

PREMIO MEJOR COMUNICACIÓN 2025

Dr. Natàlia Llopart Jiménez

Departamento de Bioquímica y Biomedicina Molecular. Facultad de Biología. Universidad de Barcelona

XLII Annual SEF Meeting



Soy graduada en Bioquímica por la Universidad de Barcelona, donde inicié mi trayectoria investigadora en el grupo de “Neurofarmacología Molecular” dirigido por el Dr. Vicent Casadó en el Departamento de Bioquímica i Biomedicina Molecular en la Facultad de Biología. Allí realicé mi trabajo de fin de grado, centrado en el estudio de una librería de agonistas y antagonistas del receptor GPCR de histamina 3 (H3R), con el objetivo de identificar un compuesto selectivo frente al heterómero entre H3R y los receptores D1 de dopamina (H3R–D1R), como potenciales dianas para el tratamiento de la enfermedad de Huntington.

Posteriormente cursé el Máster en Biomedicina, con especialidad en Metabolismo, también en la Universidad de Barcelona. En el marco de este máster desarrollé mi trabajo final en el mismo grupo de investigación, focalizado en el estudio de agonistas y antagonistas del receptor A_1 de adenosina (A_1R) y su heteromerización con D_1R , como posibles dianas terapéuticas para el síndrome de las piernas inquietas y la lesión medular. Tras esta etapa, realicé una estancia en el grupo “Desgaste Muscular y Caquexia en Enfermedades Crónicas Respiratorias y Cáncer de Pulmón”, dirigido por la Dra. Esther Barreiro en el Instituto de Investigación del Hospital del Mar, donde me especialicé en técnicas de biología molecular como ELISA y *Western blot*.

En octubre de 2021 inicié mi doctorado en Biomedicina en la Universidad de Barcelona bajo la dirección de los Drs. Vicent Casadó, Verònica Casadó y Estefanía Moreno con una beca de investigadora predoctoral. En mayo de 2025 realicé una estancia internacional en el grupo “Subcellular Control of Receptor Signaling”, dirigido por la Dra. Miriam Stoeber en la Universidad de Ginebra, donde profundicé en el estudio de la internalización de GPCRs y en la obtención de mutantes de estos receptores.

Mi investigación doctoral se centra en el estudio de GPCRs en el sistema nervioso central y su papel en la neurotransmisión. En particular, he trabajado en la identificación de nuevos heterómeros de GPCRs como potenciales dianas terapéuticas para enfermedades neurológicas y neu-

rodegenerativas, tales como el síndrome de las piernas inquietas, el dolor crónico y la adicción a drogas. He contribuido también a la evaluación de moléculas con selectividad frente a heterómeros específicos. Mi principal línea de trabajo se ha focalizado en el receptor μ -opioide (MOR) y su heteromerización con el receptor de galanina 1 (Gal1R) y D_1R , dada su relevancia en el dolor crónico, la adicción y la tolerancia.

A lo largo del doctorado he presentado mis resultados en 2 comunicaciones orales y 20 pósters en congresos nacionales e internacionales, y he publicado 3 artículos científicos en revistas de alto impacto. Además, he participado en la organización de congresos y en varios proyectos de investigación competitivos, lo que me ha permitido integrarme plenamente en la comunidad científica.

Durante el “XLII Annual Spanish Society of Pharmacology Meeting” tuve la oportunidad de presentar en formato póster parte de mi trabajo de tesis doctoral, obteniendo el premio a la mejor comunicación. A continuación, presento un resumen del estudio titulado “*Impact of galanin 1 receptor presence on opioid-induced intracellular signaling*”.

Los agonistas opioides de MOR son los fármacos más eficaces para el tratamiento del dolor crónico. Sin embargo, además de mediar sus efectos analgésicos, el MOR también está implicado en la tolerancia y la adicción a dichos fármacos. Se ha demostrado que el MOR y el Gal1R forman complejos oligoméricos en áreas clave del

sistema de recompensa cerebral, como el área tegmental ventral y el núcleo accumbens¹. En estas regiones, donde el MOR se encuentra principalmente en forma de heterómero MOR-Gal1R, su activación induce la estimulación del circuito dopaminérgico de recompensa, lo que puede desembocar en procesos adictivos. Por su parte, los opioides que escasamente activan o no activan al heterómero MOR-Gal1R resultan poco o nada adictivos^{2,3}. La oligomerización con Gal1R, específica de tejido, confiere al MOR propiedades farmacológicas y funcionales únicas, diferentes a las de los receptores por separado^{4,5}.

