

actualidad en

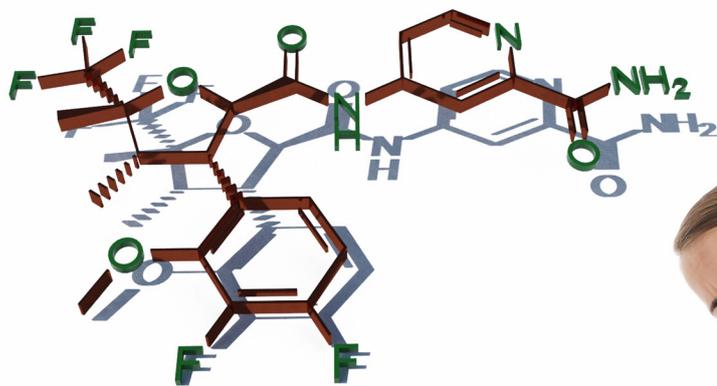
farmacología y terapéutica

aft

Vol.22 Nº4
DICIEMBRE 2024
REVISTA
TRIMESTRAL

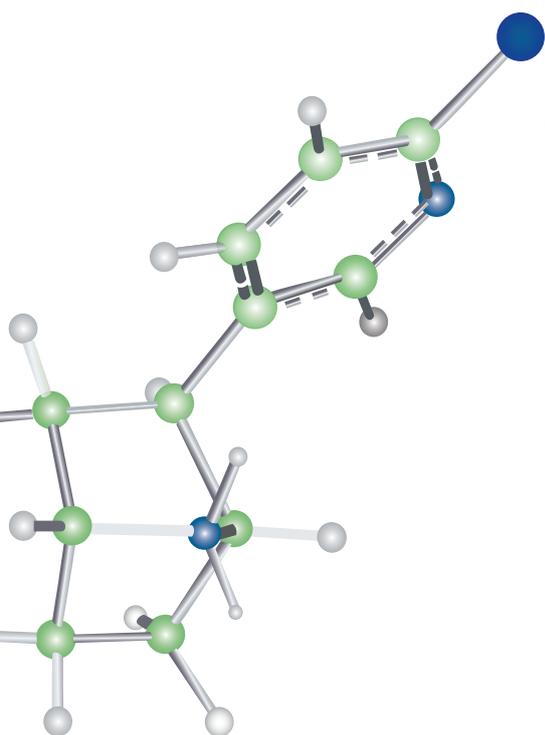
ÓRGANO PORTAVOZ DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

Suzetrigina: ¿El primer medicamento *first-in-class* para el tratamiento del dolor en las últimas dos décadas?



FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

Integramos la investigación básica y aplicada al servicio de nuevas ideas farmacoterápicas



Trabajamos para mejorar la **calidad de vida**

- Gestión de ensayos clínicos en todas sus fases.
- Investigación propia en la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas.
- Formación de jóvenes profesionales en I+D+i del medicamento.
- Proyección social por fomentar el humanismo en la medicina.

www.fth.es

Fundación Teófilo Hernando
Edificio Las Rozas 23, planta S, oficina 1,
Ctra. de La Coruña, km 23,200, 28290
Las Rozas de Madrid, Madrid.
Telf./fax: 911 923 700
info@ifth.es

FUNDACIÓN

TEÓFILO HERNANDO
I+D del Medicamento / Drug Discovery

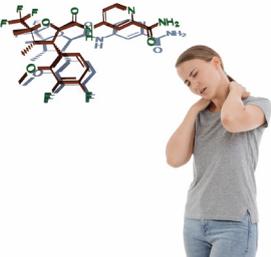
actualidad en
farmacología
y terapéutica

aft

VOL. 22 Nº4
DICIEMBRE 2024
REVISTA
TRIMESTRAL

ORGANO PORTAVOZ DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

Suzetrigina: ¿El primer medicamento *first-in-class* para el tratamiento del dolor en las últimas dos décadas?



FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

actualidad en
farmacología
y terapéutica

DIRECTOR

Antonio García García
c.e. antonio.garcia@ifth.es

REDACTOR JEFE

Luis Gandía Juan
c.e. luis.gandia@uam.es

CONSEJO DE REDACCIÓN

Antonio Rodríguez Artalejo
c.e. artalejo@ucm.es
Félix Bosch Llonch
c.e. felix.bosch@umedicina.cat
Jorge Fuentealba Arcos (Chile)
c.e. jorgefuentealba@udec.cl
José Manuel Brea Floriani
c.e. pepo.brea@usc.es
Julio Cortijo Gimeno
c.e. julio.cortijo@uv.es
Rosario Jiménez Monleón
c.e. rjmonleon@ugr.es
Valentín Ceña Callejo
c.e. valentin.cena@gmail.com
Victoria E. Maneu Flores
c.e. vmaneu@ua.es
Wilson da Costa Santos (Brasil)
c.e. wsantos@id.uff.br

DISEÑO Y PUBLICIDAD

Arturo García de Diego
c.e. arturo.garcia@ifth.es

SECRETARÍA

María Fagoaga Torija
c.e. maria.fagoaga@ifth.es

DIFUSIÓN

Estrella García de Diego
c.e. estrella.garcia@ifth.es



Sociedad Española
de Farmacología

fundación
Española de Farmacología

FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

Sociedad Española de Farmacología
Dpto. Farmacología. Pabellón III, 1ª Pl.
Facultad de Medicina. UCM
Avda. Complutense, s/n
28040 - Madrid
Telf. +34 647 987 722
correo-e: socesfar@socesfar.com
<http://www.socesfar.com>



FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

Fundación Teófilo Hernando
Edificio Las Rozas 23, planta S, oficina 1,
Ctra. de la Coruña, km 23,200, 28290.
Las Rozas de Madrid, Madrid
Telf./Fax: 911 923 700
correo-e: info@ifth.es
<http://www.fth.es>

Junta Directiva de la SEF

Presidente:
Antonio Rodríguez Artalejo
Vicepresidente:
Ricardo Borges Jurado
Secretaria:
Lucía Núñez Fernández
Tesorero:
José Manuel Brea Floriani
Vocales:
Rosario Jiménez Moleón
Beatriz Artalejo Ortega

JUNTA
DIRECTIVA

FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

Consejo de Patronato
Presidente:
Antonio Rodríguez Artalejo
Vicepresidente:
Ricardo Borges Jurado
Secretaria:
Lucía Núñez Fernández
Tesorero:
José Manuel Brea Floriani
Vocales:
Valentín Ceña Callejo
Jorge Beleta Supervia
Eva Delpón Mosquera

FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

Consejo de Patronato
Presidente de Honor:
Pedro Sánchez García
Presidente:
Antonio García García
Vicepresidente:
Julio Ancochea Bermúdez
Director:
Arturo García de Diego
Patrona secretaria:
Manuela García López
Administración:
M.ª José Cieza Nava
Patronos:
Francisco Abad Santos
José María Arnaiz Poza
Jesús Frías Iniesta
Luis Gandía Juan
Paloma Hernando Helguero
Joan B. Soriano Ortiz
Juan Luis Steegmann
Josep Vergés Milano
Rafael León Martínez
Juan Antonio Vargas
José Antonio Gutiérrez Fuentes

FUNDACIONES

AFT es una revista de formación continuada que recoge en sus páginas los continuos avances que se producen en la I+D+i del medicamento. También se hace eco de los aspectos históricos de la farmacología y el medicamento, así como de los problemas farmacoterápicos y de seguridad que surgen en la práctica clínica, y de la docencia de la Farmacología.

AFT se edita conjuntamente por la Sociedad Española de Farmacología y la Fundación Teófilo Hernando.

La revista Actualidad en Farmacología y Terapéutica (AFT) se edita trimestralmente en soporte electrónico; está disponible en la web de la Fundación Teófilo Hernando www.ifth.es y en la web de la Sociedad Española de Farmacología (SEF) www.socesfar.com.

Desde su creación la gestión de las colaboraciones para AFT, la evaluación de los manuscritos, la revisión de las pruebas de imprenta y su difusión, se realizan altruistamente desde la FTH, siempre en colaboración con la SEF. Además, se gestiona altruistamente la petición y evaluación de las contribuciones así como las labores de secretaría. También los miembros del Consejo Editorial desempeñan su actividad de forma desinteresada.

AFT se distribuye a los socios de la SEF y a los profesionales del medicamento, preferentemente.

AFT es una revista independiente y abierta a todas las opiniones, pero no se identifica necesariamente con todas las opiniones publicadas. ISSN: 1698-4277.

actualidad en farmacología y terapéutica

aft

Vol.22 Nº4
DICIEMBRE 2024
REVISTA
TRIMESTRAL

ÓRGANO PORTAVOZ DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

Suzetrigina: ¿El primer medicamento *first-in-class* para el tratamiento del dolor en las últimas dos décadas?



259

ARTÍCULO

Suzetrigina: ¿El primer medicamento *first-in-class* para el tratamiento del dolor en las últimas dos décadas?

Miguel A. Huerta¹, Adrián Gilrode-Martínez²

¹Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Granada, Granada, España.

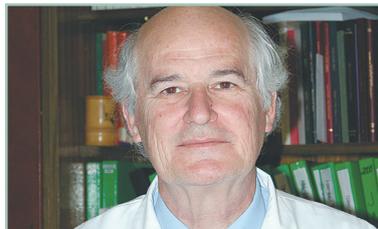
²Unidad de Neurociencias, Centro de Investigaciones Biomédicas, Universidad de Granada, Granada, España.

³Unidad de Investigación Biomédica en GENOMICA, Granada, España.

⁴Departamento de Farmacología y Toxicología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España.

RESUMEN

Vertex Pharmaceuticals ha desarrollado un innovador analgésico no opiáceo, la suzetrigina, que podría revolucionar



262

FRONTERAS EN FARMACOTERAPIA

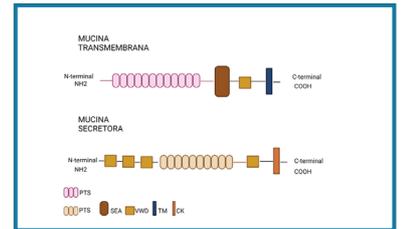
Axatilimab-csf1r: un avance en el tratamiento de la enfermedad crónica de injerto contra huésped

Olavara Kutay

Departamento de Óptica, Farmacología y Anatomía, Universidad de Alicante

La enfermedad crónica de injerto contra huésped (cEICH) es una complicación grave y sistémica que ocurre tras un trasplante alogéneo de médula ósea o células madre hematopoyéticas (CMH). Esta afección, caracterizada por inflamación crónica y fibrosis multicéntrica, afecta aproximadamente al 40% de los receptores de CMH, lo que causa una mortalidad elevada. En este contexto, el axatilimab-csf1r, un anticuerpo monoclonal dirigido al receptor del factor estimulante de colonias 1 (CSF1R), surge como una opción terapéutica innovadora para la cEICH refractaria o recurrente.

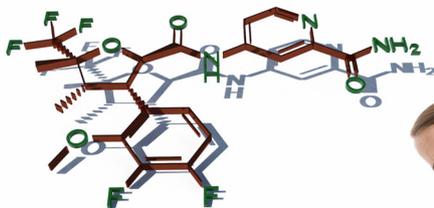
318



280



330



312 Suzetrigina: ¿El primer medicamento *first-in-class* para el tratamiento del dolor en las últimas dos décadas?



VOLUMEN 22, Nº 4
DICIEMBRE 2024

EDITORIAL DEL PRESIDENTE DE LA SEF

259 Poner cara.
Antonio Rodríguez Artalejo.

EDITORIAL DEL DIRECTOR

262 El Valle de Baztán y el GENN-44.
Antonio García García.

EDITORIAL INVITADO

264 Diseño computacional de macrociclos más cooperativos inspirados por cuádruples de guanina.
Jordi Poater.

267 Premio Nobel de Medicina para los descubridores de los microRNAs.
Mayte Montero y Javier Álvarez.

270 *In memoriam*: M^a Isabel Martín Fontelles (23-4-1951 a 7-11-2024).
Raquel Abalo.

274 Ácido acetilsalicílico en prevención primaria cardiovascular: fulgor, caída y resiliencia.
Francisco J. de Abajo.

277 El camino elegido.
Carlos J. Herrero.

ARTICULO

280 Mucinas: nuevas herramientas para el diagnóstico y tratamiento del cáncer.
Celia Sanz García, Paula Montero Magallo, Inés Roger Laparra y J. Cortijo Gimeno.

296 A background overview on Malaria disease and some perspectives on pharmacological approach. Millions of suffering people still waiting for the cure -are we close enough?
Jaime Alex M. Silva Filho, Vitor Francisco Ferreira, Wilson C. Santos.

312 Suzetrigina: ¿El primer medicamento first-in-class para el tratamiento del dolor en las últimas dos décadas?
Miguel A. Huerta, Adrián Gironde-Martínez.

ENSAYOS CLINICOS COMENTADOS

315 Prontitud regulatoria para facilitar el uso apropiado de la innovación en ensayos clínicos. El ejemplo de los Ensayos Clínicos Descentralizados (ECD).
Fabio Mejías Fernández.

FRONTERAS EN FARMACOTERAPIA

318 Axatilimab-csfr: un avance en el tratamiento de la enfermedad crónica de injerto contra huésped.
Oksana Kutsyr.

320 Lebrikizumab para el tratamiento de la dermatitis atópica.
Mateo Ruiz-Conca.

322 La EMA se desdice: el lecanemab recibe ahora su recomendación (con restricciones) como tratamiento contra la enfermedad de Alzheimer en fase temprana.
Mateo Ruiz-Conca.

324 Orlynvah® (sulopenem etzadroxil/probenecid): una nueva alternativa oral para el tratamiento de ITU no complicadas.
Eva Tudurí.

326 Aprobado en Estados Unidos el uso del gel tópico de sofpironio para la hiperhidrosis axilar primaria.
Estela Tébar Garcerán.

328 Cobenfy, un nuevo paradigma en el tratamiento de la esquizofrenia
Adrián Gironde-Martínez y Luis Gandía.

CASOS CLINICOS FARMACOTERAPICOS

Un paciente con tos seca.
Estatus asmático.

330 Liberación cuántica de acetilcolina y toxina butulínica.
Policápsula para la hipertensión.
La prueba del edrofonio.
Antonio García García.

EL FÁRMACO Y LA PALABRA

336 En la sombra.
Enrique Barbero Pablos.

HAZTE SOCIO DE LA SEF

338

NORMAS PARA LOS AUTORES

339

Descárguese en formato electrónico la revista

actualidad en farmacología y terapéutica

Puede realizar la descarga desde las direcciones web www.socesfar.com y www.ifth.es





Antonio Rodríguez Artalejo

Departamento de
Farmacología y Toxicología,
Facultad de Veterinaria,
Universidad Complutense
de Madrid.

"Poner cara"

“Poner cara” es una locución que se utiliza cuando modificamos nuestra expresión facial o cuando tratamos de reconocer una emoción o un rostro en otra cara. Posiblemente, esa dualidad de propósitos refleja la existencia de las neuronas espejo, las que utilizamos para imitar los gestos que vemos desde la infancia y que una vez interiorizados nos acompañan de por vida. La cara es el instrumento de un lenguaje no verbal con extraordinaria capacidad expresiva. Utilizado en el teatro desde sus orígenes (es el caso de las máscaras de los actores del teatro griego antiguo, del Kabuki japonés o de los personajes de la Comedia del Arte), el circo (algunos payasos y los mimos), el cine mudo (pensemos en Charles Chaplin, Buster Keaton o Rodolfo Valentino) y en la lengua de signos, permite transmitir las emociones básicas del ser humano. La cara es también el espejo del alma en los animales. De hecho, es la principal herramienta de comunicación entre miembros de una especie y entre especies, y probablemente una de las primeras de las que dispuso el hombre antes de que desarrollara un lenguaje verbal mínimamente elaborado. Curiosamente, como ya apuntó Darwin, existen claras relaciones filogenéticas y ontogenéticas en la expresión facial ⁽¹⁾ que explican que hombres y animales compartamos gestos o muecas características de algunas emociones ⁽²⁾. Es el caso del dolor, una experiencia con un claro componente emocional y capaz de expresarse a través cambios en la contracción de determinados grupos musculares de la cara. Son aquellos que permiten a un ratón con dolor recibir atención de sus congéneres y a los niños recién nacidos de sus cuidadores ⁽³⁾. La primera escala de dolor basada en la identificación de muecas faciales se desarrolló para los niños recién nacidos y su implementación permitió desterrar la falsa creencia de que de una insuficiente maduración del sistema nervioso les impedía percibir el dolor ⁽⁴⁾. Posteriormente y partir de ella, se desarrollaron escalas similares para animales de laboratorio, como el ratón y la rata, y para muy diversas especies de interés en la clínica veterinaria (gato, caballo, conejo, etc.) ^(5,6,7,8,9). El perro es todavía una excepción, pues en la clínica canina prevalece la valoración del dolor basada en la observación de modificaciones comportamentales y de parámetros fisiológicos (p. ej., la Glasgow Composite measure Pain Scale (CmPS) ⁽¹⁰⁾. Las escalas de expresión facial tienen en cuenta modificaciones en rasgos faciales que se asocian para constituir lo que consideramos muecas de dolor. Cada uno de esos rasgos (p. ej., referidos a la comisura de los ojos, la posición de las orejas, el aplanamiento de las mejillas y hocico o la tensión y orientación de las vibrisas) se denomina “unidad de acción” y está sujeta a

una valoración (p. ej., ausente, moderadamente visible u obviamente visible) que se relaciona con la intensidad del dolor. Ello posibilita una medida objetiva del dolor espontáneo, quizás el más relevante en la clínica humana y veterinaria, a diferencia de la importancia que tradicionalmente ha tenido la valoración de las respuestas de evitación a los estímulos dolorosos en la experimentación animal sobre el dolor. Aunque algunas unidades de acción puedan aplicarse a un gran número de especies animales (p. ej., las relacionadas con la comisura de los ojos y la posición de las orejas), las expresiones faciales pueden adquirir características propias de la comunicación entre los individuos de las distintas especies animales. Por ello, las escalas han de adaptarse a cada especie animal y ser validadas. Ello implica comprobar que la valoración que arrojan difiere en animales con dolor y sanos, y se correlaciona con las valoraciones alcanzadas utilizando otros tipos medidas del dolor (p. ej., una escala de comportamiento como la de Glasgow para gatos o perros, o el dolor autorreferido en las personas). Además, las escalas deben ser capaces de detectar cambios en la intensidad del dolor durante el curso evolutivo de la enfermedad y en respuesta a fármacos analgésicos, y ofrecer resultados consistentes –para las distintas unidades de acción– y reproducibles entre evaluadores y para un mismo evaluador a lo largo del tiempo ⁽⁷⁾. Las escalas de expresión facial son un medio eficaz para valorar el dolor animal en la clínica veterinaria tanto mediante la observación directa del animal como mediante el análisis de fotografías o vídeos suministrados por los tutores. Ello requiere, no obstante, el entrenamiento del personal que las aplica para reconocer adecuadamente el dolor y evitar su infratratamiento (oligoanalgesia) ⁽¹¹⁾.

Cuando no se dispone de personal entrenado o es necesario realizar la valoración del dolor de forma repetida en grupos de animales de experimentación, los sistemas de análisis automático de imágenes ofrecen resultados similares en términos de sensibilidad, a un coste asequible, y especificidad a los del personal experimentado ⁽¹²⁾. Además, estos sistemas pueden desarrollarse específicamente para cada sexo, cepa de animal y modelo de dolor experimental e incluir información sobre el comportamiento (postura, vocalizaciones, etc.) del animal. Utilizan colecciones de imágenes o vídeos y son inicialmente entrenados para “reconocer” elementos corporales (habitualmente de la cara), y posteriormente guiados para clasificar esos elementos de acuerdo a las variaciones que presentan en imágenes seleccionadas de individuos con dolor y sin dolor. En última instancia, este procedimiento, que actualmente utiliza herramientas de inteligencia artificial, será capaz de identificar con

elevada precisión las expresiones de dolor en series de imágenes correspondientes a diversas condiciones experimentales y situaciones clínicas ^(13,14,15). En otras palabras, será capaz de ponerle cara al dolor para poder plantarle cara después.

El ser humano puede perder de forma selectiva la capacidad para reconocer caras y objetos. Así, lo atestiguan las descripciones de pacientes con agnosia visual. La más conocida de estas descripciones es la que realizó Oliver Sacks en su libro “El hombre que confundió a su mujer con un sombrero” ⁽¹⁶⁾. El paciente era el Doctor T., un músico distinguido y un pintor destacado, al que le resultaba imposible reconocer las caras de sus familiares y los objetos cotidianos, aunque lograrse distinguir en ellos algunos elementos, como la nariz, la boca o la existencia de formas geométricas. Ello le llevó a tratar de colocarse en la cabeza a su mujer, al tomarla por un sombrero, y describir un guante como una “superficie continua plegada sobre sí misma con cinco bolsitas que sobresalen”. Curiosamente, esta alteración habría conducido a que su manera de pintar evolucionara desde el estilo figurativo hasta el abstracto, acomodándose en apariencia a las corrientes artísticas de la modernidad. Al decir de Sacks, el Doctor T. carecía de un mundo visual, de un verdadero yo visual.

Por el contrario, la memoria y los sueños de la mayoría de las personas están poblados de imágenes. La lectura, por encima de todo, estimula la imaginación que a su vez recurre a la formación de imágenes. Cuando oigo o escribo la palabra “SEF”, es fácil que vengan a mi mente imágenes del XLI Congreso celebrado hace unos meses en Palma de Mallorca. Algunas solo las tengo yo y otras forman parte del imaginario de los que allí estuvimos; acaso otras, las que han podido aparecer en nuestras redes sociales, han pasado a formar parte del imaginario incluso de los no asistentes. Caras, edificios, ambientes, pósteres, gráficas en una pantalla, bandejas de canapés... Personas que comparten la alegría de verse y los resultados de su trabajo. Los congresos nos sirven de nexo emocional e intelectual y, por ello, se incorporan nuestro mundo visual. Hay caras que se asocian indefectiblemente a los Congresos. En especial, las de los miembros del Comité Organizador, a quienes finalmente ponemos cara después de haber visto repetidamente sus nombres en la documentación del congreso o en mensajes electrónicos. Caras de satisfacción conforme avanza el congreso, que encuentran caras de agradecimiento de los asistentes. Son muchas las personas que formalmente (Julia García Fuster, Fernando Yáñez, Rubén García Cabrerizo, Olga Valverde, Javier Meana, Jorge Manzanares, Francisco Ciruela) e informalmente (los “juniors” de

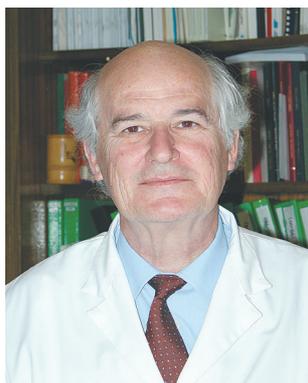
Julia), pero siempre eficazmente, hicieron posible el éxito del Congreso. A todo ellos, nuestro más sincero agradecimiento. Otras caras habrán de aparecer el año que viene durante el XLII Congreso, que se celebrará en Valencia y que ya tiene fecha: 10-12 de septiembre. Y otras caras que, tras incorporarse a la Junta Directiva de 2025 (Dolores Viña, Ana María Sahagún, Raquel Abalo, Carmen Montesinos, Julia García Fuster), ya aparecen en nuestra página web. Hay caras también que salen de esa galería de fotos, pero no de nuestro recuerdo. Me refiero a Pepo Brea Floriani y a Rosario Jiménez Moleón, que durante los últimos años han pertenecido a la Junta Directiva y que han dado lo mejor de sí mismos. Gracias por todo y especialmente por habernos convertido en amigos.

Y muchas gracias a todos los que leéis estas líneas. Os deseo que hayáis disfrutado de las pasadas fiestas y que el 2025... ¡venga de cara!

Antonio R. Artalejo
artalejo@ucm.es

REFERENCIAS

1. Darwin C. The expression of the emotions in man and animals. London, United Kingdom: Albemarle, 1872.
2. Chambers CT, Mogil JS. Ontogeny and phylogeny of facial expression of pain. *Pain*. 2015; 156(5):798-799.
3. Chiavaccini L, Gupta A, Chiavaccini G. From facial expressions to algorithms: a narrative review of animal pain recognition technologies. *Front Vet Sci*. 2024; 17;11:1436795
4. Grunau RV, Craig KD. Pain expression in neonates: facial action and cry. *PAIN* 1987; 28:395-410.
5. Langford DL, Bailey AL, Chanda ML, Clarke SE, Drummond TE, Echols S, Glick S, Ingrao J, Klassen-Ross T, LaCroix-Fralish ML, Matsumiya L, Sorge RE, Sotocinal SB, Tabaka JM, Wong D, van den Maagdenberg AMJM, Ferrari MD, Craig KD, Mogil JS. Coding of facial expressions of pain in the laboratory mouse. *Nat Methods*. 2010; 7:447-9
6. Sotocinal SG, Sorge RE, Zaloum A, Tuttle AH, Martin LJ, Wieskopf JS, Mapplebeck JCS, Wei P, Zhan S, Zhang S, McDougall JJ, King OD, Mogil JS. The Rat Grimace Scale: a partially automated method for quantifying pain in the laboratory rat via facial expressions. *Mol Pain*. 2011; 7:55.
7. Evangelista MC, Watanabe R, Leung VSY, Monteiro BP, O'toole e, Pang DSJ, *et al*. Facial expressions of pain in cats: the development and validation of a Feline Grimace Scale. *Sci Rep*. 2019; 9: 19128.
8. Dalla Costa E, Minero M, Lebelt D, Stucke D, Canali E, Leach MC. Development of the Horse Grimace Scale (Hgs) as a pain assessment tool in horses undergoing routine castration. *PLoS ONE*. 2014; 9:e92281.
9. Keating SC, Thomas AA, Flecknell PA, Leach MC. Evaluation of emla cream for preventing pain during tattooing of rabbits: changes in physiological, behavioural and facial expression responses. *PLoS ONE*. (2012) 7:e44437.
10. Reid J, Nolan A, Hughes L, Lascelles bD, Pawson P, Scott EM. Development of the short-form Glasgow Composite measure Pain Scale (CmPS-SF) and derivation of an analgesic intervention score. *Anim Welf*. 2007; 16: 97-104.
11. Robinson AR, Steagall PV. Effects of training on Feline Grimace Scale scoring for acute pain assessment in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2024; 26(10).
12. Chiang CY, Chen YP, tzeng HR, Chang MH, Chiou LC, Peiv YC. Deep learning-based grimace scoring is comparable to human scoring in a mouse migraine model. *J Pers Med*. 2022; 12: 851.
13. Tuttle AH, Molinaro MJ, Jethwa JF, Sotocinal SG, Prieto JC, Styner MA, Mogil JS, Zylka MJ. A deep neural network to assess spontaneous pain from mouse facial expressions. *Molecular pain*. 2018; 14:1744806918763658.
14. Vezza T, Molina-Tijeras JA, González-Cano R, Rodríguez-Nogales A, García F, Gálvez J, Cobos EJ. Minocycline Prevents the Development of Key Features of Inflammation and Pain in DSS-induced Colitis in Mice. *J Pain*. 2023;24(2):304-319.
15. Onuma K, Watanabe M, Sasaki N. The grimace scale: a useful tool for assessing pain in laboratory animals. *Exp Anim*. 2024;73(3):234-245.
16. Oliver Sacks. El hombre que confundió a su mujer con un sombrero. Anagrama. Barcelona, 2009.



Antonio García García

Catedrático emérito del Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid. Presidente de la Fundación Teófilo Hernando.

El Valle de Baztán y el GENN-44

¿Por qué nos fuimos 90 neurocientíficos a Elgorriaga, en el corazón del Valle de Baztán, en los días que precedieron a la Navidad de 2024? Pues por la misma razón que en la prenavidad de 2023 nos concentramos en el claustro renacentista del palacio rectoral de la Universidad de Alcalá, en 2009 nos citamos en el Monasterio de Silos, en 2002 nos reunimos en el Monasterio de Montserrat, en 2011 en el Parador Nacional de Santo Estevo de Ribas do Sil, en 1992 en un Monasterio cerca de las Casas Colgadas conquenses, en 1997 en los bosques de laurisilva de La Gomera, en 2012 en el Monasterio de Aránzazu, o en 1987 en el Parador Nacional de las Cañadas, en las cumbres del Teide: para disfrutar de la buena neurociencia, la amistad, la colaboración y la cultura.

Llegar en coche al Balneario de Elgorriaga, junto al río Ezkurra, vía Vitoria, fue una aventura. Había que conducir 40 kilómetros por curvas y contracurvas, por una carretera cuesta abajo en donde dos coches podían cruzarse no sin dificultad. Era más bien un camino para parar y admirar paisajes de montañas y bosques nunca vistos. Las lluvias y vientos habían desnudado los árboles otoñales pero aun así, el paisaje era rabiosamente hermoso. Mira que he recorrido caminos; pero nunca había admirado el espectáculo de la naturaleza como con las cascadas de agua del Valle de Baztán, los bosques de pinos y robles las pequeñas aldeas con sus estéticas casas cubiertas de tejados con sus grandes alerones, y el río bajando precipitadamente por las gargantas en torno a las curvaturas de la carretera. Para llegar, sin prisa, al paraíso del balneario junto a la aldea de Elgorriaga. Allí pasamos tres días de vivas discusiones científicas y algunas visitas culturales y buen ambiente y amistad a raudales.

El GENN, el Grupo Español de Neurotransmisión y Neuroprotección. En sus largas cuatro décadas de vida, han pasado por sus reuniones anuales centenares de científicos de toda España y algunos de otros países, fundamentalmente de Latinoamérica. Yo he tenido la suerte de aprender y conocer los avances científicos que los jóvenes doctorandos y posdoctorandos nos cuentan, acerca de sus trabajos fundamentalmente de laboratorio, el preámbulo del desarrollo clínico de nuevos tratamientos para las enfermedades del sistema nervioso. Oí hablar, entre otras, del alzhéimer, el parkinson, la esclerosis lateral amiotrófica, la depresión, la esquizofrenia, la demencia frontotemporal, el estrés o el dolor; y lo interesante del caso es que lo que escuché con la debida atención, lo había oído en años anteriores a los mismos jóvenes, pero con nuevos datos e interpretaciones a sus investigaciones.

Es curioso que el GENN44 de Elgorriaga parecía haberse impregnado del ambiente mágico de Baztán, recogido en la Trilogía de Baztán de Dolores Redondo, que ha reforzado la ya alta y justa fama de este fantástico valle navarro. Pero si los misterios de esas novelas de corte policíaco invitan a sumergirse en ellos junto al fuego nocturno, los misterios de nuestro cerebro son sin duda mucho más atractivos y complicados. Una distorsión de la homeostasia del

calcio, una desorganización de la liberación sináptica de una pequeña molécula neurotransmisora, un obstáculo en una vía de señalización celular o una mutación de un solo aminoácido en una proteína ocasionan una cohorte sintomática que conducen al paciente a una situación personal, familiar, social y económica de dimensiones catastróficas. Así ocurre con la pérdida progresiva de la memoria en el alzhéimer, las alteraciones motoras en las enfermedades de Parkinson o Huntington, la pérdida de la ilusión por la vida que conduce al suicidio al paciente con depresión mayor, la parálisis progresiva del enfermo con esclerosis lateral amiotrófica, el autismo infantil, la agresividad y la duplicidad de la personalidad en la esquizofrenia, el ictus, los traumatismos craneoencefálicos y de la médula espinal, las epilepsias, la ansiedad y el insomnio o el a veces insoportable dolor neuropático.

Hoy el médico dispone de un rico armamentario farmacológico para mitigar la funesta calidad de vida de los millones de pacientes que sufren alguna enfermedad neuropsiquiátrica en todo el mundo. Sin embargo, los tratamientos son meramente paliativos o sintomáticos y, en muchos casos, el clínico no dispone de herramientas para siquiera aliviar a muchos de estos pacientes.

Resulta curioso que con los años, se hayan ido incorporando al GENN científicos con los más diversos y amplios saberes y metodologías complementarias que, en conjunto, dominan las complejas etapas de la investigación y desarrollo de neuropsicofármacos. Así, hubo comunicaciones relacionadas con el estudio de ciertas vías patogénicas de las enfermedades neurodegenerativas y la búsqueda de marcadores diagnósticos y pronósticos para las mismas. Es este un paso previo para identificar posibles dianas farmacoterápicas para diseñar y sintetizar moléculas que reajusten la distorsionada neurotransmisión sináptica o que ejerzan acciones neuroprotectoras, rescatando las neuronas vulnerables de su muerte apoptótica por ejemplo, en el área de penumbra isquémica del ictus.

En el GENN están muy bien representadas la química médica y la neurofarmacología, con investigadores de varias universidades y centros de investigación. Estos químicos y farmacólogos protagonizan las primeras etapas de la investigación y desarrollo de medicamentos. En cualquier caso, siempre hay disponibles moléculas nuevas y también otros fármacos reposicionados en programas específicos de algunos investigadores, que ponen a disposición de otros, para que las exploren en modelos *in vitro* e *in vivo* de las enfermedades neuropsiquiátricas objeto de estudio.

En I+D del medicamento se ha dado en llamar “valle de la muerte” a esa etapa que sigue al descubrimiento de una nueva entidad química con un perfil farmacoterápico prometedor. Se relaciona con el desarrollo preclínico de esa molécula, es decir su farmacocinética ADME (absorción, distribución, metabolismo y eliminación), y por supuesto, la seguridad a nivel celular y animal. En España, muchas moléculas investigadas en la academia, tropiezan con el muro del desarrollo preclínico.

Solo en algunas de sus reuniones ha logrado el GENN atraer a investigadores clínicos. Otra cosa sería si el GENN lograra, además de investigar marcadores, vías patogénicas, y diseñar-sintetizar-caracterizar farmacológicamente nuevas moléculas, pudiera superar ese “valle de la muerte” y llegar al ensayo clínico. Entonces sí que neurólogos y psiquiatras nos acompañarían en nuestras intensas y lúcidas reuniones anuales prenavideñas.

Después de este sucinto recorrido por esta reunión 44 del GENN, solo me queda reseñar el acierto del programa científico, la organización y toda la parafernalia administrativa de esta edición de diciembre de 2024. El grupo de farmacología de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Navarra junto con el de Medicina de la Universidad del País Vasco merecen un aplauso cerrado por todas sus acertadas decisiones: el mágico Balneario de Elgorriaga, el magnífico programa, la búsqueda de recursos, la acogida y ambiente amistosos, la buena neurociencia, el estímulo de este ambiente para los nuevos “gennólogos” incorporados y el protagonismo de los jóvenes, garantía y esperanza para la neurociencia y la farmacología españolas del presente y futuro. Gracias, muchas gracias a los profesores Elena Puerta, María Javier Ramírez y Maite Solas de la Universidad de Navarra; a los profesores Javier Meana, Ane Miren Gabilondo, Jorge Emilio Ortega, Rebeca Díez y Alfredo Ramos de la Universidad del País Vasco; al director de la Fundación Teófilo Hernando, Arturo García de Diego, a María José Cieza Nava directora de gestión y administración, Jesús Santamaría Pérez, del departamento de administración y a María Fagoaga Torija, secretaria, ambos de la Fundación. En diciembre de 2025 nos reencontraremos en Toledo, quizás en alguno de sus tranquilos cigarrales. Nos ha abierto sus puertas la doctora Juliana M. Rosa, del Hospital de Parapléjicos de la histórica Toledo. Y siempre con la iniciativa, la coordinación y el apoyo de la Fundación Teófilo Hernando.

Antonio García García
agg@uam.es

Diseño computacional de macrociclos más cooperativos inspirados por cuádruplexes de guanina

Jordi Poater.

Profesor de Investigación ICREA, Departamento de Química Inorgánica y Orgánica & IQTCUB, Universitat de Barcelona, 08028 Barcelona, España.

CUÁDRUPLEXES DE GUANINA

Uno de los primeros y más efectivos medicamentos utilizados contra el cáncer fue el *cis*-platino, un agente quimioterapéutico basado en platino. Su mecanismo consiste en unirse al ADN, interrumpiendo el ciclo celular y conduciendo finalmente a la muerte de las células cancerosas. Sin embargo, a pesar de su potencia, el *cis*-platino presenta importantes inconvenientes debido a su alta toxicidad en humanos. Estos efectos tóxicos suelen provocar efectos secundarios graves y limitan el uso prolongado del fármaco. Para abordar estas limitaciones, los investigadores desarrollaron ligandos de unión no covalente, lo que marcó un avance significativo en el tratamiento del cáncer. A diferencia del *cis*-platino, que forma fuertes enlaces covalentes con el ADN, estos ligandos interactúan con las dianas biológicas a través de enlaces no covalentes. Aunque estas interacciones son temporales, son lo suficientemente fuertes como para interrumpir procesos biológicos clave como la transcripción y replicación del ADN, ambos esenciales para la proliferación de células tumorales. Esta interferencia selectiva ofrece un enfoque más preciso y potencialmente menos perjudicial para la terapia contra el cáncer.

Una estrategia innovadora y prometedora en la investigación oncológica reciente es el enfoque en estructuras secundarias no canónicas de ADN llamadas cuádruplexes de guanina (G4). Estas estructuras, formadas por secuencias ricas en guanina del ADN, han surgido como objetivos moleculares altamente específicos para terapias anticancerígenas. En las células vivas, los cuádruplexes de guanina pueden formarse de manera natural en regiones ricas en guanina del genoma, y su participación en procesos biológicos cruciales los convierte en candidatos

ideales para tratamientos dirigidos. Lo que hace que los cuádruplexes de guanina sean particularmente intrigantes es su presencia en regiones críticas del genoma, como los telómeros y los promotores de oncogenes. Los telómeros, que protegen los extremos de los cromosomas, son clave para mantener la estabilidad genómica. En muchos cánceres, los telómeros se alargan, lo que permite la división celular ilimitada. Por otro lado, los promotores de oncogenes controlan la expresión de genes que impulsan el crecimiento canceroso. Al estabilizar los cuádruplexes de guanina en estas regiones, los investigadores buscan bloquear los procesos de transcripción y replicación, ralentizando o deteniendo efectivamente el crecimiento descontrolado de las células cancerosas.

El desarrollo de pequeñas moléculas capaces de reconocer y estabilizar específicamente los cuádruplexes de guanina es, por lo tanto, una dirección emocionante y prometedora en el desarrollo de fármacos anticancerígenos. Dichos compuestos podrían inhibir selectivamente el crecimiento de células cancerosas al interrumpir su maquinaria de replicación y transcripción del ADN. Este enfoque dirigido ofrece el potencial para un tratamiento del cáncer más efectivo y con menos efectos secundarios, representando una mejora significativa con respecto a los agentes quimioterapéuticos tradicionales como el *cis*-platino. Para este propósito, la química supramolecular se ha convertido en un campo de investigación prometedor.

QUÍMICA SUPRAMOLECULAR

La química supramolecular es un campo en rápida expansión, en particular debido a su prometedor papel y sus amplias aplicaciones en la ciencia de materiales, donde desempeña un papel clave en el desarrollo de

nuevas nanoestructuras y avances en nanoelectrónica. Esta rama de la química va más allá del estudio de moléculas individuales, centrándose en cómo las moléculas interactúan y se organizan en estructuras más grandes y complejas a través de interacciones no covalentes, como los enlaces de hidrógeno, las fuerzas de Van der Waals y las interacciones electrostáticas. Uno de los aspectos más críticos de la química supramolecular es la selección y el diseño de bloques de construcción apropiados. Para aprovechar todo el potencial de los sistemas supramoleculares, estos bloques deben seleccionarse cuidadosamente en función de sus capacidades de reconocimiento molecular, es decir, su habilidad para reconocer y unirse de manera selectiva y específica a otras moléculas. Además, deben exhibir una fuerte tendencia a la autoensamblaje y autoorganización. Estos son procesos esenciales que permiten que los componentes moleculares formen estructuras ordenadas de manera espontánea sin intervención externa. Al diseñar cuidadosamente estos sistemas moleculares, los investigadores pueden crear arquitecturas supramoleculares intrincadas con funciones altamente especializadas, como máquinas moleculares, nanomateriales y superficies inteligentes.

