

TRAS CINCO AÑOS, APARECE UN NUEVO FÁRMACO PARA LA ARTRITIS POLIARTICULAR JUVENIL IDIOPÁTICA

La FDA (agencia americana que controla los alimentos y medicamentos) ha aprobado ACTEMRA® (tocilizumab) como tratamiento, único o en combinación con metotrexato, para la artritis poliarticular juvenil idiopática (cuyo acrónimo inglés es PJIA), una rara enfermedad autoinmune, que afecta a 100 niños de cada 100.000. La PJIA se presenta como una inflamación de cinco o más articulaciones durante, al menos, los seis primeros meses de la enfermedad; suele presentarse en las pequeñas articulaciones de las manos o los pies, pero no se descarta la afectación de otras articulaciones mayores e incluso órganos como los ojos, los pulmones o la piel.

El Tocilizumab es el primer anticuerpo monoclonal humanizado del receptor de la interleucina 6 (IL-6), que actúa como antagonista del mismo. Como se ve en la figura, se une a los receptores de la IL-6 solubles o de membrana, impidiendo la señalización proinflamatoria mediada por esta interleucina.

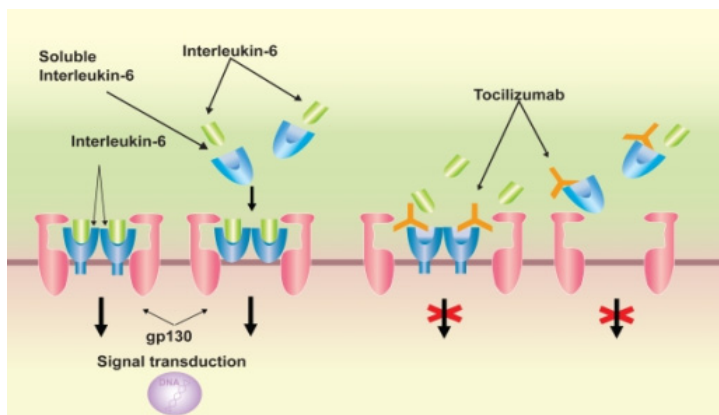


Fig. 1.- Mecanismo de acción de Tocilizumab. Modificado de: Okuda, 2008. *Biologics*, 2 (1): 75-82.

La inhibición del sistema inmunológico mediada por Tocilizumab conlleva un mayor riesgo de padecer infecciones o cáncer, que pueden llevar a la muerte, lo cual debe tenerse siempre presente a lo largo del tratamiento. Tales infecciones pueden tener origen bacteriano, vírico o fúngico y suelen ser del árbol respiratorio superior, pero no se descarta la dispersión de la infección a lo largo del cuerpo y el padecimiento de tuberculosis. Como efectos adversos, también se pueden citar la aparición de úlceras en el tracto digestivo,

disminución de leucocitos y plaquetas o alteración de la función hepática. Por último, es conveniente resaltar que este fármaco puede ser teratogénico. Debido a la gravedad de las complicaciones que pueden aparecer, es preciso que el paciente realice chequeos médicos a las 4-6 semanas del inicio del tratamiento y después, cada seis meses.

A pesar de todos los inconvenientes que se pueden presentar, incluso de las muertes, el ensayo clínico de fase III CHERISH ofreció unos datos prometedores, pues el 83 % de los pacientes tratados con Tocilizumab mostró una clara mejoría de la enfermedad, mientras que ésta fue del 91 % al ser administrado en combinación con metotrexato.

Genentech (un miembro del grupo Roche) ha conseguido con el desarrollo de Tocilizumab una nueva estrategia terapéutica esperanzadora para los niños y padres de los niños afectados con esta rara patología.

