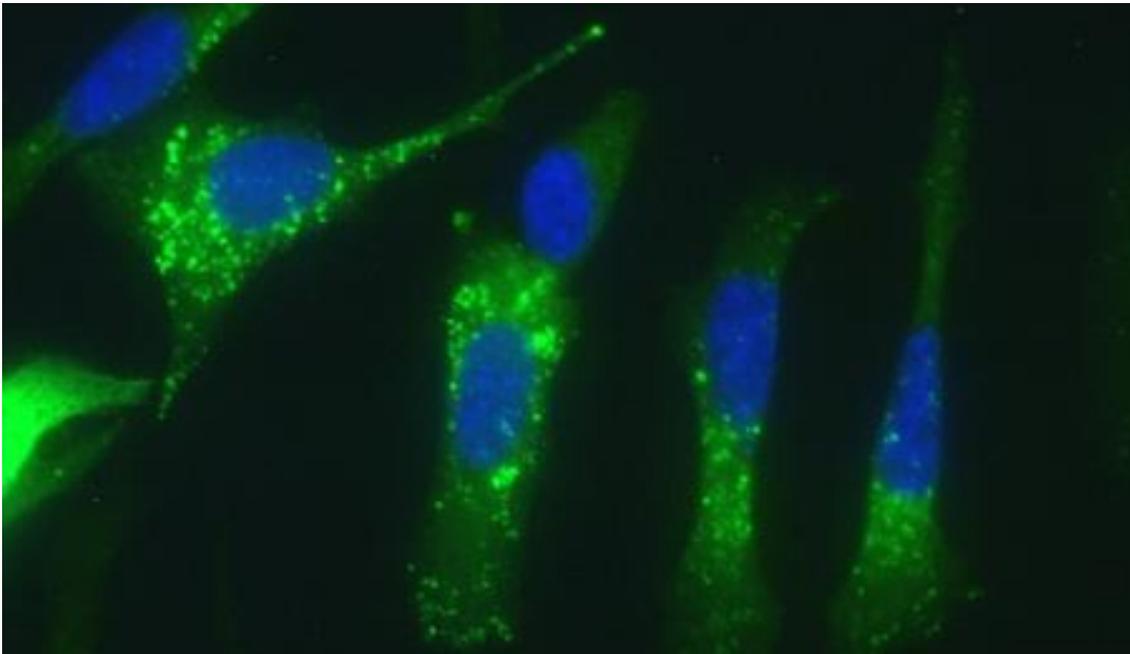


Madrid, miércoles 10 de junio de 2020

## **Un estudio con investigadores del CSIC identifica una nueva vía para atacar a las células tumorales**

- El equipo de investigadores ha descrito un mecanismo por el que un fármaco antitumoral induce un gran estrés en las células tumorales, que se autodestruyen por autofagia
- El fármaco se está probando en pacientes con cáncer de endometrio y de pulmón escamoso en estadios avanzados



Células de adenocarcinoma pancreático humano mostrando activación de autofagia (puntos verdes) en respuesta al tratamiento con el fármaco ABTL0812. / (INC-UAB)

Un estudio con participación del Instituto de Química Avanzada de Cataluña (IQAC-CSIC), y liderado por investigadores del Institut de Neurociències (INC-UAB), ha descrito un nuevo mecanismo de acción por el que el fármaco antitumoral ABTL0812 induce un gran estrés en las células tumorales, provocando su autodestrucción mediante el proceso de autofagia. Este fármaco se está probando en pacientes con cáncer de endometrio y de pulmón escamoso en estadios avanzados, en combinación con quimioterapia.

Los resultados, validados con muestras de pacientes oncológicos, se han publicado en la [revista \*Autophagy\*](#). El mecanismo, basado en la manipulación de unos lípidos celulares, las dihidroceramidas, podría suponer una nueva estrategia para atacar el cáncer, según explican los investigadores.

Asimismo, el trabajo demuestra por primera vez que se pueden determinar genes de este estrés celular en la sangre de pacientes, mediante la cuantificación de los mRNAs de dos proteínas implicadas (CHOP y TRIB3), que pueden utilizarse como marcadores de la eficacia del tratamiento.

El equipo de investigadores, coordinado por José Miguel Lizcano, del INC y el Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la UAB, investiga desde hace tiempo el funcionamiento de este fármaco, desarrollado por AbilityPharma. Esta biofarmacéutica, ubicada en el Parc de Recerca UAB, acudió al equipo del Dr. Lizcano para que investigara el mecanismo de acción antitumoral preciso que presentaba la molécula ABTL0812. Desde entonces, el estudio clínico en pacientes y las investigaciones en el laboratorio han ido en paralelo.