Para explorar cómo la heteromerización de MOR con Gal1R modula la farmacología de los opioides, realizamos diversos ensayos farmacológicos *in vitro* en células que expresaban MOR en solitario o en co-expresión con Gal1R. Estudiamos primero el concepto de reserva de receptor mediante ensayos de acumulación de AMPc, observando que, independientemente del nivel de expresión de MOR, ligandos como buprenorfina y tramadol actuaban como agonistas parciales, mientras que (S)-metadona, morfina, PZM21 y SR17018 solo se comportaban como parciales en presencia de Gal1R.

Posteriormente analizamos una biblioteca de ligandos mediante ensayos de activación de proteína G ($G_{\alpha o1}$ y $G_{\alpha i1}$) mediante BRET. Encontramos que la presencia de Gal1R reducía la potencia de todos los ligandos, con mayores diferencias para (S)-metadona, morfina y buprenorfina. Asimismo, evaluamos el reclutamiento de β -arrestinas, observando que la heteromerización con Gal1R modulaba de forma diferencial la potencia de varios opioides, potenciando la señalización de algunos (fentanilo, PZM21 y SR17018) y reduciendo la de otros (morfina, (R)-metadona y buprenorfina).

Finalmente, realizamos simulaciones de dinámica molecular para identificar los aminoácidos clave implicados en la interacción ligando-receptor. Los resultados mostraron que Gal1R modifica de forma alostérica el sitio de unión de MOR, lo que podría explicar las diferencias farmacológicas y funcionales detectadas en la activación de estos receptores por diversos opioides.

En conjunto, nuestros hallazgos indican que la presencia de Gal1R modula la señalización del MOR, favoreciendo ciertas vías y alterando las

propiedades farmacológicas de distintos opioides. Estas interacciones abren la puerta al diseño de nuevos analgésicos más seguros y eficaces, con menor riesgo de efectos adversos asociados a la adicción.

Referencias

1. Moreno E, Quiroz C, Rea W, Cai NS, Mallol J, Cortés A, Lluís C, Canela EI, Casadó V, Ferré S. Functional μ -Opioid-Galanin Receptor Heteromers in the Ventral Tegmental Area. *J Neurosci*. 2017 Feb 1;37(5):1176-1186. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2442-16.2016. Epub 2016 Dec 22. PMID: 28007761; PMCID: PMC5296795.
2. Cai NS, Quiroz C, Bonaventura J, Bonifazi A, Cole TO, Purks J, Billing AS, Massey E, Wagner M, Wish ED, Guitart X, Rea W, Lam S, Moreno E, Casadó-Anguera V, Greenblatt AD, Jacobson AE, Rice KC, Casadó V, Newman AH, Winkelman JW, Michaelides M, Weintraub E, Volkow ND, Belcher AM, Ferré S. Opioid-galanin receptor heteromers mediate the dopaminergic effects of opioids. *J Clin Invest*. 2019 Mar 26;129(7):2730-2744. doi: 10.1172/JCI126912. PMID: 30913037; PMCID: PMC6597217.
3. Levinstein MR, De Oliveira PA, Casajuana-Martin N, Quiroz C, Budinich RC, Rais R, Rea W, Ventriglia EN, Llopart N, Casadó-Anguera V, Moreno E, Walther D, Glatfelter GC, Weinshenker D, Zarate CA Jr, Casadó V, Baumann MH, Pardo L, Ferré S, Michaelides M. Unique pharmacodynamic properties and low abuse liability of the μ -opioid receptor ligand (S)-methadone. *Mol Psychiatry*. 2024 Mar;29(3):624-632. doi: 10.1038/s41380-023-02353-z. Epub 2023 Dec 25. PMID: 38145984; PMCID: PMC11221360.
4. Casadó-Anguera V, Casadó V. Unmasking allosteric-binding sites: novel targets for GPCR drug discovery. *Expert Opin Drug Discov*. 2022 Aug;17(8):897-923. doi: 10.1080/17460441.2022.2085684. Epub 2022 Jun 13. PMID: 35649692.
5. De Oliveira PA, Moreno E, Casajuana-Martin N, Casadó-Anguera V, Cai NS, Camacho-Hernandez GA, Zhu H, Bonifazi A, Hall MD, Weinshenker D, Newman AH, Logothetis DE, Casadó V, Plant LD, Pardo L, Ferré S. Preferential Gs protein coupling of the galanin Gal₁ receptor in the μ -opioid-Gal₁ receptor heterotetramer. *Pharmacol Res*. 2022 Aug;182:106322. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106322. Epub 2022 Jun 22. PMID: 35750299; PMCID: PMC9462584.



