



# PROTEOLYSIS TARGETING CHIMERA (PROTAC) I

YANWEI NIE

FACULTAD DE FARMACIA, UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

TRABAJO FIN DE GRADO (JULIO 2020)

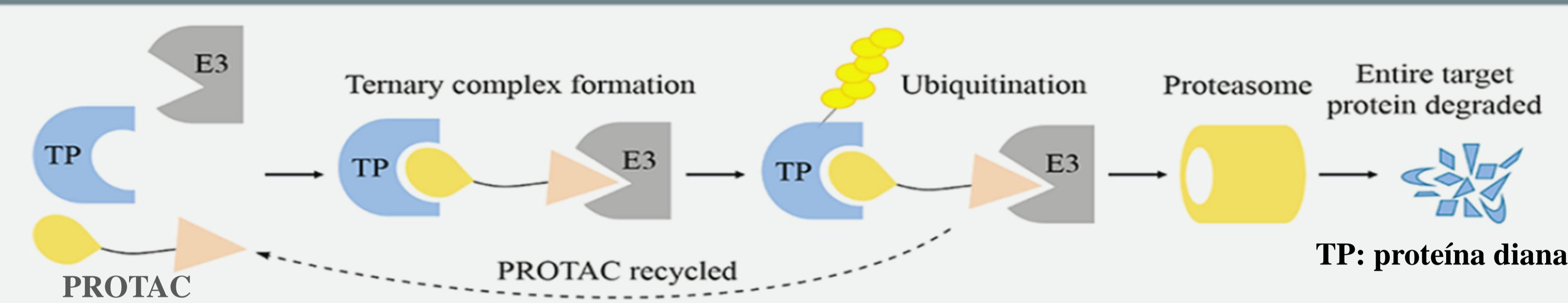
## INTRODUCCIÓN

Las moléculas pequeñas inhibitoras presentan dos limitaciones principales:

- Requieren un nivel elevado de ocupación del sitio activo de su diana.
- Solo el 22% del ADN humano codificante es "drogable" por este tipo de fármacos.

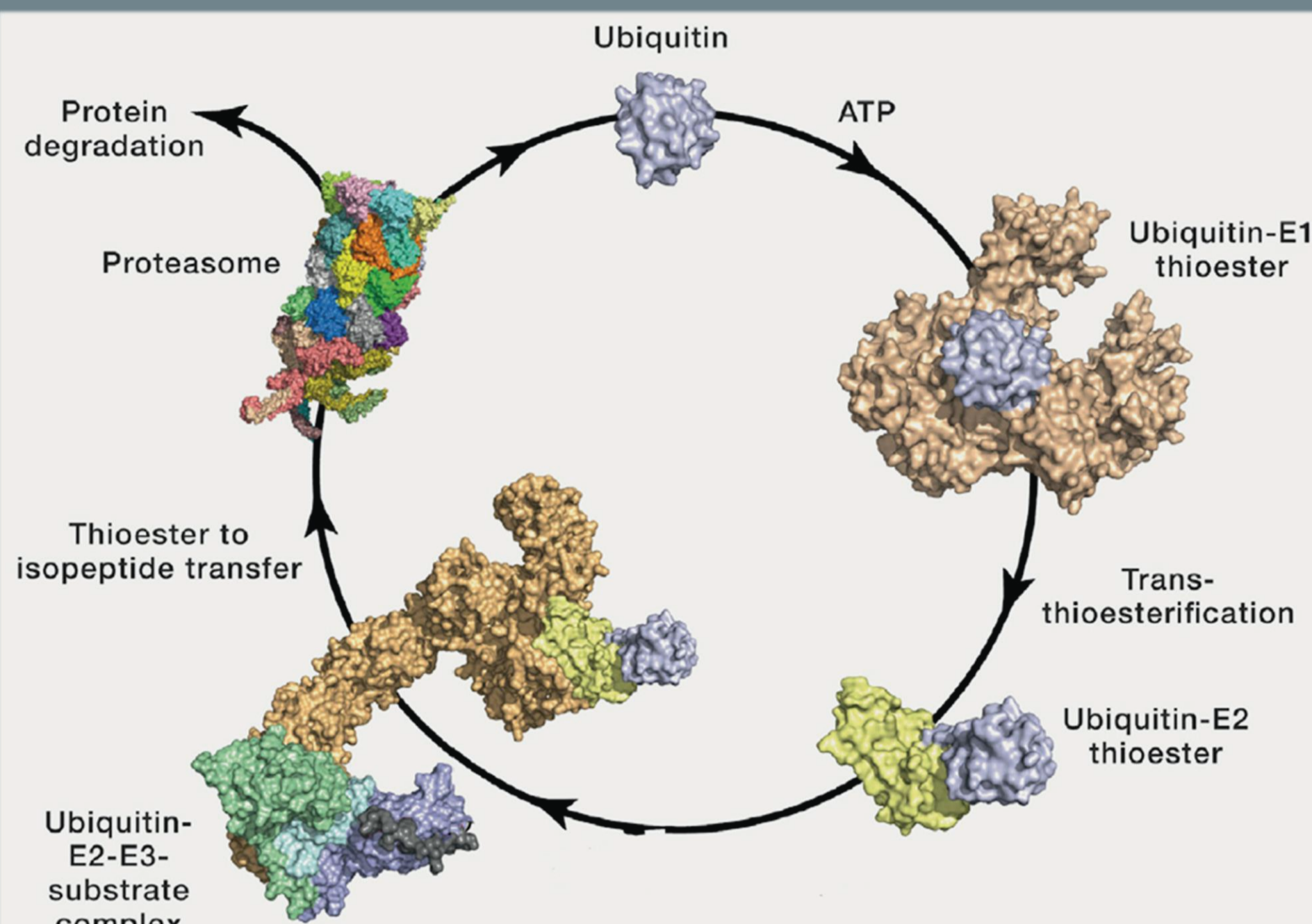
Con el fin de superar estas limitaciones surgió la idea de aprovechar las vías proteolíticas endógenas, como el sistema ubiquitina-proteosoma (SUP), para eliminar las dianas relacionadas con enfermedades.

