

High-Throughput Phenotypic Assay para compuestos que previenen el cáncer gástrico asociado a la infección por *Helicobacter pylori*.

Laura Casablanca^a, Laura Díez^b, Daniela Escobar^c, Elena Santano^d, Dean Ortiz^e

Universidad de Alcalá (DDELL Pharma).

a. lauracasablanca.lc@gmail.com; lauraacasablanca@gmail.com b. lauradiezsilgo@gmail.com c. daniela.escobar.ep@gmail.com d. elenasantano8@gmail.com e. deanortizlopez@gmail.com

VIII Congreso de Señalización Celular, SECUAH 2022.

XVII Simposio de Dianas Terapéuticas.

21 a 24 de marzo, 2023. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares, Madrid. España.

Palabras clave: Cáncer gástrico; *Helicobacter pylori*; CagA; RUNX3; Ensayo Fenotípico; HTS

Resumen

La infección por *Helicobacter pylori* ha sido descrita como el principal agente etiológico del cáncer gástrico, causando una tasa considerable de mortalidad y morbilidad. Su control es una prioridad para la salud pública debido a que infecta aproximadamente a la mitad de la población mundial y es responsable del 60 a 70% de todos los adenocarcinomas y linfomas gástricos. En las últimas dos décadas se ha reportado un aumento de la resistencia a antibióticos en paralelo a una disminución en las tasas de erradicación de este patógeno, lo que constituye una grave amenaza para la salud humana. Esto implica un mayor tiempo de exposición al principal factor de patogenicidad de *H. pylori*, la proteína de citotoxicidad CagA, que altera numerosas vías de señalización celular, aumentando drásticamente el riesgo de atrofia gástrica, metaplasia intestinal y carcinogénesis. Frenar los efectos de esta proteína es importante para aquellos pacientes con *H. pylori* de difícil erradicación que pueden exponerse de manera crónica a la patogenicidad de CagA. Por esta razón, nuestro objetivo es diseñar un ensayo fenotípico HTS (High-Throughput Screening) con el objetivo de identificar posibles hits que evitaren los efectos desencadenados por CagA, responsables del desarrollo tumoral. Se basaría en detectar la presencia o ausencia de señal lumínica en función de la expresión del gen de la luciferasa. Para ello se emplearía la línea celular GES-1 que expresará este gen bajo el control del promotor del oncosupresor runx3, el cual está regulado a la baja por CagA. Así, si una molécula inhibe en algún punto la señalización de CagA, se observaría un aumento de la señal lumínica. A continuación, para cribar las moléculas obtenidas, realizaríamos un segundo ensayo con el fin de separar aquellas que inhiben la translocación bacteriana de las que actúan a nivel intracelular. Para ello, se emplearía una cepa de *H. pylori* modificada que produjera CagA acoplada a una porción de nanoluciferasa, que actuaría como reporter, así como la línea celular AGS que expresará la porción restante. Un aumento en la emisión de luz implicaría que se ha producido la translocación de CagA-nanoluciferasa. Por último, a partir de los "hits" obtenidos se realizaría un estudio pormenorizado por métodos estándar in vitro e in vivo de los procesos desencadenados por la infección, tanto a nivel bacteriano como de las rutas de señalización celular desencadenadas por CagA.

Cita: Casablanca, Laura; Díez, Laura; Escobar, Daniela; Santano, Elena; Ortiz, Dean (2023) High-Throughput Phenotypic Assay para compuestos que previenen el cáncer gástrico asociado a la infección por *Helicobacter pylori*. Actas del VIII Congreso de Señalización Celular, SECUAH 2022. XVII Simposio de Dianas Terapéuticas. 21 a 24 de marzo, 2023. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares, Madrid. España. *dianas* 12 (1): e202303e03. ISSN 1886-8746 (electronic) journal.dianas.e202303e03 <https://dianas.web.uah.es/journal/e202303e03>. URI <http://hdl.handle.net/10017/15181>

Copyright: © Casablanca L, Díez L, Escobar D, Santano E, Ortiz D. 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/>