

# Fosfatasa PTP1B como diana terapéutica para el tratamiento de obesidad y resistencia a la insulina.

María Couto-Muga<sup>a</sup>, David Echegaray-García<sup>b</sup>, Juan Escarpa-Merodio<sup>c</sup>, Pablo Fernández-García<sup>d</sup>, Raquel Huertas-Lárez<sup>e</sup>

Universidad de Alcalá. Unidad de Bioquímica y Biología Molecular. Departamento de Biología de Sistemas. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Campus universitario. 28871 Alcalá de Henares (Madrid). Todos los autores han contribuido equitativamente en el trabajo.

a. mariac100498@hotmail.com b. david.echegaray.uah@gmail.com c. juanesearpa@hotmail.es d. pablo.fg99@gmail.com e. huertas.raquel.1n@gmail.com

VII Congreso de Señalización Celular, SECUAH 2022.

14 a 18 de marzo, 2022. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares, Madrid. España.

**Palabras clave:** Obesidad; Diabetes tipo II; Resistencia a la insulina; PTP1B; Inhibidor alostérico; Molecular docking

## Resumen

La obesidad es uno de los problemas sanitarios más prevalentes de la sociedad actual, pudiéndose considerar la pandemia silenciosa del siglo XXI. Esta patología se caracteriza por una inflamación de bajo grado crónico y se asocia a una serie de comorbilidades de las que destaca la diabetes tipo II, relacionada con la resistencia a la insulina adquirida. Durante las últimas décadas, la fosfatasa PTP1B ha despertado un gran interés debido a su capacidad de defosforilar el receptor de insulina, inhibiendo la señalización a través del mismo. La actividad fosfatasa de PTP1B se ve potenciada por la secreción de citoquinas proinflamatorias, por lo que ha sido señalada como un mediador clave en la adquisición de resistencia a la insulina y, en consecuencia, como posible diana terapéutica en este contexto. El objetivo de este proyecto consiste en desarrollar una estrategia de búsqueda y validación de inhibidores específicos de PTP1B, debido a su participación en el apagado de la señalización a través del receptor de insulina, exacerbado en situación de inflamación crónica, para tratar de evitar los efectos secundarios indeseados que los inhibidores competitivos, con poca especificidad entre diferentes fosfatasas, pueden ocasionar. Partiendo de un sitio alostérico previamente descrito y que es susceptible de interactuar con compuestos inhibidores, se propone el cribado virtual de diferentes quimiotecas disponibles online mediante molecular docking frente a la estructura 3D de la proteína. Adicionalmente, se diseñan los ensayos necesarios para verificar la actividad inhibitoria de los posibles hits frente a la PTP1B, verificando su especificidad mediante un screening paralelo de dichos compuestos frente a la fosfatasa TCPTP (fosfatasa de células T), enzima que presenta una mayor similitud con la PTP1B (72% de homología). Teniendo en cuenta la gran población diana a la que podría dirigirse potencialmente el fármaco, se plantea una evaluación exhaustiva de posibles efectos citotóxicos e interacción con otros fármacos para planificar la prevención y vigilancia de posibles efectos adversos en fases clínicas. Finalmente, se propone evaluar la eficacia sobre dos modelos animales de obesidad y resistencia a la insulina.

**Cita:** Couto-Muga, María; Echegaray-García, David; Escarpa-Merodio, Juan; Fernández-García, Pablo; Huertas-Lárez, Raquel (2022) Fosfatasa PTP1B como diana terapéutica para el tratamiento de obesidad y resistencia a la insulina. Actas del VII Congreso de Señalización Celular, SECUAH 2022. 14 a 18 de marzo, 2022. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares, Madrid. España. *dianas* 11 (1): e202203e03. ISSN 1886-8746 (electronic) *journal.dianas*. e202203e03 <http://www3.uah.es/dianas?e202203e03>. URI <http://hdl.handle.net/10017/15181>

**Copyright:** © Couto-Muga M, Echegaray-García D, Escarpa-Merodio J, Fernández-García P, Huertas-Lárez R. Algunos derechos reservados. Este es un artículo open-access distribuido bajo los términos de una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>