Ana José Moreno Ortega
Instituto Teófilo Hernando

APROBADOS DOS NUEVOS FÁRMACOS PARA EL CÁNCER DE MAMA

El cáncer de mama es la principal causa de muerte por cáncer en la mujer cuya edad se encuentra entre los 20 y 59 años, superando al cáncer de pulmón. Los índices de mortalidad del cáncer de mama disminuyeron de 1992 a 1996 significativamente, probablemente debido a los mejores diagnósticos y a las mejoras en los tratamientos. Sin embargo, en España se diagnostican 15.000 nuevos casos por año y actualmente se manejan cifras que indican que una de cada 16-18 españolas tendrá un cáncer de mama. La Sociedad Americana del Cáncer (ACS) estima que cada año se diagnostican unos 190.000 nuevos casos de cáncer invasivo de mama en Estados Unidos. La supervivencia relativa de cinco años para mujeres estadounidenses con cáncer mamario localizado es en la actualidad del 97%.

De acuerdo con el área de donde surja este crecimiento anormal, tendremos dos tipos principales de cáncer de mama:

El carcinoma ductal, denominado así debido a que comienza en los conductos que llevan leche desde la mama (glándula mamaria) hasta al pezón. La mayoría de los cánceres de mama son de este tipo.

El carcinoma lobulillar, llamado así por iniciarse en áreas de las mamas, llamadas lobulillos, que son las productoras de leche.

Muchos cánceres de mama son sensibles a las hormonas femeninas, los estrógenos, lo cual significa que, en presencia de estas sustancias, el tumor canceroso mamario crece. Este tipo de cáncer se denomina cáncer positivo para receptores de estrógenos o cáncer positivo para RE. También, se puede dar el caso de cánceres de mama que tienen una presencia de cantidades elevadas de HER2 (receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano) en la superficie de las células tumorales. Se habla entonces de «positividad para HER2», la cual se detecta en el 15-25% de las mujeres con cáncer de mama. El cáncer HER2-positivo es una forma particularmente agresiva de cáncer de mama.

En estas semanas, se ha conocido que, tanto la Agencia Europea del Medicamento (EMA) como la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA), han aprobado sendos fármacos para el tratamiento del cáncer de mama. En concreto, la EMA ha aprobado el medicamento de la farmacéutica Roche, PERJETA (pertuzumab) contra el cáncer de mama HER2-positivo metastásico no tratado previamente. PERJETA está autorizado en combinación con Herceptin (trastuzumab) y docetaxel en pacientes adultos con cáncer de mama HER2-positivo metastásico o localmente recidivante no operable que no hayan recibido previamente medicación anti-HER2 o quimioterapia contra su enfermedad metastásica.

La autorización europea llega tras el estudio de fase III CLEOPATRA, en el que se demostró que la combinación de PERJETA, Herceptin y quimioterapia proporcionaba una media de 6,1 meses más de vida sin empeoramiento (supervivencia sin progresión, SSP) y una reducción del 34% del riesgo de muerte (supervivencia global) en comparación con la combinación de Herceptin y quimioterapia. PERJETA está dirigido contra el receptor HER2; se cree que el mecanismo de actuación de PERJETA es complementario al de Herceptin, dado que uno y otro medicamentos están dirigidos contra regiones diferentes del receptor HER2. Herceptin, el primer anticuerpo monoclonal desarrollado para el tratamiento del cáncer de mama HER2-positivo, ha mejorado la esperanza de vida de estas pacientes, la cual es ahora la misma que en el cáncer de mama HER2-negativo.

Por otra parte, la FDA, ha aprobado el medicamento de la farmacéutica Pfizer, Palbociclib. Este medicamento es un inhibidor selectivo de las quinasas dependientes de ciclina (CDK) 4 y 6. CDK 4 y 6 son dos quinasas estrechamente relacionadas que permiten la progresión de células tumorales durante la fase G1 a la fase S en el ciclo celular. Esta progresión es

necesaria para la replicación del ADN y la división celular. La inhibición de la CDK 4 y 6 ha demostrado ser beneficiosa para prevenir la desactivación de la proteína del retinoblastoma, una proteína supresora de tumores, e interferir en la progresión de células tumorales. En estudios preclínicos, el Palbociclib ha demostrado ser un inhibidor del crecimiento celular y un supresor de la replicación del ADN mediante la prevención de que las células entren en la fase S.