PREMIO JOVEN INVESTIGADOR 2025

Dra. Aida Collado Sánchez

Profesora Asociada, Instituto Karolinska

Mi trayectoria investigadora comenzó en el ámbito de la farmacología cardiovascular, en el grupo de la Prof. María Jesús Sanz y la Dr. Laura Piqueras, en la Universidad de Valencia, donde desarrollé mi tesis doctoral dentro del programa de Biomedicina y Farmacia. Durante esta etapa, enfoqué mis estudios en la inflamación sistémica asociada a patologías cardiometabólicas, con especial interés en los mecanismos celulares y moleculares implicados en el daño vascular.

Trabajé con pacientes con hipercolesterolemia primaria, caracterizando su perfil inflamatorio y evaluando el impacto de una sobrecarga lipídica oral sobre mediadores inmunológicos y marcadores de activación endotelial (1,2). También estudié la respuesta inflamatoria en pacientes con síndrome metabólico y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, identificando elementos comunes entre estas patologías y su vínculo con el riesgo cardiovascular elevado (3,4).

En paralelo, desarrollé estudios experimentales en modelos murinos de aterosclerosis y aneurisma aórtico abdominal, profundizando en el papel de monocitos y macrófagos en la degradación de la matriz extracelular y la progresión del daño vascular (4,5). Estos trabajos contribuyeron a esclarecer la relación entre inflamación sistémica, activación inmunitaria y disfunción endotelial, abriendo nuevas vías para la identificación de dianas farmacológicas en enfermedades cardiovasculares de base inflamatoria.

Tras finalizar esta etapa formativa, me incorporé como investigadora postdoctoral al grupo

del Dr. Gaspar Reynés en el Instituto de Investigación del Hospital La Fe (Valencia). Posteriormente, gracias a una beca postdoctoral de la Fundación Novo Nordisk, me uní al grupo del Prof. John Pernow en el Karolinska Institutet (Suecia), centro de referencia internacional en investigación cardiovascular.

Actualmente, mi línea de trabajo se centra en el estudio de la disfunción eritrocitaria como factor clave en el desarrollo de complicaciones cardiovasculares en la diabetes tipo 2. Diversos estudios han demostrado que los eritrocitos, más allá de su función como transportadores de oxígeno, pueden actuar como moduladores del tono vascular y de la respuesta inflamatoria (6). En este contexto, investigamos cómo las alteraciones metabólicas y oxidativas que afectan a los glóbulos rojos en la diabetes comprometen su capacidad para liberar óxido nítrico, inducen estrés endotelial y favorecen un entorno proinflamatorio que acelera la disfunción vascular.

Recientemente, hemos demostrado que los eritrocitos se comunican con el endote-

lio mediante la liberación de vesículas extracelulares que actúan como mensajeros intercelulares. Observamos que las vesículas derivadas de eritrocitos de pacientes con diabetes tipo 2 inducen daño vascular y promueven la liberación de moléculas que incrementan el estrés oxidativo y la producción de especies reactivas de oxígeno en las células endoteliales (7). Estos hallazgos abren nuevas perspectivas sobre el papel de los eritrocitos en la fisiopatología vascular y en la identificación de posibles estrategias terapéuticas.

En conjunto, mi investigación busca describir los mecanismos celulares que vinculan inflamación, metabolismo y daño vascular, con el objetivo de desarrollar estrategias innovadoras para la prevención y tratamiento de las complicaciones cardiovasculares asociadas a enfermedades metabólicas.