En 2016, cuando se empezaba a administrar a pacientes en estudios clínicos, los investigadores describieron que era el primer antitumoral que actuaba induciendo una autofagia masiva en las células tumorales. En este momento, en que los estudios clínicos están en fase 2, han descubierto cómo se produce esta autofagia tóxica.

## Una alteración de lípidos causa la muerte de las células tumorales

“La muerte de las células tumorales se debe a la alteración de la composición de unos determinados lípidos de las células, las dihidroceramidas, que provoca estrés en el retículo endoplasmático, un orgánulo celular encargado de la síntesis de proteínas. El malfuncionamiento de este orgánulo causa una acumulación de proteínas defectuosas, ante la que las células tumorales activan una respuesta compensatoria que, mantenida en el tiempo, hace que colapsen y programen su muerte por autofagia”, explica José Miguel Lizcano.

Para estudiar el papel de estos lípidos, investigadores del IQAC-CSIC, liderados por las investigadoras Gemma Fabriàs y Fina Casas, han sintetizado compuestos que inducen aumentos en los niveles de dihidroceramida, ya sea inhibidores de la enzima dihidroceramida desaturasa o sustratos de conversión lenta. El equipo ha efectuado el análisis de lipidomas de células y tumores, ha participado en la discusión de resultados y en la planificación de los experimentos, aportando su experiencia en el estudio químico de estas moléculas.

El estudio también propone por qué el ABTL0812 no afecta a las células sanas: “La principal ventaja de esta molécula es que la toxicidad que produce es selectiva para las células cancerígenas. Esto es debido a que para sobrevivir al entorno hostil al que se enfrentan, las células tumorales responden al estrés del retículo endoplasmático de forma exacerbada. El fármaco las hace sobrepasar el nivel en el que esta respuesta es protectora, mientras que al resto de células no cancerígenas les queda todavía mucho margen”, apunta Pau Muñoz, investigador del INC y primer autor del artículo.

Los investigadores consideran que este nuevo mecanismo de acción se puede extender al tratamiento de diferentes tipos de tumores de una manera segura. De hecho, en el estudio también presentan resultados preliminares en modelos de cáncer de páncreas y de conductos biliares.

Los resultados de esta investigación los presentará Ability Pharmaceuticals en el congreso de la Asociación Americana para la Investigación del Cáncer (AACR) de este año. “La descripción completa del mecanismo de acción de ABTL0812 es un paso muy importante para AbilityPharma, que demuestra el gran trabajo de colaboración realizado entre la empresa y el INC. Permite ampliar la validación de la eficacia del fármaco en diferentes tipos de cáncer, más allá del cáncer de endometrio y de pulmón, que ya cuentan con resultados positivos”, explica Carles Domènech, Presidente Ejecutivo de AbilityPharma.

En el estudio también han participado investigadores de las siguientes instituciones: Universidad Complutense Madrid (UCM), Institut Català d’Oncologia (ICO), Vall d’Hebron Instituto de Investigación (VHIR) y de Oncología (VHIO), e Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL).

La investigación ha sido financiada por ayudas del Ministerio de Economía y Competitividad (MINECO) y del Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) (RTC-2017-6261-1 y IPT-2012-0614-010000), de ACCIO (Generalitat de Catalunya), del Centro para el Desarrollo Tecnológico Industrial (CDTI) y de la Empresa Nacional de Innovación Sociedad Anónima (ENISA)

Muñoz-Guardiola P, Casas J, Megías-Roda E, Solé S, Perez-Montoyo H, Yeste-Velasco M, Erazo T, Diéguez-Martínez N, Espinosa-Gil S, Muñoz-Pinedo C, Yoldi G, Abad JL, Segura MF, Moran T, Romeo M, Bosch-Barrera J, Oaknin A, Alfón J, Domènech C, Fabriàs G, Velasco G, Lizcano JM. **The Anti-Cancer Drug ABTL0812 Induces ER Stress-Mediated Cytotoxic Autophagy by Increasing Dihydroceramide Levels in Cancer Cells.** *Autophagy*. DOI: [10.1080/15548627.2020.1761651](https://doi.org/10.1080/15548627.2020.1761651)

CSIC Comunicación