La quimera dirigida a la proteólisis o PROTAC consiste en una molécula hetero-bifuncional formada por un ligando de la diana, un ligando que recluta una ligasa E3 y un conector. Induce la proximidad entre la diana y la ligasa E3 facilitando la poliubiquitinación y la degradación de la diana por el SUP.



**OBJETIVOS:** Obtener una visión general de PROTAC, el fundamento, la evolución, los tipos, las ventajas y limitaciones y las aplicaciones clínicas.

**METODOLOGÍA:** Revisión bibliográfica de los artículos científicos procedentes de distintas revistas científicas recogidas en las bases de datos: NCBI, PubMed, ScienceDirect, etc.



ligasas E3 reclutadas	Ligandos
SCF-βTRCP	oligopéptidos derivados de IκBα
CRL2-VHL	oligopéptidos derivados de HIF-1α, VHL032...
CRL4-CRBN	talidomida, pomalidomida...
MDM2	nutlina, idanasutlina...
IAPs	bestatina, MV1, LCL161...
Keap1	oligopéptidos sintéticos
DCAF16, RNF4, RNF14	electrófilos que se unen covalentemente a cisteína

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 1ª GENERACIÓN

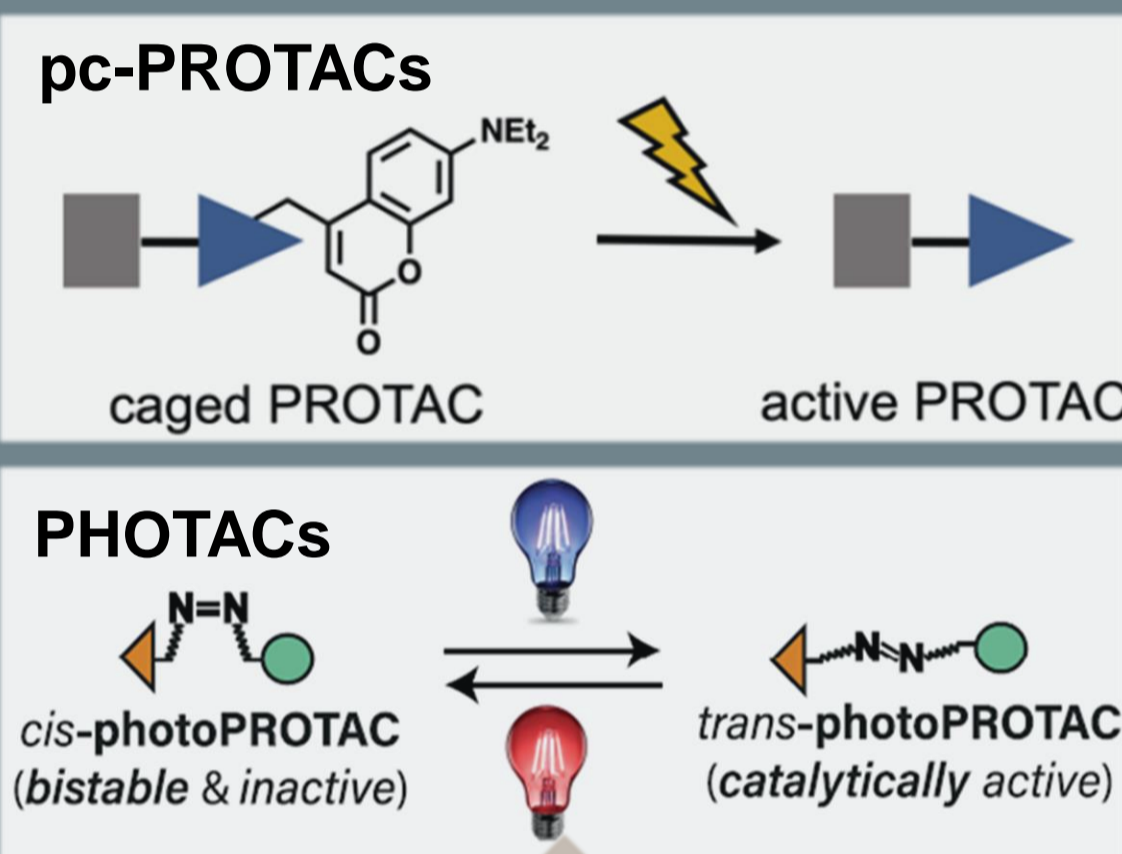
- Ligando de ligasa E3 de naturaleza peptídica
- ↓ permeabilidad celular y potencia
- Falta de selectividad tisular

#### FosfoPROTACs

- Activadas por un determinado receptor de tirosina quinasa
- Selectividad tisular

### PROTACs foto-inducibles

- Grupo foto-controlable que permite un control espaciotemporal de acción
- Fotoactivación irreversible (photocaged-PROTACs)
- Fotoactivación reversible (PHOTACs)