Referencias

1. Collado A, Marques P, Domingo E, Perello E, Gonzalez-Navarro H, Martínez-Hervás S, Real JT, Piqueras L, Ascaso JF, Sanz MJ. Novel immune features of the systemic inflammation associated with primary hypercholesterolemia: changes in cytokine/chemokine profile, increased platelet and leukocyte activation. *J Clin Med*. 2018;8(1):1–18. doi: 10.3390/jcm8010018.
2. Collado A, Domingo E, Marques P, Perello E, Martínez-Hervás S, Piqueras L, Ascaso JF, Real JT, Sanz MJ. Oral unsaturated fat load impairs postprandial systemic inflammation in primary hypercholesterolemia patients. *Front Pharmacol*. 2021;12:656244. doi: 10.3389/fphar.2021.656244.
3. Marques P, Collado A, Escudero P, Rius C, González C, Servera E, Piqueras L, Sanz MJ. Cigarette smoke increases endothelial CXCL16–leukocyte CXCR6 adhesion in vitro and in vivo: potential consequences in chronic obstructive pulmonary disease. *Front Immunol*. 2017;8:1766. doi: 10.3389/fimmu.2017.01766.
4. Collado A, Marques P, Escudero P, Rius C, Domingo E, Martínez-Hervás S, Real JT, Ascaso JF, Piqueras L, Sanz MJ. Functional role of endothelial CXCL16/CXCR6–platelet–leukocyte axis in angiotensin II–associated metabolic disorders. *Cardiovasc Res*. 2018;114(13):1764–75. doi: 10.1093/cvr/cvy135.
5. Ortega R, Collado A, Selles F, Gonzalez-Navarro H, Sanz MJ, Real JT, Piqueras L. SGLT-2 inhibition reduces Ang II–induced dissecting abdominal aortic aneurysm in ApoE knockout mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39(8):1614–28. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.312659.
6. Pernow J, Mahdi A, Yang J, Zhou Z. Red blood cell dysfunction: a new player in cardiovascular disease. *Cardiovasc Res*. 2019;115(11):1596–1605. doi: 10.1093/cvr/cvz156.
7. Collado A, Humoud R, Kontidou E, Eldh M, Swaich J, Zhao A, Yang J, Jiao T, Domingo E, Carlestål E, Mahdi A, Tengbom J, Végvári A, Deng Q, Alvarsson M, Gabriellsson S, Eriksson P, Zhou Z, Pernow P. Erythrocyte-derived extracellular vesicles induce endothelial dysfunction through arginase-1 and oxidative stress in type 2 diabetes. *J Clin Invest*. 2025;135(10):e180900. doi: 10.1172/JCI180900.

The pharmacological characterization of the major metabolite of infigratinib clarifies clinically-observed side-effects and unlocks repurposing opportunities

Luca Ruvo^{1,2}, Leticia Manen-Freixa^{1,2}, S. Santos^{1,2,4}, JoseBrea³, María Isabel Loza³, L. Josa⁴, C. Serra⁴, A. Llebaria⁴, AA. Antolín^{1,2,5}

Drug metabolites are often present in the plasma of patients at significant concentrations, yet they remain largely uncharacterized in drug discovery and development. A few recent studies demonstrate that drug biotransformation can yield chemical entities with distinct potency, selectivity and safety profiles relative to their parent drugs, and that such metabolites can materially contribute to efficacy and adverse effects when systemic concentrations are appreciable.

This overlooked dimension of pharmacology could open new avenues for drug repurposing and more effective patient treatment [1, 2]. Recently, we profiled the major metabolite of the PARP inhibitor rucaparib (M324) and showed a differentiated kinase-interaction landscape that translated into measurable synergy with the parent drug in prostate-cancer models. We further demonstrated that M324 exhibits unique PLK2 inhibition at clinically relevant concentrations, with potential implications for both efficacy and safety. Given the role of PLK2 at phosphorylating α -synuclein, we also tested the metabolite in iPSC Parkinson's disease models and demonstrated a complete reduction of α -synuclein accumulation in these setting [3]. Our study illustrates two general points relevant to precision pharmacology: first, metabolite and parent drug can have nonoverlapping polypharmacology despite close structural relation; second, integrating computational profiling with targeted assays can reveal liabilities and combinational opportunities that are invisible if one considers only the parent compound. Taken together, these observations support a simple proposition: if drug metabolism routinely generates molecules with sufficient exposure to modulate targets, and if a large share of possible targets remains untapped, then systematic characterization of metabolite polypharmacology is a practical route to expand efficacy, clarify toxicity and identify repurposing opportunities. The "*Proyecto de Generación de conocimiento*" META-PRIME addresses this gap by coupling computational prediction with orthogonal validation to surface clinically relevant divergences between parent drugs and their metabolites.

