

SEBBM DIVULGACIÓN

LA CIENCIA AL ALCANCE DE LA MANO



El degradoma y sus inhibidores como dianas terapéuticas

Julia Lorenzo Rivera

Unidad de Ingeniería de Proteínas y Proteómica. Instituto de Biotecnología y Biomedicina. Universidad Autónoma de Barcelona

Biografía

Julia Lorenzo Rivera es Licenciada y Doctora en Ciencias Biológicas por la Universidad Autónoma de Barcelona. Durante sus estudios predoctorales y postdoctorales ha trabajado en la caracterización bioquímica, estructural y funcional de diversas metalocarboxipeptidasas y de sus inhibidores. Actualmente es profesora asociada del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad Autónoma de Barcelona e investigadora en el Instituto de Biotecnología y Biomedicina, en donde trabaja en la caracterización de una nueva subfamilia de proteasas, las carboxipeptidasas citosólicas, enzimas que están implicadas en el procesamiento de algunas de las modificaciones postraduccionales de la tubulina y por tanto participan en procesos de degeneración y supervivencia celular.

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA:

http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/la-ciencia-al-alcance-de-la-mano-articulos-de-divulgacion_29

Resumen

El degradoma es el repertorio completo de proteasas expresadas por un organismo. Las proteasas desempeñan papeles esenciales en múltiples procesos biológicos, y en consecuencia, su actividad está estrictamente controlada por diversos mecanismos incluyendo el uso de inhibidores de proteasas específicos. Dichos inhibidores pueden ser encontrados como productos naturales o como moléculas sintetizadas. Muchas de esas moléculas están siendo testadas en la actualidad como fármacos potenciales para el control de patógenos y en procesos patológicos.

Summary

Degradome is the complete repertoire of proteases expressed by an organism. Proteases play essential roles in multiple biological processes, and consequently their activity is strictly controlled by several mechanisms including the use of specific protease inhibitors. Such inhibitors may be found as natural products or as synthesized molecules. Many of these molecules are currently being tested as potential drugs for the control of pathogens and pathological processes.

El degradoma de un organismo se define como el conjunto de proteasas que se expresan en dicho

organismo en un momento determinado. Las proteasas, también conocidas como peptidasas o enzimas proteolíticas, son enzimas que catalizan la escisión de proteínas mediante la hidrólisis de sus enlaces peptídicos. Están presentes en todos los organismos y constituyen del 1 al 5% del contenido del genoma, lo que representa en la mayoría de organismos superiores entre 600 y 700 proteasas. En un principio fueron descritas como enzimas inespecíficas ya que participaban en procesos simples como la digestión de las proteínas de los alimentos. Pero actualmente la adquisición de un mejor conocimiento de sus funciones nos ha permitido considerarlas como enzimas altamente específicas ya que participan en múltiples procesos biológicos como son la replicación y transcripción del DNA, la proliferación y diferenciación celular, el desarrollo embrionario, la formación de vasos sanguíneos, la cicatrización de heridas, la coagulación de la sangre o la muerte celular entre otros. Dadas las funciones tan específicas que llevan a cabo en los organismos vivos, la acción de las proteasas está estrictamente controlada a diferentes niveles para prevenir una activación inadecuada. Esta regulación puede llevarse a nivel de transcripción de los genes, o a nivel proteico, es decir sobre la misma proteasa, ya sea porque ésta deba activarse porque se expresa en forma de precursor inactivo o proenzima, o porque se unan a ella otras moléculas que actúen de moduladores de la

actividad o cofactores, o inhibidores. Cuando esta regulación falla da lugar a una proteólisis inapropiada como la que se encuentra en patologías importantes como son el cáncer o algunas enfermedades cardiovasculares, inflamatorias, neurodegenerativas, bacterianas, virales y parasíticas.

El uso de inhibidores de proteasas es una de las herramientas más ampliamente utilizadas para controlar o interrumpir los procesos mediados por proteasas. Aunque en algunos microorganismos se han encontrado pequeñas moléculas que funcionan como inhibidores, en general en organismos superiores son de naturaleza proteica y su espectro de inhibición es más o menos amplio, incluso se han descrito inhibidores que actúan simultáneamente sobre proteasas de diferentes clases. Una explicación para esta inespecificidad podría residir en el hecho de que en la mayoría de los organismos el número de inhibidores es substancialmente menor que el de proteasas. En humanos por ejemplo se han identificado unos 105 inhibidores mientras que el número de proteasas está próximo a las 600.

