

Los trastornos metabólicos son la causa de diversas enfermedades humanas, tales como la obesidad o la diabetes tipo 2 que, pese a los múltiples avances recientes, todavía carecen de terapias efectivas. El proyecto DIOMED está orientado a una fase inicial temprana de descubrimiento de nuevas terapias efectivas, basadas en los resultados de investigación de los últimos años de los socios de DIOMED. Su punto de partida para la búsqueda de nuevos mecanismos curativos son tres proteínas identificadas en los grupos de los Dres. Zorzano (socio IRB) y Carpéné (socio INSERM) (la mitofusina-2, o Mfn-2, la amino oxidasa sensible a semicarbazida, o SSAO, y la proteína del gen relacionado con la diabetes y la obesidad, o DOR) que parecen tener un papel importante en la obesidad y la diabetes y se proponen como nuevas dianas terapéuticas.

Un modo demostrado de encontrar nuevos compuestos activos en dianas terapéuticas novedosas es el cribado de alto rendimiento (*High Throughput Screening*, HTS) de grandes quimiotecas 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 pueden identificar rápidamente compuestos activos, los cuales pueden proporcionar un punto de partida para el diseño de un nuevo fármaco. Esta es la aproximación utilizada en este proyecto DIOMED a través de la unidad de HTS del socio Universidad de Santiago de Compostela (USC).

Con este objetivo hemos miniaturizado unas metodologías capaces de medir el nivel de actividad o de expresión de estas tres proteínas dianas en la obesidad y en la diabetes de tipo 2. Así podemos estudiar en ellas por HTS quimiotecas de compuestos con un alto grado de similitud a fármacos.

Nuestro objetivo final es identificar compuestos activos, los cuales pueden proporcionar un punto de partida para el diseño de nuevos candidatos a fármacos actuando vía dichas dianas para la obesidad/diabetes. Este cribado inicial proporcionará compuestos activos (*hits*) que serán posteriormente utilizados como puntos de partida de un programa de optimización de fármacos basado en la experiencia en química medicinal. En este entregable mostramos que hemos sido capaces de poner a punto exitosamente las metodologías miniaturizadas para HTS de medida de expresión de mitofusina-2 (Mfn-2), la actividad de amino oxidasa sensible a semicarbazida (SSAO) y que estamos avanzando en la puesta a punto de la metodología para HTS de medida de la expresión de la proteína del gen relacionado con obesidad y diabetes (DOR), con el objeto de llevar a cabo el cribado de quimiotecas para la identificación de *hits* para proyecto.

Realizado: Enero 2010

Participantes:

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