

Desarrollo de un triple inhibidor de kinasas en Glioblastoma Multiforme. Un nuevo enfoque para la investigación clínica actual.

James Kevin Bradshaw-Bernacchi^a, José Ignacio Robaina-Castillo^b, Alejandro Miranda-González^c, Patricia de Castro-Martínez^d

Universidad de Alcalá de Henares (UAH). Campus Universitario - C/ 19, Av. de Madrid, Km 33,600, 28871 Alcalá de Henares, Madrid.

a. james.k.bradshaw@outlook.com b. jrobainacastillo@gmail.com c. ale.miranda3733@gmail.com d. patriciadecastro1999@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: Glioblastoma Multiforme; CK2; PI3K-AKT-mTOR; multidiana; paxalisib; silmitasertib

Resumen

El glioblastoma multiforme (GBM) es un glioma de grado IV según la OMS, representando el 46,5% de todos los gliomas. La incidencia anual es de 3,22/100 000 personas y aumenta con la edad avanzada en el momento del diagnóstico y con el sexo masculino, así como contribuyen de manera desproporcionada a la morbilidad y la mortalidad, con una supervivencia de cinco años del 5% de pacientes diagnosticados. La terapia estándar abarca la resección quirúrgica seguida de quimiorradioterapia, la cual ha demostrado ser insuficiente dado que casi todos los GBM recidivan localmente después del tratamiento. Años de investigación han demostrado que el GBM está caracterizado por defectos moleculares somáticos en 3 procesos principales: crecimiento celular sostenido, evasión de la senescencia celular e inmortalidad replicativa, y la participación recurrente de vías de señalización. La vía más importante y estudiada es la vía del eje PI3K-AKT-mTOR, responsable de la supervivencia y proliferación celular, además de ser un regulador clave en la autofagia. AKT participa directamente en la activación de la vía Wnt, suponiendo una posible vía de escape al promover el mantenimiento de células madre tumorales y la invasividad. CK2 es una quinasa encargada de activar también la vía Wnt mediante la fosforilación de β -catenina y la proteína adaptadora Dishevelled, además de promover la angiogénesis y la supervivencia por supresión de la apoptosis. Esta proteína además regula otras vías como PI3K y NF- κ B. Actualmente, existen dos moléculas en ensayos clínicos: Paxalisib, inhibidor dual de PI3K y mTOR; y Silmitasertib, inhibidor de CK2. Su uso individual aumenta la esperanza de vida de los pacientes en unos meses, y su perfil toxicológico parece tolerable. Por ello, proponemos diseñar una molécula frente a estas tres dianas mediante la creación de un fármaco multidiana basado en la unión de Paxalisib y Silmitasertib con un linker. Esta nueva molécula partirá del conocimiento previo sobre la forma de interacción de cada una por individual en su respectiva enzima. Mediante química combinatoria, se generará una biblioteca de moléculas que será sometida a un High-Throughput Screening para encontrar la estructura con el linker más idóneo. La terapia combinatoria con estos inhibidores aún no se ha probado, por lo que realizaremos estudios para observar su eficacia por individual y en combinación en la línea celular U87. Tras la validación y los estudios de especificidad de la molécula multidiana obtenida, esta se comparará con los resultados anteriores para observar si posee una eficacia igual o superior a la terapia en combinación.

Cita: Bradshaw-Bernacchi, James Kevin; Robaina-Castillo, José Ignacio; Miranda-González, Alejandro; de Castro-Martínez, Patricia (2023) Desarrollo de un triple inhibidor de kinasas en Glioblastoma Multiforme. Un nuevo enfoque para la investigación clínica actual. 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): e202303e04. ISSN 1886-8746 (electronic) journal.dianas.e202303e04 <https://dianas.web.uah.es/journal/e202303e04>. URI <http://hdl.handle.net/10017/15181>

Copyright: © Bradshaw-Bernacchi JK, Robaina-Castillo JI, Miranda-González A, de-Castro-Martínez P. 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/>