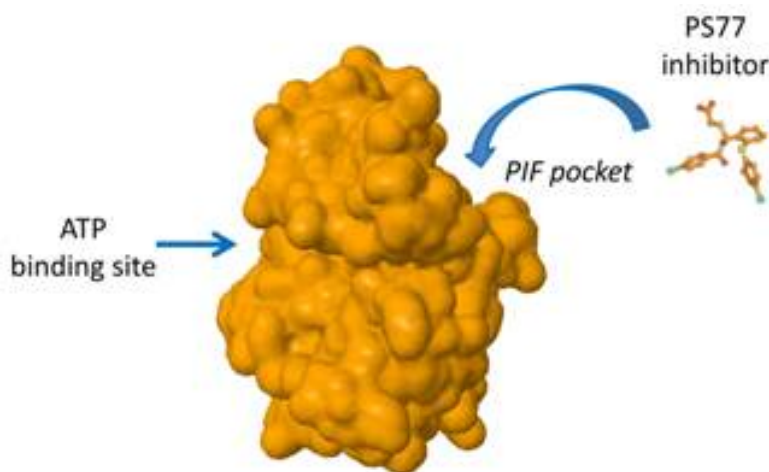


02/2014

Identificada una molécula que facilitaría la acción de los antifúngicos



Candida albicans Pkh kinase

Debido a la similitud entre ciertas proteínas de los hongos patógenos y otras humanas, los medicamentos antifúngicos actuales suelen estar dirigidos contra características que están presentes en los hongos patógenos y ausentes en los seres humanos. Un estudio ha identificado una molécula que afecta a las proteínas fúngicas pero no a sus similares humanas, abriendo así la posibilidad de desarrollar fármacos con suficiente especificidad como para no provocar efectos secundarios indeseados en los pacientes.

Los hongos son responsables de infecciones sistémicas potencialmente mortales, hecho de que es especialmente relevante en pacientes inmunodeprimidos. Los medicamentos antifúngicos actuales suelen dirigirse contra características que están presentes en los organismos infecciosos, pero ausentes en los seres humanos. Sería factible, sin embargo, el uso de antifúngicos que fueran dirigidos contra proteínas presentes también en el huésped humano, si se pudiera lograr suficiente especificidad para que inhibieran sólo la diana fúngica.

En el laboratorio estamos interesados en la inhibición específica de una familia de proteínas quinasas fúngicas que son similares a la proteína quinasa humana dependiente de fosfoinosítidos 1 (PDK1). La PDK1 humana activa un grupo de otras quinasas que desempeñan papeles esenciales en la regulación de procesos relacionados con el crecimiento celular, la proliferación, la supervivencia y el metabolismo. La interacción entre PDK1 y algunos de sus sustratos se produce gracias a una secuencia reguladora particular denominada bolsillo PIF.

Nosotros hemos utilizado la levadura *S. cerevisiae* como un modelo de otras levaduras patógenas, tales como *C. albicans*, puesto que ambas especies de levaduras poseen la familia de proteínas quinasas relacionadas con PDK1, denominada Pkh, que resulta esencial para la supervivencia celular. La Pkh de hongos y la PDK1 humana son proteínas muy similares y esta última puede ejercer las funciones de la Pkh. Se ha demostrado que las proteínas Pkh también participan en múltiples funciones celulares de la levadura. Hemos demostrado, además, que una reducción en la cantidad de Pkh de levadura hace que la célula de levadura sea mucho más sensible a compuestos que alteran la estructura de la pared celular, y que la ausencia de Pkh desencadena un proceso de muerte celular programada.

La mayoría de los inhibidores farmacológicos de proteínas quinasas se dirigen contra una secuencia necesaria para la unión de éstas al ATP, un compuesto esencial para la función de las quinasas. Debido a la similitud de este sitio entre la mayoría de las proteínas quinasas de múltiples especies, tales inhibidores son frecuentemente demasiado inespecíficos. Así, los compuestos dirigidos contra sitio de unión del ATP de la Pkh de hongos van también a inhibir la PDK1 humana, así como otras múltiples quinasas humanas, produciendo efectos secundarios no deseados.

En este trabajo hemos identificado diferencias relevantes entre los bolsillos PIF de la PDK1 humana y de las proteínas Pkh de levadura. Este hecho nos ha llevado a postular que el bolsillo PIF de la Pkh1 de hongos podría ser una buena diana de compuestos antifúngicos, puesto que podría proporcionar alta especificidad respecto al sitio equivalente de la PDK1 humana. De hecho, hemos descrito una nueva molécula, PS77, que se une específicamente al bolsillo PIF de *C. albicans* e inhibe preferentemente Pkh de *C. albicans* sobre la PDK1 humana.

En conjunto, nuestros resultados arrojan luz sobre 1) el potencial de la Pkh de *C. albicans* como una diana de compuestos antifúngicos, 2) la posibilidad de utilizar inhibidores Pkh en combinación con fármacos que interaccionen con la estructura de la pared celular de los hongos para potenciar así sus efectos, y 3) hemos demostrado que el bolsillo regulador PIF de la Pkh de *C. albicans* puede ser utilizado como diana de antifúngicos puesto que puede ser reconocido por fármacos que no afectan a la región PIF de la PDK1 humana.

En cualquier caso, el compuesto PS77 puede ser considerado como un punto de partida para el desarrollo de fármacos. Es de esperar que en el futuro se puedan utilizar estrategias similares dirigidas a secuencias reguladoras de otras proteínas quinasas de otros organismos causantes de infecciones fúngicas y parasitarias.

Antonio Casamayor

Antonio.Casamayor@uab.cat

Referencias

Pastor-Flores, D.; Schulze, J.O.; Bahí, A.; Giacometti, R.; Ferrer-Dalmau, J.; Passeron, S.; Engel, M.; Süß, E.; Casamayor, A.; Biondi, R.M. PIF-Pocket as a Target for *C. albicans* Pkh Selective Inhibitors. ACS Chemical Biology 8 (10): 2283–2292. 2013.

[View low-bandwidth version](#)