Un aspecto particularmente intrigante de la química supramolecular es la funcionalización a nivel supramolecular, específicamente el fenómeno de la cooperatividad entre estructuras unidas por enlaces de hidrógeno. En muchos sistemas, los enlaces de hidrógeno individuales pueden ser relativamente débiles, pero cuando varios enlaces cooperan, pueden crear estructuras altamente estables y dinámicas. Esta cooperatividad permite un mayor control sobre la organización y estabilidad de los ensamblajes supramoleculares, lo que es vital para diseñar materiales avanzados con funcionalidades específicas. En el contexto de la nanotecnología, este comportamiento cooperativo puede aprovecharse para crear nanoestructuras robustas con aplicaciones potenciales en nanoelectrónica, sistemas de liberación de fármacos y materiales sensibles. En nanoelectrónica, por ejemplo, la química supramolecular ofrece la posibilidad de crear vías conductoras autoensambladas a escala nanométrica, lo que impulsa los límites de la miniaturización y la eficiencia energética en los dispositivos electrónicos. Además, los sistemas supramoleculares pueden diseñarse para responder a estímulos externos, lo que permite el desarrollo de materiales inteligentes que pueden adaptar sus propiedades en respuesta a cambios en su entorno.

A medida que la química supramolecular continúa evolucionando, su papel en el avance de la ciencia de materiales probablemente crecerá, impulsando la innovación en campos como la nanomedicina, las soluciones energéticas sostenibles y la electrónica de próxima generación. La capacidad de manipular y diseñar sistemas moleculares con precisión a nivel supramolecular está desbloqueando nuevas posibilidades para crear materiales funcionales que puedan enfrentar los desafíos del mundo moderno.

NUEVAS ROSETAS CON MAYOR COOPERATIVIDAD

La nucleobase guanina (G) ha atraído una atención significativa como un bloque de construcción fundamental tanto en estudios experimentales como teóricos, particularmente en la formación de estructuras de cuádruples de guanina (G4). Como se mencionó anteriormente, estas estructuras G4 son cruciales en las formaciones de cuádruplexes de ADN, que juegan un papel importante en varios procesos biológicos, como la regulación génica y la estabilidad del genoma. Las estructuras G4 se caracterizan por su disposición única, donde las bases de guanina se agrupan para formar estructuras planas cuadradas estabilizadas por enlaces de hidrógeno Hoogsteen.

Además de su importancia estructural, se ha demostrado que los sistemas G4 experimentan un efecto sinérgico debido a la separación de cargas que surge a través de interacciones donante-aceptor dentro del sistema electrónico sigma (σ). Este efecto mejora la estabilidad general del sistema G4, lo que lo convierte en un objetivo valioso para el diseño de medicamentos y otras aplicaciones terapéuticas. Al aprovechar estas interacciones, los investigadores buscan diseñar moléculas que puedan estabilizar o desestabilizar los cuádruplexes de guanina, controlando así procesos biológicos críticos, como la replicación y transcripción del ADN, en las células cancerosas.

Un área de interés adicional es el desarrollo de estructuras cíclicas unidas por enlaces de hidrógeno, a menudo denominadas estructuras de roseta o hexámeros cíclicos. Estos complejos cíclicos, formados mediante enlaces de hidrógeno, involucran compuestos orgánicos relativamente pequeños, incluidos aquellos derivados de nucleobases de ADN. Las estructuras de roseta han ganado atención debido a su potencial para formar ensamblajes supramoleculares con propiedades personalizadas, lo que las hace adecuadas para una amplia gama de aplicaciones, desde la nanotecnología hasta la ciencia de materiales.

En este estudio, exploramos el bloque de construcción de tipo Janus de guanina-citosina (G–C) como plantilla para la formación de rosetas y lo utilizamos como punto de partida para el diseño de nuevas estructuras monoméricas. Nuestro objetivo es sintetizar hexámeros con cooperatividad mejorada, que se refiere a la interacción entre bloques de construcción que conduce a un efecto general más fuerte que la suma de las contribuciones individuales. Para lograr esto, realizamos un análisis de química cuántica para investigar cómo las modificaciones leves en la estructura del monómero pueden mejorar las interacciones cooperativas dentro del sistema de roseta.

Un hallazgo clave de este trabajo es que la orientación de los enlaces de hidrógeno desempeña un papel crucial en la mejora de la cooperatividad. En sistemas basados en AAD previamente sintetizados, estaban presentes dos aceptores de enlaces de hidrógeno y un donante de enlaces de hidrógeno, lo que conducía a una sinergia limitada. Sin embargo, al modificar el monómero de manera que los tres enlaces de hidrógeno apunten en la misma dirección, observamos una mejora significativa. Esta reorientación resulta en enlaces de hidrógeno más cortos, interacciones donante–aceptor más fuertes y fuerzas electrostáticas más atractivas entre los monómeros, lo que lleva a una mejora general de la cooperatividad en la roseta. Nuestros cálculos químico-cuánticos revelan que esta cooperatividad fortalecida se puede lograr al tener todos los donantes de enlaces de hidrógeno de un lado y todos los aceptores de enlaces de hidrógeno del otro lado de la interacción. Esta configuración acorta las longitudes de los enlaces de hidrógeno y aumenta la transferencia de carga dentro del sistema de electrones σ , creando en última instancia interacciones más fuertes y sinérgicas dentro de la roseta. También encontramos que las rosetas diseñadas con esta orientación mejorada de enlaces de hidrógeno, particularmente las configuraciones AAA y AAA^{OH}, exhiben interacciones cooperativas que son tres veces más fuertes que las observadas previamente en el cuádruplex de guanina (G4). Este notable aumento en la cooperatividad destaca el potencial para diseñar sistemas supramoleculares unidos por enlaces de hidrógeno con propiedades funcionales significativamente mejoradas.

En resumen, este estudio presenta un enfoque novedoso para diseñar sistemas supramoleculares con cooperatividad fortalecida mediante la modificación estratégica de las interacciones de enlace de hidrógeno entre los monómeros. Al alinear todos los donantes y aceptores de enlaces de hidrógeno en una dirección

uniforme, podemos lograr longitudes de enlace más cortas, interacciones donante–aceptor más fuertes y una mayor transferencia de carga, todo lo cual contribuye a estructuras de rosetas más robustas y cooperativas. Estos hallazgos allanan el camino para futuras investigaciones en el desarrollo de sistemas supramoleculares con propiedades personalizadas para una amplia gama de aplicaciones, desde máquinas moleculares hasta sistemas de liberación de fármacos y materiales avanzados.

Prof. Dr. Jordi Poater
jordi.poater@ub.edu

REFERENCIAS

1. Almacellas, D., Fonseca Guerra, C. & Poater, J. Strengthened cooperativity of DNA-based cyclic hydrogen-bonded rosettes by subtle functionalization. *Org Biomol Chem* 21, 8403-8412 (2023).
2. Almacellas, D., van der Lubbe, S. C. C., Grosch, A. A., Tsagri, I., Fonseca Guerra, C., & Poater, J. Cooperativity in Hydrogen-Bonded Macrocycles Derived from Nucleobases. *Eur J Org Chem* 27, e202301164 (2024).
3. Nieuwland, C., Almacellas, D., Veldhuizen, M. M., de Azevedo Santos, L., Poater, J. & Fonseca Guerra, C. Multiple hydrogen-bonded dimers: Are only the frontier atoms relevant?. *Phys Chem Phys* 26, 11306-11310 (2024).
4. Almacellas, D., van der Lubbe, S. C. C., Grosch, A. A., Tsagri, I., Poater, J. & Fonseca Guerra, C. Non-Innocent π Linkers Affect Cooperativity in Hydrogen-Bonded Macrocycles. *ChemistryEurope* 2, e202300036 (2024).

Premio Nobel de Medicina para los descubridores de los microRNAs

Mayte Montero y Javier Álvarez.

Instituto de Biomedicina y Genética Molecular (IBGM), Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid y CSIC.

El premio Nobel de Fisiología y Medicina de 2024 ha recaído en los investigadores Víctor Ambros, de la UMass Chan Medical School, en Worcester, MA, y Gary Ruvkun, de la Harvard Medical School, en Boston, MA, por el descubrimiento de los microRNAs.

Victor Ambros completó su PhD en 1979 en el Instituto Tecnológico de Massachusetts (MIT) y después continuó trabajando en el MIT como becario postdoctoral en el laboratorio del premio nobel Robert Horvitz. Horvitz compartió este premio en 2002 con Sydney Brenner y John Sulston por sus estudios en el gusano *Caenorhabditis elegans* sobre la regulación genética del desarrollo y la muerte celular programada.

Gary Ruvkun completó su PhD en Harvard en 1982 y realizó después su posdoctorado también en el MIT en el mismo laboratorio de Horvitz. Allí conoció a Ambros y comenzaron sus investigaciones sobre la genética de la regulación temporal del desarrollo en el nematodo *C. elegans*. En concreto, estudiaban cepas con mutaciones en los genes *lin-4* y *lin-14*, dos genes clave en el desarrollo del gusano. *Lin-14* es un factor de transcripción que controla los tiempos del desarrollo larval. En concreto, los niveles de este factor de transcripción son altos al comienzo del primer estadio larval (L1) y luego rápidamente caen, lo que resulta esencial para pasar a los siguientes estadios de desarrollo. Esta caída se debe al gen *lin-4* cuya expresión se produce precisamente al final de la etapa L1. Mutantes de *lin-14* tienen múltiples alteraciones porque saltan la etapa L1 y pasan directamente a las siguientes. Mutantes de *lin-4*, en cambio, se mantienen en la etapa L1 sin ser capaces de pasar a las siguientes.

Tras el posdoctorado de ambos en el laboratorio de Horvitz, en torno a 1984-85, ambos consiguieron establecer sus propios laboratorios a poca distancia de allí, en la Universidad de Harvard, donde continuaron estudiando estos dos genes. Ambros había demostrado previamente que el gen *lin-4* era un regulador negativo de *lin-14*, pero el mecanismo de este efecto era desconocido. Ya en su nuevo laboratorio de Harvard, consiguió clonar el gen *lin-4* tras un mapeo metódico que le llevó cuatro años, y el resultado fue sorprendente. Todos esperaban encontrar un gen que codificara para una proteína responsable del bloqueo del *lin-14*. Y sin embargo *lin-4* demostró ser extremadamente corto y todos los análisis que hicieron sobre la secuencia indicaron que no codificaba para ninguna proteína, sugiriendo que era directamente ese pequeño RNA de solo 22 nucleótidos el responsable directo de la inhibición de *lin-14*.

Al mismo tiempo, también en su nuevo laboratorio, Gary Ruvkun comprobaba que *lin-4* no inhibía la transcripción en el núcleo de *lin-14*, de modo que la regulación negativa ocurría en una etapa posterior, a nivel de su traducción a proteínas en el citoplasma. Ambos investigadores también comprobaron al tiempo que la inhibición requería un segmento del mRNA de *lin-14* que tenía secuencia complementaria al RNA sintetizado desde *lin-4*, y que era la unión de esas secuencias complementarias la que generaba la inhibición. Finalmente publicaron estos resultados en 1993 en dos trabajos en la revista Cell, en los que cada uno describía sus resultados.

Estos resultados despertaron inicialmente muy poco interés en la comunidad científica. El mecanismo de regulación era interesante, pero muy extraño y se consideró una peculiaridad de los gusanos *C. elegans*, que no tendría seguramente equivalentes en mamíferos. De hecho, poco después de publicar sus resultados, Ambros intentó obtener una plaza permanente en Harvard y se la denegaron, por lo que tuvo que moverse a la Geisel School of Medicine at Dartmouth, en Hanover, NH, donde estuvo hasta 2008, antes de moverse a su laboratorio actual. No es la primera vez que la valía de un científico no es apreciada en sus inicios por sus propios compañeros. Una de las ganadoras del Premio Nobel de Medicina 2023, Katalin Kariko, en relación con las vacunas de RNA, tuvo que dejar la Universidad de Pennsylvania porque sus resultados tampoco les parecieron interesantes.

Sin embargo, en el año 2000, Ruvkin descubrió otro pequeño RNA regulador (después llamados miRNAs) producido por el gen *let-7*, que ya no era específico de gusanos, sino que estaba ampliamente distribuido en distintas especies animales, desde insectos hasta peces y mamíferos, entre ellos el ser humano. En los años siguientes se hallaron cientos de miRNAs diferentes y se hizo evidente que se trataba de un mecanismo de regulación universal. Se conocen hoy en humanos más de mil miRNAs diferentes, y se sabe que en torno a un 60% de nuestros genes están regulados por miRNAs.

Este es uno de esos pocos casos en ciencia en los que lo que se encuentra no se corresponde con una hipótesis previa, sino que es algo totalmente imprevisto y que abre la puerta a un nuevo paradigma de regulación de la expresión génica que nadie había previsto. Estos hallazgos abrieron la puerta a todo un nuevo mundo de regulación de la expresión génica. Sabemos que todas las células de nuestro organismo poseen el mismo genoma, pero lo expresan de manera diferente. Neuronas y células musculares son tan diferentes porque sintetizan proteínas diferentes a partir del mismo material genético. Hasta los descubrimientos de Ambros y Ruvkun se creía que esa expresión genética diferencial estaba determinada por completo en el núcleo, a nivel de la transcripción o de la maduración de los mRNAs. Ahora sabemos que parte de ese fenómeno ocurre en el citoplasma, a través del efecto de los miRNAs sobre los mRNAs maduros antes de la traducción a proteínas. Y un hecho clave es que el regulador es otro RNA de muy pequeño tamaño, y con ello Ambros y Ruvkun abrieron también una nueva página en el libro de la Biología, la de los RNAs no codificantes.

La historia de este premio nobel no estaría completa si no mencionamos el premio nobel obtenido por Andrew Fire and Craig Mello en 2006, por el descubrimiento del fenómeno de silenciamiento de RNA. Mediante experimentos realizados también en el gusano *C. elegans*, vieron que pequeñas moléculas de RNA de doble hebra (los siRNA) eran capaces de activar la destrucción específica de mRNAs que contenían la misma secuencia de bases. Publicaron estos datos en 1998, y en este caso la comunidad científica se dio cuenta rápidamente de la importancia de este descubrimiento, que permitía apagar selectivamente genes concretos y estudiar los efectos en situaciones experimentales, o bien utilizarlos directamente en la terapéutica clínica. De ahí la rápida concesión del Premio Nobel solo 8 años después.

Curiosamente, los siRNA descubiertos por Fire y Mello utilizan para conseguir sus efectos una maquinaria celular casi idéntica a la que usan los miRNA. Por este motivo, en una de sus primeras manifestaciones, Ambros dijo que estaba muy sorprendido por haber obtenido el Premio Nobel, porque consideraba que su trabajo había sido ya reconocido cuando Fire y Mello recibieron el suyo en 2006. Hay que decir también que todos estos investigadores estaban muy en contacto. Mello hizo su PhD en el laboratorio de Ambros a finales de los 80 y Ruvkun estuvo en su comité de Tesis. Y más recientemente Mello reclutó a Ambros para moverse a su laboratorio actual.

Y sin embargo, la realidad es que el premio nobel de Mello y Fire no cubría el campo de los miRNA. Con el descubrimiento de los siRNA, Mello y Fire pusieron sobre la mesa fundamentalmente una técnica poderosísima de manipulación genética, tanto a nivel experimental como clínico. Se han creado enormes bibliotecas de siRNA que nos permiten silenciar casi cualquier gen en múltiples organismos. En nuestro laboratorio los usamos todos los días. Pero los siRNA no tienen un papel muy importante en la regulación de la expresión génica *in vivo*. En cambio, los miRNA descubiertos por Ambros y Ruvkun son esenciales para el funcionamiento normal de nuestras células y tejidos. Un único miRNA puede regular la expresión de muchos genes diferentes, y cada gen puede ser regulado por muchos miRNA diferentes, coordinando así redes enteras de genes y permitiendo la evolución de organismos cada vez más complejos. Además, alteraciones en los miRNA juegan un papel importante en muchas enfermedades, entre ellas el cáncer.

Este premio es también un premio a la Ciencia Básica, a cómo intentando encontrar la relación entre dos genes que controlan el desarrollo de un gusano se puede dar un salto fundamental en el conocimiento y en el avance de la Medicina. Es también un premio a los organismos modelo, siempre denostados con el argumento de que no son relevantes para estudiar problemas médicos. Este es el tercer premio Nobel en Fisiología y Medicina que reciben investigadores que han trabajado en el gusano *C. elegans*, un nematodo seleccionado específicamente como organismo experimental por Sydney Brenner en los 60s y que ha demostrado ya cumplidamente que permite obtener muchas conclusiones extrapolables al ser humano. Hay que decir también que los hallazgos de Ambros y Ruvkun no hubieran sido posibles sin el espíritu de colaboración y de compartir información, esencial en ciencia y que está especialmente presente en la comunidad de investigadores en *C. elegans*.

PÍLDORA DE INFORMACIÓN

El reposicionamiento de fármacos está tomando impulso. Un efecto colateral de un fármaco, molesto antaño, puede inspirar un nuevo campo farmacoterápico en una enfermedad diferente a la originalmente concebida. Recuérdese la iproniazida en el tratamiento de la tuberculosis y la mejoría del estado de ánimo de los pacientes; un avezado psiquiatra la convirtió en el primer fármaco antidepresivo que más tarde este efecto se asoció a la inhibición de la monoamino oxidasa (MAO).

in memoriam:
M.^a Isabel Martín Fontelles
(23-4-1951 a 7-11-2024)

Raquel Abalo.

Área de Farmacología y Nutrición y Bromatología. Departamento de Ciencias Básicas de la Salud. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Rey Juan Carlos.

Cuando el profesor Antonio García me invitó a preparar un artículo para la revista AFT, el 29 de octubre de 2024, yo no podía imaginar que finalmente se trataría de un editorial dedicado a la Dra. M.^a Isabel Martín Fontelles (Maribel), que fallecería unos días después, el 7 de noviembre. Sirva este obituario como agradecido homenaje a mi mentora, consejera y amiga (Figura 1).



Área de
Farmacología
y Nutrición y
Bromatología
Departamento de
Ciencias Básicas de
la Salud
Facultad de Ciencias
de la Salud

Avda. de Atenas s/n
28922 Alcorcón
Madrid
España

raquel.abalo@urjc.es

Figura 1: La Dra. Martín Fontelles, acompañando a la Dra. Abalo en el día de su toma de posesión como Profesora Titular en la Universidad Rey Juan Carlos (4-9-2012).

Conocí a la Dra. M.^a Isabel Martín Fontelles (Maribel) en junio de 1995. Había visto un cartel anunciando que buscaba estudiantes recién licenciados que estuvieran interesados en realizar la tesis en su laboratorio, en el Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid (UCM), y me aceptó en su grupo.

Maribel era especialista en Farmacología Básica (1981) y en Farmacología Clínica (1983), pero siempre se dedicó a la “farma básica”. Enseguida empecé a ir al laboratorio y a aprender las técnicas que se manejaban allí, especialmente la clásica técnica del baño de órganos, que ella misma realizaba cada día, con la que el grupo evaluaba los efectos de diversos fármacos facilitados por investigadores del campo de la química o por empresas farmacéuticas (Maribel trabajaría con muchas empresas: Almirall, Bayer, Rhone-Poulenc Rorer, Esteve, Neuropharma...). Con esta técnica desarrollé mi tesina de licenciatura y fue así como empecé a familiarizarme con los fármacos opioides, en que se centraba gran parte de la investigación de la Dra. Martín y su grupo. Maribel llevaba estudiando los opioides desde hacía mucho tiempo: su tesis, defendida en 1979 (UCM), bajo la supervisión del Dr. García de Jalón, llevó por título “*Morfinomiméticos: aspectos farmacológicos*”.

Aunque también hizo cosas sobre adicciones, a Maribel lo que le interesaba de verdad era el mundo del dolor, para cuyo tratamiento los analgésicos opioides siguen siendo casi insustituibles en tantas circunstancias... Licenciada en Medicina y Cirugía (UCM, 1976), Maribel había sido Médico Titular de Medicina General entre 1979 y 1987, y había visto muchos pacientes con dolor (no en vano, el dolor es una de las causas más frecuentes de consulta al médico de atención primaria y de muchas especialidades). Así que en su laboratorio se evaluaban las propiedades analgésicas de distintos fármacos en modelos animales. En estos experimentos trabajaban Carlos Goicoechea (doctor en 1994) y M.^a Jesús Ormazábal (Chus, doctora en 1998).

Otra técnica del grupo era el registro intracelular de neuronas mientéricas, que en esos momentos realizaba Isabel Lizarraga (doctora en 1997). Cuando llegué al laboratorio de Maribel, yo no sabía ni siquiera que existían neuronas “en las tripas”⁽¹⁾. Pero, junto con el baño de órganos, acabó siendo la técnica con la que yo trabajaría en mi tesis. La idea de Maribel consistía en correlacionar los efectos de los opioides en el baño de órganos (reducían la amplitud de las contracciones de preparaciones de fibra longitudinal–plexo mientérico

de íleon de cobayo) con aquellos que podrían producir en las neuronas mientéricas mediante ese tipo de registro. En el plexo mientérico hay muchísimos tipos celulares, pero logramos demostrar esa relación, al menos en la actividad sináptica de aquellas neuronas que responden a la liberación de acetilcolina (que es también el neurotransmisor excitador que se liberaba en nuestros experimentos de baño de órganos, al estimular eléctricamente con pulsos simples de baja frecuencia). Mi trabajo predoctoral con estas preparaciones *in vitro* me llevaría a desarrollar mi propia línea de investigación en fisiopatología y farmacología del sistema digestivo y del eje intestino-cerebro, pero esto es tema para otra ocasión...

Para cuando defendí mi tesis, en julio del 2000, Maribel había pedido una comisión de servicios y se había trasladado a la Universidad Rey Juan Carlos (URJC), donde ingresaría en el cuerpo de Catedráticos de Universidad en 2003 (había sido Profesora Titular de Universidad desde el 1987). La URJC era de muy reciente creación y ya contaba con tres diplomaturas de Ciencias de la Salud. Maribel y Carlos habían empezado a dar clase en Fisioterapia, pero pronto se iba a necesitar más profesorado para Enfermería y Terapia Ocupacional. Recién doctorada, gané una plaza como profesora ayudante en octubre de ese año. El equipo docente de Farmacología y Nutrición (nos correspondía impartir Nutrición en Enfermería) contaba ya con Visitación López-Miranda (Visi), que había hecho la tesis también en la UCM, con temática cardiovascular. Al área de Farmacología de la URJC se fueron incorporando otros compañeros, previamente estudiantes predoctorales de Maribel: Eva M.^a Sánchez, Rocío Girón y David Pascual. En años posteriores se agregarían nuevas titulaciones de grado en que impartiríamos docencia los profesores del área de Farmacología y Nutrición y Bromatología: Odontología, Psicología, Medicina, Farmacia, Ciencia y Tecnología de los Alimentos, Educación Infantil, Educación Primaria, Ingeniería Biomédica. Así, poco a poco, el grupo iría incorporando más miembros. La innovación docente estuvo presente en todos estos años y el grupo, con Maribel a la cabeza, presentaría algunos de sus resultados en congresos de la Sociedad Española de Farmacología (SEF), entre otros.

El laboratorio estaba vacío cuando nos lo asignaron en 2000, y tampoco teníamos animalario donde realizar los estudios de comportamiento. El trabajo de Maribel fue incansable hasta conseguir que nuestro laboratorio estuviera pronto dotado de todos los equipos necesarios para poder continuar (o “volver a empezar”) nuestro trabajo, incluyendo un pequeño espacio para trabajar *in*

vivo, hasta que se construyera la Unidad Veterinaria, en cuyo diseño su participación fue clave.

De esos primeros años en la URJC data uno de los trabajos más importantes de Maribel, publicado en la revista Pain en 2005 ⁽²⁾, con editorial dedicado incluido ⁽³⁾, en que se demostraba la eficacia de los agonistas cannabinoides para aliviar el dolor neuropático inducido por paclitaxel. Este fue un trabajo pionero en el estudio del sistema endocannabinoide como diana para el tratamiento de neuropatías por antitumorales y diabéticas, al que seguirían muchos otros de nuestro grupo ⁽⁴⁻⁹⁾ y de otros ⁽¹⁰⁻¹³⁾. De hecho, la farmacología de los cannabinoides fue una de las líneas de investigación más potentes de Maribel, ya desde antes de trasladarnos a la URJC. Nuestro grupo, liderado por ella, formó parte de la red de Cannabinoides de la Comunidad de Madrid. Junto a la Dra. Pilar Goya, del Instituto de Química Médica del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), Maribel patentó varios fármacos con propiedades cannabinoides. Pilar y Maribel editarían juntas un pequeño libro de divulgación centrado en el Dolor, con “giras” por España para su presentación ⁽¹⁴⁾.

Además, en los primeros años de los 2000, Maribel y Carlos pusieron en marcha el Programa de Doctorado “Dolor: aspectos básicos y clínicos”, posteriormente “Neurociencias y Dolor” (Interuniversitario con la Universidad de Granada), y poco después, el Máster Oficial en “Estudio y Tratamiento del Dolor” (hoy, “Aspectos Clínicos y Básicos del Dolor”), Interuniversitario con la Universidad de Cantabria, primer Máster en España centrado específicamente en este campo. De la época del doctorado (el formato del Máster no lo permitía tan fácilmente) recuerdo las visitas de investigadores de otras universidades españolas, expertos en farmacología, química, dolor, cannabinoides, que, además, eran buenos amigos de Maribel. Si intentara hacer un listado, seguro que me olvidaría de alguien, así que sólo mencionaré al profesor Juan Antonio Micó, farmacólogo y experto en dolor de la Universidad de Cádiz, fallecido en 2021, que fue uno de los presidentes de la Sociedad Española del Dolor (SED). La SED le concedería a Maribel el premio “José Luis Madrid Arias” en 2010, un premio que galardona “a personas que se hayan distinguido por sus actividades en pro de la difusión, concienciación o fomento de cualquier aspecto relacionado con el Dolor”. Como el profesor Micó, Maribel se esforzó muchísimo para fomentar la participación de la investigación básica en los congresos de la SED, para resaltar la importancia del trabajo pluridisciplinar y traslacional en este campo

y, por supuesto, para explicar, de manera sencilla, los mecanismos del dolor y de los fármacos analgésicos a los muchos médicos, enfermeros y otros profesionales de la salud que eran mayoría en estos congresos.

El viernes 22 de abril de 2016, con motivo de su 65 cumpleaños (23-4-2016), Carlos organizó un evento muy especial, la primera edición de las “Tertulias farmacológicas”, una ya consolidada actividad en la URJC, en que se escoge un tema farmacológico y se desarrolla desde diferentes puntos de vista. Maribel no sabía nada y, cuando la entonces Decana de nuestra Facultad, Dña. Carmen Gallardo, la llevó al Salón de Actos de la Facultad de Ciencias de la Salud, se encontró con un estruendoso aplauso por parte de los numerosísimos asistentes (profesores e investigadores, compañeros, antiguos estudiantes) que habían venido de todas partes de España. Fue una interesante jornada científica (Figura 2), que se cerró con una estupenda comida en uno de los restaurantes de la Casa de Campo de Madrid, entre amigos.



Tertulias Farmacológicas (Un homenaje a Maribel Martín)

Viernes 22 de Abril 2016.

Salón de Actos. Fac Ciencias de la Salud.

09:00-09:15	Inauguración	15'	Inauguración. Fernando Suárez, Carmen Gallardo.
09:15-11:00	Fármacos y Sociedad	20'	Juan Tamargo ¿Quo vadis farmacología? De los 70 hasta hoy
		15'	Félix Bosch La Farmacología en los medios de comunicación
		15'	Gloria Manso Papel del ciudadano en la farmacovigilancia
		15'	Cecilio Álamo Psicofármacos y crisis
		15'	Elena Muñoz La automedicación, un nuevo desafío.
		25'	Tertulia (moderador Sergio Erill)
11:00-11:30	CAFÉ		
11:30-13:15	Fármacos y DOLOR	20'	Fernando Cerveró ¿Quo vadis, dolor? De los 70 hasta hoy
		15'	Esperanza del Pozo Dolor crónico no oncológico y uso de opioides en mayores
		15'	Mª Victoria Milanés Opiáceos y adicción: El valor de las memorias
		15'	Gloria Llauro Radiografía del dolor en España
		15'	José Miguel Vela El descubrimiento de un nuevo analgésico
		25'	Tertulia (moderador Jesús Tormero)
13:15-14:15	Fármacos y Universidad	15'	Ángela Alsasua Evolución de la enseñanza de la Farmacología
		15'	Víctor del Val Doctor: MD vs PhD
		15'	Maruja Hurlé Papel del postgrado en la nueva docencia universitaria
		15'	Tertulia (moderador Pedro Lorenzo)
14:15-14:30		15'	Carlos Goicoechea Rafael Van Grieken Agradecimientos y Cierre

Figura 2: Programa de la primera edición de las Tertulias Farmacológicas

Aunque se jubiló entonces, Maribel se mantuvo activa y siguió trabajando, muchas veces ayudando al grupo “en la sombra”, y muchísimas participando como ponente y miembro del comité científico en congresos y simposios. También inició nuevas aventuras, como su colaboración en estudios con el grupo de arqueología medieval de la URJC (¡la vimos desenterrando caballeros medievales en yacimientos burgaleses durante un par de veranos, al menos!).

En todo este tiempo, Maribel fue un ejemplo de inquietud científica y pasión por la docencia y la investigación. También desarrolló tareas de gestión impagables (literalmente) buscando siempre lo mejor para todos, tratando de poner sensatez donde muchas veces la burocracia es un obstáculo. Su generosidad no se limitó a los colegas más cercanos.

Sabiendo que se iba, sus últimos días los pasó preparándose y despidiéndose de su marido, hijos, nueras, nietos... su familia era el gran tesoro de Maribel y siempre nos animó a cuidar las nuestras.

Aunque madrileña de nacimiento, Maribel tenía sus raíces familiares en Valencia. Cuando la despedíamos definitivamente el pasado 8 de noviembre, pregunté a su familia si había llegado a enterarse de los efectos de la DANA... afortunadamente, parece que se fue sin ese dolor. La sedación, con fármacos que ella conocía tan bien, la ayudó también con otros dolores.

Querida Maribel, descansa en paz...
¡y que tu fuerza nos acompañe!

REFERENCIAS

1. Uranga JA, Abalo R. El “otro cerebro”: las neuronas que mueven nuestras tripas: https://theconversation.com/el-otro-cerebro-las-neuronas-que-mueven-nuestras-tripas-140392#comment_2286005 (accedido el 7-12-24).
2. Pascual D, Goicoechea C, Suardi az M, Martín MI. A cannabinoid agonist, WIN 55,212-2, reduces neuropathic nociception induced by paclitaxel in rats. *Pain*. 2005 Nov;118(1-2):23-34. doi: 10.1016/j.pain.2005.07.008.
3. Hohmann AG. A cannabinoid pharmacotherapy for chemotherapy-evoked painful peripheral neuropathy. *Pain*. 2005 Nov;118(1-2):3-5. doi: 10.1016/j.pain.2005.07.007.
4. Vera G, Chiarlone A, Cabezos PA, Pascual D, Martín MI, Abalo R. WIN 55,212-2 prevents mechanical allodynia but not alterations in feeding behaviour induced by chronic cisplatin in the rat. *Life Sci*. 2007 Jul 19;81(6):468-79. doi: 10.1016/j.lfs.2007.06.012.
5. Burgos E, Gómez-Nicola D, Pascual D, Martín MI, Nieto-Sampedro M, Goicoechea C. Cannabinoid agonist WIN 55,212-2 prevents the development of paclitaxel-induced peripheral neuropathy in rats. Possible involvement of spinal glial cells. *Eur J Pharmacol*. 2012 May 5;682(1-3):62-72. doi: 10.1016/j.ejphar.2012.02.008.
6. Vera G, López-Miranda V, Herrad on E, Martín MI, Abalo R. Characterization of cannabinoid-induced relief of neuropathic pain in rat models of type 1 and type 2 diabetes. *Pharmacol Biochem Behav*. 2012 Aug;102(2):335-43. doi: 10.1016/j.pbb.2012.05.008.
7. Vera G, Cabezos PA, Martín MI, Abalo R. Characterization of cannabinoid-induced relief of neuropathic pain in a rat model of cisplatin-induced neuropathy. *Pharmacol Biochem Behav*. 2013 Apr;105:205-12. Doi: 10.1016/j.pbb.2013.02.008.
8. Vera G, López-Gómez L, Gir on R, Martín-Fontelles MI, Nurgali K, Abalo R, Uranga JA. Effect of the Cannabinoid Agonist WIN 55,212-2 on Neuropathic and Visceral Pain Induced by a Non-Diarrheagenic Dose of the Antitumoral Drug 5-Fluorouracil in the Rat. *Int J Mol Sci*. 2023 Sep 22;24(19):14430. doi: 10.3390/ijms241914430
9. López-Tofi no Y, Hopkins MA, Bagues A, Boullon L, Abalo R, Llorente-Berzal  . The Endocannabinoid System of the Nervous and Gastrointestinal Systems Changes after a Subnoxiuous Cisplatin Dose in Male Rats. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2024 Sep 24;17(10):1256. doi: 10.3390/ph17101256.
10. Rahn EJ, Makriyannis A, Hohmann AG. Activation of cannabinoid CB1 and CB2 receptors suppresses neuropathic nociception evoked by the chemotherapeutic agent vincristine in rats. *Br J Pharmacol*. 2007 Nov;152(5):765-77. doi: 10.1038/sj.bjp.0707333.
11. Rahn EJ, Zvonok AM, Thakur GA, Khanolkar AD, Makriyannis A, Hohmann AG. Selective activation of cannabinoid CB2 receptors suppresses neuropathic nociception induced by treatment with the chemotherapeutic agent paclitaxel in rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008 Nov;327(2):584-91. doi: 10.1124/jpet.108.141994.
12. Rahn EJ, Deng L, Thakur GA, Vemuri K, Zvonok AM, Lai YY, Makriyannis A, Hohmann AG. Prophylactic cannabinoid administration blocks the development of paclitaxel-induced neuropathic nociception during analgesic treatment and following cessation of drug delivery. *Mol Pain*. 2014 Apr 18;10:27. doi: 10.1186/1744-8069-10-27
13. Filipciuc LE, Creang a-Murariu I, Tamba BI, Ababei DC, Rusu RN, Stanciu GD,  tefanescu R, Ciorpac M, Szilagyı A, Gogu R, Filipciuc SI, Tudorancea IM, Solcan C, Alexa-Stratulat T, Cump at MC, Cojocar DC, Bild V. JWH-182: a safe and effective synthetic cannabinoid for chemotherapy-induced neuropathic pain in preclinical models. *Sci Rep*. 2024 Jul 15;14(1):16242. doi: 10.1038/s41598-024-67154-y.
14. Goya P, Martín MI. El Dolor. Ed. Los Libros de la Catarata. 2010. Madrid, España. Pp. 1-94.

Ácido acetilsalicílico en prevención primaria cardiovascular: fulgor, caída y resiliencia

Francisco J. de Abajo.^{1,2}

¹ Unidad docente de Farmacología, Departamento de CC Biomédicas, Universidad de Alcalá, (IRYCIS).

² Unidad de Farmacología Clínica, Hospital U. Príncipe de Asturias.

Es un hecho insólito que 127 años después de su síntesis, el ácido acetilsalicílico (AAS) continúe formando parte de la cotidianidad terapéutica del médico. Bien es verdad que ya no como analgésico, antipirético y antiinflamatorio, sino como antiagregante plaquetario, acción que no se descubriría hasta la década de los setenta, gracias al trabajo de diversos grupos de investigación que son ya hitos de la historia de la farmacología: 1) el descubrimiento de su mecanismo de acción por el equipo de Vane publicado en 1971 y que le hizo merecedor del Premio Nobel de Medicina en 1982; 2) el esclarecimiento, por el grupo de Samuelsson en 1975, de su acción antiagregante a través de la inhibición de la formación del tromboxano A₂ (TXA₂) en la plaqueta; 3) la acetilación irreversible de la ciclooxigenasa, descubierta por el grupo de Majerus en 1975; y 4) la identificación, ya en los años ochenta, por los grupos de Patrono y FitzGerald de que dosis tan bajas como 75-100 mg al día tenían un efecto acumulativo suficiente para saturar la acción inhibitoria sobre el TXA₂ plaquetar¹. Mientras estos apasionantes descubrimientos estaban ocurriendo en los laboratorios de farmacología, en otro ámbito muy distinto, un grupo de farmacoepidemiólogos del *Boston Collaborative Drug Surveillance Program (BCDSP)*, liderados por Hershel Jick, estaba haciendo un descubrimiento extraordinario: los pacientes que ingresaban en los hospitales por un infarto agudo de miocardio (IAM) tenían un uso regular de AAS proporcionalmente muy inferior al de los pacientes controles que ingresaban en el hospital por otras razones, lo que sugería que el uso de AAS protegía de dicho evento. Comunicaron este hallazgo en el *BMJ* en 1974² (que confirmaron con un mayor número de pacientes en 1976³), y fue la primera evidencia clínico-epidemiológica de que el AAS

podría ser un fármaco útil para la prevención de eventos aterotrombóticos, adelantándose a los resultados de los grandes ensayos clínicos de los ochenta y noventa. Esta notable aportación del BCDSP es un hecho poco conocido fuera del ámbito de la farmacoepidemiología, una disciplina que empezaba a dar sus primeros pasos en esa década y que reconoce a Jick como uno de sus pioneros. En el mismo número del *BMJ* de 1974, Elwood y cols⁴ publicaron los resultados del primer ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo, doble-ciego, de AAS a dosis bajas (300 mg/día), para conocer si el fármaco reducía la mortalidad en pacientes que habían tenido un IAM y cuya publicación se precipitó por los hallazgos del BCDSP. Aunque se detectó una reducción en la mortalidad a 12 y 24 meses, ésta no fue estadísticamente significativa debido al pequeño tamaño muestral. Ambos resultados, añadidos a los de farmacología básica, sirvieron para consolidar la hipótesis de que el AAS podría tener un efecto preventivo de la patología aterotrombótica. Urgía, por tanto, la realización de grandes ensayos clínicos.

Estos llegaron en los ochenta: el ISIS-2 en la fase aguda del IAM, el RISC en pacientes con enfermedad coronaria inestable, y el SALT, UK-TIA y Dutch TIA en pacientes con un accidente isquémico transitorio (AIT) o un ictus menor¹. En todos ellos, el AAS a dosis bajas (< 300 mg/día) se mostró eficaz para reducir los eventos cardiovasculares y la mortalidad, a pesar de un incremento moderado en el riesgo de hemorragia gastrointestinal. Muchos otros se hicieron después, tanto en el tratamiento de la fase aguda como en prevención secundaria. Sus resultados, revisados y combinados en el metaanálisis publicado en 2002 por la *Antithrombotic Trialists' Collaboration*⁵, demostraron

claramente que los antiagregantes, en particular el AAS, reducían los eventos vasculares en la fase aguda del IAM en un 30% y en prevención secundaria en torno a un 25%. Así mismo, quedó establecido que la dosis óptima de AAS para prevención secundaria era de 75-150 mg.

En contraposición al éxito innegable en prevención secundaria, y su vigencia actual, el uso del AAS en prevención primaria ha tenido un camino de altibajos, repleto de controversias y contradicciones, desde las recomendaciones iniciales de los ochenta favorables a considerar su uso en mayores de 40 años con factores de riesgo cardiovascular y bajo riesgo de hemorragia, hasta casi su desestimación en el momento actual. Repasemos brevemente esta evolución que podríamos resumir, parafraseando a Neruda, como “fulgor y caída del AAS en prevención primaria”, con epílogo incluido.

Fulgor. En 1989 se publicaron los resultados del *Physians' Health Study* (solo hombres) en que se observó que el uso de AAS a dosis de 325 mg en días alternos, comparado con placebo, reducía la incidencia de IAM en un 44%⁶. Este ensayo fue enormemente influyente, a pesar de que en otro ensayo británico, también con médicos, publicado un año antes, el uso de AAS a dosis de 500 mg/día, comparado con no-tratamiento, no había demostrado reducción en la incidencia de IAM ni de ictus⁷. Posteriormente, en 2005, se publicaron los resultados de otro gran ensayo clínico, realizado esta vez solo en mujeres (*Women's Health Study*), donde se encontró que el AAS a dosis de 100 mg en días alternos comparado con placebo, reducía un 9% (de forma no significativa) la incidencia de la variable principal (una combinación de muerte cardiovascular, IAM e ictus), pero mostraba una reducción significativa de un 24% en la incidencia de ictus isquémico⁸. A pesar de que se encontró un incremento moderado del riesgo de hemorragia gastrointestinal (40%), la relación beneficio-riesgo se consideró favorable.

Estos resultados, junto con los de otros grandes ensayos (HOT y TPT, 1998; PPP, 2001), alimentaron la recomendación de utilizar el AAS a dosis bajas en la prevención primaria cardiovascular en pacientes a riesgo, la cual fue especialmente seguida en los EE.UU. y consagrada por las recomendaciones de 2016 del *US Preventive Service Task Force* (USPSTF) para la prevención primaria CV en adultos de 50 a 59 años con riesgo CV elevado y sin riesgo de hemorragia y, con un poco más de cautela, en adultos de 60 a 69⁹. En ambos casos, se añadió como beneficio adicional la prevención primaria del cáncer colorrectal.

