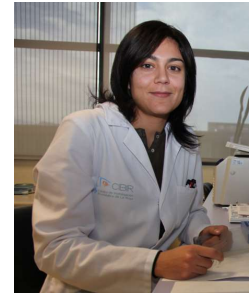


SEBBM DIVULGACIÓN

LA CIENCIA AL ALCANCE DE LA MANO

PROTACs: una estrategia novedosa para el desarrollo de fármacos frente al cáncer y las enfermedades neurodegenerativas.

DOI: https://doi.org/10.18567/sebbmdiv_R.202404



Dra. Laura Ochoa-Callejero

Centro de Investigación Biomédica de La Rioja (CIBIR), Universidad de La Rioja, Logroño.

Biografía

Laura Ochoa-Callejero es licenciada en Biología por la Universidad de Navarra, obtuvo su doctorado en Hepatología y Terapia Génica (CIMA, Pamplona). Durante su tesis, fue profesora ayudante del Departamento de Bioquímica (Universidad de Navarra) y realizó una estancia en el Departamento de Ciencias Clínicas, Escuela de Medicina Veterinaria, Universidad de Cornell (NY, EEUU). Posteriormente, se incorporó como Investigadora Postdoctoral al Instituto de Genética de la Universidad de Colonia (Alemania). Actualmente forma parte del Área de Oncología del Centro de Investigación Biomédica de La Rioja (CIBIR, Logroño). Su investigación se centra en temas relacionados con la angiogénesis, inmunología, hepatitis virales y el hepatocarcinoma, incluyendo el diseño, caracterización y aplicación de nuevas terapias antitumorales. Consiguió una prestigiosa beca de la UICC para realizar una estancia en el Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Western Australia (Perth). Realizó el Máster Oficial en Oncología Molecular, URJC (Madrid). Es profesora asociada de la Facultad de Ciencias de la Salud en la Universidad de La Rioja.

Resumen

Los PROTACs (quimeras dirigidas a la proteólisis) son herramientas moleculares que permiten la degradación específica y controlada de proteínas. Esto lo hacen induciendo el reconocimiento y la unión de proteínas específicas por parte de la maquinaria de degradación proteica de la célula. Esta estrategia muestra un gran potencial en el tratamiento de enfermedades comunes como el cáncer o el Alzheimer al evitar la acumulación de proteínas dañinas y el consecuente desarrollo de resistencias. Por lo tanto, podría aumentar la eficacia de los tratamientos actuales.

Summary

PROTACs (Proteolysis Targeted Chimeras) are a molecular tool that allows the specific and controlled degradation of proteins. They achieve this by promoting the recognition and binding of these proteins by the cell's protein degradation machinery. This strategy holds promise for treating prevalent diseases such as cancer or Alzheimer's, as it effectively prevents the accumulation of harmful proteins and the consequent development of resistance. Therefore, it could enhance the effectiveness of current treatments.

Quimera dirigida a la proteólisis.

Las células continuamente sintetizan proteínas para llevar a cabo sus funciones en el organismo. Sin embargo, también requieren degradar ciertas proteínas en un proceso denominado proteólisis. El proteasoma, compuesto por un conjunto de moléculas, se encarga de eliminar proteínas dañadas o innecesarias. Los aminoácidos resultantes de esta degradación se reciclan para sintetizar otras proteínas necesarias, garantizando así un uso eficiente de los recursos celulares. Este sistema de degradación proteosómica intracelular opera como un proceso natural endógeno para eliminar los residuos celulares, manteniendo un equilibrio adecuado en la cantidad de proteínas presente en las células. Esta función es crucial para el correcto funcionamiento de la expresión génica y el ciclo celular (1).

Para degradar selectivamente ciertas proteínas, las células siguen un proceso en el que marcan estas proteínas uniéndoles unidades de ubiquitina. Este marcaje permite que el proteasoma identifique la proteína y la degrade, asegurando que solo las proteínas señaladas sean afectadas por el proteasoma. Este mecanismo protege a las proteínas que son necesarias y funcionales en la célula (1).

Las quimeras dirigidas a la proteólisis, también conocidas en inglés como **PROteolysis TARgeting Chimeras** (PROTACs), aprovechan la capacidad proteolítica del proteasoma para eliminar proteínas sobre expresadas o dañinas tales como las tumorales y así inhibir el crecimiento de la célula cancerosa. O como la proteína TAU que se acumula en el cerebro y es característica de la enfermedad de Alzheimer.

Los PROTACs constan de 3 partes, dos elementos unidos mediante un enlazador:

- Ligando de unión a la E3 ligasa
- Conector o puente
- Ligando de unión a la proteína diana

Estas moléculas híbridas consisten en una unión bivalente: una molécula de unión a la ubiquitina E3 ligasa, necesaria para el etiquetado y eliminación de proteínas, y otra molécula que se acopla a la proteína de interés (POI). Los PROTACs acercan la POI a la E3 ligasa para que puedan formar el complejo ternario necesario para la degradación (2). La formación del complejo ternario induce la cascada de poliubiquitinación sobre la POI. Una vez la POI está marcada por la ubiquitina, es reconocida y degradada por el proteasoma (Figura 1).

