



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA.**



**FACULTAD DE MEDICINA.**

**LICENCIATURA EN BIOMEDICINA.**

**INSTITUTO DE FISIOLÓGÍA.**

**LABORATORIO DE NEUROMODULACIÓN.**

**LABORATORIO DE ELUCIDACIÓN Y SÍNTESIS EN  
QUÍMICA ORGÁNICA.**

**“Reposicionamiento *in silico* de fármacos:  
inhibición selectiva y dual de CYP17A1 y  
CYP21A2 para enfermedades relacionadas  
con andrógenos”**

Tesis que para obtener el grado de

**Licenciado en Biomedicina.**

Presenta

**Ricardo Alonso Galeana Ascencio.**

Director de Tesis

**Dr. Jorge Luis Valente Flores Hernández.**

Codirector de Tesis

**Dr. Alan Carrasco Carballo.**

Puebla de Zaragoza, Puebla, octubre 2023.

A mis padres, Gregorio y Noriko Estela, mis abuelos Efraín y María Rosaura, mis hermanos Roberto Angel, Raúl Antonio, América Osiris, Odalys Alondra, Samantha Nicole, y a mi familia que han sido mi constante fuente de motivación y apoyo en la búsqueda de mis sueños.

---

## AGRADECIMIENTOS

---

A mi madre, Noriko Estela, quien ha sido mi faro y mi fuente de inspiración, mi musa y mi estrella de rock.

A mi padre, Gregorio, cuyo apoyo inquebrantable ha sido fundamental para alcanzar mis sueños y metas.

A mis abuelos, Efraín y María Rosaura, quienes siempre me han motivado a seguir adelante y me han enseñado que podemos superar cualquier adversidad.

A mis hermanos, Roberto Angel, Raúl Antonio, América Osiris, Odalys Alondra y Samantha Nicole, quienes han sido mi constante fuente de inspiración, apoyo y amor.

A mi familia en su conjunto, por el apoyo incondicional que siempre he recibido.

A mis amigos, Tapia, Brisa, Luis, Roberto, Dayana, Gabriela, Joanna, Rubén, Andrés y Guiee, por los momentos compartidos y las risas que han hecho este viaje inolvidable.

A mis compañeros de laboratorio, cuya compañía y colaboración hicieron mi estancia en el laboratorio mucho más llevadera.

Y al Dr. Alan Carrasco, por su amistad y su dirección en este proyecto, así como por compartir su conocimiento que ha contribuido significativamente a mi crecimiento.

## ÍNDICE

|   |    |
|---|----|
| 1. RESUMEN.....   | 2  |
| 2. ANTECEDENTES.....  | 3  |
| 2.1 Antecedentes generales. ....                                | 3  |
| 2.2 Antecedentes específicos.....                               | 5  |
| 2.2.1 Síntesis de hormonas esteroideas. ....                    | 5  |
| 2.2.2 Enfermedades relacionadas con andrógenos. ....            | 8  |
| 2.2.3 Enfermedades autoinmunes.....                             | 8  |
| 2.2.4 Cáncer hormonodependiente.....                            | 9  |
| 2.2.5 Docking molecular. ....                                   | 12 |
| 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....                              | 13 |
| 4. OBJETIVOS .....  | 14 |
| 4.1 Objetivo general .....                                      | 14 |
| 4.2 Objetivos específicos.....                                  | 14 |
| 5. METODOLOGÍA .....  | 15 |
| 5.1 Hardware y Software.....                                    | 15 |
| 5.2 Diagrama general de trabajo. ....                           | 15 |
| 5.3 Técnicas y procedimientos.....                              | 16 |
| 5.3.1 Preparación de los sustratos y fármacos inhibidores. .... | 16 |
| 5.3.2 Preparación de las proteínas .....                        | 16 |
| 5.3.3 Acoplamiento molecular .....                              | 16 |
| 5.3.4 Análisis ADMET.....                                       | 16 |
| 6. RESULTADOS.....  | 17 |
| 6.1 Inhibidores selectivos de CYP17A1. ....                     | 19 |
| 6.2 Inhibidores selectivos de CYP21A2 .....                     | 22 |
| 6.3 Inhibidores duales CYP17A1 y CYP21A2. ....                  | 29 |
| 7. Discusión.....   | 37 |
| 7.1 Inhibidores selectivos de CYP17A1. ....                     | 38 |
| 7.2 Inhibidores selectivos de CYP21A2. ....                     | 39 |
| 7.3 Inhibidores duales: CYP17A1 y CYP21A2.....                  | 41 |
| 8. CONCLUSIÓN.....  | 44 |
| 9. BIBLIOGRAFÍA.....  | 45 |

---

## 1. RESUMEN.

---

Muchas enfermedades están relacionadas con las hormonas sexuales esteroideas, destacando el cáncer de próstata y testicular; el uso de fármacos que inhiben las enzimas responsables de su biosíntesis es el mejor tratamiento. Sin embargo, los fármacos selectivos son escasos y la investigación *de novo* requiere mucho tiempo y recursos, por lo que una nueva alternativa es el reposicionamiento de fármacos apoyado en estudios bioinformáticos para encontrar nuevas opciones de tratamiento dirigido.

La base de datos Drugbank permitió analizar el modelado molecular de CYP17A1 y CYP21A2 e incluir estudios ADMET. A partir de los datos toxicológicos de CYP21A2, analizados mediante QikProp. Se detectaron 2 inhibidores teóricos selectivos para CYP17A1, 520 para CYP21A2 y 43 inhibidores duales.

Analizando las propiedades ADMET, selectividad para el sitio catalítico e interacciones particulares, esos inhibidores potenciales se redujeron a 2 inhibidores para CYP17A1 (Vildagliptina y Fenoldopam), 2 para CYP21A2 (OPC-14523 y Clotiazepam) y 6 con actividad dual (Aminoantraceno, Trestolona, Boldenona, Drostanolona, Examestano y Estanolona), concluyendo que para los inhibidores selectivos del CYP17A1 se necesita una molécula anfipática mientras que para el CYP21A2 son importantes las características lipofílicas y para los inhibidores duales se requiere un núcleo esteroide-mimético, dando lugar a posibles tratamientos para enfermedades relacionadas con andrógenos.

## 2. ANTECEDENTES.

### 2.1 Antecedentes generales.

Los cambios en la demografía poblacional se deben a un proceso conocido como transición poblacional. La demografía poblacional ha presentado grandes cambios a nivel mundial durante los últimos años, esto debido a situaciones como el aumento en la esperanza de vida o la disminución en la tasa de natalidad, por lo que la población mayor a 65 años se encuentra en aumento mientras se presenta un decremento en la población infantil, siendo la tendencia esperada durante los próximos 30 años (figura 1) (1). Al esperarse este aumento poblacional en la demografía correspondiente a las personas mayores a 65 años, es necesario enfocarse en la investigación de las principales enfermedades que atañen a este sector poblacional.

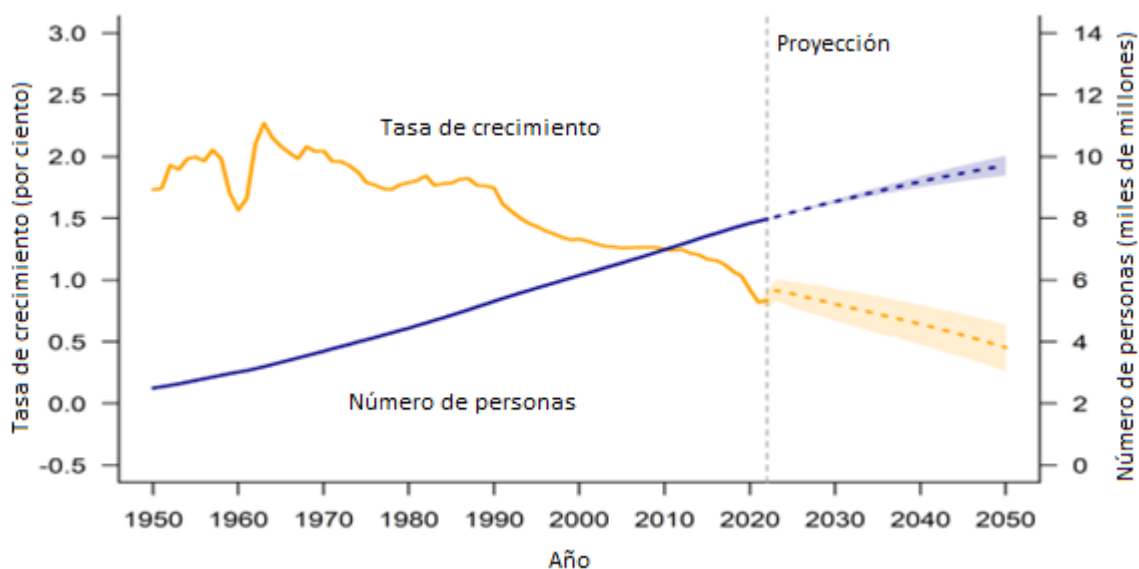


Figura 1. Gráfica del tamaño poblacional mundial y tasa de crecimiento anual 1950- 2050 (1)

Existe una gran variedad de enfermedades que atañen a dicho sector, sin embargo, las principales patologías asociadas son enfermedades cardiovasculares, cáncer, enfermedades pulmonares crónicas, enfermedades musculoesqueléticas, trastornos mentales y enfermedades del sistema nervioso (figura 2) (2).

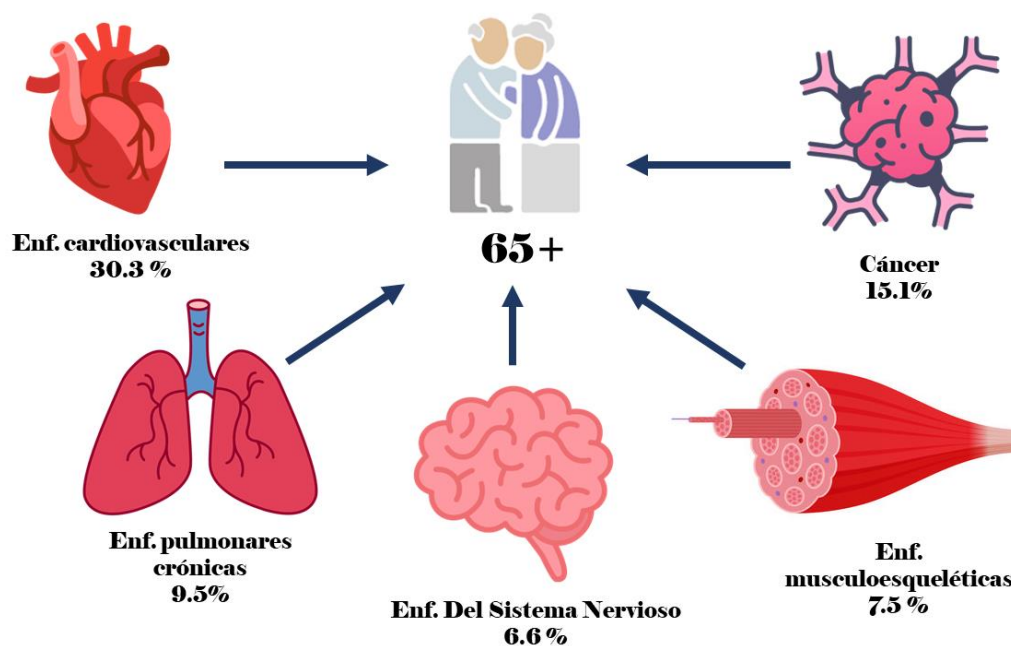


Figura 2. Patologías asociadas al grupo poblacional de 65 años y más (2).

Se ha reportado la participación de hormonas esteroideas favoreciendo el desarrollo de algunas de estas patologías. Algunos ejemplos de estas enfermedades androgénicas son diversos tipos de cáncer conocidos como cáncer hormono-dependientes.

De todos los nuevos casos de cáncer reportados a nivel nacional durante el año 2020 casi la mitad de estos se encuentran divididos solamente entre 5 tipos de cáncer, siendo el cáncer de mama y el cáncer de próstata los que presentan el mayor porcentaje de incidencia con un 15.1% y un 13.7% respectivamente, seguidos del cáncer colorrectal, cáncer de tiroides y el cáncer cervicouterino (figura 3) (3).



*Figura 3. Gráfica de la incidencia de cáncer en México para el año 2020, en ambos sexos y todas las edades (Gráfica tomada y modificada de ((3))).*

Durante los últimos años, en México se ha presentado un aumento tanto en la incidencia de nuevos casos de cáncer, así como en la mortalidad de la enfermedad, lo que la ha llevado a posicionarse como una de las principales causas de muerte a nivel nacional (4), por lo que representa un grave problema a la salud pública al ser una de las principales patologías asociadas a la población mayor de 65 años. Por lo que es de suma importancia la realización de nuevas investigaciones biomédicas enfocadas en la búsqueda de nuevos tratamientos contra dicha enfermedad.

## 2.2 Antecedentes específicos.

### 2.2.1 Síntesis de hormonas esteroideas.

Las hormonas esteroideas son un grupo de hormonas derivadas del colesterol (figura 4) y que se producen principalmente en la corteza suprarrenal, testículos, ovarios, tejido adiposo, mama, endometrio, piel, riñones y durante el embarazo en la placenta.

El inicio de la síntesis se lleva a cabo en el interior de las mitocondrias donde ocurre una apertura en las cadenas laterales del colesterol dando con esto lugar a la síntesis de pregnenolona (5).

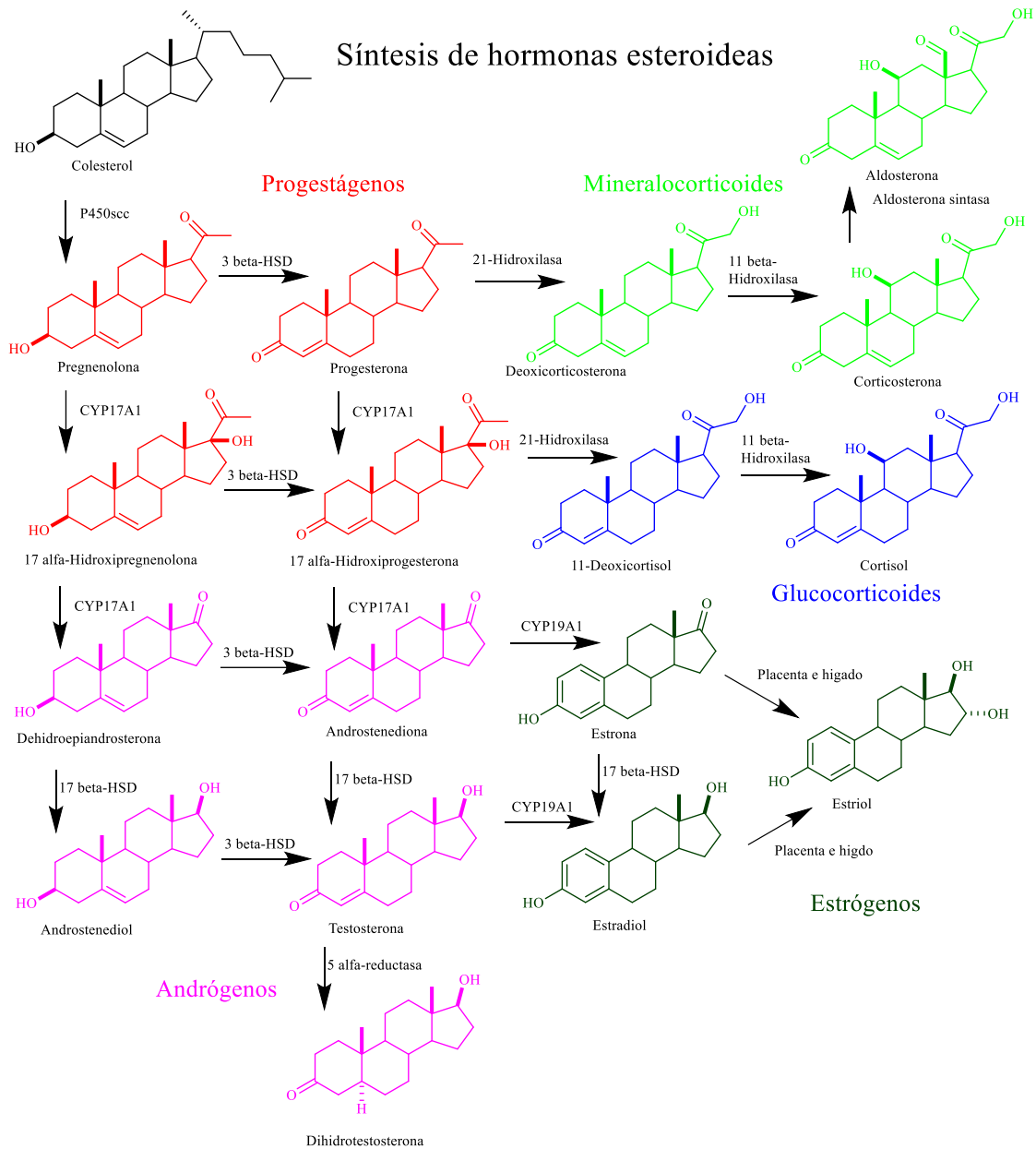


Figura 4. Síntesis de hormonas esteroideas.