Caída. En el año 2018 se publicaron simultáneamente los resultados principales de 3 grandes ensayos clínicos de AAS en prevención primaria cardiovascular, largamente esperados: ASPREE¹⁰ (pacientes australianos y norteamericanos de 70 años o más sin enfermedad cardiovascular), ARRIVE¹¹ (población europea de bajo riesgo) y ASCEND¹² (pacientes diabéticos británicos). En los dos primeros se observó una discreta tendencia no significativa (4-5%) hacia la protección de eventos aterotrombóticos, y en el último, un efecto protector estadísticamente significativo del 12%. En los tres, sin embargo, quedó patente un incremento del riesgo de hemorragia clínicamente relevante. Un metaanálisis posterior actualizó el conjunto de la evidencia disponible y acabó concluyendo que el AAS reducía un 15% la incidencia de IAM, un 20% la del AIT (sin reducción significativa de ictus) y en un 7% la mortalidad cardiovascular, pero a costa de un incremento del 50% del riesgo de hemorragia grave (incremento del 32% para la intracraneal y del 52% para la gastrointestinal). En definitiva, un *Number Needed to Treat* para eventos cardiovasculares relevantes de 263 y un *Number Needed to Harm* para eventos hemorrágicos graves de 222¹³. Usando una metáfora tenística, la pelota, tras dar en la red, quedaba suspendida en el aire, como en aquel memorable *thriller* de Woody Allen, pudiendo caer de un lado o de otro, en función de factores individuales del paciente (edad, riesgo cardiovascular y hemorrágico) y de las preferencias del médico. En ese sentido se articularon las recomendaciones, tanto en Europa¹⁴ como en Estados Unidos¹⁵, poniendo especial énfasis estas últimas en no iniciar AAS si el paciente tenía 60 años o más, lo que restringía considerablemente la posibilidad de su uso. Muchos expertos coinciden en señalar que esta evolución se debe a un estrechamiento progresivo de los beneficios del AAS en prevención primaria cardiovascular debido a tres factores: 1) el uso masivo de estatinas; 2) una mayor adherencia a los tratamientos antihipertensivos; y 3) la adopción creciente de hábitos de vida más cardiosaludables¹⁶.

Resiliencia. En este escenario tan desalentador para el AAS, sorprenden los resultados de un encuesta realizada a adultos norteamericanos sin enfermedad cardiovascular, que se han conocido recientemente¹⁷: en el año 2021 se estimaba que unos 18,5 millones de norteamericanos de 60 años o más (¡nada menos que un tercio de dicha población!) utilizaban el AAS para prevención primaria, y de ellos, 3,3 millones lo hacían sin una recomendación médica. Era evidente, no obstante, una caída progresiva de su uso, especialmente a partir de 2018. Quitar un fármaco cuesta más que no ponerlo, y tal vez estos resultados se expliquen únicamente por

la inercia de la prescripción, pero se me ocurre que tal vez tengan que ver, en parte al menos, con la posibilidad, ampliamente publicitada y apoyada por las recomendaciones de la USPSTF de 2016, de que el AAS prevenga el cáncer, especialmente cáncer colorrectal. Existen numerosas evidencias de estudios observacionales y de metaanálisis de ensayos clínicos que sugieren un efecto protector del AAS (tal vez también de otros antiagregantes) de un 20-30%¹⁸ a partir del tercer año de uso, aunque este beneficio tampoco se haya visto refrendado en los grandes ensayos de prevención primaria de 2018, incluso en ASPREE se observó un incremento de mortalidad por cáncer colorrectal¹⁹, lo que llevó a los autores de las recomendaciones de la USPSTF de 2022 a dejar fuera del cómputo de beneficios a la prevención del cáncer colorrectal¹⁵. Cabe, pues, preguntarse si hemos llegado al final de la historia. Es posible que la respuesta sea afirmativa en el ámbito de la prevención primaria cardiovascular, tal vez a la espera de encontrar herramientas que permitan identificar a pacientes con un fenotipo de hiperreactividad plaquetar en los que el balance beneficio-riesgo sea favorable²⁰. Pero en el ámbito del cáncer, tanto para la quimioprevención, como para el tratamiento (añadida a la quimio- e inmunoterapia)²¹, la pelota sigue ahí, en el aire, sobre la red, y habrá que esperar a ver si se concreta el *match point* en su contra, o si este increíble fármaco centenario nos dará todavía alguna sorpresa, otra más.

REFERENCIAS

- Leroy BP, Daly A, Héon E, Sahel JA, Dollfus H; IRD Study Group. 1. Patrono C. Fifty years with aspirin and platelets. *Br J Pharmacol*. 2023;180:25–43.
- Boston Collaborative Drug Surveillance Program. Regular aspirin intake and acute myocardial infarction. *Br Med J* 1974; 1; 440-443.
- Jick H, Miettinen OS. Regular aspirin use and myocardial infarction. *Br Med J* 1976; 1: 1057, doi: 10.1136/bmj.1.6017.1057.
- Elwood PC, Cochrane AL, Burr ML *et al*. A randomized controlled trial of acetyl salicylic acid in the secondary prevention of mortality from myocardial infarction. *Br Med J* 1974; 1: 436-440.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324:71-86.
- Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med*. 1989;321(3):129-135. doi:10.1056/NEJM198907203210301.
- Peto T, Gray R, Collins R *et al*. Randomised trial of prophylactic daily aspirin British male doctors. *BMJ* 1988; 296: 313-316.
- Ridker PM, Cook NR, Lee I-M, *et al*. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2005; 352(13):1293-1304. doi:10.1056/NEJMoa050613.
- Bibbins-Domingo K; US Preventive Services Task Force. Aspirin use for the primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2016;164(12):836-845, doi:10.7326/M16-0577.
- McNeil JJ, Wolfe R, Woods AM *et al*. Effect of aspirin on cardiovascular events and bleeding in the healthy elderly. *N Engl J Med* 2018; 379: 1509-1518. doi: 10.1056/NEJMoa1805819.
- Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R *et al*. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018; 392: 1036–1046. doi:10.1016/S0140-6736(18)31924-X.
- The ASCEND Study Collaborative Group. Effect of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2018;379:1529-39, doi: 10.1056/NEJMoa1804988.
- Abdelaziz HK, Saad M, Pothineni NVK. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2915–29.
- Visseren FL, Mach F, Smulders Y *et al*. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) *Eur Heart Journal*, 2021; 42: 3227–3337, doi: 10.1093/eurheartj/ehab484.
- US Preventive Services Task Force. Aspirin use to prevent cardiovascular disease. *JAMA*. 2022;327(16):1577-1584. doi:10.1001/jama.2022.4983.
- Ridker P. Should Aspirin Be Used for Primary Prevention in the Post-Statins Era? *N Engl J Med* 2018; 379; 1572-1574; doi: 10.1056/NEJMe1812000.
- Gupta M, Gulati S, Nasir K, Sarraju A. Aspirin use prevalence for cardiovascular disease prevention among U.S. adults from 2012 to 2021. *Ann Intern Med* 2024; 177: 1139-1141.
- Rothwell PM, Price JF, Fowkes FGR *et al*. Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence, mortality, and non-vascular death: analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomised controlled trials. *Lancet* 2012; 379: 1602–12; doi:10.1016/S0140-6736(11)61720-0.
- McNeil JJ, Nelson MR, Woods RL *et al*. Effect of Aspirin on All-Cause Mortality in the Healthy Elderly. *N Engl J Med* 2018;379:1519-28. doi:10.1056/NEJMoa1803955.
- Berger JS. Aspirin for primary prevention – time to rethink our approach. *JAMA Network Open*. 2022;5(4):e2210144. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.10144.
- Coyle C, Cafferty FH, Rowley S, *et al*. ADD-ASPIRIN: A phase III, double-blind, placebo controlled, randomised trial assessing the effects of aspirin on disease recurrence and survival after primary therapy in common non-metastatic solid tumours. *Contemp Clin Trials*. 2016 Nov;51:56-64. doi: 10.1016/j.cct.2016.10.004.

El camino elegido

Carlos J. Herrero.

Director Early Development EMEA, Global Clinical Operations, J&J Innovative Medicine.

Cuando se me solicitó la redacción de un breve artículo como editorial invitada sobre mi trayectoria profesional para la revista AFT, vi una oportunidad perfecta para reflexionar y compartir mis experiencias acumuladas en investigación básica y clínica a lo largo de casi 30 años. ¡Qué rápido transcurre el tiempo! A través de esta reflexión, me gustaría también poder inspirar a los jóvenes científicos que inician su propia travesía en el fascinante mundo de la ciencia.

Así que decidí volver a leer un texto del Profesor Antonio García, publicado en el año 2000, que enfatizaba la importancia de la colaboración científica en su columna "Farmacoterapia" de la revista "Noticias Médicas". Este concepto ha sido un hilo conductor a lo largo de mi carrera, un recordatorio continuo de que la ciencia avanza a través del trabajo en equipo y de la unión de diversas disciplinas. Siempre que tengo la oportunidad intento transmitir esta relevancia a mis alumnos del Máster de Investigación Clínica. En su artículo, el Dr. A. G. García relataba su última reunión científica en Italia con colegas de todo el mundo, donde intercambiaron ideas sobre señales celulares de calcio y, con ello, surgieron posibilidades fascinantes de colaboración. Una de las más atractivas, a mi entender, fue la propuesta de conectar el laboratorio del Dr. William Catterall en Seattle, con un enfoque centrado en biología molecular, y el laboratorio del Dr. García, que se orientaba hacia el estudio electrofisiológico y farmacológico. El Dr. García propuso utilizar como puente a uno de sus colaboradores, quien había adquirido experiencia en electrofisiología durante su tesis doctoral bajo la supervisión de la Dra. Carmen Montiel, y que podría estar en disposición de realizar una estancia de dos a tres años en el laboratorio de Seattle. Para su sorpresa, el Dr. Catterall mostró interés en el currículum

del colaborador, a pesar de que su laboratorio era siempre muy solicitado por jóvenes investigadores de todo el mundo. Esta propuesta encarnaba el espíritu de la investigación científica: la capacidad de formar puentes entre diferentes disciplinas y abrir puertas a lo inesperado.

Inmediatamente Antonio me llamó entusiasmado para preguntar por mi interés, al cual yo respondí positivamente incluso con mayor ilusión que él mismo mostraba. Le envié inmediatamente mi currículum y a los pocos días recibí una carta del Dr. Catterall invitándome a su laboratorio para comenzar una colaboración, un sueño hecho realidad que me permitiría continuar mi formación postdoctoral en un ambiente de excelencia científica.

En ese momento, me encontraba en la fase final de mi formación doctoral, elaborando las últimas secciones de mi tesis sobre la importancia de la sensibilidad farmacológica de los receptores nicotínicos, mientras pasaba horas en el laboratorio, inyectando ARNm en ovocitos de *Xenopus laevis*, registrando corrientes electrofisiológicas para estudiar el efecto de la Galantamina en las subunidades $\alpha 7$ y $\alpha 3\beta 4$ de los receptores nicotínicos.

Durante ese proceso, supe de la inauguración del primer Máster en Investigación Clínica en España. Al principio, no comprendía del todo su relevancia, y la idea no me entusiasmaba. Sin embargo, mi mentor en esos momentos, el Dr. Luis Gandía, me instó a postularme, señalándome que adquirir nuevos conocimientos podría ser importante para mi futuro. Esta conversación se convirtió en un punto de inflexión en mi carrera.

Reconozco la importancia fundamental de los mentores en nuestras trayectorias profesionales y personales, así como la necesidad de saber escuchar, una lección que he ido aprendiendo a lo largo del camino. Recomiendo a todos los jóvenes científicos que busquen mentores, incluso varios a lo largo de sus carreras, y que se conviertan en profesionales de la escucha para nutrirse de diferentes perspectivas y enfoques que les ayuden a abrir su mente y entender el mundo desde distintas dimensiones.

Así, después de un debate interno, decidí ampliar mis horizontes y postularme para el máster. "El saber no ocupa lugar", me repetía, así que solicité una beca para poder cursar ese programa, lo que me permitiría enriquecer mis habilidades mientras esperaba la oportunidad de leer mi tesis doctoral y preparar todos los documentos necesarios para mi traslado al laboratorio en Seattle.

Gracias a este máster, tuve la fortuna de realizar prácticas en el departamento de Investigación Clínica de Janssen. Allí, el Dr. Miguel Zaballos se interesó por mi currículum al conocer que estaba haciendo experimentos electrofisiológicos con Galantamina, un fármaco que en ese momento estaba en ensayos clínicos fases III para demostrar su eficacia y seguridad en pacientes con deterioro cognitivo leve. Mis conocimientos sobre el mecanismo de acción del fármaco encajaban perfectamente con los objetivos del departamento. El Dr. Zaballos mostró interés en mi tesis doctoral y asistió a su defensa, lo que permitió estrechar la colaboración. Pocos días después, recibí una oferta de contrato para formar parte del equipo de investigación clínica de Janssen. En aquel entonces, el equipo contaba con tan solo cinco integrantes, y se me informó que había planes de duplicar o incluso triplicar esa cifra en los años venideros. ¡Una oportunidad única!

Siguiendo la metáfora de Robert Frost, me encontraba en una encrucijada: dos caminos se bifurcaban ante mí, y desafortunadamente, no podía transitar ambos. La decisión que tomé fue compleja, muy compleja. Después de un intenso debate interno y mucha escucha, decidí embarcarme en el camino de la investigación clínica. Nunca llegaré a saber qué habría sucedido si hubiera optado por el otro camino; esa incertidumbre será algo que siempre me acompañará. Sin embargo, lo que nunca pondré en duda es el impacto positivo y significativo que esta elección ha tenido en mi desarrollo profesional y personal. Las decisiones difíciles son parte de la vida; lo

importante es tener la valentía de elegir el camino que resuena más con nuestras pasiones.

Mi ingreso a Janssen fue, en cierto sentido, fortuito, y ahora estoy cerca de cumplir veinticinco años colaborando con esta prestigiosa compañía. Mi carrera se ha caracterizado por colaboraciones fructíferas y avances significativos. En los inicios tuve el privilegio de trabajar con destacados neurólogos españoles en la demostración de la eficacia de la Galantamina y de coordinar ensayos clínicos con Topiramato, lo que marcó un hito en la investigación sobre la migraña y fue mi primer ensayo en fase I. Desde el inicio, me ha atraído la investigación en fases tempranas, pues permite la traducción del conocimiento básico en beneficios clínicos para los pacientes.

A medida que avanzaba en mi carrera, también tuve la oportunidad de coordinar la unidad de hematología, donde pude colaborar estrechamente con hematólogos de prestigio internacional como los doctores Mariví Mateos, Jesús San Miguel y Joan Bladé en los primeros avances en Mieloma Múltiple con el fármaco Velcade, cuyo mecanismo de acción fue merecedor del Premio Nobel. La contribución al tratamiento de esta enfermedad ha sido uno de los logros más significativos de mi carrera. Desde aquel primer fármaco, en un momento en que había escasa esperanza para los pacientes, hemos progresado entre todos hacia tratamientos innovadores como daratumumab, el desarrollo de anticuerpos bi-específicos o tri-específicos, como talquetamab y teclistamab, dirigidos a receptores para GPRC5D, BCMA y CD3. También hemos hecho avances significativos en ensayos clínicos en terapias con células CAR-T. Muchos pacientes en todo el mundo se están beneficiando de estos tratamientos innovadores. Estos logros no son solo hitos profesionales; son pasos hacia el futuro, donde la ciencia se convierte en esperanza tangible para aquellos que más lo necesitan.

Tras asumir diversas posiciones de mayor responsabilidad en España, se me presentó el desafío de dirigir la unidad de ensayos clínicos en fases tempranas a nivel europeo. No podía desaprovechar la oportunidad de influir en el avance farmacológico a una escala más global, impulsando la innovación en beneficio de los pacientes.

Al poco de aceptar la nueva posición, la pandemia de COVID-19 representó uno de los mayores desafíos a los que nos hemos enfrentado en los últimos años, pero también sirvió para evidenciar la fuerza y el potencial de la ciencia. No obstante, fue evidente y fácil de apoyar

que España contaba con unidades de investigación altamente capacitadas. Entre otras, la Unidad de fases I del Hospital de La Princesa, dirigida por el Dr. Francisco Abad, se equiparaba a los mejores centros a nivel mundial y fue uno de los lugares que seleccionamos para llevar a cabo las primeras administraciones de la vacuna de Janssen. Cada uno de nosotros tiene el poder de marcar la diferencia, especialmente en tiempos de crisis, y la respuesta a la pandemia volvió a demostrar el poder de la colaboración entre distintos organismos y el compromiso inquebrantable de la comunidad científica.

No puedo dejar de mencionar los avances en otras áreas en los que he podido colaborar dentro de la oncología, la neurociencia o la inmunología como el uso de virus oncolíticos en determinadas neoplasias, la eficacia de ibrutinib en distintos tipos de linfomas, así como los avances en leucemias u otros tipos de tumores mediante dispositivos de liberación local como TARIS o los progresos en el tratamiento de la esquizofrenia con el uso bi-anual de palmitato de paliperidona.

Nunca diré que este ha sido un camino fácil; han sido años de dedicación y esfuerzo incesante. Sin embargo, en este recorrido, he tenido el privilegio de conocer a numerosas personas fascinantes y de involucrarme en proyectos innovadores de alto nivel que, y esto es lo más importante, que han tenido un impacto positivo en la vida de muchos pacientes.

Al reflexionar sobre mi trayectoria, no puedo evitar recordar cómo todo comenzó con una conversación y un pequeño equipo de cinco personas. Hoy tengo el privilegio de liderar un grupo de casi 200 profesionales apasionados, comprometidos en aportar valor a los pacientes que nos están esperando. Cada paso que hemos dado juntos es un testimonio de que la colaboración, el esfuerzo y la dedicación pueden conducir a resultados extraordinarios. A menudo me pregunto qué habría ocurrido si hubiera elegido un camino diferente. Sin embargo, cada experiencia me ha formado, y he disfrutado de cada paso en este viaje. Después de todos estos años y a pesar de los desafíos, sigo enfrentando mis responsabilidades con la misma sonrisa y pasión que me acompañaron desde mi inicio. ¿Qué más se puede esperar de esta extraordinaria travesía?

Pero aún siento que tengo mucho que aportar, mucho que aprender y muchos pacientes a quienes ayudar. Tengo que estar preparado para las nuevas tecnologías, nuevos biomarcadores, nuevos métodos de diagnóstico, nueva medicina de precisión, y como no, el aporte de

la inteligencia artificial. A todos los jóvenes científicos que comienzan su andadura, los animo a aprender cada día, a colaborar y a saber escuchar. El futuro está lleno de nuevos retos a los que posiblemente nunca nos hemos enfrentado. El mundo necesitará profesionales apasionados y deseosos de dar lo mejor de cada uno.

PÍLDORA DE INFORMACIÓN

Todos los fármacos tienen efectos adversos no deseables. Sin embargo, muchos de esos efectos son infrecuentes y, por tanto, no se detectan en los ensayos clínicos de fase III, que incluyen solo algunos cientos de pacientes. Solo los programas de farmacovigilancia poscomercialización, en grandes poblaciones de pacientes (a veces decenas de miles) pueden detectar efectos adversos que pueden ser graves.

Mucinas: nuevas herramientas para el diagnóstico y tratamiento del cáncer

Celia Sanz García, Paula Montero Magalló, Inés Roger Laparra y J. Cortijo Gimeno.

Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universitat de Valencia.

Las mucinas son glucoproteínas que crean una selectiva barrera protectora en la superficie epitelial de distintos territorios del organismo frente a distintos agentes patógenos físicos, químicos y biológicos, además, son receptores de membrana que transmiten la señal extracelular al interior de la célula. No obstante, su expresión genética anormal puede dar lugar a patologías como el cáncer, lo que las convierte en posibles dianas para su tratamiento.

RESUMEN

Existen dos grandes grupos de mucinas denominadas mucinas secretoras que no tienen estructura transmembrana y mucinas unidas a la membrana o transmembrana.

En su biosíntesis tiene un papel esencial el proceso de glicosidación, la O-glicosilación y la N-glicosilación (O-GalNAc glicosilación y N-glicosilación) que las van a definir y conferir sus funciones. La expresión genética anormal de las mucinas puede conducir a la aparición de enfermedades como cáncer, enfermedades inflamatorias, oculares, etc., por lo que el mantenimiento de su normal homeostasis tiene una gran importancia. Se describe el papel de las mucinas anormales en el desarrollo del cáncer y en el diagnóstico y tratamiento de distintos tipos de cáncer.

Existen diferentes agentes terapéuticos basados en las mucinas como son: vacunas, anticuerpos, miRNAs, terapia basada en células, fármacos inhibidores y nanopartículas dirigidas sobre todo hacia las glicoproteínas de las mucinas.

ABSTRACT

There are two major groups of mucins: secretory mucins, which do not have a transmembrane structure, and membrane-bound or transmembrane mucins.

Glycosylation, including O-glycosylation and N-glycosylation (O-GalNAc glycosylation and N-glycosylation), plays an essential role in their biosynthesis, defining them and conferring their functions. Abnormal genetic expression of mucins can lead to the development of diseases such as cancer, inflammatory diseases, eye diseases, etc., making the maintenance of their normal homeostasis critically important. The role of abnormal mucins in cancer development, as well as in the diagnosis and treatment of various types of cancer, is described.

There are various therapeutic agents based on mucins, including vaccines, antibodies, miRNAs, cell-based therapy, inhibitory drugs, and nanoparticles, primarily targeting mucin glycoproteins.

INTRODUCCIÓN

Las mucinas se pueden clasificar en dos tipos según su estructura y localización, mucinas secretoras y mucinas unidas a la membrana (transmembrana), las mucinas secretoras forman un lecho protector en los órganos que están en contacto con el medio externo y crean una barrera física contra los patógenos, las mucinas transmembrana están retenidas en la membrana plasmática por la presencia de dominios hidrofóbicos transmembrana e intervienen en distintas rutas de señalización como receptores.

Las cavidades del organismo como el tracto gastrointestinal y pulmones están envueltas por superficies mucosas que las protegen de agentes patógenos, previenen su deshidratación y las proveen de lubricación, las células epiteliales que tapizan la mucosa producen una secreción compuesta por agua, sales, proteínas y glicoproteínas que interactúan para formar un producto viscoelástico que juega un papel importante en la respuesta inmune innata (Bansil and Turner, 2006). Las glicoproteínas son mucinas secretoras que tienen un elevado peso molecular, y forman un estrato mucoso muy viscoso que cubre la mayoría de las superficies y previenen la penetración de las bacterias además proporcionan al moco su naturaleza hidrofóbica, mucoadhesiva y viscoelástica, de ese modo protegen al epitelio de daños químicos, enzimáticos y mecánicos, la característica mucoadhesiva ayuda a que otras sustancias se adhieran por medio de enlaces de hidrógeno e interacciones electrostáticas e hidrofóbicas que acaban formando agregados de gel.

Las células epiteliales de la mucosa incluyendo las células caliciformes y enterocitos también expresan mucinas unidas a la membrana llamadas mucinas transmembrana que son grandes glucoproteínas localizadas en las superficies apicales de las células epiteliales y están en contacto con ambientes hostiles. Se encuentran expresadas en el tracto gastrointestinal, estómago, sistema respiratorio, células epiteliales secretoras

del hígado, páncreas, vesícula biliar, riñón, glándulas salivares, glándulas lagrimales y ojo. Este tipo de mucinas transmembrana se diferencian en longitud, composición de dominios y dominios citoplásmicos (Van Putten and Strijbis, 2017).

PAPEL FISIOLÓGICO DE LAS MUCINAS

Las mucinas secretoras forman una capa protectora sobre el revestimiento epitelial del tracto respiratorio, genitourinario, gastrointestinal y óculo-vestibular. El complejo mucina gel captura y retiene compuestos activos biológicamente como inmunoglobulinas que promueven la restauración y regeneración de la mucosa donde esté dañada, también retienen agentes antimicrobianos como histatina y estaterina que proporcionan protección del entorno de la mucosa, impidiendo la acción de patógenos y partículas extrañas activando el sistema inmune.

Todas las mucinas contienen serina, prolina y treonina en los tándems de repetición, la O-glicosilación de estos aminoácidos aumenta la adhesión bacteriana y estimula la respuesta inmune, además, expulsan de forma directa a los patógenos o contaminantes inhalados ya que los atrapan en el gel viscoelástico y son eliminados por el transporte mucociliar. Por otro lado, las mucinas normalmente están restringidas a las superficies epiteliales, pero en ciertas condiciones patogénicas pueden pasar a la circulación general y ser reconocidas como biomarcadores diagnósticos (Chauhan et al, 2006).

Las mucinas transmembrana son receptores situados en la superficie celular que responden a diferentes estímulos externos como crecimiento celular, diferenciación, proliferación o apoptosis.

Los diferentes tipos de mucinas están presentes en todo el organismo en localizaciones específicas manteniendo la homeostasis y promoviendo la supervivencia de las células epiteliales, por ejemplo, en la cavidad oral, cuando disminuyen las mucinas, la incidencia

"Las mucinas son glicoproteínas con múltiples funciones fisiológicas como la de retener compuestos activos biológicamente como inmunoglobulinas que promueven la restauración y regeneración de la mucosa donde esté dañada, también retienen agentes antimicrobianos como histatina y estaterina que proporcionan protección del entorno de la mucosa, impidiendo la acción de patógenos y partículas extrañas activando el sistema inmune".

de candidiasis y caries dental aumenta, las mucinas salivares como MUC5B y MUC7 interactúan con los microorganismos orales y facilitan su eliminación, por tanto, disminuyen su patogenicidad (Frenkel and Ribbeck, 2015). El moco gástrico compuesto por MUC2, MUC5A y MUC6 forma una capa protectora que actúa como barrera selectiva del CIH y mantiene un gradiente de pH entre la superficie del epitelio y la luz gástrica, también interviene en el transporte del pepsinógeno y su activación/inhibición, además, el moco actúa como barrera de la pepsina luminal y protege a la mucosa de la digestión proteolítica. En el intestino delgado el moco se segrega de forma constante en las criptas y contiene péptidos antibacterianos y lisosomas de las células de Paneth, MUC2 es el mayor componente del moco del intestino delgado y grueso. El intestino grueso tiene una organización del moco diferente ya que tiene dos sistemas estratificados, el interior formado por células caliciformes, continuamente renovado que protege al epitelio del huésped de las bacterias comensales y acoplado al sistema inmune. Las mucinas oculares se producen en las células caliciformes de la conjuntiva y tienen como papel lubricación y defensa ocular, en el síndrome del ojo seco en el que el ojo no produce suficientes lágrimas o se evaporan rápidamente, se ha observado una disminución en los niveles de producción de mucina (Dhanisha, 2018).

En los pulmones los componentes del moco son sobre todo MUC5AC, que responde a los factores infecciosos y MUC5B que es esencial para la motilidad ciliar, concentraciones elevadas de MUC5AC pueden contribuir al desarrollo de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (Ballester et al, 2019) (Ballester et al, 2021a). En el tracto reproductor femenino las mucinas transmembrana son MUC1 y MUC4, y secretoras MUC5B y MUC5AC. Todo esto indica que la expresión de las mucinas es específica de los distintos órganos y de las distintas células (Sun et al, 2023).

TIPOS DE MUCINAS Y ESTRUCTURA

Las mucinas son codificadas por genes representados en humanos como MUC seguidos de un número que corresponde al orden en que fueron descubiertos, hasta la fecha se han identificado 24 genes de mucina. El gen de mucina es transformado en una proteína, la apomucina con forma de varilla que está rodeada de una extensa glicosilación, la glicoproteína está compuesta por un 80% de hidratos de carbono y un 20% por un núcleo de proteínas, las fracciones de hidratos de carbono que incluyen N-acetilgalactosamina, N-acetilglucosamina, galactosa, fucosa, ácido siálico

(ácido N-acetilneuramínico) y trazas de sulfato y manosa, se fijan al núcleo protéico de la mucina. Las glicoproteínas de la mucina tienen una peculiar característica en su estructura y es la presencia de tándems de repetición con alta proporción de prolina, treonina y serina que forman el dominio PTS que es a su vez extensamente O-glicosilado por O-enlaces de N-acetilgalactosamina (GalNAcO-enlaces) en los residuos de treonina y serina que se configuran alrededor del núcleo protéico de forma característica como un “cepillo de lavar botellas”.

Las mucinas secretoras son producidas por las células caliciformes, tienen alto peso molecular (5-40 MDa) y gran tamaño (600-900 nm) además, la proporción de glicosilación es alta (50-80%) y tienen la capacidad de formar viscogeles elásticos, a su vez se dividen en mucinas formadoras de gel MUC2, MUC5A, MUC5B, MUC6 y MUC19 y mucinas no formadoras de gel MUC7, MUC8 y OVGP1 o MUC9 (Dhanisha et al, 2018). Las mucinas formadoras de gel se segregan en intestino, superficie del estómago, glándulas salivares, glándulas del estómago, etc., y se caracterizan por tener un gran dominio central PTS glicosilado, una región carboxi ligeramente glicosilada y una región amino terminal rica en cisteína (dominio CYS), que está compuesta por dominios N-terminal (tripsina inhibidor-like) y dominios C8 (tienen 8 cisteínas). Otros dominios incluyen el factor von Willebrand tipo D y C, N y/o C terminal (vWD/vWC) que tiene una secuencia similar al factor von Willebrand y al dominio C terminal del nudo de cisteína. Estos dominios intervienen en la síntesis de las mucinas mediante la dimerización por puentes disulfuro en el retículo sarcoplásmico y su consecuente polimerización en el retículo de Golgi para formar polímeros. Las mucinas MUC6 y MUC 19 tienen la misma estructura, pero carecen de la unidad C-terminal VWD-C8-TIL, las MUC2 y MUC5 contienen un dominio adicional CysD que está presente en la región PTS (Lang et al, 2007). MUC2, MUC5AC, MUC5B y MUC6 se codifican por un grupo de genes localizados en el brazo corto del cromosoma 11. Las mucinas secretoras formadoras de gel tienen la propiedad de formar un denso gel mucoso viscoelástico que cubre muchos epitelios actuando como barrera física para proteger el epitelio que recubre el tracto respiratorio e intestinal formando una matriz donde se atrapa a las bacterias (Thornton et al, 2008). Las mucinas secretoras no formadoras de gel son MUC7, MUC8 y MUC9 no pueden oligomerizar ya que carecen de dominios ricos en cisteína y por tanto son monómeros.

Las mucinas transmembrana son MUC1, MUC3A, MUC3B, MUC4, MUC11, MUC12, MUC13, MUC15, MUC16, MUC17, MUC20, MUC21, MUC22, son proteínas ancladas a la membrana formadas por un dominio que abarca toda la membrana plasmática, una región o dominio extracelular aminoterminal con glicanos y una cola carboxiterminal en el citoplasma (intracelular).

El dominio extracelular de las mucinas transmembrana está formado por un número variable de dominios en tándem de repetición (TR) y un dominio SEA formado por proteína espermática de urquín del mar, enteroquinasa y agrina o dominio EGF-like (factor de crecimiento epidérmico-like). Los tándems que se repiten son regiones altamente glicosiladas ricas en serina, treonina y prolina que son características del núcleo de proteínas de la mucina, tienen polimorfismos en cuanto a su longitud y sus secuencias son muy variables repitiéndose múltiples veces, el número de repeticiones y la secuencia varía para cada mucina. El dominio SEA está formado por unos 100 aminoácidos cercanos a la parte luminal de la membrana, se identificó en el MUC1 y tiene un papel importante en la glucosilación de las proteínas, tiene un anclaje autoproteolítico que separa la mucina en dos subunidades, una subunidad grande extracelular formada por un número variable de tándems de repetición y una subunidad pequeña extracelular que contiene el módulo SEA y el dominio EGF-like, ambas unidas de forma no covalente. El EGF-like es homólogo al factor de crecimiento epidérmico y a otros factores de crecimiento y citoquinas, e interviene en la interacción entre las subunidades de mucina y los receptores ErbB (eritroblastosis oncogen B), además, la mucina está formada por el dominio transmembrana y una cola citoplasmática cuyo número de aminoácidos varía entre las distintas mucinas (por ejemplo: 22 aminoácidos en MUC4 y 80 aminoácidos en MUC17). La clave que diferencia a las mucinas de otras proteínas transmembrana es la presencia de los tándems de repetición.

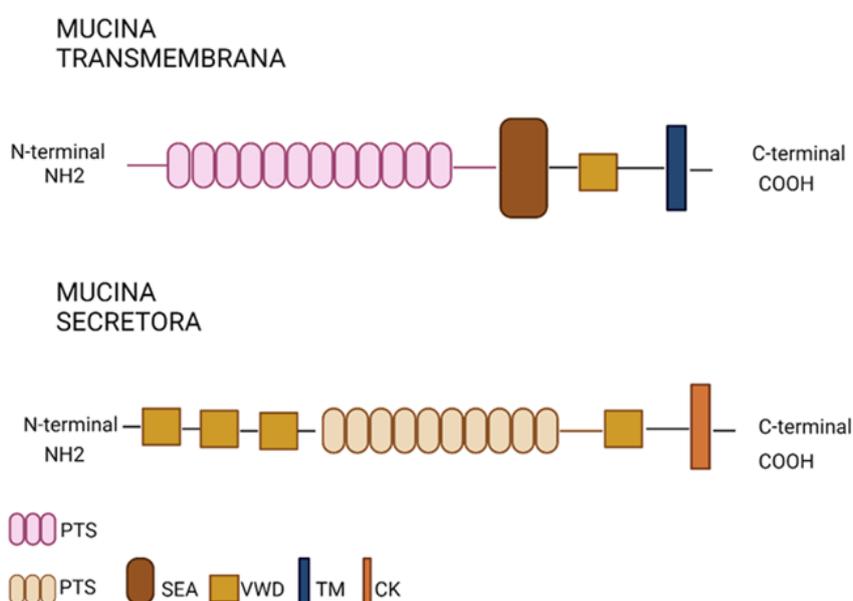


Figure 1: Descripción esquemática de la estructura de las mucinas transmembrana y mucinas secretoras. Las dos tienen cola citoplasmática C-terminal, secuencia N-terminal y el dominio protéico VWD (von Willebrand D). La parte central está formada por los dominios PTS que contienen tándem de repetición ricos en prolina, serina y treonina que varían en número de unas mucinas a otras y son los que sufren la O-glicosilación. Las mucinas transmembrana además tienen el dominio estructural transmembrana (TM) pero carecen de dominio CK (nudo de cistina) mientras que las secretoras no tienen dominio TM pero si varios dominios vWD.

Tabla 1: Clasificación de la familia de las mucinas y localización en el organismo.

GENES DE MUCINA	BANDA CITOGENÉTICA	NOMBRE ALTERNATIVO	TIPO	LOCALIZACIÓN
MUC1	1q22	Episialina, CA15.3. Mucina epitelial polimórfica (MEP). Antígeno epitelial de membrana (AEM). Antígeno DF3.	Mucina transmembrana.	Vías aéreas, glándulas salivares, glándula mamaria, esófago, estómago, duodeno, páncreas, tracto reproductor hombre y mujer.
MUC2	11p15.5		Mucina secretora formadora de gel.	Intestino delgado, colon, recto, vías aéreas.
MUC3A	7q22.1		Mucina transmembrana.	Colon, duodeno, vejiga de la orina, epitelio del oído medio.
MUC3B	7q22		Mucina transmembrana.	Colon, duodeno, vejiga, epitelio del oído medio.
MUC4 (4a/4β)	3q29		Mucina transmembrana.	Bronquios, endocérvix, próstata, epitelio conjuntival, colon, epitelio gástrico e intestino delgado, superficie epitelial de la cavidad oral, ojo, glándulas lagrimales, oído medio, glándulas salivares, tracto reproductor femenino, glándula prostática, pulmones, glándulas mamarias.
MUC5AC	11p15.5		Mucina secretora formadora de gel.	Epitelio bronquial, epitelio gástrico, conjuntiva ocular, endocérvix, vejiga de la orina.
MUC5B	11p15.5	Mucina salivar de alto peso molecular (MG1) o mucina de la vejiga urinaria humana.	Mucina secretora formadora de gel.	Glándulas bronquiales, endocérvix, vejiga de la orina, páncreas.
MUC6	11p15.5		Mucina secretora formadora de gel.	Fundus, antro y cardias gástrico, glándulas de Brunner del duodeno, ileon terminal, colon ascendente, páncreas, vejiga de la orina, vesículas seminales, tracto reproductor femenino.
MUC7	4q13.3	Mucina salivar humana de bajo peso molecular (MG2).	Mucina secretora no formadora de gel.	Glándulas salivares submandibulares, sublinguales y labiales, tracto respiratorio, epitelio oído medio.
MUC8	12q24.33		Mucina secretora no formadora de gel	Glándulas submucosas de la tráquea, placenta, testículos, cervix, endometrio, vesícula seminal, epidídimo, tropa de Falopio, ovario y útero.
MUC9	1p13.2	Glicoproteína 1 oviductal.	Mucina secretora no formadora de gel.	Tracto reproductor femenino.
MUC11			Mucina transmembrana.	Colon.
MUC12	7q22		Mucina transmembrana.	Colon, páncreas, intestino delgado, estómago, pulmón, riñón, próstata, útero.
MUC13	3q21.2		Mucina transmembrana.	Tráquea, esófago, epitelio gástrico, intestino delgado, intestino grueso y riñón.
MUC14	4q24	Endomucina, sialomucina endotelial, EMCN o sialoglicoproteína mucina-like.	Mucina transmembrana.	Tejido vascular del corazón, pulmones y riñón. Células endoteliales de las vénulas postcapilares.
MUC15	11p14		Mucina transmembrana.	Placenta, tiroides, glándulas salivares, pulmón y riñón.
MUC16	19p13.2	CA125.	Mucina transmembrana.	Epitelio del tracto respiratorio superior, superficie ocular, revestimiento mesotelial de las cavidades del cuerpo como pleura, peritoneo y cavidades pélvicas, órganos internos y órganos reproductores masculinos y femeninos.
MUC17	7q22		Mucina transmembrana.	Duodeno, colon e ileon terminal.
MUC18	11q23.3	Proteína mucina-like. CD146. Molécula de adhesión celular del melanoma (MCAM).	Mucina transmembrana.	
MUC19	12q12		Mucina secretora formadora de gel.	Glándulas submandibulares, glándulas sublinguales, tracto respiratorio, ojo y epitelio del oído medio.
MUC20	3q29		Mucina transmembrana.	Riñón, esófago, estómago, duodeno.
MUC21	6p21.33	Epiglicanina.	Mucina transmembrana.	Pulmón, timo, intestino grueso y testículos.
MUC22	6p21.33	Mucina-like asociada a panbronquiolitis (PBMUCL1).	Mucina transmembrana.	Pulmón, placenta, testículos.
MUC24	6q21		Mucina transmembrana.	

SÍNTESIS Y GLICOSIDACION DE LAS MUCINAS

El producto translacional de los genes de mucinas secretoras (MUC2, MUC5AC, MUC5B y MUC6) es sintetizado cotranslacionalmente y rápidamente dimerizado en el retículo endoplásmico de las células caliciformes usando el dominio nudo de cisteína C-terminal (CK) que contiene 215 residuos de cisteína, inmediatamente después de la formación de dímeros ocurre la N-glicosilación en el aparato de Golgi donde se encuentra la N-acetilgalactosaminiltransferasa que induce los enlaces de la N acetilgalactosamina con serina y treonina (GalNAc-Ser/Thr) en los dominios PTS. Después se realiza la elongación de los oligosacáridos con la ayuda del enzima glicosiltransferasa, se forman puentes disulfuro en los dominios D N-terminales y finalmente se organizan en anillos concatenados, todo ello se realiza en condiciones de pH ligeramente ácido y altas concentraciones de calcio, se forman agregados de mucina que son empaquetados en gránulos.

Tanto las mucinas secretoras como las mucinas transmembrana son transformadas en polipéptidos, durante el proceso postranslacional de las mucinas transmembrana (MUC1, MUC3, MUC16 y MUC17) una proteasa escinde el polipéptido en dos subunidades, esta escisión ocurre en el dominio SEA, estas subunidades quedan unidas por enlaces no covalentes y finalmente se transportan a la superficie celular. En el caso de las mucinas secretoras (MUC2, MUC4; MUC5AC) es diferente ya que conservan el dominio SEA y se escinden en otra secuencia específica llamada GDpH (Gli-Asp-Pro-His), el pH del retículo endoplásmico es muy importante porque determina su escisión (Dhanisha et al, 2018).