Las mujeres tratadas con la combinación de Palbociclib más letrozol lograron una mejoría estadísticamente significativa en la media de la supervivencia libre de progresión (PFS) en comparación con las mujeres que recibieron letrozol sólo (26,1 meses y 7,5 meses, respectivamente). Además del cáncer de mama, el Palbociclib está siendo evaluado en otros tipos de cáncer.

Francisco Javier Martínez Sanz
Instituto Teófilo Hernando

LIPTRUZET®: ¿INNOVACIÓN TERAPÉUTICA O COMERCIAL?

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte en los países industrializados, tanto en hombres como en mujeres, y se espera un progresivo incremento de su incidencia durante las próximas décadas, debido principalmente a las previsiones de un marcado incremento en las tasas poblacionales de obesidad y diabetes. Varias medidas han demostrado su eficacia en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular, dentro de las cuales se incluirían la dieta, el ejercicio, el control de la presión arterial, la reducción del colesterol y la administración de antiagregantes.

De todas ellas, el descenso del colesterol mediante estatinas es una de las estrategias más eficaces en términos de reducción de eventos cardiovasculares. Esto reside en el mecanismo de acción dual de las estatinas. Por un lado, inhiben una enzima clave en la síntesis del colesterol (hidroximetil glutamil CoA reductasa) y, por otro lado, poseen efectos pleiotrópicos, mejorando la función endotelial, disminuyendo la placa de ateroma y reduciendo el estado inflamatorio a nivel sistémico.

En general, cuando la administración de estatinas no es suficiente para controlar los niveles de colesterol, se recomienda la asociación con un fármaco llamado ezetimiba, cuyo mecanismo de acción es diferente ya que actúa impidiendo la absorción intestinal del colesterol.

Dentro de este contexto, en mayo de este año la FDA ha aprobado la comercialización de LIPTRU-

ZET® (de la farmacéutica Merck /MSD), un fármaco en el que se asocian atorvastatina y ezetimiba. La aprobación de este “nuevo” fármaco ha disparado la polémica porque algunos autores acusan a la compañía farmacéutica de comercializar este fármaco sin que aporte una innovación real al arsenal terapéutico.

El Liptruzet® estaría indicado como coadyuvante a una dieta saludable para el tratamiento de hiperlipidemias primarias, mixtas e hipercolesterolemia homocigota familiar, gracias a su reducción en los niveles de colesterol total, LDL, apolipoproteína B y triglicéridos, y al aumento del colesterol HDL. Está disponible en comprimidos, que contienen 10 mg de ezetimiba combinados con 10, 20, 40 u 80 mg de atorvastatina y se considera bioequivalente a la administración de ezetimiba y atorvastatina por separado. Como es de esperar, sus efectos adversos más frecuentes coinciden con los de la atorvastatina (elevación de transaminasas y dolor muscular).

Su mayor eficacia para disminuir los niveles de LDL colesterol en comparación con dosis mayores de atorvastatina en monoterapia ha sido ampliamente observada en numerosos ensayos clínicos. Sin embargo, Merck declara que no ha sido estudiado si el Liptruzet® posee un beneficio mayor sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular que el demostrado para la atorvastatina en monoterapia.

Existen numerosos ensayos clínicos para evaluar la eficacia comparativa de la terapia combinada de estatinas y ezetimiba frente a la monoterapia con estatinas a dosis elevadas. En su mayoría, los estudios fueron de corta duración e incluían variables subrogadas como criterios de evaluación de la eficacia. La controversia reside en que los resultados de los ensayos no mostraron ventajas -en términos de reducción de la mortalidad- de la terapia combinada frente a la monoterapia. Por tanto, basándonos en los datos actuales, son insuficientes las evidencias disponibles que apoyarían el uso de las terapias combinadas frente al uso de estatinas en monoterapia a dosis elevadas. Parecer ser que la clave no está en el cuánto reducimos el colesterol, sino en el cómo lo conseguimos. La farmacoterapéutica cardiovascular tiene como objetivo final prevenir los eventos cardiovasculares, no el simplemente reducir los niveles de colesterol.