A partir de este proceso se obtienen 5 tipos de hormonas: progestágenos, andrógenos, estrógenos, glucocorticoides y mineralocorticoides, siendo de suma importancia la participación de diversas enzimas para poder llevarse a cabo este proceso.

Estas enzimas forman parte de la superfamilia de los citocromos P450, los cuales realizan diversas transformaciones químicas, pero en el caso específico del ser humano, 6 de estas proteínas se relacionan a la síntesis de hormonas esteroideas: CYP11A1, CYP11B1, CYP11B2, CYP17A1, CYP19A1 y CYP21A2 (6,7).

El gen *CYP17A1* humano se encuentra localizado en el cromosoma 10q24.3 y tanto el gen como la proteína se expresan en las glándulas suprarrenales y las gónadas, aunque también se expresan, pero en menor medida en cerebro, placenta y corazón (6,8).

Con una doble actividad, esta enzima cataliza reacciones secuenciales de 17  $\alpha$ -hidroxilación y 17,20-liasa, permitiéndole ser la única enzima humana que cuenta con la capacidad de convertir progestágenos en andrógenos (8,9).

Con respecto a CYP21A2, el ser humano cuenta con dos genes ubicados en el cromosoma 6p21.3; un pseudo gen, *CYP21A1* y el gen funcional *CYP21A2*. Siendo expresados en la corteza suprarrenal lo que le permite jugar un papel importante en la biosíntesis de aldosterona y cortisol. Con la hidroxilación en C21 de los progestágenos a partir de la enzima CYP21A2, se obtienen mineralocorticoides, así como a su vez glucocorticoides. (7).

Ambas enzimas presentan una similitud del 64%, por lo que pueden unirse a algunos de los mismos sustratos, además de ambas contar con un grupo hemo en el cual pueden unirse diversos fármacos. Gracias a esta similitud muchos fármacos dirigidos a la inhibición de CYP17A1 realizan una inhibición cruzada hacia CYP21A2. La inhibición de esta enzima puede llevar a graves efectos secundarios como lo pueden ser la hiperplasia congénita (CAH), afectaciones en el control de la presión arterial y en la respuesta inmune, por lo que en ciertos casos se recurre durante la práctica clínica a la administración concomitante de fármacos

como Dexametasona o Prednisona. Siendo esta la razón por la cual es importante la búsqueda de alternativas terapéuticas capaces de inhibir a la enzima CYP17A1 pero que no sean capaces de comprometer la eficacia de CYP21A2 (7,8).

### 2.2.2 Enfermedades relacionadas con andrógenos.

Los andrógenos son hormonas sexuales, las cuales presentan efectos “masculinizantes” en el desarrollo del sistema reproductivo masculino, así como en las características sexuales secundarias, como el comportamiento psicosexual, y las características físicas y emocionales. Dentro de esta categoría se encuentra la testosterona, la dihidrotestosterona (DHT), la androstenediona, la dehidroepiandrosterona (DHEA), y que normalmente son mediadas por el receptor de andrógenos (AR).

Sin embargo, se ha reportado que los andrógenos se relacionan con diversas patologías, por ejemplo, se sabe que los andrógenos participan en la inmunomodulación, que afecta a la inmunidad innata y adaptativa lo que puede desencadenar en diferentes efectos inmunosupresores. Otro ejemplo sería la relación que se presenta entre las hormonas sexuales androgénicas y algunos tipos de cáncer.

### 2.2.3 Enfermedades autoinmunes.

Las enfermedades autoinmunes, son patologías relacionadas al sistema inmune, donde hormonas sexuales juegan un papel importante en la modulación del sistema inmune, haciendo que sea atacado y destruidos los propios órganos y tejidos corporales sanos.

Existen más de 80 tipos de enfermedades autoinmunes, de las cuales en una gran mayoría se inducen efectos inmunosupresores en diferentes tipos de células inmunitarias, como lo es la disminución de los niveles de producción de anticuerpos o la disminución del número de células T.

Los macrófagos, son células especializadas involucradas en la detección, fagocitosis y destrucción de bacterias y microorganismos extraños y dañinos, además de ser presentadoras de antígenos. Se ha reportado que hormonas sexuales masculinas presentan efecto inmunosupresor sobre los macrófagos, por ejemplo, se ha asociado en el sexo masculino a estas hormonas con una respuesta inmune mediada por células disminuida, donde la liberación de citoquinas de macrófagos peritoneales, así como esplénicos se encuentra deprimida.

Las células dendríticas son células presentadoras de antígenos, capaces de iniciar respuestas inmunitarias. Sin embargo, se ha reportado que, por ejemplo, la testosterona induce efecto inhibitorio sobre la actividad de estas células.

#### 2.2.4 Cáncer hormonodependiente.

Los tipos de cáncer hormonodependientes se caracterizan por la presencia de tumores que dependen de las hormonas para poder crecer debido a que en la superficie celular se encuentran receptores hormonales, estos pueden afectar a ambos sexos (6,7).

Entre los cánceres dependientes de hormonas se encuentra el cáncer de mama, próstata, ovario, testículo y de endometrio. Mientras que en otros tipos de cáncer pueden considerarse como iniciadores o promotores tumorales a algunos virus o agentes químicos, en el caso de los cánceres dependientes de hormonas, las hormonas sexuales endógenas y exógenas son quienes mantienen la proliferación celular, lo que lleva a un aumento en la probabilidad de alteraciones y errores genéticos aleatorios lo que puede ocasionar división celular anormal de fenotipos malignos (7).

El cáncer puede ser tratado a través de distintos enfoques, por ejemplo, cirugía, radioterapia o quimioterapia, sin embargo, estos métodos desarrollan efectos secundarios

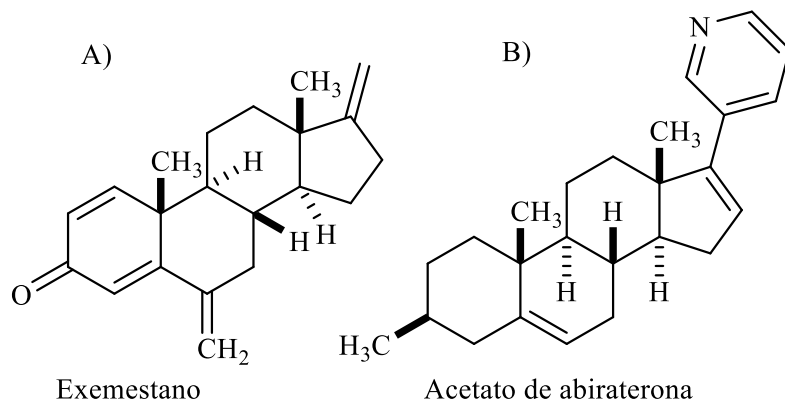
graves e incluso pueden inducir resistencia tumoral (7). Por lo que se han desarrollado terapias hormonales contra estos tipos de cáncer.

En el caso de cáncer dependiente de hormonas estrogénicas como lo pueden ser el cáncer de mama u ovárico, la etiología depende en gran medida de los estrógenos ya sean endógenos o exógenos, ya que la exposición a estas hormonas se relaciona con un mayor riesgo; en este caso la hormonoterapia es el tratamiento principal (7).

En aproximadamente del 60 al 70% de los tumores mamarios presentan receptores de estrógenos (ER) y/o de progesterona (PR) en la superficie celular lo que permite la eficacia del tratamiento (6). Para su tratamiento existen dos clases de fármacos disponibles, la primera clase se trata de compuestos dirigidos a ER, los cuales actúan como moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERM) o bien degradando de forma selectiva al receptor de estrógenos (SERD), mientras que la segunda clase están enfocados a la inhibición de la aromatasasa (8).

Los inhibidores de la aromatasasa son el tratamiento hormonal de primera línea en pacientes postmenopáusicas, debido a que no pueden bloquear la producción de estrógenos a nivel ovárico, mientras que a nivel suprarrenal y en tejido adiposo logran hacerlo. Actualmente existen tres fármacos de este tipo, Anastrozol, Letrozol que son inhibidores no esteroideos reversibles y Exemestano inhibidor esteroideo irreversible. (ver Figura 5) (10,11).

Sin embargo, se han reportado numerosos efectos adversos con este tratamiento como insomnio, sofocos, artralgias, rigidez muscular o articular, depresión, deterioro cognitivo, reducción en la actividad del hipocampo y en la memoria de trabajo espacial (11,12).



*Figura 5. A) Estructura del antiestrogénico esterooidal Exemestano. B) Estructura del antiandrogénico esterooidal Acetato de abiraterona.*

En el caso de cáncer dependiente de hormonas androgénicas también se administra una terapia hormonal a partir de anti androgénicos, con la cual ocurre una privación de andrógenos (ADT) como lo es el Acetato de abiraterona (AA) (ver figura 5), el cual es un inhibidor de CYP17A1. El AA es un profármaco cuyo principio activo (abiraterona) impide la síntesis de andrógenos en los tejidos periféricos y suprarrenales. Esta terapia de privación de andrógenos tiene la desventaja de que, si bien en un inicio puede funcionar, este cáncer puede desarrollar resistencia, y se transformara en cáncer de próstata resistente a la castración (CRCP) (8,10).

Se han reportado efectos adversos relacionados con el AA como lo son hipertensión, hipopotasemia y edema, siendo de particular preocupación debido a que muchos de los pacientes que padecen cáncer de próstata son hombres mayores para quienes la hipertensión con frecuencia es una patología preexistente. Además, se ha observado que inhibe al citocromo P450 21A2 (CYP21A2) con lo cual se afecta el control de la presión arterial, se potencia el estrés y afecta las respuestas inmunes, por lo que el AA tiene que coadministrarse con Prednisona para poder reducir estos efectos secundarios (8,10).

### 2.2.5 Docking molecular.

Actualmente contamos con la ayuda de herramientas bioinformáticas, como el docking molecular o acoplamiento molecular (figura 6) la cual nos permite realizar estudios computacionales de fuerzas físicas, para poder observar como un fármaco interactúa en un sitio de unión a proteínas, al considerar las conformaciones, orientaciones, y la energía de las interacciones en el complejo proteína-ligando, lo que permite estimar la afinidad de unión ( $\Delta G$ ) de una forma computacional y así predecir la probabilidad de eficacia antes de realizar algún estudio *in vitro* o *in vivo*. Permitiendo escoger los compuestos con mayor probabilidad de éxito, logrando con esto una reducción en material químico, en el tiempo de investigación, además del número de modelos animales que tendrían que haberse sacrificado si no se implementara esta técnica (13).

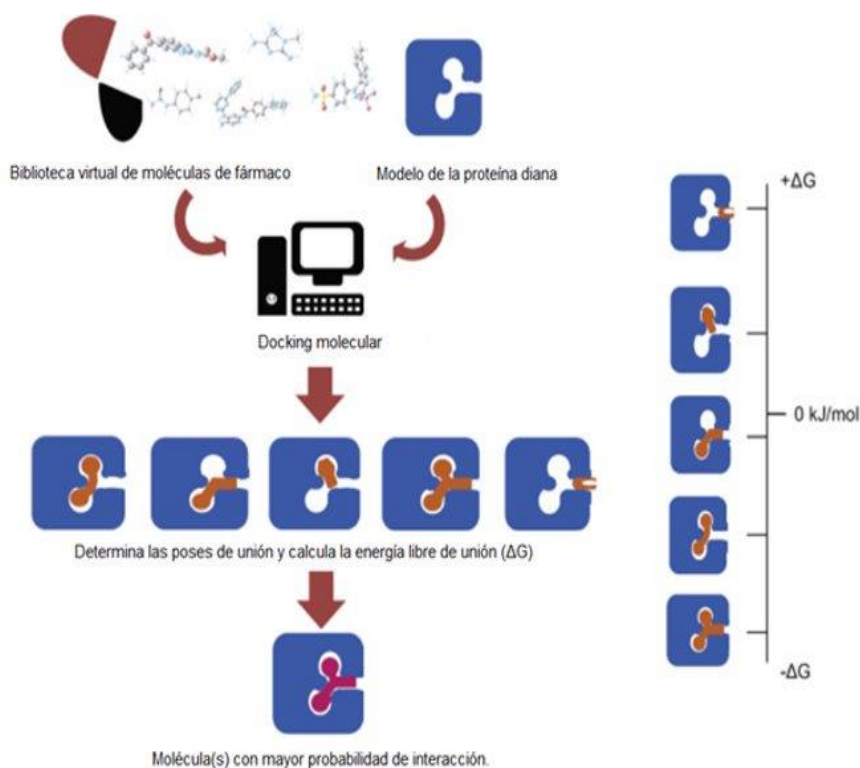


Figura 6. Esquema del proceso de acoplamiento molecular (Imagen tomada y modificada de (13)).

---

### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

---

Por desgracia muchos tratamientos utilizados en enfermedades relacionadas con andrógenos realizan una inhibición no selectiva hacia CYP21A2 lo que puede llegar a ocasionar afectaciones en el control de la presión arterial, se potencia el estrés y afecta las respuestas inmunes. Por lo que se requiere de la búsqueda de nuevas alternativas las cuales cuenten con la capacidad de poder inhibir a la enzima CYP17A1, pero que a su vez la actividad de la enzima CYP21A2 no se encuentre comprometida.

Debido a los graves efectos secundarios producidos por estos tratamientos se requiere la búsqueda de nuevas alternativas que permitan la eficacia de la actividad anticancerígena, pero sin tener que afectar la calidad de vida de la persona a causa de efectos adversos.

---

## 4. OBJETIVOS

---

### 4.1 Objetivo general

Reposicionar *in silico* fármacos con actividad inhibitoria para CYP17A1 y/o CYP21A2.

### 4.2 Objetivos específicos

- Obtener estructuras de fármacos y de las enzimas a evaluar.
- Realizar estudios de acoplamiento molecular con las enzimas CYP17A1 Y CYP21A2.
- Analizar los datos obtenidos de los estudios de acoplamiento molecular.
- Proponer candidatos a inhibidores específicos y duales.

## 5. METODOLOGÍA

### 5.1 Hardware y Software.

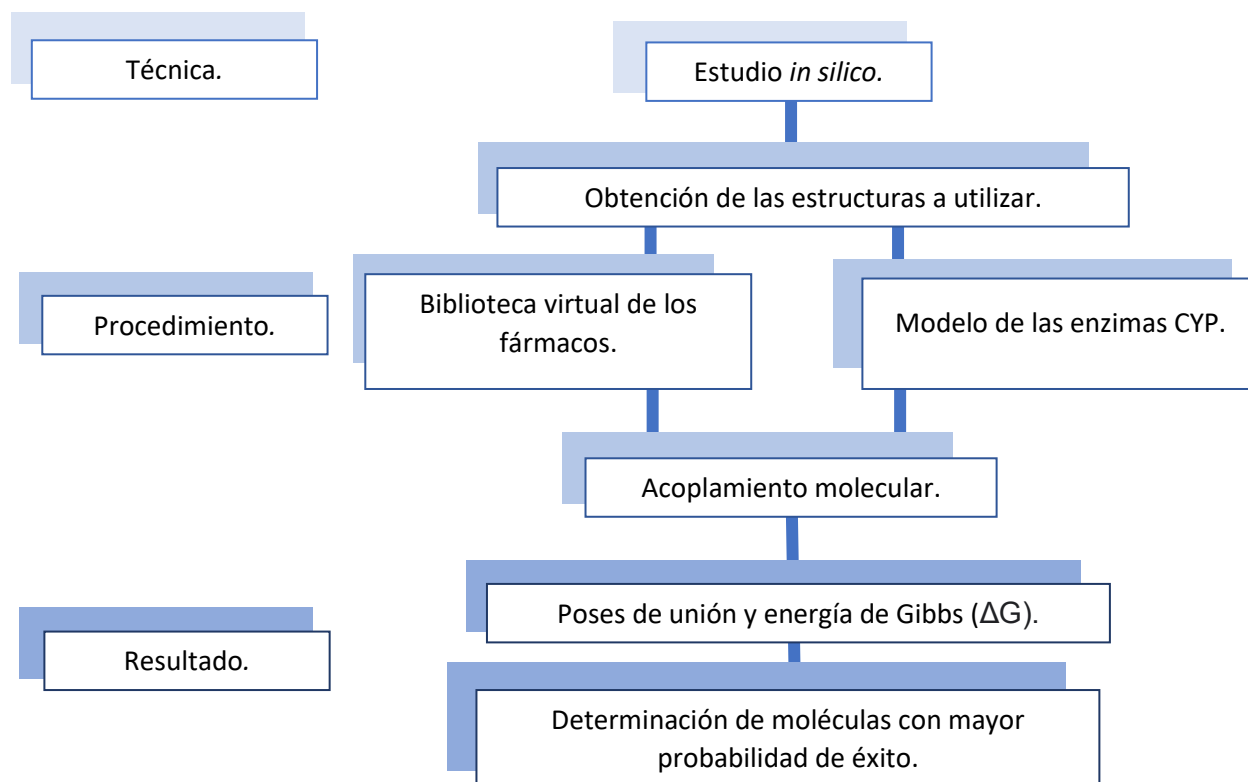
El desarrollo experimental se llevó a cabo en una PC con Intel®Core™ i9-10900, RAM 64.00 GB, 2,80 GHz, sistema operativo de 64 bits en Windows 10 Pro.

