



Valentín Ceña Callejo

Catedrático del
Departamento de
Farmacología. Unid. Asoc.
Neurodeath-Farmacología,
Facultad de Medicina.
Univ. de Castilla-La
Mancha.

La Farmacología que viene

Los comienzos de un nuevo año son momentos apropiados para analizar lo ocurrido durante el año anterior y visualizar los distintos escenarios que se nos ofrecen, tanto en nuestra vida personal como profesional, con el objeto de planificar adecuadamente nuestras actividades. Dentro del campo de la Farmacología es importante reflexionar sobre las direcciones más probables que puede seguir el desarrollo de nuevas moléculas que aborden diversos problemas terapéuticos que aún no tienen una respuesta eficaz.

Durante los últimos años, hemos asistido al desarrollo y comercialización de medicamentos cuyos principios activos se basan en moléculas obtenidas a partir de investigación básica rompedora realizada en distintos campos durante el decenio precedente. De todos ellos, voy a centrarme en tres grupos que albergan promesas de poder cambiar los conceptos terapéuticos en algunos campos.

El primero de ellos es la terapia con RNA. Actualmente las vacunas frente a COVID basadas en RNA mensajero (mRNA) son una realidad que está recibiendo una gran atención científica y mediática. Las vacunas basadas en mRNA podrían cambiar radicalmente el método de generar vacunas y, de hecho, ya se está explorando la posibilidad de generar vacunas basadas en moléculas de mRNA que codifiquen antígenos de diversos gérmenes patógenos para inducir una respuesta inmune. No obstante, hay otro apartado de la terapia basada en RNA que me parece extraordinariamente innovador: la terapia basada en el uso de RNA de interferencia. La posibilidad de eliminar, utilizando bien oligonucleótidos antisentido o RNA de interferencia de pequeño tamaño (siRNA), una proteína que participe en la patogénesis de una enfermedad al inactivar de forma selectiva su mRNA con un elevado nivel de especificidad ha saltado de los laboratorios de investigación básica a los ensayos clínicos. Así, mipomersen que inactiva el mRNA que codifica la proteína Apolipoproteína B se ha utilizado con éxito

para tratar la hipercolesterolemia familiar reduciendo los niveles de LDL-colesterol incluso en pacientes en los que las dosis máximas toleradas de estatinas solo tenían un efecto terapéutico limitado. Otro ejemplo es inclisiran que inactiva el mRNA de la proproteína convertasa subtilina-kexina tipo 9, la cual regula negativamente los niveles hepáticos del receptor de LDL. En los ensayos clínicos ORION-10 y ORION-11 realizados en pacientes con hipercolesterolemia familiar, inclisiran redujo los niveles de LDL-colesterol en un 50%, un efecto que fue aditivo al obtenido con las concentraciones máximas toleradas de estatinas. Los resultados positivos con terapias basadas en RNA no se ciñen al campo de la hipercolesterolemia, sino que se extienden a otras áreas. Así, givosiran, un siRNA que es capaz de disminuir los niveles del enzima sintasa 1 del ácido δ -aminolevulinico que es el enzima responsable de los ataques de porfiria aguda intermitente redujo la frecuencia y la gravedad de dichos ataques. Otros dos fármacos, inotersén y patisirán, que han sido recientemente comercializados en España, inhiben la síntesis de transtiretina al inactivar su mRNA y han producido mejoría en la polineuropatía que sufren los pacientes afectados por amiloidosis familiar o hereditaria causada por transtiretina. Una muestra del interés que este nuevo abordaje terapéutico viene despertando en la industria farmacéutica es que actualmente hay más de 60 ensayos clínicos en marcha utilizando siRNA u oligonucleótidos antisentido en diversas patologías que van desde enfermedades

Es esperable que la terapia basada en RNA, CAR-T o CRISP-Cas9 abra nuevas vías terapéuticas en los próximos años

neurológicas a diversos tipos de cáncer lo que indica que, en los próximos años, es muy posible que el arsenal terapéutico frente a patologías que actualmente presentan una escasa respuesta terapéutica a los fármacos disponibles se incremente marcadamente, ya que la terapia basada en RNA puede permitir abordar dianas terapéutica para las que, actualmente, no existen fármacos que ofrezcan una relación efectividad/seguridad adecuadas.