Por lo tanto ya que las proteasas y sus inhibidores desempeñan un papel fundamental en la regulación de multitud de rutas de las que

dependen la vida y la muerte de las células, se han convertido en dianas atractivas para la biotecnología y la biomedicina. Aunque, para ser capaces de validarlas e identificar y diseñar fármacos eficientes contra ellas, necesitamos entender la complejidad del proceso biológico en donde participan, así como los mecanismos de su actividad y su regulación. Una vez adquirido el conocimiento en condiciones normales, entonces es importante entender como esas propiedades son modificadas durante el proceso patológico. Por esta razón en los últimos tiempos se han extendido los estudios enfocados a analizar el degradoma de ciertos organismos o de determinados tejidos tanto sanos como en condiciones patológicas. La información obtenida resulta una herramienta indispensable para la comprensión de los procesos biológicos y patológicos y puede ser un elemento clave para encontrar nuevas vías de diagnóstico, tratamiento o prevención sobretodo en patologías que afecten a los seres humanos.

Actualmente en clínica se utilizan inhibidores de proteasas para el tratamiento de unas pocas enfermedades en donde la proteasa diana ha sido ampliamente validada. Se utilizan inhibidores en enfermedades cardiovasculares o en

hipertensión (la diana es la enzima procesadora de la hormona angiotensina), para el tratamiento de trombosis (las dianas son la trombina y el Factor X de la coagulación), en la infección por VIH (actuando sobre proteasa del VIH), en enfermedades respiratorias (la diana es la elastasa de neutrófilos), en pancreatitis (inhibiendo la tripsina) o en cáncer (actuando sobre el proteosoma). Además de en la terapéutica, otra de las grandes áreas de investigación del momento es la utilización de proteasas y sus inhibidores como biomarcadores para la detección precoz y en ciertos casos el pronóstico de ciertas enfermedades. Los ejemplos los podemos encontrar en la utilización del activador del plasminógeno y de su inhibidor PA11 que están entre los marcadores de diagnóstico y pronóstico del cáncer de mama, o en el caso del PSA o antígeno prostático específico, proteasa que es el principal marcador diagnóstico del cáncer de próstata. Por tanto todavía nos queda mucho camino que recorrer y muchas proteasas e inhibidores sobre los que investigar tanto del punto de vista bioquímico, como estructural o funcional.

Referencias

- 1- Victor Quesada, Gonzalo R. Ordoñez, Luis M. Sanchez, Xose S. Puente and Carlos López-Otín. The Degradome database: mammalian proteases and diseases of proteolysis. Nucleic Acids Research, 2009, Vol. 37, Database issue D239–D243 doi:10.1093/nar/gkn570.
- 2- <http://degradome.uniovi.es/dindex.html>.
- 3- Rawlings ND, Barrett AJ, Bateman A. MEROPS: the database of proteolytic enzymes, their substrates and inhibitors. Nucleic Acids Res. 2012; 40 (Database issue): D343-50. doi: 10.1093/nar/gkr987.
- 4- <http://merops.sanger.ac.uk>
- 5- <http://www.proteolysis.org/proteases>

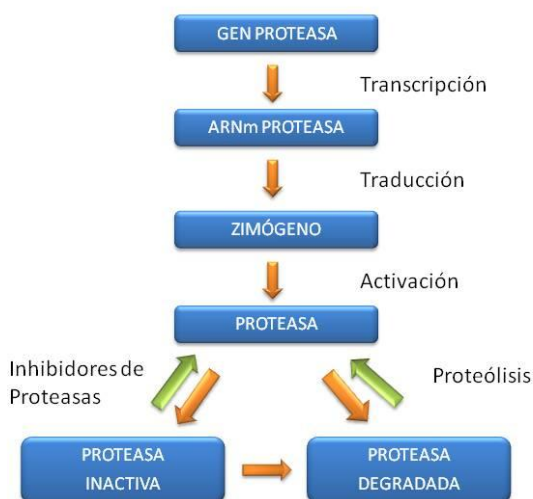


Figura. Esquema de los mecanismos fundamentales de regulación de la actividad de las proteasas.