



Noticias actuales

Vista general Empresas Países

Todos	Economía	Ciencia	Innovación	Leyes	Personalía
-------	----------	---------	------------	-------	------------

Contacto | Vista de impresión | Versión PDF | Enviar mensaje | Feed RSS

Diseñan una sustancia que estabiliza el principal supresor natural de tumores

El estudio realizado por el IRB Barcelona y el ICIQ de Tarragona sobre la proteína p53 apunta hacia una nueva estrategia para el desarrollo de fármacos antitumorales.

22-10-2008 - Un equipo interdisciplinar de investigadores liderados por Ernest Giralt del Institut de Recerca Biomèdica (IRB Barcelona) y Javier de Mendoza del Institut Català d'Investigació Química (ICIQ, Tarragona), han descubierto una sustancia capaz de mantener estable y activa la proteína p53 incluso cuando presenta determinadas mutaciones que promueven la aparición de cáncer. Giralt, jefe del Programa de Química y Farmacología Molecular y catedrático de la Universitat de Barcelona, apunta que "con prudencia, puede ser el punto de partida para desarrollar una nueva aproximación de tratamientos antitumorales". El trabajo lo publica hoy la revista Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA (PNAS) en edición online avanzada.

La proteína p53 está considerada como el más importante de los supresores tumorales y está situada en el centro de la maquinaria que controla la detención del ciclo celular y la muerte de aquellas células que tengan dañado su ADN. En su forma activa, la proteína p53 es un tetrámero, es decir, está formado por cuatro copias idénticas de proteínas unidas entre sí, que tiene cuatro dominios con funciones diferenciadas: activación de la transcripción, unión a ADN, tetramerización y regulación. El dominio de tetramerización es el responsable de estabilizar su estructura tetramérica.

Más de un 50% de pacientes de cáncer tiene mutaciones en el gen de p53. Aunque la mayor parte se encuentran en el dominio de unión a ADN, varias de las mutaciones están situadas en el dominio de tetramerización, provocando una desestabilización de toda la proteína con la consiguiente pérdida de actividad. Dos ejemplos bien documentados de este tipo de predisposiciones congénitas son el carcinoma adrenocortical pediátrico (ACC) y el síndrome Li-Fraumeni. Por lo tanto, el diseño de compuestos capaces de estabilizar el dominio de tetramerización de p53 constituye una estrategia nueva y muy atractiva para el desarrollo de compuestos antitumorales.

El trabajo describe el diseño, la síntesis y el estudio de un compuesto capaz de interactuar con el dominio de tetramerización de p53. Javier de Mendoza, jefe de grupo en el ICIQ y catedrático de la Universidad Autónoma de Madrid, explica que "se trata de una molécula de forma cónica con cuatro cargas positivas preparadas para reconocer y estabilizar cuatro cargas negativas de la proteína". Para obtener resultados notorios en el diseño y el estudio de nuevas moléculas es necesario tener primero un conocimiento profundo del lenguaje que utilizan las proteínas para comunicarse entre ellas, reconocerse y unirse para ejercer su función. Desde este punto de vista, más asociado a ciencia básica, de Mendoza subraya que "el estudio demuestra el alto nivel de madurez" al que ha llegado el campo del reconocimiento molecular. Fármacos que actúen como fijadores

La primera autora del artículo, Susana Gordo, investigadora del equipo de Giralt, indica que "el trabajo también abre una nueva vía en el diseño de fármacos basada en el uso de pequeñas moléculas que actúen como moldes o fijadores para preservar la forma activa de proteínas". Entre las posibles aplicaciones de los compuestos de unión sintéticos, los investigadores señalan la estabilización de formas nativas de proteínas o la recuperación y rescate de proteínas mutadas y "el factor antitumoral p53, por su papel fundamental en la aparición de cáncer, ofrece una magnífica oportunidad para este tipo de estudios" concluye Giralt.

Mediante una combinación de distintas técnicas, entre ellas la resonancia magnética nuclear, los científicos han podido describir de manera detallada la interacción del nuevo compuesto con el dominio de tetramerización. Además, simulaciones por ordenador y experimentos in vitro han permitido comprobar la funcionalidad del complejo.

El diseño y análisis del compuesto ha contado también con la colaboración de la bioquímica Vera Martos, del equipo de Javier de Mendoza, y la investigadora Margarita Menéndez del Consejo Superior de Investigaciones Científicas. La parte de química computacional ha sido dirigida por Carles Bó del ICIQ, con la participación de Eva Santos, del mismo instituto.

Artículo de referencia: *Susana Gordo, Vera Martos, Eva Santos, Margarita Menéndez, Carles Bó, Ernest Giralt, and Javier de Mendoza; "Modulation Stability and structural recovery of the tetramerization domain of p53-R337H mutant induced by a designed templating ligand."; PNAS, 2008.*

Contacto / Solicite información

Noticias sobre Investigación

21-10-2008 - Desarrollan un nuevo sistema de analisis genetico mas completo y rapido

20-10-2008 - ¿Microdispositivos o "nano-hamburguesas"?

16-10-2008 - Nuevo diseno de laser de estado solido basado en el diamante sintetico de Element Six

Más informaciones

Top