

ESTRATEGIA TERAPÉUTICA COMBINADA PARA LAS ENFERMEDADES HEPÁTICAS POLIQUÍSTICAS UTILIZANDO NUEVOS INHIBIDORES DE HDAC6I DERIVADOS DEL UDCA

INVESTIGADOR PRINCIPAL: JESÚS BAÑALES ASURMENDI

CENTRO: INSTITUTO INVESTIGACIÓN SANITARIA BIODONOSTIA, SAN SEBASTIÁN, PAÍS VASCO

RESUMEN:

Las enfermedades hepáticas poliquísticas (PLDs) son desórdenes genéticos caracterizados por el desarrollo de quistes biliares (> 20) sintomáticos que son la principal causa de morbilidad y mortalidad. Los tratamientos quirúrgicos o farmacológicos existentes presentan escasos beneficios terapéuticos y de corta duración, siendo el trasplante hepático la única opción curativa. Por ello, urge la necesidad de buscar nuevas estrategias terapéuticas.

Recientemente, hemos comprobado que el tratamiento crónico con ácido ursodesoxicólico (UDCA), un ácido biliar endógeno hepatoprotector, disminuye el crecimiento de los quistes hepáticos tanto en modelos animales como en pacientes con PLD. Por otro lado, el grupo del Dr. LaRusso, colaborador de este grupo (Mayo Clinic, USA), ha comprobado que la inhibición farmacológica de la actividad HDAC6 (histone deacetylase 6) es capaz de frenar la progresión de esta enfermedad en modelos animales. Sin embargo, los efectos terapéuticos de ambos tratamientos son parciales, lo cual pone de manifiesto la necesidad de desarrollar terapias combinadas que permitan bloquear de manera significativa el desarrollo y progresión de la enfermedad. Así, en colaboración con el grupo del Prof. Fernando Cossio (UPV/EHU) hemos desarrollado inhibidores de HDAC6 basados en la estructura del UDCA (HDAC6i-UDCA). Estas nuevas moléculas mantienen las propiedades beneficiosas intrínsecas del UDCA y además presenta inhibición selectiva de HDAC6. En este proyecto de investigación queremos analizar el efecto terapéutico dual de dichas moléculas en modelos experimentales (i.e. in vitro e in vivo) de PLD. La obtención de efectos terapéuticos aditivos/sinérgicos daría lugar a la solicitud de patentabilidad de estas nuevas moléculas, así como al diseño de un Ensayo Clínico Multicéntrico Internacional Fase II.

