

València, 27 de novembre de 2023

Desenvolupen un nou antiinflamatori no esteroideu i regulador immunitari que pot substituir els corticoides

- **El compost, creat per un equip liderat pel CSIC i la UPV, és capaç d'inhibir la tempesta de citocines associada a la inflamació greu conservant la immunitat innata**
- **AG5 no mostra toxicitat en models animals validats. Es pot aplicar a la inflamació per COVID-19, teràpies amb cèl·lules CAR-T contra el càncer i malalties cròniques com el fetge gras**

Un equip de recerca multidisciplinar compost per diversos instituts del Consell Superior d'Investigacions Científiques (CSIC), la Universitat Politècnica de València (UPV) i altres institucions acadèmiques i clíniques, ha desenvolupat un nou antiinflamatori amb menys efectes adversos i toxicitat que els corticoides i que, a diferència d'aquests, preserva el sistema immune innat. El compost, anomenat AG5, és un derivat sintètic d'un compost d'origen vegetal que ja s'ha experimentat en diversos models animals, comprovant-ne la utilitat per inhibir un dels efectes més greus dels processos inflamatoris associats a infeccions com la COVID-19, càncer i altres malalties inflamatòries cròniques. Els resultats, que inclouen diverses patents, es publiquen a *Biomedicine and Pharmacotherapy*.

Durant la pandèmia de COVID-19, els assaigs clínics en pacients hospitalitzats van confirmar que els corticoides com la dexametasona van reduir la mortalitat, però van ser perjudicials quan es van aplicar davant dels primers símptomes de la infecció. Això és perquè la forta activitat immunosupressora d'aquests fàrmacs debilita la resposta immune primària, cosa que provoca un retard en l'eliminació de la infecció i resultats adversos en pneumònies virals greus.

En aquest escenari, el març de 2020 el Consell Superior d'Investigacions Científiques (CSIC) va organitzar una Plataforma Temàtica Interdisciplinària (PTI) anomenada Salut Global, en què col·laboren més de 400 investigadors de 144 grups de recerca de diverses especialitats per abordar els reptes que va plantejar l'epidèmia del coronavirus, des de l'àmbit social fins al terapèutic. Una de les virtuts d'aquesta plataforma va ser posar en contacte diferents investigadors del CSIC, professors universitaris i hospitals d'Espanya, i posar la seva experiència, laboratoris i instal·lacions al servei de les millors idees i iniciatives, seleccionades per un comitè d'experts.

Gràcies a aquesta iniciativa, un equip multidisciplinar format per nombrosos grups de recerca de diferents instituts del CSIC, de la Universitat Politècnica de València, així com altres institucions acadèmiques i clíniques, i liderat pels investigadors del CSIC José María Benlloch (Institut d'Instrumentació per a Imatge Molecular, i3M, CSIC-UPV), i Pablo Botella (Institut de Tecnologia Química, ITQ, CSIC-UPV), ha presentat AG5, un nou compost antiinflamatori no esteroideu (AINE) amb activitat immunomoduladora.

Nova classe d'antiinflamatoris

Segons els investigadors del CSIC, la novetat principal d'AG5 és que inicia una nova classe d'antiinflamatoris. A diferència dels AINE, AG5 és capaç d'inhibir la tempesta de citocines (un dels símptomes més greus de la COVID-19 i altres patologies, associada amb la hiperreacció del sistema immunitari) com la dexametasona, però, a diferència dels corticoides, conserva adequadament la immunitat innata. Això és fonamental en les primeres etapes de qualsevol infecció nova, ja que el cos necessita desenvolupar una resposta de defensa contra el nou patògen, però també en el tractament de nombrosos tipus de càncer, en què la supressió de la resposta immune primària facilita el desenvolupament del tumor.

AG5 es va seleccionar a través d'un estudi acurat de detecció de derivats estructurals d'andrografòlid per millorar l'eficàcia i minimitzar la toxicitat. Els investigadors sostenen que aquest nou compost és un potencial substitut de la dexametasona (i, en general, dels corticoides), amb molts menys efectes adversos i toxicitat, i preservant a més el sistema immune innat.

Inhibeix la tempesta de citocines provocada pel virus SARS-CoV-2

Les proves in vitro han demostrat que AG5 és un inhibidor de la caspasa-1 (enzim implicat en la maduració de mediadors del sistema immune), i és capaç de modular la resposta immune en processos inflamatoris associats a infeccions bacterianes i virals. A més, s'ha demostrat l'eficàcia terapèutica d'AG5 en diferents models animals d'inflamació (peix zebra, ratolí), amb infecció viral associada i sense. Per exemple, AG5 és capaç d'inhibir la tempesta de citocines en ratolins humanitzats infectats amb el virus SARS-CoV-2 sense suprimir completament la resposta immunitària.

