

NOTA DE PREMSA

**INFORMACIÓ EMBARGADA FINS DILLUNS, 25 DE GENER,
A LES 11 HORES**

Identifiquen un nou mecanisme d'acció antitumoral

- Un equip d'investigadors de la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB) i Ability Pharmaceuticals descriuen en *Clinical Cancer Research* un nou mecanisme d'acció antitumoral, descobert en el desenvolupament del fàrmac ABTL0812.
- En la nova ruta cel·lular identificada, PPAR-TRIB3-Akt, l'activació del gen TRIB3 provoca la mort de les cèl·lules tumorals per autofàgia. La ruta podria servir per dissenyar antitumorals més eficaços i segurs.
- L'ABTL0812, que ja s'està provant en pacients amb càncer avançat, potencia l'efecte antitumoral de quimioteràpies estàndard, mostrant baixa toxicitat i alta tolerabilitat.

Bellaterra, dilluns, 25 de gener.- Un equip d'investigadors de la UAB, en estreta col·laboració amb l'empresa catalana de biotecnologia Ability Pharmaceuticals, ubicada al Parc de Recerca UAB, han descrit un nou mecanisme d'acció antitumoral, identificat durant l'estudi i desenvolupament del nou fàrmac ABTL0812. L'estudi ha estat publicat en la prestigiosa revista *Clinical Cancer Research*, i ha estat dirigit pel Dr José Miguel Lizcano, de l'Institut de Neurociències i del Departament de Bioquímica i Biologia Molecular de la UAB.

La Dra. Tatiana Erazo i el Dr. José Miguel Lizcano, del Grup de Recerca Senyalització Cel·lular i la seva Alteració en Malalties han col·laborat amb Ability Pharmaceuticals, propietària de ABTL0812, en el seu desenvolupament preclínic. En l'estudi també han participat investigadors dels hospitals Clínic i Vall d'Hebron de Barcelona, a més de la Universitat Complutense de Madrid.

ABTL0812, una molècula petita derivada d'un àcid gras poliinsaturat, és la primera de la seva classe en ser estudiada com a agent antitumoral. Utilitzant models cel·lulars i animals (tumors xenografts), els investigadors han identificat un nou mecanisme d'acció: l'activació dels receptors PPAR i del gen TRIB3, que inhibeix la ruta Akt/mTOR.

La ruta intracel·lular Akt/mTOR integra una gran varietat de senyals extracel·lulars i controla el metabolisme, grandària, creixement i supervivència de les cèl·lules. Aquesta ruta es troba sobreactivada en la majoria dels càncers humans, afavorint la proliferació i supervivència de les cèl·lules cancerígenes, i és una de les principals dianes dels nous fàrmacs antitumorals.

Mitjançant l'activació dels receptors PPAR, l'ABTL0812 indueix la sobreexpressió del gen TRIB3, que s'uneix al oncogen Akt, i inhibeix l'eix Akt/mTOR.

Els resultats dels assajos preclítics han mostrat que l'ABTL0812 té una alta eficàcia *in vitro* i *in vivo*, amb una activitat similar o major que els fàrmacs de referència, però amb una major seguretat. "Hem comprovat que l'ABTL0812 potencia l'efecte antitumoral de diverses quimioteràpies estàndard i manté la seva eficàcia en les cèl·lules tumorals que s'han tornat resistents al tractament estàndard" explica el Dr. Lizcano.

Mort cel·lular per autofàgia

A través de la nova ruta identificada, l'ABTL0812 ataca les cèl·lules tumorals sense afectar les cèl·lules sanes, provocant la seva mort per autofàgia sense activar l'apoptosi (mort cel·lular programada). Això el converteix en el primer fàrmac antitumoral que actua d'aquesta manera.

L'autofàgia és un concepte de mort cel·lular diferent al de l'apoptosi. Associat principalment a tasques de depuració i neteja cel·lular, ha emergit en estudis recents com a alternativa per afectar les cèl·lules cancerígenes sense induir la resistència a l'apoptosi que poden acabar generant els fàrmacs estàndard.

L'ABTL0812 és també el primer fàrmac que activa el gen TRIB3 mitjançant els receptors PPAR. Els investigadors destaquen el paper de TRIB3 en la mort cel·lular i la inhibició del creixement del tumor, a més d'utilitzar-lo com a biomarcador per monitoritzar l'activitat biològica del fàrmac en humans.

"TRIB3 representa un nou mecanisme d'inhibició de la via Akt/mTOR. En el futur haurem d'estudiar si acaba generant o no resistència de les cèl·lules tumorals. Si no ho fes, seria molt rellevant", subratlla el Dr. Lizcano.

La nova ruta PPAR-TRIB3-Akt podria ser utilitzada per dissenyar nous antitumorals més eficaços i segurs, com l'ABTL0812.

Assajos clínics

L'ABTL0812 ha estat recentment provat en [assajos de Fase Clínica I](#) en pacients amb càncer avançat, on ha mostrat eficàcia en diversos pacients -estabilitzacions de llarga durada-, així com baixa toxicitat i alta tolerabilitat. Pròximament s'iniciaran els assajos de fase clínica II en pacients amb càncer d'endometri i càncer de pulmó de cèl·lules escamoses.

L'ABTL0812 també ha estat declarat medicament orfe en el tractament del càncer pediàtric neuroblastoma per les Agències Europea (EMA) i Nord-americana (FDA) de medicaments.

"La publicació del nou mecanisme cel·lular identificat en *Clinical Cancer Research* suposa un important reconeixement en el desenvolupament de l'ABTL0812 com un fàrmac antitumoral prometedori, i representa un cas d'èxit de col·laboració en recerca entre una empresa situada en el Parc de Recerca de la UAB i la mateixa Universitat" ressalta el Dr. Carles Domènech, conseller delegat d'Ability Pharmaceuticals.

El fàrmac ha estat desenvolupat a partir del treball conjunt de diverses institucions capdavanteres en la recerca en ciències de la salut. A més de la UAB col·laboren amb Ability Pharmaceuticals l'Hospital Clínic de Barcelona, l'Institut Català d'Oncologia, la Universitat de Girona i el Vall d'Hebron Institut de Recerca. La recerca ha estat finançada amb ajudes d'ACCIO (Generalitat de Catalunya), el CDTI i el Ministeri d'Economia i Competitivitat (Govern d'Espanya).

Imatge:

http://www.uab.cat/uabdivulga/img/EquipUABINc_ABTL.jpg

José Miguel Lizcano (dreta, coordinador de l'estudi) amb l'equip d'investigadors que ha liderat la identificació del nou mecanisme d'acció antitumoral: Pau Muñoz, Tatiana Erazo i Nora Diéguez.

Article de referència (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 contacte:

José Miguel Lizcano

Departament de Bioquímica i Biologia Molecular - Instituto de Neurociencias

Tel. 935 813 076

JoseMiguel.Lizcano@uab.cat

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