

14 DE DICIEMBRE DE 2007

Estructura de enzima revela nuevas dianas para drogas contra el cáncer

Al descifrar la estructura tridimensional de un complejo enzimático involucrado en una variedad de vías de señalización celular, un equipo de investigadores ha expuesto cómo uno de los genes que más comúnmente muta en los cánceres humanos puede hacer que las células buenas se conviertan en malignas.

La estructura, descrita en la edición del 14 de diciembre de 2007, la revista *Science*, debería ayudar a que científicos diseñen drogas nuevas para atacar ciertos cánceres, entre los que se encuentran los de colon, hígado, mama y ovario.

"Las estructuras por sí mismas siempre tienen cierta belleza e interés intrínsecos, pero la razón por la que estamos particularmente interesados en esta proteína es porque el gen que la codifica se encuentra comúnmente mutado en cánceres humanos."

— Bert Vogelstein

Las estructuras por sí mismas siempre tienen cierta belleza e interés intrínsecos, pero la razón por la que estamos particularmente interesados en esta proteína es porque el gen que la codifica se encuentra comúnmente mutado en cánceres humanos, dijo Bert Vogelstein, investigador del Instituto Médico Howard Hughes en el Centro Kimmel de Cáncer de la Facultad de Medicina Johns Hopkins. Hasta ahora, solamente una estructura ha sido publicada en esta familia de enzimas y es bastante diferente. Los nuevos datos muestran cuáles son estas diferencias y, se espera, que aceleren el desarrollo de drogas. Vogelstein es autor senior del nuevo artículo en *Science*, junto con Sandra B. Gabelli y Mario Amzel, también de la Universidad Johns Hopkins.

En el estudio, Amzel, Gabelli, Vogelstein y sus colegas se centraron en el complejo enzimático llamado PI3K-alfa, que influye en cómo las señales bioquímicas son interpretadas por las células. El complejo enzimático se

compone de dos proteínas, conocidas como p110 alfa y p85. El complejo, explicó Vogelstein, responde normalmente a los eventos que ocurren en la superficie de la célula, tal como el estímulo del factor de crecimiento. Responde a esos eventos externos señalando a otras proteínas dentro de la célula. Es una clase de intermediario en la vía de transducción de señales, dijo.

La proteína p110 alfa es producida por el gen *PIK3CA*, uno de los dos genes más frecuentemente mutados en tumores humanos. Las versiones mutantes del complejo pueden amplificar en exceso las señales estimuladoras de crecimiento, o hacerlo en momentos inadecuados, contribuyendo al cáncer.

La determinación de la estructura del complejo enzimático y el mapeo de las formas en las que esa estructura es comúnmente mutada ayudará a investigadores a entender cómo funcionan estas señales estimuladoras del crecimiento, tanto en células normales como cancerosas, dijo Amzel. Por otra parte, explicó, los químicos medicinales pueden utilizar la nueva comprensión de cómo estas mutaciones alteran la estructura de la enzima para diseñar drogas con potencia y especificidad mayores.

En el nuevo estudio, el equipo ha proporcionado la estructura cristalina tridimensional de las dos proteínas del complejo, p110 alfa y p85. La estructura tridimensional nos ayuda a determinar la forma en la que estas mutaciones cambian la estructura (del complejo) y lo activan, dijo Gabelli. Por ejemplo, encontraron que muchas de las mutaciones que se encuentran en los cánceres humanos alteran la superficie de p110 alfa que interactúa con p85. Dado que p85 regula la actividad enzimática de p110 alfa, el interferir con esta interacción podría permitir que el complejo enzimático promueva el crecimiento descontrolado de la célula.

El entender los cambios comunes de la estructura de PI3K alfa, dijo Amzel, nos ayudará a determinar si podemos atacar las mutaciones. Una meta es identificar inhibidores específicos para formas específicas de la enzima, así que uno de los pasos siguientes en esta investigación es identificar cómo inhibidores conocidos interactúan con el complejo.

Ese conocimiento nuevo, explicó Vogelstein, es crítico a medida que nuevas clases de drogas inhibitoras de cáncer están siendo desarrolladas para atacar las formas mutadas de la enzima. El primer ensayo clínico de una droga de amplio espectro que apunta a todos los miembros de la familia de PI3K está en curso, dijo, pero se espera que pronto se inicien nuevos ensayos para evaluar drogas que se enfoquen en PI3K alfa, la única forma que está mutada en cánceres.