Para diseñar el PROTAC idóneo, se realiza un análisis exhaustivo de la patología para identificar la proteína específica que se desea degradar. Además, se llevan a cabo pruebas con múltiples combinaciones de los tres componentes mencionados previamente: los ligandos de unión a la ligasa E3, la POI y el conector. Así se consigue optimizar la estabilidad del complejo ternario y la especificidad del PROTAC. Sin embargo, todavía quedan desafíos por resolver para poder optimizar sus propiedades farmacológicas como la afinidad, solubilidad, estabilidad, distribución y permeabilidad (3 y 4). Aunque el genoma humano codifica más de 600 ligasas de ubiquitina E3, solo se han utilizado unas pocas hasta ahora, lo que indica un potencial considerable para el desarrollo futuro.

Una limitación de los PROTACs es que solo pueden degradar proteínas intracelulares. Sin embargo, se han creado versiones que actúan sobre proteínas extracelulares como por ejemplo a través de endosomas. Además, se han desarrollado versiones de activación más selectivas basadas en proteínas fosforiladas o como la terapia fotodinámica basada en la activación por luz que podrían disminuir la toxicidad. Por otro lado, se han observado

mutaciones en el proteasoma que podrían representar resistencia al tratamiento basado en PROTACs, lo que apunta la necesidad de investigaciones adicionales sobre este aspecto (5 y 6).

Eliminar proteínas de manera temporal, en lugar de inhibir directamente su mecanismo de acción directa, presenta varias ventajas como son la disminución de dosis administradas, la reducción de efectos adversos, y la prevención de resistencias, ya que al ser eliminada la POI se evita su acumulación. Los PROTACs afectan a todas las funciones de la proteína, no solo bloquean su sitio activo, lo cual confiere mayor sensibilidad a las POI y puede influir en las interacciones proteicas no enzimáticas.

En principio, cualquier proteína es una diana potencial como POI incluyendo las denominadas “*undruggable*” o de difícil acceso farmacológico, que son aquellas que se escapan de la inhibición enzimática clásica por desconocimiento del sitio activo (3 y 4). Los PROTACs han demostrado ser efectivos por vía oral, lo que los hace viables para el tratamiento a largo plazo de pacientes crónicos.

Además, esta estrategia es adecuada para tratar enfermedades graves como el cáncer, enfermedades neurodegenerativas o inmunes, cuando los tratamientos actuales no son eficaces debido al desarrollo de resistencias. Varios ensayos clínicos utilizando PROTACs se encuentran en fase I y II mostrando resultados prometedores (7).

Referencias

1. <https://es.wikipedia.org/wiki/Proteasoma>
2. https://es.wikipedia.org/wiki/Quimera_dirigida_a_la_proteolisis
3. <https://www.cas.org/es-es/resources/cas-insights/biotechnology/molecular-glues-protein-degraders>
4. <https://www.bionity.com/es/noticias/1165579/trituradores-de-proteinas-celulares-para-la-lucha-contra-el-cancer.html>
5. Hines J, Gough JD, Corson TW, Crews CM. *Posttranslational protein knockdown coupled to receptor tyrosine kinase activation with phosphoPROTACs*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 May 28;110(22):8942-7. <https://doi.org/10.1073/pnas.1217206110>. Epub 2013 May 14. PMID: 23674677; PMCID: PMC3670320.
6. Zhao, L., Zhao, J., Zhong, K. et al. *Targeted protein degradation: mechanisms, strategies and application*. *Sig Transduct Target Ther* 7, 113 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00966-4>
7. Békés, M., Langley, D.R. & Crews, C.M. *PROTAC targeted protein degraders: the past is prologue*. *Nat Rev Drug Discov* 21, 181–200 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00371-6>

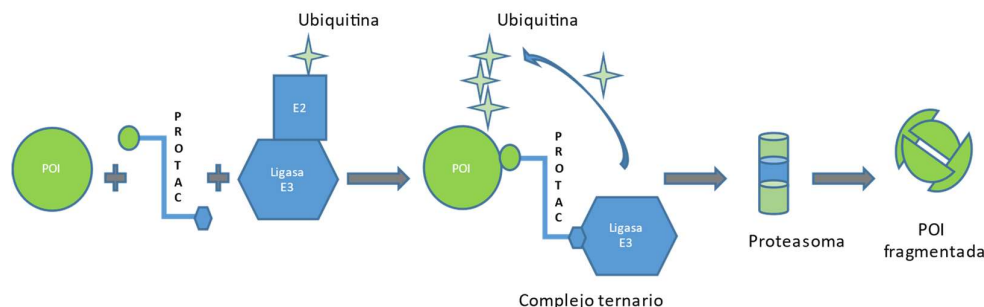


Figura 1: Representación esquemática de los elementos de un PROTAC y su mecanismo de acción. El PROTAC se une simultáneamente a la ligasa E3 de ubiquitina (E3) y a la proteína de interés (POI) formando el complejo ternario. Una vez la POI marca con ubiquitina ésta es degradada por el proteasoma.