The project aims to map and functionally characterize the pharmacological diversity emerging from clinically relevant metabolites of anticancer drugs detected at plasma levels exceeding

10 % of the parent compound's area under the curve (AUC) yet rarely profiled beyond metabolic clearance assays. At the computational level, META-PRIME employs a suite of cheminformatics and machine-learning workflows to prioritize metabolites likely to diverge from their parent molecules in target space. The experimental arm of the project validates these predictions through coordinated biochemical and cellular assays. Selected parent-metabolite pairs are synthesized or purchased and tested in binding assays with isolated protein targets at CROs or in collaboration with leading groups in Spain such as Prof. Mabel Loza's in CiMUS (Galicia). We also test the metabolites in cancer cell lines and in more advanced disease models in collaboration with leading Spanish groups with expertise in specific diseases such as Prof. Merce Pallas in UB (Barcelona) or the oncologist Dr. Jose M^a Piulats in the Catalan Institute of Oncology (Barcelona).

Infigratinib is an oral pan-FGFR inhibitor originally granted U.S. accelerated approval in 2021 for previously treated FGFR2-rearranged cholangiocarcinoma. That indication was voluntarily withdrawn and approval formally rescinded in May 2024, after the sponsor was unable to complete confirmatory trials. Despite this setback, the drug remains an active focus of investigation in achondroplasia, where Phase-2 PROPEL-2 results reported clinically meaningful gains in annualized height velocity and a favorable short-term safety profile, demonstrating its repurposing potential for this orphan disease [4]. At steady state in patients, the major metabolite of infigratinib (BHS697) accounts for roughly one-fifth of total infigratinib exposure in plasma. Our computational analysis and experimental validation confirmed that BHS697 shows more potency and less off-target effects than its parent drug and thus should be considered as an improved standalone

treatment for achondroplasia, particularly given the higher sensitivity to neuropsychiatric adverse events of this pediatric population. Overall, infigratinib and its major metabolite provide an excellent example of differential pharmacological activity between a drug and its metabolites and its important implications for precision medicine.

METHODOLOGY

Candidate parent–metabolite sets were curated from public databases. We first filtered antineoplastic drugs in canSAR and DrugBank, then restricted to targeted inhibitors with documented human pharmacokinetics. We retained pairs where at least one major circulating metabolite exceeded 10% of parent AUC in human studies, ensuring exposure plausibility for pharmacological effects. Within this subset, we prioritized cases with predicted divergent targets between parent and metabolite and finally enriched for pairs showing differential off-target hypotheses of translational interest. This procedure yielded an initial panel of 18 FDA/EMA-approved anticancer drugs and their major metabolites for experimental follow-up. Parent–metabolite target profiles were first estimated with multiple, independent tools to reduce single-model bias. We used Chemotargets CLARITY® as a consensus, multi-method, ligand-based platform for off-target inference. We complemented this with PPB2, which combines nearest-neighbor searches on multiple fingerprints with Naïve Bayes classifiers and other machine learning approaches [5]. Where ligand-based methods suggested specific divergences relevant to safety or repurposing, we performed targeted docking to gain further insight into the predicted off-targets and prioritize them for experimental validation. Docking was executed in MOE (Molecular Operating Environment; default protein preparation and standard induced-fit refinement) against publicly available structures.

Biochemical assays on isolated targets were performed through an external collaboration. Specifically, the comparative HTR2C inhibition studies for infigratinib and its metabolite BHS697 were performed at the Innopharma Drug Screening and Pharmacogenomics Platform (CiMUS, University of Santiago de Compostela) under the supervision of Prof. José Brea and Prof. Mabel Loza. Standard small-molecule testing procedures were followed using DMSO as vehicle control and at least triplicate determinations per condition.

