

Nueva estrategia antiinflamatoria en aterosclerosis basada en el inflammasoma NLRP3.

Rodrigo Garcia, Paula Gutierrez, Marina Higuera, Paula Moreno, Daniela Poullion

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 aterosclerosis es una de las enfermedades cardiovasculares de mayor prevalencia a nivel mundial. Históricamente su fisiopatología se ha centrado en el papel de los lípidos y su rol en el desarrollo de la placa de ateroma. En los últimos años, diversos estudios han demostrado la gran relevancia del componente inflamatorio en la patogénesis de la aterosclerosis, en concreto, la Interleucina 1 Beta (IL-1 β) ha demostrado tener un papel fundamental en esta patología. Basándonos en esta evidencia, desarrollamos un estudio teórico de las posibles vías inflamatorias relacionadas con IL-1B implicadas en la inflamación vascular, valorando diversas alternativas como eventuales dianas terapéuticas. De entre ellas, destacamos el complejo inflammasoma Receptor tipo NOD asociado a proteína 3 (NLRP3), cuya asociación conduce a la activación y liberación de IL-1B e interleucina 18 (IL-18), ambas citoquinas proaterogénicas. Para la obtención de posibles inhibidores del inflammasoma NLRP3 a partir de nuestra quimioteca de más de 2 millones de compuestos, se propuso un análisis de tipo High Throughput Screening (HTS) en el que se empleó una técnica de tipo transferencia de energía basada en resonancia de fluorescencia (FRET). De este análisis FRET se obtuvieron aquellos inhibidores específicos de la asociación entre los componentes del inflammasoma NLRP3, denominados Hits. Esta búsqueda se refinó mediante ensayos in vitro con células THP1 deficientes de NLRP3. Se obtuvieron así aquellos compuestos de baja toxicidad que antagonizaban el inflammasoma NLRP3, produciendo una menor liberación de IL1B e IL-18, considerados nuestros Leads o cabezas de serie. Finalmente, los candidatos se utilizaron en estudios in vivo con ratones ApoE (-/-) con el objetivo de confirmar su eficacia y potencia farmacológica.

Cita: Garcia, Rodrigo; Gutierrez, Paula; Higuera, Marina; Moreno, Paula; Poullion, Daniela (2019) Nueva estrategia antiinflamatoria en aterosclerosis basada en el inflammasoma NLRP3. 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): e201903c12. ISSN 1886-8746 (electronic) [journal.dianas.e201903c12](https://dianas.web.uah.es/journal/e201903c12) <https://dianas.web.uah.es/journal/e201903c12>.
URI <http://hdl.handle.net/10017/15181>. DOI <https://doi.org/10.37536/DIANAS.2019.8.1.30>

Copyright: © Garcia R, Gutierrez P, Higuera M, Moreno P, Poullion 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/>