

Caracterización del comportamiento de unión cinética de inhibidores de CDK8/CDK19 optimizados con un buen perfil bioquímico, celular y ADME-T

María Isabel Albarrán, Elena Hernández-Encinas, Jennifer García, Adrián Amezcua, Ana Isabel Hernández, Cristina Gómez de la Oliva, Sonia Martínez, Joaquín Pastor, Carmen Blanco-Aparicio

CNIO

mialbarran@cni.es

III Congreso de Señalización Celular, SECUAH 2018.

20-22 de marzo, 2018. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares, Madrid. España.

Sesión

Resumen

CDK8 y su parólogo CDK19 son quinasas dependientes de ciclina y junto con CDK7 y CDK9 pertenece al grupo de quinasas de dominio C terminal (CTD) que fosforilan el CTD de ARN polimerasa II, regulando así la transcripción. Varios estudios mostraron que una alta sobreexpresión y actividad de CDK8 podría producir una progresión maligna en cáncer colorrectal y cáncer gástrico donde CDK8 es 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 anticancerosos que podrían aumentar la eficacia de las terapias antitumorales. Para la identificación de inhibidores de CDK8/CDK19 llevamos a cabo una campaña de screening seguida de una fase de "Hit generation," mediante diseño racional de fármacos, generando una nueva serie química de inhibidores de CDK8 / 19. Después de llevar a cabo las diferentes etapas del desarrollo de fármacos hemos seleccionado una serie de compuestos con buen perfil bioquímico, celular y de ADMET para caracterizar su comportamiento de unión cinética y determinar las constantes cinéticas de Kon/Koff y el tiempo de residencia. La integración de estos parámetros en los procesos de priorización de moléculas avanzadas, aporta una dimensión adicional más relacionada con la dinámica de interacción enzima inhibidor y los cambios dependientes del tiempo, aportando información al perfil de los compuestos seleccionados más allá que la determinación de los parámetros clásicos (IC50, Kd).

Cita: María Isabel Albarrán, Elena Hernández-Encinas, Jennifer García, Adrián Amezcua, Ana Isabel Hernández, Cristina Gómez de la Oliva, Sonia Martínez, Joaquín Pastor, Carmen Blanco-Aparicio (2018) Caracterización del comportamiento de unión cinética de inhibidores de CDK8/CDK19 optimizados con un buen perfil bioquímico, celular y ADME-T. Actas del III Congreso de Señalización Celular, SECUAH 2018. 20-22 de marzo, 2018. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares, Madrid. España. Dianas 7 (1): e201803b42. ISSN 1886-8746 journal.dianas.e201803b42. URI <http://hdl.handle.net/10017/15181>

Copyright: © 2018 María Isabel Albarrán et al. 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/>