

**Grupo de trabajo GT4:** Obtención de productos activos para el tratamiento de la obesidad y de la diabetes con gran potencial de transferencia a la empresa para su posterior comercialización

**Responsable GT 4:** Dr. Christian Carpéné, INSERM (Francia)

**Producto:** Identificación de nuevos compuestos activos en el tratamiento de la obesidad y la diabetes

**Responsable:** Dr. Mabel Loza, USC (España)

#### Resumen divulgativo

Los trastornos metabólicos son la causa de varias enfermedades humanas, tales como la obesidad o la diabetes tipo 2, que pese a los múltiples avances recientes todavía carecen de terapias efectivas. Este proyecto está orientado a una fase temprana de descubrimiento de nuevas terapias efectivas, basado en los resultados de investigación de los últimos años de los socios IRB e INSERM.

Partiendo de tres proteínas ya identificadas por los socios del proyecto como posibles nuevas dianas terapéuticas para la obesidad/diabetes (ver entregable 3.1), el objetivo final del presente proyecto es encontrar compuestos activos en estas nuevas dianas, como punto de partida para el diseño de nuevos candidatos a fármacos. Para ello, se está iniciando el cribado farmacológico para la identificación de nuevos compuestos activos (*hits*) que serán posteriormente utilizados como punto de partida de un programa de optimización de fármacos, basado en la experiencia en química medicinal del socio PCB del proyecto.

Un modo demostrado de encontrar nuevos compuestos activos en dianas novedosas es el cribado de alto rendimiento (*High Throughput Screening*, HTS) de librerías químicas de compuestos. Generalmente el HTS implica el uso de modernos robots, software de control sofisticado, manejo de líquidos avanzado y métodos de detección sensibles. A través de este proceso se analizan rápidamente muchos compuestos, entre los cuales puede aparecer alguno que sirva de punto de partida para el diseño de un nuevo fármaco. Esta es la aproximación utilizada en este proyecto a través de la unidad de HTS del socio USC.

Este entregable describe la aplicación del ensayo miniaturizado para HTS en la primera diana de las tres elegidas, la mitofusina-2 (según se describe en el entregable 3.1). Se estudió la actividad sobre la expresión de mitofusina-2 de una librería química de 1120 compuestos que ya han sido probados en terapéutica para otras aplicaciones o que llegaron a ensayos clínicos (Prestwick chemical library). Entre estos 1120 compuestos se encontraron once positivos, de los cuales siete incrementaron más de 1,7 veces la expresión de la mitofusina-2. Estos siete compuestos han sido seleccionados para su posterior caracterización en estudios de expresión de ARNm y su eventual progreso en el programa de descubrimiento de fármacos.

Realizado: Febrero 2010

**Participantes:**

- Dr. Mabel Loza, Universidad Santiago de Compostela, España
- Dr. Antonio Zorzano, IRB Barcelona, España
- Dr. Christian Carpéné, INSERM, Francia