

## Resumen (versión ampliada)

Cáncer es el nombre que recibe un conjunto de enfermedades que se caracterizan un crecimiento celular descontrolado. Las células cancerosas son capaces de ignorar las señales que normalmente indican a las células que dejen de dividirse o bien, que inicien el proceso de muerte celular programada, también llamado apoptosis.

Diversos estudios han confirmado que el desarrollo de cáncer se favorece a través de una serie de alteraciones genéticas [1], [2], estas alteraciones pueden ocurrir debido a factores ambientales o bien, como consecuencia de errores internos en la replicación y reparación de daños al ADN. Durante el último par de décadas, la comunidad científica se ha interesado en fármacos anticancerígenos cuyos blancos biológicos estén relacionados con estas alteraciones genéticas. Las Desacetilasas de histonas, HDAC, son una familia de proteínas responsables de la remoción del grupo acetilo en los tallos de las histonas, controlando con ello el proceso de exhibición/compactación de ADN que es responsable de la traducción genética. La sobreexpresión de estas proteínas está asociada con la represión de ciertos genes necesarios para la eliminación de células cancerosas así como de otra serie de procesos esenciales para los mecanismos de reparación de ADN [3], por lo que se vuelve esencial inhibir su actividad como parte del tratamiento contra cáncer.

Las HDAC se han vuelto blancos muy atractivos para el tratamiento de diversos tipos de cáncer [4]. Tanto la industria farmacéutica como múltiples y variados grupos de investigación de distintos campos y universidades así como centros de investigación han hecho un gran esfuerzo para encontrar inhibidores potentes de HDAC [5].

En aras de racionalizar el diseño de inhibidores de HDAC, y en función de los avances en software y hardware así como las estructuras tridimensionales disponibles de una gran variedad de biomoléculas en las bases de datos actuales, proponemos en este proyecto un modelo de farmacóforo basado en el receptor. La definición de la IUPAC de un farmacóforo es «un conjunto de rasgos estéricos y electrónicos que es necesario para asegurar las óptimas interacciones supramoleculares con un blanco biológico específico y para bloquear su respuesta biológica».

Además de la construcción del modelo, llevaremos a cabo los acoplamientos moleculares *in silico* de las moléculas que cumplan con las características sugeridas por el modelo, de una serie de propuestas hechas por el grupo de síntesis orgánica con la finalidad de seleccionar aquellas que sean candidatos para su posterior evaluación biológica.

La idea es muy directa: comenzar por encontrar las características del sitio activo de HDAC mediante una combinación de metodologías computacionales que permitan discernir de entre una serie de moléculas, cuáles de estas tendrán una mayor probabilidad de actuar como inhibidores de HDAC y eventualmente diseñar una molécula con potencial para inhibir la actividad de HDAC.

[1] Balmain A., Barrett J., Moses H. and Renan M. (1993) "How Many Mutations Are Required for Tumorigenesis? Implications From Human Cancer Data", *Mol. Carcinog.*, 7, (3), 139–146.

[2] Vogelstein B. and Kinzler K. (2004) "Cancer genes and the pathways they control", *Nat. Med.* 10, (8), 789–799.

[3] Yang X. and Seto E. (2007) "HATs and HDACs: from structure, function and regulation to novel strategies for therapy and prevention" *Oncogene*. 26, 5310–5318.

[4] Wagner J., Hackanson B., Lübbert M. and Jung M. "Histone deacetylase (HDAC) inhibitors in recent clinical trials for cancer therapy" *Clin. Epigenetics*, 1, 117–136.

[5] Choi S., Weerasinghe S., Pflum M. (2011) "The structural requirements of histone deacetylase inhibitors: Suberoylanilide hydroxamic acid analogs modified at the C3 position display isoform selectivity" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 21, 6139–6142.