Las mucinas tienen diferentes estructuras debido a los distintos patrones de glicosilación, este proceso consiste en la unión de los hidratos de carbono y proteínas, y juega un papel crucial en su estructura y función, sus niveles de expresión y patrones de glicanos varían dependiendo de su organización y de las especies. La complejidad de la estructura de las mucinas se debe a su larga cadena polipeptídica y sus modificaciones postranslacionales que son: glicosilación, sulfatización y fosforilación, la glicosilación es la más importante, la O-glicosilación ocurre en el aparato de Golgi, mientras que la N-glicosilación y la formación de glicoesfingolípidos se inicia en el retículo endoplásmico y acaba en el aparato de Golgi, otros tipos como O-fucosilación, O-galactosilación, O-manosilación, formación de proteoglicanos, etc., ocurre en el retículo endoplásmico y la O-GlcNAcilación ocurre en el citoplasma.

La O-glicosilación consiste en transferir una molécula de azúcar al grupo hidroxilo de los aminoácidos treonina (thr) y serina (Ser), mientras que la N-glicosilación consiste en transferir la molécula de azúcar al grupo amino de la asparraginasa (Asn). Los segmentos extracelulares de las mucinas transmembrana son secuencias repetidas de treonina, serina y prolina que han sufrido O-glicosilación lo que sirve para proteger la estructura protéica del dominio extracelular de la posible degradación producida por acción bacteriana o por las proteasas del huésped, creando una barrera protectora. Las mucinas pueden tener distintas estructuras de oligosacáridos cuya composición variará dependiendo de los tipos de células debido a la diferente expresión de las glicosiltransferasas. En células cancerígenas la alteración en la regulación de estos enzimas da lugar a glicoproteínas anormales y con frecuencia disminuídas en número.

La O-glicosilación de las mucinas comienza con la acción de la familia de las N-acetilgalactosaminiltransferasas (GALNT) que añade N-acetilgalactosamina (GalNAc) a la serina y treonina de los dominios PTS, este proceso da lugar al antígeno Tn que es la estructura inicial de la O-unión, la adición de galactosamina (Gal) genera el O-glicano core 1, también conocido como antígeno T que es el precursor de los O-glicanos más extensos. En células epiteliales normales el O-glicano core 1 se elonga por la adición de N-acetilgalactosamina.

La alteración de estos mecanismos puede llevar a la aparición de enfermedades, la modificación de estos patrones podría ser debida a cambios en la tipología, función y expresión de las glicosiltransferasas y sus moléculas chaperonas que conducen a la pérdida de glicanos lo que daría lugar a cadenas de glicanos aberrantes. Por ejemplo, la expresión aberrante de varios tipos de O-glicanos truncados se produce sobre todo por diferencias en la expresión de la actividad de las glicosiltransferasas, los más frecuentes se producen en el antígeno T (Gal β 1-3GalNAc α 1-O-Ser/Thr), el antígeno Tn (GalNAc α 1-O-Ser/Thr), y el antígeno TSn (Neu5Ac α 2-6GalNAc α 1-O-Ser/Thr), que son causados por mutaciones en la molécula chaperona (COSMC) que es requerida para la formación de la 1 β 1,3-galactosiltransferasa. Estas glicosiltransferasas y O-glicanos truncados están relacionados con la aparición y progresión del cáncer y sirven como importantes biomarcadores para su diagnóstico y tratamiento, alteran la función celular y participan en la proliferación celular, invasión, metástasis y angiogénesis. Se ha observado que las modificaciones de los glicanos de las mucinas se pueden asociar con:

alteraciones intestinales que dan lugar a disbiosis y enterocolitis, alteraciones de los glicanos de MUC2 que aparecen en la colitis ulcerosa, desarrollo de cáncer en el que los patrones de glicosilación de las mucinas cambian, por ejemplo, las mucinas normales de las células epiteliales de mama contienen una mezcla de O-glicanos donde la mayoría tienen una estructura core 2, pero en el cáncer de mama disminuye esta estructura y aumenta el antígeno siálico de Lweis, lo que conduce al aumento de la adhesión de las células cancerígenas a las células endoteliales (Reily et al, 2019).

El 80% de la glicosilación de las mucinas es O-glicosilación y su producción normal interviene en diversos procesos biológicos, procesos celulares como transporte específico de proteínas, procesos moleculares como conformación de proteínas y resistencia de las proteínas a la hidrólisis, y procesos de comunicación intercelular célula-célula o célula-sustrato. Por otro lado, pueden inhibir la virulencia de patógenos, por ejemplo, los O-glicanos de la mucina salivar MUC5B pueden inhibir la virulencia oral del *Streptococcus mutans*. En el ojo, contribuyen a mantener la estructura rígida en la superficie ocular y forman un entramado protector en la córnea. Por último, la O-glicosilación de las mucinas es fundamental en el desarrollo del cáncer, por ejemplo, MUC1 se llama clínicamente antígeno carbohidratado 15.3 (CA 15.3), es designado como marcador de cáncer de mama, la expresión de MUC1 y su aberrante O-glicosilación promueve la expresión aberrante de O-glicanos truncados y alteraciones en estructuras que dan lugar a la aparición, progresión y metástasis del cáncer (Sun et al, 2023).

La N-glicosilación es importante para la dimerización y multimerización de las mucinas y les confiere estabilidad de forma que se pueden plegar e inhibe su degradación, es fundamental para la secreción. Por ejemplo, debido a la inhibición de la N-glicosilación en las células epiteliales de córnea humana con tunicamicina, la expresión de MUC16 disminuyó, así como la función de barrera de glucocálix. La N-glicosilación anormal también es un marcador de cáncer, la expresión de β 1-6 unido a N-glicanos está aumentada significativamente en varios tipos de cáncer y está relacionada con la aparición, progresión y aparición de metástasis. También se ha observado que los N-glicanos pueden favorecer la unión de MUC16 a la glicoproteína mesotelina lo que promueve la metástasis peritoneal del cáncer de ovario (Sun et al, 2023).

FORMACIÓN DE MUCINAS ANORMALES

La glicosilación normal de las mucinas contribuye al mantenimiento de la salud del organismo, cuanto se altera este proceso se afecta la expresión de las mucinas y sus funciones. Existen varios mecanismos que contribuyen a la anormal glicosilación como:

- ◇ Alteración en la actividad y localización de las glicosiltransferasas: se localizan en el aparato de Golgi y son fundamentales para la síntesis de O-glicanos, su expresión anormal es un factor para el desarrollo de cáncer. Por ejemplo, la N-acetilgalactosamiltransferasa 7 (GALNT7) está sobreexpresada en el cáncer de próstata y puede favorecer su proliferación modificando la O-glucosilación de las células cancerígenas (Scott et al, 2023).
- ◇ Cambios en el pH del aparato de Golgi: es esencial para la correcta glicosilación, transporte y organización de proteínas y lípidos in las organelas. El pH elevado parece estar directamente relacionado con la expresión de antígeno T en células cancerígenas y también puede afectar a la distribución y localización de las glicosiltransferasas en el aparato de Golgi lo que produce una síntesis incorrecta de O-glicanos y N-glicanos (Rivinoja et al, 2006).
- ◇ Eficiencia de los transportadores de los nucleótidos: antes de que ocurra la reacción de glicosilación, los azúcares deben ser translocados al aparato de Golgi o al retículo endoplásmico para ser utilizados como sustratos por las glicosiltransferasas, de esto se encarga la familia de transportadores protéicos de nucleótidos, las mutaciones en estos transportadores o la ineficacia del transporte se asocia con una glicosilación alterada (Sun et al, 2023).

En el proceso de carcinogénesis se altera el papel protector y de reparación de las mucinas en las células epiteliales, por lo que los glicanos anormales juegan un papel importante en la proliferación de células cancerígenas, en su adhesión y capacidad invasiva. Por ejemplo, la expresión de MUC1 está aumentada en muchos tipos de cáncer tanto en la membrana plasmática como en el citoplasma de las células cancerígenas, además tiene una glicosilación aberrante (Sun et al, 2023). Por tanto, para la aparición de cáncer se producen los siguientes cambios en las características de las mucinas:

- ◇ Capacidad proliferativa: la mayoría de las células epiteliales mamarias normales tienen un MUC1 formado por una estructura core 2, en el desarrollo de cáncer de mama, esta estructura desaparece y aumenta la estructura core 1. Para demostrar si este cambio conduce a la proliferación de las células del cáncer de mama *in vivo*, Mungul et al, realizaron líneas celulares de MUC1 expresando core 1 y core 2 respectivamente y los resultados obtenidos mostraron que las células que tenían estructura core 1, proliferaron mucho más rápido que las células con estructura core 2.
 - ◇ Pérdida de adhesión: las moléculas de adhesión celular (integrinas, cadherinas, inmunoglobulinas y selectinas) son unas proteínas localizadas en la superficie de las células que median el contacto y la unión célula-célula y célula-medio ambiente que inducen a la adhesión reconociendo receptores específicos de adhesión. La disminución de cadherinas y el aumento de integrinas, inmunoglobulinas y selectinas conduce a una pérdida de la adhesión de las células cancerígenas en su sitio primario promoviendo las metástasis. La estructura de los O-glicanos de las mucinas es uno de los factores más importante de la adhesión celular, en la mayoría de las células cancerígenas está cambiada de forma que tapan las moléculas de adhesión de las células cancerígenas, lo que se ha confirmado en diferentes tipos de cáncer (Burdick et al, 1997).
 - ◇ Producción de metástasis: La expresión aumentada de SLe^x (estructura ampliada en la cadena de glicanos) se asocia con peor pronóstico, además en el MUC1 el ácido siálico se puede unir a las lectinas para promover la adhesión de las células cancerígenas a las células del endotelio vascular o permitir la formación de un microambiente tumoral que conduce a la progresión del cáncer y formación de metástasis (Rambaruth et al, 2011).
 - ◇ Escape inmune del cáncer: es esencial para asegurar la supervivencia de las células cancerígenas que escapan al reconocimiento y ataque del sistema inmune debido a distintos factores como pérdida o alteración de antígenos anticancerígenos, debilidad en la inmunogenicidad del cáncer, cambios epigenéticos o cambios en las vías de señalización intracelular en las células cancerígenas. Existen muchas evidencias que sugieren que el aumento de las mucinas y su glicosilación anormal en la mayoría de los adenocarcinomas, es el principal blindaje para evadir la vigilancia del sistema inmune, esto es mediado por lectinas que modifican el reconocimiento de los antígenos tumorales por el sistema inmune uniéndose a los glicanos aberrantes (Rabinovich and Toscano, 2009).
 - ◇ Producción de Quimiorresistencia: La barrera mucosa es una de las causas de quimiorresistencia en las células cancerígenas, la mayoría de las mucinas están cargadas negativamente y pueden interactuar electrostáticamente con fármacos con carga positiva de forma que inhiban su difusión por el organismo, pequeñas moléculas inhibitoras pueden entorpecer la síntesis de mucinas y ayudar a los fármacos a alcanzar sus objetivos. Rao et al encontraron que la síntesis de mucina puede ser bloqueada usando un inhibidor de la glucosaminiltransferasa 3, que puede ser usado solo o en combinación con gencitabina para inhibir el crecimiento celular del cáncer. Por otro lado, hay una relación directa entre la resistencia química y la expresión anormal de glicanos en las células cancerígenas, la inhibición de la N-glicosilación puede afectar la expresión del receptor del factor de crecimiento epitelial y aumentar la sensibilidad en el cáncer de páncreas a la quimioterapia. También los O-glicanos truncados pueden producir quimiorresistencia (Sun et al, 2023).
 - ◇ Patógenos carcinogénicos: los más importantes definidos como carcinógenos de Clase I por la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer en el 2018 son *Helicobacter pylori* (Hp), papillomavirus humano (VPH), virus de la hepatitis B (VHB) y virus de la hepatitis C (VHC).
- La infección por *Helicobacter pylori* es el factor de riesgo más importante del cáncer gástrico, aproximadamente un 75% se asocia con esta infección, por eso la Agencia Internacional para la Investigación del cáncer clasificó al *Helicobacter pylori* como carcinógeno tipo 1. Se ha observado que la eliminación de la fucosiltransferasa 2 da lugar a la disminución en la expresión de estructuras α 1,2 fucosiladas y aumento de la expresión de SLe^a en el MUC5AC, lo que ayudaría al *Helicobacter* a colonizar la mucosa gástrica (Magalhaes et al, 2016). En otros estudios (Skoog et al, 2017), al analizar los O-glicanos en la mucosa gástrica infectada y no infectada con *helicobacter*, se encontró que en los infectados la estructura de O-glicanos es más numerosa y compleja. Los análisis histológicos

muestran un aumento en la expresión de MUC6 y una disminución de MUC5AC.

El VPH puede conducir a la aparición de cáncer cervical, al estudiar los O-glicanos de las mucinas en esta situación se observa que la infección por VPH produce fucosilación anormal. También se ha observado que durante la infección por VHB y VHC la unión de los O-glicanos a la serina 204, disminuye el factor de crecimiento insulina-like que regula el factor de crecimiento celular, lo que puede dar lugar a la aparición de carcinoma hepatocelular (Ahmad et al, 2011).

El virus de Epstein Barr (VEB) es el primer virus humano asociado con cáncer, se ha asociado con el linfoma de Burkitt, linfoma de Hodgkin y no Hodgkin, y carcinoma nasofaríngeo, además relacionado con cáncer gástrico y cáncer de mama, puede aumentar la expresión de glucosaminiltransferasa 3 afectando la señalización del FN-kB lo que promueve la proliferación y migración de las células del cáncer gástrico (Sun et al, 2023).

EXPRESIÓN DE LAS MUCINAS EN EL CÁNCER

La regulación de las mucinas aumenta en diferentes tipos de cáncer, se usan como marcadores diagnósticos y también se reconocen como objetivos terapéuticos. La hipersecreción de mucinas favorece a las células cancerígenas de varias maneras, su patrón característico de glicosilación sirve como plataforma de unión para factores de crecimiento y citoquinas lo que promueve la proliferación y metástasis de dichas células a través de diferentes señalizaciones. La mucina transmembrana

MUC1, suprime la respuesta inflamatoria desarrollada durante la entrada de bacterias patógenas, se ha reportado la aberrante sobreexpresión de MUC1 en varias neoplasias hematológicas como linfomas, mieloma múltiple y leucemia mieloide. En la leucemia mieloblástica crónica MUC1 estabiliza el gen BCR-ABL (formado por fragmentos de cromosomas 9 y 22) de forma que aumenta la proliferación e inhibe la diferenciación y la apoptosis. El aumento de MUC1 en suero se usa como marcador de cáncer de mama y su localización aberrante en sitios no apicales de las membranas y en el citosol, indica un mal pronóstico. También se ha localizado en el núcleo celular en el cáncer de mama y en las mitocondrias lo que disminuye la apoptosis mediada por daño celular y por otros factores de activación, lo que promueve la proliferación. La mucina transmembrana MUC13 está sobreexpresada en cáncer de ovario y carcinoma colorrectal y MUC16 en el 80% de cáncer epitelial de ovario. La sobreexpresión de MUC4 se utiliza como biomarcador en el diagnóstico de la carcinogenicidad pancreática y su localización aberrante en la parte no apical de la membrana se encuentra en cáncer de páncreas, mama, pulmón, ovario y vesícula biliar. En ratones se ha observado que la inactivación específica del gen MUC2, induce tumores en colon, intestino delgado y recto lo que hace pensar en el importante papel de MUC2 en la supresión del tumor (Dhanisha et al, 2018). Las mucinas transmembrana son homólogas a la familia del factor de crecimiento epidérmico (EGF), la función exacta a este nivel no está clara, pero se ha postulado que el dominio transmembrana interactúa con el receptor EGF lo que se traduce en proliferación, diferenciación, crecimiento y cascadas relacionadas con la inflamación (Ballester et al, 2021b).

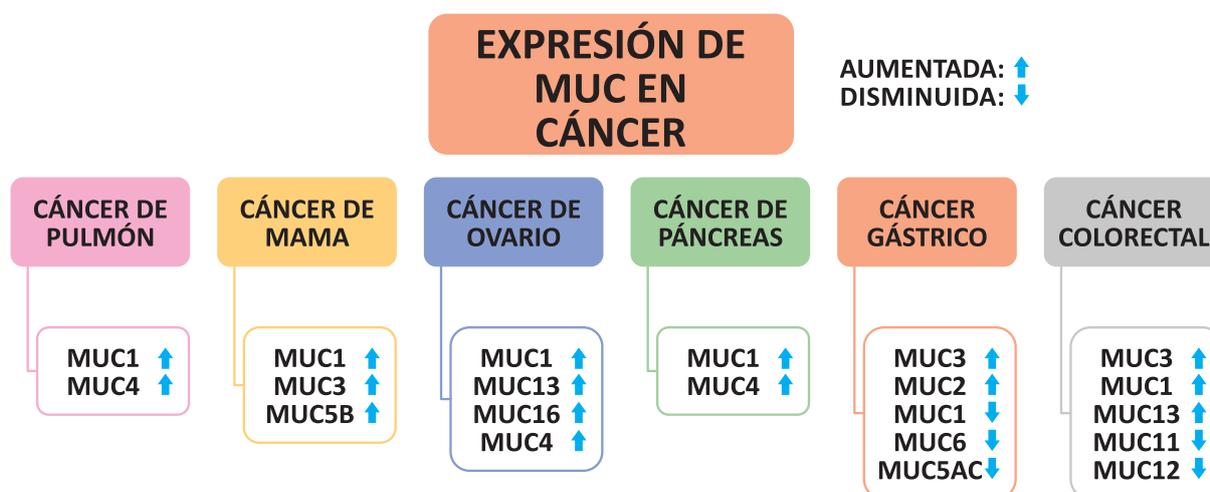


Figure 2: Resumen de la regulación sobreexpresada e infraexpresada de las mucinas en diferentes tipos de cáncer.

MUCINAS COMO OBJETIVOS TERAPÉUTICOS DEL CÁNCER

La glicosilación anormal y la sobreexpresión de las mucinas en células cancerígenas hacen que se conviertan en objetivo terapéutico, se han realizado diferentes ensayos clínicos en distintas fases cuyo objetivo es estudiar la seguridad y efectividad de agentes terapéuticos basados en mucinas, se han desarrollado diferentes formulaciones terapéuticas con dianas específicas de las diferentes mucinas.

Las vacunas son preparaciones biológicas que aumentan la respuesta inmune frente a enfermedades o tumores, con ellas se activa la inmunidad celular o humoral aumentando las células dendríticas que presentan el antígeno tumoral. MUC1 ha sido clasificada como una importante diana antigénica y las vacunas sintetizadas pueden ser, subunidades, vacunas ADN, vacunas ARN, vacunas con vectores virales, vacunas de células dendríticas y vacunas glicopeptídicas.

Anticuerpos monoclonales conjugados con fármacos anticancerígenos dirigidos contra un epítipo de la mucina, fórmula que puede mejorar los efectos adversos de la quimioterapia ya que los anticuerpos son más específicos para los antígenos tumorales y pueden desencadenar una potente respuesta de células T y de anticuerpos dependientes de la inmunidad celular. Además, los anticuerpos monoclonales pueden suscitar una respuesta anticancerígena al actuar sobre sitios específicos antigénicos de las mucinas sobreexpresadas en tumores.

Fármacos inhibidores que son pequeños péptidos que se unen de forma específica a las moléculas diana e inhiben su conducta oncogénica al impedir la homodimerización.

ARNmi son una clase de ARNs no codificados que regulan la expresión genética postranscripcional, pueden controlar la expresión genética del cáncer a través del silenciamiento del ARN, por tanto,

actúan como supresores del tumor, existen muchos ARNm dirigidos a diferentes genes MUC.

Utilización de células T con receptores antigénicos quiméricos (CAR-T) realizadas por ingeniería que tienen como objetivo los glicanos asociados al cáncer, su función es la de producir la muerte de las células cancerígenas al reconocer un antígeno específico. La terapia con CAR-T parece funcionar mejor en enfermedades malignas hematológicas que en tumores sólidos.

Los fármacos quimioterápicos utilizados como anticancerígenos tienen graves limitaciones debido a su alta toxicidad y sus efectos adversos sistémicos ya que tienen una distribución inespecífica, las nanopartículas pueden disminuir esta desventaja al llevar el fármaco directamente al sitio donde realiza su mecanismo de acción. El acoplamiento de anticuerpos monoclonales con nanopartículas genera anticuerpos nanoacoplados que aumentan la especificidad terapéutica.

Los diferentes ensayos clínicos de los que se han obtenido resultados beneficiosos para la terapia del cáncer con vacunas, anticuerpos y células dendríticas están reflejados en la tabla 2. Los estudios basados en terapia con ARNm no codificado se representan en la tabla 3. Otros tipos de terapia se describen a continuación.

[Ver tablas páginas siguientes.](#)

"Cuando se altera la expresión genética de las mucinas, pueden participar en la producción de diferentes condiciones patológicas como procesos oncogénicos, enfermedades inflamatorias en diferentes órganos por ejemplo intestinales y enfermedades oculares ya que se altera su papel protector y de reparación celular".

Tabla 2: Descripción de ensayos clínicos realizados con anticuerpos, vacunas y células dendríticas dirigidos a diferentes mucinas.

OBJETIVO ANTIGÉNICO	FASE DEL ENSAYO CLÍNICO	NÚMERO DE PACIENTES	TIPO DE TERAPIA	TIPO DE CÁNCER	CONCLUSIONES	REFERENCIAS
MUC1	Fase I	20	Terapia basada en células.	Cáncer de páncreas.	Una respuesta completa, 5 enfermedad estable, media de supervivencia 9.8 meses.	Kondo H, 2008.
MUC1	Fase I	148	Anticuerpos.	Cáncer colorrectal.	Media de IgG antiMUC1 más alta en grupos con cáncer que en normales.	Silk AW, 2014.
MUC1	Fase I	74	Anticuerpos (PankoMab-GEX).	Carcinomas avanzados.	Es segura, bien tolerada, muestra actividad antitumoral en enfermedad avanzada.	Fiedler W, 2016.
MUC1	Fase I/II	17	Vacunas.	Cáncer de próstata.	Vacuna segura, induce respuestas significativas de células T. 11 de 16 pacientes evaluados mostraron un aumento del tiempo en que aumentaba el PSA.	Scheid E, 2016.
MUC1	Fase I	21	Vacunas.	Adenocarcinoma de mama, pulmón y ovario.	Vacuna con buena tolerabilidad, produce cambios inmunógenos en los pacientes.	Tan TJ, 2022.
MUC1	Fase I	10	Vacunas.	9 cáncer colorrectal y 1 colangiocarcinoma.	Vacuna segura, todos los pacientes desarrollaron respuestas a al menos un antígeno. El 83% desarrolló células T específicas para MUC1.	Gatti-Mays ME, 2020.
MUC1	Fase I	12	Vacunas.	Pacientes con cáncer metastásico o tumores sólidos avanzados con terapia no curativa.	La vacuna BN-CV301 es segura e indujo respuestas inmunes frente a su objetivo y resultados clínicos positivos, sobre todo en tumores gastrointestinales con mutación KRAS.	Gatti-Mays ME, 2019.
MUC1	Fase II	400	Vacunas.	Cáncer de mama.	Tecemótido es seguro, pero no aumento notablemente la eficacia del tratamiento en cáncer de mama temprano.	Singer CF, 2020.
MUC1	Fase IIIb	35	Vacunas.	Cáncer de pulmón de células no microcíticas.	La supervivencia aumenta de forma significativa en el grupo tratado con radioterapia y quimioterapia con L-BLP25 frente al grupo sin L-BLP25 (Tecemótido).	Butts C, 2014.
MUC1	Fase I/II	103	Vacunas.	Adenoma colorrectal recurrente.	El 25% de los receptores de la vacuna tienen mayores niveles de IgG MUC1 y las respuestas inmunes muestran una disminución del ratio de recurrencia de adenomas frente a placebo.	Schoen RE, 2023.
MUC1	Fase IIb/III	222	Vacunas.	Mama, colorrectal, riñón y próstata. Cáncer de pulmón de células no microcíticas.	TG4010 aumenta la supervivencia frente a placebo. El biomarcador TrPAL puede ser importante para predecir respuestas.	Quoix E, 2016. Arriola and Ottensmeier, 2016.
MUC1	Fase II		Vacuna TG4010+Nivolumab.	Cáncer de pulmón de células no microcíticas.	Sin resultados.	NCT02823990
MUC1	Fase III	31	Células dendríticas autólogas unidas a 5TRMUC1.	Cáncer de mama.	La inyección no mostró toxicidad. La recidiva en pacientes con placebo fue del 60% frente a los que recibieron inmunoterapia que fue del 12.5%.	Vassilaros S, 2013.
MUC1	Fase II	56	CVac, vacuna de células dendríticas antiMUC1.	Cáncer de ovario.	Terapia segura, notablemente aumento el tiempo de recidiva y aumento el tiempo de supervivencia.	Gray HJ, 2016.
MUC1	Fase I/II	33	MUC1-C inhibidor GO-203. MUC1-C inhibidor GO-203+decitabina.	Leucemia mieloide aguda.	Activo, no reclutando.	NCT02204085
Expresión aberrante de los epitopos STn y T	Fase I	15	Iodina I131 Ac. Monoclonal CC49-deltaCH2.	Cáncer de colon.	No se han dado datos.	NCT00023933
Expresión aberrante de los epitopos STn y T	Fase I	30	Radiolabeled Ac. Monoclonal, Paclitaxel, e Interferon Alfa.	Cáncer de ovario.	No se han dado datos.	NCT00002734
MUC16	Fase I	77	Anticuerpos.	Cáncer de ovario y cáncer de páncreas no resecable.	DMUC5754A muestra seguridad aceptable y actividad antitumoral en pacientes con alta expresión de MUC16.	Liu JF, 2016.
MUC16	Fase I	16	Anticuerpos.	Cáncer de ovario.	ACA125 produce respuesta inmune contra CA125 en 56% de pacientes con aumento de la supervivencia.	Wagner U, 1997.
MUC16	Fase I	111	Anticuerpos.	Cáncer de ovario.	Eficacia de Abagovomab vinculada a mayor número de células T CD8+ e interferón γ.	Battaglia A, 2017.
MUC16	Fase I	65	Anticuerpos.	Cáncer de ovario.	DMUC4064A fue bien tolerado, con un ratio de beneficio clínico del 42% y la mediana de supervivencia de 3.9 meses. Un cuarto de pacientes mostró una respuesta parcial a altas dosis.	Liu J, 2021.

Tabla 3: Esquema de la terapia basada en los diferentes ARNmi utilizados.

ARNmi	OBJETIVO	MECANISMO DE ACCIÓN	RESULTADOS	REFERENCIAS
Rmi145	MUC1	Inhibe específicamente la expresión de MUC1.	Disminuye la invasión tumoral y metástasis.	Sachdeva M and MO Y, 2010.
Rmi29a y Rmi3305p	MUC1	Inhibe de la expresión de MUC1.	Cáncer de páncreas.	Trehoux S, 2015.
Rmi1291 al actuar sobre MUC1	MUC1	Inhibe de la expresión de MUC1.	Regula el crecimiento, invasión y apoptosis del cáncer esofágico.	Macao B, 2006.
Rmi21913p	MUC4	Inhibe la expresión aberrante de MUC4.	Supresor tumoral que actúa en células de cáncer de páncreas.	Jonnckheere N, 2015
Rmi200c	MUC4 MUC16	Inhibe la expresión de MUC4 y MUC16.	Cáncer de páncreas.	Radhakrishnan P, 2013.
Rmi-150	MUC4	Disminuye la expresión de MUC4.	Supresor tumoral en cáncer de páncreas y melanoma maligno.	Srivastava SK, 2011.
Rmi145 y Rmi 132	MUC13	Disminuye la expresión de MUC13.	Cáncer de páncreas.	Khan S, 2014

FÁRMACOS INHIBIDORES DE MUC1

GO-201 y GO-202: son pequeños polipéptidos desarrollados por Genew Oncology, reconocen el sitio CQC MUC1C responsable de la translocación de MUC1-C a varias organelas celulares. Estudios *in vivo* e *in vitro* han mostrado que tienen actividad antitumoral e impiden la localización de MUC1 en el núcleo o en las mitocondrias (Raina et al, 2009). Se ha visto que el tratamiento con GO-201 está asociado con la inhibición del crecimiento de células cancerígenas de cáncer de próstata y mama en modelos animales (Joshi et al, 2009).

GO-203: es inhibidor de MUC1C en linfoma cutáneo de células T e induce apoptosis por la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) (Jhosi et al, 2009). Actualmente, hay un ensayo clínico con MUC1-C inhibidor GO-203 que ha completado la fase I en pacientes con tumores sólidos y ahora se están reclutando pacientes para empezar un ensayo clínico en fase II en combinación con decitabina en pacientes con leucemia mieloide aguda (NCT02204085).

PMIP es un péptido inhibidor que actúa contra el dominio citoplásmico de MUC1C que es el sitio de unión de la β -catenina que actúa como sustrato del receptor de crecimiento epidérmico y además cuando existe una fosforilación aberrante promueve el acoplamiento de la β -catenina que induce la proliferación y supervivencia de las células malignas (Bitler et al, 2009).

Geldanamicina y 17-(amino-alil)-17-demetoxy geldanamicina: bloquean el camino de MUC1 hacia las mitocondrias y disminuyen la interacción de MUC1 con el receptor del factor de crecimiento fibroblástico (Yamada et al, 2010).

TERAPIA BASADA EN CÉLULAS

Células CAR-T dirigidas a MUC1-Tn que inhiben el crecimiento de células cancerígenas en modelos de ratones con leucemia y cáncer de páncreas. Por otro lado, también se han estudiado en el colangiocarcinoma intrahepático y se ha observado que las células CAR-T MUC1Tn, eliminan de forma específica las células del colangiocarcinoma positivas en MUC1-Tn, pero no actúan sobre las negativas tanto *in vivo* como *in vitro* (Posey et al, 2016).

"La regulación de las mucinas puede estar aumentada o disminuida en diferentes tipos de cáncer, esto hace que se puedan usar como marcadores diagnósticos y como objetivos terapéuticos".

"Existen múltiples ensayos clínicos que estudian la efectividad y seguridad de agentes terapéuticos con diferentes formulaciones terapéuticas que tienen como dianas específicas a las mucinas".

Células CAR-T cuyo objetivo son las metástasis, se ha evaluado la seguridad y viabilidad de c-Met-CAR-T en cáncer de mama metastático en un ensayo en fase 0, los resultados muestran una necrosis extensa del tumor en el sitio de inyección, restos de células tumorales y buena tolerancia (Tchou et al, 2017).

Células CAR-T MUC28z inhiben marcadamente el crecimiento de las células de cáncer de mama triple negativo con un mínimo daño a las células epiteliales normales de mama (Zhou et al, 2019).

Células CAR-T con dominio JAK-STAT (vía de señalización intracelular en la que participa una tirosincinasa intracelular (JAK) y proteínas transductoras de señal y activadoras de la transcripción (STAT)), estas nuevas células aumentan la eficacia de las CAR-T en los tumores sólidos ya que hasta ahora no era buena debido al microambiente tumoral que inhibía su acción. Estas células CAR-T MUC1 mejoradas tienen mayor efecto citotóxico e inhibitorio en cáncer de esófago (Zhang et al, 2020).

Receptor quimérico de citoquinas (ICR) es un dominio extracelular del factor de crecimiento tumoral β y un dominio intracelular del receptor de interleuquina 7 (IL-7) coexpresados en las células CAR-T, pueden tener como diana el antígeno de membrana específico de próstata lo que confiere mayor capacidad antitumoral y mayor supervivencia en ratones (Weimin et al, 2020).

INMUNOTERAPIA CON GEMCITABINA

Los investigadores de este estudio especifican que no es un ensayo clínico sino un tratamiento médico aprobado por el sistema de salud japonés, a 42 pacientes en etapas tardías de cáncer de páncreas se les administró células dendríticas autólogas transfectadas con MUC1-ARNm y linfocitos citotóxicos autólogos generados *in vitro* más gemcitabina (Shindo et al, 2014).

Actualmente hay 10 ensayos clínicos activos en Fase I/II de CAR cuya diana es MUC1 tanto en tumores sólidos como no sólidos, 9 usando células T α/β y uno usando células NK, algunos en combinación con terapia con punto final bloqueado (<https://clinicaltrials.gov>).

NANOPARTÍCULAS

El antagonista PCX del receptor de la quimioquina CXCR4, puede inhibir la migración de las células del colangiocarcinoma, el acoplamiento de PCX con nanopartículas antiRmi-210 inhibe significativamente la proliferación de estas células y aumenta su sensibilidad a los fármacos (Xie et al, 2018).

Para visualizar las nanopartículas se ha diseñado MUC1-Td-AS1411 para células de cáncer de mama que puede distinguir entre las células MUC1 positivas de las MUC1 negativas por fluorescencia (Liu et al, 2018).

TERAPIA COMBINADA

La terapia combinada se basa sobre todo en la utilización de vacunas con otros fármacos para aumentar el efecto antitumoral. Se han realizado estudios en tumores de mama con péptido core MUC1 asociado a indometacina para estimular la respuesta inmune específica antitumoral, esta combinación disminuye la proliferación celular tumoral y aumenta la apoptosis ya que hace a las células cancerígenas más susceptibles a ser atacadas por las células inmunes (Curry et al, 2019).

La radioterapia es una opción importante en el tratamiento tumoral de forma que es un foco importante en la investigación al combinarla con otros agentes como anti-MUC1-C/NPs puede aumentar la efectividad de la radiación en cáncer de mama (Detappe et al, 2020). También se ha demostrado que TG4010 combinada con radiación, aumenta la eficacia de TG4010 y es más efectiva aún si se administra antes de irradiar (Hillman et al, 2017).

"Los agentes terapéuticos estudiados son vacunas, anticuerpos monoclonales, fármacos inhibidores de mucinas, ARMmi (regulan la expresión genética postranscripcional), CAR-T (células T con receptores antigénicos quiméricos) y acoplamiento de anticuerpos monoclonales con nanopartículas".

CONCLUSIONES

Las mucinas son una barrera protectora frente a agentes patógenos que estimulan el sistema inmune y expulsan sustancias extrañas al organismo por medio del moco, cuando se produce una alteración en la formación de estas mucinas se ve afectada la normal homeostasis del organismo, la mayoría de las veces se debe a una sobreexpresión en sus patrones de glicosilación que se observa en diferentes tipos de cáncer lo que da lugar a un estímulo en la producción de factores de crecimiento y citoquinas que promueven la proliferación y metástasis de células cancerígenas a través de distintas cascadas de señalización celular. La localización aberrante de las mucinas como por ejemplo en las mitocondrias hace que disminuya la apoptosis celular y por tanto aumente la proliferación de los tumores.

Desde hace décadas se sabe que los glicanos aberrantes de las mucinas son importantes marcadores diagnósticos de células cancerígenas, por ello se han investigado ampliamente conociendo los mecanismos por los que los glicanos están implicados en el desarrollo de tumores, sobre esta base se han convertido en un objetivo para nuevas estrategias en el diagnóstico y tratamiento del cáncer. Muchos agentes terapéuticos basados en mucinas están bajo diferentes fases del ensayo clínico como: vacunas, anticuerpos, ARNm, fármacos inhibidores, nanopartículas, terapia basada en células, terapia combinada, por lo que se espera que en un futuro próximo existan nuevos tratamientos efectivos para el cáncer, aunque se necesita un aumento en la especificidad y sensibilidad de estas terapias para disminuir los efectos adversos y la toxicidad en las células normales. La terapia combinada puede aumentar significativamente el efecto terapéutico siendo más efectiva que la monoterapia para prolongar la supervivencia de los pacientes con enfermedad avanzada, aunque aún queda un largo camino para integrar definitivamente estos fármacos en la rutina terapéutica ya que se necesita diseñar nuevos ensayos clínicos para evaluar y mejorar los tratamientos emergentes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ahmad W, Shabbiri K, Ijaz B, Asad S, Nazar N, Nazar S, Fouzia K, Kausar H, Gull S, Sarwar MT, *et al.* Serine 204 phosphorylation and O-GlcNAc interplay of IGFBP-6 as therapeutic indicator to regulate IGF-II functions in viral mediated hepatocellular carcinoma. *Virology*. 2011; 8: 208.
2. Arriola E, Ottensmeier C. TG4010: a vaccine with a therapeutic role in cancer. *Immunotherapy*. 2016; 8: 511–519.
3. Battaglia A, Fossati M, Buzzonetti A, Scambia G, Fattorossi A. A robust immune system conditions the response to abagovomab (anti-idiotypic monoclonal antibody mimicking the CA125 protein) vaccination in ovarian cancer patients. *Immunol Lett* (2017) 191:35–9.
4. Ballester B, Milara J, Cortijo J. Mucins as a New Frontier in Pulmonary Fibrosis. *J Clin Med*. 2019; 8(9):1447.
5. Ballester B, Milara J, Cortijo J. The role of mucin 1 in respiratory diseases. *Eur Respir Rev*. 2021(a); 30(159):200149.
6. Ballester B, Milara J, Montero P, Cortijo J. MUC16 Is Overexpressed in Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Induces Fibrotic Responses Mediated by Transforming Growth Factor- β 1 Canonical Pathway. *Int J Mol Sci*. 2021(b); 22(12):6502.