Mz-ChA-1 cholangiocarcinoma cells were obtained from the Isabel Fabregat Romero group at IDIBELL and maintained in DMEM low glu-

cose supplemented with 10% fetal bovine serum (FBS), 1% (v/v) of 1 M HEPES, and 0.1% (v/v) amphotericin B at 37 °C with 5% CO₂. For phenotypic assays, cells were seeded in 384-well plates at 1000 cells per well in 50 µL and allowed to attach overnight. The following day, infigratinib or its metabolite BHS697 was added in 10 µL of medium containing DMSO, with vehicle and cytotoxic positive control (puromycin) wells included on every plate. Plates were imaged using an Incucyte® SX5 (Sartorius) for 5 days at 6-hour intervals with a 10× phase objective. Confluence was quantified using the Incucyte 2022B Rev 2 software (Sartorius) and exported as time series per well. The primary endpoint was cell viability relative to the vehicle control at each timepoint, calculated as:

Each confluence value was also normalized to its corresponding day 0 confluence to obtain a fold change of growth, accounting for potential fluctuations in the initial cell number per well. Each concentration and compound condition was run in triplicate wells (technical replicates) within two biological replicates per experiment, and inhibition profiles for the parent and metabolite were compared on matched plates.

RESULTS AND DISCUSSION

Ligand-based models flagged the serotonergic receptor HTR2C as a plausible off-target for both infigratinib and its major metabolite BHS697, prompting a targeted hypothesis check. Docking to crystallographic HTR2C templates yielded plausible poses for BHS697 within the orthosteric pocket. The metabolite exhibited a coherent binding orientation and produced scoring values that can be compared against those of the natural ligand.

Independent biochemical assays on isolated HTR2C provided direct experimental evidence on their functional effects. Infigratinib showed measurable engagement of the receptor, with a K_i of 1.235 µM, whereas BHS697 produced only 44 percent inhibition at 10 micromolar. Together, these results indicate that the parent drug engages HTR2C more strongly than the metabolite despite their close structural relationship.

Functionally, this divergence reinforces a distinct target profile for BHS697 and suggests a potential safety advantage where serotonergic off-target modulation is undesirable, particularly in pediatric settings. It also illustrates the practical value of combining model consensus with focused docking and orthogonal wet-lab checks to resolve parent-metabolite pharmacology at clinically relevant off-targets.

Across Mz-ChA-1 models, live-cell imaging over five days showed that the metabolite BHS697 reduced confluence more strongly than the parent compound at matched concentrations, with a consistent 2–3× shift in apparent activity across the concentration range examined. Replicate concordance within plates was moderate, and the effect held when viability was normalized to time-matched vehicle controls. These results indicate that BHS697 produces a more pronounced antiproliferative phenotype than infiratinib in cholangiocarcinoma cell lines models.

Several mechanistic explanations are plausible. BHS697 may display enhanced engagement of the FGFR pathway in these models, for example through altered isoform selectivity, improved cellular uptake, or longer target residence time. Alternatively, the metabolite could interact with additional proteins that reinforce growth inhibition in a tumor context while sparing liabilities seen with the parent. Discriminating among these hypotheses will require direct biochemical profiling beyond HTR2C, kinetic assays on FGFRs, and uptake or efflux measurements.

The observation that a major circulating metabolite outperforms its parent contradicts the common assumption that metabolites are less active or merely equivalent. Together with the isolated-target data indicating weaker serotonergic engagement for BHS697, the cellular results support a distinct and potentially more favorable pharmacology for the metabolite. This has clear translational implications. If on-target efficacy is maintained or improved while serotonergic off-targets are reduced, BHS697 warrants consideration as a standalone candidate for indications where safety margins are critical, including pediatric applications such as achondroplasia.

More broadly, these findings illustrate the value of META-PRIME's integrated strategy. Model-driven hypotheses about parent-metabolite divergence, followed by targeted biochemical checks and phenotypic validation, can reveal clinically relevant pharmacological diversity that is invisible when only the parent drug is profiled. This case anchors a larger program to expand systematic metabolite characterization across a growing panel of anticancer agents and to incorporate metabolite data into precision-oncology pipelines for rational repurposing and risk clarification.

Referencias

1. Fura, A. et al. Drug Discov Today (2006). DOI: 10.1016/S1359-6446(05)03681-0
2. Hidalgo M. et al. Clin Cancer Res (2006). DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0118
3. Hu, H., ..., Antolin AA. Cell Chem Biol. (2024). DOI: 10.1016/j.chembiol.2024.01.007
4. Hoyer-Kuhn, Heike. "Oral Infigratinib in Children with Achondroplasia - Targeted Treatment." The New England journal of medicine. doi:10.1056/NEJMe2500304
5. Manen-Freixa, L., & Antolin, A. A. Expert Opin Drug Discov (2024). DOI:10.1080/17460441.2024.2376643.