



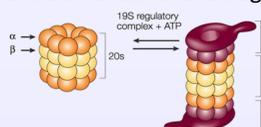
INTRODUCCIÓN

¿QUÉ ES UN PROTAC?

Un PROTAC es una heteromolécula bifuncional que consta de tres elementos: un ligando que se une a la proteína de interés (POI), un ligando de unión a la ligasa E3 de ubiquitina y un elemento conector que unifica los dos primeros. Su forma activa es el complejo ternario *POI-PROTAC-ligasa E3*, que le permite dirigir la degradación de su proteína diana.

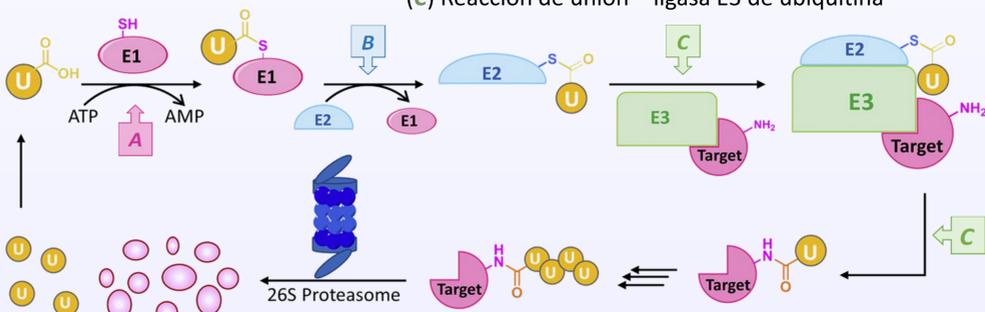
SISTEMA UBIQUITINA – PROTEASOMA (UPS)

El **proteasoma** es un complejo intracelular que degrada las proteínas deterioradas o no indispensables del núcleo y citoplasma. Tiene tres subunidades: dos 19S, que reconocen a la ubiquitina; y una 20S, que tiene cuatro anillos heptaméricos (2 α y 2 β) y es donde se desarrolla la degradación.



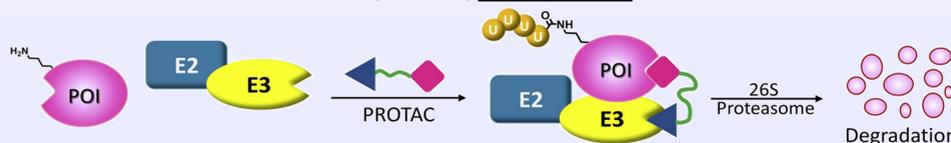
La **ubiquitina** es una proteína marcadora que señala exclusivamente las proteínas que debe degradar el proteasoma, protegiendo las necesarias. Normalmente este proceso se repite varias veces sin que se consuma la ubiquitina, para que pueda ser reutilizada, y se conoce como poliubiquitinación.

REACCIONES DE LA UBIQUITINA



MECANISMO DE UN PROTAC

Un PROTAC debe unir ambos extremos a sus sustratos (POI y ligasa E3) para adquirir su forma activa (*POI-PROTAC-ligasa E3*). Este complejo ternario es capaz de imitar el proceso de ubiquitinación fisiológico, pero con una diana que el UPS no reconocería de no ser por el fármaco. Para ello, el PROTAC aproxima la POI a la ligasa E3, favoreciendo la unión de la ubiquitina a la POI y su consecuente degradación por el proteasoma. El PROTAC actúa como un catalizador, es decir, no se consume.