Los softwares, así como las páginas utilizadas en el desarrollo de este trabajo se encuentran enlistadas en la tabla 1.

*Tabla 1. Softwares y páginas web utilizadas en este trabajo.*

| Software                       | Página Web                 |
|--------------------------------|----------------------------|
| MacroModel (14)                | Clustal Omega Program (15) |
| LigPrep (16)                   | RCSB Protein Data Bank(17) |
| Protein Preparation Wizard(18) |                            |
| Glide(19)                      |                            |
| QikProp(20)                    |                            |

### 5.2 Diagrama general de trabajo.



*Figura 7. Esquema del proceso de estudio in silico.*

### 5.3 Técnicas y procedimientos.

#### 5.3.1 Preparación de los sustratos y fármacos inhibidores.

Todos los datos de los fármacos se obtuvieron a partir de la base de datos DrugBank (21), los sustratos endógenos CYP17A1 y CYP21A2, así como los inhibidores comerciales se optimizaron mediante MacroModel (14) y se llevaron a condiciones fisiológicas a un pH de 7.4 en LigPrep (16) con RMSD de 0.3 Å.

#### 5.3.2 Preparación de las proteínas

Los sustratos endógenos CYP17A1 (6CHI, (22)) y CYP21A2 (5VBU, (23)) se limpiaron y prepararon utilizando la plataforma Maestro, y llevados a condiciones de pH fisiológico. El ion Hierro<sup>+2</sup> en el grupo hemo fue colocado usando Protein Preparation Wizard(18). Los cristales fueron seleccionados a partir de un estudio previo de correlación entre los resultados biológicos y teóricos comunicados (24).

#### 5.3.3 Acoplamiento molecular

El acoplamiento molecular entre los sitios de unión del receptor y los ligandos se llevó a cabo en el módulo Glide (19), se definió el sitio catalítico alrededor del grupo Hemo, y validado mediante re-docking con los co-cristales de cada enzima. Las energías de acoplamiento se realizaron en tres modos de detección virtual de alto rendimiento (HTVS), precisión estándar (SP) y precisión adicional XP; para la flexibilidad se permitieron rotaciones de ligando adicionales para los grupos hidroxilo en Ser, Thr y Try, y el tiol en los residuos Cys.

#### 5.3.4 Análisis ADMET.

Los datos ADME se analizaron a partir de la base de datos DrugBank (21) revisando la bibliografía para consultar los datos toxicológicos de los fármacos seleccionados para su reposicionamiento. Cuando no se encontraron datos reportados, se elaboraron con QikProp (20).

## 6. RESULTADOS

Se buscó la similitud entre las enzimas endógenas CYP17A1 y CYP21A3, por lo que mediante Clustal Omega Program se realizó alineación de secuencias de ambas enzimas, lo que llevo a observar un alto porcentaje de identidad (Figura 8). Además, mediante Maestro se realizó el solapamiento del sitio catalítico de ambas enzimas, donde se observó que se encuentra en el mismo plano espacial (Figura 9).

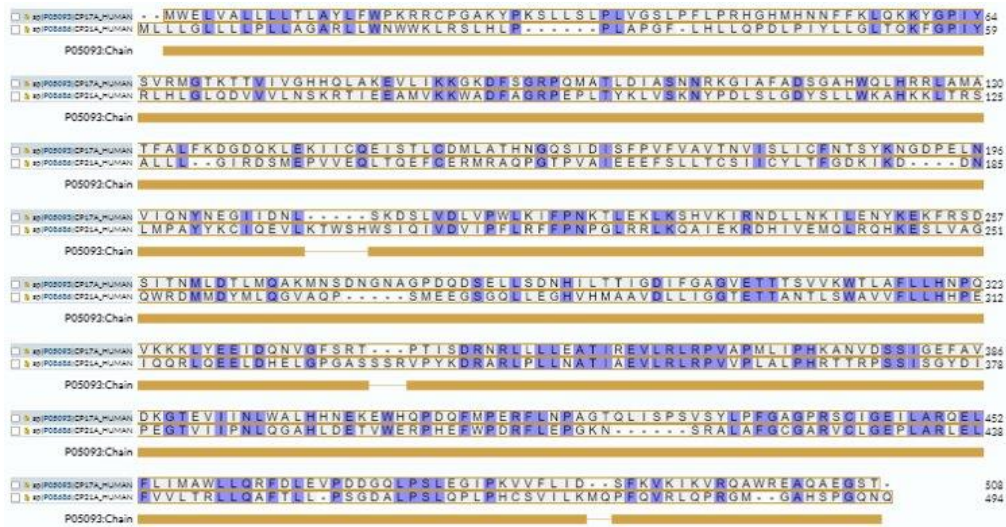


Figura 8. Alineación de secuencias de CYP17A1 y CYP21A2.



Figura 9. Solapamiento del sitio catalítico de CYP17A1 y CYP21A2.

De 4529 fármacos estudiados para CYP17A1 45 fármacos presentaron mejor energía de acoplamiento que abiraterona, el fármaco de referencia con una energía de acoplamiento de -9.951 (figura 10); mientras que para el caso de CYP21A2 de 4428 fármacos analizados se obtuvo que 520 fármacos presentan mejor energía de acoplamiento que el fármaco de referencia galeterona cuya energía de acoplamiento es de -7.256. Al comparar los resultados de ambos estudios se obtuvo que 43 de ellos presentan energía de acoplamiento suficiente para el acoplamiento con ambas enzimas.

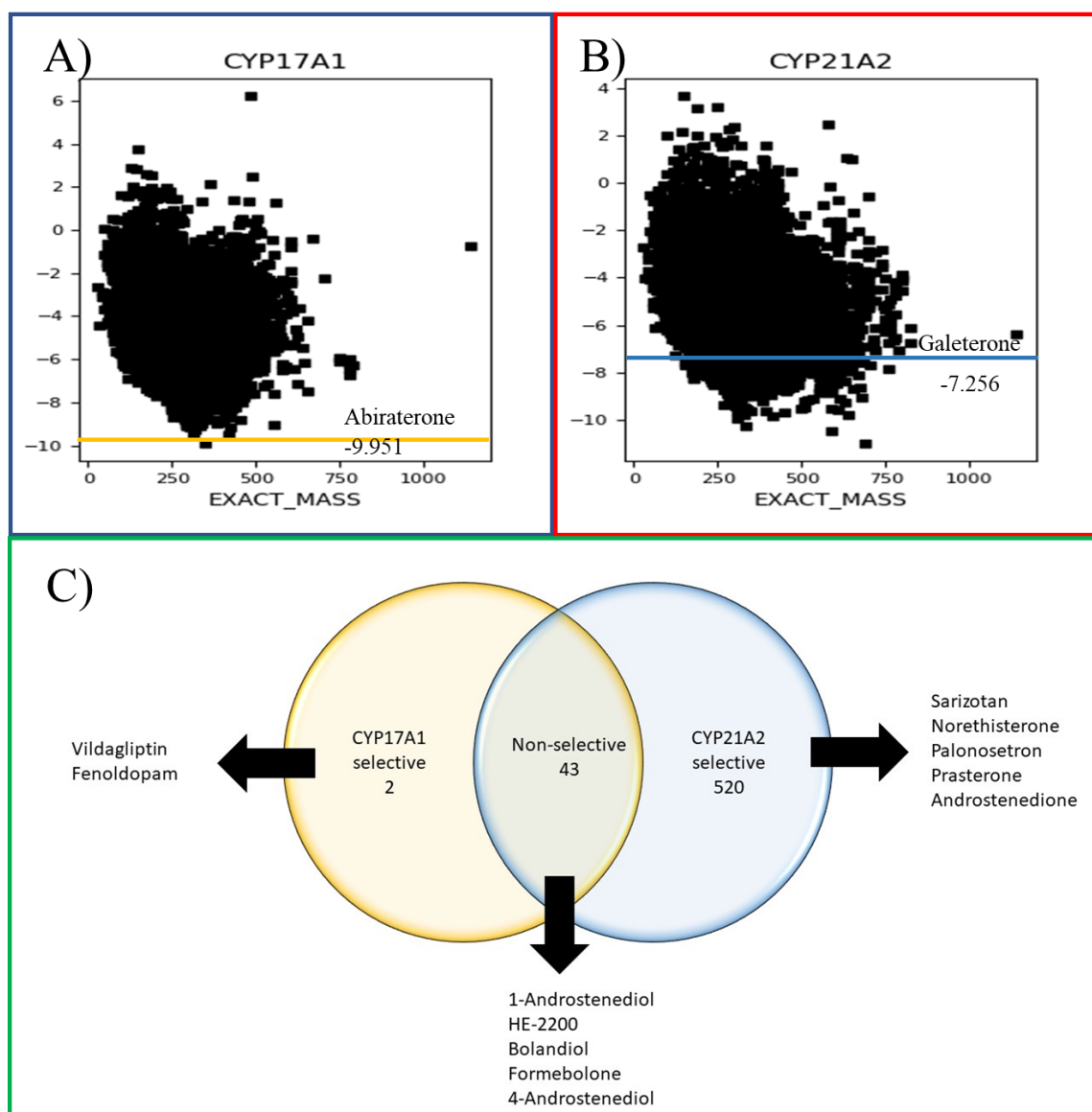


Figura 10. A) Gráfica. Peso molecular vs energía de acoplamiento para CYP17A1.  
 B) Gráfica. Peso molecular vs energía de acoplamiento para CYP21A2.  
 C) Diagrama de Veen de inhibidores selectivos, no selectivos y duales para CYP17A1 y CYP21A2.

### 6.1 Inhibidores selectivos de CYP17A1.

Sitio catalítico e interacciones de la abiraterona con la enzima CYP17A1. Se aprecia la formación de un entorno polar a lo largo del anillo A (Asn 202, Thr 306, Arg 239, Glu 305 y Asp 298) y un sitio hidrofóbico en el resto de la estructura (Phe 114, Ala 113, Ile 198, Leu 209, Ile 299, Val 482 y Ala 302) (Figura 11, arriba). En la figura 11, abajo se observa la interacción directa del hemo y el grupo piridinio (como inhibidor de referencia).

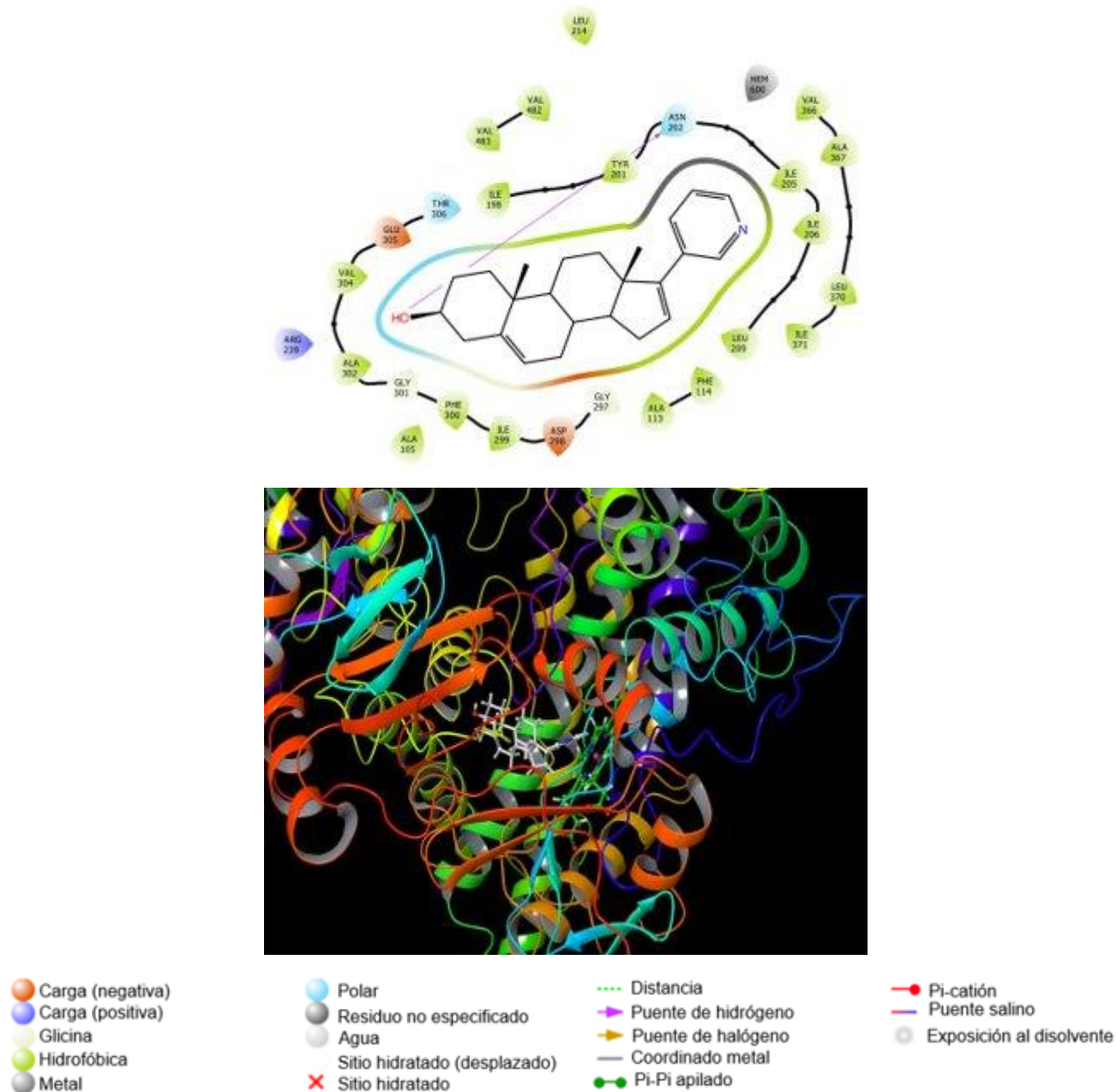


Figura 11. Diagrama de interacción 2D (arriba) y 3D (abajo) de CYP17A1- Abiraterona

La vildagliptina forma una interacción con el grupo hemo dando lugar a 2 enlaces de hidrógeno, uno con el nitrógeno del grupo nitrilo y otro con el grupo hidroxilo del entramado adamantano (Figura 12).

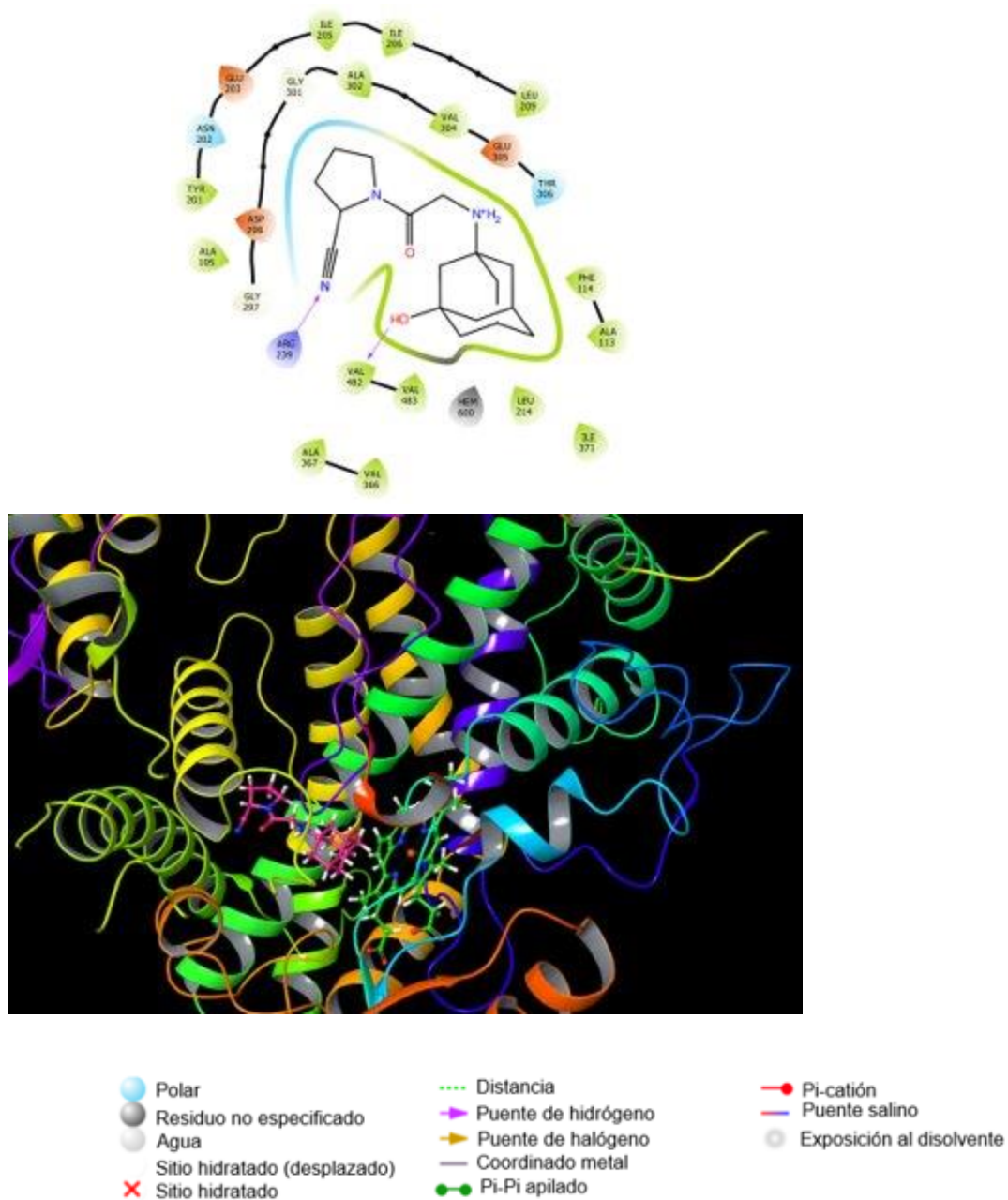


Figura 12. Diagrama de interacción 2D y 3D de CYP17A1- Vildagliptin.

