



Hallan la acción de una familia de oncoproteínas

El mecanismo ofrece respuestas de su activación tanto en procesos fisiológicos como en células tumorales

MADRID
REDACCIÓN
dmredaccion@diariomedico.com

Las proteínas Vav juegan papeles muy importantes en la regulación de la proliferación y migración celular y, fisiológicamente, en respuestas cardiovasculares, inmunes y metabólicas. Se sabía también que algunas alteraciones podían inducir su activación, dando lugar a procesos tumorales y metastásicos en diversos tipos celulares.

En los últimos años se ha demostrado que la actividad normal de estas proteínas estaba regulada por la fosforilación, así como que dicha modificación daba lugar a un cambio estructural que permitía la activación de las mismas. Pero se desconocía cómo se producía dicha regulación a nivel molecular y conformacional, lo que impedía concretar cómo estas proteínas se activaban anormalmente en patologías como el cáncer o metabolopatías.

ACTIVACIÓN ESPURIA

Un trabajo publicado en el último número de *Science Signaling* describe por primera vez el mecanismo estructural que determina la activación espuria de estas proteínas a través de su fosforilación. El hallazgo explica el porqué de su estado inactivo en ausencia de fosforilación, el mecanismo intramolecular implicado en el proceso de activación y, lo que es quizás más importante, el mecanismo por el cual algunas alteraciones genéticas presentes en tumores determinan la generación de proteínas Vav activadas constitutivamente. Este avance abordará nuevas vías de investigación para bloquear la actividad descontrolada de estas proteínas en el cáncer, procesos autoinmunes e inflamatorios crónicos, la obesidad



Xosé Bustelo, del Centro de Investigación del Cáncer de Salamanca.

Un elevado número de enfermedades muy comunes parecen depender de la actividad de estas proteínas para su desarrollo y progresión maligna

o el síndrome metabólico.

"Estas proteínas se inactivan a través de un *abrazo* molecular entre sus dos extremos, lo que da lugar a una conformación completamente cerrada que les impide actuar dentro de las células. Sin embargo, una vez fosforiladas, se induce un cambio conformacional que elimina dicho *abrazo* intramolecular, dando lugar a una forma abierta que las hace completamente activas", explica Xosé Bustelo, del Centro de Investigación del Cáncer de Salamanca, centro mixto del CSIC y la Universidad de Salamanca.

Una aportación adicional es que, "gracias al descubri-

miento de este mecanismo, sabemos también la razón última que determina la activación espuria de ellas tras su mutación".

TERAPIAS MÁS PRECISAS

Una ventaja es que ahora se conoce con detalle cómo se activan estas oncoproteínas en procesos biológicos normales o patológicos, lo que permitirá diseñar fármacos más precisos para evitar dicha activación, señala la autora principal del artículo, María Barreira. "Hay una gran variedad de enfermedades de alta incidencia que parecen depender de la actividad de estas proteínas para su desarrollo y progresión maligna", indica Barreira. Biológicamente es un hallazgo muy llamativo porque, según Bustelo, "este mecanismo está altamente conservado en la evolución, al detectarse incluso en miembros de la familia Vav presentes en humano, ratón y mosca".