Existe otro fármaco muy similar al Liptruzet®, el Vytorin®, que incluye la asociación de ezetimiba y simvastatina. En la actualidad está en curso el ensayo IMPROVE-IT, en el que se compara la eficacia de simvastatina/ezetimiba frente a simvastatina en monoterapia en relación a los resultados cardiovasculares en pacientes con enfermedad coronaria aguda. Este estudio arrojará luz a toda esta controversia, pero tendremos que esperar hasta finales del 2014 para ver los resultados.

Rocío Lajarín Cuesta
Instituto Teófilo Hernando

LA FDA APRUEBA EL DARATUMAB COMO TERAPIA DE AVANCE FRENTE AL MIELOMA MÚLTIPLE REFRACTARIO

El mieloma múltiple es un tipo de cáncer de médula ósea en el que existe una proliferación anómala de las células plasmáticas. De acuerdo con estimaciones de la Asociación Americana de Cáncer durante el año 2013, 22.350 nuevos casos de mieloma múltiple serán diagnosticados y causarán 10.750 muertes en Estados Unidos. En la actualidad no existe cura para esta patología y la supervivencia a los 5 años es de aproximadamente el 40 %.

El pasado 1 mayo del 2013, la FDA (Food and Drug Administration) concedió la designación de terapia de avance al Daratumab para el tratamiento de esta enfermedad. Se aprueba la administración del Daratumab en aquellos pacientes de mieloma múltiple que hayan sido refractarios al tratamiento habitual con un inhibidor del proteasoma (PI) y un agente inmunomodulador (IMiD). Daratumab es un anticuerpo monoclonal humano dirigido frente a la molécula CD38, expresada ampliamente en la superficie de las células cancerosas del mieloma múltiple. Este abordaje terapéutico fue descubierto por la compañía danesa Genmab A/S. En agosto de 2012 se concedió a Janssen la licencia exclusiva mundial para desarrollar y comercializar Daratumab.

La designación de terapia de avance está destinada a acelerar el desarrollo y el tiempo de revisión de un nuevo medicamento. Esta designación se aplica a potenciales fármacos efectivos frente a enfermedades graves existiendo evidencias clínicas previas de que el medicamento puede mostrar mejoras sustanciales en comparación con la terapia habitual.

En abril del 2013 la compañía Janssen recibía la designación de terapia de avance para un fármaco inhibidor de la tirosina quinasa (BTK) empleado para el tratamiento de ciertos tipos de leucemia. Actualmente, en mayo de 2013, consigue también esta designación de terapia de avance para el Daratumab, suponiendo el segundo logro de la compañía Janssen en el desarrollo de terapias oncológicas en tan solo tres meses. El doctor Peter F. Lebowitz, jefe del área de Oncología Terapéutica de Janssen, afirmó sentirse muy honrado por este avance. “Nuestro equipo está a la espera de trabajar estrechamente con la FDA en el programa de desarrollo de este compuesto, con la esperanza de que marque una diferencia en las vidas de los pacientes con mieloma múltiple”.

Elisa Navarro
Instituto Teófilo Hernando

LA SUPRESIÓN DE LA PROTEÍNA CD33 PUEDE FRE- NAR EL AVANCE DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Un grupo de científicos financiado por los Institutos Nacionales de Salud de EE.UU ha descubierto una estrategia potencial para el desarrollo de tratamientos encaminados a la ralentización del progreso de la enfermedad de Alzheimer (EA). Esta táctica estaría basada en “desatascar” la eliminación de los desechos tóxicos que se acumulan en los cerebros de los pacientes, bloqueando para ello la actividad de una proteína denominada CD33. Los resultados han sido publicados el 23 de abril de 2013 en la revista *Neuron*.

