

Búsqueda de agonistas LGR4 como antirresortivos en el tratamiento de la osteoporosis (comunicación).

Nerea Baños-Sánchez, Esperanza Lezana-Juberías, Irene Miguel-García, Lucía Serrano-García

IV Congreso de Señalización Celular, SECUAH 2019.
20-22 de marzo, 2019. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares, Madrid. España.
Sesión C1, Dianas Terapéuticas.

Resumen

La osteoporosis es una enfermedad metabólica caracterizada por la pérdida de masa ósea, el deterioro del tejido óseo y la alteración de la microarquitectura ósea. Es un problema sanitario a nivel global, afectando a más de 200 millones de personas. Dado que la esperanza de vida va aumentando conforme al paso de los años, la osteoporosis está cada vez más cerca de ser una epidemia mundial. Actualmente no se ha desarrollado ningún fármaco capaz de remitir por completo la osteoporosis, únicamente frenan el proceso. Por ello, surge la necesidad de desarrollar nuevos tratamientos que sean efectivos y seguros a largo plazo. El hueso es un tejido que está en constante formación y destrucción, fenómeno conocido como remodelado óseo. La fisiopatología de la osteoporosis se basa en un desequilibrio de este remodelado, donde la formación se ve disminuida mientras que la resorción está aumentada. Dado que este desequilibrio resulta en el desarrollo de enfermedades óseas es fundamental una regulación estricta de la diferenciación de los osteoclastos, responsables de la reabsorción. La diferenciación de los osteoclastos está regulada por los osteoblastos a través de la secreción de dos moléculas, RANKL y OPG. Recientemente se ha identificado la presencia de un nuevo receptor para RANKL en osteoclastos, el receptor 4 acoplado a la proteína G que contiene repeticiones ricas en leucina (LGR4). LGR4 compite con RANK por la unión a RANKL, por lo que atenúa la activación de RANK. Además, la activación de LGR4 activa Gαq, que resulta en la activación de GSK3-β, responsable de la fosforilación de NFAT-C1 y la consiguiente salida del núcleo. De este modo, NFAT-C1 no transcribe los genes responsables de la osteoclastogénesis. Por todo ello, LGR4 ejerce un importante papel en el control de la diferenciación de los osteoclastos mediante mecanismos de retroalimentación negativa. Nuestro objetivo es desarrollar terapias que potencien estos mecanismos de regulación intrínsecos y consigan frenar la resorción ósea. Con este fin, proponemos LGR4 como diana a partir de la cual potenciar dicha regulación negativa. Las terapias antirresortivas actuales se han focalizado sobre RANK y RANKL con el objetivo de bloquear dicha señalización. Sin embargo, el bloqueo de la señalización desde RANK suprime los mecanismos de retroalimentación negativa intrínsecos. Por tanto, proponemos que la estimulación de LGR4 mediante el uso de agonistas podría ser un buen objetivo terapéutico para tratar la osteoporosis. Por ello, se ha diseñado un ensayo de cribado de alto rendimiento o high through screening (HTS) in vitro mediante el cual se determina la activación de LGR4. A continuación, se realiza un segundo cribado con el fin de descartar aquellos compuestos que además de estimular nuestra diana, también activen RANK y promuevan en último término la diferenciación a osteoclastos, evento contrario a nuestro objetivo.

Cita: Baños-Sánchez, Nerea; Lezana-Juberías, Esperanza; Miguel-García, Irene; Serrano-García, Lucía (2019) Búsqueda de agonistas LGR4 como antirresortivos en el tratamiento de la osteoporosis (comunicación). Actas del IV Congreso de Señalización Celular, SECUAH 2019. 20-22 de marzo, 2019. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares, Madrid. España. Sesión C1, Dianas Terapéuticas. *dianas* 8 (1): e201903c11. ISSN 1886-8746 (electronic) journal.dianas.e201903c11 <https://dianas.web.uah.es/journal/e201903c11>.
URI <http://hdl.handle.net/10017/15181>. DOI <https://doi.org/10.37536/DIANAS.2019.8.1.29>

Copyright: © Baños-Sánchez N, Lezana-Juberías E, Miguel-García I, Serrano-García L. 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/>