

NOTA DE PRENSA

Identificado un nuevo mecanismo de acción antitumoral

- Un equipo de investigadores de la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB) y Ability Pharmaceuticals, S.L. describen en *Clinical Cancer Research* un nuevo mecanismo de acción antitumoral, descubierto en el desarrollo del fármaco ABTL0812, un caso de éxito de colaboración empresa-universidad
- El ABTL0812, que ya está siendo probado en pacientes oncológicos, tiene actividad en monoterapia y potencia el efecto antitumoral de quimioterapias estándar, mostrando baja toxicidad y alta tolerabilidad.
- En la nueva ruta celular identificada PPAR-TRIB3-Akt-mTOR, la activación del gen TRIB3 provoca la muerte de las células tumorales por autofagia.

Bellaterra, miércoles, 20 de enero.- Un equipo de investigadores de la UAB, en estrecha colaboración con la empresa catalana de biotecnología Ability Pharmaceuticals S.L. del Parc de Recerca de la UAB, describe un nuevo mecanismo de acción antitumoral, identificado durante el estudio y desarrollo del nuevo fármaco ABTL0812. El estudio ha sido publicado en la prestigiosa revista *Clinical Cancer Research*, y ha sido dirigido por el Dr José Miguel Lizcano del Instituto de Neurociencias y del Departament de Bioquímica y Biologia Molecular de la UAB.

La Dra. Tatiana Erazo y el Dr. José Miguel Lizcano, del Grupo de Investigación Mecanismos de Señalización Celular y su Alteración en Enfermedades han colaborado con Ability Pharmaceuticals, S.L., propietaria de ABTL0812, en su desarrollo preclínico. En el estudio también han participado investigadores de los hospitales Clínic y Vall d'Hebrón de Barcelona, además de la Universidad Complutense de Madrid.

ABTL0812, una molécula pequeña derivada de un ácido graso poliinsaturado, es la primera de su clase en ser estudiada como agente antitumoral. Utilizando modelos celulares y animales (tumores xenografts), los investigadores han demostrado que inhibe la ruta Akt/mTOR mediante un nuevo mecanismo de acción: la activación de los receptores PPAR el gen TRIB3.

La ruta intracelular Akt/mTOR integra una gran variedad de señales extracelulares y controla el metabolismo, tamaño, crecimiento y supervivencia de las células. Esta ruta se halla sobreactivada en la mayoría de los cánceres

humanos, favoreciendo la proliferación y supervivencia de las células cancerígenas, y es una de las principales dianas de los nuevos fármacos antitumorales.

Mediante la activación de los receptores PPAR, ABTL0812 induce la sobreexpresión del gen TRIB3, que se une al oncogen Akt, e inhibe el eje Akt/mTOR. Los resultados de los ensayos preclínicos han mostrado que la ABTL0812 tiene una alta eficacia *in vitro* e *in vivo*, con una actividad similar o mayor que los fármacos de referencia, pero con una mayor seguridad.

“Hemos comprobado que el ABTL0812 potencia el efecto antitumoral de varias quimioterapias estándar y mantiene su eficacia en las células tumorales que se han vuelto resistentes al tratamiento estándar” explica el Dr. Lizcano.

Muerte celular por autofagia

A través de la nueva ruta identificada, el ABTL0812 ataca las células tumorales sin afectar a las células sanas, provocando su muerte por autofagia sin activar la apoptosis (muerte celular programada). Esto lo convierte en el primer fármaco antitumoral que actúa de esta manera.

La autofagia es un concepto de muerte celular diferente al de la apoptosis. Asociado principalmente a tareas de depuración y limpieza celular, ha emergido en estudios recientes como alternativa para afectar a las células cancerígenas sin inducir la resistencia a la apoptosis que pueden acabar generando los fármacos estándar.

El ABTL0812 es también el primer fármaco que activa el gen TRIB3 mediante los receptores PPAR. Los investigadores destacan el papel de TRIB3 en la muerte celular y la inhibición del crecimiento del tumor, además de utilizarlo como biomarcador para monitorizar la actividad biológica del fármaco en humanos.

“TRIB3 representa un nuevo mecanismo de inhibición de la vía Akt/mTOR. En el futuro tendremos que estudiar si acaba generando o no resistencia de las células tumorales. Si no lo hiciera, sería muy relevante”, subraya el Dr. Lizcano.

La nueva ruta PPARs-TRIB3-Akt podría ser utilizada para diseñar nuevos antitumorales eficaces y seguros como ABTL0812.

Ensayos clínicos

El ABTL0812 ha sido recientemente probado en ensayos de Fase Clínica I en pacientes con cáncer avanzado, donde ha mostrado eficacia en varios pacientes a través de estabilizaciones de larga duración, así como baja toxicidad y alta tolerabilidad. Próximamente se iniciarán los ensayos de fase

clínica II en pacientes con cáncer de endometrio y cáncer de pulmón de células escamosas.

ABTL0812 también ha sido declarado medicamento huérfano en el tratamiento del cáncer pediátrico neuroblastoma por las Agencias Europea (EMA) y Estadounidense (FDA) de medicamentos (ver enlaces relacionados*).

“La publicación del nuevo mecanismo celular identificado en *Clinical Cancer Research* supone un importante reconocimiento en el desarrollo del ABTL0812 como un fármaco antitumoral prometedor, y representa un caso de éxito de colaboración en investigación entre una empresa ubicada en el Parc de Recerca de la UAB y la misma universidad” resalta el Dr. Carles Domènech, Consejero Delegado de Ability Pharmaceuticals, S.L.

El fármaco ha sido desarrollado a partir del trabajo conjunto de diversas instituciones líderes en la investigación en ciencias de la salud. Además de la UAB colaboran con Ability Pharmaceuticals el Hospital Clínic de Barcelona, el Institut Català d'Oncologia, la Universitat de Girona y el Vall d'Hebron Institut de Recerca. La investigación ha sido financiada con ayudas de ACCIO (Generalitat de Catalunya), el CDTI y el Ministerio de Economía y Competitividad (Gobierno de España).

Artículo de referencia (doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1808):

<http://clincancerres.aacrjournals.org/content/early/2015/12/15/1078-0432.CCR-15-1808.abstract>

Investigador de contacto:

José Miguel Lizcano

Departamento de Bioquímica y Bioquímica Molecular - Instituto de Neurociencias UAB

Tel. 93 581 30 76

JoseMiguel.Lizcano@uab.cat

<http://inc.uab.cat/English/profile.php?id=85>

***Enlaces relacionados:**

Ability Pharmaceuticals finaliza con éxito el estudio clínico de Fase I/Ib del fármaco ABTL0812 en pacientes de cáncer con tumores sólidos avanzados

<http://www.uab.cat/web/noticias/detalle-de-noticia-1345468738526.html?noticiaid=1345693069660>

El fármaco ABTL0812 de Ability Pharmaceuticals es considerado por la EMA medicamento huérfano

<http://www.uab.cat/web/sala-de-prensa/detalle-noticia/el-farmaco-abtl0812-de-ability-pharmaceuticals-es-considerado-por-la-ema-medicamento-huerfano-1345667994339.html?noticiaid=1345683624230>