

XXXII Congreso Argentino de Química Buenos Aires, 12 al 15 de marzo de 2019



Expositor: Dr. Agustín Yaneff. Investigador Asistente CONICET, Laboratorio de Farmacología y Oncología Molecular. Jefe TP en la Cátedra de Física, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA. Instituto de Investigaciones Farmacológicas ININFA (UBA-CONICET).
agustinyanef@hotmail.com

Tema: Diseño racional de inhibidores del transporte de AMPc por MRP4 para el desarrollo de fármaco en el tratamiento de PDAC.

Autores: Ramiro Héctor Cerviño¹, Natalia Gómez¹, Ana Sahores¹, Carina Shayo², Carlos Davio¹ and Agustín Yaneff¹, ¹Laboratorio de Farmacología y Oncología Molecular, ININFA, FFyB, UBA. ²Laboratorio de Farmacología y Patología Molecular, IByME-CONICET.

En los últimos años, diversos transportadores de tipo ABC (*ATP binding cassette*) de la familia MRP (*Multidrug-Resistance Protein o ABCC*) fueron sugeridos como blancos farmacológicos para el tratamiento de distintos tipos de cáncer, debido a por su mayor expresión en células tumorales, su capacidad para generar resistencia a fármacos quimioterápicos y su capacidad para transportar sustratos endógenos que podrían estar involucrados en el desarrollo y/o malignidad tumorales. Debido a que estos transportadores tienen la capacidad de reconocer y transportar múltiples sustratos, y dada la complejidad estructural de su bolsillo de unión a los mismos, el diseño de agentes farmacológicos específicos con la capacidad de modificar selectivamente la afinidad por ciertos sustratos representa un desafío en la química medicinal actual. Recientemente, nuestro laboratorio válido el transporte de AMPc mediado por MRP4, mediante un abordaje interdisciplinario, como un blanco terapéutico para el tratamiento de PDAC. En tal sentido, tanto su expresión como funcionalidad se asocia a progresión tumoral y metástasis. Con el objetivo de identificar el sitio de unión de AMPc en dicho transportador, realizamos un estudio comparativo entre los integrantes de la familia MRP/ABCC y MRP4 teniendo en cuenta la información disponible con respecto a: la especificidad por sustratos endógenos y exógenos, secuencia aminoacídica, modelos moleculares por homología y ensayos de mutagénesis y funcionalidad. En base a este análisis, construimos modelos moleculares de MRP4 por homología en sus dos conformaciones límite (*outward* e *inward*) e identificamos dos potenciales sitios de unión a AMPc, presentes en ambas conformaciones del transportador. A su vez, teniendo en cuenta la información disponible a cerca del efecto inhibitorio de distintos fármacos y moléculas sobre MRPPs, construimos sets de datos de actividad biológica clasificados según el sustrato y transportador sobre el que actúan, estructura química y blanco terapéutico descripto. Dichos datos serán utilizados en el desarrollo de modelos de relación estructura-actividad para la identificación de determinantes estructurales de los inhibidores respecto del sustrato involucrado. Sin embargo, dado que el set de datos de inhibidores del transporte de AMPc es escaso, desarrollamos en paralelo una técnica de cribado masivo para la identificación de posibles inhibidores de este transporte basada en la utilización de un biosensor intracelular de AMPc. Utilizando esta técnica, caracterizamos los inhibidores de MRP4 en cuanto a su capacidad de inhibir el transporte de AMPc.

Tanto la identificación de los sitios de unión de AMPc, cómo la caracterización de inhibidores en cuanto a su capacidad de inhibir el transporte de este sustrato, nos servirán como base para el desarrollo ulterior de inhibidores específicos del transporte de cAMP mediado por MRP4 potencialmente aplicables en el tratamiento de PDAC.