

El fàrmac SAR405, millor inhibidor de l'autofàgia

Una recerca de la UdL qüestiona l'ús en estudis de la 3-metiladenina per la seua toxicitat

El fàrmac SAR405 [<https://www.medchemexpress.com/SAR405.html>] seria el millor inhibidor de l'autofàgia [<https://ca.wikipedia.org/wiki/Autof%C3%A0gia>], un mecanisme de degradació i reciclatge de components cel·lulars implicat en fenòmens de supervivència i mort cel·lular. Així ho assenjala una recerca liderada per la Universitat de Lleida (UdL) que s'acaba de publicar a la revista *Frontiers in Pharmacology*. Els resultats qüestionen les conclusions de molts estudis realitzats en els darrers 40 anys amb un altre fàrmac, la 3-metiladenina [<https://www.invivogen.com/3-methyladenine>], després de comprovar que és més tòxic i augmenta el dany de l'ADN. Nivells alterats d'autofàgia s'associen a múltiples estats patològics, com ara les malalties neurològiques i el càncer.



Els inhibidors s'utilitzen freqüentment en recerca bàsica per dilucidar el paper de l'autofàgia en un determinat model biològic. L'empresa farmacèutica també ha realitzat una gran inversió per traslladar aquests fàrmacs experimentals a l'ús clínic en base al concepte que podrien ser utilitzats com a estratègia sensibilitzadora davant de tractaments antitumorals convencionals.

Les investigadores i els investigadors del grup de Farmacologia de l'estrès cel·lular de la UdL i l'IRBLleida, adscrit a la Unitat de Farmacologia del departament de Medicina Experimental, i la Universitat Autònoma de Barcelona han fet un estudi comparatiu dels efectes de 7 inhibidors de l'autofàgia en condicions estàndard de creixement dels cultius cel·lulars, que forma part de la tesi de Javier Chicote, doctorand de la UdL.

Així han comprovat que fàrmacs com el SAR405, el MHY1485 i l'Spautin-1 mostren una gran eficàcia inhibidora sense efectes citotòxics. En canvi, altres com la cloroquina -únic aprovat per les agències del medicament per a l'ús clínic-, la bafilomicina A1, el SBI-0206965 o la 3-metiladenina mostren toxicitat per a les cèl·lules i dany genòmic. Aquest deteriorament de l'ADN pot provocar, per exemple, que les cèl·lules tumorals acumulin mutacions genòmiques, empitjorant potencialment el seu comportament maligne.

"Entre els inhibidors citotòxics de l'autofàgia estudiats, la 3-metiladenina és el principal inductor del dany de l'ADN", assegura la professora de la Facultat de Medicina de la UdL i líder del grup de Farmacologia de l'estrès cel·lular, Judit Ribas. "Els nostres resultats suggereixen que, en condicions de creixement, l'autofàgia actua com un mecanisme protector per disminuir la citotoxicitat intrínseca del fàrmac. No obstant, quan l'estrès cel·lular exercit pel principi actiu supera l'efecte protector de l'autofàgia basal, l'activació d'una família de proteïnes destructores de la cèl·lula anomenades **caspases** [<https://es.wikipedia.org/wiki/Caspasa>] i el dany de l'ADN comprometen la viabilitat cel·lular", explica.

Les conclusions de la recerca afirmen que "el dany massiu d'ADN mediat per la 3-metiladenina juntament amb el seu alt efecte de citotoxicitat plantegen un ús cautelar d'aquest fàrmac en aquells paradigmes experimentals on es vol interrogar la supervivència / mort cel·lular". A més, "posa en dubte les conclusions sobre el paper de l'autofàgia en estudis que l'han utilitzat com a eina inhibidora del fenomen des del seu descobriment durant els anys 80", afegeix Ribas. En canvi, la manca de citotoxicitat de SAR405, MHY1485 i Spautin-1 "retrata aquests compostos com a excel·lents eines per abordar el paper de l'autofàgia".



[/export/sites/universitat-lleida/ca/serveis/oficina/.galleries/images/imatges-premsa4/recerca-farmacologia.jpg]

Laboratori del grup / Foto: IRBLleida

Més informació:

[Article](https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2020.580343/full) *Cell death triggered by the autophagy inhibitory drug 3-methyladenine in growing conditions proceeds with DNA damage* [<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2020.580343/full>]

Notícies relacionades

[Investigadors de la UdL i l'IRB obren una nova porta al tractament del càncer](https://www.udl.cat/ca/serveis/oficina) [<https://www.udl.cat/ca/serveis/oficina>]