



CO-001 - MODULACIÓN DE MECANISMOS INMUNOINFLAMATORIOS IMPLICADOS EN EL DAÑO VASCULAR ASOCIADO A DIABETES

S. Sinopoli Santana^a, B. Guerra^a, L. Fernández Pérez^a, Y. Brito Casillas^a, Á. Amesty^b, A. Estévez Braun^b y C. Recio Cruz^a

^aFarmacología Molecular y Traslacional (BIOPharm), Instituto Universitario de Investigaciones Biomédicas y Sanitarias (IUIBS), Universidad de Las Palmas de Gran Canaria (ULPGC), Las Palmas de Gran Canaria, España. ^bDepartamento de Química Orgánica, Instituto Universitario de Bio-Organica Antonio González (IUBO AG), Universidad de la Laguna (ULL), La Laguna, España.

Resumen

Introducción: La diabetes mellitus desencadena una serie de complicaciones crónicas a nivel vascular que reducen la calidad de vida de los pacientes. Entre ellas, el daño vascular por aterosclerosis es una de las principales causas de morbilidad entre los pacientes diabéticos. La activación de mecanismos inflamatorios juega un papel clave en todas las fases de la aterosclerosis, desde sus inicios hasta sus complicaciones trombóticas. La vía de señalización JAK/STAT (*Janus kinase/Signal transducer and activator of transcription*) regula una amplia gama de mediadores implicados en procesos de inflamación, proliferación, migración y diferenciación celular, y es un mecanismo clave por el que la hiperglicemia y la hipercolesterolemia contribuyen a la progresión de las complicaciones vasculares de la diabetes.

Objetivos: El principal objetivo de este proyecto consiste en la identificación, caracterización y desarrollo preclínico de nuevas estructuras farmacológicas, procedentes de una librería de derivados de productos naturales, que han sido específicamente diseñadas para interactuar con la vía JAK/STAT, con el fin de frenar la activación crónica de esta vía y por consiguiente prevenir el daño vascular acelerado por diabetes.

Material y métodos: Se realizó un cribado a partir de una librería química de compuestos derivados o híbridos naftoquinónicos con el fin de seleccionar aquellos con mejores propiedades antiinflamatorias y características farmacológicas. Seguidamente, se investigaron los efectos antiinflamatorios y ateroprotectores de la inhibición de JAK/STAT con el/los compuestos seleccionados en modelos *in vitro* con células vasculares e inflamatorias, a través de ensayos funcionales (proliferación, migración, diferenciación celular), ensayos de expresión génica y proteica y estudios predictivos computacionales.

Resultados: Tras el cribado de la librería química, se seleccionó el compuesto JKST35, un híbrido naftoquinona-quinoleína, que mostró buenas propiedades antiinflamatorias en todas las células testadas, así como interesantes características farmacocinéticas en los estudios computacionales predictivos. Además, este compuesto inhibió la fosforilación de STAT1 y STAT3 inducida por citoquinas inflamatorias en células de músculo liso vascular y macrófagos, así como la expresión de genes inflamatorios diana de la vía JAK/STAT, implicados en el desarrollo de la placa de aterosclerosis. A nivel funcional, el compuesto JKST35 moduló la proliferación y migración de las células de músculo liso vascular, indujo la apoptosis en estas células, y bloqueó la polarización de macrófagos hacia un fenotipo proinflamatorio y la formación de células espumosas.

Conclusiones: Los resultados obtenidos demuestran que el compuesto JKST35 inhibe la señalización de JAK/STAT en células vasculares e inflamatorias, reduciendo así la inflamación y aquellos procesos celulares asociados al desarrollo de la placa de ateroma, dependientes de la activación de la vía, incluyendo la proliferación, la migración y la diferenciación celular. Estos estudios constituyen el primer paso para una posterior evaluación *in vivo* del compuesto JKST35.