



Institut Hospital del Mar
d'Investigacions Mèdiques

El treball es publica a la prestigiosa revista ACS Chemical Biology i ha estat escollit per ser portada

Descoberta la promiscuïtat de les sondes químiques

Una nova eina informàtica permet predir la interacció entre petites molècules i milers de proteïnes per estudiar-ne la relació amb diverses malalties

El treball ha demostrat que moltes d'aquestes petites molècules o sondes químiques no són selectives tal com es creia, sinó que interactuen amb múltiples proteïnes, això podria fer confondre els resultats experimentals

Conèixer aquestes interaccions és clau en el desenvolupament de fàrmacs més eficients i segurs

Barcelona, 19 de febrer de 2015.- Investigadors de l'IMIM (Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques) han aplicat una nova metodologia computacional per anticipar el grau de selectivitat de les molècules que s'utilitzen per estudiar les funcions de proteïnes i reduir el risc d'establir relacions errònies entre proteïna i malaltia. Aquestes proteïnes en estudi podrien ser futures candidates a noves dianes terapèutiques. L'estudi es publica a la prestigiosa revista *ACS Chemical Biology* i ha estat escollit per ser portada.

Les molècules són eines essencials per explorar la funció de les proteïnes, tenen la capacitat d'activar, inhibir o modular la seva funció. Des de fa temps, per explorar la funció d'una proteïna, és a dir per conèixer el seu paper biològic, s'utilitzen petites molècules que anomenem "sondes químiques" que interaccionen amb aquella proteïna que es vol estudiar, possible candidata a ser una nova diana terapèutica. No obstant, **per a que siguin realment útils, cal que aquestes molècules interaccionin selectivament amb la proteïna en estudi.** "Fins ara, s'assumia que aquestes sondes químiques interaccionaven únicament i en exclusiva amb la proteïna que s'investigava, de manera que qualsevol variació en els resultats dels experiments s'interpretava com a conseqüència de la interacció selectiva de la sonda química amb la proteïna en estudi" comenta **Jordi Mestre**, coordinador del [Grup de recerca en farmacologia de sistemes](#) del Programa de recerca en informàtica biomèdica (GRIB) de l'IMIM i la UPF.

Amb aquest treball, els investigadors han demostrat, que **moltes sondes químiques no són selectives. Ben al contrari, interaccionen amb múltiples proteïnes sovint involucrades en les mateixes rutes biològiques** i que per tant poden confondre els resultats experimentals i portar els investigadors a deduir-ne conclusions errònies pel que fa a la rellevància terapèutica de moltes proteïnes. Les conseqüències són molt importants ja que, en base a aquelles conclusions errònies, es poden invertir anys i diners en desenvolupar fàrmacs poc eficients i, sobretot, poc segurs.

El treball ha consistit en predir computacionalment i després experimentalment que, unes 200 molècules provinents del "*Programa d'identificació de sondes químiques del National Institute of Health (NIH, l'Institut de Salut Nacional dels Estats Units)*", tenien interaccions biològicament rellevants amb altres proteïnes. Per dur a terme aquesta tasca, els investigadors han utilitzat un nou mètode computacional desenvolupat per l'empresa Chemotargets SL (www.chemotargets.com), una spin-off de l'IMIM creada el 2006, especialitzada en el desenvolupament de programari per al disseny de fàrmacs més eficaços i segurs. Aquests resultats han

permès alertar als investigadors que utilitzin aquelles molècules, de que tinguin en compte les noves interaccions identificades quan interpretin i extreguin conclusions dels seus experiments.

“El desconeixement d'interaccions amb altres proteïnes pot provocar que laboratoris de tot el món segueixin emprant aquestes molècules "brutes" per a l'estudi d'una determinada proteïna durant anys. Això suposa una enorme pèrdua de temps i recursos en recerca” comenta **Albert Antolín**, investigador del mateix grup de recerca. *“És per això que, abans d'utilitzar molècules per a l'estudi de la funció biològica d'una proteïna, cal conèixer el seu perfil d'interaccions amb proteïnes de forma tan àmplia i completa com sigui possible, i evitar així, portar als investigadors a conclusions errònies sobre la funció i rellevància terapèutica de la proteïna que s'està estudiant”* afegeix l'investigador.

Per increïble que pugui semblar, encara avui dia coneixem poc sobre quines funcions tenen moltes de les proteïnes en el cos humà i quin impacte té la pèrdua d'aquelles funcions en la salut humana. *“Caracteritzar correctament les funcions de les proteïnes és doncs clau per al descobriment de nous fàrmacs més eficients i segurs”* conclouen els investigadors.

Article de referència

“Distant Polypharmacology among MLP Chemical Probes”. Albert A. Antolín and Jordi Mestres. ACS Chem Biol DOI: 10.1021/cb500393m (<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/cb500393m>)

Imatge de portada

Títol: Espai de dianes de les sondes químiques.

Els autors fan servir una analogia astronòmica on els planetes són les sondes químiques i aquestes tenen diversos satèl·lits que són les dianes amb les que interaccionen. Així il·lustren com les sondes químiques tenen molts satèl·lits i no un de sol com es creia fins ara. **Font:** **María del Carmen Carrascosa i Albert Antolín.** <https://www.flickr.com/photos/97706717@N02/15950700233/in/photostream>

Més informació:

Servei de Comunicació IMIM: Marta Calsina 93 316 0680 mcalsina@imim.es i Rosa Manaut 618 509 885 rmanaut@imim.es