



Cataluña, viernes 9 de febrero de 2024

## Un fármaco anticanceroso abre una nueva vía de tratamiento del párkinson

- El producto metabólico de un fármaco contra el cáncer demuestra una potencial actividad en neuronas derivadas de pacientes de párkinson y una acción sinérgica, junto con el fármaco original, en células de cáncer de próstata
- Los resultados de investigadores del IDIBELL, el ICO y el IQAC-CSIC invitan a repensar el uso de los fármacos y sus productos metabólicos en medicina de precisión



El párkinson es una enfermedad en la que las neuronas no producen las cantidades suficientes del neurotransmisor dopamina. / iStock

Los fármacos, una vez entran en el organismo, aparte de realizar su función terapéutica, se transforman bioquímicamente por acción de la maquinaria metabólica, proceso que facilita su expulsión. Esta biotransformación tiene como resultado una desaparición paulatina del fármaco, que se va convirtiendo en sus metabolitos. Éstos, a su vez, pueden alcanzar altas concentraciones en el organismo y mostrar, también, una

actividad biológica que puede ser distinta a la del fármaco original. Es decir, los metabolitos y el fármaco coexisten en el organismo, y pueden provocar efectos distintos de los obtenidos con las moléculas individuales.

Es el caso de Rucaparib, un medicamento usado en quimioterapia de cáncer de ovario, de mama y, más recientemente, de cáncer de próstata, y de su metabolito, la molécula M324. Rucaparib forma parte de un grupo de fármacos diseñados para tratar varios tipos de cánceres que muestran alteraciones en la reparación del ADN. En concreto, son inhibidores de la enzima PARP1, implicada, precisamente, en el proceso de reparación de mutaciones en el material genético.

Un estudio liderado por los investigadores **Albert A. Antolin**, del programa Oncobell del Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL) y ProCure del Instituto Catalán de Oncología (ICO), y **Amadeu Llebaria**, del Instituto de Química Avanzada de Cataluña (IQAC-CSIC), ha demostrado que Rucaparib y su principal metabolito M324 exhiben actividades diferenciales.

Publicado en la [revista \*Cell Chemical Biology\*](#), el trabajo ha analizado Rucaparib y M324, haciendo una predicción computacional de la actividad del metabolito. En el artículo se describe la síntesis de M324 y su ensayo biológico, demostrando que el fármaco y su metabolito tienen actividades diferenciadas y actúan de forma sinérgica en algunas líneas celulares de cáncer de próstata.

Y que, sorprendentemente, M324 reduce la acumulación de la proteína  $\alpha$ -sinucleína (un componente importante de los cuerpos de Lewy), en neuronas derivadas de pacientes de párkinson, una enfermedad neurodegenerativa caracterizada por un trastorno del movimiento, y en la que las neuronas no producen las cantidades suficientes del neurotransmisor dopamina.

En concreto, la sinergia demostrada entre Rucaparib y M324 en líneas celulares de cáncer de próstata podría tener impacto en ensayos clínicos para estadios avanzados de este tipo de cáncer. Por otra parte, el hecho de que M324 sea capaz de reducir la acumulación anormal de  $\alpha$ -sinucleína en neuronas derivadas de células madre de un paciente de párkinson, pone en evidencia el potencial terapéutico de este metabolito y su posible aplicación farmacológica para el tratamiento de esta enfermedad. Estos resultados han sido obtenidos gracias a la colaboración de los grupos del IDIBELL y del ICO liderados por **Miquel Àngel Pujana**, **Álvaro Aytés** y del grupo de **Antonella Consiglio**, del IDIBELL y la UB.

Los investigadores han utilizado métodos computacionales y experimentales para caracterizar de forma integral, y por primera vez, la farmacología de la molécula M324. El primer autor del trabajo, Huabin Hu, ha hecho una exhaustiva predicción de la actividad diferencial del fármaco original y de su producto, que se traduce en espectros diferentes del patrón de fosforilación de proteínas celulares.

**Carme Serra**, del grupo MCS del IQAC-CSIC, ha sintetizado el metabolito M324, lo que ha permitido verificar experimentalmente, en ensayos biológicos y celulares, la predicción computacional. Los resultados obtenidos podrían tener implicaciones en el

tratamiento clínico con Rucaparib y, a su vez, abren nuevas oportunidades de descubrimiento de fármacos.

En resumen, el estudio apunta hacia una nueva perspectiva conceptual en farmacología: la que considera el metabolismo de los fármacos no como un proceso indeseable que degrada y elimina la molécula terapéutica del organismo, sino que puede tener potenciales ventajas desde el punto de vista terapéutico.

En efecto, el trabajo destaca la importancia de caracterizar la actividad de los metabolitos de los fármacos para comprender de forma integral su respuesta clínica y aplicarla en la medicina de precisión.

Huabin Hu, Carme Serra, Wenjie Zhang, Aurora Scrivo, Irene Fernández-Carasa, Antonella Consiglio, Alvaro Aytes, Miguel Angel Pujana, Amadeu Llebaria, and Albert A. Antolin. **Identification of differential biological activity and synergy between the PARP inhibitor rucaparib and its major metabolite.** *Cell Chemical Biology*. DOI: [10.1016/j.chembiol.2024.01.007](https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2024.01.007)

**IQAC-CSIC Comunicación**

[comunicacion@csic.es](mailto:comunicacion@csic.es)