

Búsqueda de agonistas de PPAR γ para el tratamiento de la enfermedad de Huntington.

Silvia Calvo Serrano^{1,2}, Daniel Gutiérrez Tejedor^{1,3}, Lorena Peracho Benito^{1,4},
Laura Ramos Hernández^{1,5}, Belén Sánchez Gómez^{1,6}, Rebeca Sandoica Expósito^{1,7}

1 Máster en Dianas Terapéuticas en Señalización Celular: Investigación y Desarrollo. Departamento de Biología de Sistemas, Universidad de Alcalá. 28871, Alcalá de Henares, Madrid. España. **2** Email: silcals@ gmail.com.

3 Email: danielgutierreztejedor@ gmail.com. **4** Email: lorenaperacho95@ gmail.com. **5** Email: laura.lrhz@ gmail.com.

6 Email: belensg.88@ gmail.com. **7** Email: rebecca.sandoica@ gmail.com.

III Congreso de Señalización Celular, SECUAH 2018.

20-22 de marzo, 2018. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares, Madrid. España.

Palabras clave: enfermedad de Huntington; huntingtina; PPAR γ ; diana terapéutica; ensayos HTS.

Resumen

La enfermedad de Huntington (EH) es una enfermedad autosómica dominante que se caracteriza por un deterioro neurológico progresivo. Es uno de los trastornos hereditarios monogénicos más comunes en países occidentales, y el tiempo de supervivencia medio es de 15-20 años tras la manifestación de los primeros síntomas [1]. Actualmente no se ha desarrollado ningún fármaco que permita la remisión de la enfermedad, solo existen tratamientos paliativos. La fisiopatología de esta enfermedad se caracteriza por la acumulación de más de 35 repeticiones de trinucleótidos CAG (cola poliQ) en el gen que codifica para la proteína huntingtina (Htt). La presencia de Htt mutada da lugar a la acumulación de agregados intracelulares tóxicos y a la alteración de diferentes procesos celulares: desregulación de la expresión génica, alteración de la degradación y el plegamiento de proteínas, interrupción de la señalización sináptica y alteración del metabolismo energético, donde tiene un papel importante el receptor nuclear PPAR γ [2]. En base a estos procesos, sugerimos dos dianas moleculares que aparecen principalmente alteradas en EH: Htt y PPAR γ . Existen fármacos antidiabéticos agonistas de PPAR γ que han demostrado efectos neuroprotectores en modelos experimentales de EH, como la Rosiglitazona, retirado por cardiotoxicidad [3]. Por tanto, proponemos iniciar una búsqueda de agonistas de PPAR γ mediante la obtención de una colección de nuevas moléculas y la síntesis de compuestos derivados de la Rosiglitazona, con el fin de disminuir su cardiotoxicidad. Estas moléculas se someterían a un cribado de alto rendimiento mediante dos ensayos in vitro: uno de activación de PPAR γ , y otro de paso de barrera hematoencefálica. Por último, habría que realizar ensayos preclínicos adicionales para determinar la eficacia y los posibles efectos secundarios de los fármacos seleccionados.

1. D.C. Rubinsztein, J. Carmichael. 2003. Huntington's disease: molecular basis of neurodegeneration. *Expert Rev Mol Med*. 5(20):1-21
2. J. Labbadia, R.I. Morimoto. 2013. Huntington's disease: underlying molecular mechanisms and emerging concepts. *Trends Biochem Sci*. 38 (8):378-85
3. M.C. Chiang, Y.C. Cheng, C.J. Nicol, K.H. Lin, C.H. Yen, S.J. Chen, R.N. Huang. 2015. Rosiglitazone activation of PPAR γ -dependent signaling is neuroprotective in mutant huntingtin expressing cells. *Exp Cell Res*. 338(2):183-93

Cita: Silvia Calvo Serrano, Daniel Gutiérrez Tejedor, Lorena Peracho Benito, Laura Ramos Hernández, Belén Sánchez Gómez, Rebeca Sandoica Expósito (2018) Búsqueda de agonistas de PPAR γ para el tratamiento de la enfermedad de Huntington. *Actas del III Congreso de Señalización Celular, SECUAH 2018*. 20-22 de marzo, 2018. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares, Madrid. España. *Dianas* 7 (1): e201803c11. ISSN 1886-8746 journal.dianas.e201803c11. URI <http://hdl.handle.net/10017/15181>

Copyright: © 2018 Silvia Calvo Serrano et al. 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/>