El gen CD33 se conoce por codificar una pequeña proteína reguladora del sistema inmunitario, cuya función en el cerebro sigue siendo difícil de determinar, que se encuentra localizada en la superficie de la microglía. Ésta presenta un papel crucial en las labores de limpieza de la proteína amiloide- β , la cual está asociada al deterioro cognitivo y la pérdida de memoria que caracterizan a la EA. La variación en este gen se presentó como una de las cuatro principales causas de la EA tras el mayor análisis del genoma realizado en familias afectadas por la enfermedad, como comunicaron el Dr. Rudolph Tanzi y sus colaboradores del Hospital General de Massachusetts, el Instituto Nacional de Salud mental (NIMH) y la Universidad de Harvard en 2008. Para discernir cómo podría contribuir a la EA, los investigadores estudiaron la genética, la bioquímica y el tejido cerebral humano, así como realizaron experimentos con células y ratones.

“En estudios post mortem de tejido cerebral de personas con EA de aparición tardía hemos observado que cuanto más proteína CD33 hay en la superficie de las células de la glía menor es su eficacia a la hora de eliminar los desechos tóxicos y, por tanto, mayor es también la cantidad de amiloide- β y el número de placas”, explica el Dr. Tanzi, quien también afirma que “los futuros medicamentos que impidan la actividad de la CD33 en el cerebro podrían ayudar a prevenir o tratar la enfermedad”.

“Estos resultados revelan un mecanismo potencial de gran importancia para proteger a las neuronas de la toxicidad y la inflamación perniciosas”, asegura el director del NIMH Thomas R. Insel. “Dada la creciente evidencia de solapamiento entre los diferentes trastornos del cerebro a nivel molecular, la comprensión de estos trabajos en la EA también puede ayudar a entender otros trastornos mentales”.

Los niveles cerebrales de amiloide- β y de placas también se encontraban notablemente reducidos en los modelos de ratón diseñados tanto para producir una menor expresión de la proteína como para carecer de ella. Las células de la microglía en estos animales eran

más eficaces en la eliminación de los restos celulares y los investigadores lo vincularon con los menores o nulos niveles de la CD33 en la superficie celular.

Las evidencias también sugieren que el gen CD33 funciona en la microglía asociado con otro gen implicado en la EA para regular la inflamación en el cerebro.

Los resultados de este estudio y los de otro recientemente realizado en ratas que replican muchas características de la enfermedad en los seres humanos añaden sustento a la teoría imperante de que la acumulación de placas de amiloide- β , característica de la patología de la EA, es citotóxica. Estos resultados llegan en un momento de efervescencia en el campo, estimulado por una reciente evidencia contradictoria que sugiere que estos supuestos culpables podrían en cambio desempeñar un papel protector.

Dado el aumento en la actividad del CD33 en la microglía alterando la eliminación de amiloide- β en la EA de aparición tardía, Tanzi y sus colegas se encuentran en la actualidad buscando compuestos que puedan cruzar la barrera hematoencefálica y bloquearlo.

Juan Alberto Arranz Tagarro
Instituto Teófilo Hernando

EL NICE APRUEBA ABATACEPT PARA LA ARTRITIS REUMATOIDE (AR)

Los pacientes con artritis reumatoide ahora pueden recibir Abatacept en ciertas circunstancias y siguiendo las instrucciones del NICE (National Institute for Health and Care Excellence).

Actualmente, alrededor de 400.000 personas sufren de artritis reumatoide (AR) en el Reino Unido, de las cuales un tercio, aproximadamente, se vio en la obligación de dejar de trabajar tras 2 años de la aparición de la enfermedad.

La artritis reumatoide es comúnmente tratada con fármacos modificadores anti-artritis reumatoide (FMAR), los cuales se utilizan para reducir la progresión de la enfermedad y la discapacidad a largo plazo.

Las recomendaciones originales del NICE no aconsejaban el uso de abatacept tras tratamiento con FMARs convencionales, ya que no era coste-efectivo comparándolo con tratamientos alternativos como adalimumab. Sin embargo, tras la introducción de un sistema de acceso de los pacientes que el fabricante de abatacept acordó con el Departamento de Salud, el NICE

realizó una rápida revisión de esta guía, y pasó a recomendar abatacept en determinadas circunstancias.