7. Bansil R, Turner BS. Mucin structure, aggregation, physiological functions and biomedical applications. *Curr. Opin. ColloidInterface*. 2006; 11: 164–170.
8. Bitler BG, Menzl I, Huerta CL, Sands B, Knowlton W, Chang A, Schroeder JA. Intracellular MUC1 peptides inhibit cancer progression. *Clin Cancer Res*. 2009; 1;15(1):100-9.
9. Burdick, M.D, Harris A, Reid CJ, Iwamura T, Hollingsworth MA. Oligosaccharides expressed on MUC1 produced by pancreatic and colon tumor cell lines. *J. Biol. Chem*. 1997; 272: 24198–24202.
10. Butts, C., Socinski, M.A., Mitchell, P.L., Thatcher, N., Havel, L., Krzakowski, M. *et al.* Tecemotide (L-BLP25) versus placebo after chemoradiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer (START): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014; 15, 59–68.
11. Curry JM, Besmer DM, Erick TK, Steuerwald N, Das Roy L, Grover P, Rao S, Nath S, Ferrier JW, Reid RW *et al.*: Indomethacin enhances anti-tumor efficacy of a MUC1 peptide vaccine against breast cancer in MUC1 transgenic mice. *PLoS One*. 2019; 14(11): e0224309.
12. Chauhan SC, Singh AP, Ruiz F, Johansson SL, Jain M, Smith LM, Moniaux N, Batra SK. Aberrant expression of MUC4 in ovarian carcinoma: diagnostic significance alone and in combination with MUC1 and MUC16 (CA125). *Mod. Pathol*. 2006; 19: 1386–1394.
13. Detappe A, Mathieu C, Jin C, Agius MP, Diringer MC, Tran VL, Pivot X, Lux F, Tillement O, Kufe D *et al.*: Anti-MUC1-C Antibody-Conjugated Nanoparticles Potentiate the Efficacy of Fractionated Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020; 108(5):1380-1389.
14. Dhanisha SS, Guruvayoorappan C, Drishya S, Abeesh P. Mucins: Structural diversity, biosynthesis, its role in pathogenesis and as possible therapeutic targets. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018; 122:98-122.
15. Frenkel ES, Ribbeck K. Salivary mucins in host defense and disease prevention. *J. Oral Microbiol*. 2015; 7: 29759.
16. Fiedler, W., DeDosso, S., Cresta, S., Weidmann, J., Tessari, A., Salzberg, M. *et al.* A phase I study of PankoMab-GEX, a humanized glyco-optimised monoclonal antibody to a novel tumour-specific MUC1 glycopeptide epitope in patients with advanced carcinomas. *Eur. J. Cancer*. 2016; 63, 55–63.
17. Gatti-Mays ME, Redman JM, Donahue RN, Palena C, Madan RA, Karzai F, *et al.* A phase I trial using a multitargeted recombinant adenovirus 5 (CEA/MUC1/brachyury)-based immunotherapy vaccine regimen in patients with advanced cancer. *Oncologist*. 2020; 25(6):479–e899.
18. Gatti-Mays ME, Strauss J, Donahue RN, Palena C, Del Rivero J, Redman JM, *et al.* A phase I dose-escalation trial of BN-CV301, a recombinant poxviral vaccine targeting MUC1 and CEA with costimulatory molecules. *Clin Cancer Res*. 2019; 25 (16):4933–44.
19. Gray HJ, Benigno B, Berek J, Chang J, Mason J, Mileskin L, Mitchell P, Moradi M, Recio FO, Michener CM, Secord AA, Tchabo NE, Chan JK, Young J, Kohrt H, Gargosky SE, Goh JC. Progression-free and overall survival in ovarian cancer patients treated with CVac, a mucin 1 dendritic cell therapy in a randomized phase 2 trial. *J Immunother Cancer*. 2016; 21, 4:34.
20. Hillman GG, Reich LA, Rothstein SE, Abernathy LM, Fountain MD, Hankerd K, Yunker CK, Rakowski JT, Quemeneur E, Slos P: Radiotherapy and MVA-MUC1-IL-2 vaccine act synergistically for inducing specific immunity to MUC-1 tumor antigen. *J Immunother Cancer*. 2017; 5:4
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02823990>.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02204085>.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00023933>
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00002734>
21. Joshi MD, Ahmad R, Yin L, Raina D, Rajabi H, Bublely G, Kharbada S, Kufe D. MUC1 oncoprotein is a druggable target in human prostate cancer cells. *Mol Cancer Ther*. 2009; 8(11):3056-65.
22. Jonckheere N, Lahdaoui F, Van Seuning I, Targeting MUC4 in pancreatic cancer: miRNAs. *Oncoscience*. 2015; 2, 799–800.
23. Kondo H, Hazama S, Kawaoka T, Yoshino S, Yoshida S, Tokuno K, *et al.* Adoptive immunotherapy for pancreatic cancer using MUC1 peptide-pulsed dendritic cells and activated T lymphocytes. *Anticancer Res*. 2008; 28(1B):379–87.
24. Lang T, Hansson GC, Samuelsson T. Gelforming mucins appeared early in metazoan evolution. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A*. 2007; 104: 16209–16214.
25. Liu J, Burris H, Wang JS, Barroilhet L, Gutierrez M, Wang Y, *et al.* An openlabel phase I dose-escalation study of the safety and pharmacokinetics of DMUC4064A in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2021; 163(3):473–80.
26. Liu JF, Moore KN, Birrer MJ, Berlin S, Matulonis UA, Infante JR, *et al.* Phase I study of safety and pharmacokinetics of the anti-MUC16 antibody-drug conjugate DMUC5754A in patients with platinum-resistant ovarian cancer or unresectable pancreatic cancer. *Ann Oncol*. 2016; 27(11):2124–30.
27. Liu X, Wu L, Wang L, Jiang W. A dual-targeting DNA tetrahedron nanocarrier for breast cancer cell imaging and drug delivery. *Talanta*. 2018; 179: 356–363.
28. Macao B, Johansson DG, Hansson GC, Hard T. Autoproteolysis coupled to protein folding in the SEA domain of the membrane bound MUC1 mucin. *Nature Struct. Mol. Biol*. 2006; 13, 71–76.
29. Magalhaes A, Rossez Y, Robbe-Masselot C, Maes E, Gomes J, Shevtsova A, Bugaytsova J, Borén T, Reis CA. Muc5ac gastric mucin glycosylation is shaped by FUT2 activity and functionally impacts *Helicobacter pylori* binding. *Sci. Rep*. 2016; 6: 25575.
30. Mungul A, Cooper L, Brockhausen I, Ryder K, Mandel U, Clausen, H, Rughetti A, Miles DW, Taylor-Papadimitriou J, Burchell JM. Sialylated core 1 based O-linked glycans enhance the growth rate of mammary carcinoma cells in MUC1 transgenic mice. *Int. J. Oncol*. 2004; 25: 937–943.
31. Posey AD Jr, Schwab RD, Boesteanu AC, Steentoft C, Mandel U, Engels B, Stone JD, Madsen TD, Schreiber K, Haines KM, *et al.* Engineered CAR T Cells Targeting the Cancer-Associated Tn-Glycoform of the Membrane Mucin MUC1 Control Adenocarcinoma. *Immunity*. 2016; 44: 1444–1454.
32. Quoix E, Lena H, Losonczy G, Forget F, Chouaid C, Papai Z. *et al.* TG4010 immunotherapy and first-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer (TIME): results from the phase 2b part of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b/3 trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17: 212–223.
33. Rabinovich GA, Toscano MA. Turning ‘sweet’ on immunity: Galectin-glycan interactions in immune tolerance and inflammation. *Nat. Rev. Immunol*. 2009; 9: 338–352.

34. Radhakrishnan P, Mohr AM, Grandgenett PM, Steele MM, Batra SK, Hollingsworth MA. MicroRNA-200c modulates the expression of MUC4 and MUC16 by directly targeting their coding sequences in human pancreatic cancer. *PLoS One*. 2013; 8(10): e73356.
35. Raina D, Ahmad R, Joshi MD, Yin L, Wu Z, Kawano T, Vasir B, Avigan D, Kharbanda S, Kufe D. Direct targeting of the mucin 1 oncoprotein blocks survival and tumorigenicity of human breast carcinoma cells. *Cancer Res*. 2009; 69(12):5133-41.
36. Rambaruth ND, Dwek MV. Cell surface glycan-lectin interactions in tumor metastasis. *Acta Histochem*. 2011; 113: 591–600.
37. Rao, C.V.; Janakiram, N.B.; Mohammed, A. Molecular Pathways: Mucins and Drug Delivery in Cancer. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res*. 2017, 23, 1373–1378.
38. Reily C, Stewart TJ, Renfrow MB, Novak J. Glycosylation in health and disease. *Nat. Rev. Nephrol*. 2019; 15: 346–366.
39. Rivinoja, A.; Kokkonen, N.; Kellokumpu, I.; Kellokumpu, S. Elevated Golgi pH in breast and colorectal cancer cells correlates with the expression of oncofetal carbohydrate T-antigen. *J. Cell. Physiol*. 2006, 208, 167–174.
40. Sachdeva M, Mo Y. MicroRNA145 suppresses cell invasion and metastasis by directly targeting mucin 1. *Cancer Res*. 2010; 70: 378–387.
41. Scheid E, Major P, Bergeron A, Finn OJ, Salter RD, Eady R, *et al*. Tn-MUC1 DC vaccination of rhesus macaques and a phase I/II trial in patients with nonmetastatic castrate-resistant prostate cancer. *Cancer Immunol Res*. 2016; 4(10):881–92.
42. Schoen RE, Boardman LA, Cruz-Correa M, Bansal A, Kastenber D, Hur C, *et al*. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of MUC1 peptide vaccine for prevention of recurrent colorectal adenoma. *Clin Cancer Res*. 2023; 29(9):1678–88.
43. Scott E, Hodgson K, Calle B, Turner H, Cheung K, Bermudez A, Marques FJG, Pye H, Yo EC, Islam K, *et al*. Upregulation of GALNT7 in prostate cancer modifies O-glycosylation and promotes tumour growth. *Oncogene* 2023; 42: 926–937.
44. Shindo, Y., Hazama, S., Maeda, Y., Matsui, H., Iida, M., Suzuki, N. *et al*. Adoptive immunotherapy with MUC1-mRNA transfected dendritic cells and cytotoxic lymphocytes plus gemcitabine for unresectable pancreatic cancer. *J. Transl. Med*. 2014; 12, 175.
45. Silk AW, Schoen RE, Potter DM, Finn OJ. Humoral immune response to abnormal MUC1 in subjects with colorectal adenoma and cancer. *Mol Immunol*. 2014; 47(1):52–6.
46. Singer CF, Pfeiler G, Hubalek M, Bartsch R, Stoger H, Pichler A, *et al*. Efficacy and safety of the therapeutic cancer vaccine tecemotide (L-BLP25) in early breast cancer: Results from a prospective, randomised, neoadjuvant phase II study (ABC SG34). *Eur J Canc*. 2020; 132:43–52.
47. Skoog EC, Padra M, Åberg A, Gideonsson P, Obi I, Quintana-Hayashi MP, Arnqvist A, Lindén SK, BabA dependent binding of *Helicobacter pylori* to human gastric mucins cause aggregation that inhibits proliferation and is regulated via ArsS. *Sci. Rep*. 2017; 7: 40656.
48. Srivastava SK, Bhardwaj A, Singh S, Arora S, Wang B, Grizzle WE, Singh AP. MicroRNA-150 directly targets MUC4 and suppresses growth and malignant behavior of pancreatic cancer cells. *Carcinogenesis*. 2011; 32(12):1832-9.
49. Sun, L, Zhang, Y, Li, W, Zhang, J, Zhang, Y. Mucin Glycans: A Target for Cancer Therapy. *Molecules*. 2023; 28, 7033. <https://doi.org/10.3390/molecules28207033>.
50. Tan TJ, Ang WXG, Wang WW, Chong HS, Tan SH, Cheong R, *et al*. A phase I study of an adenoviral vector delivering a MUC1/CD40-ligand fusion protein in patients with advanced adenocarcinoma. *Nat Commun*. 2022; 13(1):6453.
51. Tchou J, Zhao Y, Levine BL, Zhang PJ, Davis MM, Melenhorst JJ, Kulikovskaya I, Brennan AL, Liu X, Lacey SF, *et al*. Safety and Efficacy of Intratumoral Injections of Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cells in Metastatic Breast Cancer. *Cancer Immunol. Res*. 2017; 5: 1152–1161.
52. Thornton DJ, Rousseau K, McGuckin MA. Structure and function of the polymeric mucins in airways mucus. *Annu. Rev. Physiol*. 2008; 70: 459–486.
53. Tréhoux S, Lahdaoui F, Delpu Y, Renaud F, Leteurtre E, Torrisani J, Jonckheere N, Van Seuning I. Micro-RNAs miR-29a and miR-330-5p function as tumor suppressors by targeting the MUC1 mucin in pancreatic cancer cells. *Biochim Biophys Acta*. 2015; 1853(10 Pt A):2392-403.
54. Van Putten JPM, and Strijbis K. Transmembrane mucins: Signaling receptors at the intersection of inflammation and cancer. *J. Innate Immun*. 2017; 9: 281-299.
55. Vassilaros S, Tsibanis A, Tsikkinis A, Pietersz GA, McKenzie IF, and Apostolopoulos V. Up to 15-year clinical follow-up of a pilot Phase III immunotherapy study in stage II breast cancer patients using oxidized mannan–MUC1. *Immunotherapy*. 2013; 5, 1177–1182.
56. Wagner U, Schlebusch H, Kohler S, Schmolling J, Grunn U, Krebs D. Immunological responses to the tumor-associated antigen CA125 in patients with advanced ovarian cancer induced by the murine monoclonal anti-idiotypic vaccine ACA125. *Hybridoma*. 1997; 16(1):33–40.
57. Weimin S, Abula A, Qianghong D, Wenguang W. Chimeric cytokine receptor enhancing PSMA-CAR-T cell-mediated prostate cancer regression. *Cancer Biol. Ther*. 2020; 21: 570–580.
58. Xie Y, Wang Y, Li J, Hang Y, Jaramillo L, Wehrkamp CJ, Phillippi MA, Mohr AM, Chen Y, Talmon GA, *et al*. Cholangiocarcinoma therapy with nanoparticles that combine downregulation of MicroRNA-210 with inhibition of cancer cell invasiveness. *Theranostics* 2018; 8: 4305–4320.
59. Yamada N, Nishida Y, Yokoyama S, Tsutsumida H, Houjou I, Kitamoto S, Goto M, Higashi M, Yonezawa S. Expression of MUC5AC, an early marker of pancreatobiliary cancer, is regulated by DNA methylation in the distal promoter region in cancer cells. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2010; 17(6):844-54.
60. Khan S, Ebeling MC, Zaman MS, Sikander M, Yallapu MM, Chauhan N, Yacoubian AM, Behrman SW, Zafar N, Kumar D, Thompson PA, Jaggi M, Chauhan SC. MicroRNA-145 targets MUC13 and suppresses growth and invasion of pancreatic cancer. *Oncotarget*. 2014; 5(17):7599-609.
61. Zhang H, Zhao H, He X, Xi F, Liu J. JAK-STAT Domain Enhanced MUC1-CAR-T Cells Induced Esophageal Cancer Elimination. *Cancer Manag. Res*. 2020; 12: 9813–9824.
62. Zhou R, Yazdanifar M, Roy LD, Whilding LM, Gavril A, Maher J, Mukherjee P. CAR T Cells Targeting the Tumor MUC1 Glycoprotein Reduce Triple-Negative Breast Cancer Growth. *Front. Immunol*. 2019; 10: 1149.

A background overview on Malaria disease and some perspectives on pharmacological approach. Millions of suffering people still waiting for the cure - are we close enough?

Jaime Alex M. Silva Filho¹, Vitor Francisco Ferreira², Wilson C. Santos.^{2,3}

¹ Universidade Federal Fluminense, Faculdade de Farmácia.

² Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas a Produtos Para a Saúde, Laboratório de Inovação Química e Tecnologia Farmacêutica, Niterói, RJ, Brasil.

³ Instituto Teófilo Hernando, Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, España.

Casi la mitad de la población mundial está en riesgo de contraer malaria, según los informes de la Organización Mundial de la Salud. Además, en zonas con alta transmisión de malaria, los niños pequeños y las mujeres embarazadas son particularmente vulnerables a la infección y la muerte por malaria. La enfermedad se puede prevenir y tratar, y la prioridad mundial es reducir la carga y muerte, y, a largo plazo, la erradicación de la malaria, ampliando el acceso a medicamentos eficaces y seguros para curar y proteger a las poblaciones vulnerables y desatendidas.

Jaime Alex M.
Silva Filho

ORCID:
<https://orcid.org/0000-0003-3658-3423>

E-mail:
jaimealex@id.uff.br

Vitor Francisco
Ferreira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2166-766X>
E-MAIL:
vitorferreira@id.uff.br

Wilson C. Santos

ORCID:
<https://orcid.org/0000-0001-9971-094X>

E-mail:
wsantos@id.uff.br

RESUMEN

La malaria es causada en los seres humanos por cinco especies de parásitos eucariotas unicelulares del género *Plasmodium* que se transmiten por la picadura de mosquitos *Anopheles*. Muchos factores contribuyen a la elección del tratamiento de la malaria, dependiendo de la gravedad clínica, la prevalencia local de *Plasmodium spp.*, la genética del paciente, el uso histórico de quimioprofilaxis contra la malaria por parte del paciente, el conocimiento de la resistencia local a los medicamentos antipalúdicos y el estado de embarazo de la paciente.

ABSTRACT

Malaria is caused in humans by five species of single-cell, eukaryotic *Plasmodium* parasites that are transmitted by the bite of *Anopheles* mosquitoes. Many factors contribute to the choice of treatment of malaria depending on clinical severity, local *Plasmodium spp.* prevalence, patient genetics, historical use of malaria chemoprophylaxis by the patient, knowledge of local anti-malarial drug resistance, and the patient's pregnancy status.

1. Introduction and background

Malaria is a disease that has accompanied humanity for millennia and has spread to most of the planet Bruce-Chwatt (1988).

Malaria is caused by a parasite that spreads to humans through the bites of infected female *Anopheles* mosquitoes. The *Plasmodium* parasites that infect people with malaria cannot survive outside of their hosts: humans and *Anopheles* mosquitoes. Five species of malaria parasites cause significant disease in humans:

Plasmodium falciparum – the most prevalent, causes the majority of severe malaria cases and deaths.

Plasmodium vivax – the main cause of relapsing malaria, with a blood and a liver infection causing acute and ongoing symptoms.

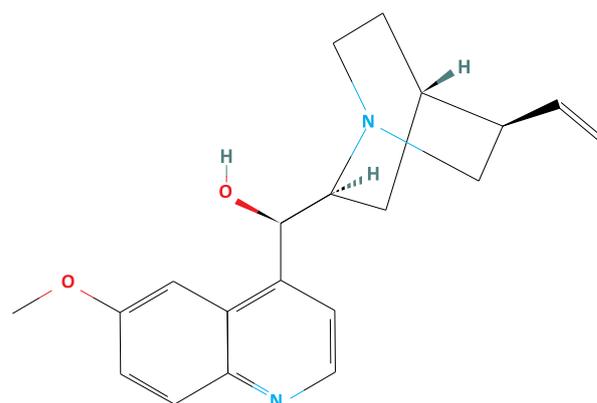
Less prevalent: *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* and *Plasmodium knowlesi*.

In the early days, treatment for malaria consisted of using the bark of a South American tree known to the indigenous people. The Peruvian Incas were the first people to use quinine as a drug in the form of bark powder from the plant Quina ou Chinchona and which cured an immense number of people who contracted malaria. This treatment was enthroned in Europe by Jesuit missionaries who obtained ethnobotanical and ethnopharmacological knowledge from the native peoples. As soon as they returned from America, the Europeans spread the knowledge of how the native Incas of Peru treated their malaria patients using the bark of this tree. It wasn't long before the remedy was popularly known as "Jesuit powder" (Bruce-Chwatt, 1988; Mates, *et al.*, 2007). A major challenge and opportunity for the time, therefore, was to discover which compound or compounds were in the bark of the cinchona tree, which had been used for hundreds of years to cure malaria, a disease that was the oldest and deadliest human infectious disease, and yet which remains modern and endemic in many countries, causing many deaths. The use of quinine bark (genus *Cinchona*) was the first successful chemotherapy treatment for malaria and dates back approximately 400 years. However, it was not until 1820 that the antimalarial effect was attributed to alkaloid quinine.

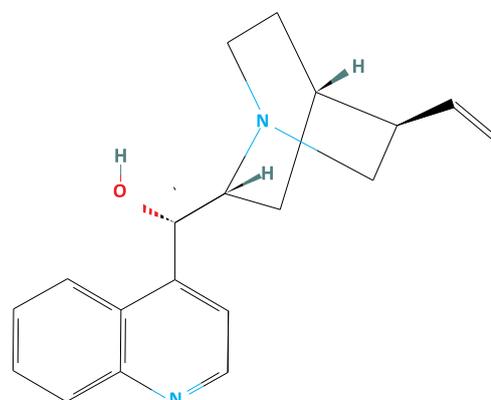
Malaria infection affected humanity for thousands of years, until science unraveled the transmission and cycle of the *Plasmodium spp.* parasites that affect humans.

During this period, scientists have also discovered other substances in forest plants that contribute to mitigating the infection and, furthermore, the need for the transmitting mosquito (the infected female *Anopheles* mosquito). Regarding the mosquito, considered to be humanity's greatest predator, Winegard reported that "The oldest reference to a mosquito-borne disease dates back 3200 years BC in Sumerian tablets, discovered in the 'cradle of civilization' between the Tigris and Euphrates rivers in ancient Mesopotamia, which clearly describe evil fevers attributed to Negal, the Babylonian God of the underworld, represented as an insect resembling a mosquito" (Winegard, 2022).

In 1811, the Portuguese physician Bernardo Antonio Gomes (1768-1823) isolated a compound from the gray variety of quina bark and called it cinchonine. In 1920, French chemist and pharmacist Pierre-Joseph Pelletier (1788-1842) and Joseph Bienaim Caventou (1795-1887; Haas and Caventou, 1994), two scientists specialized in the isolation of alkaloids, discovered that Bernardo Antonio Gomes compound was actually a



Quinine in 1811



Cinchonine in 1820

Figure 1: Chemical structures of quinine and cinchonine

mixture of two molecules: quinine and cinchonine (Figure 1) and that quinine was the most active substance against the malaria protozoan (Del Pine *et al.*, 1951; Oliveira *et al.*, 2019). He isolated several other alkaloids, such as quinine, cinchonine, strychnine, colchicine and veratrine (Ikan, 1991; Mann *et al.*, 1996).

After the discovery of the alkaloids present in the *Cinchona* genus, the powder was marketed using the bark of the trees, but over time an active compound was isolated, however it wasn't until 1887 that quinine was produced in the form of a quinine sulphate salt. The extraction of the substance was not a quick process, but it continues to be carried out and marketed to these days. Cinchones remain the unique economically practical source of quinine and several pharmaceutical companies manufacture this drug (Hutter *et al.*, 2024).

The search for new antimalarial drugs to replace the natural alkaloid quinine with another more active and less expensive drug began before, during and after the First World War (Gachelin and Opinel, 2011). The war focused on malaria cases, which had become a huge public health problem in Europe (França *et al.*, 2008). The cut in the supply of quinine to allied countries boosted the search for alternatives for the prophylaxis of the disease. In the 1930s, the only promising synthetic antimalarial drug that was Atabrinet or quinacrine was already known, but this drug was highly toxic and still had its authorized use. The German scientists started during the Second World War a program to discover the antimalarial compound chloroquine whose structure is based on the quinoline ring that is present in the natural antimalarial drug quinine (Ferreira and Ferreira 2021). The drugs were used for many years in the initial treatment and prevention of malaria due to their unique antiparasitic effects. From all antimalarials in the class, chloroquine (Figure 2) was the first drug used and it has stimulated the development of others (Coatney, 1963). Chloroquine is no longer used alone to treat patients with *Plasmodium falciparum* due to the emergence and spread of resistant strains. Chloroquine is also used as an immunomodulator in rheumatic diseases, such as systemic lupus erythematosus (Meinão *et al.*, 1996; Wozniacka *et al.*, 2006) and rheumatoid arthritis (Mota *et al.*, 2012), among other autoimmune diseases.

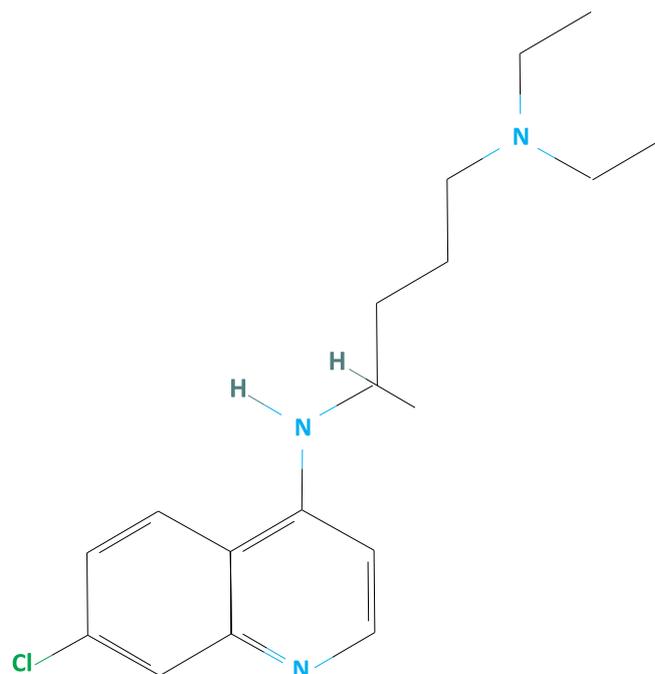


Figure 2: Chemical structures of chloroquine

“Nearly half of the world's population is at risk of malaria, according to World Health Organization reports”

2. Malaria transmission and life cycle for the parasites on humans

In essence, human and female *Anopheles* mosquitoes become infected with malaria through cyclical contact that can be explained starting with female mosquitoes that ingest human blood for egg generation. After that, humans contract malaria when bitten by a mosquito carrying the *Plasmodium* parasite. The parasite initially proliferates in the liver cells before moving onto the red blood cells to infect them and leading to rupture. To complete the cycle, parasites that grow inside red blood cells create more parasites that infect other red blood cells. The blood-stage parasites that cause malaria in humans are responsible for the disease's symptoms. The female *Anopheles* mosquito consumes these parasites while blood-feeding, and a parasite form known as a sporozoite then migrates to the mosquito's salivary glands and initiates a cycle of development and multiplication in the insect. When the *Anopheles* mosquito feeds on the blood of another human the parasites begin a new cycle in the liver. By serving as a vector, the infected mosquito spreads the disease from one person to another (Islam MR *et al.*, 2023).

Infected female *Anopheles* mosquitoes are a major source of mosquito bites that transmit malaria. Only *Anopheles* mosquitoes can spread malaria, therefore, only after ingesting blood from a sick person (Islam MR *et al.*, 2023). Besides, due to the malaria parasite presence in an infected person's red blood cells, malaria can also be transmitted via other means, such as sharing contaminated needles or syringes or receiving blood transfusions. Congenital malaria is another possibility (CDC, Malaria).

3. Clinical Presentation

The clinical presentation of malaria ranges from asymptomatic parasitemia or uncomplicated disease to severe disease or death and depends on *Plasmodium* species, parasitemia, duration of illness,

human immune response, exposure profile and number of prior infections (Doolan and Martinez Alier 2006; Krzych *et al.* 2014; Shahbodaghi SD, Rathjen NA., 2022). In the human body during an initial infection, macrophage ingestion of merozoites, ruptured schizonts, or antigen-presenting trophozoites in the circulation or spleen leads to the release of TNF- α (Chakravorty *et al.* 2008; Randall and Engwerda 2010). This molecule, along with others in a cascade, is responsible for the fever during infection. Other important molecules found during active infection are for instance interleukin-10 (IL-10) and interferon-gamma (IFN- γ) (Clark *et al.* 2008; McCall and Sauerwein 2010; Freitas do Rosario and Langhorne 2012; Hunt *et al.* 2014).

In addition, during subsequent infections, some antibody production by the previous B-cell axis of the immune system provides additional macrophage activity, leading to more efficient parasite clearance and the production of new antibodies. (Wykes and Good 2006; Freitas do Rosario and Langhorne 2012; Krzych *et al.* 2014; Hviid *et al.* 2015). As the parasite continually presents its protein repertoire during infection, the human host's immune system develops additional antibodies that provide greater protection. (Milner DA Jr, 2018).

The asymptomatic parasitemia is related to the symptoms of malaria infection that can only begin in any infected patient with the first liver schizont rupture and the release of merozoites into the peripheral circulation; however this event is silent for the vast majority of patients who will become clinically ill (Milner DA Jr, 2018). So, as the parasites continue through their asexual life cycle of merozoite reinvasion, trophozoite development, and schizont rupture over 24 to 48 hours, the level of parasitemia parallels the level of human immune response until the patient crosses a threshold of awareness and starts "feeling ill" (Oakley *et al.*, 2011). On other hand, uncomplicated malaria is defined as the presence of symptoms present, such as fever, but no clinical or laboratory signs to

"in areas with high malaria transmission, young children and pregnant women are particularly vulnerable to malaria infection and death"

indicate severity or vital organ dysfunction (Milner DA Jr, 2018).

The incubation period for malaria varies according to the species of plasmodium. For *P. falciparum*, it ranges from 8 to 12 days; for *P. vivax*, it ranges from 13 to 17 days and for *P. malariae*, it is from 18 to 30 days (Brazil, Ministério da Saúde, 2021). The acute malaria crisis is characterized by episodes of chills, high fever and sweating. It lasts from 6 to 12 hours and can display temperatures of 40 °C or higher (Brazil, Ministério da Saúde, 2021). Nevertheless, the classic pattern of fever every two days is not regularly observed, and it will depend on the infecting species (Brazil, Ministério da Saúde, 2021).

In general, the paroxysms are recurrent febrile episodes which coincide with the rupture of schizont-infected erythrocytes in the host circulation (Karunaweera, N. et al, 2007). For example, in established infections of *P. vivax* temperature spikes occur at 48 hours intervals (Karunaweera ND, et al. 2003). They are usually accompanied by headache, myalgia, nausea and vomiting. After the first paroxysms, the fever may become intermittent (Brazil, Ministério da Saúde, 2021). Because of the nonspecific symptoms, malaria is commonly confused with other acute febrile illnesses, such as dengue, zika and chikungunya, which makes early diagnosis more difficult (Brazil, Ministério da Saúde, 2021).

At advanced stages, severe disease manifestations may include severe anemia, lactic acidosis, hypoxia, splenomegaly, liver and kidney disease, visual defects, cerebral malaria with neuronal damage and other dysfunctions. Besides, malaria may lead to coma before death (Fairhurst RM, Welles TE, 2010; Zaki SA, Shanbag P., 2011; Plewes K, Turner GDH, Dondorp AM, 2018). According to Giha et al., anemia was the predominant symptom of malaria in 45% of cases, followed by convulsions (21%), cerebral malaria (16.4%) and hypotension (11.8%). However, Mohanty et al reported cerebral malaria (52%) as the leading cause of death in *P. falciparum* infection.

4. Malaria pharmacology

Malaria treatment aims to target the parasite at key points in its evolutionary cycle, which can be didactically summarized as follows: interruption of blood schizogony, which is responsible for the pathogenesis and clinical manifestations of infection; destruction of latent forms of the parasite in the tissue cycle (hypnozoites) of the

species *P. vivax* and *P. ovale*, thus preventing relapses; interruption of parasite transmission through the use of drugs that prevent the development of sexual forms of the parasites (gametocytes) (Brazil, Ministério da Saúde, 2021). The choice of malaria treatment can be influenced by several facts, including the identification of the infecting malaria parasite, the severity of symptoms, age of patient and whether the patient is pregnant or breastfeeding.

Currently, the major advance in antimalarial therapeutics is the use of drugs derived from artemisinin (qinghaosu) (Ma N et al., 2020). This unusual compound (a sesquiterpene lactone peroxide) is derived from the leaves of the plant *Artemisia annua*, and its derivatives, artemisinin, dihydroartemisinin (DHA), artesunate and artemether, form the cornerstone of current antimalarial treatment (Hanboonkunupakarn B and White NJ, 2022).

The artemisinins are the fastest acting antimalarials available and are very well tolerated, but resistance has already emerged in Southeast Asia and it has spread to other countries, and there are worrying early reports of foci in other regions. The treatment known as Artemisinins-Based Combined Therapy (ACTs) is used in fixed-dose combinations of artemisinins derivatives with some more slowly eliminated antimalarial drugs, such as mefloquine, lumefantrine, piperaquine and amodiaquine, to treat uncomplicated malaria (Hanboonkunupakarn B and White NJ, 2022; Ward KE, Fidock DA, Bridgford JL, 2022). It is active against the four most common *Plasmodium spp.* and it is a fast-acting blood schizonticide. It kills all stages of asexual parasites and it also kills immature and developing gametocytes, thereby reducing gametocyte carriage and transmission potential (Dondorp AM et al., 2010). Despite extensive research and contributions from numerous institutions and scientists over the past 30 years, the exact mechanism of action of artemisinins remains unclear. The hypothesis that the free heme released during hemoglobin digestion was first proposed in 1991 by Meshnick et al, and this led to the viewpoint of alkylation of heme as the trigger and target of artemisinins.

Significant steps towards to the identification of artemisinin target proteins have been taken based on proteomics approaches in the past few years. The identification of multiple protein targets of artemisinin by chemical proteomics was particularly notable (Wang et al., 2015; Ismail, Barton, Panchana, et al., 2016; Ismail, Barton, Phanchana, et al., 2016). Moreover, the multi-targeted nature of artemisinins proposed by chemical proteomics was also consistent with the prevailing drug

resistance theory that artemisinin resistance may be conferred by mutations in the propeller domain of the *P. falciparum* Kelch13 gene (Ariey *et al.*, 2014; Birnbaum *et al.*, 2020; Lozano *et al.*, 2018). This protein plays an important role in the endocytosis of hemoglobin from the host cell and since artemisinin and its derivatives are activated by degradation products of hemoglobin, the inactivation of Kelch13 leads to parasite resistance (Birnbaum *et al.*, 2020).

Primaquine is other very important antimalarial drug that is recommended both as a single-dose gametocytocidal for *P. falciparum* malaria and in multi-dose "radical cure" regimens to prevent relapse in *P. vivax* and *P. ovale* malaria (WHO, 2015). However, primaquine is actually underused because of concerns about hemolytic toxicity in glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency (Recht J, Ashley EA, White NJ, 2014). Furthermore, the recent development of rapid G6PD deficiency screening tests is a significant advance that should allow wider safe use of primaquine for radical cure, making elimination of the parasites a more achievable goal (Ley B *et al.*, 2019).

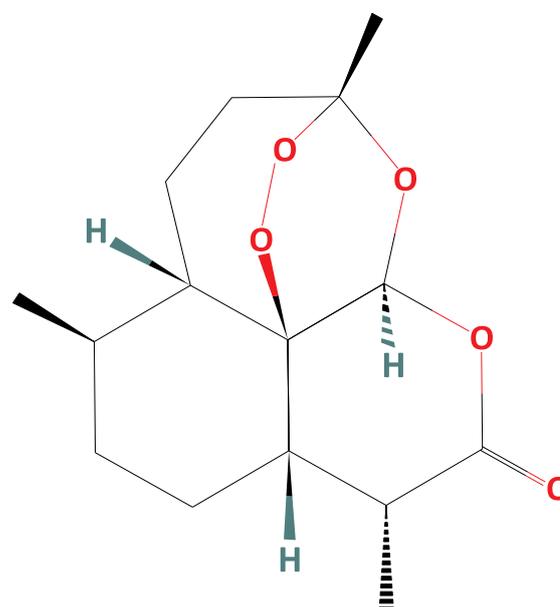


Figure 3: Structure of artemisinin

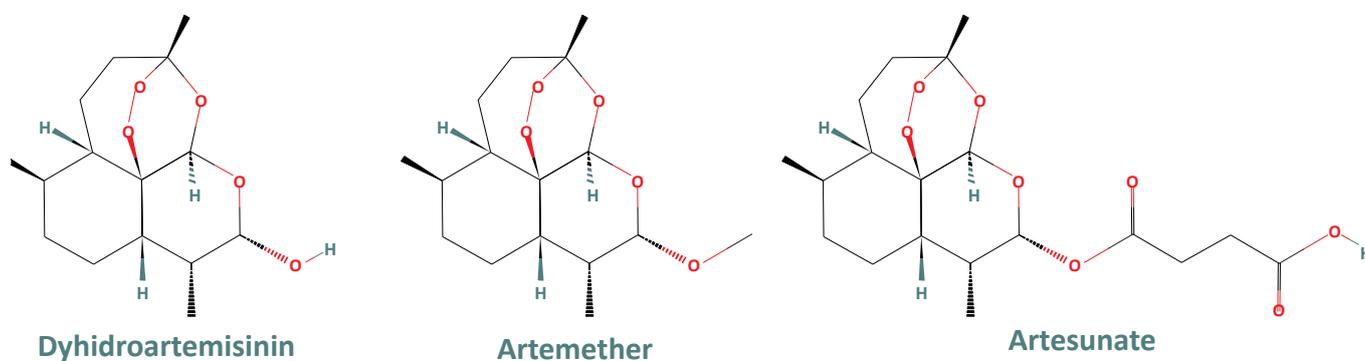


Figure 4: Chemical structure of primaquine

In malaria-endemic regions pregnant women were advised to take chloroquine chemoprophylaxis to reduce the adverse effects of *P. falciparum* malaria on the developing fetus associated with low birthweight and neonatal mortality (Garner P, Gulmezoglu A, 2006; Desai M *et al.*, 2007). However, as chloroquine resistance has worsened, the chemoprophylaxis in Africa was replaced by intermittent presumptive treatment with sulfadoxine-pyrimethamine (IPTp-SP; WHO, 2013). The SP combination has shown antibacterial activity that could improve birthweight independent of its antimalarial effect (Desai M *et al.*, 2015). Although the mechanism of these effects remains unclear, a non-malaria-related beneficial effect of SP on birthweight could be due to several mechanisms, including anti-inflammatory effects or changes in the gut or vagina bacterial flora or leading to effects on maternal or infant weight gain, indirect metabolic effects, or a reduction in the effects of genitourinary tract organisms associated with adverse pregnancy outcomes (Dingens A *et al.*, 2016; Gutman J, Slutsker L., 2017).

Nevertheless, SP resistance is widespread and other alternatives are already in use. Despite the widespread resistance to sulfadoxine-pyrimethamine (SP), alternative treatments have already been adopted. Increasing evidence suggests that dihydroartemisinin-piperaquine (DP) offers highly effective antimalarial chemoprevention lasting approximately one month. Additionally, DP is well tolerated and appears to be safe for use during pregnancy. (Ahmed R *et al.*, 2019). First, dihydroartemisinin is the major active metabolite of artemisinin derivatives, such as artemether and artesunate, and it reaches high concentrations in red blood cells infected with *P. falciparum*. The endoperoxide bridge of dihydroartemisinin appears to be essential for its antimalarial activity, resulting in free radical damage to parasite membrane systems as previously explained (Keating GM, 2012). Specifically, dihydroartemisinin interferes with mitochondrial electron transport and parasite transport proteins, inhibits plasmodial sarco-endoplasmic reticulum calcium adenosine triphosphatase and disrupts parasite mitochondrial function (Eckstein-Ludwig U, 2003; Keating GM, 2012). Piperaquine is a bisquinolone, and although its exact mechanism of action is unknown, it is thought to be similar to that of chloroquine, a close structural analog of piperaquine, which binds to toxic heme in the acidic lysosome-like parasite digestive vacuole and prevents its detoxification, thus allowing free heme toxicity to the parasite (White NJ *et al.*, 2013; Sugiarto SR, Davis TME, Salman S., 2017; Coban C, 2020).

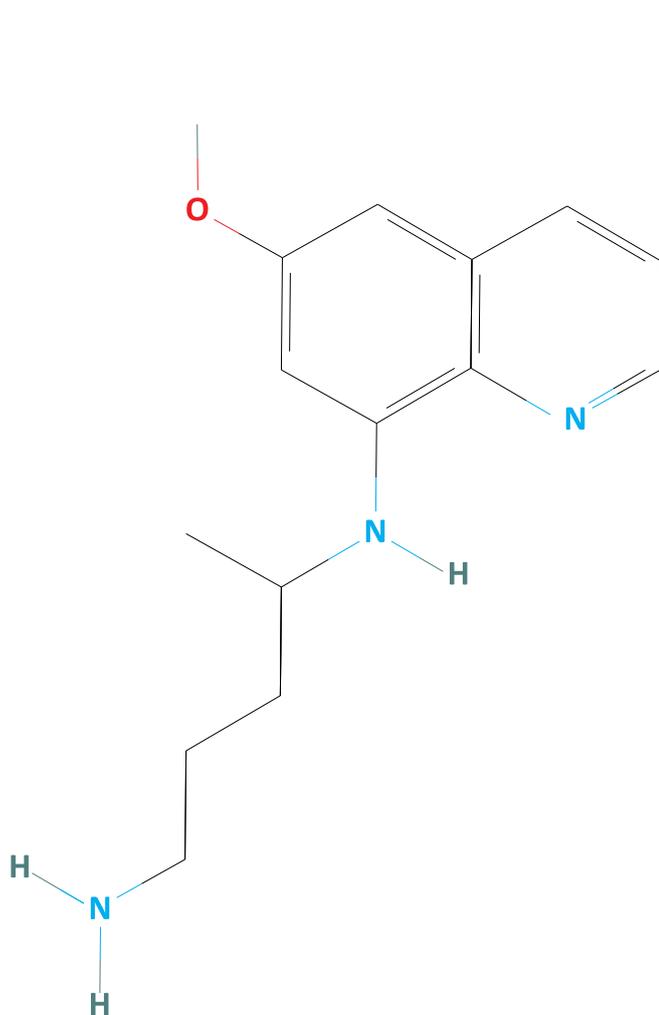


Figure 5: Chemical structure of primaquine

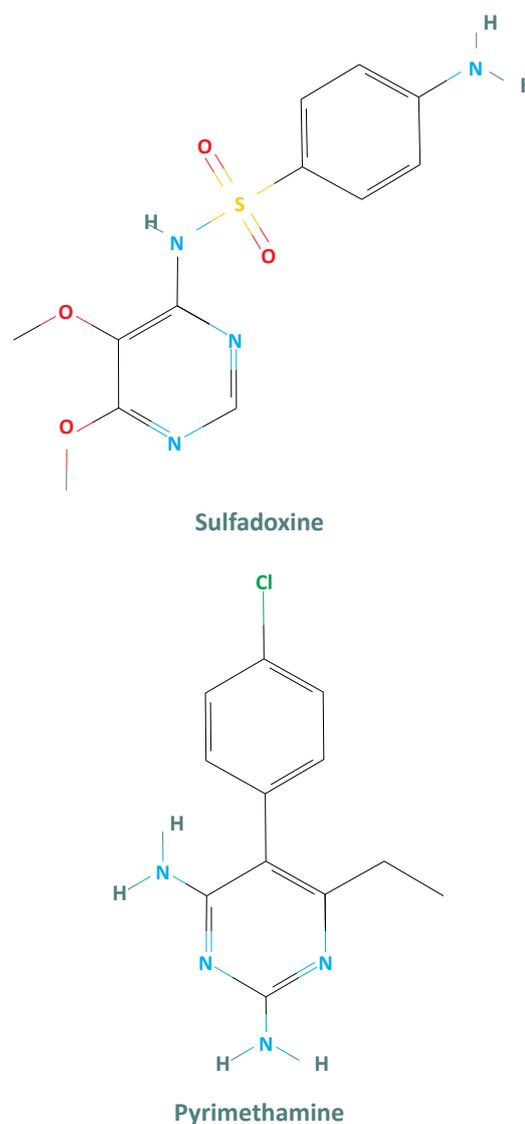


Figure 6: Chemical structure of SP.

