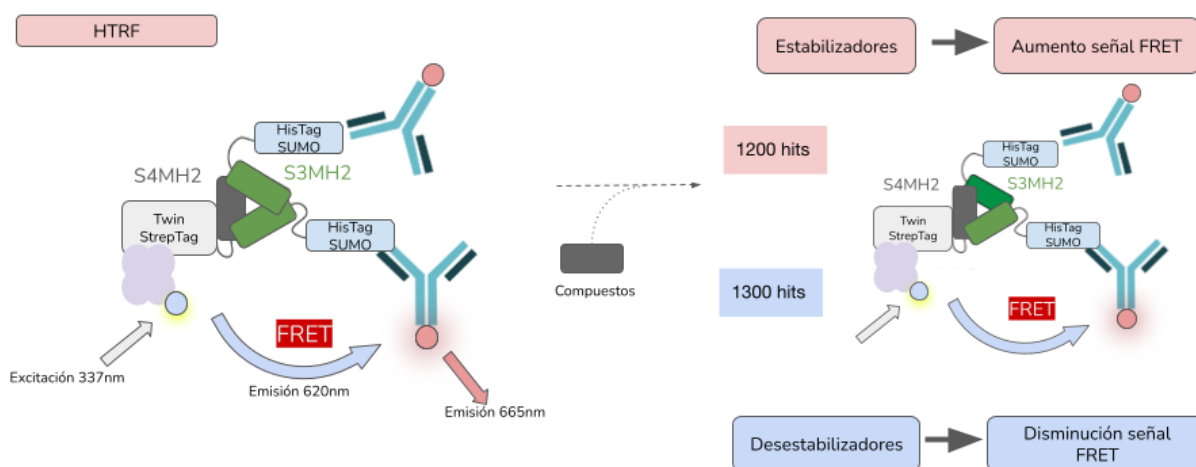


Modulación de los complejos SMADs con moléculas



Estrategia identificación hits

G4SMADS

La hipótesis de nuestro estudio es que la modulación de la formación de los complejos entre proteínas SMADs es clave para desarrollar tratamientos para enfermedades en las que la función de estos factores de transcripción se ve alterada. En este proyecto hemos planteado descubrir moléculas con potencial terapéutico dirigidas a un complejo de las proteínas SMAD4-SMAD3 (diana) usando la proteína y seguir la estabilización o desestabilización del complejo en presencia de ligandos en la plataforma de drug discovery del IRB Barcelona usando la técnica de transferencia de Energía por Resonancia de Fluorescencia (FRET) y fluorescencia resuelta en el tiempo HTRF y más de 100 mil compuestos. Hemos encontrado 1200 estabilizadores de la interacción y 1300 desestabilizadores. Para ajustar nuestro proyecto dentro del plazo de ejecución, nos hemos centrado en la validación de los compuestos desestabilizadores y su posible aplicación en el síndrome de Myhre y en enfermedades asociadas a fibrosis. Los hits han sido validados de forma ortogonal usando las técnicas de Spectral Shift y TRIC y los mejores están siendo clasificados en grupos para comprobarlos en sistemas modelo de cáncer y de fibrosis, que estamos desarrollando tanto en el IRB Barcelona como en la plataforma en el CIMUS junto con el equipo de la Dra. Loza. Para los compuestos estabilizadores, hemos comenzado también el diseño de Protacs, moléculas que inducen la degradación de proteínas específicas dentro de las células, aproximación que complementaría nuestra estrategia de desarrollo de desestabilizadores de complejos mediante un mecanismo de acción diferente. En el futuro, continuaremos validando nuestros hits con ensayos en modelos del síndrome de Myhre junto a las fundaciones de pacientes del síndrome Myhre española y norteamericana.