2008

2013

2016

2019

2019

#### CLIPTACs (Click-formed PROTACs)

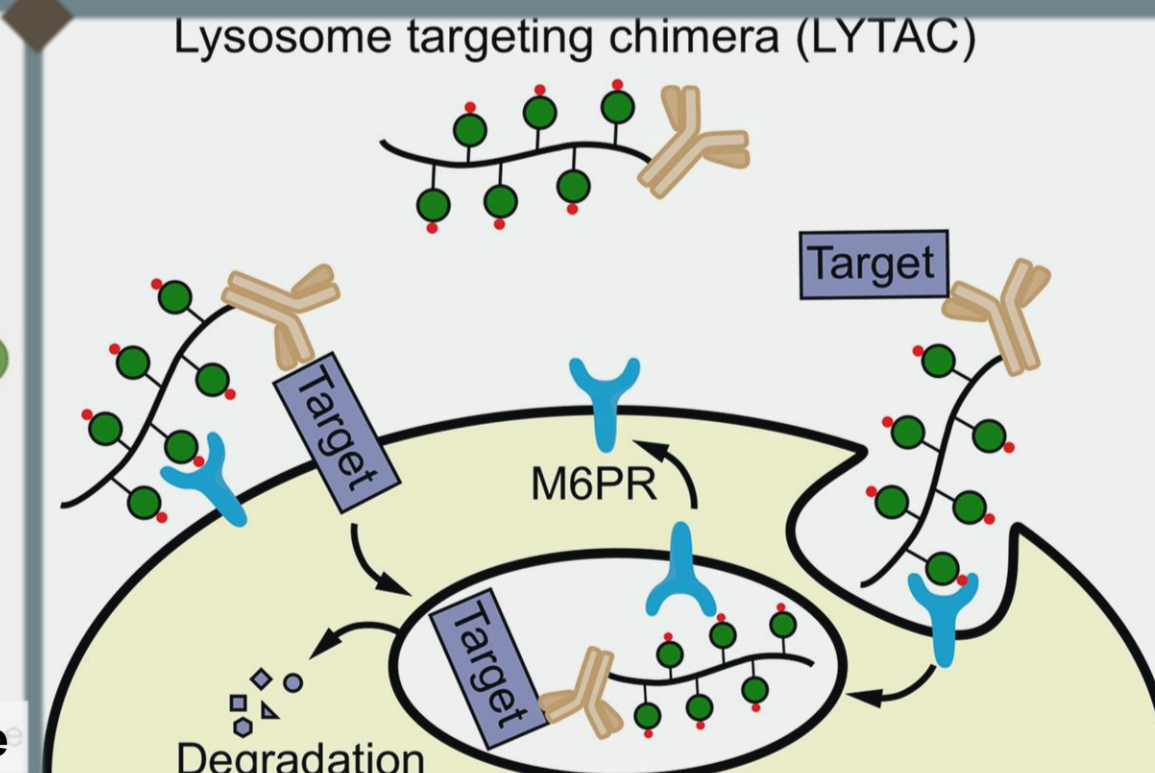
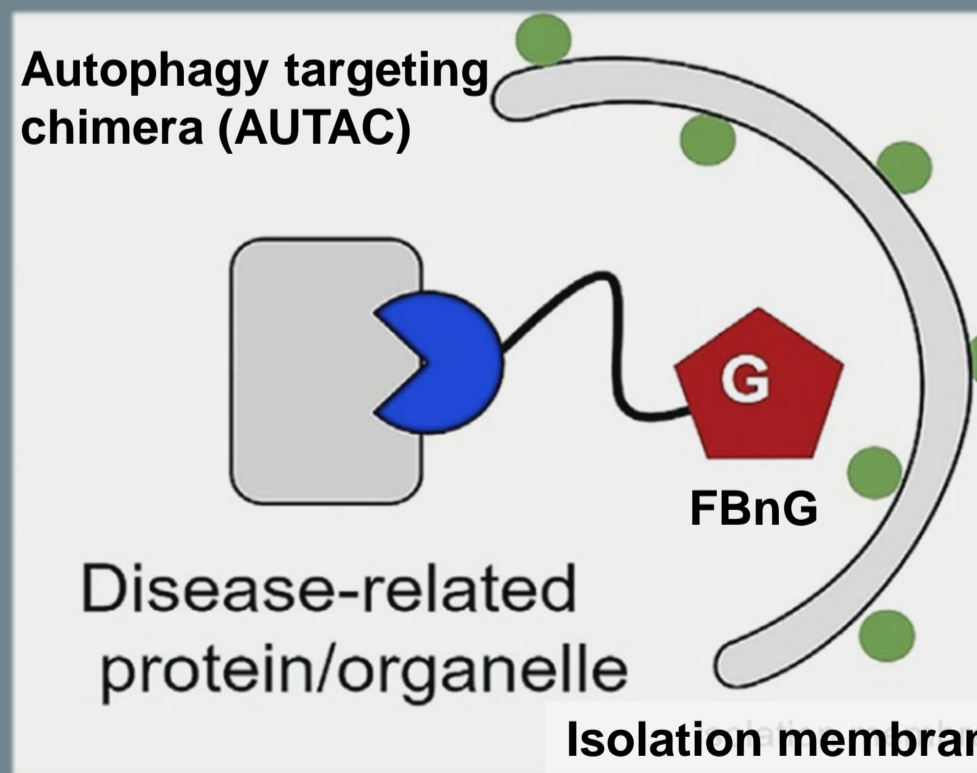