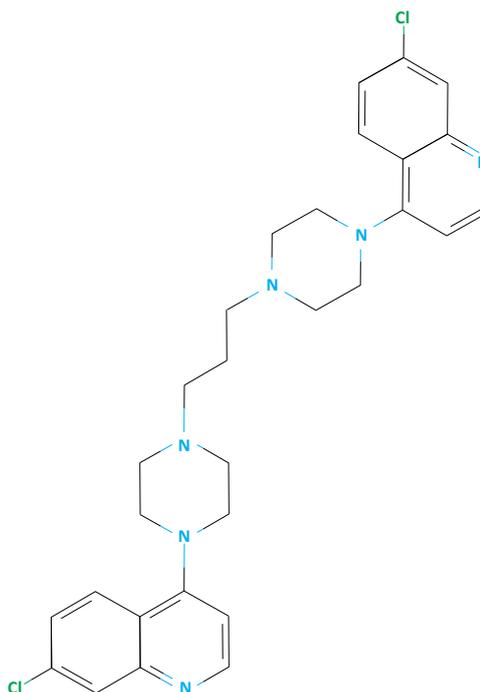


Figure 7: Chemical structure of piperavaquine.

“The most common human-infecting *Plasmodium* species are *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, and *P. ovale*, with *P. falciparum* being the most dangerous”

Another ACT that remains effective is the artesunate-amodiaquine (van der Pluijm RW *et al.*, 2020). Artesunate is a semisynthetic derivative of artemisinin and following oral administration, it is rapidly converted to dihydroartemisinin (DHA), which is the principal active metabolite (Luo X.D. and Shen C.C., 1987; Bethell D.B. *et al.*, 1997). Amodiaquine is a 4-aminoquinoline structurally similar to chloroquine. It is used in several African countries as monotherapy and in combination for the treatment of uncomplicated *P. falciparum* malaria. When administered orally, amodiaquine is rapidly metabolized to desethylamodiaquine, the main active metabolite (Krishna S. and White N.J., 1996). The mechanism of action of amodiaquine and its active metabolite is probably similar to that of chloroquine, leading to accumulation of heme which is toxic for the parasite (KROGSTAD DJ *et al.*, 1987).

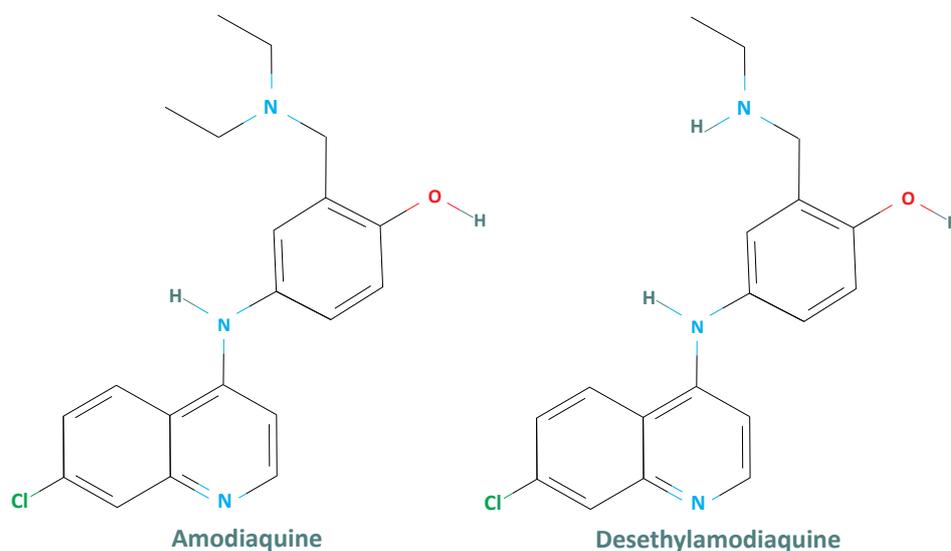


Figure 8: Chemical structure of amodiaquine and its active metabolite.

“Prompt malaria treatment is essential, with hospitalization and monitoring for severe cases”

The artemether-lumefantrine combination is another ACT used to treat uncomplicated malaria in both adults and children (Omari AA, Gamble C, Garner P., 2005; WHO, 2013). Artemether is readily demethylated to DHA and after oral administration its plasma concentrations exceed those of the parent compound and thus contribute a similar or greater proportion of the antimalarial activity (Grace JM *et al.*, 1998). Lumefantrine is structurally, physicochemical, and also in the mechanism of action similar to the aryl amino alcohol group of antimalarials, including quinine and mefloquine (Wernsdorfer WH *et al.*, 1998). By analogy with chloroquine and related compounds, lumefantrine is thought to have the same mechanism of action (White NJ, van Vugt M, Ezzet F, 1999). Following that, mefloquine is used in combination with artesunate and it has a similar mechanism of action to lumefantrine. The drug has a slower elimination half-life, resulting in a post-treatment prophylactic effect that provides additional benefit in highly endemic settings (Eziefula AC, 2016). However, extensive use of artesunate-mefloquine and mefloquine monotherapy, primarily in Southeast Asia, has shown that notable drug-related adverse effects are early vomiting during treatment and self-limiting neuropsychiatric effects, most commonly dizziness and insomnia (Luxemburger C *et al.*, 1996; Frey SG *et al.*, 2010; Schlagenhaut *et al.*, 2011).

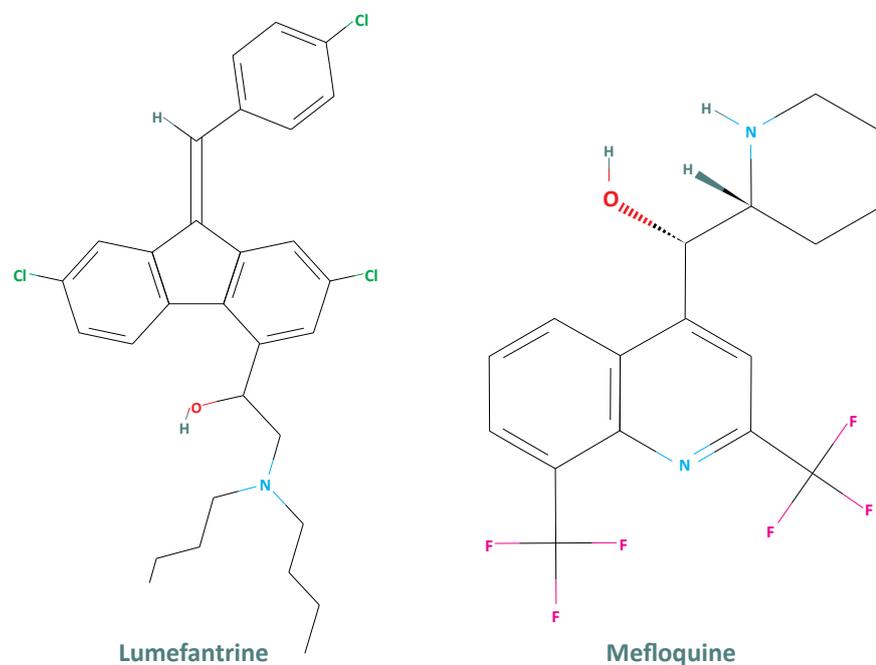


Figure 9: Chemical structure of lumefantrine and mefloquine.

Although pyronaridine-artesunate is not new, the recently updated WHO Malaria Guidelines (2022) reaffirmed the use of pyronaridine-artesunate with the highest level of confidence (Chu WY, Dorlo TPC, 2023). Currently, pyronaridine-artesunate is considered a safe and effective ACT for the treatment of uncomplicated malaria in adults and children weighing 5 kg or more in all malaria-endemic areas (WHO, 2023). Pyronaridine is a benzo-naphthyridine derivative with a mepacrine (9-aminoacridine) component and an additional amodiaquine-like side chain (Valdés AF-C, 2011). It is also a blood schizonticide and exerts its antimalarial activity by inhibiting the formation of hemozoin pigment in the parasite digestive vacuole, similar to other quinine-type antimalarials discussed previously (Kumar S *et al.*, 2007). In addition, it is important to note that pyronaridine has recently been shown to intercalate into DNA and inhibit DNA topoisomerase 2 (Topo-2) enzymes (Bailey C., 2021). Based on its metabolism, pyronaridine, as an antimalarial Mannich base, possesses an aminoquinoline moiety that is typically susceptible to metabolism by cytochrome P450 (CYP) enzymes, raising concerns about potential drug–drug interactions (O’Neill PM *et al.*, 2003).

“the hallmark symptom of malaria is its paroxysmal fever that can last up to 10 hours at a time”

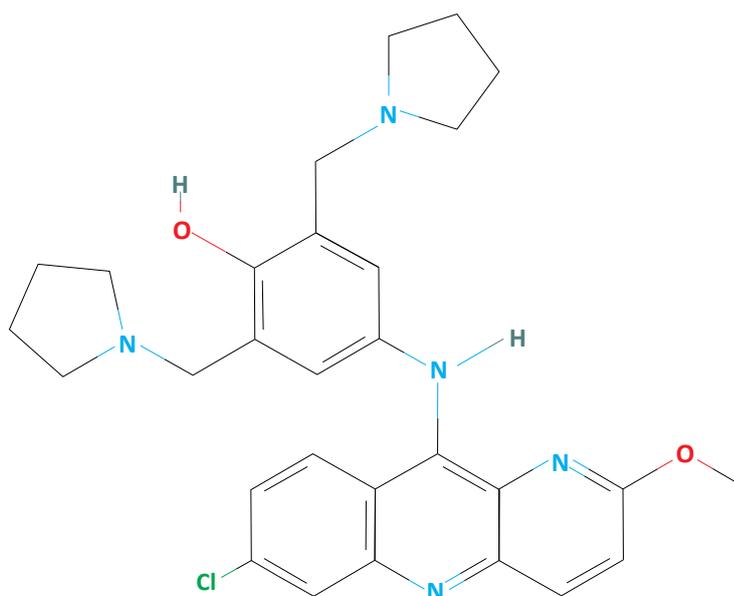


Figure 10: Chemical structure of pyronaridine.

“Malaria infection during pregnancy poses significant risks for both the pregnant individual and the fetus”

4.1 Treatments for uncomplicated malaria

World Health Organization (WHO) ACTs as first-line treatment against uncomplicated malaria caused by the *P. falciparum* parasite:

- Artemether-lumefantrine
- Artesunate-amodiaquine
- Artesunate-mefloquine
- Dihydroartemisinin-piperaquine
- Artesunate + sulfadoxine-pyrimethamine
- Pyronaridine-artesunate

As noted above, common symptoms may include fever, moderate to severe chills, shivering, profuse sweating, headache, nausea, vomiting, diarrhea, and anemia, without clinical or laboratory evidence of severe organ dysfunction. If left untreated, uncomplicated malaria can rapidly progress to severe malaria with potentially life-threatening consequences. Timely access to appropriate treatment for uncomplicated malaria is key to preventing progression to severe malaria.

Both major human parasite species *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* can cause uncomplicated malaria. Treatment requires combination therapy with at least two effective antimalarial drugs with different mechanisms of action to prevent drug resistance, and dosing must be weight-based to ensure the necessary drug concentrations (Plewes K *et al.*, 2019). The parasites *P. vivax* and *P. ovale* can also cause relapsing malaria. In relapsing malaria, a form of the parasite remains dormant in the liver, causing symptoms to reappear later. Without proper use of 8-aminoquinolines (primaquine), relapses are very common, affecting about 70% of people. For that, all people diagnosed with *P. vivax* malaria must use this drug unless they have a contraindication (BOULOS, M. *et al.*, 1991; Lacerda MVG *et al.*, 2019).

5. Vaccines

Currently, after decades of research and clinical trials, the World Health Organization (WHO) has recommended the RTS,S malaria vaccine for widespread use in children living in malaria-endemic areas (Zavala F., 2022). This vaccine is a hepatitis B virus-like particle containing a genetically fused portion of the repeat domain and C-terminal region of the *P. falciparum* CSP

(D. M. Gordon *et al.*, 1995). This antigen is the sporozoite-specific molecule recognized by the protective immune responses identified by Ruth S. Nussenzweig *et al.* (1967). It is expressed on the surface of sporozoites of several species of *Plasmodium* and contains a central domain of tandem repeats representing approximately 30% of the total sequence. Experimentally, binding of antibodies to these repeats immobilizes the sporozoites and prevents infection of hepatocytes, an obligatory stage of this infection (D. M. Gordon *et al.*, 1995).

Over the past 15 years, several phase II and phase III vaccine trials have been conducted in endemic areas, and the results have consistently shown that immunization of children from 6 to 12 weeks and from 5 to 7 months old induces protective immunity that neutralizes sporozoite infection or attenuates the clinical severity of infection (Beeson JG *et al.*, 2022). An extensive phase III trial in various endemic areas of Africa showed that efficacy against clinical malaria in children aged 5 to 17 years starts at 74% and declines to 28% and 9% after 1 and 5 years, respectively. In children aged 6 to 12 weeks, efficacy was estimated to start at 63% and decline to 11% and 3% after 1 and 5 years, respectively (RTS,S Clinical Trials Partnership, 2015). The protective effect of this vaccine is temporary and it appears to depend on the intensity of transmission in different endemic areas. This diminished efficacy correlates with reduced levels of anti-CSP antibodies, which suggests that protection depends on sustained high levels of circulating antibodies (White MT *et al.*, 2015). However, there is only limited information about vaccination of adults (Zavala F., 2022). In Gambia, RTS,S immunization of adults resulted in short-lived protection from infection in 34% of vaccines (Bojang KA, 2001).

Although this is a very positive advance and may represent a first step, according to WHO, RTS,S vaccine programs could reduce severe disease in 30% of vaccinated children. Nonetheless, the vaccine does not provide broad sterile immunity. Notably, RTS,S induced immune responses do not affect gametocyte infectivity; therefore, most children and adults will carry parasites that infect mosquitoes and transmission will remain unchanged, ensuring continued endemicity (Zavala F., 2022).

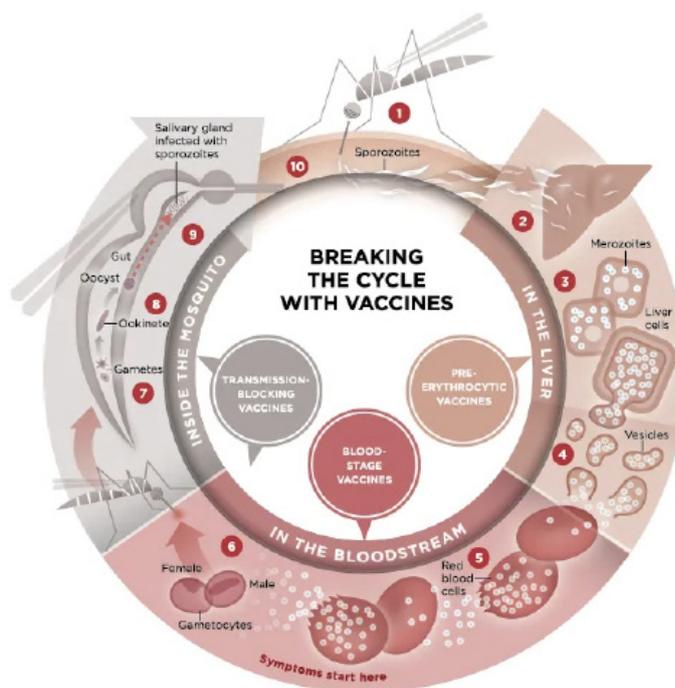


Figure 11: Malaria parasites life cycle and possible vaccine targets.

“In children, malaria has a shorter course, often rapidly progressing to severe malaria”

Reproduced from PATH's Malaria Vaccines website at www.malariavaccine.org, 2024, accessed in 12/06/2024.

1. Malaria infection begins when an infected female Anopheles mosquito bites a person, injecting *Plasmodium parasites*, in the form of sporozoites, into the bloodstream.
2. The sporozoites pass quickly into the human liver.
3. The sporozoites multiply asexually in the liver cells over the next 7 to 10 days, causing no symptoms.
4. In an animal model, the parasites, in the form of merozoites, are released from the liver cells in vesicles, journey through the heart, and arrive in the lungs, where they settle within lung capillaries. The vesicles eventually disintegrate, freeing the merozoites to enter the blood phase of their development.*
5. In the bloodstream, the merozoites invade red blood cells (erythrocytes) and multiply again until the cells burst. Then they invade more erythrocytes. This cycle is repeated, causing fever each time parasites break free and invade blood cells.
6. Some of the infected blood cells leave the cycle of asexual multiplication. Instead of replicating, the merozoites in these cells develop into sexual forms of the parasite, called gametocytes, that circulate in the bloodstream.
7. When a mosquito bites an infected human, it ingests the gametocytes, which develop further into mature sex cells called gametes.
8. The fertilized female gametes develop into actively moving ookinetes that burrow through the mosquito's midgut wall and form oocysts on the exterior surface.
9. Inside the oocyst, thousands of active sporozoites develop. The oocyst eventually bursts, releasing sporozoites into the body cavity that travel to the mosquito's salivary glands.
10. The cycle of human infection begins again when the mosquito bites another person.

6. Conclusion

The control, prevention, and potential elimination of malaria continue to require coordinated, multifaceted efforts worldwide, driven by public policies aimed at drastically reducing the number of infections. Despite significant progress over recent decades, the eradication of malaria remains an aspirational goal yet to be achieved. The path to elimination is long and challenging, and in the meantime, millions of people around the world will continue to suffer from this disease. The urgency of the situation cannot be overstated.

REFERENCES

1. Bruce-Chwatt, L. Three hundred and fifty years of the Peruvian fever bark. *British Medical Journal* 1988, 296, 1486
2. Mates, M.; Neshet, G.; Zevin, S. Quinines-past and present. *Harefuah*, 2007, 146, 560
3. Winegard, T. G.; O mosquito. A incrível história do maior predador da humanidade. *Intrinseca LTDA: Rio de Janeiro*, 2022
4. Haas, L. Pierre Joseph Pelletier (1788-1842) and Jean Bienaime Caventou (1795-1887). *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1994, 57, 1333
5. Oliveira, K. R. H. M.; dos Anjos, L. M.; Araújo, A. P. S.; Luz, W. L.; Kauffmann, N.; Braga, D. V.; Passos, A. C. F.; de Moraes, S. A. S.; Batista, E. J. O.; Herculano, A. M. Ascorbic Acid Prevents Chloroquine-Induced Toxicity in Inner Glial Cells. *Toxicology in Vitro* 2019, 56, 150
6. Del pine, M. Joseph Pelletier and Joseph Caventou. *Journal of Chemical Education* 1951, 28, 454
7. Ikan, R.; *Natural Products: A Laboratory Guide*. 2nd Ed., Academic Press Inc: San Diego, 1991.
8. Mann, J.; Davidson, R. S.; Hobbs, J. B.; Banthorpe, D. V.; Harbone, J. B.; *Natural Products - Their Chemistry and Biological Significance*. Longman: Londres, 1996.
9. Cristina Moll Hüther, Wilson C. Santos, Fernando de Carvalho da Silva, Luana da Silva Magalhães Forezi, Patricia Garcia Ferreira, Vitor Francisco Ferreira. *Aqui tem Química. Parte IX. Os Alcaloides das Florestas. There is Chemistry Here: Part IX. Forest Alkaloids*. *Rev. Virtual Quim.*, 2024, 16(2), 195-222. <http://dx.doi.org/10.21577/1984-6835.20230063>

10. França, T. C. C. Santos, M. G.; Figueroa-Villar, J. D. Malária: Aspectos Históricos e Quimioterapia. *Química Nova* 2008, 31, 1271. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422008000500060>
11. Gabriel Gachelin, Annick Opinel, Malaria epidemics in Europe after the First World War: the early stages of an international approach to the control of the disease; *Hist. Cienc. Saude-Manguinhos* 18, (2), 2011
12. Ferreira, P. G. Ferreira, V.F. Farmácia, Química e Qualidade de Vida. *Rev. Virtual Quim.*, 2021, 13 (2), 361-370. DOI: 10.21577/1984-6835.20200152
13. Meinão, I.M.; Sato, E.I.; Andrade, L.E.; Ferraz, M.B.; Atra, E. Controlled trial with chloroquine diphosphate in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1996, 5, 237. <https://doi.org/10.1177/096120339600500313>
14. Wozniacka, A.; Lesiak, A.; Narbutt, J.; McCauliffe, D. P.; Sysa-Jedrzejska, A. Chloroquine treatment influences proinflammatory cytokine levels in systemic lupus erythematosus patients. *Lupus* 2006, 15, 268. <https://doi.org/10.1191/0961203306lu2299oa>
15. G. Robert Coatney; Pitfalls in a Discovery: The Chronicle of Chloroquine; *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 12, 1963, 121].
16. Mota, L. M. H; Cruz, B. A.; Brenol, C. V.; Pereira, I. A.; Rezende-Fronza, L. S.; Bertolo, M. B.; Pinheiro, G.R.C. Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide. *Revista Brasileira de Reumatologia* 2012, 52, 135.
17. Lacerda MVG *et al.* Single-Dose Tafenoquine to Prevent Relapse of Plasmodium vivax Malaria. *N Engl J Med.* 2019 Jan 17;380(3):215-228. doi: 10.1056/NEJMoa1710775. PMID: 30650322; PMCID: PMC6657226.
18. Shahbodaghi SD, Rathjen NA. Malaria: Prevention, Diagnosis, and Treatment. *Am Fam Physician.* 2022 Sep;106(3):270-278. PMID: 36126008.
19. Karunaweera, N., Wanasekera, D., Chandrasekharan, V. *et al.* Plasmodium vivax: paroxysm-associated lipids mediate leukocyte aggregation. *Malari J* 6, 62 (2007). <https://doi.org/10.1186/1475-2875-6-62>.
20. Karunaweera ND, Wijesekera SK, Wanasekera D, Mendis KN, Carter R. The paroxysm of Plasmodium vivax malaria. *Trends Parasitol.* 2003 Apr;19(4):188-93. doi: 10.1016/s1471-4922(03)00036-9. PMID: 12689650.
21. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. Guia de tratamento da malária no Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis – 2. ed. atual. Brasília: Ministério da Saúde, 2021. Available in: <https://bvsm.sau.gov.br/bvsm/publicacoes/guia_tratamento_malaria_brasil.pdf>. Accessed on December 04.
22. Milner DA Jr. Malaria Pathogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018 Jan 2;8(1):a025569. doi: 10.1101/cshperspect.a025569. PMID: 28533315; PMCID: PMC5749143.
23. Oakley MS, Gerald N, McCutchan TF, Aravind L, Kumar S. Clinical and molecular aspects of malaria fever. *Trends Parasitol,* 2011; 442–449.
24. WHO. World malaria report 2023. World Health Organization, Geneva. 2023;
25. Krzych U, Zarling S, Pichugin A. 2014. Memory T cells maintain protracted protection against malaria. *Immunol Lett.* 2014; 189–195.
26. Doolan DL, Martinez-Alier N. Immune response to pre-erythrocytic stages of malaria parasites. *Curr Mol Med.* 2006. 169–185.
27. Chakravorty SJ, Hughes KR, Craig AG. Host response to cytoadherence in Plasmodium falciparum. *BiochemSoc Trans.* 2008. 221–228.
28. Randall LM, Engwerda CR. TNF family members and malaria: Old observations, new insights and future directions. *Exp Parasitol.* 2010. 326–331.
29. Clark IA, Alleva LM, Budd AC, Cowden WB. Understanding the role of inflammatory cytokines in malaria and related diseases. *Travel Med Infect Dis.* 2008. 67–81.
30. McCall MB, Sauerwein RW. Interferon-g—Central mediator of protective immune responses against the pre-erythrocytic and blood stage of malaria. *J Leukocyte Biol.* 2010. 1131–1143.
31. Freitas do Rosario AP, Langhorne J. T cell-derived IL 10 and its impact on the regulation of host responses during malaria. *Int J Parasitol.* 2012. 549–555.
32. Hunt NH, Ball HJ, Hansen AM, Khaw LT, Guo J, Bakmiwewa S, Mitchell AJ, Combes V, Grau GE. Cerebral malaria: g-Interferon redux. *Front Cell Infect Microbiol.* 2014. 113.
33. Wykes M, Good MF. Memory B cell responses and malaria. *Parasite Immunol.* 2006. 31–34.
34. Hviid L, Barfod L, Fowkes FJ. Trying to remember: Immunological B cell memory to malaria. *Trends Parasitol.* 2015. 89–94.
35. Zaki SA, Shanbag P. Atypical manifestations of malaria. *Res Rep Trop Med* 2011; 2: 9–22.
36. Plewes K, Turner GDH, Dondorp AM. Pathophysiology, clinical presentation, and treatment of coma and acute kidney injury complicating falciparum malaria. *Curr Opin Infect Dis* 2018; 31(1): 69–77.
37. Fairhurst RM, Wellems TE. Plasmodium species (malaria). Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 2010; 2: 3437–62.
38. Giha HA, Elghazali G, A-Elgadir TM, A-Elbasit IE, Eltahir EM, Baraka OZ, *et al.* Clinical pattern of severe Plasmodium falciparum malaria in Sudan in an area characterized by seasonal and unstable malaria transmission. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2005; 99(4): 243–51.
39. Mohanty S, Mishra SK, Pati SS, Pattnaik J, Das BS. Complications and mortality patterns due to Plasmodium falciparum malaria in hospitalized adults and children, Rourkela, Orissa, India. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2003; 97(1): 69–70.
40. BOULOS, M. *et al.* Frequency of malaria relapse due to Plasmodium vivax in a non-endemic region (São Paulo, Brazil). *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, São Paulo, v. 33, n. 2, p. 143-146, mar./abr. 1991.*
41. Plewes K, Leopold SJ, Kingston HWF, Dondorp AM. Malaria: What's New in the Management of Malaria? *Infect Dis Clin North Am.* 2019 Mar;33(1):39-60. doi: 10.1016/j.idc.2018.10.002. PMID: 30712767.
42. Hanboonkunupakarn B, White NJ. Advances and roadblocks in the treatment of malaria. *Br J Clin Pharmacol.* 2022

- Feb;88(2):374-382. doi: 10.1111/bcp.14474. Epub 2020 Aug 1. PMID: 32656850; PMCID: PMC9437935.
43. Ma N, Zhang Z, Liao F, Jiang T, Tu Y. The birth of artemisinin. *Pharmacol Ther.* 2020 Dec;216:107658. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107658. Epub 2020 Aug 8. PMID: 32777330.
 44. Ward KE, Fidock DA, Bridgford JL. Plasmodium falciparum resistance to artemisinin-based combination therapies. *Curr Opin Microbiol.* 2022 Oct;69:102193. doi: 10.1016/j.mib.2022.102193. Epub 2022 Aug 22. PMID: 36007459; PMCID: PMC9847095.
 45. Meshnick, S. R., Thomas, A., Ranz, A., Xu, C. M., & Pan, H. Z. (1991). Artemisinin (qinghaosu): The role of intracellular hemozoin in its mechanism of antimalarial action. *Molecular and Biochemical Parasitology* 49(2), 181–189. [https://doi.org/10.1016/0166-6851\(91\)90062-B](https://doi.org/10.1016/0166-6851(91)90062-B).
 46. Wang, J., Zhang, C. J., Chia, W. N., Loh, C. C. Y., Li, Z., Lee, Y. M., Lin, Q. (2015). Haem activated promiscuous targeting of artemisinin in Plasmodium falciparum. *Nature Communications* 6,1–11. <https://doi.org/10.1038/ncomms10111>.
 47. Ismail, H. M., Barton, V., Phanchana, M., Charoensutthivarakul, S., Wong, M. H. L., Hemingway, J., ... Ward, S. A. (2016). Artemisinin activity-based probes identify multiple molecular targets within the asexual stage of the malaria parasites Plasmodium falciparum 3D7. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 113(8), 2080–2085. <https://doi.org/10.1073/pnas.1600459113>.
 48. Ismail, H. M., Barton, V. E., Phanchana, M., Charoensutthivarakul, S., Biagini, G. A., Ward, S. A., & O'Neill, P. M. (2016). A click chemistry-based proteomic approach reveals that 1,2,4-trioxolane and artemisinin antimalarials share a common protein alkylation profile. *Angewandte Chemie International Edition* 55(22), 6401–6405. <https://doi.org/10.1002/anie.201512062>.
 49. Birnbaum, J., Scharf, S., Schmidt, S., Jonscher, E., Sabitzki, R., Bergmann, B., Mesén ramírez, P. (2020). AKelch13-defined endocytosis pathway mediates artemisinin resistance in malaria parasites. *Science* 367,51–59.
 50. Arie, F., Witkowski, B., Amaratunga, C., Beghain, J., Langlois, A. C., Khim, N., Ménard, D. (2014). A molecular marker of artemisinin-resistant Plasmodium falciparum malaria. *Nature* 505(7481), 50–55. <https://doi.org/10.1038/nature12876>.
 51. Lozano, S., Gamallo, P., González-Cortés, C., Presa Matilla, J.-L., Fairhurst, R. M., Herreros, E., Rodrigues, J. (2018). Gametocytes from K13 propeller mutant Plasmodium falciparum clinical isolates demonstrate reduced susceptibility to dihydroartemisinin in the male gamete exflagellation inhibition assay. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 62(12). <https://doi.org/10.1128/AAC.01426-18.e01426-18>.
 52. World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria. 3rd ed. Geneva: WHO; 2015.
 53. Reicht J, Ashley EA, White NJ. Safety of 8-aminoquinoline antimalarial medicines. World Health Organization, Geneva; 2014. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112735/9789241506977_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y
 54. Ley B, Winasti Satyagraha A, Rahmat H, et al. Performance of the access bio/CareStart rapid diagnostic test for the detection of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2019;16(12):e1002992.
 55. PubChem. Primaquine. Available in: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4908#section=2D-Structure>>. Accessed on December 04, 2024.
 56. PubChem. Quinine. Available in: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3034034>>. Accessed on December 04, 2024.
 57. PubChem. Cinchonine. Available in: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/90454>>. Accessed on December 04, 2024.
 58. PubChem. Chloroquine. Available in: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2719#section=2D-Structure>>. Accessed on December 04, 2024.
 59. PubChem. Artemisinin. Available in: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/68827>>. Accessed on December 04, 2024.
 60. PubChem. Dihydroartemisinin. Available in: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3000518>>. Accessed on December 04, 2024.
 61. PubChem. Artemether. Available in: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/68911>>. Accessed on December 04, 2024.
 62. PubChem. Artesunate. Available in: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6917864>>. Accessed on December 04, 2024.
 63. Desai M, ter Kuile FO, Nosten F, McGready R, Asamoak K, Brabin B, Newman RD, 2007. Epidemiology and burden of malaria in pregnancy. *Lancet Infect Dis* 7: 93–104.
 64. Garner P, Gulmezoglu A, 2006. Drugs for preventing malaria in pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev* 4: CD000169.
 65. Desai M, Gutman J, L'Anzani A, Otieno K, Juma E, Kariuki S, Ouma P, Were V, Laserson K, Katana A, Williamson J, ter Kuile FO, 2015. Intermittent screening and treatment or intermittent preventive treatment with dihydroartemisinin piperazine versus intermittent preventive treatment with sulfadoxine-pyrimethamine for the control of malaria during pregnancy in western Kenya: an open-label, three group, randomised controlled superiority trial. *Lancet* 386: 2507–2519.
 66. Dingens A, Fairfortune TS, Reed S, Mitchell C, 2016. Bacterial vaginosis and adverse outcomes among full-term infants: a cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth* 16: 278.
 67. Gutman J, Slutsker L. Intermittent Preventive Treatment with Sulfadoxine-Pyrimethamine: More Than Just an Antimalarial?. *Am J Trop Med Hyg.* 2017 Jan 11;96(1):9-10. doi: 10.4269/ajtmh.16-0888. Epub 2016 Dec 19. PMID: 27994102; PMCID: PMC5239716.
 68. PubChem. Sulfadoxine & pyrimethamine. Available in: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/65404>>. Accessed on December 04, 2024.
 69. Ahmed R, Poespoprodjo JR, Syafruddin D, et al. Efficacy and safety of intermittent preventive treatment and intermittent screening and treatment versus single screening and treatment with dihydroartemisinin-piperazine for the control of malaria in pregnancy in Indonesia: a cluster-randomised, open-label, superiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2019;19:973-987.
 70. Dondorp AM, Yeung S, White L, et al. Artemisinin resistance: current status and scenarios for containment. *Nat Rev Microbiol* 2010 Apr; 8 (4): 272-80.
 71. Keating GM. Dihydroartemisinin/Piperazine: a review of its use in the treatment of uncomplicated Plasmodium falciparum malaria. *Drugs.* 2012 May 7;72(7):937-61. doi: 10.2165/11203910-000000000-00000. PMID: 22515619.

72. PubChem. Piperazine. Available in: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/122262#section=2D-Structure>>. Accessed on December 04, 2024.
73. Eckstein-Ludwig U, Webb RJ, van Goethem IDA, *et al.* Artemisinins target the SERCA of Plasmodium falciparum. *Nature* 2003 Aug 21; 424 (6951): 957-61.
74. White NJ, Turner GD, Day NP, Dondorp AM. Lethal malaria: Marchi-afava and Bignami were right. *J Infect Dis.* 2013;208(2):192-198.
75. Sugiarto SR, Davis TME, Salman S. Pharmacokinetic considerations for use of artemisinin-based combination therapies against falciparum malaria in different ethnic populations. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2017;13(11):1115-1133.
76. Coban C. The host targeting effect of chloroquine in malaria. *Curr Opin Immunol.* 2020 Oct;66:98-107. doi: 10.1016/j.coi.2020.07.005. Epub 2020 Aug 18. PMID: 32823144; PMCID: PMC7431399.
77. KRISHNA S, WHITE NJ: Pharmacokinetics of quinine, chloroquine and amodiaquine. *Clinical implications.* *Clin. Pharmacokinet.* (1996) 30 (4): 263 -299.
78. van der Pluijm RW, Tripura R, Hoglund RM, *et al.* Triple artemisinin based combination therapies versus artemisinin-based combination therapies for uncomplicated Plasmodium falciparum malaria: a multicentre, open-label, randomised clinical trial. *Lancet.* 2020;395: 1345-1360.
79. LUO XD, SHEN CC: The chemistry, pharmacology, and clinical applications of qinghaosu (artemisinin) and its derivatives. *Med. Res. Rev.* (1987) 7 (1): 29 -52.
80. BETHELL DB, TEJA-ISAVADHARM P, CAO XT *et al.* : Pharmacokinetics of oral artesunate in children with moderately severe Plasmodium falciparum malaria. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* (1997) 91 (2): 195 -198.
81. PubChem. Amodiaquine. Available in: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2165#section=2D-Structure>>. Accessed on December 05, 2024.
82. PubChem. Desethylamodiaquine. Available in: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/122068#section=2D-Structure>>. Accessed on December 05, 2024.
83. KROGSTAD DJ, GLUZMAN IY, KYLE DE *et al.*: Efflux of chloroquine from Plasmodium falciparum: mechanism of chloroquine resistance. *Science* (1987) 238 (4831): 1283 -1285.
84. Omari AA, Gamble C, Garner P. Artemether-lumefantrine (six-dose regimen) for treating uncomplicated falciparum malaria. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Oct 19;2005(4):CD005564. doi: 10.1002/14651858.CD005564. PMID: 16235412; PMCID: PMC6532733
85. White NJ, van Vugt M, Ezzet F. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics and pharmacodynamics of artemether-lumefantrine. *Clin Pharmacokinet.* 1999 Aug;37(2):105-25. doi: 10.2165/00003088-199937020-00002. PMID: 10496300.
86. Wernsdorfer WH, Landgraf B, Kilimali VAEB, *et al.* Activity of benflumetol and its enantiomers in fresh isolates of Plasmodium falciparum from East Africa. *Acta Tropica* 1998; 70: 9-15.
87. Grace JM, Aguilar AJ, Trotman KM, *et al.* Metabolism of β -arteether to dihydroqinghaosu by human liver microsomes and recombinant cytochrome P-450. *Drug Metab Dispos* 1998; 26: 313-17.
88. PubChem. Lumefantrine. Available in: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6437380#section=2D-Structure>>. Accessed on December 05.
89. Saeheng T, Na-Bangchang K. Prediction of improved antimalarial chemotherapy of artesunate-mefloquine in combination with mefloquine sensitive and resistant Plasmodium falciparum malaria. *PLoS One.* 2023 Feb 23;18(2):e0282099. doi: 10.1371/journal.pone.0282099. PMID: 36821622; PMCID: PMC9949628.
90. PubChem. Mefloquine. Available in: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/40692#section=2D-Structure>>. Accessed on December 05.
91. Eziefula AC. Artesunate-mefloquine: a malaria treatment for African children? *Lancet Infect Dis.* 2016 Oct;16(10):1086-1087. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30125-6. Epub 2016 Jul 16. PMID: 27430373.
92. Luxemburger C, Price RN, Nosten F, Ter Kuile FO, Chongsuphajaisiddhi T, White NJ. Mefloquine in infants and young children. *Ann Trop Paediatr* 1996; 16: 281–86.
93. Schlagenhaut P, Adamcova M, Regep L, Schaerer MT, Bansod S, Rhein HG. Use of mefloquine in children - a review of dosage, pharmacokinetics and tolerability data. *Malar J* 2011; 10: 292.
94. Frey SG, Chelo D, Kinkela MN, *et al.* Artesunate-mefloquine combination therapy in acute Plasmodium falciparum malaria in young children: a field study regarding neurological and neuropsychiatric safety. *Malar J* 2010; 9: 291.
95. World Health Organization. WHO guidelines for malaria. WHO, 2023. Available in: <<https://www.who.int/publications/i/item/guidelines-for-malaria>>. Accessed on December 05, 2024.
96. Chu WY, Dorlo TPC. Pyronaridine: a review of its clinical pharmacology in the treatment of malaria. *J Antimicrob Chemother.* 2023 Oct 3;78(10):2406-2418. doi: 10.1093/jac/dkad260. PMID: 37638690; PMCID: PMC10545508.
97. PubChem. Pyronaridine. Available in: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/107771>>. Accessed on December 05.
98. Valdés AF-C. Acridine and acridinones: old and new structures with antimalarial activity. *Open Med Chem J* 2011; 5: 11–20. [https://doi.org/ 10.2174/1874104501105010011](https://doi.org/10.2174/1874104501105010011).
99. Kumar S, Guha M, Choubey V *et al.* Antimalarial drugs inhibiting hemozoin (β -hematin) formation: a mechanistic update. *Life Sci* 2007; 80: 813–28. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2006.11.008>.
100. Bailly C. Pyronaridine: an update of its pharmacological activities and mechanisms of action. *Biopolymers* 2021; 112: e23398. [https://doi.org/ 10.1002/bip.23398](https://doi.org/10.1002/bip.23398).
101. O'Neill PM, Mukhtar A, Stocks PA *et al.* Isoquine and related amodiaquine analogues: a new generation of improved 4-aminoquinoline antimalarials. *J Med Chem* 2003; 46: 4933–45. <https://doi.org/10.1021/jm030796n>.
102. Zavala F. RTS,S: the first malaria vaccine. *J Clin Invest.* 2022 Jan 4;132(1):e156588. doi: 10.1172/JCI156588. PMID: 34981788; PMCID: PMC8718142.
103. D. M. Gordon, T. W. McGovern, U. Krzych, J. C. Cohen, I. Schneider, R. LaChance, D. G. Heppner, G. Yuan, M. Hollingdale, M. Slaoui, P. Hauser, P. Voet, J. C. Sadoff, W. R. Ballou. Safety, Immunogenicity, and Efficacy of a Recombinantly Produced

- Plasmodium falciparum Circumsporozoite Protein-Hepatitis B Surface Antigen Subunit Vaccine, *The Journal of Infectious Diseases*, Volume 171, Issue 6, June 1995, Pages 1576–1585, <https://doi.org/10.1093/infdis/171.6.1576>.
104. NUSSENZWEIG, R., VANDERBERG, J., MOST, H. *et al.* Protective Immunity produced by the Injection of X-irradiated Sporozoites of Plasmodium berghei. *Nature* 216, 160–162 (1967). <https://doi.org/10.1038/216160a0>.
105. Beeson JG, Kurtovic L, Valim C, Asante KP, Boyle MJ, Mathanga D, Dobano C, Moncunill G. The RTS,S malaria vaccine: Current impact and foundation for the future. *Sci Transl Med.* 2022 Nov 16;14(671):eabo6646. doi: 10.1126/scitranslmed.abo6646. Epub 2022 Nov 16. PMID: 36383682.
106. RTS,S Clinical Trials Partnership. Efficacy and safety of RTS,S/AS01 malaria vaccine with or without a booster dose in infants and children in Africa: final results of a phase 3, individually randomised, controlled trial. *Lancet.* 2015 Jul 4;386(9988):31-45. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60721-8. Epub 2015 Apr 23. Erratum in: *Lancet.* 2015 Jul 4;386(9988):30. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60643-2. PMID: 25913272; PMCID: PMC5626001.
107. White MT, Verity R, Griffin JT, Asante KP, Owusu-Agyei S, Greenwood B, Drakeley C, Gesase S, Lusingu J, Ansong D, Adjei S, Agbenyega T, Ogutu B, Otieno L, Otieno W, Agnandji ST, Lell B, Kremsner P, Hoffman I, Martinson F, Kamthunzu P, Tinto H, Valea I, Sorgho H, Oneko M, Otieno K, Hamel MJ, Salim N, Mtoro A, Abdulla S, Aide P, Sacarlal J, Aponte JJ, Njuguna P, Marsh K, Bejon P, Riley EM, Ghani AC. Immunogenicity of the RTS,S/AS01 malaria vaccine and implications for duration of vaccine efficacy: secondary analysis of data from a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2015 Dec;15(12):1450-8. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00239-X. Epub 2015 Sep 2. PMID: 26342424; PMCID: PMC4655306.
108. Bojang KA, Milligan PJ, Pinder M, Vigneron L, Allouche A, Kester KE, Ballou WR, Conway DJ, Reece WH, Gothard P, Yamuah L, Delchambre M, Voss G, Greenwood BM, Hill A, McAdam KP, Tornieporth N, Cohen JD, Doherty T; RTS, S Malaria Vaccine Trial Team. Efficacy of RTS,S/AS02 malaria vaccine against Plasmodium falciparum infection in semi-immune adult men in The Gambia: a randomised trial. *Lancet.* 2001 Dec 8;358(9297):1927-34. doi: 10.1016/S0140-6736(01)06957-4. PMID: 11747915.
109. Islam MR, Dhar PS, Rahman MM. Recently outbreak of malaria in current world: species, etiology, life cycle, transmission, symptoms, vaccination, diagnostic tests, treatment, and complications. *Int J Surg.* 2023 Feb 1;109(2):175-177. doi: 10.1097/JS9.000000000000165. PMID: 36799842; PMCID: PMC10389414.
110. Centers for Disease Control and Prevention. Malaria. Accessed on December 06, 2024. <https://www.cdc.gov/parasites/malaria/index.html>.

