



# Disseny per evitar efectes secundaris

Fa trenta anys es va descobrir que la proteïna anomenada onconasa, que procedia d'una granota americana, era una arma eficaç contra les cèl·lules tumorals. Tanmateix, els assajos clínics van revelar que tenia una elevada toxicitat renal. Biòlegs de la UdG desenvolupen una nova proteïna perquè mantingui els beneficis de l'onconasa però sense els seus efectes secundaris.

La granota lleopard, *Rana pipiens*, viu al nord del continent americà. Als anys vuitanta, una empresa farmacèutica dels Estats Units es va adonar que l'onconasa aïllada a partir dels oòcits de *Rana pipiens* tenien un elevat poder citotòxic, és a dir, que era capaç d'eliminar cèl·lules tumorals de manera selectiva. L'onconasa és una ribonucleasa que degrada RNA vital per a les cèl·lules, les quals, sense la capacitat de sintetitzar proteïnes, moren. El problema va sorgir quan, als assajos clínics, es va descobrir que la proteïna s'acumulava al ronyó i el danyava. L'administració de dosis elevades produiria, doncs, fallades renals als pacients. Potser calia desenvolupar un procediment alternatiu.

## Proven amb una ribonucleasa humana

El Grup de Recerca en Enginyeria de Proteïnes de la UdG va decidir entrar en la cursa per trobar un procediment alternatiu a l'onconasa de *Rana pipiens*. El repte consistia a dissenyar una proteïna que tingués els efectes citotòxics identificats en l'onconasa però sense els efectes secundaris que limitaven el seu ús. Toni Benito, investigador del grup, explica que van prendre la decisió de modificar una ribonucleasa de procedència humana perquè van pensar que seria més ben tolerada. «Hem tingut molta feina, primer, per esbrinar per què l'onconasa era citotòxica», aclareix. Amb el que han après, han modificat la ribonucleasa humana per tal que tingui unes propietats adequades i també mati cèl·lules tumorals. L'han clonat en un bacteri, per poder-ne disposar en quantitats adequades per als assajos, i a la fi, després d'haver provat amb una bateria de variants, n'han obtingut una d'òptima. «Per a cada variant, hem investigat la seva capacitat de matar cèl·lules tumorals i com ho fan.» Benito fa referència al fet que les cèl·lules tumorals es poden eliminar per necrosi o apoptosi. Ells les han dissenyades perquè

actuïn pel segon procediment, perquè l'activitat disgrega les cèl·lules sense produir inflamació als teixits. Marc Ribó, també investigador del grup, descriu el procediment en què, un cop tenen l'estructura de la proteïna definida, estudien quins són els aminoàcids de la proteïna que se situen en zones decisives per interaccionar amb altres proteïnes. «Aquests són, justament, els que substituïm per uns de diferents que ens proporcionaran unes propietats químiques noves per a la molècula», aclareix.

### Pas a pas i amb cautela

Maria Vilanova, que, juntament amb Benito i Ribó, dirigeix el grup de recerca, insisteix que no es proposen substituir l'onconasa sinó crear un fàrmac paral·lel, nou, dins de la família de les onconases. «La droga que hem dissenyat no té una diana específica –diu la investigadora de la UdG– sinó que intentem que mati més cèl·lules tumorals que sanes, i per això les tenim de tumors que creixen en medis de cultiu i provem, sobre diferents tumors, en quins casos la nostra droga és més efectiva». L'experiència els ha demostrat que la màxima efectivitat l'aconsegueixen en els càncers de pulmó i ovari. La recerca iniciarà aviat la fase d'assajos preclínic, en què injectaran la proteïna que han preparat a uns ratolins immunodeprimits i provaran si permet obtenir una remissió del tumor humà generat en aquests animals.

Ara bé, els científics adverteixen que el que proposen és una determinada arquitectura, basada en el coneixement científic i un disseny racional, però que encara no tenen cap garantia que la proteïna proposada pugui funcionar. A la pregunta de si competeixen amb altres investigadors, responen afirmativament que hi ha dues empreses americanes que hi treballen tot i que els mecanismes d'acció pels quals les seves proteïnes maten les cèl·lules són diferents. Lluny de ser un problema, competir per un mateix objectiu des de procediments diferents és un avantatge, perquè és un fet que podria permetre la combinació de les drogues per potenciar-ne l'efecte curatiu, a la vegada que podria permetre una reducció de la dosi que cal subministrar al pacient.

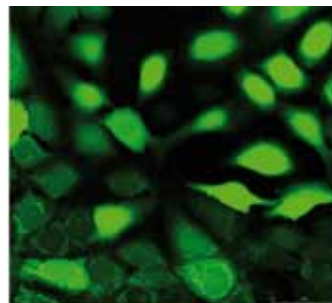
El Grup en Enginyeria de Proteïnes treballa també en línies de recerca amb finalitats diferents. Una d'aquestes investigacions ha estat veure com les proteïnes es «pleguen», la qual cosa els permet aprendre com es relacionen l'estructura i la funció. En un segon pas, les fan servir com a models per a l'estudi dels processos d'agregació que es produeixen en malalties neurodegeneratives relacionades amb els prions i amb els amiloides com ara l'Alzheimer. Darrerament, el grup ha encetat una tercera via, que porta Marc Ribó, que estudia com es pot controlar l'activitat de les proteïnes emprant sistemes de control de la funció basats en el que es coneix com tall i unió de proteïnes.

**La recerca iniciarà molt aviat la fase d'assajos preclínic, en què injectaran la proteïna que han preparat a uns ratolins immunodeprimits i provaran si permet obtenir una remissió del tumor humà generat en aquests animals.**

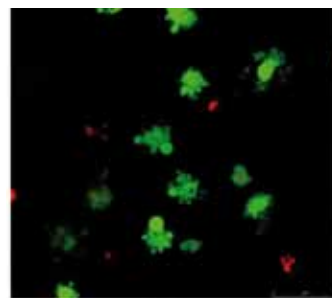
Foto esquerra: el Grup de Recerca en Enginyeria de Proteïnes a la Facultat de Ciències de la UdG.



Representació esquemàtica de la ribonucleasa citotòxica



Cèl·lules tumorals no tractades



Cèl·lules tumorals tractades en procés de mort cel·lular

Els científics, però, adverteixen que el camí des del laboratori fins a l'èxit és llarg. Tot just ara la proteïna que han dissenyat l'abandona per entrar en la fase preclínica, és a dir, el moment en què es començarà a provar amb animals. «Treballem en una línia que té una finalitat; pot passar que la molècula que hem dissenyat aconsegueixi sola, o bé juntament amb altres fàrmacs, millorar una determinada situació anòmala», matisa Vilanova. Els científics es resisteixen a donar cap missatge d'esperança perquè saben que, en la recerca que toca de prop la salut dels humans, el que cal és ser molt prudents.