



Endocrinología, Diabetes y Nutrición



P-097 - DESCUBRIMIENTO, DESARROLLO Y VALORACIÓN PRECLÍNICA DE UN INHIBIDOR DE NICOTAMIDA N-METILTRANSFERASA PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES TIPO 2

J.L. Fernández Morera^a, C. Concellón Fernández^b, J. Romano García^c, J. Riera Gutiérrez^c, A. Fernández Fernández^d, M. Fernández Fraga^d y V. del Amo Sánchez^e

^aServicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. ^bDepartamento de Química Orgánica e Inorgánica, Facultad de Químicas, Universidad de Oviedo, Oviedo. ^cAnestesia y Reanimación, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. ^dEpigenética del cáncer y nanotecnología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. ^eDepartamento de Química Orgánica e Inorgánica, Facultad de Químicas, Universidad de Oviedo, Oviedo.

Resumen

Introducción: La nicotinamida N-metiltransferasa humana (hNNMT) es una enzima reguladora de la actividad epigenética y su papel metabólico en relación con la obesidad y la diabetes tipo 2 ha sido estudiado en los últimos años, siendo una diana terapéutica atractiva. En este trabajo hemos diseñado y desarrollado un nuevo compuesto químico capaz de inhibir in vitro e in vivo hNNMT.

Objetivos: Diseño, síntesis y desarrollo de una molécula capaz de inhibir la enzima hNNMT in vitro, y que dicha molécula mantenga dicha actividad inhibitoria en modelos celulares manteniendo supervivencia, descartando toxicidad celular.

Material y métodos: Obtención de diferentes compuestos de síntesis en nuestro laboratorio. Ensayos de afinidad inicialmente mediante estudios in vitro de modulación enzimática y cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS). Posteriormente modelos celulares (en SNU-182, ATCC #CRL-2235) para identificar capacidad inhibitoria in vivo y supervivencia celular con dosis IC50.

Resultados: Mediante cribado de alta capacidad o HTS (High Throughput Screening), se identifica una familia de productos con cierta actividad inhibitoria de NNMT (Hits) incluida en la librería de compuestos disponibles en nuestro laboratorio. Se emprende un posterior proceso de optimización de los hits que incluye ensayos para confirmar su afinidad por la diana, modificaciones para optimizar afinidad y selección de candidatos para desarrollo clínico (Leads). Ensayos de afinidad demostraron capacidad de nuestro compuesto de inhibición de NNMT y la dosis IC50 fue identificada. Estudios celulares con modelos celular SNU-182 confirmaron capacidad inhibitoria de nuestro producto in vivo de supervivencia celular con dosis IC50 y mayores.

Conclusiones: Hoy en día el descubrimiento y el desarrollo de fármacos es un proceso estructurado y complejo que requiere un minucioso diseño previo. En este trabajo se identifican moléculas que modulan la actividad de hNNMT, que es una enzima cuya actividad se relaciona con la fisiopatología de la enfermedad. Como parte de dicho estudio se confirma capacidad de inhibición de hMMNT, se define IC50 y se realizan estudios in vivo con modelos celulares demostrando la ausencia de toxicidad de IC50 y el efecto inhibitorio de hNNMT adecuado. Con estos resultados, dicho compuesto parece un candidato óptimo para iniciar la fase preclínica en el desarrollo de nuevos fármacos para la DM2.