

Modelado *in silico* híbrido para la búsqueda de nuevos inhibidores de PDEs de tripanosomátidos

Alberca L, Llanos M, Alice J, Caram F, Rodriguez S, Bellera C, Gavernet L, Alonso G, Talevi, A.

En tripanosomátidos, la vía de señalización del AMP cíclico (AMPC) interviene en procesos relevantes como la diferenciación, proliferación y regulación osmótica. Las fosfodiesterasas de nucleótidos cíclicos (PDEs), son enzimas fundamentales en la regulación de dicha vía y se presentan como blancos moleculares interesantes para la búsqueda de nuevos fármacos ya que son esenciales para los parásitos, presentan diferencias con las PDEs humanas y son altamente drogables.

Nuestro objetivo es la identificación de nuevos inhibidores de las PDEs de *T. cruzi* y *T. brucei* mediante una combinación de métodos *in silico* que incluye análisis de drogabilidad, métodos basados en el ligando y métodos basados en la estructura.

Se compiló inicialmente una base de datos de 280 compuestos evaluados *in vitro* sobre la PDEb1 de *T. brucei* (TbPDEb1) cuyos monómeros son estructuralmente similares a los de las PDEs de *T. cruzi*. Dicho set de datos se utilizó para generar 1000 modelos lineales capaces de identificar inhibidores de la TbPDEb1. Los mejores modelos fueron combinados para obtener meta-clasificadores con mayor capacidad predictiva y validados mediante cribado virtual (CV) retrospectivo calculando diversos parámetros de enriquecimiento. El mejor meta-clasificador obtuvo un área bajo la curva ROC de 0.99 en su validación.

Utilizando todas las estructuras experimentales disponibles de TbPDEs (38), se realizaron experimentos de re-docking y cross-docking para identificar los mejores modelos de docking en términos de predicción de pose. Luego, mediante el set de datos previamente compilado se evaluó la capacidad predictiva de los modelos en términos de “scoring”, y su potencial aplicación al CV.

De acuerdo con los resultados obtenidos en las instancias de validación, ambas aproximaciones serán aplicadas de manera conjunta en la búsqueda asistida por computadora de nuevos inhibidores de las PDEs de tripanosomátidos. Los candidatos seleccionados serán evaluados *in vitro* frente a las PDEs.