

Título: Diseño y evaluación de inhibidores del ensamblado de telomerasa para su uso en oncología.

Tipo: PIP 2017

Fecha de inicio: 07/08/2019

Finalización: En curso

Director: Gómez, Daniel Eduardo.

Integrantes: Armando, Romina y Mengual Gómez, Diego.

Resumen:

A diferencia de las células somáticas, la mayoría de las células tumorales tienen un potencial replicativo ilimitado, dado en un 90% de los casos por la holoenzima telomerasa. Se ha propuesto que la telomerasa humana catalíticamente activa está compuesta por dos moléculas de transcriptasa reversa (hTERT), dos elementos ribonucleicos (hTR), dos moléculas de disquerina (DKC1) y proteínas asociadas. Dado que DKC1 es esencial en la estabilización de hTR y el subsecuente ensamblado de la telomerasa, nuestro proyecto apunta a inhibir la actividad de la telomerasa mediante la inhibición de la unión de DKC1 a hTR. Previamente, hemos realizado el modelado de DKC1 y mediante screening virtual sobre su dominio PUA, se evaluó una biblioteca de 300.000 moléculas drug-like y se evaluó la capacidad inhibitoria sobre la formación del complejo telomérico de 20 moléculas obtenidas por docking, a partir del bloqueo del dominio PUA de la DKC1. Se seleccionaron las moléculas con mayor afinidad y, por lo tanto, con posible actividad inhibitoria de la holoenzima telomerasa. Mediante el método de detección por qPCR, se evaluó el efecto de las primeras 10 moléculas sobre células de adenocarcinoma mamario humano MDA-MB-231, obteniéndose resultados preliminares satisfactorios. El presente proyecto tiene como fin caracterizar estas moléculas para su eventual uso clínico. A tal fin se evaluarán las 5 moléculas que presentaron mayor actividad antitelomérica, midiendo su capacidad de acortamiento telomérico, inducción de senescencia y apoptosis, la validación del blanco elegido y el análisis de su mecanismo de acción. Realizados estos pasos se procederá a seleccionar el inhibidor que presente mayor actividad antitelomérica y antitumoral a la menor dosis, y sobre esa molécula líder trabajar en su derivatización con el fin de obtener una serie de análogos con actividad específica potenciada. Se evaluará la toxicidad de los compuestos obtenidos y de obtenerse un inhibidor que presente todas las características de una molécula para uso clínico, se procederá al resguardo de su propiedad intelectual y al contacto con empresas que presenten un posible interés.

Unidad Académica: Departamento de Ciencia y Tecnología