



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE LA SANTÍSIMA CONCEPCIÓN

FACULTAD DE MEDICINA.

“Caracterización de moléculas inhibidoras de la interacción oncogénica MYC/NSD3S y su efecto en la viabilidad celular”

POR

Sebastián Andree Vera Molina

Tutora: Valentina González Pecchi

Co - tutor: Matías Hepp Castro

Evaluador externo: Iván González Chavarría

Evaluador interno: Marcelo Villagrán Orellana

AÑO 2025

Concepción, Chile

Resumen.

La investigación de interacciones proteína-proteína (PPI) ha evolucionado desde técnicas estáticas (como inmunoprecipitación, Co-IP) hacia plataformas dinámicas que preservan el contexto celular y las modificaciones postraduccionales. Los estudios de PPI permiten abordar desde mecanismos celulares fisiológicos hasta condiciones patológicas, como el cáncer. La interacción de oncogenes con la maquinaria celular es un proceso altamente complejo, que involucra muchas proteínas y cascadas de señalización. c-MYC es un oncogén caracterizado hace más de 4 décadas, teniendo una alta influencia sobre los hallmarks del cáncer lo que lo ha puesto como un nodo central en las redes PPI. En la última década se han descrito nuevas interacciones de MYC con otras proteínas, entre ellas NSD3S, la isoforma corta de la proteína NSD3, que trabaja como proteína adaptadora en el núcleo celular. NSD3S interactúa con MYC, lo que estabiliza su estructura, previniendo su degradación proteosomal y aumentando su vida media, incrementando el efecto oncogénico de MYC en la célula. Nosotros creemos que al bloquear la interacción MYC/NSD3S podría tener efectos sobre los mecanismos oncogénicos desencadenados por MYC, como es, disminuir la viabilidad de células cancerígenas. En este trabajo, se empleó el ensayo NanoPCA (Protein-fragment Complementation Assay basado en NanoLuc) en formato ultrahigh-throughput screening (uHTS), un método altamente sensible y con la peculiaridad de producir una reacción reversible para el análisis de la interacción MYC/NSD3S. El cribado de >12,000 compuestos de la biblioteca MedChemExpress identificó 11 moduladores de la interacción MYC/NSD3S (0.1% positividad), clasificados en inhibidores y potenciadores. La validación incluyó ensayos dosis respuesta (DR), Inmunoprecipitación (IP) y ensayos de viabilidad celular. Finalmente, de los compuestos seleccionados, dos moléculas mostraron actividad altamente reproducible: Ethoxysanguinarina y Withaferina A. Este estudio demuestra que la combinación de NanoPCA-uHTS + IP es una estrategia robusta para identificar moduladores de PPI difíciles de capturar con métodos tradicionales. Los compuestos descubiertos ofrecen herramientas químicas para explorar la biología de MYC/NSD3S y sientan las bases para el desarrollo de terapias dirigidas contra cánceres dependientes de MYC. En conclusión, esta plataforma combinada no solo avanza en el diseño de terapias dirigidas contra neoplasias impulsadas y potenciadas por MYC, sino que también sienta las bases metodológicas para abordar otras PPI críticas en enfermedades humanas, marcando un hito en el campo de la farmacología molecular.

Palabras claves: Cáncer, c- MYC, Inhibidores de interacciones proteína-proteína, Cribado de ultra alto rendimiento (uHTS), NanoLuc (NanoPCA)