Por lo tanto, el NICE aprueba la utilización de abatacept con metotrexato como una opción para el tratamiento de AR sólo en el caso de que el paciente no haya respondido de forma adecuada a dos o más FMAR no-biológicos convencionales, como el metotrexato, y utilizándose de acuerdo con las recomendaciones para otros FMAR biológicos de la guía del NICE para la artritis reumatoide.

El NICE ya había recomendado anteriormente abatacept y otros fármacos como una opción para las personas con AR, en el caso de fracaso terapéutico de una terapia con uno o más inhibidores de TNF o en pacientes que no pudiesen recibir rituximab.

La profesora Carole Longson, Directora del Centro de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de NICE, dijo: “Esta guía, la cual se obtuvo como resultado de la rápida revisión de TA234, recomienda que abatacept debe ser una opción de tratamiento en una etapa temprana de la enfermedad, en caso de que los fármacos convencionales hayan fracasado. “Ya hemos recomendado inhibidores de TNF como adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol y golimumab, así como tocilizumab, para algunas personas con artritis reumatoide en dicho estadio temprano de la enfermedad”. Y agregó: “Se ampliará así la gama de tratamientos disponibles en el tratamiento de esta etapa de la enfermedad, ofreciendo abatacept en circunstancias clínicas específicas”.

Izaskun Buendia
Instituto Teófilo Hernando

MODELOS IN VITRO 3D: ETAPA ESENCIAL EN LA I+D DE MEDICAMENTOS

El proceso de descubrimiento de un nuevo fármaco sigue un procedimiento relativamente estandarizado independientemente de su potencial aplicabilidad o indicación terapéutica. Así, después de la identificación y la validación de la diana (lo que los anglosajones denominan “druggable target”) se sintetizan una colección de compuestos que pasan a continuación por un cribado preclínico -conjunto de ensayos encaminados a identificar compuestos que muestren actividad/eficacia en la diana en cuestión-. La etapa preclínica incluye tanto ensayos en líneas celulares (ensayos in vitro) como estudios en modelos animales (ensayos in vivo). En ellos se realizan estudios de toxicidad y farmacocinética (absorción, distribución, metabolismo y

excreción) que resultan de vital importancia para determinar su seguridad y potencial utilidad en clínica. Por último, los compuestos candidatos (“hit compounds”) que son seleccionados pasan a la fase de ensayo en humanos, en los que finalmente se tendrá que demostrar su seguridad y eficacia.

A medida que se avanza en este camino hacia el medicamento los costes aumentan; por ello, cuanto antes determinemos que un compuesto va a ser capaz de llegar a la clínica, nuestra inversión en I+D será más rentable. En otras palabras, debemos optimizar la etapa preclínica, idealmente en su fase in vitro, de manera que consigamos aumentar el porcentaje de compuestos que, tras los ensayos clínicos en humanos, lleguen a ser comercializados y se encuentren disponibles para el paciente. Hoy en día son muchos los compuestos que acaban su historia en etapas muy avanzadas de desarrollo (fases 2 y 3) y son estos prometedores compuestos los que acaban por llevar a la bancarrota a las empresas que patrocinan su I+D.

Los ensayos in vitro deben suministrar información biomédica fiable y relevante fisiológicamente; por ello, resulta esencial que un cultivo celular se parezca lo más posible morfológica, fenotípica y fisiológicamente a un tejido in vivo, para que su respuesta a un compuesto en estudio sea también lo más similar posible. Clásicamente, los cultivos celulares se han llevado a cabo en soportes bidimensionales (2D) en los que se pierde información en cuanto a organización y señalización entre las células y entre las células y la matriz extracelular. Estas limitaciones, que conllevan la pérdida de información fisiológica, podrían solventarse con el uso de matrices extracelulares y/o andamiajes celulares (“scaffolds”, con componentes naturales y/o sintéticos formando estructuras concretas como fibras alineadas o hidrogeles) que permitan a las células en estudio interactuar con su ambiente de la misma forma que lo harían en su nicho biológico. De hecho, la presencia de los componentes de la matriz extracelular (colágenos, lamininas, proteoglicanos, factores de crecimiento, moléculas de señalización...) influye en la transducción celular de las señales, es decir, va a determinar la respuesta celular ante un estímulo ya que es necesaria para procesos tan vitales como son la proliferación, diferenciación, supervivencia y muerte.