El fenoldopam presenta en el anillo fenólico una interacción con el grupo hemo y una fuerza atractiva que se debe a una interacción de puente salino con Asp 298 (Figura 13).

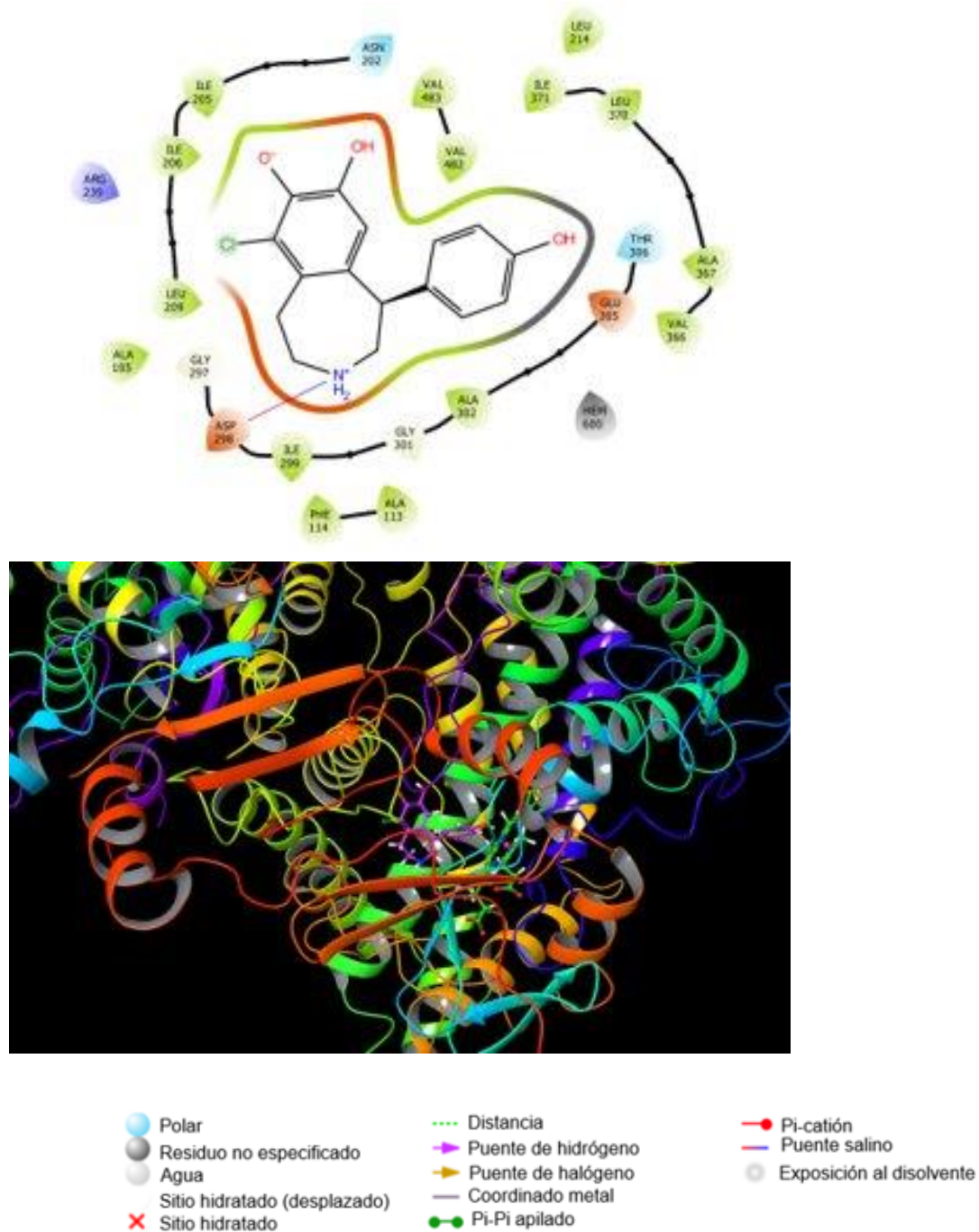


Figura 13. Diagrama de interacción 2D (arriba) y 3D (abajo) de CYP17A1- Fenoldopam.

Se realizó el acoplamiento molecular de los fármacos inhibidores de la enzima CYP17A1 y se filtraron los fármacos mediante las reglas de Lipinski, Veber y Ghose, así como por los parámetros ADMET (Tabla 2).

Tabla 2. Energía de acoplamiento (EA), reglas de Lipinski, Veber y Ghose así como parámetros ADMET y efectos adversos.

| Fármacos          | EA   | Lipinski | Veber | Ghose | Clasf. ATC | Biodisponibilidad | Log P | Log S  | Carga fisiológica | Área de sup. polar |
|-------------------|--|----------|-------|-------|------------|-------------------|-------|--------|-------------------|--------------------|
| Abiraterona       | -9.901   | 1        | 1     | 1     | L          | 1                 | 5.100 | -5.060 | 0                 | 33.120             |
| Vildagliptin      | -10.135  | 1        | 0     | 1     | A          | 1                 | 1.120 | -2.240 | 1                 | 76.360             |
| Fenoldopam        | -9.967   | 1        | 0     | 1     | C          | 1                 | 2.390 | -3.050 | 1                 | 72.720             |
| Efectos adversos. |  |          |       |       |            |                   |       |        |                   |                    |
| Vildagliptin      | Dolor de cabeza, nasofaringitis, Cefalea, nasofaringitis, tos, mareos. |          |       |       |            |                   |       |        |                   |                    |
| Fenoldopam        | Dolor de cabeza, hemorragias, frialdad.                                |          |       |       |            |                   |       |        |                   |                    |

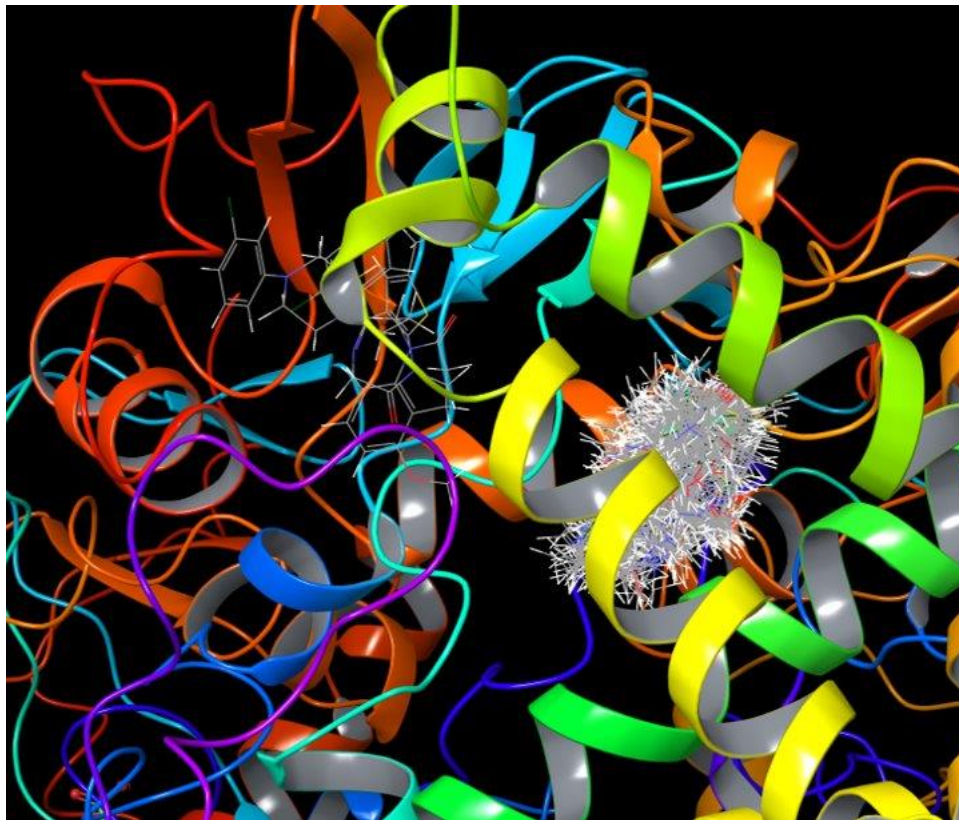
## 6.2 Inhibidores selectivos de CYP21A2

Se realizó el acoplamiento molecular de fármacos inhibidores de CYP21A2, además de filtrarse los fármacos tanto por las reglas de Lipinski, Veber y Ghose, como por los parámetros ADMET (Tabla 3).

Tabla 3. Energía de acoplamiento (EA), reglas de Lipinski, Veber y Ghose así como parámetros ADMET.

| Fármacos      | EA     | Lipinski | Veber | Ghose | Clasf. ATC | Biodisponibilidad | LogP  | LogS   | Carga fisiológica | Área de sup. polar |
|---------------|--------|----------|-------|-------|------------|-------------------|-------|--------|-------------------|--------------------|
| Galeterona    | -7.256 | 1        | 1     | 1     | V          | 1                 | 5.95  | -5.200 | 0                 | 38.05              |
| Sarizotan     | -9.628 | 1        | 1     | 1     | V          | 1                 | 3.410 | -4.510 | 2                 | 127.040            |
| Noretisterona | -8.992 | 1        | 1     | 1     | G/H        | 1                 | 2.720 | -4.650 | 0                 | 37.300             |
| Palonosetron  | -9.685 | 1        | 1     | 1     | A          | 1                 | 2.720 | 2.810  | 1                 | 23.550             |
| Prasterona    | -9.878 | 1        | 1     | 1     | A/G        | 1                 | 3.530 | -3.820 | 0                 | 37.300             |
| Duloxetina    | -8.813 | 1        | 1     | 1     | N          | 1                 | 4.720 | -5.000 | 1                 | 21.260             |
| OPC-14523     | -7.713 | 1        | 1     | 1     | V          | 1                 | 3.990 | -4.150 | 1                 | 36.020             |
| Clotiazepam   | -7.525 | 1        | 1     | 1     | N          | 1                 | 3.580 | -4.770 | 0                 | 32.670             |
| Dapoxetina    | -8.783 | 1        | 1     | 1     | G          | 1                 | 4.750 | -5.560 | 1                 | 12.470             |
| Mestranol     | -8.77  | 1        | 1     | 1     | V          | 1                 | 3.890 | -4.920 | 0                 | 29.460             |
| Esparteína    | -8.806 | 1        | 1     | 1     | C          | 1                 | 2.980 | -2.400 | 2                 | 6.480              |
| Fencamfamina  | -7.342 | 1        | 1     | 1     | N          | 1                 | 3.460 | -4.860 | 1                 | 12.030             |
| Roliciclidina | -6.704 | 1        | 1     | 1     | V          | 1                 | 4.540 | -3.980 | 1                 | 3.240              |
| Silodosina    | -6.238 | 1        | 0     | 0     | V          | 1                 | 3.620 | -4.280 | 0                 | 46.260             |
| Cinacalcet    | -6.238 | 0        | 1     | 0     | H          | 1                 | 5.570 | -6.810 | 1                 | 12.030             |

Se llevo a cabo la superposición del sitio catalítico con la enzima CYP21A2 (Figura 14), observándose que, OPC-14523 y Clotiazepam pueden unirse al mismo sitio que Galeterona (Figura 15-17).



*Figura 14. Superposición del sitio catalítico de la enzima CYP21A2*

Figura 15. Diagrama de interacción 2D CYP21A2- Galeterona.

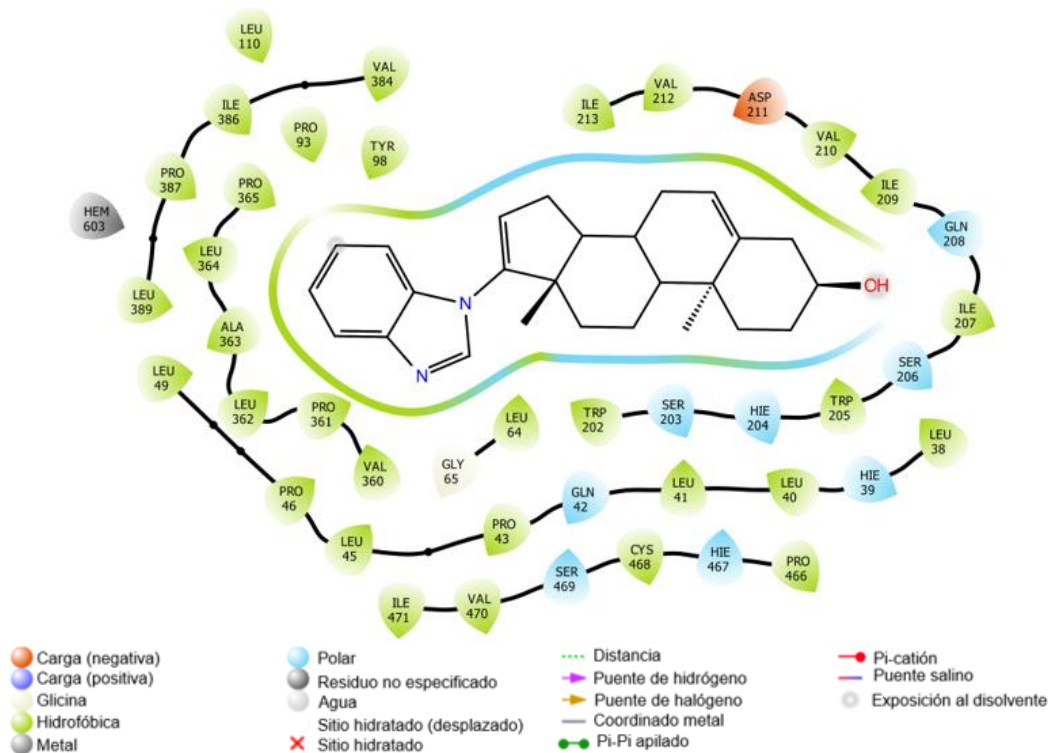


Figura 16. Diagrama de interacción 2D CYP21A2- OPC-14523.