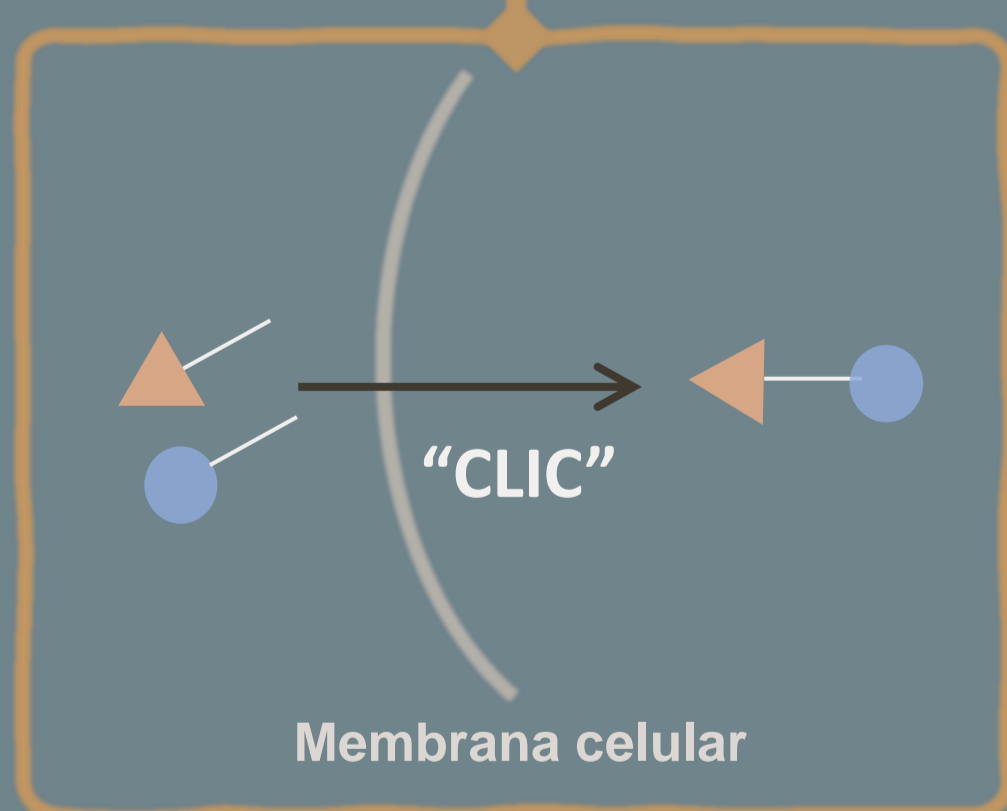
- Autoensamblaje de los precursores de bajo peso molecular dentro de las células mediante reacciones clic
- ↑ biodisponibilidad

