

El Centro del Cáncer descubre cómo se activan proteínas malignas

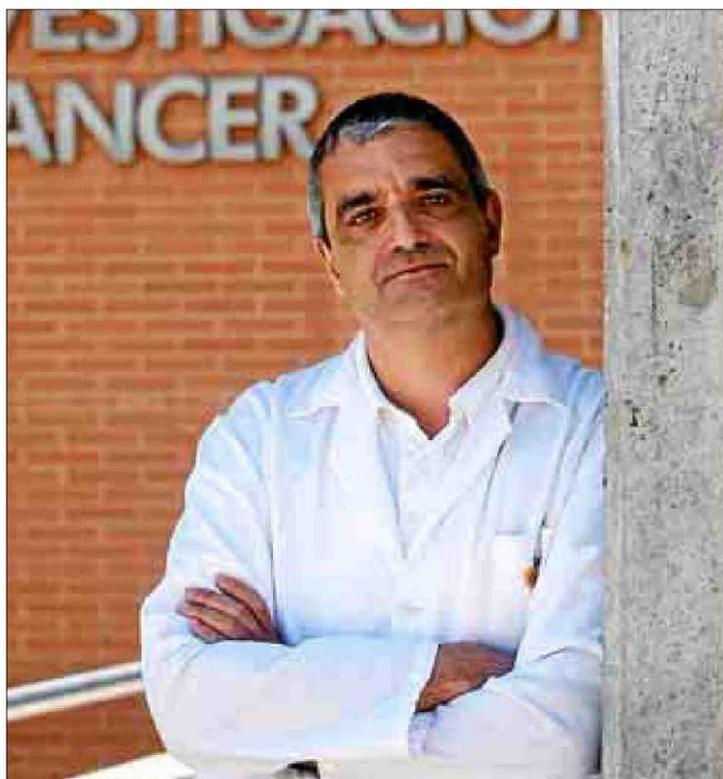
El importante hallazgo de los científicos del CIC abre nuevas vías para inhibir estas proteínas en pacientes con cáncer o en personas con trastornos del metabolismo

Salamanca

Científicos del Centro de Investigación del Cáncer (CIC), en Salamanca, han conseguido descifrar el mecanismo de activación completo de una familia de oncoproteínas, las Vav, lo que podrá contribuir a la apertura de nuevas vías para inhibir estas proteínas tanto en cáncer, como en otras enfermedades tales como la obesidad y el síndrome metabólico. Estas proteínas Vav juegan papeles muy importantes en la regulación de la proliferación y migración celular y, fisiológicamente, en respuestas cardiovasculares, inmunes y metabólicas.

Hasta el momento se conocía que algunas alteraciones podían inducir su activación espuria, dando lugar a procesos tumorales y metastáticos en diversos tipos celulares. Durante estos últimos años se pudo demostrar que la actividad normal de estas proteínas estaba regulada a través de una modificación química basada en la incorporación de grupos fosfato (fosforilación). También se sabía que dicha modificación daba lugar a un cambio estructural que permitía la activación de las mismas. Sin embargo, hasta ahora, no se sabía a ciencia cierta cómo se producía dicha regulación a nivel molecular y conformacional. Ello impedía, a su vez, saber también la razón última por la cual estas proteínas se activaban anormalmente en patologías como el cáncer o enfermedades metabólicas.

En este trabajo, que ha sido publicado en la revista *Science Signaling*, se describe por primera vez el mecanismo estructural que determina la activación de estas proteínas a través de su fosforilación. Esto ha permiti-



Xosé Bustelo en el CIC. / E. CARRASCAL

do explicar el por qué de su estado inactivo en ausencia de fosforilación, el mecanismo intramolecular implicado en el proceso de activación y, lo que es quizá más importante, explicar el mecanismo por el cual algunas alteraciones genéticas presentes en tumores determinan la generación de proteínas Vav activadas constitutivamente, informa Ical.

Este avance permitirá abordar nuevas vías de investigación para, basándose en este nuevo mecanismo, bloquear la actividad descontrolada de estas proteínas en enferme-

dades como el cáncer, procesos autoinmunes e inflamatorios crónicos, la obesidad o el síndrome metabólico.

En este sentido, el doctor e investigador del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), Xosé Bustelo señaló que lo que han descubierto es que 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 in-

duce un cambio conformacional que elimina dicho abrazo intramolecular, dando lugar a una «forma abierta que las hace completamente activas».

Además, detalló que una aportación adicional es que gracias al descubrimiento de este mecanismo, ahora se sabe también «la razón última que determina la activación es-

María Barreira:
«Permitirá diseñar fármacos más precisos»

puria de las mismas tras su mutación».

Por su parte, la autora principal del artículo, la investigadora María Barreira, explicó que una ventaja de este hallazgo es que, ahora, se conoce en detalle cómo se activan estas oncoproteínas tanto en procesos biológicos normales como en patologías, lo que nos permitirá «diseñar fármacos más precisos para evitar dicha activación». Aunque reconoció que esto está todavía por llevar a cabo, aseguró que tiene interés puesto que hay una gran variedad de enfermedades de alta incidencia que parecen depender de la actividad de estas proteínas para su desarrollo y progresión maligna.

Por último, señalaron que desde un punto de vista biológico, este es un hallazgo muy llamativo porque han visto que este mecanismo se detecta «incluso en miembros de la familia Vav en ratones y moscas».