

15 DE SEPTIEMBRE DE 2000

## Investigadores determinan la forma en que una droga bloquea a una enzima que provoca leucemia

Al explorar cómo una nueva droga anticancerígena inhibe a un interruptor proteico incontrolable que causa leucemia mieloide crónica (LMC), unos investigadores han descubierto evidencias de que las alteraciones en la forma de la proteína se pueden explotar para apagar el interruptor de una manera precisa.

Si se prueba que es un fenómeno general, tal preciso control de la actividad de estos interruptores, llamados quinasas, podría ofrecer a las compañías farmacéuticas y a los investigadores de ciencia básica, nuevas herramientas para manipular las vías de señalización que controlan el crecimiento celular y una amplia gama de otras funciones.

---

"Los detalles de las acrobacias moleculares que experimentan estas proteínas mientras se activan e inactivan, están demostrando ser realmente gratificantes y fascinantes para los estudios de ciencia básica. Es doblemente gratificante ver cómo se relaciona este trabajo con los de desarrollo de drogas."

— John Kuriyan

---

En un artículo en el número del 15 de septiembre de 2000, de la revista *Science*, el investigador del Instituto Médico Howard Hughes, John Kuriyan y colegas en la Rockefeller University, en el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, y en la State University of New York, en Stony Brook, divulgaron que sus estudios de cristalografía de rayos X han revelado cómo la droga anticancerígena STI-571 inhibe a la tirosina quinasa Abelson (Abl).

En la LMC, la proteína Abl, que es un interruptor celular que normalmente se comporta bien, se sobreactiva debido a un intercambio cromosómico que tiene lugar durante el desarrollo de las células sanguíneas. Los genes *Abl* y *Bcr*, que se encuentran en cromosomas distintos, se fusionan, dando como

resultado una enzima híbrida Bcr-Abl que causa la sobreproliferación de los leucocitos.

"La regulación de la quinasa Abl ha sido un misterio importante al que nos hemos enfrentado por muchos años", dijo Kuriyan. "Estábamos particularmente interesados en el hecho de que aunque *Abl* es muy similar a la muy conocida familia *Src* de oncogenes, que también producen quinasas, la droga STI-571 inhibe Abl pero no a las quinasas de *Src*". Las quinasas son enzimas que activan proteínas, en vías de señalización celulares, agregando grupos fosfato a esas proteínas. STI-571 fue desarrollada por Novartis Pharmaceuticals Corporation y, actualmente, se está probando como tratamiento para la LMC en ensayos clínicos de fase II.

"Esta misteriosa afinidad y especificidad extremas de STI-571 tiene un interés más general porque las proteínas quinasas son elementos cruciales en las vías de transducción de señales que controlan el crecimiento celular, la muerte de la célula y otros procesos", dijo Kuriyan. "De esta manera, el entender cómo las quinasas se activan y desactivan es un asunto de extremo interés".

Para entender la base molecular de la especificidad de STI-571 por Abl, los científicos utilizaron cristalografía de rayos X para obtener una estructura cristalina de alta resolución del dominio catalítico de Abl unido a STI-571. En los estudios de cristalografía de rayos X, los investigadores bombardean cristales de proteína con rayos X y, luego, deducen la estructura de la proteína analizando el patrón de difracción producido por los rayos X.

El análisis de la estructura combinada de STI-571 y Abl, y los resultados de experimentos bioquímicos adicionales fueron sorprendentes, dijo Kuriyan, porque revelaron que STI-571 sólo se unía a Abl inactiva y que no reconocía la forma activa de la proteína. Los estudios demostraron que STI-571 apuntaba a la proteína Abl sólo cuando una estructura clave de Abl, llamada lazo de activación, se encontraba inactiva. "Básicamente, demostramos que STI-571 se une a Abl en su posición de reposo, pero no cuando el lazo de activación está en su posición activa", dijo Kuriyan. Así, acentuó, la preferencia de la droga por Abl sobre *Src* se puede explicar por la diferencia entre las formas inactivas de Abl y de *Src*.

El descubrimiento de las diferencias entre las conformaciones inactivas de Abl y *Src* nos hace esperar que las formas inactivas de otras quinasas también puedan resultar ser distintas, dijo Kuriyan. "El genome humano contiene centenares de proteínas quinasas, entre las cuales las proteínas Abl y *Src* son apenas dos ejemplos", dijo. "Y cada una de estas quinasas es un interruptor crucial pero en un circuito de señalización distinto, con diferentes substratos y diferentes señales que las activan e inactivan.

"Sin embargo, puesto que todas las quinasas, esencialmente, catalizan la misma reacción química, ha preocupado lo extremadamente difícil que sería descubrir pequeñas y específicas moléculas que puedan inactivar a una quinasa pero no a las otras.

"Este último descubrimiento es ciertamente alentador ya que promete el desarrollo de inhibidores específicos de proteínas quinasas", dijo Kuriyan, aunque advirtió que "la LMC podría ser especial por el hecho de que su causa está relacionada, tan singularmente, con la activación de una quinasa específica".

Sin embargo, dijo, el entender las diferencias estructurales entre las quinasas ofrece la esperanza de diseñar compuestos específicos para las quinasas. En el caso de Abl, por ejemplo, el conocer la forma tridimensional del sitio de reconocimiento puede estimular el desarrollo de drogas nuevas que inhiban la actividad de Abl, bloqueando ese sitio. Estas drogas pueden resultar ser una alternativa atractiva para STI-571, si esta se vuelve ineficaz por resistencia a drogas u otros factores fisiológicos.

Kuriyan también considera que los trabajos de su grupo y de otros, ofrecen caminos prometedores para una mayor investigación básica. "Los detalles de las acrobacias moleculares que experimentan estas proteínas mientras se activan e inactivan, están demostrando ser realmente gratificantes y fascinantes para los estudios de ciencia básica; y es doblemente gratificante ver como se relaciona este trabajo con los de desarrollo de drogas", dijo.