

# Degradación proteica inducida: un paradigma emergente de descubrimiento de fármacos

**El desarrollo de moléculas bi-funcionales que median la degradación proteica (PROTACs) confiere mayor selectividad y eficacia a los nuevos fármacos desarrollados, y disminuye la cantidad de fármaco necesaria para obtener un efecto farmacológico**

Los programas de descubrimiento de fármacos están dirigidos, comúnmente, al desarrollo de pequeñas moléculas diseñadas para modular la actividad de una proteína (generalmente, inhibición de la misma). Esta estrategia se basa en la unión de dicho ligando a un sitio específico de la proteína, para modular así su función. A pesar de los avances en este campo, esta estrategia presenta una serie de inconvenientes, como son la ausencia de dichos sitios de unión en determinadas proteínas, la necesidad de administraciones sistémicas de dichos fármacos para ocupar todos los sitios de unión (en consecuencia, efectos adversos y aparición de ciclos de retroalimentación), y la falta de ligandos eficaces para proteínas no enzimáticas, como proteínas reguladoras y factores de transcripción.

En las últimas décadas, han surgido varias alternativas en el desarrollo de fármacos, como el uso de oligonucleótidos anti-sentido (del inglés, ASOs), o los ARN pequeños de interferencia (del inglés, siRNA). Sin embargo, los fármacos candidatos, desarrollados siguiendo estas estrategias, presentan varias limitaciones, como son una elevada inestabilidad en suero, acumulación en el riñón y efectos secundarios por actividad sobre dianas inespecíficas.

La degradación proteica inducida por pequeñas moléculas es una estrategia innovadora que está en crecimiento y que permite abarcar un mayor número de proteínas candidatas, frente a la estrategia basada en pequeñas moléculas. Comparado con las estrategias clásicas, ésta permite degradar las proteínas a nivel post-traducciona, solventando así los proble-

mas de las terapias a nivel de RNA, y evitando los posibles ciclos de retroalimentación que se originan con el uso de pequeñas moléculas inhibidoras, que conllevan a una mayor síntesis de la proteína diana, y por lo tanto, pérdida de eficacia farmacológica.

En los comienzos históricos de esta estrategia se encuentra el desarrollo de inhibidores de la chaperona molecular HSP90, responsable del buen plegamiento de otras proteínas, por lo que su inhibición lleva a un mal plegamiento y degradación de las proteínas diana. Esta estrategia surgió en el ámbito de la terapia anticancerígena al observar que ciertas células sobre-expresaban la proteína HSP90, lo que promovía una mayor proliferación de las mismas.

Otro gran descubrimiento que permitió florecer esta estrategia fue el desarrollo de degradadores selectivos de receptores de estrógeno (del inglés, SERDs). La progresión del cáncer de mama puede estar mediada por la acción de agonistas sobre el receptor de estrógenos (ER). La modificación del ligando endógeno de estos receptores llevó al descubrimiento, por serendipia, del compuesto fulvestrant, que era capaz de aumentar el carácter hidrofóbico del receptor mediando así su degradación. Sin embargo, y a pesar de la eficacia de este compuesto, estaba limitado su uso únicamente a la degradación de este tipo receptor.

De esta manera surgió el desarrollo de plataformas tecnológicas para extender el concepto de degradación proteica a un mayor número de proteínas diana. Similar al efecto que

**Coordinado por:**

**Dr. Cristóbal de los Ríos**

Instituto Teófilo Hernando  
Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UAM.c.e.  
cristobal.delosrios@invuam.es

producía el fulvestrant, se encontraron grupos funcionales hidrofóbicos (del inglés, hydrophobic tagging o HyT) que se anexaban a la superficie de proteínas induciendo así un estado de mal plegamiento para la degradación proteica. Para ello, se emplean pequeñas moléculas, de afinidad conocida por la proteína, a las que se une estos grupos HyT, y de esta manera se induce la degradación de la proteína diana. Esta metodología permite abordar un mayor número de proteínas empleando los mismos HyT, modificando el ligando, y además permite convertir agonistas proteicos en antagonistas que median su degradación, lo que posibilita el “rescate” de moléculas desarrolladas previamente. A pesar de las ventajas que ofrece esta tecnología, se desconoce el mecanismo exacto de degradación proteica, aunque se sabe que es mediado por el proteasoma. Otra gran desventaja es que la unión de dichos ligandos a las proteínas en su mayoría se da a través de enlaces covalentes, lo que obliga al uso de elevadas cantidades del mismo para conseguir un efecto.

La última tendencia, siguiendo esta estrategia de degradación proteica, es el desarrollo de “proteolysis-targeting chimaeras (PROTACs)”. De manera análoga a la estrategia HyT, esta estrategia también utiliza moléculas bifuncionales que se unen por un extremo a la proteína (ligandos de la proteína no covalentes). Sin embargo, el otro extremo aprovecha el sistema de ubiquitinación-proteasoma, en concreto, recluta una proteína E3 ligasa para inducir la ubiquitinación de la proteína por proximidad y su consiguiente degradación. Hasta el momento, la mayoría de PROTACs desarrollados están basados en estructuras peptídicas que unen las proteínas E3 ligasas, aunque se están desarrollando PROTACs sintéticos para aumentar la diversidad de los mismos. Esta estrategia en expansión permite “reciclar” el fármaco, y así reducir la cantidad usada del mismo, y la aparición de posibles efectos adversos.

*Patrycja Michalska Dziama*

*Instituto Teófilo Hernando*

*Universidad Autónoma de Madrid*

## La tecnología celular 3D en I+D

**Las tecnologías de cultivos celulares 3D presentan un futuro prometedor debido al amplio número de beneficios y ventajas que presentan frente a los cultivos celulares convencionales**

Las limitaciones de los cultivos celulares convencionales y de los modelos animales usados para predecir las respuestas humanas a fármacos son una de las causas de fracaso en el desarrollo de éstos. Es por esto que, desde los últimos 5 años, los esfuerzos de los investigadores se están dirigiendo al desarrollo de sistemas de cultivo celulares 3D, que intentan imitar la fisiología humana.

Diferentes compañías farmacéuticas y biotecnológicas están colaborando para aunar fondos con el objetivo de explorar y validar estos nuevos modelos celulares. Por ejemplo, la compañía biotecnológica Mimetas ha recibido una importante financiación de otras compañías como, Roche, Pfizer, GlaxoSmithKlin y Sanofi para desarrollar lo

que se denomina “riñón-en-chip” y “cerebro-en-chip” para realizar análisis toxicológicos.

Dos rutas hacia el cultivo 3D: órganos-en-chip y organoides. Aunque los órganos-en-chip y los organoides presentan características comunes, son tecnologías diferentes. Los órganos-en-chip consisten en dispositivos microfluídicos y transparentes que contienen canales diminutos que conectan con las células vivas, que generalmente se obtienen de biopsias humanas. Las células se disponen de forma que recrean la arquitectura de los tejidos, y los canales son perfundidos con un medio fisiológico apto para estas células. Además, pueden aplicarse fuerzas para intentar mimetizar los procesos fisiológicos que ocurren