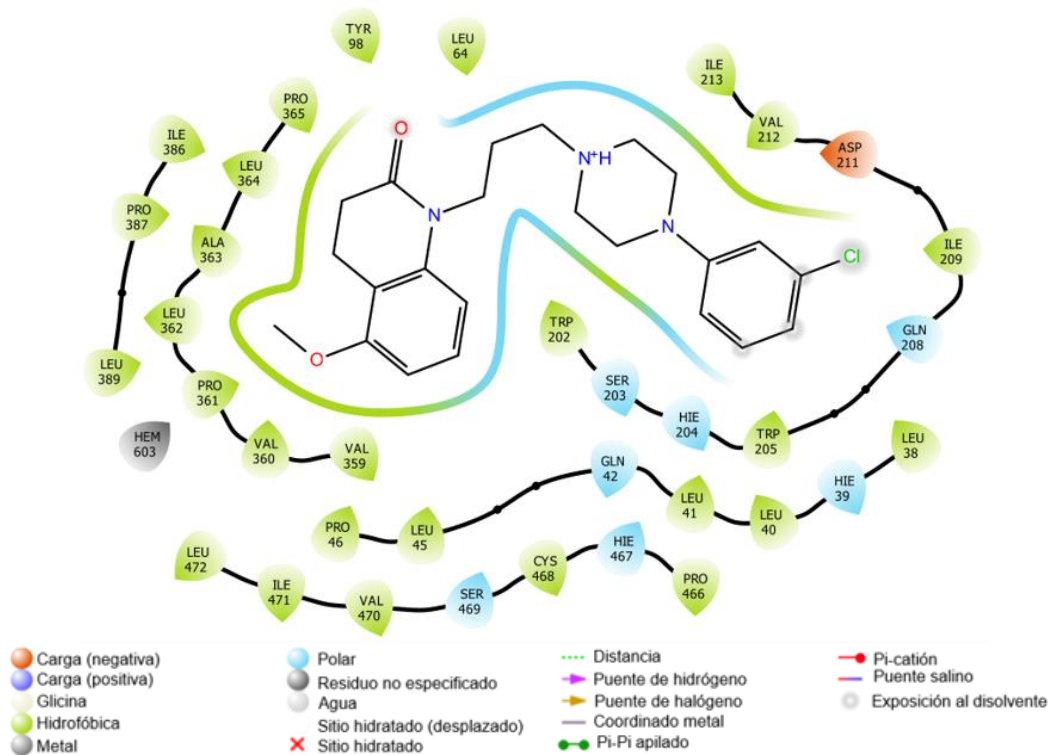
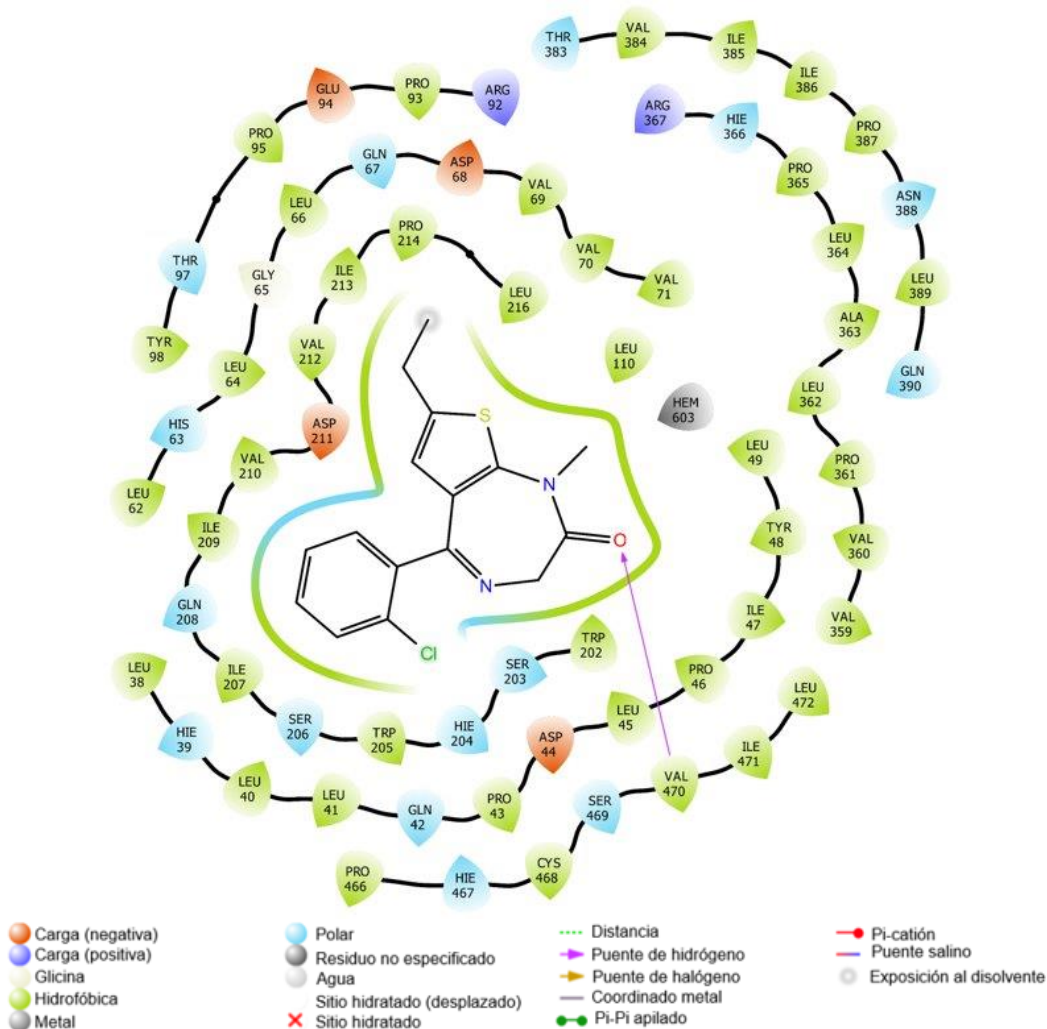


Figura 17. Diagrama de interacción 2D CYP21A2- Clotiazepam.



Los estudios 2D además permitieron observar que sarizotan, Dapoxetina, Duloxetina, mestranol y esparteina se encuentran intercalados con el grupo Hemo (Figura 19-23).

Figura 19. Diagrama de interacción 2D CYP21A2- Sarizotan.

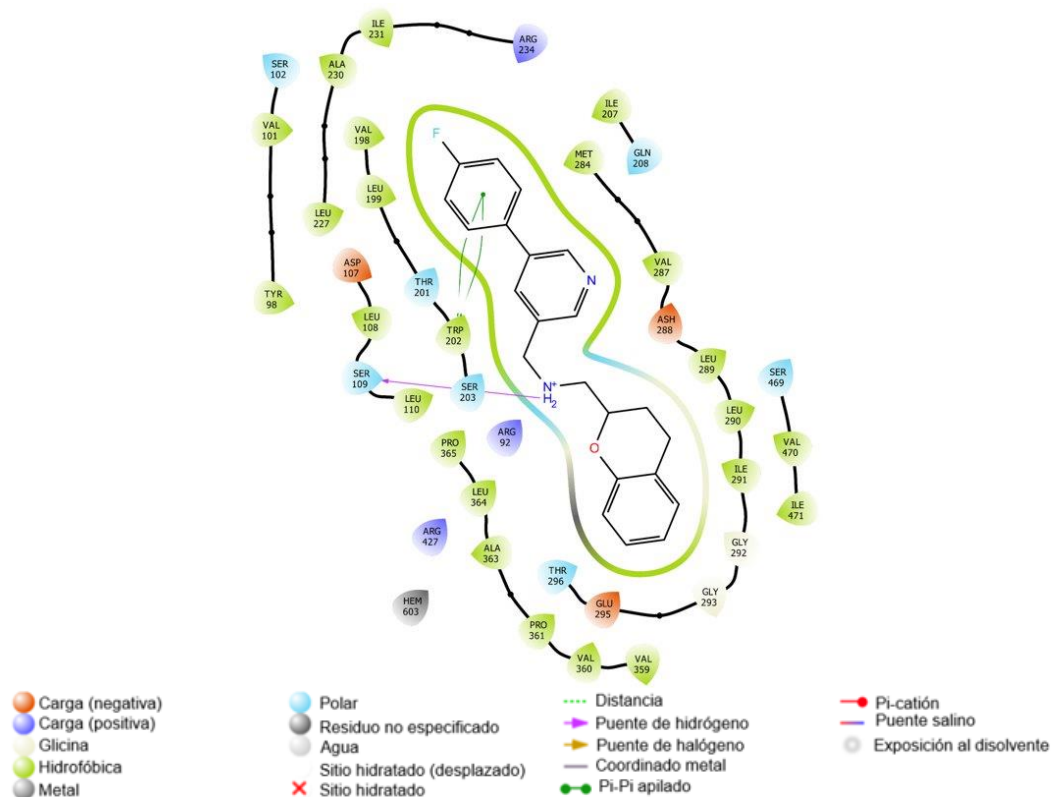


Figura 20. Diagrama de interacción 2D CYP21A2- Dapoxetina.

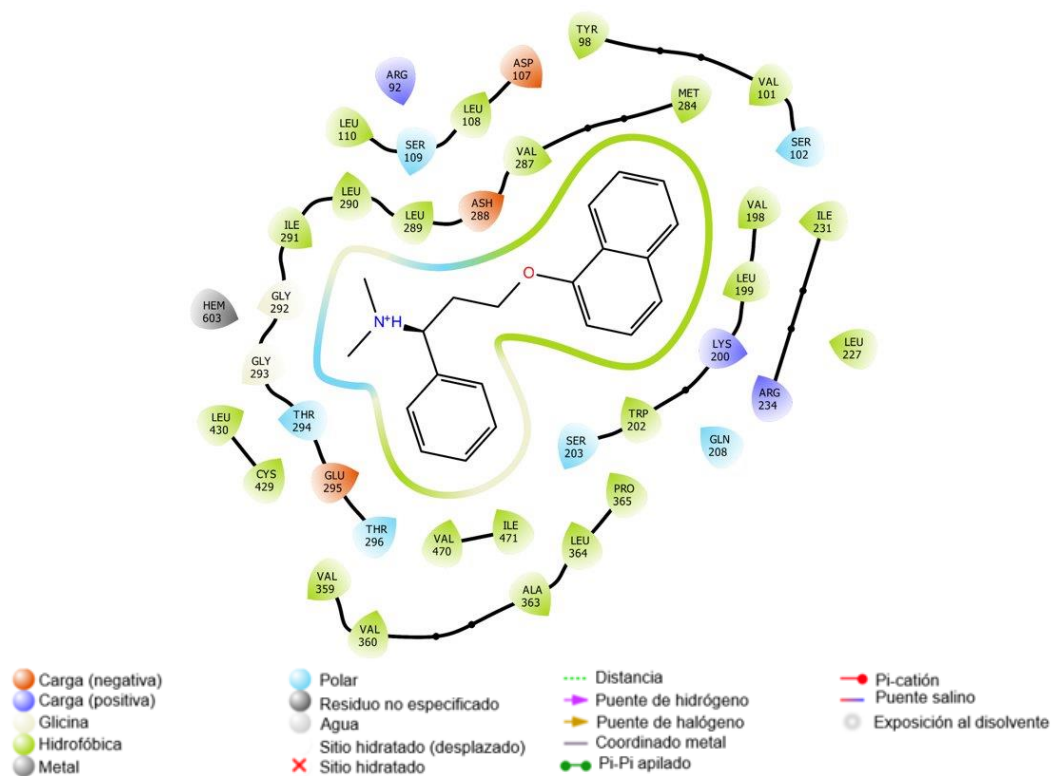


Figura 21. Diagrama de interacción 2D CYP21A2- Duloxetina.

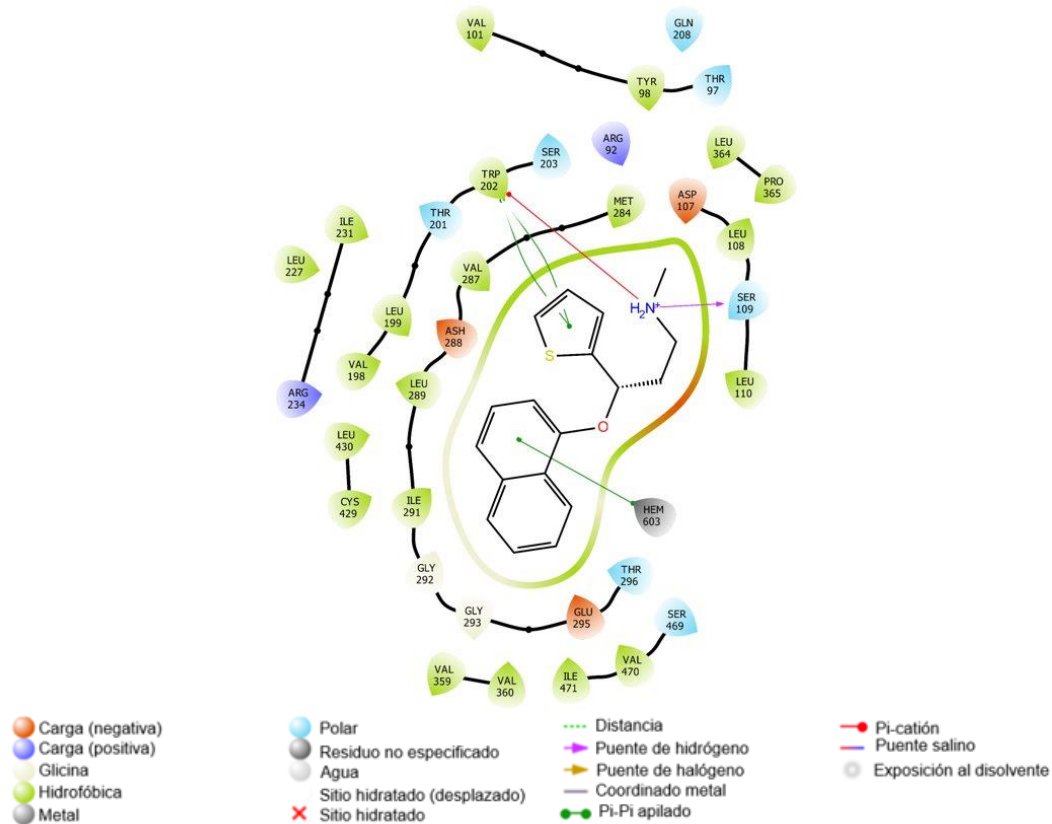


Figura 22. Diagrama de interacción 2D CYP21A2- Mestranol.

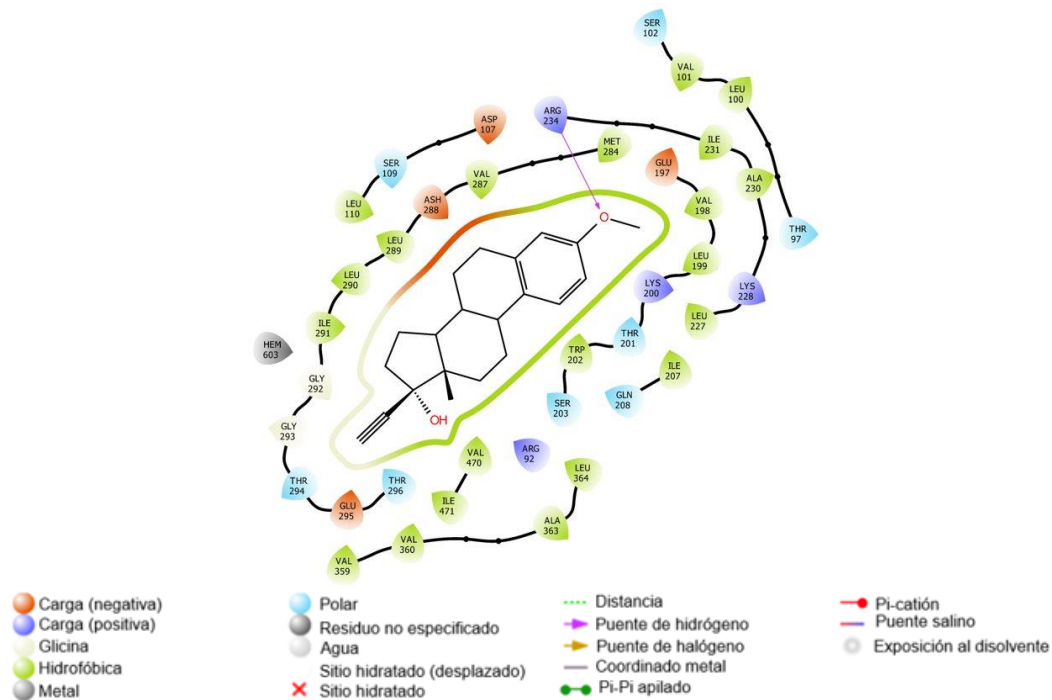
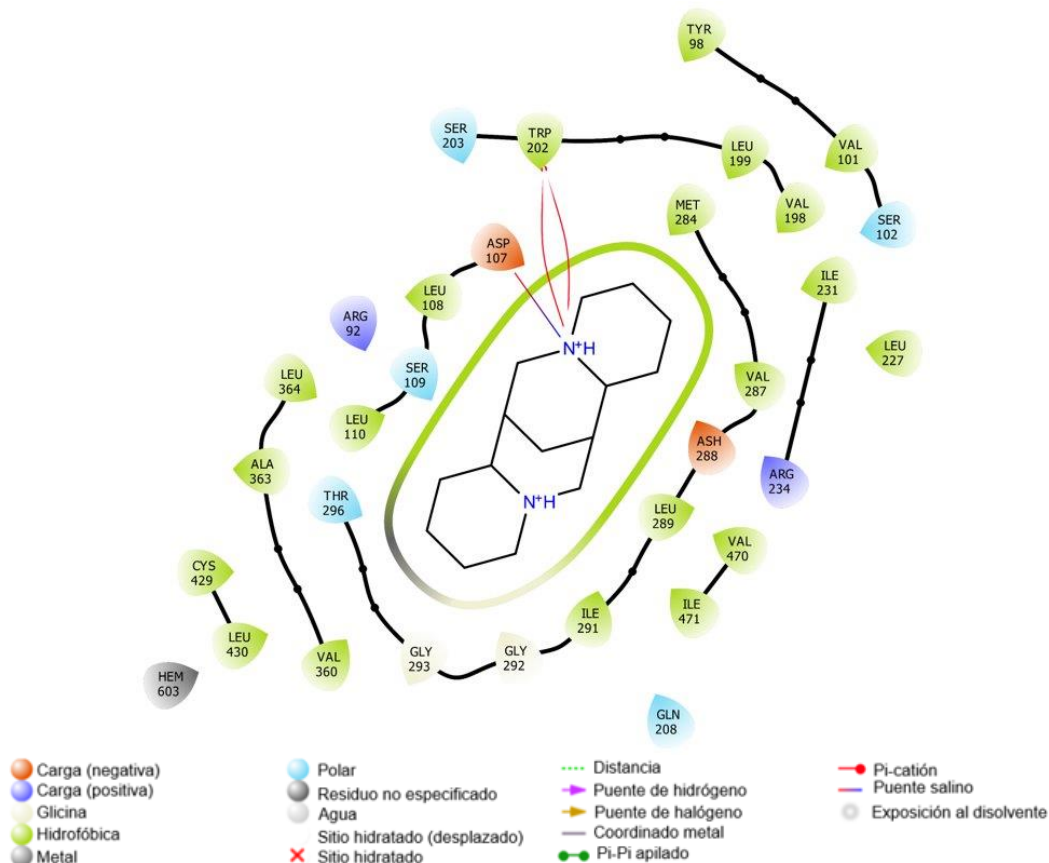


Figura 23. Diagrama de interacción 2D CYP21A2- Esparteína.



