

CRIBADO *IN SILICO*: FÁRMACOS CONTRA CÁNCER

Luis Jesús Córdova Bahena¹, Juvencio Robles García², Marco Antonio García Revilla¹,
Minerva Martínez Alfaro², Miguel Ángel Vázquez Guevara¹.

¹Departamento de Química, Universidad de Guanajuato, Guanajuato, México.

²Departamento de Farmacia, Universidad de Guanajuato, Guanajuato, México.

e-mail: lj.cordovabahena@ugto.mx

Desde el punto de vista de la epigenética, las deacetilasas de histonas (HDAC) son uno de los blancos más atractivos en el tratamiento de diversos tipos de cáncer.¹ En este trabajo hemos desarrollado una metodología computacional de cribado² que permite discernir cuáles serán las moléculas con mayor probabilidad de actuar como inhibidores de HDAC. Esta metodología incluye la generación de modelos de farmacóforos a través de simulaciones de dinámica molecular y acoplamiento moleculares *in silico*. Los resultados computacionales demuestran que el sitio y modo de unión de las moléculas propuestas es similar al del fármaco líder (ver Figura 1) y que existe una mejor energía de interacción entre la molécula sintetizada seleccionada 6-(1,3-dioxo-4-fenil-6-(trifluorometil)-3,5-dihidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il-N-hidroxihexanamida (9c) y las isoformas de HDAC. Además, mostramos también los resultados de la evaluación biológica, donde 9c presenta una concentración inhibitoria al 50 % notoriamente menor que la del actual fármaco líder ácido hidroxámico suberoilánilida (SAHA).³

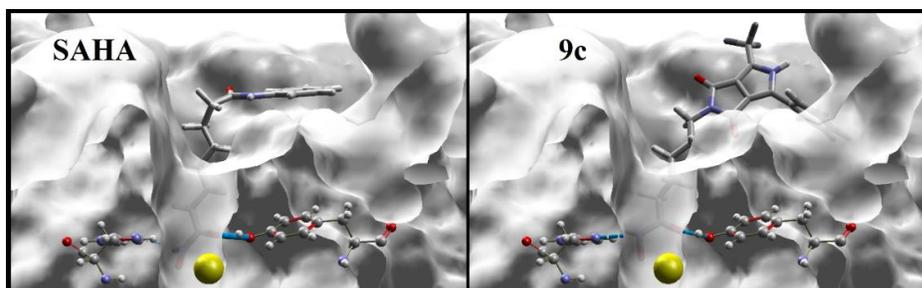


Figura 1. Sitio y modo de unión de SAHA (izquierda) y 9c (derecha) en HDAC8.

Referencias

1. Witt, O.; Deubzer, H. E.; Milde, T.; Oehme, I., HDAC family: What are the cancer relevant targets? *Cancer Lett.* **2009**, 277 (1), 8-21.
2. Kitchen, D. B.; Decornez, H.; Furr, J. R.; Bajorath, J., Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2004**, 3 (11), 935-949.
3. Mann, B. S.; Johnson, J. R.; Cohen, M. H.; Justice, R.; Pazdur, R., FDA approval summary: vorinostat for treatment of advanced primary cutaneous T-cell lymphoma. *Oncologist* **2007**, 12 (10), 1247-1252.