L'equip de recerca espera que AG5 també sigui molt útil en el tractament de malalties inflamatòries cròniques com l'artritis reumatoide, la malaltia de Crohn, la inflamació pulmonar i la malaltia del fetge gras. Igualment, AG5 ha estat proposat per a la prevenció i el tractament de la tempesta de citocines a la teràpia amb cèl·lules T (CAR-T) per al càncer. Els resultats d'AG5 s'han publicat a la revista *Biomedicine and Pharmacotherapy*. A més, han originat una patent espanyola aprovada el 2023, que actualment està en fase d'extensió a Europa i Amèrica del Nord. Recentment s'ha presentat una altra patent europea.

Assaig clínic per a fetge gras a partir del 2024

Actualment, la investigació preclínica amb AG5 està gairebé completa, incloent-hi l'estudi toxicològic en diferents models animals validats (ratolí, rata i conill), i l'escalat per a la producció industrial d'aquest fàrmac està en curs. L'any 2024, l'equip de recerca preveu una sol·licitud a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS) per a assaigs clínics de fase I i II en teràpia de la malaltia del fetge gras.

AG5 és un derivat sulfònic sintètic de l'andrografòlid, el principi actiu de la planta *Andrographis paniculata*, endèmica de certes regions de l'Índia, Sri Lanka i altres àrees del sud-est asiàtic. Des del punt de vista terapèutic, el derivat sulfònic presenta avantatges significatius, ja que augmenta notablement l'activitat antiinflamatòria, millorant també el perfil farmacocinètic.

Finançament

Aquest treball ha comptat amb el suport del Mecanisme de Recuperació i Resiliència NextGenerationEU a través de la Plataforma de Salut Global PTI+ del Consell Superior d'Investigacions Científiques (CSIC), i de la Generalitat Valenciana a través del programa "Ajudes urgents per a projectes de recerca, desenvolupament tecnològic i innovació (R+D+i) per la COVID-19" amb diferents projectes, l'investigador principal dels quals és Pablo Botella (ITQ). Així mateix, aquest treball ha estat finançat pel FONS SUPERA COVID-19 (l'investigador principal del qual és el doctor Jesús San Miguel, Clínica Universitat de Navarra), i pel Programa Centre d'Excel·lència Severo Ochoa de l'Institut de Tecnologia Química (ITQ, CSIC- UPV).

Institucions participants

En aquest projecte, a més a més de l'i3M i de l'ITQ, la resta d'institucions participants són: Institut d'Investigacions Marines (IIM-CSIC); Centre d'Investigacions Biològiques Margarita Salas (CIB-CSIC); Institut Nacional de Recerca i Tecnologia Agrària i Alimentària (INIA-CSIC); Centre de Recerca Mèdica Aplicada (CIMA, Universitat de Navarra); Clínica Universitat de Navarra (CUN); i Institut Maimònides de Recerca Biomèdica de Còrdova (IMIBIC, Hospital Universitari Reina Sofia de Còrdova).

Referència:

Pablo Botella-Asuncion, Eva M. Rivero-Buceta, Carla Vidaurre-Agut, Raquel Lama, Magali Rey-Campos, Alejandro Moreno, Laura Mendoza, Patricia Mingo-Casas, Estela Escribano-Romero, Alfonso Gutierrez-Adan, Juan Carlos Saiz, Cristian Smerdou, Gloria Gonzalez, Felipe Prosper, Josepmaria Argemi, Jesus San Miguel, Pedro J. Sanchez-Cordon, Antonio Figueras, Jose Manuel Quesada-Gomez, Beatriz Novoa, Maria Montoya, Miguel A. Martin-Acebes, Antonio Pineda-Lucena, Jose Maria Benlloch. **AG5 is a potent non-steroidal anti-inflammatory and immune regulator that preserves innate immunity**, *Biomedicine and Pharmacotherapy* 169 (2023) 115882. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115882>



L'equip multidisciplinari compost per grups d'investigació de diferents centres del CSIC i la UPV, així com d'altres institucions acadèmiques i clíniques, que ha desenvolupat el treball està liderat per José María Benlloch, professor d'investigació del CSIC a l'Institut d'Instrumentació per a Imatge Molecular (i3M, CSIC-UPV), i Pablo Botella, investigador del CSIC a l'Institut de Tecnologia Química (ITQ, CSIC-UPV).