Se realizó la búsqueda de los efectos adversos reportados de los fármacos (Tabla 4).

Tabla 4. Efectos adversos reportados de fármacos.

| Fármaco       | Efectos adversos reportados   |
|---------------|---|
| Sarizotan     | Diarrea, sedación y micción excesiva.                               |
| Noretisterona | Irregularidades menstruales, náuseas y dolor de cabeza.             |
| Palonosetron  | Dificultad para defecar y dolor de cabeza.                          |
| Prasterona    | Flujo y citología vaginales anormal.                                |
| Duloxetina    | Diarrea, dolores de cabeza, visión borrosa, náuseas, menos apetito. |
| OPC-14523     | No reportado.   |
| Clotiazepam   | Somnolencia, aturdimiento y ataxia.                                 |
| Dapoxetina    | Náuseas, dolores de cabeza, diarrea, somnolencia.                   |
| Mestranol     | Náuseas, vómitos, dolores de cabeza, retención de líquidos.         |
| Esparteína    | Ligeros mareos, palpitaciones, hormigueo en manos y dedos.          |
| Fencamfamina  | Náuseas, agitación, sequedad de boca, mareos.                       |

|               |  |
|---------------|--|
| Roliciclidina | Alucinaciones, pesadillas y confusión.   |
| Silodosina    | Mareos, eyaculación retrógrada, diarrea. |
| Cinacalcet    | Náuseas, vómitos, carcinoma, diarrea.    |

### 6.3 Inhibidores duales CYP17A1 y CYP21A2.

Se realizó el acoplamiento molecular de fármacos con las enzimas CYP17A1 y CYP21A2, además de filtrarse por las reglas de Lipinski, Veber y Ghose, así como por los parámetros ADMET (Tabla 5).

Tabla 5. Energía de acoplamiento (EA), reglas de Lipinski, Veber y Ghose así como parámetros ADMET.

| Fármacos             | EA CYP17 A1 | EA CYP21 A2 | Lipinski | Veber | Ghose | Clasf ATC | Biodisponibilidad | LogP  | LogS   | Carga fisiológica | Área de sup. Polar |
|----------------------|-------------|-------------|----------|-------|-------|-----------|-------------------|-------|--------|-------------------|--------------------|
| Trestolona           | -11.392     | -8.105      | 1        | 1     | 1     | V         | 1                 | 2.650 | -3.870 | 0                 | 37.300             |
| Metil-1-testosterona | -11.324     | -9.386      | 1        | 1     | 1     | V         | 1                 | 3.790 | -4.880 | 0                 | 37.300             |
| Clostebol            | -11.3       | -8.688      | 1        | 1     | 1     | V         | 1                 | 3.570 | -4.320 | 0                 | 37.300             |
| Boldenona            | -11.274     | -9.219      | 1        | 1     | 1     | V         | 1                 | 3.080 | -4.040 | 0                 | 37.300             |
| Estanolona           | -11.129     | -9.219      | 1        | 1     | 1     | A/G       | 1                 | 3.370 | -4.460 | 0                 | 37.300             |
| 1-Androstenediol     | -11.92      | -8.908      | 1        | 0     | 1     | V         | 1                 | 3.710 | -3.920 | 0                 | 40.460             |
| HE-2200              | -11.593     | -9.954      | 1        | 0     | 1     | V         | 1                 | 1.730 | -3.140 | 0                 | 60.690             |
| Bolandioli           | -11.58      | -8.491      | 1        | 0     | 1     | V         | 1                 | 2.610 | -3.690 | 0                 | 40.460             |
| Formebolona          | -11.517     | -8.901      | 1        | 0     | 1     | V         | 1                 | 2.590 | -3.760 | 0                 | 74.600             |
| 4-Androstenediol     | -11.464     | -8.974      | 1        | 0     | 0     | V         | 1                 | 3.100 | -3.780 | 0                 | 40.460             |
| Aminoantraceno       | -9.965      | -7.713      | 1        | 1     | 1     | V         | 1                 | 3.620 | -4.550 | 0                 | 26.020             |
| Drostanolona         | -10.972     | -9.364      | 1        | 1     | 1     | V         | 1                 | 3.810 | -4.700 | 0                 | 37.300             |
| Bolasterona          | -10.76      | -9.345      | 1        | 1     | 1     | V         | 1                 | 3.550 | -4.450 | 0                 | 37.300             |
| Calusterona          | -10.536     | -9.339      | 1        | 1     | 1     | V         | 1                 | 3.550 | -4.450 | 0                 | 37.300             |
| Exemestano           | -10.146     | -8.768      | 1        | 1     | 1     | L         | 1                 | 2.670 | -4.640 | 0                 | 34.140             |
| Metribolona          | -10.968     | -9.148      | 1        | 1     | 1     | V         | 1                 | 3.110 | -3.930 | 0                 | 37.300             |

Los diagramas de interacción 2D mostraron que el aminoantraceno, trestolone, boldenona, drostanolona, exemestano y estanolona (Fig. 24-29) presentan una interacción directa con el grupo hemo, además se observa una tendencia apolar o hidrofóbica en CYP21A2 y en el caso de CYP17A1 se observa un carácter anfipático, en la región del anillo esteroideal A.

Figura 24. Diagrama de interacción 2D de Aminoantraceno con CYP17A1 (arriba) y CYP21A2 (abajo).

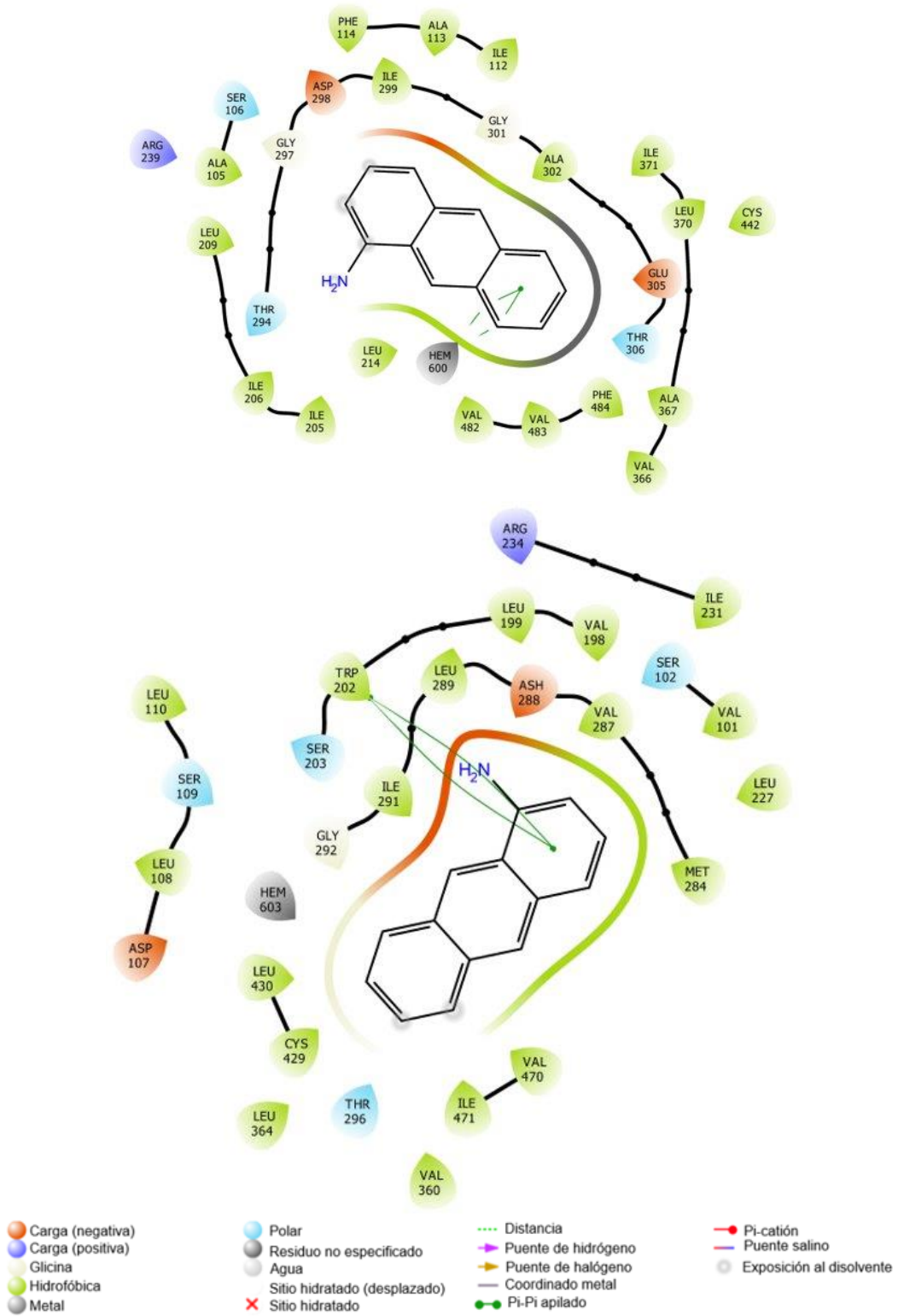


Figura 25. Diagrama de interacción 2D de Trestolona con CYP17A1 (arriba) y CYP21A2 (abajo).

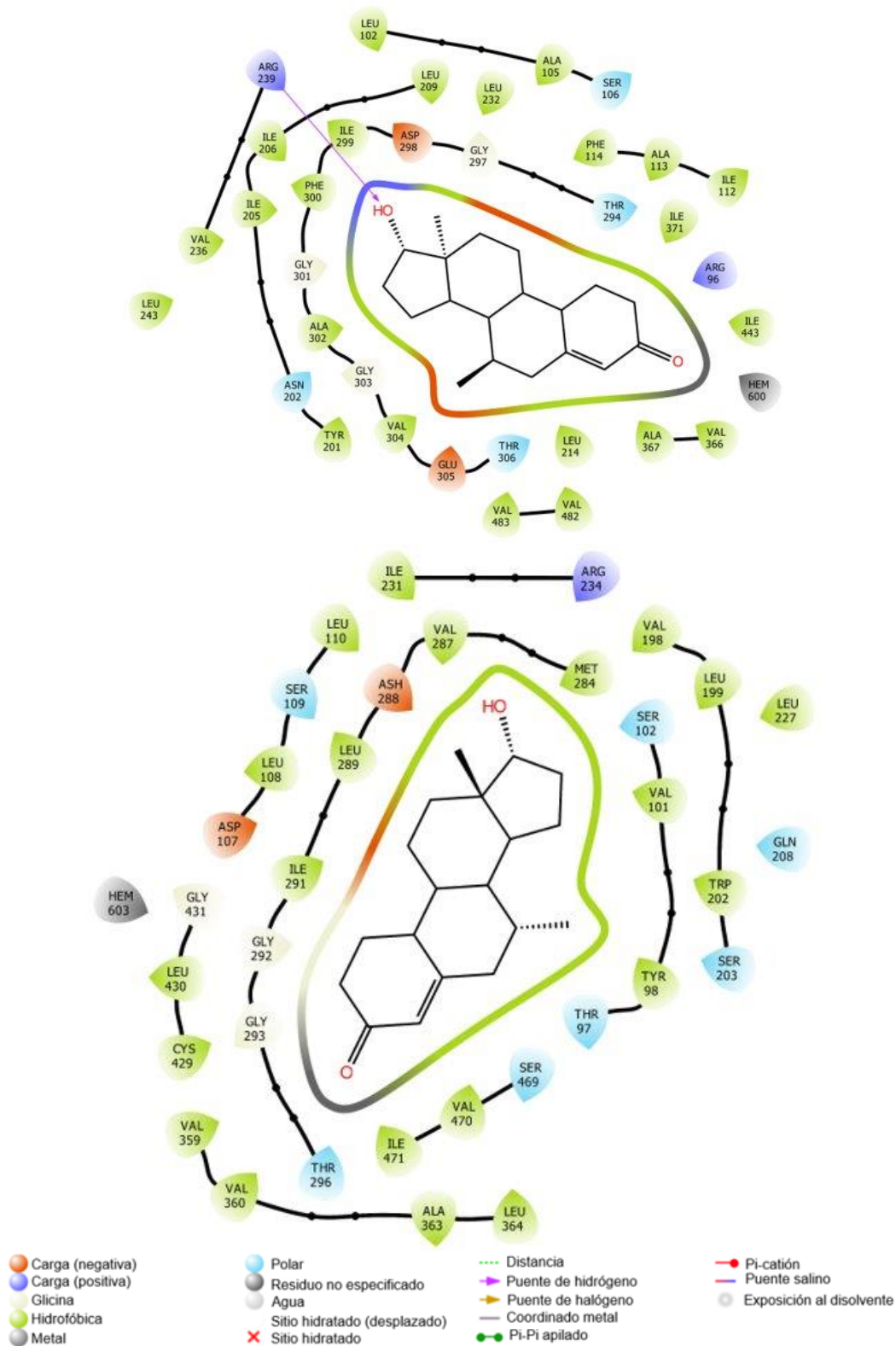


Figura 26. Diagrama de interacción 2D de Boldenona con CYP17A1 (arriba) y CYP21A2 (abajo).