Por lo tanto, los resultados que obtengamos con estos sistemas de cultivo tridimensionales (3D) serán más fielmente predictivos de lo que podemos esperar cuando estudiemos el comportamiento del fármaco en modelos animales y, finalmente, en el propio paciente. Además, el propio sistema 3D podría actuar como sistema de liberación controlada de un compuesto en estudio, permitiendo ensayar el efecto de la liberación progresiva de dicho compuesto en el cultivo celular. Sin embargo, es importante señalar que el uso de sistemas 3D no es la panacea ya que presenta ciertas li-

mitaciones que tendrán que ser solventadas mediante continua investigación. Una de ellas es la variabilidad intrínseca de los extractos a partir de los que se desarrollan (normalmente provenientes de fuentes animales) dependiendo del lote de producción; otra, el uso de distintas formulaciones atendiendo al tipo celular y a su microambiente fisiológico (no es lo mismo una matriz extracelular de tipo neural que una de tipo conectivo).

Para más información; este tema ha sido revisado recientemente en:

Breslin, S. and L. O'Driscoll (2013). "Three-dimensional cell culture: the missing link in drug discovery." *Drug Discov Today* 18(5-6): 240-9.

Por Patricia García-Parra
y Marcos Maroto

INNOVADORA SEMI-SÍNTESIS DE LA ARTEMISININA: UN PASO MÁS CERCA DEL TRATAMIENTO Y ERRADICACIÓN DE LA MALARIA EN EL MUNDO

Según la OMS, cada minuto fallece en África un niño. A pesar de ser una patología prevenible y curable, en el año 2010 hubo más de 200 millones de casos de malaria en el mundo y el tratamiento aún no es accesible para todos los afectados por dicha patología. Clásicamente, el tratamiento antimalárico se basa en derivados de quinina, pero se han desarrollado numerosas resistencias a esta familia. Por ello, es imprescindible buscar nuevos fármacos con los que combatir a esta parasitosis.

En 1972, el científico chino Te Youyou descubrió la artemisinina en las hojas de *Artemisia annua*, una hierba descrita en la medicina tradicional china. La artemisinina, también conocida como qinghaosu, y sus derivados, son la familia de fármacos que poseen la acción más rápida y potente de todos los medicamentos conocidos contra la malaria producida por *P. falciparum*. Químicamente, la artemisinina es una lactona sesquiterpénica que contiene un inusual puente peróxido, el cual se cree que es el responsable de su mecanismo de acción, la alteración de la homeostasia redox de los parásitos en la fase eritrocítica.

El principal inconveniente de los derivados de artemisinina es su corta vida media, por lo que resulta imprescindible completar un tratamiento de 7 días consecutivos para evitar la aparición de resistencias. Sin embargo, esta pauta es difícil de cumplir en los pacientes de países en desarrollo, y es por esto que los derivados de artemisinina sólo deben ser administrados en combinación con otros antimaláricos, dando las llamadas Terapias de Combinación de Artemisinina (ACTs). La primera ACT comercializada fue Coartem (artemeter y

lumefantrina, Novartis) a finales de los 90. En abril de 2002, la OMS recomendó las ACTs como primera línea de tratamiento para la malaria causada por *P. falciparum* en todo el mundo. Además, cada vez se usa más para *P. vivax*.

Gracias a la intervención de la OMS, las grandes farmacéuticas proveen estos fármacos a precio de coste. Pero aún así, son mucho más caros que otros antimaláricos. El problema radica en la obtención de la artemisinina, que depende de los cultivos de *Artemisia annua*, principalmente en China y Vietnam. El suministro es estacional e inestable y esto ha llevado a importantes fluctuaciones en el precio de la artemisinina (entre \$120 y \$1200 por kilogramo entre 2005 y 2008), lo que compromete el acceso a ACTs a millones de personas.

