and antitumor activity, in special phenolics occurring in *P. ostreatus*. This is an exciting advance for developing nutraceuticals/cosmeceuticals and innovative drugs.

Bibliografía

Aguirre, R., Cutiño, L., Peña, J., Morris, H., Beltrán, Y., Llauradó, G., Reyes, Y., Meneses, M., & Perraud, I. (2018). An in silico approach for evaluating the antitumor and epigenetic modulating potential of phenolic compounds occurring in edible and medicinal mushrooms. *International Journal of Phytocosmetics and Natural Ingredients*, 5(6). Disponible en [10.15171/ijpni.2018.06](https://doi.org/10.15171/ijpni.2018.06).