OBJETIVOS

Mediante una revisión bibliográfica se pretende recopilar información actualizada de los PROTACs, un tipo de estrategia que consiste en la degradación de proteínas que están alteradas en ciertas enfermedades, como por ejemplo el cáncer o algunas demencias. La información hace referencia a su:

- Mecanismo
- Estructura
- Aplicaciones

MATERIAL Y MÉTODOS



RESULTADOS Y DISCUSIÓN

ELEMENTOS DE UN PROTAC

Ligando de unión a la ligasa E3 de ubiquitina: existen alrededor de 600 ligasas E3, por lo que es muy importante seleccionar la más adecuada para cada patología. Se debe valorar su:

- Disponibilidad
- Especificidad
- Funcionabilidad



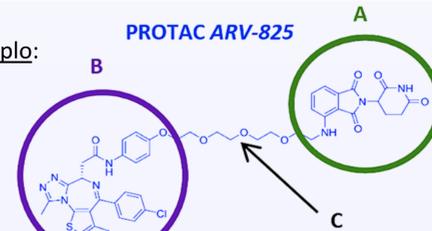
Ligando de unión a la proteína de interés: diseñarlo no es demasiado complicado porque se puede utilizar un fármaco ya comercializado. No es necesario una óptima afinidad por la POI, es suficiente con una unión sencilla. Por lo tanto, los PROTAC serían activos en las proteínas *undruggable*.

Conector: esencial para la formación del complejo ternario.

- Longitud
- Flexibilidad
- Solubilidad
- Lipofilia



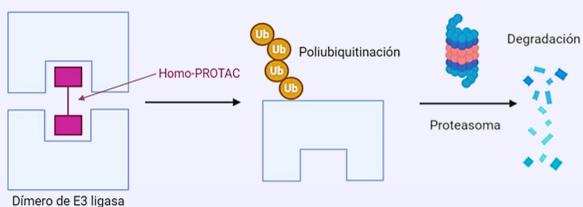
Ejemplo:



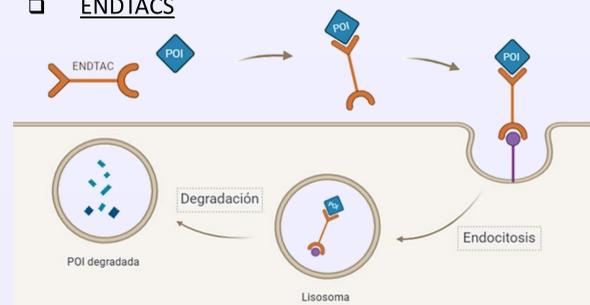
- **A** (ligando de unión a la ligasa E3): fragmento de *pomalidomida* que se une a CRBN.
- **B** (ligando de unión a la POI): fragmento de un inhibidor de proteínas BET, *OTX015* que une BRD4.
- **C** (conector): derivado de polietilenglicol.

