



CENTRO DE INVESTIGACIÓN
DEL CÁNCER

Universidad de Salamanca-CSIC



Campus Miguel de Unamuno
37007 Salamanca, España
Tel. +34 923 29 47 20
Fax +34 923 29 47 43
www.cicancer.org

Un equipo del CIC publica avances pioneros en el estudio de estructuras tridimensionales

El trabajo muestra por primera vez la evolución de la estructura tridimensional de un importante regulador celular durante la transición de su estado inactivo al activo. Estos estudios pueden tener aplicaciones en el diseño de nuevos fármacos para el tratamiento del cáncer y de enfermedades autoinmunes.

Salamanca, 24 de mayo de 2005. El trabajo titulado “Global conformational rearrangements during the activation of the GDP/GTP exchange factor Vav3” realizado por los laboratorios del Dr. Bustelo, del Centro de Investigación del Cáncer (centro mixto de la Universidad de Salamanca y del CSIC) y Óscar Llorca del Centro de Investigaciones Biológicas, (CSIC, Madrid) ha publicado recientemente en EMBO Journal.

En este artículo se expone el resultado de los estudios sobre el mecanismo de activación de la oncoproteína Vav3 durante la oncogénesis (proceso que inicia y facilita el desarrollo de una neoplasia) y en procesos celulares básicos como son la regulación de la forma celular y del crecimiento celular. El estudio demuestra que la activación normal y oncogénica de las proteínas Vav3 implica enormes y diferenciados cambios en el conjunto de la estructura molecular.

Gracias a esta investigación se ha obtenido una buena imagen completa de este activador de proteínas pertenecientes a una subfamilia del oncogén Ras (las proteínas Rho/Rac). Además se muestra que los cambios moleculares asociados a las activaciones normal y oncogénica de las oncoproteínas Vav3 son diferentes (este hecho tiene especial relevancia en el diseño de inhibidores de los activadores de Rho/Rac). Y por último, da información sobre la estructura tridimensional para futuros diseños de agentes terapéuticos que



pretendan modular la actividad de las oncoproteínas Vav3. Este es un aspecto importante, si tenemos en cuenta que la inhibición de este tipo de proteínas puede representar una estrategia importante para el control de enfermedades humanas como el cáncer o enfermedades autoinmunes.

Este trabajo ha hallado respuesta a la distribución de todos los dominios estructurales de las oncoproteínas en sus respectivas moléculas, a los movimientos de estos dominios durante la fase de activación o inactivación y se ha mostrado que la activación oncogénica implica la adquisición de arquitecturas moleculares distintas respecto a las encontradas en las versiones activadas fisiológicamente.

La delección (pérdida de un trozo de cromosoma que se rompe o se separa del material genético) del extremo N-terminal conduce a la generación de oncoproteínas con actividad de fosforilación independiente. Para comprender estos mecanismos de activación, los laboratorios implicados en este trabajo han empleado técnicas de microscopía electrónica de alta resolución para visualizar las estructuras inactivas (sin fosforilación), activas (con fosforilación) y oncogénicas de estas proteínas.

Las proteínas de este estudio están implicadas en la estimulación intracelular de rutas vinculadas a cambios citoesqueléticos, de proliferación y otras respuestas biológicas. Experimentos previos han demostrado que tales funciones son esenciales para ajustar programas de desarrollo de linfocitos, correctas respuestas inmunes, oncogénesis, y la infectividad óptima de patógenos como el virus del SIDA.

Más información:

Almudena Timón. Responsable de Dpto. Comunicación y Marketing

Telf. 923 294720 Fax: 923 294743

Correo electrónico atimon@usal.es

<http://www.cicancer.org/salaprensa.php>

Artículo completo en:

<http://embojournal.npgjournals.com/cgi/content/full/24/7/1330>

Imagen complementaria:

Diferentes vistas de la forma inactiva de la proto-oncoproteína Vav3

Descargada en http://www.cicancer.org/ultimas_noticias.php, [en documento pdf. 240 kb]