### 2ª GENERACIÓN

- Basadas completamente en moléculas pequeñas
- ↑ permeabilidad y potencia
- Falta de selectividad tisular

#### PROTACs en ensayos clínicos (fase 1)

- ARV-110: cáncer de próstata metastásico y resistente a la castración
- ARV-471: cáncer de mama metastásico ER+/HER2-



## VENTAJAS

- Mayor rango de dianas que incluye las no "drogables"
- Mayores potencia y duración del efecto
- Elevada especificidad de diana: depende del ligando de la diana, la ligasa E3 y el conector.
- Activas frente a dianas con el sitio activo mutado
- Evitan acumulación, sobreexpresión y sobreactivación de las dianas.

## LIMITACIONES Y RETOS

- Procedimiento de desarrollo empírico que resulta largo y complejo
- Efecto gancho: concentraciones elevadas dan lugar a dímeros inactivos de PROTAC-diana o PROTAC-E3 en lugar del complejo ternario funcional (diana-PROTAC-E3).
- Resistencia farmacológica: poco común, son alteraciones genómicas asociadas a la vía de ubiquitinación

## CONCLUSIONES

- La PROTAC supone una nueva estrategia excelente en la lucha contra las enfermedades como los distintos tipos de cáncer.
- Sus ventajas compensan las limitaciones de los fármacos clásicos de molécula pequeña.
- Futuras investigaciones se pueden centrar en:
  - Explorar más ligasas E3 y dianas, especialmente aquellas no "drogables", para diversificar la aplicación de PROTAC
  - Establecer criterios estandarizados del diseño de PROTAC

## BIBLIOGRAFÍA

