

## Otras aproximaciones: inhibidor de ACIL-COA aciltransferasa 1, ATR-101

Rogelio García Centeno

*Endocrinología y Nutrición. Hospital G. U. Gregorio Marañón. Madrid*

En el hospital General Universitario Gregorio Marañón estamos participando en un ensayo fase IIB de un fármaco llamado nevanimibe. El código del ensayo es ATR-101-202. Se trata de un ensayo clínico internacional multicéntrico abierto, usando nevanimibe para el tratamiento de la Hiperplasia adrenal congénita forma clásica. Esta molécula en desarrollo inhibe de forma selectiva la acil-CoA aciltransferasa 1, (ACAT1), por lo que está investigándose en enfermedades con disfunción en la esteroidogénesis adrenal. Nevanimibe HCl inhibe la esterificación de colesterol libre a éster colesterol, inhibiendo su acumulación, necesaria para la normal esteroidogénesis adrenal (Figura 1). A altas dosis el mismo mecanismo de acción demuestra un efecto apoptótico de células adrenales, incluidas las tumorales. A dosis inferiores muestra inhibición de esteroidogénesis.

El déficit de 21-hidroxilasa diagnosticado de forma universal con la prueba de detección precoz de screening neonatal, conlleva alteraciones en la síntesis normal de cortisol, resultando en niveles elevados de ACTH. Dosis elevadas suprafisiológicas deberían de administrarse en la mayoría de pacientes para lograr suprimir ACTH y andrógenos elevados, con las consiguientes consecuencias negativas de recibir corticoides a altas dosis de forma crónica. Se describe una prevalencia en torno al 80% de pacientes con 17-hidroxiprogesterona por encima de los límites superiores de normalidad.

La hiperplasia adrenal congénita tiene un importante impacto en la morbilidad del paciente desde la

infancia hasta la edad adulta debido al exceso de andrógenos o corticoides según el paciente esté infra o sobretratado. Con alteraciones tales como genitales ambiguos, talla baja, hiperandrogenismo, infertilidad, Cushing iatrogénico (hipertensión, resistencia a insulina, obesidad, etc.), depresión, etc.

El objetivo del tratamiento de esta enfermedad es restaurar el balance entre andrógenos y cortisol gracias a dosis fisiológicas de corticoides exógenos. Nevanimibe trata de lograr este objetivo difícil de lograr en muchas ocasiones, buscando disminuir andrógenos, minimizando dosis de corticoides exógena.

Esta molécula a dosis bajas tiene actualmente dos ensayos fase II en curso: en hiperplasia adrenal congénita y en síndrome de Cushing. Previamente también usada en un ensayo fase I en Carcinoma suprarrenal en 60 pacientes a dosis mucho más elevadas, buscando su efecto apoptótico antitumoral, mostrando su seguridad y buena tolerabilidad.

En hiperplasia adrenal congénita esta molécula mostró en un ensayo fase IIA reducción de 17-hidroxiprogesterona en 7/10 pacientes. El 70% de los sujetos experimentaron una reducción de al menos 50% en algún momento del periodo del estudio. Demostró buena tolerancia en todos los pacientes.

