



PRINCIPE FELIPE
CENTRO DE INVESTIGACION

PhD Thesis Defense

Understanding and drugging the Bcl-2 transmembrane domain interactome for tumor treatment

Estefanía Lucendo Gutiérrez

Directora: María del Mar Orzáez, Lab. Química de Péptidos y Proteínas, CIPF.

Tutor UPV: José Ramón Murguía Ibáñez

14/10/2020 16:00h

Sala Grisolia CIPF

La familia de proteínas Bcl-2 está implicada en el desarrollo y mantenimiento de algunos tumores. Para poder desarrollar quimioterapias que modulen su actividad, es necesario un conocimiento profundo de sus interacciones y funciones. Hasta ahora, sus dominios citoplasmáticos han sido ampliamente estudiados. Sin embargo, el interactoma de sus dominios transmembrana sigue siendo poco conocido. Por lo que, en este trabajo, se ha estudiado la relevancia funcional de los dominios transmembrana de las proteínas Bcl-2.

En este proyecto, se ha demostrado que el transmembrana de la proteína antiapoptótica Mcl-1 interacciona consigo mismo y con el transmembrana de la proteína proapoptótica Bok. Y también, cómo esta interacción modula la inducción de apoptosis. Además, se han identificado tres inhibidores de dicha interacción con potencial terapéutico. Por último, se han analizado mutaciones en los segmentos transmembrana de Mcl-1, Bcl-2 y Bcl-xL, las cuales han sido identificadas en pacientes de cáncer. Se ha demostrado que las mutaciones del transmembrana de Mcl-1 confieren una mayor actividad antiapoptótica a la proteína. Mientras que las mutaciones en los dominios transmembrana de Bcl-2 y Bcl-xL alteran el equilibrio en membrana de estas proteínas, afectando así a la regulación de la apoptosis.

Como conclusión, nuestros resultados resaltan el papel de los dominios transmembrana en el interactoma de las proteínas Bcl-2. Estos hallazgos corroboran que estas interacciones son específicas y que contribuyen activamente a la funcionalidad de la proteína. Por lo que, su modulación farmacológica puede ser una estrategia alternativa para regular a las proteínas Bcl-2 en la terapia antitumoral.

CON LA FINANCIACIÓN DE:



GENERALITAT
VALENCIANA
Conselleria de Sanitat
Universal i Salut Pública



Fondo Europeo de
Desarrollo Regional
Una manera de hacer Europa
UNIÓN EUROPEA