OTROS TIPOS DE PROTACS

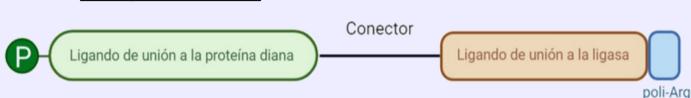
HomoPROTACs



ENDTACS

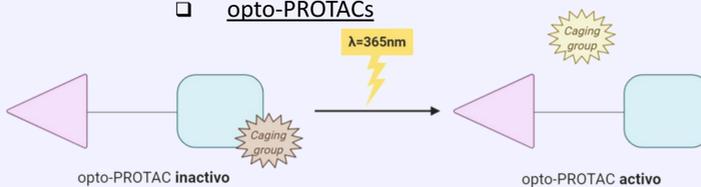


PhosphoPROTACs

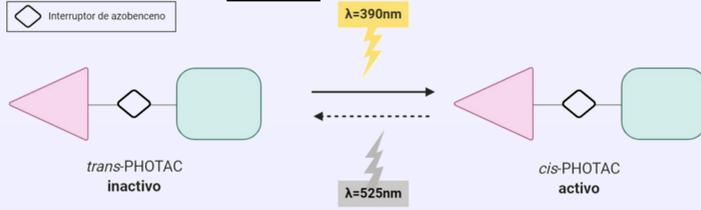


Terapia fotodinámica

opto-PROTACs

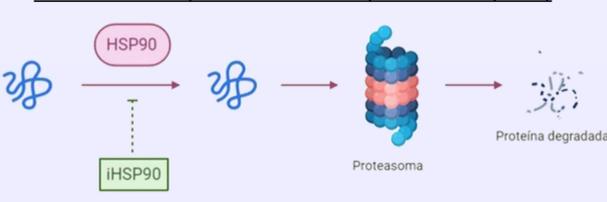


PHOTACS

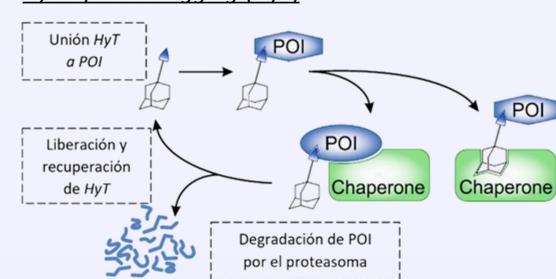


OTRAS ESTRATEGIAS DE DEGRADACIÓN PROTEICA

Inhibidores de proteínas de choque térmico (iHSP)



Hydrophobic tagging (HyT)



VENTAJAS Y LIMITACIONES

✓ Degradación de la proteína diana	✓ ↓ toxicidad y reacciones adversas
✓ ↑ especificidad y selectividad	✓ Administración vía oral
✓ ↓ resistencias al tratamiento	✓ Activos frente a proteínas <i>undruggable</i>
✓ ↓ dosis y duración del tratamiento	✗ Posibles mutaciones genómicas causantes de resistencia

CONCLUSIONES

- Los PROTACs han demostrado tener **buenas propiedades**: estabilidad, solubilidad, permeabilidad, distribución, especificidad y selectividad.
- Están indicados en patologías como el cáncer o algunas demencias, por lo que no conviene disminuir aún más la calidad de vida de estos pacientes. Los PROTACs cumplen con esto, ya que presentan **menor toxicidad** y pueden administrarse **vía oral**.
- Aunque queda mucho por investigar de esta estrategia terapéutica, ofrecen un **futuro** muy prometedor, tal y como apuntan los dos compuestos que actualmente están en la fase I de ensayos clínicos: *ARV-110* y *ARV-471*. Estos fármacos están diseñados para el tratamiento potencial de cáncer de próstata resistente a castración, y cáncer de mama localmente avanzado o metastásico ER+/HER2-, respectivamente.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Adams, J. (2004). *Nat. Rev. Cancer*, 4, 349-360.
- [2] Avedaño, C., Menéndez, J.C. (2015). *Medicinal Chemistry of Anticancer Drugs* (2 ed.), Elsevier, 493-499.
- [3] Schapira, M., Calabrese, M. F., Bullock, A. N., & Crews, C. M. (2019). *Nat. Rev. Drug Discov.*, 18, 949-963.
- [4] Wang, Y., Jiang, X., Feng, F., Liu, W., Sun, H. (2020). *Acta Pharm. Sin. B.*, 10, 207-238.
- [5] Cromm, P. M., Crews, C. M. (2017). *CELL CHEM BIOL*, 24, 1181-1190.
- [6] Liu, J., Ma J., Liu, Y., Xia, J., Li, Y., Wang, Z. P., Wei, W. (2020). *SEMIN CANCER BIOL.*
- [7] Lai, A. C., Crews, C. M. (2017). *Nat. Rev. Drug Discov.*, 16, 101-114.
- [8] Lu, J., Qian, Y., Altieri, M., Dong, H., Wang, J., Raina, K., Hines, J., Winkler, J. D., Crew, A. P., Coleman, K., Crews, C. M. (2015). *Chem. Biol.*, 22, 755-763.
- [9] An, S., Fu, L. (2018). *EBioMedicine*, 36, 553-562.
- [10] Arvinas [Internet]. New Haven, Connecticut (2019): Arvinas Presents a Platform Update, Including Initial Data from the First Two Clinical Trials of PROTAC® Targeted Protein Degraders.