

Madrid, miércoles, 6 de mayo de 2026

Una nueva estrategia experimental permite eliminar proteínas implicadas en procesos patológicos

- El estudio del IQAC y el IBMB presenta un mecanismo que induce la degradación selectiva de proteínas, con potencial aplicación en oncología entre otras enfermedades complejas
- Esta estrategia demuestra su eficacia al actuar sobre dos proteínas fundamentales que ayudan a los tumores a crecer más rápido que las células normales y burlar el tratamiento



Esta investigación explora una estrategia alternativa que facilita y acelera la destrucción de las proteínas tumorales perjudiciales. / iStock.

Un estudio en fase preclínica llevado a cabo por el Instituto de Química Avanzada de Cataluña (IQAC) y el Instituto de Biología Molecular de Barcelona (IBMB), ambos del CSIC, ha desarrollado una estrategia que permite forzar la eliminación de proteínas que ayudan a los tumores a sobrevivir a la quimioterapia. El hallazgo abre una nueva vía para hacer frente a la resistencia a los tratamientos contra el cáncer, uno de los principales retos de la oncología. La investigación, publicada en la revista Nature Communications,

supone una prueba de concepto de un nuevo mecanismo de degradación inducida de proteínas dañinas, que amplía la posibilidad de desarrollo de terapias más eficaces en el futuro.

“Nuestro estudio presenta una metodología experimental optimizada, alternativa a la vía convencional de degradación inducida. Este enfoque permitiría diseñar tratamientos más precisos contra enfermedades como el cáncer, así como superar o incluso revertir la quimiorresistencia en determinados casos”, explica **Bernat Crosas**, investigador del CSIC en el IBMB, que ha liderado la investigación junto a **Gemma Fabriàs**, investigadora del IQAC-CSIC y del CIBEREHD, y **Jordi Bujons**, del IQAC-CSIC. En el trabajo ha participado además personal investigador de la Universidad de Barcelona.

Sistema de reciclaje de proteínas

Nuestras células cuentan con una sofisticada maquinaria celular encargada de eliminar proteínas defectuosas o innecesarias, el sistema ubiquitina-proteasoma, que constituye una ruta de reciclaje de material proteico. En este proceso de reciclaje, las proteínas que deben ser destruidas son ‘etiquetadas’ con una molécula, la ubiquitina, de forma que son reconocidas y destruidas por el proteasoma, un orgánulo que está presente en todas las células.

En los últimos años, se han desarrollado nuevas herramientas, aun experimentales, para eliminar proteínas dañinas del organismo basándose en la intervención del proteasoma. Una de ellas son los llamados Protacs (del inglés Proteolytic Targeting Chimeras), moléculas diseñadas para desencadenar el proceso de etiquetaje de células diana con ubiquitina e inducir su destrucción. Sin embargo, este enfoque presenta limitaciones, ya que depende de mecanismos celulares muy específicos que no siempre funcionan correctamente.

“El proceso convencional funciona como un sistema de recogida de residuos: primero se etiquetan los ‘residuos’ con unidades de ubiquitina y después se transporta hasta la planta de reciclaje: el proteasoma”, explica Mireia Casasampere, investigadora del IQAC-CSIC y primera autora del trabajo. “Sin embargo, este sistema puede en ocasiones no ser del todo eficiente ya que depende de varios pasos intermedios desde el etiquetaje de la proteína hasta su eliminación”, aclara.

Atajo para digerir la “basura” celular

Esta investigación explora una estrategia alternativa basada en esquivar la fase de etiquetaje y enviar las proteínas directamente al proteasoma. “En este caso, llevamos las proteínas directamente al sistema de reciclaje celular”, explica Tania Roda, también investigadora del IQAC-CSIC.

El equipo ha diseñado y sintetizado nuevas moléculas de tipo Protac, capaces de dirigir hacia el proteasoma dos proteínas relevantes en cáncer, sin requerir la etapa intermedia de ubiquitinación: IMPDH2, una enzima clave en la replicación celular y por tanto relacionada con el crecimiento tumoral, y CERT1, una proteína y transportador lipídico implicada en procesos de muerte de las células tumorales. Las moléculas Protacs

diseñadas son modulares: una parte reconoce la proteína que se quiere eliminar (IMPDH2 o CERT1), mientras que la otra conecta con una partícula del proteasoma (USP14) que regula su actividad.

Tal como explica Gemma Farbrìas, “son moléculas de alta afinidad que se enlazan a la proteína diana y la vehiculizan hasta el lugar preciso donde serán degradadas y destruidas”. Es un mecanismo de acción más simple y eficiente. El resultado es la inactivación de la célula tumoral, que no puede replicarse más, o bien la muerte celular por apoptosis.

Degradación dirigida

Pruebas realizadas con células cancerosas han demostrado la efectividad y el potencial de esta nueva estrategia de degradación dirigida, evitando algunas de las limitaciones de las tecnologías existentes, que dependen de mecanismos celulares específicos que no siempre funcionan correctamente en determinados contextos patológicos.

Además, los resultados sugieren que al eliminar CERT1, las células tumorales recuperan la sensibilidad a algunos tratamientos de quimioterapia. “Si se bloquea CERT1 en algunos carcinomas la quimioterapia puede volver a funcionar. Aunque nuestros resultados son muy preliminares, abren una posible vía para que los tumores vuelvan a responder a los tratamientos, reduciéndose la resistencia, un problema muy común en cáncer. De hecho, en algunos tipos de cáncer, entre el 60% y el 90% de los pacientes pueden desarrollar resistencia a la quimioterapia, una situación que se puede agravar en casos de metástasis”, concluye Bernat Crosas.

Actualmente, el equipo está centrado en optimizar estas moléculas para mejorar su eficacia y especificidad, así como en explorar su aplicación en modelos más avanzados con vistas a una posible aplicación clínica.

Este enfoque, aunque preliminar, es muy prometedor y amplía las herramientas disponibles para la degradación dirigida de proteínas y podría contribuir al desarrollo de futuras terapias más precisas frente a enfermedades complejas como el cáncer, u otras enfermedades en las que se haya identificado una proteína diana.

Esta investigación ha sido financiada por el Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, y por los fondos Next Generation de la Unión Europea, a través de la Plataforma PTI Salud Global del CSIC y la Generalitat de Cataluña.

Casasampere, M., Carneros, H., Roda, T. *et al.* **Expanding the targeted protein degradation approach with small molecule chimeras directed to the 26S proteasome.** *Nat Commun* (2026).
<https://doi.org/10.1038/s41467-026-71132-5>

IQAC / CSIC Comunicación

comunicacion@csic.es