

Identificación del proyecto

Nombre del proyecto

Nuevos moduladores del metabolismo de los esfingolípidos para la intervención terapéutica contra el cáncer. SPHINGO.

Expediente numero

CTQ2017-89750-R

Descripción del proyecto

Los esfingolípidos desempeñan importantes funciones relacionadas con la proliferación celular, la diferenciación, la supervivencia, el tráfico y la muerte celular. Entre ellos destacan: ceramida (Cer), esfingosina (Sph), esfingosina-1-fosfato (S1P) y dihidroceramida (dhCer). El complejo metabolismo de los esfingolípidos implica la inserción de un doble enlace en dhCer por la dihidroceramida desaturasa (Des1) para convertirla en Cer, desacilación de ceramida por ceramidasa para generar Sph y la posterior conversión de esfingosina en S1P catalizada por esfingosina quinasas (SK). En el ámbito del cáncer, se ha puesto de manifiesto que los cambios en los niveles de esfingolípidos, así como de las enzimas que los metabolizan son fundamentales en la progresión de la enfermedad. Concretamente, el equilibrio dinámico entre Cer-dhCer y S1P guía a la célula hacia un proceso apoptótico o de supervivencia. Así, la modulación de dicho metabolismo es una vía importante para el desarrollo de estrategias terapéuticas contra el cáncer. La síntesis puede proporcionar nuevas arquitecturas con las que obtener una visión de las interacciones con la SK1, del metabolismo de SP1 y sobre el papel de Des1 en relación con la progresión del cáncer, así como nuevos candidatos terapéuticos contra esta enfermedad.

Los glicoesfingolípidos son componentes esenciales de las membranas celulares eucariotas, que actúan como marcadores celulares y participan en la comunicación y reconocimiento celular. Estos compuestos están implicados en funciones de señalización celular, interacción con agentes externos (toxinas, virus o bacterias), proliferación, diferenciación, apoptosis y embriogénesis celular. Por lo tanto, la propuesta de nuevos productos que puedan imitar a estos glicoconjugados y así reproducir e incluso mejorar su actividad biológica es de gran interés.

Este proyecto se centra, por un lado, en el desarrollo de nuevos compuestos lipídicos como posibles inhibidores de SK1 y/o agonistas selectivos de S1P1. El diseño de los compuestos diana se ha realizado en base a aquellas modificaciones estructurales que resultaron positivas en resultados biológicos y estudios de docking previos realizados en nuestro grupo, y algunos nuevos que parecen prometedores en la bibliografía. Los estudios paralelos de docking, cuando sea posible, permitirán optimizar estas estructuras. El proyecto también pretende sintetizar nuevos inhibidores Des1 que incorporen un fragmento rígido sustituyendo el doble enlace de la Cer. Este requisito estructural se ajusta a los requeridos para algunos de los inhibidores de SK1/agonistas de S1P1 propuestos, que pueden resultar buenos candidatos como inhibidores de la Des1 mediante modificaciones adicionales. Por último, el trabajo se orientará a la síntesis de análogos de GSL mediante la glicosilación de los compuestos previamente propuestos. En el proyecto también se plantea el desarrollo de protocolos sintéticos eficientes y flexibles para acceder a los compuestos objetivo, basados en reacciones enantioselectivas catalizadas por metales de transición ya desarrolladas en nuestro grupo, que en algunos casos deberían adaptarse a los nuevos compuestos.

Los productos sintetizados se evaluarán como inhibidores SK1, agonistas selectivos S1P1, inhibidores Des1, o como agentes inmunomoduladores, dependiendo del caso. Este proyecto es una parte de la salud Reto, cambio demográfico y bienestar.

Financiación

Entidad financiadora

Ministerio de Ciencia e Innovación (MICINN), Agencia Estatal de Investigación (AEI) y Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER)

Importe

170.610,00 €



Unión Europea

Fondo Europeo de Desarrollo regional
"Una manera de hacer Europa"

Este proyecto está cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER). "Una manera de hacer Europa"