El segundo gran grupo terapéutico que veremos eclosionar en los próximos años es el que está basado en la modificación genética *ex vivo* de células de pacientes. Dentro de este grupo se encuentra la tecnología CAR en linfocitos T (*Chimeric antigen receptor*; CAR-T). El concepto terapéutico es innovador: se modifican linfocitos T del propio paciente mediante la infección con un lentivirus para que expresen un antígeno quimérico que permita a las células del sistema inmune reconocer aquellas células patológicas que expresen el antígeno y destruirlas. Actualmente hay varios ensayos clínicos en marcha utilizando esta tecnología, aunque ya se han comercializado en España dos compuestos: Tisagenlecleucel indicado en leucemia linfoblástica aguda y en linfoma difuso de células grandes de tipo B y Axicabtagén ciloleucel indicado en linfomas de células B, tanto en el difuso de células grandes como en el mediastínico primario. Esta metodología presenta un gran potencial, ya que se podrían transfectar en linfocitos T del paciente antígenos quiméricos que hicieran que el sistema inmune reconociera marcadores de superficie específicos de células patológicas, por ejemplo, de células tumorales, ayudando a eliminarlas. Una amplia revisión sobre esta tecnología, realizada por Francisco Zaragoza y Lucinda Villaescusa ha sido publicada en esta revista (vol 18, pg. 92). Dentro del gran grupo de la modificación genética de células de pacientes se encuentra la posible aplicación terapéutica de la metodología CRISP-Cas9, acrónimo de las palabras inglesas *clustered regularly interspaced short palindromic repeats* asociada a la proteína Cas9 de *Streptococcus pyogenes*. Dicha tecnología consiste en la edición genética del DNA basada en el corte y reparación del mismo en determinadas secuencias predeterminadas utilizando un molde de RNA. Dicha reparación puede ir en dos direcciones: la posible inactivación de un gen o en la reparación de un defecto genético. Los estudios preclínicos en animales indican que esto es posible *in vivo*. La innovación y las posibles aplicaciones terapéuticas que tiene la tecnología CRIPS-Cas9 ha llevado

a la concesión del Premio Nobel de Química de 2020 a Emmanuelle Charpentier y Jennifer Douda.

El tercer gran grupo terapéutico que veremos desarrollarse, aún más, en los próximos años es el de los anticuerpos monoclonales. Este grupo terapéutico no es nuevo, pero el perfeccionamiento en las técnicas de producción de los mismos y la selectividad alcanzada sobre las proteínas dianas ha hecho que el número de ensayos clínicos utilizando como molécula terapéutica anticuerpos monoclonales se haya disparado en los últimos años. Los campos terapéuticos en los que se utilizan anticuerpos monoclonales abarcan prácticamente la totalidad de la terapéutica, siendo la hematología oncológica y la inmunoterapia dos de los más importantes en cuanto a número de compuestos utilizados. En cualquier caso, es presumible que el número de patologías en las que los anticuerpos monoclonales serán una opción terapéutica se incrementará marcadamente durante los próximos años.

No quiero terminar este editorial sin resaltar el papel determinante que ha tenido la investigación básica en el desarrollo de los compuestos terapéuticos mencionados anteriormente. El conocimiento de los mecanismos básicos de funcionamiento celular y de aquellos implicados en la génesis de diversas patologías ha sido la base para el desarrollo de dichos grupos terapéuticos innovadores. Por ejemplo, el sistema CRISP se describió inicialmente como un mecanismo de defensa de las bacterias frente a las infecciones por fagos y desde ese descubrimiento inicial, muy alejado de la terapéutica, se ha llegado al comienzo del estudio de sus posibles aplicaciones en el tratamiento de diversas patologías. Es importante resaltar el papel seminal que juega la investigación básica en el avance de la terapéutica especialmente en esta época donde, por parte de un amplio sector de gestores científicos, se considera que toda investigación debe tener una aplicabilidad más o menos inmediata para que sea relevante. La ciencia biomédica básica es la genera el cuerpo de conocimiento necesario para que, en una fase posterior, se puedan aplicar dichos resultados al desarrollo de elementos diagnósticos y/o terapéuticos que mejoren nuestro abordaje de las diversas patologías.

Valentín Ceña Callejo
valentin.cena@gmail.com

La ciencia biomédica básica es la genera el cuerpo de conocimiento necesario para que, en una fase posterior, se puedan aplicar dichos resultados al desarrollo de elementos diagnósticos y/o terapéuticos