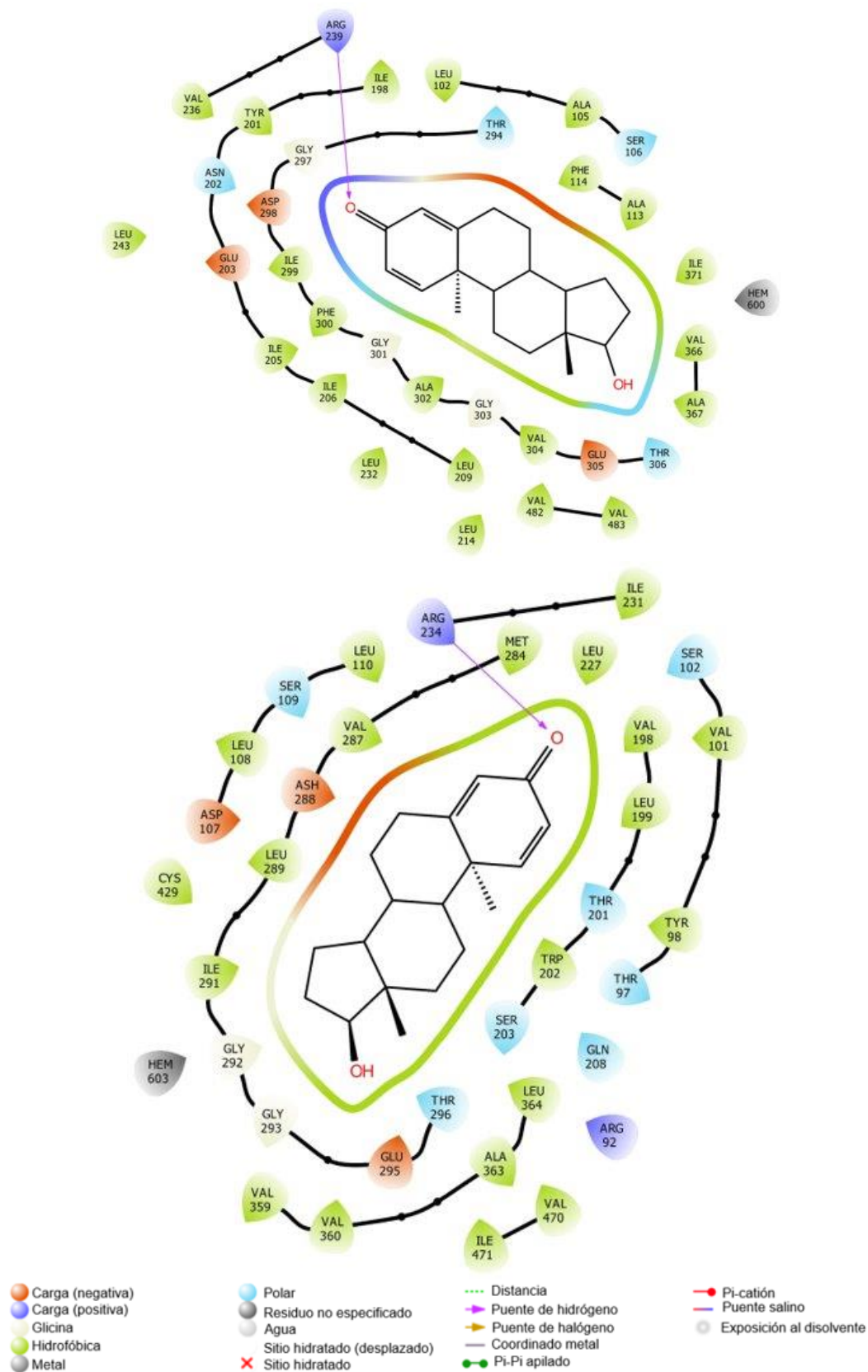


Figura 27. Diagrama de interacción 2D de Drostanolona con CYP17A1 (arriba) y CYP21A2 (abajo).

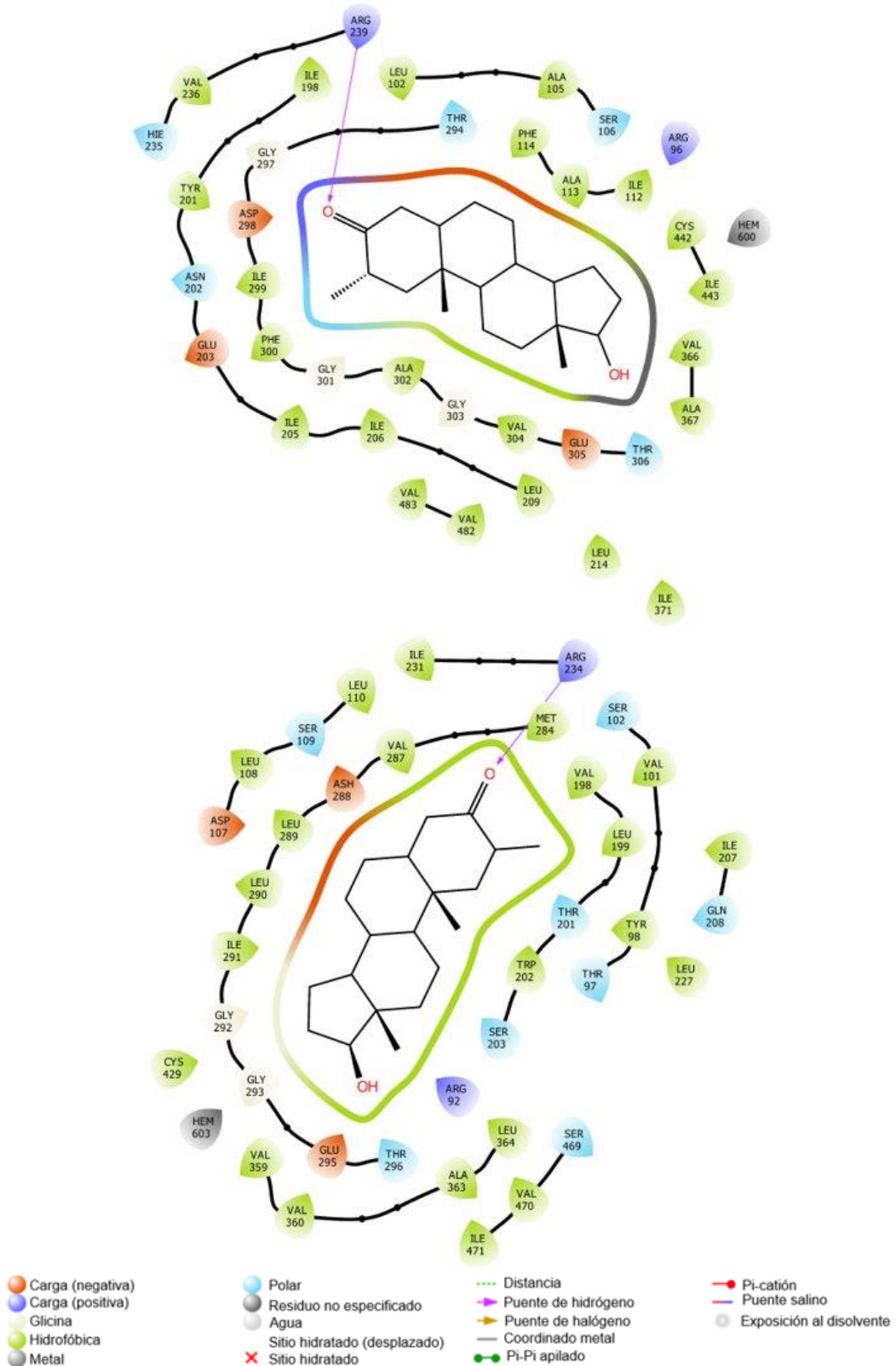


Figura 28. Diagrama de interacción 2D de exemestano con CYP17A1 (arriba) y CYP21A2 (abajo).

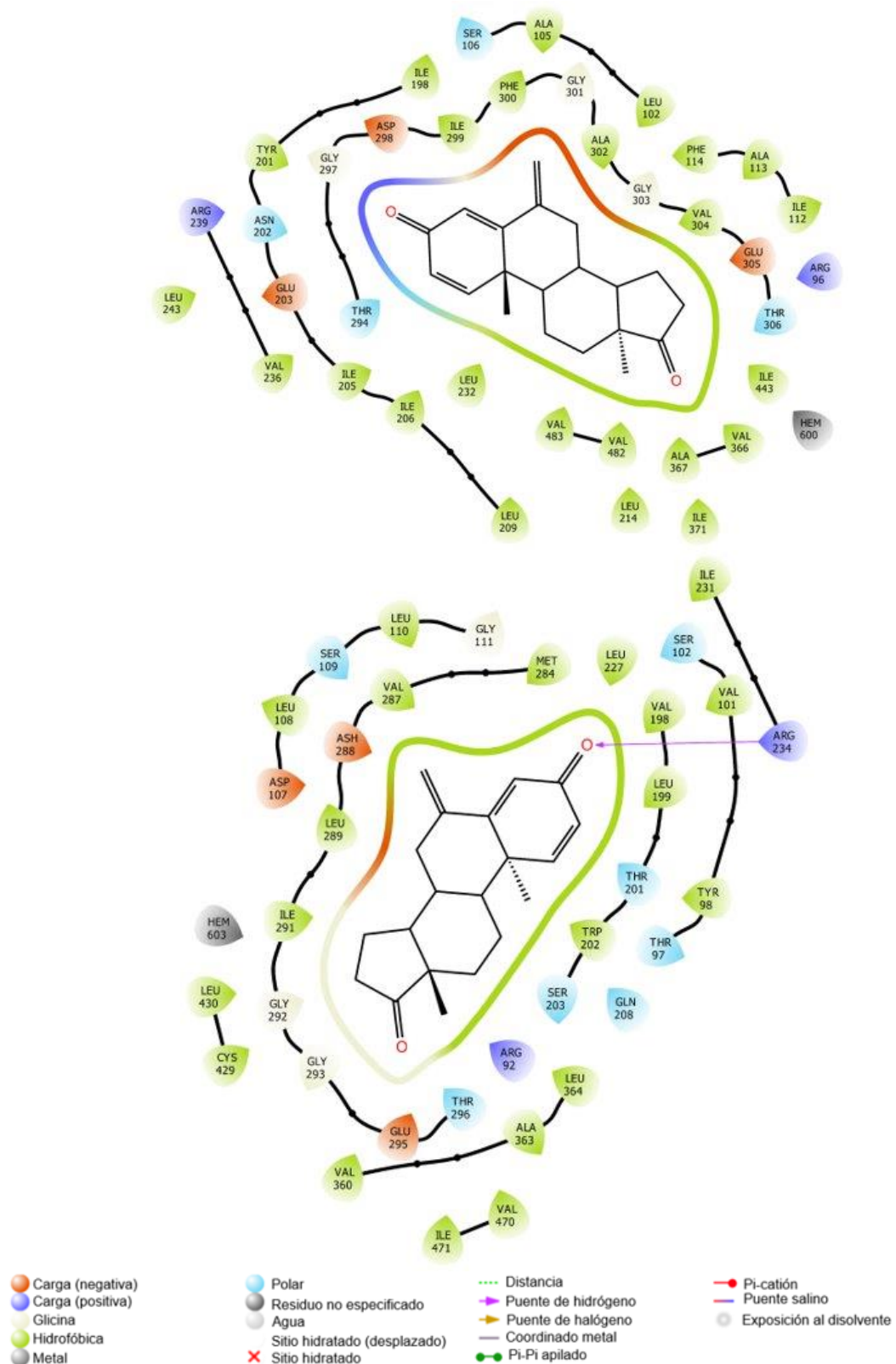
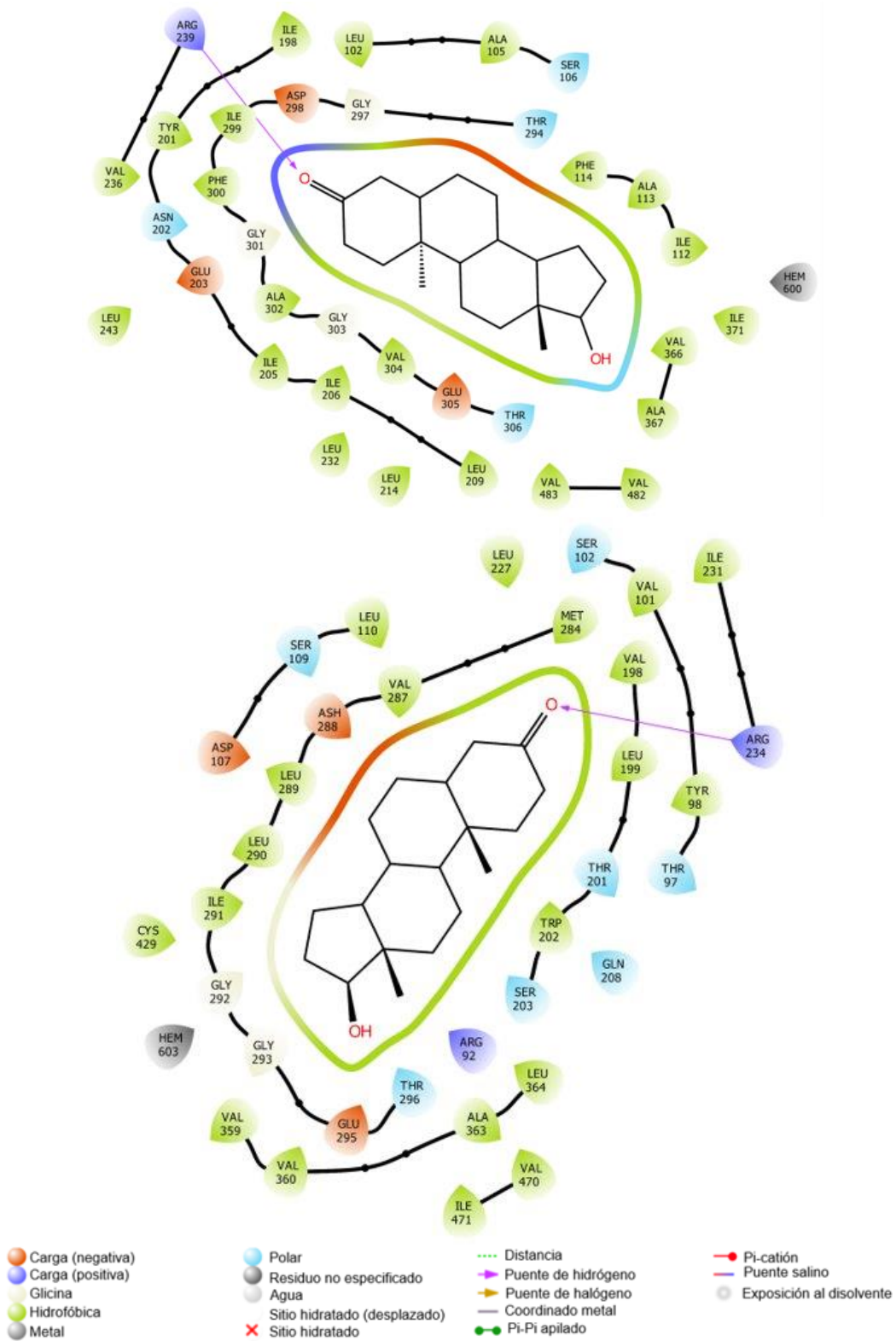


Figura 29. Diagrama de interacción 2D de *e*Estanolona con CYP17A1 y CYP21A2.



Se realizó la búsqueda de los efectos adversos reportados de los fármacos (Tabla 6).

*Tabla 6. Efectos adversos reportados de fármacos*

| <b>Fármaco</b>       | <b>Efectos Adversos Reportados</b>   |
|----------------------|--|
| Trestolona           | Niveles bajos de estrógenos, interés sexual reducido, supresión incoherente de la espermatogénesis.                |
| Metil-1-testosterona | Cambios de interés sexual, vómitos, náuseas, caída del cabello.  |
| Clostebol            | Daños cardiovasculares y hepáticos, atrofia mamaria y clitoromegalia, atrofia testicular e hipertrofia prostática. |
| Boldenona            | Daños al aparato reproductor y a la fertilidad de los varones.   |
| Estanolona           | Enfermedades cardíacas, reducción de la producción de esperma, desarrollo mamario.                                 |
| Metribolona          | Dificultad para dormir, nerviosismo.   |
| 4-Androstenediol     | Períodos menstruales anormales, crecimiento de vello facial y engrosamiento de la voz.                             |
| Aminoantraceno       | Daño hepático.   |
| Calusterona          | Retención de líquidos, vómitos, náuseas.   |
| Formebolone          | Músculo inflamado y dolor debido a la inflamación.   |
| Drostanolona         | Pérdida de cabello, acné, pérdida de control emocional.  |
| Exemestano           | Fiebre, tos, depresión mental.   |
| Bolasterona          | Aumento de la retención de agua y grasa y ginecomastia.  |

---

## 7. Discusión.

---

La búsqueda de inhibidores selectivos siempre ha sido de gran interés en cualquier sistema enzimático competitivo, pero esta competencia puede deberse a diferentes factores, siendo la similitud entre las enzimas el más frecuente de ellos. En el caso de CYP17A1 y CYP21A2 no es la excepción; si se alinean ambas enzimas (15) se observa una alta similitud (Figura 9), Cuando se superponen ambas enzimas se observa que el sitio catalítico está altamente conservado (Figura 10), particularmente en el grupo hemo y residuos alrededor.

Aunque hay un cambio en el número de secuencia, no hay ninguna modificación en el entorno espacial, y se encuentra el mismo tipo de atracciones. Por eso un inhibidor de una enzima funciona también para la otra. Sin embargo, en el mismo sitio se pueden observar diferentes residuos, esto podría permitir la inhibición selectiva para lograr especificidad, siendo este el objetivo para obtener nuevos inhibidores.

Los estudios de acoplamiento molecular nos permiten determinar la puntuación de acoplamiento para comparar las dianas con fármacos de referencia, cuya capacidad inhibidora frente a los citocromos CYP17A1 y CYP21A2 es conocida. Así, utilizando la abiraterona como referencia como inhibidor del CYP17A1 (Figura 12) y la galeterona para el CYP21A2, la galeterona tiene una puntuación de docking más baja para inhibir el CYP21A2 en comparación con la abiraterona (Figura 16).

La figuras 16-18 muestran que un número considerable de fármacos poseen mejor energía que los controles utilizados, particularmente en CYP21A2. Este hecho explica muchos efectos adversos de los fármacos que generan una desregulación indirecta de los niveles de corticosteroides y mineralo-corticosteroides.

