

# SEBBM DIVULGACIÓN

## ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS

### *El agonismo sesgado como herramienta para mejorar los fármacos*

DOI: [http://dx.doi.org/10.18567/sebbmdiv\\_ANC.2021.04.1](http://dx.doi.org/10.18567/sebbmdiv_ANC.2021.04.1)

**Javier García Nafría**  
**Instituto de Biocomputación y Física de Sistemas Complejos, Universidad de Zaragoza**



#### Biografía

Javier García Nafría se licenció en Bioquímica por la Universidad Autónoma de Madrid (2007) para luego trasladarse a Reino Unido donde realizó su doctorado (York, 2007- 2011) y dos estancias post-doctorales en el MRC Laboratory of Molecular Biology (Cambridge, 2012-2016 y 2017-2019). En 2019 regresó a España gracias a un contrato Jóvenes Investigadores y un contrato Ramón y Cajal, estableciendo su grupo de investigación en el Instituto de Biocomputación y Física de sistemas complejos (BIFI, Universidad de Zaragoza). Su investigación se centra en entender la estructura y función de receptores neuronales y su modulación por fármacos. En este campo Javier posee contribuciones importantes en el estudio de receptores de glutamato AMPA y receptores acoplados a proteínas G (GPCRs) (Science 2016, eLife 2018, Nature 2018, Science 2019, Nature 2020, etc.).

Para más información:  
<https://sites.google.com/view/sign-al-transduction-lab/homepage>

#### Resumen

***El agonismo sesgado ocurre cuando un fármaco activa preferentemente una ruta de señalización con respecto a otra a través de un mismo receptor (generalmente un receptor GPCR). Ser capaces de controlar el agonismo sesgado tiene el potencial de mejorar los tratamientos de una gran cantidad de enfermedades.***

#### Summary

***Biased agonism occurs when a drug preferentially activates a signaling route over another through a membrane receptor (generally from the GPCR family). Being able to rationally use biased agonism has the potential to improve treatments for a wide range of diseases.***

Actualmente el ~35% de los fármacos utilizados hoy en día tienen como diana terapéutica a los receptores acoplados a proteínas G (GPCRs)<sup>1</sup>. Ejemplos de estos fármacos son los utilizados en el tratamiento del VIH, la enfermedad de Parkinson o problemas cardiovasculares. Los GPCRs constituyen la familia de receptores más grande del cuerpo humano y se encuentran en la superficie de las células de todos los órganos principales. Estos receptores detectan una alta variedad de señales (neurotransmisores, hormonas, luz, olores...etc) y transducen la información al interior celular activando heterotrímeros de proteínas  $G_{\alpha\beta\gamma}$  y arrestinas. Esto desencadena cascadas de señalización que resultan en una respuesta celular específica de cada célula y tejido<sup>2</sup>. Existen 16 tipos de subunidades  $G_{\alpha}$  (englobadas en cuatro grupos:  $G_{\alpha S}$ ,  $G_{\alpha i/O}$ ,  $G_{\alpha q/11}$  y  $G_{\alpha 12/13}$ ) y dos arrestinas ubicuas (arrestina-2 y -3), y cada una activa/inhíbe una ruta de señalización incluyendo activación de quinasas y transcripción de nuevos genes. Por ejemplo, la proteína  $G_{\alpha S}$  activa la producción de AMP cíclico, la  $G_{\alpha i/O}$  la inhibe, la  $G_{\alpha q/11}$  activa la señalización por calcio y las arrestinas suelen activar quinasas tipo ERK. Aunque tradicionalmente se ha asumido que un GPCR activaba una única ruta de señalización ahora se sabe que un mismo estímulo (o fármaco) puede activar varias rutas de señalización que causan efectos distintos e incluso opuestos. Además, diferentes fármacos actuando sobre un mismo receptor pueden activar distintas rutas de señalización, dando lugar a fármacos con un sesgo (o preferencia) específico sobre una ruta de señalización. Este concepto, en el que un fármaco activa preferentemente una ruta de señalización se denomina *agonismo sesgado* (Figura 1). Frecuentemente los efectos beneficiosos de un fármaco son consecuencia de la activación de una ruta determinada, mientras que las rutas alternativas suelen resultar en efectos secundarios no deseados.

