



## PROYECTO MINISTERIO DE CIENCIA E INNOVACIÓN CONVOCATORIA 2019

**Investigador principal:** D. Juan Antonio Ardura Rodríguez y M<sup>a</sup> Aránzazu Rodríguez de Gortázar

**Referencia:** PID2019-109659RB-I00

**Título:** EL TRAFICO CELULAR DEL RECEPTOR DE PARATHORMONA PTH1R A CAVEOLAS O CILIO PRIMARIO DETERMINA SU SENSIBILIDAD A ESTIMULOS Y MODULA DISTINTAS RESPUESTAS DE SEÑALIZACIÓN DE PTH1R

**Entidad Financiadora:** Ministerio de Ciencia e Innovación, Agencia Estatal de Investigación

**Cantidad concedida:** 96.800 €

**Fecha inicio:** 01/06/2020

**Fecha fin:** 31/05/2025

**Resumen:**

La estructura y función de los huesos del organismo se mantiene gracias a la acción de varios estímulos, teniendo especial relevancia en este cometido la carga mecánica que soporta el esqueleto durante el movimiento y la activación de una molécula receptora de superficie de células óseas denominada receptor de parathormona (PTH) tipo 1 (PTH1R). Durante el envejecimiento es común que se produzcan alteraciones en la estructura y función esqueléticas, dando como resultado el desarrollo de patologías óseas que suponen la merma de las condiciones de vida de los pacientes con estas patologías y un elevado coste sanitario de su tratamiento. Por ello, es prioritario el estudio de mecanismos aún no descritos que puedan regular procesos de la fisiopatología ósea y que supongan posibles nuevas dianas terapéuticas en el futuro que mejoren los tratamientos disponibles en la actualidad.

En los últimos años se ha descrito la capacidad de PTH1R para ser estimulado por carga mecánica de manera independiente a su activación por PTH o ligandos similares. Por otro lado, también se ha propuesto que algunas subestructuras de la membrana celular, como las caveolas y el cilio primario, pueden actuar como sensores de carga mecánica en células óseas. A pesar de estos conocimientos se desconoce si PTH1R y las caveolas y/o cilio primario podrían interactuar en células óseas en la regulación de la estructura y funcionalidad de los huesos.

En este proyecto hipotetizamos que PTH1R se asocia a los compartimentos caveolares y de



cilio primario en células óseas, actuando como mecanismo adaptativo que determina la sensibilidad del receptor y modula diferentes señales en respuesta a estímulos que difieren en intensidad o naturaleza (agonistas versus estímulo mecánico) en procesos fisiopatológicos.

En presente proyecto pretendemos dilucidar los mecanismos y respuestas asociadas con la activación de PTH1R en caveolas y cilios primarios de las células óseas osteoblastos y osteocitos. Estudiaremos como diferentes estímulos (agonistas vs estímulo mecánico) modifican las respuestas intracelulares de estas células y el impacto de los distintos estímulos en células de su entorno extracelular. Se evaluarán las acciones del estrés oxidativo y la senescencia (dos procesos asociados con el envejecimiento) en los movimientos intracelulares y la señalización de PTH1R en este contexto. Se realizarán modificaciones genéticas de las respuestas de PTH1R para potenciar la formación ósea mediante la inducción transitoria de variantes genéticas de PTH1R. Los resultados obtenidos en el presente proyecto ayudarán en un importante reto de nuestra sociedad en progresivo envejecimiento; la identificación de dianas moleculares para el desarrollo de nuevas terapias para el tratamiento de patologías óseas asociadas a pacientes ancianos como la osteoporosis.