

Tirosin Chinasi: un nuovo bersaglio nella lotta al cancro

• • •
Il 2-3% del genoma degli eucarioti codifica per proteinchinasi, che costituiscono quindi una tra le famiglie proteiche più numerose. Tali enzimi catalizzano la fosforilazione proteica, uno dei più frequenti meccanismi post-trascrizionali che regolano reversibilmente le funzioni proteiche. Per assolvere correttamente a questo compito le proteinchinasi sono sotto stretto controllo di stimoli provenienti sia dall'esterno sia dall'interno della cellula. Esse giocano inoltre un ruolo fondamentale nella trasduzione del segnale essendo connesse tramite una reciproca rete di controllo con le proteinfosfatasi, enzimi deputati all'idrolisi del fosfato trasferito dalle chinasi alle proteine. Date tali premesse, non è sorprendente che molte malattie siano causate da un'aberrante espressione e/o attività delle proteinchinasi. Attualmente oltre la metà dei proto-oncogeni identificati codifica proteinchinasi e molti altri sono substrati e/o effettori di proteinchinasi.

• • •
Negli ultimi anni una sempre maggiore attenzione è stata posta nei confronti delle tirosin proteinchinasi, enzimi capaci di fosforilare specifici residui tirosinici. Un recente studio pubblicato sulla rivista Nature Cell Biology ha evidenziato il coinvolgimento della tirosin chinasi Src nell'invasività del cancro, specie in quello dell'intestino. Inoltre, uno dei più promettenti farmaci sviluppati per il trattamento della leucemia mieloide cronica, ed attualmente in sperimentazione verso altre forme tumorali, è un inibitore delle tirosin chinasi.

• • •
Questi enzimi sono caratterizzati da un dominio catalitico conservato spesso associato con subunità regolatrici o che controllano il loro "targeting". La determinazione della

Tyrosin Kinases: a new target in the battle against cancer

• • •
Protein kinases are one of the largest families of proteins, being encoded by 2-3% of the eukaryotic genome. They catalyze protein phosphorylation, which is the most general and frequent mechanism by which nearly all-cellular functions are reversibly regulated. To perform this task protein kinases are susceptible to a variety of stimuli generated outside and inside the cell and they play a pivotal role in signal transduction, being connected through a complicated network of reciprocal controls with protein phosphatases, the enzymes committed to reversing the effects of protein kinases. Given these premises it is not surprising that many diseases are due to aberrant expression and/or activity of protein kinases. Actually more than half of the proto-oncogenes encode for protein kinases and many others are substrates and/or effectors of protein kinases.

• • •
In the last years, a great attention has been focused to protein tyrosin kinases, enzymes that catalyze the phosphorylation of specific tyrosine residues. A research recently published on the «Nature Cell Biology» journal emphasized the role of the Src kinase in the intestine cancer spreading. In addition, a most promising drug for the treatment of patients with chronic myeloid leukemia, and at presently being tested towards different human cancer, is an inhibitor of protein tyrosine kinases.

• • •
A conserved catalytic domain often associated with additional subunits playing regulatory and/or targeting roles characterizes all protein kinases. The crystal structure of catalytic domains of different protein kinases has been solved, revealing a common bi-lobal architecture, with the active site in the cleft between the lobes. Nevertheless, crucial differences in the catalytic domains of protein kinases account for

Focus

Tirosin Chinasi:
un nuovo
bersaglio nella
lotta al cancro

*Tyrosin Kinases:
a new target
in the battle
against cancer*

C
N
R
●
R
E
P
O
R
T
2
0
0
3

struttura dei domini catalitici ha dimostrato l'esistenza di un'architettura comune. Tuttavia esistono delle differenze cruciali nel dominio catalitico delle proteinchinasi che danno ragione della loro distinta specificità di substrato. Sfruttando queste proprietà peculiari è stato possibile realizzare, presso la Sezione di Padova dell'ICB, dei peptidi-substrato altamente selettivi per le singole proteinchinasi offrendo un ottimo strumento per investigare le diverse cascate del segnale cellulare. Questi risultati aprono inoltre la strada alla progettazione d'inibitori specifici per chinasi diverse dotati di potenziale valore terapeutico. Infatti, contrariamente a ciò che succede con la manipolazione genica, l'uso d'inibitori specifici non permette alla cellula di compensare l'attività della chinasi mancante.

● ● ●

I peptidi sono considerati di scarso interesse al fine di ottenere nuovi farmaci a causa della loro limitata permeabilità nei confronti delle membrana cellulare. Infatti, le concentrazioni che si riescono a raggiungere entro la cellula risultano insufficienti per lo sviluppo delle attività farmacologiche. Un promettente approccio è rappresentato dall'utilizzo di vettori peptidici, anch'essi sintetizzati presso la nostra Sezione. L'utilizzo di questi carrier ha permesso l'internalizzazione cellulare di diversi inibitori peptidici delle tirosin chinasi. Inoltre, coniugati a specifici chelanti, questi carrier possono essere utilizzati per aumentare l'up-take cellulare di composti marcati o paramagnetici da utilizzare sia a scopi diagnostici (PET e NMR con mezzo di contrasto) che terapeutici, specialmente se accoppiati a substrati specifici.

● ● ●

CNR

Istituto di chimica biomolecolare

their individual substrate selectivity. These unique properties of individual kinases have been exploited, at the ICB Padova Unit, to design selective peptide-substrates as probe for signaling pathways. Moreover, these results would be good tools for the design of specific tyrosine kinase inhibitors with potential therapeutic value. In fact, at variance with gene manipulation, the use of specific inhibitors does not leave the cell time to compensate for the missing activity of the target kinase.

● ● ●

Peptides, as well as molecules with low membrane permeability are generally, considered to be of limited therapeutic value. Indeed, concentrations of active compounds inside cells are inefficient for their pharmacology activity. Promising approaches based on the use of protein derived vector peptides have been recently reported. These peptides are capable of translocating covalently tagged, membrane-impermeable compounds across the plasma membrane directly into the cytosol. Different inhibitors of protein tyrosin kinases synthesized in our Unit have been internalised inside intact cells using these carriers. In addition, the conjugation of specific chelating molecules at carrier peptides may be useful to increase the up-take of radioactive or paramagnetic compounds inside cells. This new class of compounds may be used either for diagnostic (PET and contrast enhanced NMR imaging) or therapeutic purposes, especially if conjugated with specific substrates.

● ● ●

CNR

Institute of Biomolecular Chemistry

