



Barcelona / Madrid, jueves 17 de junio de 2021

Científicos del CSIC proponen una nueva estrategia para regular la red de comunicación de las células

- La nueva herramienta, diseñada en el IQAC-CSIC, puede ayudar a comprender el origen de algunas enfermedades y al desarrollo de nuevos fármacos
- Se basa en una novedosa forma de regular la cascada de señalización celular de las tirosina quinasas, moléculas que activan y desencadenan numerosos procesos celulares



Lucía Tapia, autora del estudio, en el Instituto de Química Avanzada de Cataluña. / Alejandro Rodríguez.

Un estudio liderado por científicos del Instituto de Química Avanzada de Cataluña (IQAC-CSIC) del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), en colaboración con la Universidad Stony Brook (Estados Unidos), propone una nueva estrategia para el

desarrollo de nuevos fármacos basados en la inhibición de las enzimas tirosina quinasas, moléculas que activan y desencadenan muchos procesos celulares. Los resultados se publican en la revista *Chemistry - A European Journal*.

El nuevo enfoque se basa en la regulación de la cascada de señalización de las enzimas tirosina quinasas, y podría conducir al desarrollo de herramientas mejoradas y más selectivas para la investigación, el diagnóstico o los tratamientos de algunas enfermedades.

Las tirosina quinasas son un conjunto de enzimas fundamentales para la comunicación entre las células del organismo, que desencadenan e impulsan reacciones bioquímicas importantes para la vida. “La disfunción de estas enzimas está relacionada con enfermedades graves como la diabetes, algunos trastornos neurológicos y muchos tipos de cáncer”, explica **Ignacio Alfonso**, investigador del IQAC-CSIC.

Activan vías de señalización diferentes

La señalización celular es el proceso mediante el cual se comunican las células. En la célula existen muchos tipos de receptores o proteínas específicas que reconocen las proteínas sintetizadas por el propio organismo y hacen que la célula responda a ellas. Unas de las más importantes son las tirosina quinasas.

“Las células reciben señales del entorno cuando una molécula (una hormona, por ejemplo) se une a uno de estos receptores. El receptor reconoce la molécula y desencadena una serie de reacciones químicas”, explica Alfonso. Esto permite que las células trabajen para controlar funciones vitales del organismo, como la multiplicación o la destrucción celular. Cada proceso tiene su propia vía de señalización. Después de que la primera molécula de la vía de señalización reciba la señal, se activa otra molécula, después otra y otra, y así sucesivamente durante toda la cascada de señalización hasta que se cumple la función celular. “La activación anormal de las vías de señalización puede llegar a producir enfermedades, como por ejemplo el cáncer”, indica el investigador.

Las quinasas son una familia de moléculas que activan muchas vías de señalización diferentes, lo que implica que ellas mismas participan en todos esos procesos. “Cuando se quiere evitar alguno de esos procesos, una estrategia de investigación es inhibir las quinasas, bloqueándolas con moléculas sintéticas. Pero esta estrategia no es muy selectiva, ya que se pueden estar inhibiendo otras vías importantes”, advierte Alfonso. De hecho, la similitud entre las quinasas y su versatilidad funcional (la misma quinasa actúa sobre diferentes moléculas y está implicada en procesos diferentes) ha dificultado el diseño de inhibidores específicos para modular situaciones patológicas o diseccionar diferentes funciones en investigación básica.

Objetivo: el lugar donde actúan las quinasas

Es aquí donde el trabajo plantea una estrategia alternativa: no inhibir las quinasas, sino *tapar* y bloquear las moléculas sobre las que actúan. La herramienta para ello serían receptores sintéticos artificiales, es decir, moléculas sintéticas que protegerían el lugar

donde las quinasas ejercen su acción. “Nuestro grupo ha diseñado moléculas que interactúan con los sustratos de la quinasa, y no con la quinasa”, explica **Alfonso**. “Hemos preparado *jaulas* moleculares artificiales, compuestas por pseudopéptidos, que son capaces de modular la actividad de estas enzimas”, aclara el investigador.

"Este enfoque complementario allana el camino para la modulación selectiva de una vía de señalización individual estimulada por quinasas, sin interferir con otras funciones de las mismas quinasas", explica **Todd Miller**, de la Universidad de Stony Brook. “Esta tecnología permitiría a los investigadores analizar las contribuciones de vías de señalización específicas en la función celular”.

A pesar de que se trata de una demostración conceptual, los resultados de este trabajo podrían conducir a inhibidores más selectivos de estas quinasas que se utilizarían como herramientas de investigación para la comprensión completa de esta compleja red de comunicación. “Este enfoque genera conocimientos básicos, que podrían ser fundamentales para comprender mejor las funciones biológicas clave y el origen de muchas enfermedades”, concluye **Alfonso**.

Lucía Tapia, Naiara Solozabal, Jordi Solà, Yolanda Pérez, W. Todd Miller, and Ignacio Alfonso. **Modulation of Src Kinase Activity by Selective Substrate Recognition with Pseudopeptidic Cages**. *ChemEurJ*. DOI: 10.1002/chem.202100990.

Ana Sotres / IQAC-CSIC Comunicación