

Screening de inhibidores de NFATc1 para el tratamiento de la osteoporosis.

Daniel Elvira Blázquez^a, Sergio Díaz Gago^b

Departamento de Biología de Sistemas, Facultad de Medicina, UAH.

a. daniel.elvira@edu.uah.es b. sergio.diazgago@edu.uah.es

III Congreso de Señalización Celular, SECUAH 2018.

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

Sesión de paneles

Resumen

La osteoporosis es una enfermedad caracterizada por el aumento de la fragilidad esquelética debido a una disminución de la masa y calidad ósea, que se debe a un desequilibrio en el balance entre osteoblastos/osteoclastos y que afecta fundamentalmente a cadera, espina vertebral y muñeca. Uno de los motivos de dicho desequilibrio se debe a una mayor diferenciación de monocitos a osteoclastos, proceso regulado por los osteoblastos a través del M-CSF y RANKL. RANKL, se expresa en la membrana de los osteoblastos, y al unirse a su receptor en las células precursoras de osteoclastos, provoca la activación de las vías de señalización de las MAPK de ERK y JNK, de la vía de NF- κ B y de la vía de la PLC-calcineurina. Estas vías aumentan la expresión y actividad del factor de transcripción NFATc1, el cual una vez en el núcleo, regula la expresión de proteínas intervienen en la diferenciación y fisiología del osteoclasto. Debido al papel fundamental de NFATc1 en la diferenciación de los osteoclastos, nuestro objetivo es la búsqueda de nuevos inhibidores de NFATc1, en concreto nos centramos en moléculas que inhiban la interacción de NFATc1 con su activador, la calcineurina, que se encarga de defosforilar y por tanto permite su translocación al núcleo. En base a esto y las estructuras de ambas proteínas, diseñamos un HTS que permite encontrar moléculas que inhiban dicha interacción. NFATc1 interacciona con Calcineurina a través de la secuencia consenso de NFATc1, DQYLAVP, y la Calcineurina a través de 4 aminoácidos que interaccionan con dicha secuencia consenso. Las moléculas que diseñamos para inhibir dicha interacción se basan en mimetizar los 4 aminoácidos de la Calcineurina. Para realizar el "screening" de los compuestos miméticos, se realizaron 3 construcciones distintas, una para la subunidad A de la Calcineurina, otra de la subunidad B de la Calcineurina y una tercera para NFATc1. El resultado de estos clonajes serán la Calcineurina con la etiqueta molecular CFP en la subunidad A y NFATc1 con YFP, las cuales empleamos para realizar el primer cribado "in vitro" mediante la técnica del FRET. Aquellos inhibidores que impidieron la interacción entre NFATc1 y Calcineurina, pasaron a un segundo cribado "in vivo" en el que incubamos células osteoclasticas con los inhibidores, y tras su lisado, realizamos un ensayo ELISA para detectar los niveles de p-NFATc1. Finalmente, probamos la toxicidad de los inhibidores empleando células HepG2.

Cita: Elvira Blázquez, Daniel; Díaz Gago, Sergio (2018) Screening de inhibidores de NFATc1 para el tratamiento de la osteoporosis. Actas del III Congreso de Señalización Celular, SECUAH 2018. 20-22 de marzo, 2018. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares, Madrid. España. Sesión de paneles. *dianas* 7 (1): e201803p11. ISSN 1886-8746 (electronic) journal.dianas.e201803p11 <http://www3.uah.es/dianas?e201803p11>. URI <http://hdl.handle.net/10017/15181>

Copyright: © Elvira-Blázquez D, Díaz-Gago S. 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/>