

EL INHIBIDOR DEL RECEPTOR INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-I (IGF-IR), AEW541, ES EFICAZ FRENTE A MIELOMA MÚLTIPLE TANTO IN VITRO COMO IN VIVO

P. Maiso¹, M. Ocio^{1,2}, M. Garayoa¹, J.C. Montero¹, A. Pandiella¹, J.F. San Miguel^{1,2}

¹Centro de Investigación del Cáncer, CSIC-Universidad de Salamanca, ²Hospital Universitario de Salamanca.

Introducción: El desarrollo de nuevos fármacos dirigidos contra dianas terapéuticas específicas en el Mieloma Múltiple (MM) ha supuesto un gran avance en el tratamiento de esta hemopatía hasta ahora incurable. AEW541 es un inhibidor selectivo de la actividad tirosina quinasa del receptor de IGF-I.

Objetivos: Evaluar el efecto *in vitro* e *in vivo* de AEW541. Analizar los mecanismos moleculares que median la acción de AEW541.

Material y métodos: Líneas celulares: MM1S, MM1R, U266, U266LR7, OPM2, RPMI8226. Células procedentes de MO de pacientes con MM. Estudios de Proliferación: MTT, Ciclo celular mediante citometría de flujo, e incorporación de BrdU. Apoptosis: Anexina V/PI, Fragmentación de ADN, Pérdida del potencial de membrana mitocondrial mediante marcaje con DiOC₆. Pacientes: Marcaje con Anexina V y cuatro anticuerpos monoclonales contra antígenos asociados al MM (CD38, CD56, CD28 y CD45). Microarrays de expresión, Western Blot y ensayos *in vitro* quinasa. Estudios *in vivo*: Xenoinjerto de plasmocitoma humano.

Resultados: AEW541 mostró una potente actividad anti-MM (IC₅₀ < 4.5 #mM) en líneas celulares de MM sensibles (MM1S, U266, OPM2, RPMI8226) y resistentes (MM1R y U266LR7) a los tratamientos convencionales y en células procedentes de pacientes. La combinación de AEW541 con dexametasona, lenalidomida, melfalán o bortezomib aumentó la acción anti-MM de forma sinérgica. Además, en combinaciones triples, AEW541 potenció el efecto de las combinaciones de dexametasona con bortezomib o lenalidomida siendo especialmente potente la triple combinación AEW541+Dexametasona+Bortezomib. En el análisis del perfil de expresión génica de células tratadas con AEW541 se identificaron un total de 967 genes significativamente desregulados, de los cuales un 13% estaban implicados en el control del ciclo celular y un 3,5% en apoptosis. El mecanismo de acción de AEW541 incluye parada de ciclo celular con una significativa disminución de la fase de síntesis acompañada de un aumento de los niveles de p27 asociado a la disminución de la actividad quinasa de CDK2 y una disminución de pRb y de las Ciclinas D1, A y E; e inducción de apoptosis a través de mecanismos dependientes e independientes de caspasas mediante la liberación de AIF y Endonucleasa G. AEW541 fue capaz de vencer el efecto protector que confieren IL-6, IGF-I y las células estromales a la célula plasmática de forma dependiente a la dosis de tratamiento. En el modelo murino, AEW541 fue capaz de inhibir el crecimiento tumoral del grupo tratado respecto al grupo control sin observarse pérdida de peso ni otros datos de toxicidad.

Conclusiones: AEW541 representa un nuevo inhibidor específico con potente actividad anti-MM a concentraciones submicromolares en líneas celulares resistentes, células procedentes de pacientes con enfermedad refractaria y en el modelo *in vivo*. Estos datos junto con su capacidad para potenciar otros fármacos anti-MM y vencer el efecto del microambiente apoyarían su uso en la clínica.