PÍLDORA DE INFORMACIÓN

La secuenciación rápida y económica del ADN está abriendo la puerta a la medicina de precisión o personalizada. Por otra parte, ya existen una docena de tests de genotipación para detectar mutaciones en ciertos citocromos P450 que metabolizan los fármacos; su uso clínico es ya rutina en grandes hospitales; ello permite el ajuste de dosis de los fármacos en pacientes que metabolizan los fármacos con más o menos rapidez.

Suzetrigina: ¿El primer medicamento *first-in-class* para el tratamiento del dolor en las últimas dos décadas?

Miguel Á. Huerta^{1,2,3}, Adrián Girona-Martínez⁴.

¹ Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Granada, Granada, España.

² Instituto de Neurociencias, Centro de Investigaciones Biomédicas, Universidad de Granada, Granada, España.

³ Instituto de Investigación Biosanitaria ibs. GRANADA, Granada, España

⁴ Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España.

RESUMEN

Vertex Pharmaceuticals ha desarrollado un innovador analgésico no opioide, la suzetrigina, que podría revolucionar el tratamiento del dolor. Si la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) finalmente concede su aprobación, este nuevo inhibidor selectivo del canal de sodio NaV1.8, clave en la transmisión de señales dolorosas, supondría el primer analgésico *first-in-class* aprobado desde hace más de dos décadas.

El diccionario de la Real Academia Española (RAE) define el dolor como una “sensación molesta y aflictiva en una parte del cuerpo”; pero no siempre las definiciones de la RAE son del todo acertadas. En medicina sabemos que el dolor es considerado una enfermedad en sí misma. La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP, por sus siglas en inglés) define el dolor como “una experiencia sensorial o emocional desagradable, asociada a daño tisular real o potencial, o bien descrita en términos de tal daño” (Raja *et al.*, 2020). Por lo tanto, el dolor es una sensación subjetiva y ello le confiere una serie de dificultades a la hora de ser abordado farmacológicamente.

Desde un punto de vista fisiopatológico, la transmisión dolorosa se inicia con la transducción de estímulos nocivos en señales eléctricas por los nociceptores en los tejidos dañados. Estas señales viajan a través de fibras aferentes (A-delta y C) hacia el asta dorsal de la médula espinal, donde se va a producir una

modulación de esta señal mediante neurotransmisores y la activación de receptores opioides endógenos (μ , δ y κ), que reducen la liberación de neurotransmisores excitatorios, inhibiendo así la transmisión de la señal dolorosa. Posteriormente, en la transmisión, las señales ascienden por el tracto espinotalámico hasta el tálamo y otras áreas cerebrales. Finalmente, en la percepción, el cerebro interpreta el dolor, influyendo factores emocionales y cognitivos (Chen *et al.*, 2023).

Los tratamientos disponibles para el dolor agudo han estado tradicionalmente limitados a analgésicos opioides y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Si bien los opioides han sido efectivos, su uso conlleva altos riesgos de dependencia, tolerancia y efectos secundarios graves (Benyamin *et al.*, 2008). De hecho, EE. UU. está actualmente inmersa en una “crisis de opioides”, asociada al marketing engañoso y la sobreprescripción, que ha provocado que muchas personas con patologías dolorosas moderadas se vuelvan dependientes a opioides mayores (Judd *et al.*, 2023). Todo esto, junto al consumo recreativo

y la venta ilícita, ha llevado a una remarcable cantidad de muertes por sobredosis (Gardner *et al.*, 2022). Por otro lado, los AINEs no siempre son eficaces en dolores más intensos y también tienen efectos adversos que limitan su uso (Sostres *et al.*, 2010).

Con la crisis de opioides en mente, los expertos han buscado alternativas que ofrezcan alivio efectivo sin el riesgo de adicción. Decenas de moléculas y varias dianas que parecían prometedoras (en base a estudios preclínicos) han fracasado estrepitosamente en ensayos clínicos de envergadura (Eisenach and Rice, 2022). Ejemplos de analgésicos que recibieron inversiones millonarias y resultaron insatisfactorios por seguridad o eficacia son los inhibidores del factor de crecimiento neuronal (NGF, por sus siglas en inglés) o los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (Huerta *et al.*, 2023; Rice *et al.*, 2021).

Los canales de sodio voltaje-dependientes fueron propuestos como posibles dianas interesantes para el tratamiento del dolor hace ya varias décadas (Wood *et al.*, 2004). De hecho, se conoce perfectamente que algunas mutaciones (principalmente del canal NaV1.7) causan una curiosa patología conocida como insensibilidad al dolor (Cox *et al.*, 2006). Sin embargo, su farmacología es compleja y la traslación a la clínica ha sido complicada (Yang *et al.*, 2024). El canal de sodio NaV1.8 fue propuesto también como diana prometedoras a principios de los 2000 (Roza *et al.*, 2003; Zimmermann *et al.*, 2007), pero no ha sido hasta hace pocos años cuando moléculas selectivas de este receptor han alcanzado el desarrollo clínico (Wang *et al.*, 2024). Este proceso podría culminar a comienzos del próximo año si la FDA aprueba la suzetrigina (anteriormente conocida como VX-548).

La suzetrigina es un inhibidor selectivo del canal de sodio NaV1.8, presente en algunas fibras nerviosas muy implicadas en la transmisión de señales dolorosas (Kaye *et al.*, 2024). Estos canales de sodio juegan un rol esencial en la generación y propagación de impulsos nerviosos, particularmente en la percepción del dolor. Este mecanismo distingue a la suzetrigina de los analgésicos actualmente empleados, lo que podría permitir un alivio del dolor más específico, efectivo y con menos efectos adversos.

En los ensayos de fase 3, la suzetrigina fue evaluada en pacientes que se sometieron a cirugías de abdominoplastia y buniónectomía, dos procedimientos conocidos por generar un dolor postoperatorio agudo significativo (Jones *et al.*, 2023). En ambos estudios,

se demostró que la suzetrigina es capaz de reducir el dolor de manera efectiva y rápida, con resultados superiores al placebo. Además, la eficacia fue comparable a la obtenida con una mezcla del opioide hidrocodona con paracetamol (Mullard, 2024). En estos ensayos, el grupo de suzetrigina reportó un inicio de alivio significativo del dolor mucho más rápido que el placebo, logrando una reducción significativa del dolor en menos de dos horas tras la administración. En el ensayo de abdominoplastia, los pacientes que tomaron suzetrigina alcanzaron una reducción de dos puntos en la escala de dolor en un promedio de 119 minutos, comparado con los 480 minutos en el grupo de placebo (Jones *et al.*, 2023). La medida principal de eficacia fue el Índice de Dolor Sumado durante 48 horas (SPID48) después de la cirugía. En el grupo de pacientes que recibió la dosis más alta de suzetrigina, se observó una reducción significativa en los valores de SPID48, similar a la de hidrocodona combinada con paracetamol, lo que sugiere que la suzetrigina podría ser tan eficaz como algunos opioides, pero con un perfil de seguridad más favorable.

En cuanto a los efectos adversos, la suzetrigina fue bien tolerada, con una incidencia de eventos adversos menores que la de la combinación hidrocodona/paracetamol y el placebo. Los efectos secundarios más comunes fueron dolor de cabeza y estreñimiento, y en general, estos fueron leves o moderados. No se describieron eventos adversos graves relacionados con el fármaco, lo cual es un aspecto crítico considerando los problemas de seguridad asociados a los analgésicos actuales (Jones *et al.*, 2023).

La aprobación de la suzetrigina abriría la puerta a una nueva clase de analgésicos para el dolor agudo, ofreciendo una alternativa sin riesgo de dependencia en casos de dolor moderado a grave. De confirmarse su eficacia y perfil de seguridad en el uso clínico, este fármaco podría cambiar el paradigma en el manejo del dolor, proporcionando a los pacientes y profesionales sanitarios una opción intermedia entre opioides y analgésicos convencionales. De hecho, la compañía ya tiene en marcha varios ensayos clínicos para dolor asociado a diversas neuropatías (diabética, NCT05660538 o radiculopatía lumbosacra, NCT06176196). Con ello, su objetivo es conseguir la indicación terapéutica para dolor neuropático, una condición prevalente con una farmacoterapia poco efectiva que ofrece un mercado interesante desde el punto de vista económico.

Se espera que el mercado global del manejo del dolor, que incluye el dolor agudo, alcance los ciento quince mil millones de dólares para el año 2032 y, de ser aprobado, se calcula que la suzetrigina alcance el estatus de "superventas" en el año 2029 con una estimación de

aproximadamente mil cuatrocientos millones de dólares en ventas para el año 2030 (Vertex's Blockbuster-in-Waiting Painkiller Suzetrigine Set for FDA Review next Year - Pharmaceutical Technology).

En conclusión, la suzetrigina representa un paso crucial hacia el desarrollo de terapias analgésicas y, si la FDA lo respalda, estará disponible a principios de 2025. Este avance probablemente tendrá un impacto significativo en la medicina del dolor y en la calidad de vida de muchos pacientes que requieren alivio inmediato y eficaz tras procedimientos quirúrgicos u otros eventos de dolor agudo. Además, próximamente podría haber una ampliación de la indicación terapéutica a otros tipos de dolor crónico.

REFERENCIAS

- Benyamin, R., Trescot, A.M., Datta, S., Buenaventura, R., Adlaka, R., Sehgal, N., Glaser, S.E., Vallejo, R., 2008. Opioid complications and side effects. *Pain Physician* 11, S105-20
- Chen, J. (Steven), Kandle, P.F., Murray, I. V., Fitzgerald, L.A., Sehdev, J.S. Physiology, Pain. [Updated 2023 Jul 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539789/>.
- Cox, J.J., Reimann, F., Nicholas, A.K., Thornton, G., Roberts, E., Springell, K., Karbani, G., Jafri, H., Mannan, J., Raashid, Y., Al-Gazali, L., Hamamy, H., Valente, E.M., Gorman, S., Williams, R., McHale, D.P., Wood, J.N., Gribble, F.M., Woods, C.G., 2006. An SCN9A channelopathy causes congenital inability to experience pain. *Nature* 444, 894–898. <https://doi.org/10.1038/NATURE05413>
- Eisenach, J.C., Rice, A.S.C., 2022. Improving Preclinical Development of Novel Interventions to Treat Pain: Insanity Is Doing the Same Thing over and over and Expecting Different Results. *Anesth Analg* 135, 1128–1136. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000006249>
- Gardner, E.A., McGrath, S.A., Dowling, D., Bai, D., 2022. The opioid crisis: Prevalence and markets of opioids. *Forensic Sci Rev* 34, 43–70.
- Huerta, M., Garcia, M.M., García-Parra, B., Serrano-Afonso, A., Paniagua, N., 2023. Investigational Drugs for the Treatment of Postherpetic Neuralgia: Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Int J Mol Sci* 24. <https://doi.org/10.3390/IJMS241612987>
- Jones, J., Correll, D.J., Lechner, S.M., Jazic, I., Miao, X., Shaw, D., Simard, C., Osteen, J.D., Hare, B., Beaton, A., Bertoch, T., Buvanendran, A., Habib, A.S., Pizzi, L.J., Pollak, R.A., Weiner, S.G., Bozic, C., Negulescu, P., White, P.F., 2023. Selective Inhibition of Nav1.8 with VX-548 for Acute Pain. *N Engl J Med* 389, 393–405. <https://doi.org/10.1056/NEJM0A2209870>
- Judd, D., King, C.R., Galke, C., 2023. The Opioid Epidemic: A Review of the Contributing Factors, Negative Consequences, and Best Practices. *Cureus* 15, e41621. <https://doi.org/10.7759/CUREUS.41621>
- Kaye, A.D., Everett, E.S., Lehuquet, A.M., Mason, J.W., Maitiski, R., Plessala, M.J., Barrie, S., Baptiste, C.J., Mychaskiw, G., Ahmadzadeh, S., Shekoochi, S., Varrassi, G., 2024. Frontiers in Acute Pain Management: Emerging Concepts in Pain Pathways and the Role of VX-548 as a Novel Nav1.8 Inhibitor: A Narrative Review. *Curr Pain Headache Rep* 28. <https://doi.org/10.1007/S11916-024-01295-7>
- Mullard, A., 2024. Vertex's non-opioid painkiller passes phase III tests. *Nat Rev Drug Discov* 23, 162. <https://doi.org/10.1038/D41573-024-00029-Z>
- Raja, S.N., Carr, D.B., Cohen, M., Finnerup, N.B., Flor, H., Gibson, S., Keefe, F.J., Mogil, J.S., Ringkamp, M., Sluka, K.A., Song, X.J., Stevens, B., Sullivan, M.D., Tutelman, P.R., Ushida, T., Vader, K., 2020. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain* 161, 1976–1982. <https://doi.org/10.1097/J.PAIN.0000000000001939>
- Rice, A.S.C., Dworkin, R.H., Finnerup, N.B., Attal, N., Anand, P., Freeman, R., Piaia, A., Callegari, F., Doerr, C., Mondal, S., Narayanan, N., Ecochard, L., Flossbach, Y., Pandhi, S., 2021. Efficacy and safety of EMA401 in peripheral neuropathic pain: results of 2 randomised, double-blind, phase 2 studies in patients with postherpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy. *Pain* 162, 2578–2589. <https://doi.org/10.1097/J.PAIN.0000000000002252>
- Roza, C., Laird, J.M.A., Souslova, V., Wood, J.N., Cervero, F., 2003. The tetrodotoxin-resistant Na⁺ channel Nav1.8 is essential for the expression of spontaneous activity in damaged sensory axons of mice. *J Physiol* 550, 921–926. <https://doi.org/10.1113/JPHYSIOL.2003.046110>
- Sostres, C., Gargallo, C.J., Arroyo, M.T., Lanás, A., 2010. Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 24, 121–132. <https://doi.org/10.1016/J.BPG.2009.11.005>
- Vertex's blockbuster-in-waiting painkiller suzetrigine set for FDA review next year - Pharmaceutical Technology, <https://www.pharmaceutical-technology.com/news/vertexs-blockbuster-in-waiting-painkiller-suzetrigine-set-for-fda-review-next-year/> (accessed 11.15.24).
- Wang, H., Huang, J., Zang, J., Jin, X., Yan, N., 2024. Drug discovery targeting Nav1.8: Structural insights and therapeutic potential. *Curr Opin Chem Biol* 83. <https://doi.org/10.1016/J.CBPA.2024.102538>
- Wood, J.N., Boorman, J.P., Okuse, K., Baker, M.D., 2004. Voltage-gated sodium channels and pain pathways. *J Neurobiol* 61, 55–71. <https://doi.org/10.1002/NEU.20094>
- Yang, J., Xie, Y.F., Smith, R., Ratté, S., Prescott, S.A., 2024. Discordance between preclinical and clinical testing of Nav1.7-selective inhibitors for pain. *Pain*. <https://doi.org/10.1097/J.PAIN.0000000000003425>
- Zimmermann, K., Leffler, A., Babes, A., Cendan, C.M., Carr, R.W., Kobayashi, J.I., Nau, C., Wood, J.N., Reeh, P.W., 2007. Sensory neuron sodium channel Nav1.8 is essential for pain at low temperatures. *Nature* 447, 855–858. <https://doi.org/10.1038/NATURE05880>

Prontitud regulatoria para facilitar el uso apropiado de la innovación en ensayos clínicos. El ejemplo de los Ensayos Clínicos Descentralizados (ECD)

Fabio Mejías Fernández.

Médico Residente, Servicio de Farmacología Clínica Hospital de la Princesa, Madrid, España.

En un artículo recientemente publicado en *Drug discovery today* un equipo de investigadores del consorcio *Trials at home*, liderado por Amos de long defienden la buena disposición y prontitud regulatoria, así como la armonización normativa como vehículos para la innovación metodológica y operacional en Ensayos Clínicos Descentralizados (ECD). El artículo destaca las limitaciones de la metodología actual en ensayos clínicos, incluyendo la lentitud en el reclutamiento, la dificultad para alcanzar muestras suficientemente amplias y la limitada validez externa generalización- de los resultados. Argumentan que los ECD, que acercan las actividades del ensayo a los participantes, ofrecen soluciones potenciales, pero requieren una base sólida de evidencia para respaldar su uso generalizado.

El desarrollo de tecnologías digitales de salud ha permitido en los últimos años la recopilación de datos de participantes en ensayos clínicos fuera de los centros de investigación y más cerca de los hogares. Con la pandemia del Covid-19 se dio impulso a estas metodologías para poder continuar durante el confinamiento los estudios que estaban en marcha. Las nuevas tecnologías permiten la medición de biomarcadores mediante *dried blood spots* y otras tecnologías o la recolección de datos informados por los propios pacientes, entre otros, así como el envío directo a domicilio de la medicación necesaria para los ensayos clínicos. Todo esto ha permitido el desarrollo de ensayos clínicos descentralizados, que reducen los costes e inconvenientes para los participantes, lo cual repercute en una mayor disponibilidad de estos, facilitando el muestreo y potencialmente mejorando la validez externa al reclutar participantes representativos de la población objetivo y recopilar datos en entornos reales.

Sin embargo, hacen falta estudios exploratorios para garantizar los estándares de calidad respecto a los EECC convencionales y abordar posibles problemas éticos. Por ejemplo, los ECD pueden excluir desproporcionadamente a participantes con limitada alfabetización digital o mejorar la representatividad para algunas características, pero no para otras. Actualmente, existe una experiencia y evidencia limitadas sobre los beneficios y limitaciones potenciales de los enfoques de ECD. Estudios piloto a corto plazo con un número limitado de participantes han demostrado que estos enfoques son operativa mente viables y apreciados por los participantes, aunque estos resultados deben confirmarse en estudios más amplios con un seguimiento más prolongado y sobretodo en ensayos previos a la comercialización, dónde la experiencia es aún más limitada.

En la literatura podemos encontrar ECD en diversas áreas terapéuticas como evaluación de suplementos alimenticios, dispositivos médicos, pruebas de detección y medicamentos. Aun con todo, el uso de los ECD sigue siendo relativamente poco frecuente; solo el 3,5% de los ensayos clínicos patrocinados por la industria en ClinicalTrials.gov entre 2000 y 2022 informaron la implementación de tecnologías digitales en salud en los mismos, sin una clara tendencia al aumento en los años más recientes. Sin embargo, las encuestas muestran una mayor disposición a la implementación de ECD por parte de los patrocinadores, principalmente como respuesta a la pandemia.

Investigaciones anteriores han encontrado que, en los protocolos de ensayos clínicos de Fase 1-IV iniciados entre 2019 y 2020, los enfoques de ECD a menudo se utilizaron para complementar, y no para reemplazar,

la realización de ensayos *in situ*. En el contexto del desarrollo de medicamentos, los enfoques de ECD se han utilizado principalmente en entornos posteriores a la comercialización y solo en una medida limitada en ensayos clínicos de fase tardía de medicamentos sin autorización de comercialización o para nuevas indicaciones.

La adopción de ensayos clínicos descentralizados está siendo, pues, lenta especialmente en ensayos para obtener autorización de comercialización. Esto se debe a varios factores, siempre según los autores: la necesidad de que todas las partes interesadas (participantes, investigadores, patrocinadores) se adapten a los ECD; las posibles limitaciones y beneficios de los ECD en cuanto a la carga de trabajo y la transferencia de responsabilidades; la necesidad de tecnología adecuada, de procedimientos de monitorización remota y de variables de resultados validadas para entornos no convencionales; la aversión al riesgo de patrocinadores y reguladores; y las preocupaciones éticas sobre el contacto en persona limitado, la carga para los participantes y la calidad de los datos. A pesar de estas dificultades, los reguladores se muestran abiertos a la colaboración y al aprendizaje mutuo para promover la implementación adecuada de los ECD, reconociendo la necesidad de más evidencia sobre su eficacia y utilidad.

La prontitud regulatoria (*regulatory readiness*) se refiere a la identificación y respuesta oportunas a situaciones e innovaciones emergentes. Durante la pandemia de COVID-19, esto se manifestó en la publicación oportuna de directrices para permitir la continuación de los ensayos clínicos mediante el uso de enfoques de ECD.

La Red Holandesa de Regulación Científica (Regulatory Science Network Netherlands) destaca dos factores que pueden facilitar la aprobación regulatoria de innovaciones: la investigación exploratoria y el establecimiento de requisitos regulatorios.

Se necesita investigación exploratoria para validar la efectividad de los enfoques de ECD. Esto implica evaluar el impacto de diferentes elementos de los ECD (reclutamiento online, consentimiento remoto, recopilación de datos con tecnologías de salud digitales, visitas de salud a domicilio, monitorización remota de seguridad, envío directo de medicamentos) comparándolos con los ensayos clínicos convencionales en cuanto a reclutamiento, retención, satisfacción de participantes e investigadores, representatividad y calidad de los datos. Los ensayos clínicos híbridos con una parte descentralizada y una parte clásica

pueden facilitar este aprendizaje al ser óptimos para la comparación de ambos abordajes.

Por su parte, los "*regulatory sandboxes*" (entornos de prueba reguladores), permiten evaluar enfoques innovadores en condiciones reales bajo supervisión, pudiendo centrarse en aspectos como el suministro directo de medicamentos y el consentimiento informado asíncrono. Ejemplos como proyectos piloto en Suecia, Australia, Canadá y EE.UU., ayudan a evaluar los ECD.

Para facilitar la innovación es necesaria, además, la adopción por parte de las agencias reguladoras de procedimientos armonizados en la UE y evitar la sobrerregulación. Las regulaciones no armonizadas dificultan la implementación de innovaciones; por ejemplo, la falta de legislación nacional sobre el suministro directo de medicamentos a los participantes requiere evaluaciones caso por caso por comités de ética y autoridades competentes.

Se necesita una perspectiva armonizada a nivel de la UE, considerando a diversos actores (expertos en ética, evaluadores de los EECC, inspectores, expertos en evaluación de tecnología sanitaria, pacientes, investigadores, profesionales sanitarios, público general, financiadores y patrocinadores). La armonización se facilita mediante evaluaciones conjuntas según el Reglamento de Ensayos Clínicos (UE 536/2014) y consultas científicas conjuntas según el reglamento de evaluación de tecnología sanitaria (UE 2021/2282).

La falta de atención a los potenciales beneficios y una actitud cautelosa hacia los ECD se han observado en una revisión ética simulada de un protocolo de estudio, debido principalmente a la falta de contacto personal y al aumento de la responsabilidad de los participantes en la recopilación de datos. Además de la seguridad y la carga para el participante, las limitaciones potenciales de los ECD, según los reguladores, se relacionan con la calidad de los datos (datos faltantes y variabilidad) y la posible exclusión de personas con limitada alfabetización digital.

Si bien estas preocupaciones son legítimas, se necesita más evidencia para corroborarlas. Centrarse en los riesgos potenciales de los ECD que no difieren fundamentalmente de los ensayos convencionales podría provocar una sobrerregulación. Se deben considerar tanto los beneficios directos de la intervención como los beneficios colaterales derivados de la participación en el ensayo. Los enfoques innovadores, incluidos los ECD, deben cumplir los mismos estándares que los ensayos

clínicos convencionales. Las directrices recomiendan justificar de manera explícita el uso de ciertas actividades de los ECD (consentimiento remoto, ausencia de exploración física, envío directo de medicamentos). Se deben considerar las limitaciones en los protocolos de los ECD y en los ensayos convencionales.

Para los ensayos clínicos confirmatorios de fase tardía, se recomiendan criterios de elegibilidad amplios para facilitar la participación de la población objetivo. Los ensayos clínicos de fase tardía para medicamentos nuevos deben realizarse en un entorno que se asemeje al uso previsto del medicamento por lo que utilizar un enfoque híbrido que permita parece de una oportunidad. Los medicamentos destinados a ser administrados en el hogar por los propios pacientes o cuidadores deberían, de hecho, evaluarse utilizando un enfoque de ECD, particularmente en ensayos confirmatorios, una vez que se ha dilucidado suficientemente el perfil de seguridad del medicamento. De esta manera, se obtendrá evidencia significativa que refleje la práctica clínica real (*real world data*) para informar la toma de decisiones regulatorias y clínicas.

Si bien los ECD pueden abordar varios desafíos de los ensayos clínicos, su uso actualmente es limitado, al igual que la evidencia sobre sus beneficios y limitaciones.

La investigación exploratoria proporcionará evidencia sobre la utilidad de los ECD en relación con la carga de participación, la calidad de los datos y la representatividad de los participantes. Simultáneamente, concluyen los autores del artículo, los reguladores deben buscar la armonización y evitar la sobrerregulación al establecer requisitos para supervisar la realización de los ECD.

REFERENCIAS

Amos J. de Jong, Mira G.P. Zuidegeest, Ya red Santa-Ana-Tellez, Anthonius de Boer, Helga Gardarsdottir, Regulatory readiness to facilitate the appropriate use of innovation in clinical trials: The case of decentralized clinical trial approaches, *Drug Discovery Today*, Volume 29, Issue 11, 2024.

Axatilimab-csfr: un avance en el tratamiento de la enfermedad crónica de injerto contra huésped

Oksana Kutsyr.

Departamento de Óptica, Farmacología y Anatomía. Universidad de Alicante.

La enfermedad crónica de injerto contra huésped (cGVHD) es una complicación grave y sistémica que ocurre tras un trasplante alogénico de médula ósea o células madre hematopoyéticas (HSCT). Esta afección, caracterizada por inflamación crónica y fibrosis multiorgánica, afecta aproximadamente al 42% de los receptores de HSCT, de los cuales casi la mitad requieren múltiples líneas de tratamiento debido a la falta de respuestas duraderas a las terapias disponibles ^(1,2). En este contexto, el axatilimab-csfr, un anticuerpo monoclonal dirigido al receptor del factor estimulante de colonias 1 (CSF1R), surge como una opción terapéutica innovadora para la cGVHD refractaria o recurrente.

La cGVHD representa una causa significativa de morbilidad y mortalidad tras el HSCT. A diferencia de la forma aguda de la enfermedad, que aparece en los primeros tres meses posttrasplante y afecta principalmente a la piel, el hígado y el tracto gastrointestinal, la GVHD crónica se manifiesta tardíamente y tiene similitudes con enfermedades autoinmunes. Está asociada con fibrosis en órganos como pulmones, piel y tejidos conectivos, lo que genera síntomas debilitantes como rigidez articular severa, enfermedad pulmonar restrictiva y cambios cutáneos tipo esclerodermia ^(1,3,4).

Los tratamientos actuales incluyen la administración de glucocorticoides a dosis elevadas y otros inmunosupresores, pero su eficacia es limitada, con una respuesta insuficiente en más del 50% de los pacientes ⁽⁴⁾. Esta limitación subraya la necesidad de buscar enfoques innovadores dirigidos a las vías inmunológicas subyacentes. La fisiopatología de la cGVHD está mediada por una disfunción inmunológica, con un papel central de las células T y los macrófagos dependientes de CSF1R, que secretan una gran cantidad de citoquinas pro inflamatorias. Este conocimiento ha permitido identificar nuevas dianas terapéuticas para

abordar las vías inflamatorias y fibróticas implicadas en la progresión de la enfermedad ⁽⁵⁻⁸⁾.

El 14 de agosto de 2024, la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU. (FDA) aprobó el uso de axatilimab-csfr (NIKTIMVO®) un anticuerpo monoclonal IgG4 humanizado de alta afinidad que inhibe la señalización mediada por ligandos del CSF1R ^(2,9). Este receptor, que se expresa principalmente en monocitos y macrófagos, desempeña un papel clave en la diferenciación, supervivencia y actividad pro-fibrótica de estas células ^(6,10). Al inhibir esta vía, el axatilimab reduce las poblaciones de macrófagos proinflamatorios, interrumpiendo eficazmente las cascadas inflamatorias y fibróticas centrales en la progresión de la cGVHD ^(10,11).

El axatilimab se administra por vía intravenosa en una dosis recomendada de 0,3-0,35 mg/kg cada dos semanas. Ha demostrado efectos farmacodinámicos significativos, como la reducción de monocitos circulares y macrófagos tisulares, junto con un perfil de seguridad favorable. Además, no requiere la internalización del receptor, lo que asegura una inhibición sostenida de la señalización del CSF1R ^(9,10).

La eficacia del axatilimab se evaluó en el ensayo AGAVE-201 (NCT04710576), un estudio de fase II aleatorizado, abierto y multicéntrico con 241 pacientes con cGVHD refractaria. Los resultados mostraron respuestas robustas tanto a nivel sistémico como en órganos específicos ^(2,8,9). En la dosis aprobada, el 75% de los pacientes logró una respuesta global en un plazo de seis meses, y el 60% mantuvo esta respuesta a los 12 meses. Los síntomas se redujeron significativamente, reflejado en menores puntuaciones en la Escala de Síntomas Modificada de Lee ^(2,3).

El perfil de seguridad de axatilimab incluye reacciones adversas dosis-dependientes como elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas, dolor musculoesquelético y fatiga. Se reportaron algunas reacciones adversas graves, principalmente infecciones, en el 44% de los pacientes, pero fueron manejables con ajustes de dosis y cuidados apropiados ^(3,10).

El axatilimab representa un enfoque innovador al dirigirse específicamente a monocitos y macrófagos, diferenciándose de otras terapias como el ibrutinib, el ruxolitinib y el belumosudil, que se centran en modular la actividad de las células T y B ^(3,4,10). Este mecanismo de acción único aborda necesidades no satisfechas en pacientes con sGVHD refractaria, ampliando el espectro terapéutico disponible ^(8,11).

Si bien el axatilimab marca un paso transformador en el tratamiento de la cGVHD, investigaciones en curso están explorando su combinación con terapias estándar y su aplicación en otras enfermedades fibróticas. Los datos a largo plazo serán esenciales para comprender plenamente sus beneficios clínicos, optimizar su uso y explorar contextos terapéuticos adicionales.

BIBLIOGRAFÍA

- Olivieri A, Mancini G. Current Approaches for the Prevention and Treatment of Acute and Chronic GVHD. *Cells*. 2024 Sep 11;13(18):1524.
- Incyte Corporation. 2024. "Incyte and Syndax Announce U.S. FDA Approval of NIKTIMVO™ (Axatilimab)." Incyte.com, August 14, 2024. <https://investor.incyte.com/news-releases/news-release-details/incyte-and-syndax-announce-us-fda-approval-niktimvotm-axatilimab>.
- Kitko CL, Arora M, DeFilipp Z, Zaid MA, Di Stasi A, Radojcic V, Betts CB, Coussens LM, Meyers ML, Qamoos H, Ordentlich P, Kumar V, Quaranto C, Schmitt A, Gu Y, Blazar BR, Wang TP, Salhotra A, Pusic I, Jagasia M, Lee SJ. Axatilimab for Chronic Graft-Versus-Host Disease After Failure of at Least Two Prior Systemic Therapies: Results of a Phase I/II Study. *J Clin Oncol*. 2023 Apr 1;41(10):1864-1875.
- Mohty M. CSF1R Blockade for Refractory Chronic Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med*. 2024 Sep 19;391(11):1055-1059.
- Sica A, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: *in vivo* veritas. *J Clin Invest*. 2012 Mar;122(3):787-95.
- Hong C, Jin R, Dai X, Gao X. Functional Contributions of Antigen Presenting Cells in Chronic Graft-Versus-Host Disease. *Front Immunol*. 2021 Feb 24;12:614183.
- Lazarov T, Juarez-Carreño S, Cox N, Geissmann F. Physiology and diseases of tissue-resident macrophages. *Nature*. 2023 Jun;618(7966):698-707. doi: 10.1038/s41586-023-06002-x. Epub 2023 Jun 21. Erratum in: *Nature*. 2023 Jul;619(7970):E51.
- Wolff D, Cutler C, Lee SJ, Pusic I, Bittencourt H, White J, Hamadani M, Arai S, Salhotra A, Perez-Simon JA, Alousi A, Choe H, Kwon M, Bermúdez A, Kim I, Socié G, Chhabra S, Radojcic V, O'Toole T, Tian C, Ordentlich P, DeFilipp Z, Kitko CL; AGAVE-201 Investigators. Axatilimab in Recurrent or Refractory Chronic Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med*. 2024 Sep 19;391(11):1002-1014.
- U.S. Food and Drug Administration. 2024. "FDA Approves Axatilimab for cGVHD." FDA.gov, August 14, 2024. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-axatilimab-csfr-chronic-graft-versus-host-disease#:~:text=On%20August%2014,%202024,%20the,therapy%20in%20adult%20and%20pediatric>.
- Keam SJ. Axatilimab: First Approval. *Drugs*. 2024 Nov;84(11):1475-1480.
- Sarantopoulos S. Targeting CSF1R in Chronic GVHD - Lessons in Translation. *N Engl J Med*. 2024 Sep 19;391(11):1053-1055.379.

Lebrikizumab para el tratamiento de la dermatitis atópica

Mateo Ruiz-Conca.

Departamento de Fisiología, Genética y Microbiología. Universidad de Alicante.

El medicamento Ebglyss® (lebrikizumab-lbkz) recibe el visto bueno tanto de la EMA como de la FDA para tratar los casos de dermatitis atópica de moderada a severa en adultos y adolescentes mayores de 12 años que no remita con otros tratamientos tópicos.

La dermatitis atópica es la enfermedad inflamatoria crónica de la piel más común tanto en pacientes pediátricos como en adultos ⁽¹⁾. La patogenia de la enfermedad es compleja, e implica la combinación de diversos factores, tanto genéticos como inmunológicos, dándose una disrupción de la barrera epidérmica. Clínicamente, la enfermedad cursa con distintos síntomas, los cuales frecuentemente incluyen la aparición de prurito y eccemas, variables en función de su gravedad, y con cambios en su localización corporal, relacionados en ocasiones con la edad del paciente ⁽²⁾. Típicamente crónica, suele presentar episodios intermitentes, alternando la remisión temporal con brotes ⁽³⁾.

Los tratamientos de la dermatitis atópica se han basado durante años en el uso de tópico de humectantes, emolientes, inhibidores de calcineurina, y corticosteroides, estos últimos utilizados también en terapia sistémica como inmunosupresores, además de fármacos como ciclosporina o azatioprina, entre otros ^(4,5). En los últimos años han surgido otras opciones terapéuticas, basadas en fármacos biológicos, tanto tópicos como sistémicos, especialmente indicados para casos de moderados a severos, que se dirigen contra diversas dianas inmunológicas e inflamatorias específicas, entre otras ⁽⁶⁾.

Entre elevado número de fármacos surgidos para la dermatitis atópica en los últimos años, uno de los más prometedores es el lebrikizumab, comercializado con el nombre de EBGLYSS®, que fue aprobado a finales de 2023 por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ⁽⁷⁾, y que ha sido finalmente aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) el pasado mes de septiembre ⁽⁸⁾. El fármaco es un anticuerpo monoclonal IgG4 que se une con alta afinidad

a la interleucina 13 (IL13), inhibiendo selectivamente su cascada de señalización, clave en enfermedades crónicas inflamatorias, y que, junto con la IL-4, juega un papel clave en la dermatitis atópica ⁽⁹⁾.

La eficacia del lebrikizumab está basada en varios ensayos clínicos fase III, dos de los cuales evaluaron los efectos del fármaco administrado en monoterapia, llamados ADvocate1 (NCT04146363; n=424), ADvocate2 (NCT04178967; n=427) durante 52 semanas de tratamiento, con un periodo de inducción de 16 semanas y 36 semanas de mantenimiento ⁽¹⁰⁾. Los ensayos fueron doble ciego aleatorizados y controlados por placebo, incluyendo pacientes adultos (>18 años) y adolescentes (12-18 años) con dermatitis atópica de moderada a severa, siempre que tuvieran un peso mayor de 40 kg, en una ratio 2:1. El fármaco fue administrado a los pacientes cada dos semanas por vía subcutánea, con una administración inicial de 500 mg, seguida de administraciones de 250 mg durante el resto de la duración del estudio. En estos ensayos se determinó si se habían alcanzado ciertos objetivos, valorando tras las 52 semanas dos indicadores. En primer lugar, si se había alcanzado una piel sin dermatitis (0) o casi sin dermatitis (1), en una escala del 0 al 4, siendo 4 un estado grave de la enfermedad, definido como evaluación global del investigador (IGA). Y, en segundo lugar, si se había alcanzado una mejora de al menos el 75% en el índice de severidad y área del eczema (EASI-75).

En el primer estudio se alcanzó el primer objetivo en un 43.1% de los pacientes tratados con lebrikizumab, respecto al 12.7% del grupo placebo. El segundo se alcanzó en un 58.8% de las personas tratadas, respecto al 16.2% del grupo placebo. En el ensayo ADvocate2,

se alcanzó el objetivo marcado IGA en un 33.2% en pacientes tratados con lebrikizumab, y en 10.8% del grupo placebo. En cuanto al objetivo EASI-75, este se alcanzó en el 52.1% de los pacientes tratados, en contraposición a los que recibieron placebo, que únicamente fue alcanzado por el 18.1%. Además, el rascado, y su interferencia con el sueño de las personas con dermatitis atópica mejoró con el tratamiento farmacológico. El 45.7% de los pacientes del estudio ADverse1 dentro del grupo que incluía el fármaco indicaron padecer efectos secundarios, que también fueron informados por el 51.8% de los pacientes que recibieron placebo. Esos datos fueron similares a los del estudio ADverse2, en los fueron el 53.4% del grupo tratamiento, y el 66.2% del grupo control. Las reacciones adversas fueron leves o moderados, incluyendo conjuntivitis, reacción en el lugar de inyección y herpes zóster. La más común de estas ellas fue la conjuntivitis leve o moderada, que se presentó de forma significativamente más frecuente en los pacientes tratados con lebrikizumab en ambos estudios (ADverse1: 7.4% vs 2.8%; ADverse2: 7.5% vs 2.1%).

Se realizó un tercer ensayo clínico, denominado ADhere (NCT04250337), en el que se combinó la administración de lebrikizumab con la aplicación de corticosteroides tópicos. Este estudio aleatorizado multicéntrico doble ciego controlado por placebo se llevó a cabo durante 16 semanas, en las cuales 211 pacientes residentes en Alemania, Canadá, Polonia y EE.UU. recibieron lebrikizumab (en las mismas dosis y condiciones que en los estudios anteriores) o placebo, en ambos casos en combinación con corticosteroides tópicos. En este caso, los pacientes, que fueron distribuidos 2:1 (lebrikizumab-corticosteroides:placebo-corticosteroides), alcanzaron EASI75 en una mayor proporción si habían sido tratados con la combinación de fármacos (69.5%), que si sólo habían recibido corticosteroides tópicos y placebo (42.2%)⁽¹¹⁾. Además, durante el programa de desarrollo clínico del lebrikizumab se realizaron dos ensayos clínicos más para evaluar a la extensión de la administración del fármaco a largo plazo durante 100 y 152 semanas (ADjoin; NCT04392154)⁽¹²⁾ y un estudio abierto en adolescentes (ADore; NCT04250350)⁽¹³⁾, mientras que en la actualidad se están llevando a cabo estudios incluyendo pacientes de distintas etnias y fototipos (ADmirable; NCT05372419).