Sin embargo, es conveniente centrar la atención en cada uno de los 3 subgrupos (Fig 4C) ya que existen candidatos que sólo podrían inhibir CYP17A1 al mismo o mejor nivel que abiraterona, pero con una energía insuficiente para competir con galeterona. En este sentido, se ha observado que los inhibidores selectivos de CYP21A2 superan a la galeterona en CYP21A2, pero no a la abiraterona en CYP17A1. Finalmente, el tercer subgrupo (zona de intersección), superan a cada control en cada grupo, dando lugar a inhibidores duales como abiraterona, galeterona, entre otros. Para estos últimos, podría ser interesante contar con alternativas que muestren efectos adversos menores.

### 7.1 Inhibidores selectivos de CYP17A1.

Como resultado del análisis de la energía de acoplamiento vinculante (BCE) se obtuvieron 2 candidatos para el reposicionamiento: Vildagliptina y Fenoldopam. Éstos se utilizan en el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 2 y la hipertensión, respectivamente. Sin embargo, el análisis energético es sólo el primer paso ya que es necesario analizar si están acoplados en el sitio catalítico y si interactúan con los aminoácidos clave en el proceso catalítico de la enzima.

La Figura 12 (arriba) muestra el sitio y las interacciones cuando se utiliza abiraterona como control. Se aprecia la formación de un entorno polar a lo largo del anillo A (Asn 202, Thr 306, Arg 239, Glu 305 y Asp 298) y un sitio hidrofóbico en el resto de la estructura (Phe 114, Ala 113, Ile 198, Leu 209, Ile 299, Val 482 y Ala 302) (Figura 12, arriba). En esta figura (abajo) se observa la interacción directa del hemo y el grupo piridinio (como inhibidor de referencia).

Las figuras 13 y 14 muestran las interacciones de los dos candidatos a reposicionamiento. La vildagliptina forma una interacción con el grupo hemo dando lugar a 2 enlaces de hidrógeno, uno con el nitrógeno del grupo nitrilo y otro con el grupo hidroxilo del armazón adamantanilo (Figura 13). El fenoldopam muestra un efecto similar, el anillo

fenólico crea una interacción con el grupo hemo y una fuerza atractiva se debe a una interacción de puente salino con Asp 298 (Figura 14). Así pues, ambos candidatos se convierten en buenas perspectivas de reposicionamiento a nivel energético, espacial e interaccional.

Sin embargo, un candidato a reposicionamiento debe tener la capacidad de inhibir selectivamente la enzima y presentar mejores propiedades farmacológicas o menor toxicidad que los fármacos actualmente disponibles. Para alcanzar estos objetivos, deben analizarse sus propiedades ADMET (Tabla 2), utilizando las reglas de Lipinski, Veber y Ghose.

Estas reglas permiten comparar la mayoría de los fármacos disponibles para la vía oral, siendo positivas si se cumplen al menos 2 de estos tres criterios. Además, se debe exhibir una alta biodisponibilidad en el cuerpo humano, del mismo nivel que la Abiraterona, aunque esta referencia tiene una carga fisiológica nula que disminuye su solubilidad. Por este hecho el acetato de abiraterona se administra normalmente como su profármaco, obteniendo una mayor solubilidad.

En cuanto a su uso tradicional, la Vildagliptina se utiliza como agente antihiper glucémico vía DPP4 [15], y el Fenoldopam como agonista del receptor D1 de la dopamina, en casos de hipertensión de corta duración [16], de ahí su diferente clasificación ATC. Los efectos adversos (Tabla 2) son menores en comparación con las patologías asociadas al CYP17A1.

## 7.2 Inhibidores selectivos de CYP21A2.

A diferencia del CYP17A1, al analizar la base de datos se obtuvieron 520 candidatos a inhibidores, dado que el nivel energético de la galeterona es inferior al del CYP21A2. Así pues, fue necesario aplicar un criterio de selección diferente, distinto de las

reglas de Lipinski, Veber y Ghose. Los probables candidatos se dividieron en 4 grupos, 108 que cumplen los 3 criterios, 259 que cumplen 2, 59 que cumplen 1 y 94 que no cumplen ninguno de estos, la Tabla 2 muestra ejemplos de cada caso y los que cumplen los 3 criterios con alta energía.

Al analizar las estructuras, la mayoría de ellos presentan un núcleo androgénico, que podría generar un desarrollo excesivo de las patologías asociadas a CYP21A2. Al descartar estos esteroides quedaron 100 candidatos para ser reposicionados, y dadas las patologías asociadas al CYP21A2, al sistema inmune, se eliminaron 16 que tenían un efecto inmunosupresor.

De los 84 candidatos aceptados según su vía de administración, 55 eran favorables en la administración oral, por lo que estos candidatos fueron analizados espacial e interaccionalmente. El análisis espacial muestra que, aunque pueden situarse cerca del sitio catalítico, sólo dos fármacos se unen al mismo Bolsillo como en el caso de la Galeterona (Figura 16), el OPC-14523 (Figura 17) y el Clotiazepam (Figura 18). Por tanto, estos candidatos son los idóneos para el reposicionamiento.

Sin embargo, se presentaron 5 candidatos de baja prioridad, que, aunque no se acoplan al mismo sitio que la Galeterona, están intercalados con el grupo Hemo, haciendo posible la inhibición. Como no pueden descartarse por completo, Sarizotan, Dapoxetina, Duloxetina, Mestranol y Esparteína se convierten en candidatos secundarios (Figuras 19-23).

En el caso de Galeterona y OPC-14523, la interacción con el grupo Hemo está mediada por el anillo aromático contenido en ambos casos. En el caso del Clotiazepam, la interacción está mediada por el grupo amida, provocando un enmascaramiento hacia el átomo hierro, disminuyendo así la actividad en el sitio catalítico. Además de las

interacciones clave con Pro365, Trp202 y Val210, dado el carácter hidrofóbico del sitio catalítico y particularmente para el Clotiazepam la formación de un enlace de hidrógeno con Val470 permite el anclaje al bolsillo.

Los inhibidores de baja prioridad sólo conservan la interacción primaria con Trp202 pero dadas sus características más polares (Tabla 3), permiten interacciones alrededor del grupo Hemo. Sin embargo, las interacciones no son tan específicas como en el caso de la Galeterona pero conservan la viabilidad de bloquear el sitio catalítico, debido a la formación de enlaces de hidrógeno y sales alrededor del sitio catalítico.

Por último, para los candidatos a reposicionamiento, ya sean prioritarios o de baja prioridad, se analizaron sus efectos adversos notificados (Tabla 4). El OPC-14523 de baja prioridad y el Clotiazepam, cuyos informes señalan efectos adversos de nulos a bajos, los convierten en excelentes candidatos para el reposicionamiento.

La baja prioridad, al tener relación con núcleos esteroideos y/o sistemas bicíclicos, permite eliminar posibles efectos androgénicos para los inhibidores selectivos Duloxetina, Dapoxetina, Mestranol y Esparteína.

### 7.3 Inhibidores duales: CYP17A1 y CYP21A2.

La inhibición dual es particularmente interesante dado que en las patologías asociadas a las dos enzimas se requiere una inhibición controlada y preferentemente hacia una vía que, hacia la otra, esto se puede predecir a través de su energía de acoplamiento. Se seleccionaron un total de 43 candidatos para inhibidores duales; sin embargo, solo 13 cumplen con los tres criterios, 28 dos y 2 uno.

La Tabla 5 muestra 16 de los 43 fármacos que en todos los casos se prefiere una inhibición hacia CYP17A1 sobre CYP21A2, aunque para Metribolona, Drostanolona y Calusterona la diferencia es solo alrededor de 1,0 kcal/mol, lo que los hace poco selectivos.

Al analizar el efecto androgénico e inmunosupresor como segundo criterio, solo el Aminoantraceno y la Estrona (más energía por CYP21A2 que CYP17A1), de los 17 posibles candidatos (más representativos en la tabla 5), no presentan efectos androgénicos. Sin embargo, este último administrado externamente tiene implicaciones para los niveles de estrógeno.

Para Aminoantraceno sus efectos adversos no lo hacen ideal. Al comparar los efectos androgénicos y las patologías asociadas para ambos CYP, estos pierden importancia, permitiendo que los otros 15 tengan una doble actividad inhibitoria potencial.

Descartando Testosterona y sus derivados dado el alto nivel androgénico y mala administración oral, así como Clostebol y Bolasterona por su forma invasiva de administración, quedan 6 inhibidores candidatos para interacción en ambos sitios catalíticos.

Analizando las interacciones en ambas enzimas, podemos notar que los 6 candidatos presentan uno directo con el grupo Hemo (Figuras 24-29), hecho importante para lograr la inhibición de la enzima. La acción preferida hacia CYP17A1 no excluye un análisis de dosis-respuesta para determinar el efecto sobre CYP21A2.

En la Figura 7 podemos observar las interacciones de cada caso, observándose una tendencia apolar o hidrofóbica en CYP21A2 mediada por residuos de Valina, Leucina, Isoleucina y Glicina. En cambio, para CYP17A1 se destaca el carácter anfipático, en la región del anillo esteroidal A.

El ambiente polar se ancla con enlace de hidrógeno con Arg234 o Arg239 fijando las moléculas en el sitio catalítico. Para Aminoantraceno, en contraste, se ancla con Trp202 mediando la formación de interacción pi-pi entre los dos sistemas aromáticos.

Finalmente, al observar los efectos adversos de los candidatos a reposicionamiento (Tabla 6), la principal afectación está asociada al sistema hormonal, principalmente en la desregulación de las hormonas esteroidales androgénicas y por ende afectaciones en el sistema reproductivo. Por lo tanto, los mejores inhibidores candidatos para patologías asociadas con CYP17A1 y CYP21A2 simultáneamente fueron Aminoantraceno, Exemestano y Estanolona.

---

## 8. CONCLUSIÓN.

---

El reposicionamiento de fármacos es una alternativa para la búsqueda de nuevos tratamientos que, combinada con la bioinformática, permite optimizar el uso de recursos y minimizar el uso de modelos animales.

Técnicas de estudios *in silico* permitieron la selección de candidatos para la inhibición selectiva o dual de CYP17A1 y CYP21A2. Vildagliptina y Fenoldopam para CYP17A1, con un enfoque contra patologías como el cáncer de próstata y testicular, mientras que OPC-14523 y Clotiazepam para CYP21A2 contra patologías autoinmunes, síndrome nefrótico.

El aminoantraceno, el examinaastán, la trestolona, la boldenona y la estanolona mostraron un comportamiento dual, con escasa o nula toxicidad notificada, para aplicaciones contra la diabetes mellitus, el síndrome de cushing y el glioblastoma multiforme.

Este estudio también nos permitió encontrar las propiedades estructurales apropiadas para la actividad inhibidora, siendo moléculas anfipáticas para CYP17A1, hidrofóbicas para CYP21A2, y esteroideas o de estructura similar para los inhibidores duales. dar lugar a una batería de candidatos para patologías específicas y con menos efectos adversos que los fármacos actuales.

## 9. BIBLIOGRAFÍA.

1. Department of Economic and Social Affairs. World Population Prospects 2022. United Nations. 2022;ST/ESA/SER.A/430.
2. Instituto Nacional de geriatría. Enfermedades crónicas, principal motivo de pérdida de años de vida saludable en personas mayores. Boletín Instituto Nacional de Geriatría. 2019;2(3):14-7.
3. The Global Cancer Observatory. México. WHO [Internet]. 2021 [Consultado 15 Jun 2021]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/484-mexico-fact-sheets.pdf>.
4. INEGI. Características de las defunciones registradas en México durante enero a agosto de 2020. Comunicación Social [Internet]. 2021 [Consultado 20 Jul 2021]; 61/21: 1-4. Disponible en [https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2021/EstSociodemo/DefuncionesRegistradas2020\\_Pnles.pdf](https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2021/EstSociodemo/DefuncionesRegistradas2020_Pnles.pdf).
5. Paniagua R, Nistal M, Sesma P, Álvarez-Uría M, Fraile B, Anadón R, et al. CAPÍTULO 4: Síntesis y degradación de macromoléculas. En: Biología celular y molecular. 4e ed. McGraw-Hill; 2017. p. 1-79.
6. Yoshimoto FK, Auchus RJ. The diverse chemistry of cytochrome P450 17A1 (P450c17, CYP17A1). *J Steroid Biochem Mol Biol*. julio de 2015;151:52-65.
7. Zhao B, Lei L, Kagawa N, Sundaramoorthy M, Banerjee S, Nagy LD, et al. Three-dimensional structure of steroid 21-hydroxylase (cytochrome P450 21A2) with two substrates reveals locations of disease-associated variants. *J Biol Chem*. 23 de marzo de 2012;287(13):10613-22.
8. Fehl C, Vogt CD, Yadav R, Li K, Scott EE, Aubé J. Structure-Based Design of Inhibitors with Improved Selectivity for Steroidogenic Cytochrome P450 17A1 over Cytochrome P450 21A2. *J Med Chem*. 14 de junio de 2018;61(11):4946-60.
9. Cheong EJY, Nair PC, Neo RWY, Tu HT, Lin F, Chiong E, et al. Slow-, Tight-Binding Inhibition of CYP17A1 by Abiraterone Redefines Its Kinetic Selectivity and Dosing Regimen. *J Pharmacol Exp Ther*. septiembre de 2020;374(3):438-51.
10. Ulm, M., Ramesh, A. V., McNamara, K. M., Ponnusamy, S., Sasano, H., y Narayanan, R. Therapeutic advances in hormone-dependent cancers: focus on prostate, breast and ovarian cancers. *Endocrine connections*. [Internet]. 2019. [Consultado 20 Jul 2021]. 8(2), R10–R26. <https://doi.org/10.1530/EC-18-042>.
11. Gervais, N., Remage-Healey, L., Starrett, J., Pollak, D., Mong, J., y Lacreuse, A. Adverse Effects of Aromatase Inhibition on the Brain and Behavior in a Nonhuman

- Primate. *Journal of Neuroscience*. [Internet]. 2019. [ Consultado 20 Jul 2021] 39 (5) 918928; DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0353-18.2018.
12. Bell, S. G., Dalton, L., McNeish, B. L., Fang, F., Henry, N. L., Kidwell, K. M., & McLean, K. (2020). Aromatase inhibitor use, side effects and discontinuation rates in gynecologic oncology patients. *Gynecologic oncology*. [Internet]. 2020. [ Consultado 20 Jul 2021] 159(2), 509–514. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.08.015>.
  13. Issa, Badiavas y Schürer. Research Techniques Made Simple: Molecular Docking in Dermatology - A Foray into In Silico Drug Discovery. *Journal of Investigative Dermatology*. [Internet]. 2019. [ Consultado 20 Jul 2021] 139(12), 2400-2408. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2019.06.129>.
  14. Schrödinger, L. Schrödinger Release 2023-1: MacroModel 2021.
  15. Sievers F, Wilm A, Dineen DG, Gibson TJ, Karplus K, Li W, Lopez R, McWilliam H, Remmert M, Söding J, Thompson JD, Higgins DG (2011).
  16. Schrödinger, L. Schrödinger Release 2022-3: LigPrep 2021.
  17. H.M. Berman, J. Westbrook, Z. Feng, G. Gilliland, T.N. Bhat, H. Weissig, I.N. Shindyalov, P.E. Bourne, *The Protein Data Bank (2000) Nucleic Acids Research* 28: 235-242 <https://doi.org/10.1093/nar/28.1.235>.
  18. Epik Schrödinger, L. Schrödinger Release 2021-4: Protein Preparation Wizard 2021.
  19. Schrödinger, L. Schrödinger Release 2023-1: Glide 2021.
  20. Schrödinger, L. Schrödinger Release 2022-3: QikProp 2021.
  21. Wishart, D.S.; Feunang, Y.D.; Guo, A.C.; Lo, E.J.; Marcu, A.; Grant, J.R.; Sajed, T.; Johnson, D.; Li, C.; Sayeeda, Z.; et al. DrugBank 5.0: A Major Update to the DrugBank Database for 2018. *Nucleic Acids Research* 2018, 46, D1074–D1082, doi:10.1093/nar/gkx1037.
  22. Bank, R.P.D. RCSB PDB - 6CHI: Human Cytochrome P450 17A1 in Complex with Inhibitor: Abiraterone C6 Amide Available online: <https://www.rcsb.org/structure/6CHI> (accessed on 8 March 2023).
  23. Bank, R.P.D. RCSB PDB - 5BVU: Crystal Structure of Thermoanaerobacterium Xylolyticum GH116 Beta-Glucosidase Available online: <https://www.rcsb.org/structure/5BVU> (accessed on 8 March 2023).
  24. Mora-Martinez D, Organista-Nava J, Sandoval-Ramirez J, Illades-Aguilar B, Carrasco-Carballo A. In Silico Approach: Effect of the Oxidation Iron State (Heme-Group) in Steroidogenesis Pathways. *Journal of Molecular Docking*. 30 de junio de 2022;2(1):44-57.