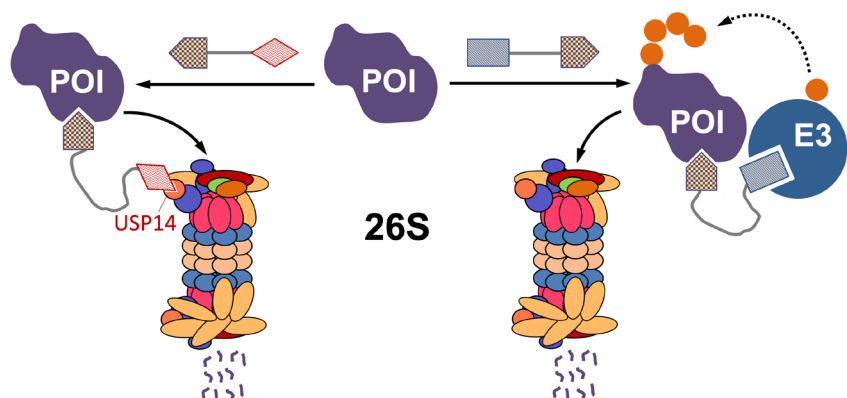


Oferta tecnológica CSIC/IM/080

Nuevo tipo de PROTACs dirigidos directamente al proteasoma para el tratamiento del cáncer



Diseño de un nuevo set de quimeras proteolíticas (26STACs) dirigidas a la degradación de la proteína ceramida transferasa (CERT-1) por el proteasoma, independientemente de E3, para su uso en el tratamiento del cáncer de mama.

Propiedad industrial

Patente europea de prioridad solicitada

Estado de desarrollo

TRL=3. Ensayos de prueba de concepto realizados en diferentes líneas celulares cancerígenas

Colaboración Propuesta

Licencia y/o codesarrollo

Contacto

Dra. Isabel Masip
Vicepresidencia de Innovación y Transferencia
isabel.masip@csic.es
comercializacion@csic.es



Necesidad del mercado

Las quimeras dirigidas a proteólisis (PROTACs), que actúan principalmente via E3-ligasas/sistema ubiquitina-proteasoma, han surgido como un enfoque prometedor para la degradación dirigida de proteínas. Sin embargo, algunos aspectos, como su escasa solubilidad y dependencia de la ubiquitinación, limitan la aplicación eficaz de los PROTACs basados en E3.

Adicionalmente, CERT es una proteína de transporte lipídico que media el transporte de ceramida para la síntesis de esfingomielina. La ubicuidad de los esfingolípidos y el papel de las ceramidas como inductores de apoptosis, hace que el control de CERT pueda tener un papel crítico en la mejora de tratamientos anticancerígenos, como la quimioterapia.



Solución propuesta

Se ha desarrollado un nuevo tipo de quimeras proteolíticas basadas en moléculas pequeñas, llamadas 26STACs, que interaccionan directamente con el factor USP14 asociado a la unidad proteasómica 26S para producir la degradación de la proteína ceramida transferasa (CERT-1).

Los resultados obtenidos muestran este enfoque como una buena estrategia para atacar proteínas cruciales en la terapia del cáncer. LA degradación de CERT-1 se ha probado en tres tipos de líneas celulares de cáncer de mama): una de cáncer metastático (MDA-MB-453, una de TNBC (MDA-MB-421) y otra de un carcinoma ductal ((BT-474), a diferentes concentraciones.

Ventajas competitivas

- Estas quimeras se dirigen directamente a 26S de forma independiente a E3, evitando la dependencia a la ubiquitinación para la degradación de la diana.
- Potente degradación de CERT y perfiles de permeabilidad y toxicidad adecuados.
- Eficacia mejorada comparada con la inhibición clásica, requiriendo menos cantidad de fármaco para ser efectivo.
- Efecto sensibilizador en células que presentan resistencia a terapias dirigidas a HER2, potenciando la acción de Lapatinib cuando se administra conjuntamente.