



BLOG OPINIÓN

Los fármacos PROTAC

ATANASIO PANDIELLA

Los PROTACs, acrónimo de su denominación en inglés *PROteolysis TArgeting Chimeras*, son una nueva clase de fármacos que se han diseñado con el objetivo de ser usados en la terapia de diferentes enfermedades. Estos fármacos actúan sobre proteínas, promoviendo su eliminación.

En los últimos años hemos asistido al desarrollo de esta tecnología que sin duda será importante en el futuro de la medicina. Pero ¿qué es un PROTAC? Éstos son fármacos que constan de tres componentes. El primero de ellos es un compuesto que es capaz de

interaccionar y unirse con la proteína de interés (que vamos a llamar PDI en lo sucesivo).

Esa sería nuestra diana sobre la cual deseamos actuar. Por ejemplo, puede ser una proteína que se sabe que participa en el desarrollo de algún tipo de cáncer. El segundo componente es otro producto químico capaz de interaccionar con ubiquitín-ligasas. Éstas son proteínas que forman parte de un complejo sistema que tienen las células de nuestro organismo, y que se encarga de destruir a las proteínas celulares.

De hecho, normalmente existen fallos en la construcción de algunas proteínas de las células, y esos fallos pueden ser reconocidos por un sistema de control de calidad que hace que se destruyan. Incluso, este sistema funciona para que exista un recambio necesario de proteínas en nuestras células.

El sistema principal que en las células se encarga de este tipo de limpieza se llama el complejo ubiquitina-proteasoma. Y las ubiquitín-ligasas forman parte de él. La tecnología PROTAC se ha diseñado de manera inteligente para usar ese sistema del proteasoma para deshacerse de proteínas que favorezcan una enfermedad. Por cierto, además del fármaco que se une a la PDI y del compuesto que interacciona con la ubiquitín-ligasa, existe un tercer componente que se llama en inglés «Linker» y que se usa como una especie de pegamento para unir los otros dos compo-



ponentes. Las ubiquitín-ligasas tienen la función de marcar a una proteína para que se degrade por el proteasoma. Las ubiquitín-ligasas colocan una especie de etiqueta (que técnicamente se llama ubiquitina) a las PDI y eso las marca para su degradación natural al cual se direcciona la PDI para su eliminación. Existen ya algunos PROTAC en estudios clínicos. Tal es el caso de PROTACs dirigidos al receptor de estrógenos (para un subtipo de cáncer de mama) o al de andrógenos (para el cáncer de próstata). Es de esperar que a medida que progresemos en su diseño, y en el conocimiento de las proteínas que causan enfermedades o participan en su desarrollo, su uso en la clínica se extienda.

Atanasio Pandiella es investigador del Centro del Cáncer de Salamanca.