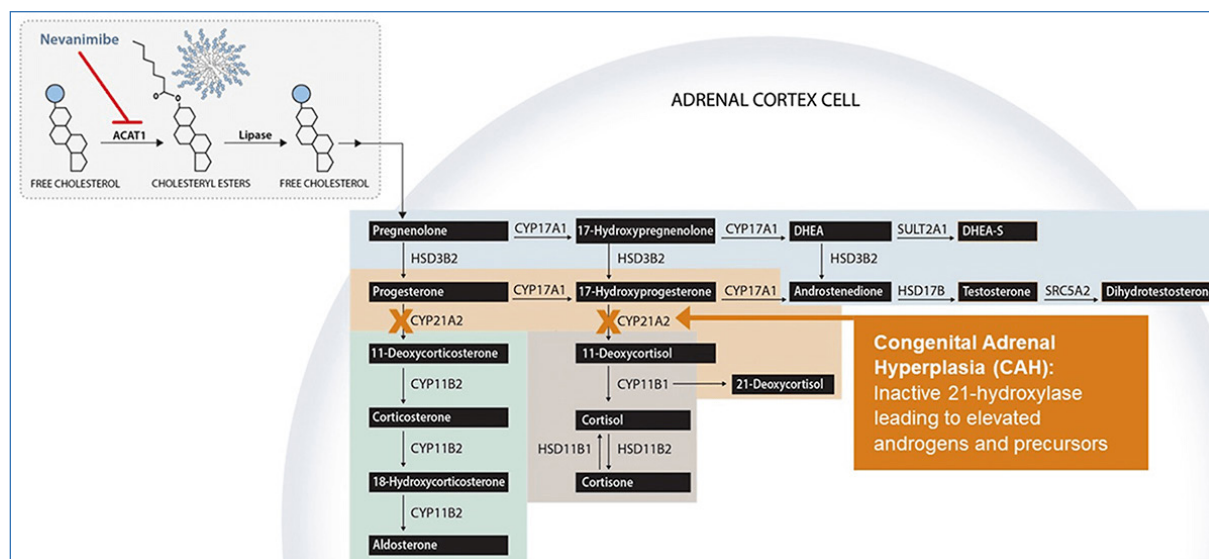
El actual ensayo fase IIB en marcha consiste en 12 semanas de tratamiento. Estudio abierto en 10 centros entre España, Francia, Republica Checa, e Israel. Se estima un tamaño muestral de 22-24 sujetos. Serán pacientes adultos con hiperplasia adrenal congénita clásica y se podrán incluir 2 subpoblaciones: Cohorte 1: 17-hidroxiprogesterona > 4 LSN, Cohorte 2: 17-hidroxiprogesterona <4 LSN. El objetivo primario del estudio es porcentaje de pacientes con 17-hidroxiprogesterona <2 LSN.

---

### Correspondencia:

Rogelio García Centeno  
Endocrinología y Nutrición  
Hospital G. U. Gregorio Marañón  
Madrid

Figura 1. Mecanismo de acción nevanimibe.



### Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales.

### Referencias bibliográficas

1. Arlt W, Willis DS, Wild SH, Krone N, Doherty EJ, Hahner S. United Kingdom Congenital Adrenal Hyperplasia Adult Study, E-Health status of adults with congenital adrenal hyperplasia: a cohort study of 203 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(11):5110-21.
2. Auchus RJ. Management considerations for the adult with congenital adrenal hyperplasia. *Mol Cell Endocrinol.* 2015;408:190-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2015.01.039>.
3. Auchus RJ. Comparison of representative glucocorticoid preparations. In LK Nieman (Ed.), UpToDate. 2017. Retrieved November 11, 2017, from [https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=ENDO/64138&source=history\\_widget](https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=ENDO/64138&source=history_widget).
4. Barnes RB, Rosenfield RL, Ehrmann DA, Cara JF, Cuttler L, Levitsky LL, Rosenthal IM. Ovarian hyperandrogenism as a result of congenital adrenal virilizing disorders: evidence for perinatal masculinization of neuroendocrine function in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994; 79(5): 1328-33. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.79.5.7962325>.
5. Cabrera MS, Vogiatzi MG, New MI. Long term outcome in adult males with classic congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(7):3070-78. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.86.7.7668>.
6. Dauber A, Kellogg M, Majzoub JA. Monitoring of therapy in congenital adrenal hyperplasia. *Clin Chem.* 2010;56(8):1245-51. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2010.146035>.
7. LaPensee CR, Mann JE, Rainey WE, Crudo V, Hunt SW, Hammer GD. ATR-101, a Selective and Potent Inhibitor of Acyl-CoA Acyltransferase 1, Induces Apoptosis in H295R Adrenocortical Cells and in the Adrenal Cortex of Dogs. *Endocrinology.* 2016; 157(5):1775-88. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2015-2052>.