

NOTA DE PRENSA

Desvelan el modo de unión entre la maquinaria que repara el ADN y una proteína cancerígena

- *Un equipo de CIC bioGUNE liderado por Francisco J Blanco ha determinado la estructura del complejo formado por la proteína p15, presente en numerosos tipos de cáncer, y parte de la maquinaria de reparación del ADN celular.*
- *La estructura muestra “un modo de unión novedoso e inesperado” que abre la oportunidad de diseñar inhibidores selectivos con potencial terapéutico para el cáncer.*
- *El estudio, publicado en Nature Communications, ha contado con la participación de investigadores del CNIO y las universidades de Copenhague, Granada y Montpellier.*

(Bilbao, 12 de marzo de 2015).- Un proyecto científico liderado por el investigador Ikerbasque en CIC bioGUNE Francisco J Blanco, ha conseguido desvelar y describir la estructura tridimensional de un complejo molecular compuesto por la proteína p15, relacionada con el cáncer, la doble hélice de ADN y la proteína PCNA. El hallazgo abre una ventana de oportunidad para el diseño de inhibidores selectivos con potencial terapéutico. El estudio ha sido publicado en la revista científica *Nature Communications*.

En la actualidad el cáncer es la segunda causa de mortalidad humana y su incidencia se incrementa a medida que avanza la edad. Gracias al progreso en el diagnóstico precoz y al control del crecimiento de tumores mediante el uso de fármacos se ha conseguido incrementar de forma significativa la tasa de supervivencia.

La proteína p15 se encuentra en cantidades elevadas en muchos tipos de cáncer y en una relación directa con la gravedad del pronóstico de la enfermedad. Por su parte, la proteína PCNA es ya una diana conocida para el desarrollo de fármacos con propiedades anticancerígenas. Sin embargo, los investigadores se enfrentan a una dificultad añadida, como es la existencia de diversas proteínas que se unen a la

mencionada molécula PCNA de un modo similar entre ellas por lo que resulta complejo diseñar inhibidores selectivos.

“Hasta ahora se conocía que la proteína p15 se asocia a PCNA y regula la maquinaria de reparación de los daños en el ADN producidos por la radiación ultravioleta, pero el modo preciso mediante el cual tenía lugar este proceso era una incógnita”, asegura el líder del proyecto, el doctor Blanco.

El principal hallazgo del estudio del Centro de Investigación en Biociencias CIC bioGUNE, con sede en Bilbao, revela que la unión de p15 a PCNA se realiza de una forma novedosa: atravesando el anillo de PCNA y contactando también al propio ADN.

“Este modo de unión supone un resultado inesperado, porque otras proteínas reguladoras de la actividad de PCNA también se unen al anillo, pero sin atravesarlo por su hueco central”, afirma Blanco.

El conocimiento de la unión de p15 a las paredes interiores del anillo de PCNA abre la posibilidad de diseñar pequeñas moléculas que interfieran selectivamente con p15 sin afectar a la unión de otras proteínas, por lo que existe potencial para el desarrollo de terapias perturbando lo menos posible el funcionamiento de la maquinaria celular.

Un proyecto de elevada complejidad

El grupo de investigación responsable del estudio ha publicado el 12 de marzo sus conclusiones en la prestigiosa revista científica *Nature Communications* después de haber invertido varios años de intenso trabajo multidisciplinar y gracias al uso integrado de diversas herramientas de biología estructural.

La proteína p15 presenta un alto grado de desorden cuando está aislada, y solo adquiere una estructura parcialmente organizada cuando interacciona con PCNA. Para el análisis de p15 y su interacción ha sido esencial el uso de la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) y de simulaciones computacionales. Sin embargo, el anillo de PCNA y el complejo molecular con p15 tiene un tamaño que excede la capacidad de la RMN de proporcionar información de alta resolución, por lo que esta información ha sido obtenida mediante técnicas de cristalografía.

Además, para observar la doble hélice de ADN y su localización en el centro del anillo ha sido necesaria la microscopía electrónica, y otras herramientas han permitido cuantificar la fortaleza de las interacciones entre los tres componentes del este complejo macromolecular.

“Esta investigación muestra cómo la complementariedad y sinergia de las diferentes técnicas utilizadas resulta esencial para abordar los objetivos cada vez más ambiciosos que se plantean en biología estructural y cómo CIC bioGUNE ofrece los servicios de plataformas tecnológicas especializadas que facilitan enormemente este abordaje integral”, añade Blanco, investigador Ikerbasque en el centro vasco.

El proyecto ha contado también con la participación de investigadores del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO) y las Universidades de Copenhague, Granada y Montpellier.

Sobre CIC bioGUNE

El Centro de Investigación Cooperativa en Biociencias CIC bioGUNE, con sede en el Parque Científico Tecnológico de Bizkaia, es una organización de investigación biomédica que desarrolla investigación de vanguardia en la interfaz entre la biología estructural, molecular y celular, con especial atención en el estudio de las bases moleculares de la enfermedad, para ser utilizados en el desarrollo de nuevos métodos de diagnóstico y terapias avanzadas.

Referencias del estudio

Structure of p15PAF–PCNA complex and implications for clamp sliding during DNA replication and repair.

Alfredo De Biasio, Alain Ibáñez de Opakua, Gulnazar B. Mortuza, Rafael Molina, Tiago N. Cordeiro, Francisco Castillo, Maider Villate, Nekane Merino, Sandra Delgado, David Gil-Cartón, Irene Luque, Tammo Diercks, Pau Bernadó, Guillermo Montoya y Francisco J. Blanco