

Identificación de nuevos inhibidores de CDK8i como posibles agentes anticancerígenos

María Isabel Albarrán Santiño, Oliver Renner, Adriám Amezcua, Elena Gómez Casero, Antonio Cebriá, Borja Barrera, Jennifer García, Ana Isabel Hernández, Cristina Gómez de la Oliva, Virginia Rivero, Concepción Riesgo, Sonia Martínez, Joaquín Pastor, Carmen Blanco-Aparicio

Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, CNIO. Madrid.

mialbarran@cnio.es

II Congreso de Señalización Celular, SECUAH 2017.
14-16 de marzo, 2017. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares, Madrid. España.
Sesión 4, Antitumorales.

Resumen

CDK8 y su parólogo CDK19 son quinasas dependientes de ciclina y junto con CDK7 y CDK9 pertenecen al grupo de quinasas que fosforilan el dominio C- Terminal de la (CTD) ARN polimerasa II, regulando así la transcripción. Varios estudios han mostrado que una alta sobreexpresión y actividad de CDK8 podría producir una progresión maligna en cáncer colorrectal y cáncer gástrico donde siendo CDK8 un marcador de mal pronóstico. Recientemente, la amplificación génica de CDK8, CDK19, CCNC y MED13 en cáncer de mama se ha relacionado con una respuesta pobre a la terapia adyuvante. Estos resultados sugieren que los inhibidores de CDK8 pueden convertirse en una clase única de fármacos anticancerígenos que podrían aumentar la eficacia de las terapias antitumorales. Para la identificación de inhibidores de CDK8/CDK19 llevamos a cabo una campaña de screening de 2627 compuestos procedentes de dos librerías: ETP-CNIO y JHU. Se identificaron varios compuestos cabeza de serie con IC₅₀ del orden nanomolar pertenecientes a 3 series químicas diferentes. Más tarde, se realizó una fase de "Hit Generation," mediante diseño racional de fármacos generando nuevos inhibidores dentro de un espacio químico patentable. Una nueva serie química de inhibidores de CDK8/19 fue identificada con la que se inició una fase exploratoria "Hit to lead" mediante la introducción de diferentes modificaciones estructurales en el compuesto cabeza de serie, de esta forma hemos identificado 50 nuevos análogos con potencia en rango inferior a 10nM y alta selectividad frente a otras CDKs (CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7 y CDK9). Los compuestos mostraron actividad celular bloqueando la fosforilación STAT1 en un rango nanomolar bajo, correlacionado bien con los datos bioquímicos. Los compuestos fueron ensayados en un panel de líneas celulares tumorales, mostrando un perfil definido en términos de sensibilidad con GI₅₀s que van desde valores nanomolar a micromolar bajos. Estos inhibidores inducen la muerte celular en ensayos de dosis respuesta. La nueva serie química muestra un perfil "Drug-like" en términos de propiedades de solubilidad, permeabilidad, estabilidad microsomal, no presentando citotoxicidad hepática (CYP-450) ni sobre Herg.

Cita: Albarrán MI, Renner O, Amezcua A, Gómez E, Cebriá A, Barrera B, García J, Hernández AI, Gómez C, Rivero V, Riesgo C, Martínez S, Pastor J, Blanco-Aparicio C (2017) Identificación de nuevos inhibidores de CDK8i como posibles agentes anticancerígenos. Actas del II Congreso de Señalización Celular, SECUAH 2017. 14-16 de marzo, 2017. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares, Madrid. España. Sesión 4, Antitumorales. *Dianas* 6 (1): e2017030403. ISSN 1886-8746 (electronic) journal.dianas.e2017030403. URI <http://hdl.handle.net/10017/15181>

Copyright: ©2017 Albarrán MI, Renner O, Amezcua A, Gómez E, Cebriá A, Barrera B, García J, Hernández AI, Gómez C, Rivero V, Riesgo C, Martínez S, Pastor J, Blanco-Aparicio C.

Este es un artículo open-access distribuido bajo los términos de una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