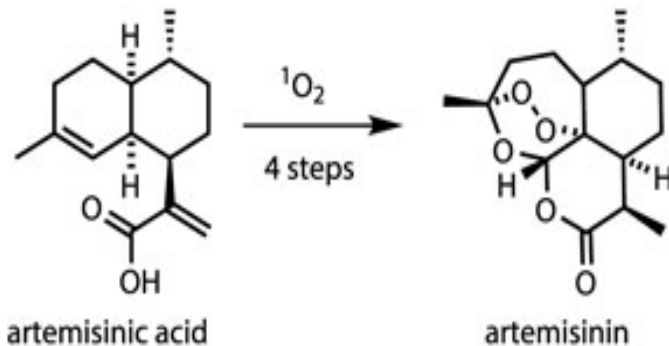
Son numerosas las estrategias planteadas para intentar solucionar este problema. Una síntesis química completa es posible, pero con un altísimo coste. Afortunadamente, desde abril de este año se ha encontrado una fuente no estacional, de alta calidad, económica y estable para el suministro de la artemisinina: una producción semi-sintética. Esto se ha conseguido gracias a una colaboración entre la OMS, la Universidad de California, Amyris Biotechnologies y Sanofi-Aventis, reuniendo así a la academia, una pequeña empresa y una gran empresa farmacéutica.

El Dr. Jay Keasling y sus colaboradores de la Universidad de California en Berkeley, son los responsables de la tecnología pionera para producir un precursor de la artemisinina (el ácido artemisínico) a partir de la levadura *Saccharomyces cerevisiae*. Cinco enzimas fueron identificadas como claves para la síntesis del ácido artemisínico en la planta: CYP71AV1, CPR1, CYB5, ADH1 y ALDH1. La levadura fue modificada por ingeniería genética para que expresase dichas enzimas y así conseguir la obtención de dicho precursor.

Amyris escaló el proceso de fermentación y desarrolló una semi-síntesis química sencilla y escalable para la conversión del ácido artemisínico en artemisinina, con un rendimiento del 40-45%. Ésta consta de 4 pasos: una hidrogenación catalítica y enantioselectiva para la obtención del ácido (R-11)-dihidroartemisínico, la esterificación del ácido carboxílico, una reacción tipo eno sobre el doble enlace C4-C5 con oxígeno singlete ($^1\text{O}_2$) para obtener el 3-hidroperóxido alílico y, por último, una fragmentación Hock catalizada por ácido con reordenamiento del anillo.

Sanofi-Aventis será quien fabrique y comercialice el fármaco a bajo coste. Mantiene el mismo proceso de fermentación, pero ha ido un paso más allá en la optimización de la semi-síntesis química. Con el método de Amyris, el $^1\text{O}_2$ se obtenía desde H_2O_2 concentrado en un proceso muy exotérmico y difícil de escalar.

Sanofi es capaz de obtener el $^1\text{O}_2$ mediante fotoquímica, lo cual es completamente novedoso, y consiguen alcanzar un rendimiento del 55%. El precio por kilogramo de artemisinina será de \$350-400, similar al de la artemisinina obtenida en cultivos.



Este nuevo método de obtención abre nuevas esperanzas para el tratamiento y erradicación de la malaria, ya que garantiza el suministro de la artemisinina y sus derivados, que son de los antimaláricos más potentes conocidos. Además, es de esperar que una mayor disponibilidad de la artemisinina lleve a una bajada de precios de las ACTs, y por tanto se facilitará el acceso a estos tratamientos de millones de personas.

Rocío Lajarín Cuesta
Instituto Teófilo Hernando



Extracto de Proverbios y cantares (XXIX)

*Caminante, son tus huellas
el camino y nada más;
Caminante, no hay camino,
se hace camino al andar.
Al andar se hace el camino,
y al volver la vista atrás
se ve la senda que nunca
se ha de volver a pisar.
Caminante no hay camino
sino estelas en la mar.*

Antonio Machado