**TL 18
CARACTERIZACIÓN PRECLÍNICA DE INHIBIDORES DE LA 11Β-HSD1 PARA EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME METABÓLICO**
Carlos F. Lagos Arévalo1, Andrea VecchiolaCardenas7, Cristóbal Fuentes Zúñiga2, Génesis Martínez Flores2, Carmen Campino Johnson7, Cristián Carvajal Maldonado1, Fidel Allende Sanzana3, Sandra Solari Gajardo3, René Baudrand Biggs1, Gonzalo Recabaren Gajardo5, Pablo González Cisterna5, Mariana Cifuentes Köster6, Carlos Fardella Bello1
1Departamento de Endocrinología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, 2Instituto Milenio en Inmunología e Inmunoterapia, IMII, 3Facultad de Ciencia, Universidad San Sebastián, 4Departamento de Laboratorios Clínicos, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, 5Departamento de Farmacia, Facultad de Química, Pontificia Universidad Católica de Chile, 6Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA), Universidad de Chile

La asociación de obesidad con hipertensión (HTA), resistencia a la insulina y dislipidemia; denominada síndrome metabólico, es considerada una epidemia mundial según la Organización Mundial de la Salud (OMS). En Chile, casi el 25,1% de la población presenta obesidad, 26,9% hipertensión arterial, 9,4% diabetes tipo 2 y un 38,5% dislipidemias. La sobreproducción intracelular de cortisol en tejidos metabólicos claves mediante la acción de la enzima 11β-HSD1 está íntimamente vinculada a la patogénesis de la HTA, obesidad y el síndrome metabólico. La inhibición de esta enzima es de gran interés y existen muchos grupos y empresas realizando estudios en relación a posibles inhibidores de la enzima 11β-HSD1.

**Objetivos**. Identificar, evaluar biológicamente y caracterizar las propiedades ADME/Tox de nuevos inhibidores de la enzima 11β-HSD1.

**Diseño Experimental.** Estrategia combinada de diseño de fármacos asistido por computadora, biología molecular y celular, junto a técnicas de cuantificación analítica.

**Materiales y Métodos**. Utilizando estructuras cristalográficas de la 11β-HSD1 humana, se implementó un protocolo de screening virtual para identificar nuevos inhibidores. Un grupo seleccionado de compuestos fue evaluado en ensayos in vitro en ​​la línea celular de adipocitos LS-14 para medir su capacidad de disminuir la síntesis de cortisol (HPLC-MS/MS) y citotoxicidad. Para la caracterización de la inhibición o inducción de las enzimas CYP450 y unión a proteínas plasmáticas se utilizaron microsomas hepáticos humanos, kit de unión a proteínas plasmáticas.

**Resultados** La evaluación biológica en adipocitos y la cuantificación de esteroides permitieron identificar 2 compuestos que exhiben actividad inhibidora de la producción de cortisol mediada por 11β-HSD1 en tejido adiposo in vitro con potencias en el rango micromolar bajo (IC50 compuesto más potente 80 nM). Las moléculas son selectivas frente a la isoforma 11β-HSD2 y también por la actividad reductasa de la enzima. La caracterización ADME/Toxin vitro indica que los compuestos son inhibidores débiles del sistema CYP450 y no inducen su actividad. La determinación de la unión a proteínas plasmáticas se realizó para la albúmina de suero humano (HSA), glicoproteína α1-ácido (AGP), los compuestos muestran porcentajes de unión a proteínas plasmáticas media a alta (> 90%).

**Conclusión**: Hemos identificado dos nuevos compuestos inhibidores selectivos para la actividad reductasa 11β-HSD1 y sobre la isoforma 11β-HSD2, familias que permiten el diseño de análogos con perfil farmacocinético mejorado.

**Financiamiento:** Proyectos CORFO 13CTI-21526-P1, FONDECYT 1160695 & IMII P09/016-F. CFL agradece a Open Eye Scientific Software por las licencias académicas de software, y al DevelopmentalTherapeutic Program NCI/NIH por donar los compuestos utilizados en este estudio.