#### **Entonces, ¿cómo podemos mejorar los tratamientos actuales?**

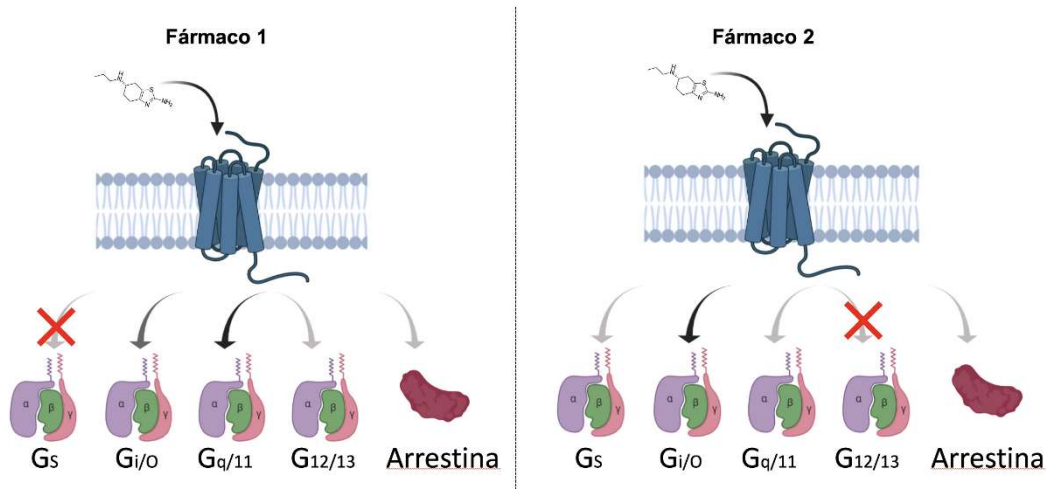
*Diseñando fármacos sobre GPCRs que activen exclusivamente la ruta de señalización con efectos beneficiosos.* Esto eliminaría una fuente importante de efectos secundarios y potencialmente abriría puertas al desarrollo de fármacos para enfermedades sin tratamiento. Desafortunadamente no se entienden los mecanismos por los que ocurre el agonismo sesgado y, por tanto, no somos capaces de desarrollar este tipo de fármacos de manera racional. La hipótesis más aceptada postula que los GPCRs pueden adoptar un amplio espectro de conformaciones y que, ciertas de ellas, mejoran la afinidad (y por tanto activación) por ciertas proteínas intracelulares de señalización. De esta manera los fármacos que estabilizan ciertas conformaciones del receptor podrían inducir la activación de cascadas de señalización específicas. Sin embargo, la relación entre la unión de un fármaco en la región extracelular del receptor y su efecto en la función de la parte intracelular se desconoce.

Recientemente ha habido varios avances técnicos que prometen proporcionar información esencial para entender el sesgo de un ligando en un receptor. Uno de ellos es la crio-microscopía electrónica de alta resolución, con la se pueden determinar estructuras tridimensionales a resolución cuasi-atómica para observar y comparar cómo fármacos con diferentes sesgo se unen y modifican al receptor<sup>3</sup>. Otros avances incluyen mejoras en metodologías biofísicas basadas en BRET (Bioluminescent Resonance Energy Transfer) con las cuales se pueden detectar y cuantificar todas las rutas de señalización activadas por un fármaco<sup>4,5</sup> y avances en computación basados en información estructural<sup>6</sup>. Siendo capaces de diseñar fármacos con un sesgo específico en modelos celulares nos permitirá abordar los siguientes retos, ya que el agonismo sesgado no solo depende del fármaco y del receptor, si no que depende además del ambiente local del receptor (nivel de expresión y localización sub-celular de las diferentes proteínas de señalización). Esto se denomina *sesgo de sistema*, ya que es exclusivo para cada tipo de célula. Adicionalmente, el sesgo del sistema puede variar con el estado desarrollo, patología o incluso con los tratamientos, lo que se denomina *sesgo dinámico*<sup>7</sup>. Aunque quede mucho camino por recorrer, y todavía no seamos capaces de cuantificar cuántos tratamientos podrían beneficiarse, el agonismo sesgado tiene un alto potencial para mejorar los fármacos actuales y la calidad de vida de las personas. Hasta entonces, la investigación básica será esencial.

**Referencias:**

1. Santos, R. *et al.* A comprehensive map of molecular drug targets. *Nat. Rev. Drug Discov.* **16**, 19–34 (2016).
2. Pierce, K. L., Premont, R. T. & Lefkowitz, R. J. Signalling: Seven-transmembrane receptors. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **3**, 639–650 (2002).
3. García-Nafria, J. & Tate, C. G. Cryo-Electron Microscopy: Moving Beyond X-Ray Crystal Structures for Drug Receptors and Drug Development. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **60**, annurev-pharmtox-010919-023545 (2020).
4. Olsen, R. H. J. *et al.* TRUPATH, an open-source biosensor platform for interrogating the GPCR transducerome. *Nat. Chem. Biol.* (2020). doi:10.1038/s41589-020-0535-8
5. Avet, C. *et al.* Selectivity Landscape of 100 Therapeutically Relevant GPCR Profiled by an Effector Translocation-Based BRET Platform. *SSRN Electron. J.* 1–41 (2020). doi:10.2139/ssrn.3586569
6. Suomivuori, C. M. *et al.* Molecular mechanism of biased signaling in a prototypical G protein-coupled receptor. *Science* (80). **367**, 881–887 (2020).
7. Michel, M. C., Seifert, R. & Bond, R. A. Dynamic bias and its implications for GPCR drug discovery. *Nat. Rev. Drug Discov.* **13**, 869–870 (2014).

**Agonismo sesgado**



**Figura: esquema del agonismo sesgado en GPCRs.**