Así, el fármaco ha demostrado ofrecer una gran mejora (>75%) en 6 de cada 10 pacientes al ser administrada en monoterapia, y en 7 de cada 10 en combinación con corticosteroides en un periodo de tan solo 16 semanas. Basándose en estas cifras tan positivas, la aprobación del fármaco en EE.UU. por parte de la FDA este septiembre de 2024 sigue la senda de la PMDA (Agencia de Productos

Farmacéuticos y Dispositivos Médicos) de Japón este mismo año, y de la EMA en 2023, dando luz verde a un fármaco que parece suponer un antes y un después en el tratamiento de la dermatitis atópica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kolb L, Ferrer-Bruker SJ. Atopic Dermatitis. 2023 Aug 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 28846349.
2. Ramírez-Marín HA, Silverberg JI. Differences between pediatric and adult atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol.* 2022;39(3):345-353. doi:10.1111/pde.14971.
3. Choo ZY, Mehlis SL, Joyce JC. Updates in atopic dermatitis for the primary care physician: A review of advances in the understanding and treatment of atopic dermatitis. *Dis Mon.* 2024;70(4):101687. doi:10.1016/j.disamonth.2024.101687.
4. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, *et al.* Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(1):116-132. doi:10.1016/j.jaad.2014.03.023
5. Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, *et al.* Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(2):327-349. doi:10.1016/j.jaad.2014.03.030.
6. Kim RW, Lam M, Abuabara K, Simpson EL, Drucker AM. Targeted Systemic Therapies for Adults with Atopic Dermatitis: Selecting from Biologics and JAK Inhibitors. *Am J Clin Dermatol.* 2024;25(2):179-193. doi:10.1007/s40257-023-00837-w.
7. Agencia Europea del Medicamento. Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 11-14 September 2023, EMA News. <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-committee-medicinal-products-human-use-chmp-11-14-september-2023>. Septiembre, 2023.
8. Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA). Drug Trials Snapshots: EBGLYSS. <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/drug-trials-snapshots-ebglyss>. Septiembre 2024.
9. Napolitano M, di Vico F, Ruggiero A, Fabbrocini G, Patruno C. The hidden sentinel of the skin: An overview on the role of interleukin-13 in atopic dermatitis. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1165098. Published 2023 Apr 18. doi:10.3389/fmed.2023.1165098.
10. Silverberg JI, Guttman-Yassky E, Thaçi D, *et al.* Two Phase 3 Trials of Lebrikizumab for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *N Engl J Med.* 2023;388(12):1080-1091. doi:10.1056/NEJMoa2206714.
11. Simpson EL, Gooderham M, Wollenberg A, *et al.* Efficacy and Safety of Lebrikizumab in Combination With Topical Corticosteroids in Adolescents and Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial (ADhere) [published correction appears in *JAMA Dermatol.* 2023 Sep 1;159(9):1014. doi: 10.1001/jamadermatol.2023.2199]. *JAMA Dermatol.* 2023;159(2):182-191. doi:10.1001/jamadermatol.2022.5534.
12. Guttman-Yassky E, Weidinger S, Simpson E, Gooderham M, Irvine A, Spelman L, Silverberg J, Elmaraghy H, DeLuca-Carter L, Buziqli Piruzeli ML, Hu C, Yang FE, Pierce E, Barolet L, Thaci D. Efficacy and Safety of Lebrikizumab Is Maintained to Two Years in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *J of Skin [Internet].* 2023Nov.13 [cited 2024Nov.29];7(6):s271.
13. Paller AS, Flohr C, Eichenfield LF, *et al.* Safety and Efficacy of Lebrikizumab in Adolescent Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A 52-Week, Open-Label, Phase 3 Study. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2023;13(7):1517-1534. doi:10.1007/s13555-023-00942-y.

La EMA se desdice: el lecanemab recibe ahora su recomendación (con restricciones) como tratamiento contra la enfermedad de Alzheimer en fase temprana

Mateo Ruiz-Conca.

Departamento de Fisiología, Genética y Microbiología. Universidad de Alicante.

La aprobación del uso del lecanemab, un fármaco biológico, anticuerpo monoclonal contra las placas de beta amiloide formadas en el Alzheimer, ha sido recomendada por la EMA este noviembre de 2024 tras haber sido rechazado en julio, aunque exclusivamente para pacientes no portadores o heterocigotos del alelo APOE4.

Los recientes fármacos biológicos contra la enfermedad de Alzheimer vienen despertando una cierta polémica desde su aparición, incluyendo al primero de ellos, aducanumab, aprobado en 2021 en Estados Unidos con el desacuerdo de varios de los expertos de la FDA ⁽¹⁾. Posteriormente se sumó el rechazo de la EMA, por no considerar la relación entre la administración del fármaco y la mejoría de los pacientes ⁽²⁾. Tras una solicitud de reevaluación de la compañía Biogen Inc. (posteriormente retirada) y la discontinuación del ensayo clínico, los esfuerzos de la compañía se centraron (en colaboración con la farmacéutica japonesa Eisai Co., Ltd) en el desarrollo de lecanemab (Leqembi™) ⁽³⁾, ahora aprobado por la EMA.

Los resultados de lecanemab fueron publicados en la prestigiosa revista *New England Journal of Medicine* ⁽⁴⁾, reflejando una reducción de los marcadores de amiloide, junto con la ralentización en un 27% del deterioro cognitivo causado por la enfermedad de Alzheimer en sus fases iniciales, aunque algunos estudios destacaron que no disminuyó el deterioro cognitivo en mujeres, ni en individuos homocigotos de APOE ε4, lo cual avivó la controversia científica entorno al fármaco ⁽⁵⁾. La FDA, inicialmente por la vía acelerada ⁽⁶⁾ y posteriormente por la vía tradicional tras un estudio de confirmación para su verificación clínica, le dio su aprobación en 2023 ⁽⁷⁾. Sin embargo, la Agencia Europea consideró que los beneficios del fármaco no superaban a sus riesgos, asociados a la aparición de anomalías de imagen relacionadas con amiloide (ARIA, del inglés *amyloid-*

related imaging abnormalities), rechazándolo en julio de 2024 ⁽⁸⁾.

Tras solicitar las compañías farmacéuticas responsables de su desarrollo la re-evaluación de la solicitud, han obtenido finalmente el visto bueno de la EMA este mes de noviembre, por lo que el fármaco ha sido recomendado para su comercialización en Europa ⁽⁹⁾. Si bien cabe destacar que dicha recomendación es limitada, dado que solamente incluye a pacientes que no sean portadores o que sean heterocigotos para alelo ε4 del gen APOE, muy relevante en la patología de Alzheimer ⁽¹⁰⁾. En este sentido, el uso de estos fármacos biológicos en pacientes homocigotos para esta variante del gen fue relacionado previamente con un importante riesgo de aparición de ARIA en esas personas ⁽¹¹⁾, por lo que la EMA ha decidido finalmente dar marcha atrás y aprobar lecanemab, pero eso sí, excluyendo su uso en estos pacientes por sus riesgos asociados. Además, establece que los pacientes deberán realizarse resonancias magnéticas para controlar la presencia de ARIA antes del inicio del tratamiento y antes de la 5ª, 7ª y 14ª dosis de Leqembi®, o durante cualquier otro momento en el que se presenten síntomas de ARIA. Adicionalmente, la EMA establece que la compañía deberá proporcionar guías, listas de verificación de síntomas de ARIA y programas de formación específicos para los profesionales sanitarios, así como una tarjeta de alerta médica para los pacientes. La compañía farmacéutica deberá también llevar a cabo un estudio de seguridad tras la autorización que permita caracterizar mejor los tipos específicos de ARIA,

y determinar la efectividad de las medidas tomadas para minimizar el riesgo de las mismas. Esto deberá conllevar la creación de un registro de pacientes tratados con lecanemab que permita comprobar la incidencia de reacciones adversas, incluyendo el seguimiento a largo plazo de la aparición tardía de efectos secundarios, especialmente ARIA y la progresión de la patología ⁽¹²⁾.

Tras esta decisión por parte del Comité para Productos Medicinales para Consumo Humano (CHMP) de recomendar finalmente el fármaco, será la Comisión Europea la que presumiblemente tramite su aprobación. Con este cambio de decisión, está por ver si otros fármacos biológicos similares, como donanemab-azbt ⁽¹³⁾, actualmente evaluado por la EMA ⁽¹⁴⁾, y aprobado recientemente por la FDA ⁽¹⁵⁾, reciben también luz verde en Europa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA). FDA News Release, FDA Grants Accelerated Approval for Alzheimer's Drug. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-grants-accelerated-approval-alzheimers-drug>. Junio, 2021.
2. Agencia Europea del Medicamento. Aduhelm, aduanumab, EMA Medicines. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/aduhelm>. Abril, 2022.
3. Biogen. Biogen to Realign Resources for Alzheimer's Disease Franchise. Biogen, News. <https://investors.biogen.com/news-releases/news-release-details/biogen-realign-resources-alzheimers-disease-franchise>. Enero, 2024.
4. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, *et al.* Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med.* 2023;388(1):9-21. doi:10.1056/NEJMoa2212948.
5. Kurkinen M. Lecanemab (Leqembi) is not the right drug for patients with Alzheimer's disease. *Adv Clin Exp Med.* 2023;32(9):943-947. doi:10.17219/acem/171379.
6. Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA). FDA News Release, FDA Grants Accelerated Approval for Alzheimer's Disease Treatment. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-grants-accelerated-approval-alzheimers-disease-treatment>. Enero, 2023.
7. Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA). La FDA convierte el proceso de aprobación de un nuevo tratamiento para la enfermedad de Alzheimer en una aprobación tradicional. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/la-fda-convierte-el-proceso-de-aprobacion-de-un-nuevo-tratamiento-para-la-enfermedad-de-alzheimer-en>. Julio, 2023.
8. Agencia Europea del Medicamento. Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 22-25 July 2024, EMA News. <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-committee-medicinal-products-human-use-chmp-22-25-july-2024>. Julio, 2024.
9. Agencia Europea del Medicamento. Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 11-14 November 2024, EMA/533270/2024. EMA News. Noviembre, 2024.
10. Jackson RJ, Hyman BT, Serrano-Pozo A. Multifaceted roles of APOE in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol.* 2024;20(8):457-474. doi:10.1038/s41582-024-00988-2.
11. Foley KE, Wilcock DM. Three major effects of APOEε4 on Aβ immunotherapy induced ARIA. *Front Aging Neurosci.* 2024;16:1412006. doi:10.3389/fnagi.2024.1412006
12. Agencia Europea del Medicamento. Leqembi recommended for treatment of early Alzheimer's disease, 14 November 2024. EMA News. <https://www.ema.europa.eu/en/news/leqembi-recommended-treatment-early-alzheimers-disease>. Noviembre, 2024.
13. Ruiz-Conca M. Aprobado por la FDA el nuevo tratamiento de anticuerpos dirigidos contra las placas de beta-amiloide en las fases iniciales de la enfermedad de Alzheimer. *Actualización en Farmacología y Terapéutica.* 2024;22(3):227-229.
14. Agencia Europea del Medicamento. Committee for medicinal products for human use (CHMP) Agenda for written procedure on 19-22 August 2024. https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-written-procedure-19-22-august-2024_en.pdf. Agosto, 2024.
15. Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA). FDA News Release, FDA approves treatment for adults with Alzheimer's disease. <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-treatment-adults-alzheimers-disease>. Julio, 2024.

Orlynvah® (sulopenem etzadroxil/probenecid): una nueva alternativa oral para el tratamiento de ITU no complicadas

Eva Tudurí.

Departamento de Fisiología, Genética y Microbiología. Universidad de Alicante.

La creciente resistencia a los antibióticos dificulta el tratamiento de muchas infecciones urinarias no complicadas. Orlynvah® (sulopenem etzadroxil/probenecid) ha sido aprobado recientemente por la FDA para tratar estas infecciones.

Las infecciones del tracto urinario (ITU) se clasifican en no complicadas y complicadas para diferenciar aquellas que afectan a personas sin factores de riesgo subyacentes y que suelen tener un curso leve, de las que tienen mayor probabilidad de recaer o convertirse en infecciones graves debido a factores predisponentes. Las ITU no complicadas están causadas por *Escherichia coli* (*E. coli*) en un 75-95% de los casos, si bien otras bacterias como *Staphylococcus saprophyticus* (*S. saprophyticus*), *Proteus mirabilis* (*P. mirabilis*) y algunas especies del género *Klebsiella* como *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) también pueden producirlas ⁽¹⁾. Este tipo de infecciones son habituales en mujeres sanas, no embarazadas, y con un tracto urinario estructural y funcionalmente normal ⁽²⁾. El uso de antibióticos es fundamental para tratar las ITU, sin embargo, la creciente resistencia a los mismos complica la obtención de resultados efectivos. Según la Red Europea de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos, en el año 2021 *E. coli* presentó $\geq 25\%$ de resistencia frente a fluoroquinolonas, y *K. pneumoniae* $> 50\%$ de resistencia a cefalosporinas de tercera generación, en el 37% y 42% de las áreas estudiadas, respectivamente ⁽³⁾. Estos datos resaltan la importancia de desarrollar nuevos antibióticos que sean tanto seguros como eficaces para combatir patógenos resistentes.

Recientemente la agencia americana para la administración de medicamentos y alimentos (FDA, por

sus siglas en inglés) ha aprobado un nuevo tratamiento para tratar ITU no complicadas causadas por *E. coli*, *K. pneumoniae* o *P. mirabilis*, en mujeres adultas que cuentan con pocas o ninguna opción de tratamiento antibacteriano oral alternativo; por el contrario, no está indicado para tratar infecciones complicadas del tracto urinario ni intra-abdominales ⁽⁴⁾. Este medicamento, comercializado como Orlynvah® (de Iterum Therapeutics plc), contiene sulopenem etzadroxil y probenecid. El sulopenem etzadroxil es un antibiótico oral tipo penem desarrollado para tratar infecciones causadas por patógenos gramnegativos que resultan resistentes a otros fármacos, como los que producen β -lactamasas ⁽⁵⁾, mientras que el probenecid es un inhibidor del transporte tubular renal, que prolonga su semivida de eliminación ⁽⁶⁾.

La eficacia de este fármaco en el tratamiento de las ITU no complicadas se evaluó en dos ensayos clínicos aleatorizados, multicéntricos, doble ciego, con doble simulación y en fase III, en los que los resultados obtenidos se compararon con los producidos por ciprofloxacino (SURE 1; NCT03354598 ^(6,7)) y por amoxicilina/clavulánico (REASSURE; NCT05584657 ⁽⁸⁾). En total, 1932 pacientes recibieron Orlynvah® y 1929 pacientes uno de los otros dos antibióticos mencionados. La dosis probada en ambos ensayos fue de un comprimido bicapa de sulopenem etzadroxil 500 mg/probenecid 500 mg dos veces al día durante 5 días por vía oral, frente a 875 mg/125 mg de amoxicilina/

clavulánico (dos veces al día durante 5 días) o 250 mg de ciprofloxacino (2 veces al día durante 3 días). Los criterios de inclusión seleccionados en ambos ensayos fueron pacientes de sexo femenino ≥ 18 años, con análisis de orina positivo para nitrato, esterase leucocitaria positiva o evidencia de glóbulos blancos tras análisis microscópico, y al menos dos de los siguientes signos/síntomas de ITU (durante ≥ 24 horas y ≤ 96 horas): frecuencia urinaria, urgencia urinaria, dolor o ardor al orinar y/o dolor suprapúbico (sin fiebre ni escalofríos, sensibilidad en el ángulo costovertebral, dolor en el flanco, náuseas o vómitos).

La respuesta clínica al tratamiento se evaluó en el día 12 en ambos ensayos clínicos. Los resultados indicaron que el sulopenem era superior a la ciprofloxacina (62,6% vs 36,0%) en pacientes con patógenos resistentes a fluoroquinolonas, pero no inferior en pacientes con patógenos sensibles a la ciprofloxacina ⁽⁶⁾, y presentaba una tasa de respuesta del 61,7%, frente al 55% de amoxicilina/clavulánico, en la población de pacientes con patógenos sensibles a amoxicilina/clavulánico ⁽⁸⁾. El 0,3% de las pacientes tratadas con Orlynvah[®] presentó efectos adversos graves, frente al 0,2% y al 0,5% de las que recibieron ciprofloxacino y amoxicilina/clavulánico, respectivamente. Los efectos adversos leves reportados incluyeron diarrea, náuseas, cefaleas, vómitos, infecciones vulvovaginales micóticas o mareos, siendo la diarrea leve el más frecuente de ellos, producida en un 10% de los casos, seguida por náuseas en un 4% ⁽⁴⁾.

En definitiva, la reciente aprobación de Orlynvah[®] ofrece una nueva opción terapéutica para mujeres adultas que cursan con ITU no complicadas causadas por patógenos resistentes a otros tratamientos antibióticos. Los ensayos clínicos han demostrado que este medicamento es eficaz y que presenta un perfil de seguridad comparable al de otros antibióticos tradicionales comúnmente usados. Estos avances destacan la importancia de continuar desarrollando tratamientos innovadores que puedan enfrentar los desafíos que presentan los microorganismos cada vez más resistentes a los medicamentos que actualmente se prescriben.

BIBLIOGRAFÍA

1. Naber KG, Schito G, Botto H, Palou J, Mazzei T. Surveillance Study in Europe and Brazil on Clinical Aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): Implications for Empiric Therapy. *Eur Urol*. 2008 Nov;54(5):1164–78.
2. Hooton TM. Clinical practice. Uncomplicated urinary tract infection. *N Engl J Med* [Internet]. 2012 Mar 15;366(11):1028–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22417256>.
3. European Centre for Disease Prevention and Control and World Health Organization; 2023. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023-2021 data. Available from: <https://www.who.int/>.
4. Food and Drug Administration (FDA). Orlynvah [Internet]. [cited 2024 Nov 18]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/213972s000lbl.pdf.
5. Zhanel GG, Pozdirca M, Golden AR, Lawrence CK, Zelenitsky S, Berry L, *et al*. Sulopenem: An Intravenous and Oral Penem for the Treatment of Urinary Tract Infections Due to Multidrug-Resistant Bacteria. Vol. 82, *Drugs*. Adis; 2022. p. 533–57.
6. Dunne MW, Aronin SI, Das AF, Akinapelli K, Zelasky MT, Puttagunta S, *et al*. Sulopenem or Ciprofloxacin for the Treatment of Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: A Phase 3, Randomized Trial. *Clinical Infectious Diseases*. 2023 Jan 1;76(1):66–77.
7. Clin. Trials.gov. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03354598?term=NCT03354598&limit=10&rank=1#study-overview>. Oral Sulopenem-etzadroxil/Probenecid Versus Ciprofloxacin for Uncomplicated Urinary Tract Infection in Adult Women.
8. Clinical Trials.gov. Oral sulopenem versus amoxicillin/clavulanate for uncomplicated urinary tract infection in adult women (REASSURE). <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05584657?term=NCT05584657&rank=1> [Internet]. [cited 2024 Nov 22]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05584657?term=NCT05584657&rank=1>.

Aprobado en Estados Unidos el uso del gel tópico de sofpironio para la hiperhidrosis axilar primaria

Estela Tébar Garcerán.

Departamento de Óptica, Farmacología y Anatomía. Universidad de Alicante.

La hiperhidrosis es una afección dermatológica caracterizada por una sudoración excesiva, local o generalizada. La naturaleza estigmatizante de esta afección puede provocar que los pacientes sientan vergüenza y aprensión por sus síntomas y acaben experimentando una disminución significativa de su calidad de vida. En junio de 2024 la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU. (FDA) aprobó el uso de sofpironio como alternativa a los tratamientos convencionales tópicos para la hiperhidrosis axilar primaria.

La hiperhidrosis (HH) se caracteriza por una sudoración excesiva que supera los valores fisiológicos normales, afectando significativamente el bienestar mental y emocional de los individuos que la padecen ⁽¹⁾. La HH primaria (HHP) es idiopática, y generalmente comienza en la adolescencia con sudoración localizada en axilas, cara, manos y pies. La HH secundaria es el resultado de enfermedades concurrentes o el uso de fármacos, y normalmente se presenta con sudoración generalizada. Aunque la etiología de la HHP no se comprende bien, es probable que la causa sea una disfunción compleja del sistema nervioso autónomo. Las glándulas sudoríparas ecricinas están inervadas por las fibras colinérgicas del sistema nervioso simpático y los pacientes con HH no muestran cambios morfológicos ni un aumento de las glándulas sudoríparas ^(1,2).

Los antitranspirantes tópicos de cloruro de aluminio suelen ser la primera opción como tratamiento convencional a la HH. Estos bloquean la porción distal de la glándula sudorípara, lo que provoca la degeneración de las células epiteliales y secretoras, causando irritación a dosis altas. Las alternativas posteriores para los pacientes que no responden al cloruro de aluminio tópico incluyen: inyecciones de toxina botulínica, iontoforesis y, en

última instancia, cirugía local o simpatectomía torácica endoscópica. Es por ello, que en los últimos años han surgido nuevos dispositivos tópicos de microondas, radiofrecuencia y láseres para el tratamiento de la HHP ^(1,3).

En junio de 2024, el bromuro de sofpironio, disponible en Japón desde 2020 (ECCLOCK[®]), fue aprobado por la FDA para el tratamiento tópico de la HHP axilar en adultos y niños mayores de 9 años (SOFDRA[®]). El sofpironio es un inhibidor competitivo de los receptores muscarínicos de acetilcolina que se encuentran en ciertos tejidos periféricos, incluidas las glándulas sudoríparas ecricinas. Este análogo anticolinérgico del glicopirronio, ha sido modificado con una fracción éster fácilmente hidrolizable, limitando la incidencia y/o la gravedad de los efectos anticolinérgicos sistémicos ⁽⁴⁾.

La aprobación se basó en los datos obtenidos de dos ensayos clínicos de fase III, aleatorizados, doble ciego, y controlados con vehículo, Cardigan I (NCT03836287) y Cardigan II (NCT03948646). Ambos estudios evaluaron la eficacia y seguridad de gel tópico de sofpironio en 701 pacientes mayores de 9 años con HHP axilar. Los pacientes fueron distribuidos en una proporción 1:1 para

recibir gel de sofipironio o vehículo aplicado en cada axila, una vez al día antes de acostarse durante 6 semanas consecutivas. Los criterios de evaluación fueron: (i) la puntuación media de la gravedad de la HHP axilar (HDSM-Ax), en la que la puntuación de la escala oscila entre 0 y 4 y (ii) la media de la producción gravimétrica de sudor (GSP) (mg) durante 5 minutos. Todos los sujetos debían tener una puntuación ≥ 3 en la escala de HDSM-Ax y producir al menos un total de 150 mg de sudor durante 5 minutos. Los resultados mostraron que el 64% de los pacientes tratados con sofipironio lograron una mejora de 2 puntos en la escala HDSM-Ax en comparación con el 48% de los que recibieron vehículo, con una diferencia significativa del 17% [Intervalo de confianza del 95% = 6-27]. A su vez, el grupo de sofipironio demostró una mejora en la GSP desde el inicio en comparación con grupo control tratado con vehículo (-143 frente a -134). En cuanto a los eventos adversos notificados, generalmente fueron de gravedad leve o moderada. En el grupo de sofipironio, los eventos comunes en ambos ensayos (incidencia $\geq 2\%$) fueron: sequedad bucal (14%), visión borrosa (9%) y midriasis (7%) y retención urinaria (2%)^(5,6).

BIBLIOGRAFÍA

1. Henning, M. A. S., Bouazzi, D., & Jemec, G. B. E. (2022). Treatment of Hyperhidrosis: An Update. *American journal of clinical dermatology*, 23(5), 635–646. <https://doi.org/10.1007/s40257-022-00707-x>.
2. Solish, N., Bertucci, V., Dansereau, A., Hong, H. C., Lynde, C., Lupin, M., Smith, K. C., Storwick, G., & Canadian Hyperhidrosis Advisory Committee (2007). A comprehensive approach to the recognition, diagnosis, and severity-based treatment of focal hyperhidrosis: recommendations of the Canadian Hyperhidrosis Advisory Committee. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]*, 33(8), 908–923. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2007.33192.x>.
3. Hornberger, J., Grimes, K., Naumann, M., Glaser, D. A., Lowe, N. J., Naver, H., Ahn, S., Stolman, L. P., & Multi-Specialty Working Group on the Recognition, Diagnosis, and Treatment of Primary Focal Hyperhidrosis (2004). Recognition, diagnosis, and treatment of primary focal hyperhidrosis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 51(2), 274–286. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2003.12.029>.
4. Drugbank. <https://go.drugbank.com/drugs/DB19325>.
5. Botanix SB Inc. (2024). Prescribing information for SOFDRA (sofipironium) topical gel, 12.45%. Wayne, PA: Botanix SB Inc. Disponible en <http://www.sofdra.com>.
6. Yokozeki, H., Fujimoto, T., Abe, Y., Igarashi, M., Ishikoh, A., Omi, T., Kanda, H., Kitahara, H., Kinoshita, M., Nakasu, I., Hattori, N., Horiuchi, Y., Maruyama, R., Mizutani, H., Murakami, Y., Watanabe, C., Kume, A., Hanafusa, T., Hamaguchi, M., Yoshioka, A., ... Takayama, S. (2021). A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, vehicle-controlled, parallel-group study of 5% sofipironium bromide (BBI-4000) gel in Japanese patients with primary axillary hyperhidrosis. *The Journal of dermatology*, 48(3), 279–288. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.15668>

Cobenfy, un nuevo paradigma en el tratamiento de la esquizofrenia

Adrián Gironda-Martínez y Luis Gandía.

Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid.

El pasado 26 de septiembre la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) concedió la aprobación de Cobenfy®, una combinación de xanomelina y trospio que puede suponer un soplo de aire fresco para los pacientes que sufren esquizofrenia.

La esquizofrenia es un trastorno mental grave, de etiología compleja, en la que los pacientes que lo sufren experimentan dificultades para diferenciar lo que es real de lo que no. La fisiopatología de esta enfermedad está asociada a una desregulación de diferentes neurotransmisores, como la acetilcolina, la serotonina y la dopamina, entre otros. El tratamiento clásico de la esquizofrenia se basa desde hace años en dos clases de fármacos: los llamados “antipsicóticos típicos”, que actúan principalmente como antagonistas de los receptores D2 de la dopamina, y los “antipsicóticos atípicos” cuyos mecanismos de acción van desde el agonismo parcial de los receptores de la dopamina, pasando por el antagonismo de receptores 5-HT_{2A} para la serotonina, e incluso antagonistas de los receptores H1 de la histamina o receptores adrenérgicos α1 y α2. Pero, el principal problema que se plantea en el tratamiento de la esquizofrenia es la pobre selectividad que presentan estos fármacos, que conlleva una miríada de efectos adversos que, a su vez, dificultan la adherencia terapéutica por parte del paciente ⁽¹⁾.

Desde hace ya algunos años, la activación por un agonista de los receptores muscarínicos M4 para la acetilcolina, que se expresan preferentemente en el sistema nervioso central, se ha postulado como una posible alternativa terapéutica para el tratamiento de esta enfermedad. Las primeras evidencias clínicas que apoyaban esta hipótesis surgieron de la mano de la empresa Eli Lilly and Company

con el fármaco xanomelina, que fue descrito primero como un agonista selectivo M1 y más tarde como un agonista preferente de los receptores M1 y M4, sin actividad sobre los receptores de dopamina. Aunque la xanomelina demostró eficacia en ensayos clínicos frente los síntomas psicóticos asociados a la enfermedad de Alzheimer y en el tratamiento de la esquizofrenia, la empresa decidió discontinuar el desarrollo debido a una serie de efectos adversos de tipo colinérgico ⁽²⁻⁴⁾.

En el año 2012, la empresa Karuna Therapeutics adquirió los derechos de xanomelina y decidió retomar su desarrollo con una estrategia muy acertada; evitar los efectos secundarios de naturaleza colinérgica combinándolo con el principio activo trospio, un antagonista muscarínico no selectivo y sin actividad central, típicamente utilizado para el tratamiento de la vejiga hiperactiva ⁽⁵⁾, que reduce los efectos adversos periféricos de la xanomelina. Karuna Therapeutics presentó los primeros datos de seguridad de esta combinación, denominada KarXT, en un ensayo fase I en el año 2019 ⁽⁶⁾, y los primeros datos de eficacia, en un ensayo clínico de fase II en el año 2021 ⁽⁷⁾. Desde entonces, la empresa ha continuado su desarrollo hasta la completa adquisición de esta por parte de la neoyorquina Bristol Meyers Squibb en marzo de este mismo año ⁽⁸⁾.

KarXT ha demostrado una marcada reducción de efectos adversos periféricos, alrededor del 50% comparado con

los de la xanomelina en monoterapia, en los ensayos de fase I. Su eficacia clínica ha sido demostrada en distintos ensayos de fase II y III (programa EMERGENT) en los que muestra una reducción significativa, comparado con placebo, en los síntomas de esquizofrenia, medidos por la escala para el síndrome positivo y negativo (PANSS, por sus siglas en inglés) ^(9,10). Basándose en estos datos, Karuna Therapeutics solicitó la aprobación de KarXT a la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) en septiembre del año 2023. Finalmente, y tras su evaluación, el pasado 26 de septiembre la FDA concedió a Bristol Meyers Squibb la aprobación de Cobenfy[®], nombre comercial otorgado a esta combinación, como agonista muscarínico de primera clase para el tratamiento de la esquizofrenia en adultos ⁽¹¹⁾.

Esta aprobación supone una revolución en el tratamiento de la esquizofrenia, que, desde hace más de tres décadas, no veía renovado su arsenal terapéutico con nuevas aproximaciones farmacológicas. Gracias a ello, ahora estos pacientes y sus médicos disponen de una nueva alternativa para tan devastadora enfermedad para la que, en muchas ocasiones, los pacientes tardan años en encontrar el fármaco que mejor controle sus síntomas.

Las últimas estimaciones de mercado cifran las previsiones de ventas de este nuevo fármaco en aproximadamente dos mil seiscientos millones de dólares para el año 2029. Sin embargo, ya son varias las empresas que cuentan con moléculas en desarrollo con mecanismos de acción similares a Cobenfy[®] y que podrían suponer una gran competencia. De entre ellos, el más avanzado es la emraclidina, desarrollada por la empresa Cerevel Therapeutics, recientemente adquirida por la estadounidense AbbVie. En este caso, la emraclidina actúa como un modulador alostérico positivo del receptor M4, y ha demostrado mejores resultados en la escala PANSS ⁽¹²⁾. Otro ejemplo en desarrollo es el fármaco NBI-1117568, de la empresa Neurocrine Biosciences, un agonista selectivo M4; aunque en este caso los primeros resultados indican que su eficacia sería menor que la de Cobenfy[®] y la de emraclidina ⁽¹³⁾.

Con la aprobación de Cobenfy[®] vuelve a ponerse de manifiesto una característica farmacológica en la que insistimos a los alumnos del tercer curso del Grado en Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid: “no todas las interacciones entre fármacos son malas”. En este caso, una interacción farmacodinámica forzada, una elegante estrategia que favorece la acción central de la xanomelina y a la vez reduce sus efectos adversos a nivel periférico. Un nuevo ejemplo de que a la ciencia médica aún le queda mucho que aportar a la sociedad.

REFERENCIAS

1. McCutcheon RA, Reis Marques T, Howes OD. Schizophrenia—An Overview. *JAMA Psychiatry*. 1 de febrero de 2020;77(2):201-10.
2. Sauerberg P, Olesen PH, Nielsen S, Treppendahl S, Sheardown MJ, Honore T, *et al*. Novel functional M1 selective muscarinic agonists. Synthesis and structure-activity relationships of 3-(1,2,5-thiadiazolyl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridines. *J Med Chem*. 1 de junio de 1992;35(12):2274-83.
3. Bodick NC, Offen WW, Levey AI, Cutler NR, Gauthier SG, Satlin A, *et al*. Effects of Xanomeline, a Selective Muscarinic Receptor Agonist, on Cognitive Function and Behavioral Symptoms in Alzheimer Disease. *Archives of Neurology*. 1 de abril de 1997;54(4):465-73.
4. Shekhar A, Potter WZ, Lightfoot J, Lienemann J, Dubé S, Mallinckrodt C, *et al*. Selective Muscarinic Receptor Agonist Xanomeline as a Novel Treatment Approach for Schizophrenia. *AJP*. agosto de 2008;165(8):1033-9.
5. Singh-Franco D, Machado C, Tuteja S, Zapantis A. Tropicium chloride for the treatment of overactive bladder with urge incontinence. *Clinical Therapeutics*. 1 de mayo de 2005;27(5):511-30.
6. Brannan S, Miller A, Felder C, Paul S, Breier A. T106. KARXT: A M1/M4 PREFERRING MUSCARINIC AGONIST FOR THE TREATMENT OF SCHIZOPHRENIA. *Schizophrenia Bulletin*. 9 de abril de 2019;45(Suppl 2):S244.
7. Brannan SK, Sawchak S, Miller AC, Lieberman JA, Paul SM, Breier A. Muscarinic Cholinergic Receptor Agonist and Peripheral Antagonist for Schizophrenia. *New England Journal of Medicine*. 24 de febrero de 2021;384(8):717-26.
8. Bristol Myers Squibb Completes Acquisition of Karuna Therapeutics, Strengthening Neuroscience Portfolio [Internet]. [citado 24 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://news.bms.com/news/details/2024/Bristol-Myers-Squibb-Completes-Acquisition-of-Karuna-Therapeutics-Strengthening-Neuroscience-Portfolio/default.aspx>
9. Kaul I, Sawchak S, Correll CU, Kakar R, Breier A, Zhu H, *et al*. Efficacy and safety of the muscarinic receptor agonist KarXT (xanomeline-tropicium) in schizophrenia (EMERGENT-2) in the USA: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, flexible-dose phase 3 trial. *The Lancet*. 13 de enero de 2024;403(10422):160-70.
10. Kaul I, Sawchak S, Walling DP, Tamminga CA, Breier A, Zhu H, *et al*. Efficacy and Safety of Xanomeline-Tropicium Chloride in Schizophrenia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 1 de agosto de 2024;81(8):749-56.
11. U.S. Food and Drug Administration Approves Bristol Myers Squibb's COBENFY™ (xanomeline and tropicium chloride), a First-In-Class Muscarinic Agonist for the Treatment of Schizophrenia in Adults [Internet]. [citado 24 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://news.bms.com/news/corporate-financial/2024/U.S.-Food-and-Drug-Administration-Approves-Bristol-Myers-Squibbs-COBENFY-xanomeline-and-tropicium-chloride-a-First-In-Class-Muscarinic-Agonist-for-the-Treatment-of-Schizophrenia-in-Adults/default.aspx>
12. Krystal JH, Kane JM, Correll CU, Walling DP, Leoni M, Duvvuri S, *et al*. Emraclidine, a novel positive allosteric modulator of cholinergic M4 receptors, for the treatment of schizophrenia: a two-part, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1b trial. *The Lancet*. 17 de diciembre de 2022;400(10369):2210-20.
13. Neurocrine Biosciences Reports Positive Phase 2 Data for NBI-1117568 in Adults with Schizophrenia | Neurocrine Biosciences [Internet]. [citado 24 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://neurocrine.gcs-web.com/news-releases/news-release-details/neurocrine-biosciences-reports-positive-phase-2-data-nbi-1117568>

En esta sección, y en los sucesivos números de AFT, incluiremos cinco casos clínicos con énfasis en los fármacos y sus pautas terapéuticas. Cada caso se seguirá de algunas preguntas con sus correspondientes respuestas razonadas. Pueden utilizarse libremente con fines docentes, mencionando la fuente. Estos casos se han tomado de la sección “Problemas de Farmacoterapia” de la web de la Fundación Teófilo Hernando, y han sido redactados por Antonio G. García, de la Fundación Teófilo Hernando y la Universidad Autónoma de Madrid.

Antonio García García.

Fundación Teófilo Hernando y la Universidad Autónoma de Madrid.



21- UN PACIENTE CON TOS SECA

Mayo de 2020

Un antiguo alumno de la Facultad de Medicina de la UAM, que hizo la especialidad de neurología, me comentó un caso curioso que le ocurrió mientras pasaba consulta.

Una enfermera de 58 años de edad acudió a su consulta enviada por su médico de familia, por un problema de cefalea persistente. Mientras que le hacía la anamnesis, el neurólogo notó que la enfermera tosía con persistencia. Al terminar la anamnesis neurológica se interesó por la tos, que era seca y la tenía desde hacía 6 meses. La enfermera había comentado el problema de la tos a su médico de familia, quien le envió a consulta de neumología. El neumólogo le hizo unas pruebas alérgicas pensando que la paciente padecía una afección pulmonar; pensó incluso, en un proceso asmático.

El neurólogo hizo a la enferma algo que en la consulta diaria se practica muy poco, una anamnesis farmacológica. Con el resultado de su investigación, envió a la enfermera a su médico de familia, con una carta en la que le explicaba su impresión acerca de la tos seca y le aconsejaba algunas medidas farmacológicas. ¿Podría predecir lo que averiguó el neurólogo?

Respuesta

La tos seca persistente es el efecto adverso más común a los IECA (Inhibidores de la Enzima Conversiva de la Angiotensina). Al introducirse este grupo de fármacos para el tratamiento de la hipertensión arterial, el pionero de la serie, **captopril**, se utilizó a dosis elevadas que producían tos seca, improductiva, hasta en un 30% de los pacientes. Luego, con dosis más bajas, la frecuencia de este efecto adverso disminuyó considerablemente.

El efecto está unido a la inhibición de la ECA y a la probable acumulación de bradicinina en pulmón. Es pues, un efecto de grupo, compartido por **captopril**, **enalapril**, **trandolapril**, **ramipril**, **perindopril** o **lisinopril**. El médico de cabecera de nuestra paciente no olvidará nunca el contenido de la carta que le dirigió el doctor neurólogo: “es aconsejable, estimado colega y amigo, sustituir el IECA enalapril prescrito a su paciente, por otro antihipertensivo, por ejemplo, un antagonista de los receptores para la angiotensina II tipo losartán o irbesartán, que no producen tos.

(Adaptado de “Casos Farmacoterápicos”)

22- ESTATUS ASMÁTICO

Junio de 2020

Un día se presentó en el Servicio de Urgencias del Hospital de La Princesa de Madrid, un paciente de 44 años con un cuadro de agudización grave de su asma (estatus asmático). Presentaba taquipnea de 40 respiraciones por minuto, tiraje supraclavicular, disnea, cianosis, marcada hipoxemia e hipercapnia. El ECG señalaba la existencia de taquicardia supraventricular y la placa de tórax hiperinsuflación pulmonar, con una leucocitosis de 35.000.

Las pruebas del salbutamol y la metacolina fueron positivas: tras la inhalación del primero, un broncodilatador agonista de receptores beta-2 adrenérgicos, se observó un aumento del volumen espirado en el primer segundo (FEV1) del 25%; en el caso del segundo fármaco, un agonista muscarínico, se redujo aún más el FEV1.

Su historia de asma era de 14 años; durante esos años acudió a Urgencias alrededor de 5 veces por año. Las crisis se desencadenaban por ejercicio o alérgenos a gramíneas. Seguía mal el tratamiento, a base de cromoglicato disódico, budesonida en inhalación y salbutamol inhalado a demanda.

Con este historial el médico de Urgencias de La Princesa tildó el episodio agudo como uno más y decidió tratar al paciente con la idea de enviarlo a casa una vez controlado. Inició el tratamiento con 100% de O₂, bolos intravenosos de corticosteroides y salbutamol intravenoso. Sin embargo, pasadas 3 horas la paciente no mejoraba y el incremento de su cianosis y disnea recomendaron la intubación y su urgente traslado a la UCI.

Resultó que el paciente había sido diagnosticado de hipertensión hacía 5 años y su médico le prescribió 20 mg/día de enalapril, un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina. Quince días antes de su actual crisis asmática su médico observó que la presión arterial estaba mal controlada y decidió cambiar el enalapril por bisoprolol, un beta-bloqueante cardioselectivo. A los pocos días inició el cuadro agudo que le llevó al hospital.

Los bloqueantes no selectivos de los receptores adrenérgicos beta-1 y beta-2 (tipo propranolol, nadolol, timolol, pindolol, labetalol) están formalmente contraindicados en el asma porque al bloquear los receptores beta-2 bronquiales dejan libre el dominio parasimpático que produce broncoconstricción vía

receptores muscarínicos (prueba de la metacolina antes mencionada).

El riesgo de broncoconstricción y precipitación de un ataque de asma es menor con los bloqueantes selectivos de los receptores beta-1 del tipo atenolol, metoprolol, esmolol, acebutolol, bisoprolol, betaxolol o nebivolol. Sin embargo esta selectividad es relativa ya que a dosis suficientes van a bloquear también los receptores beta-2 bronquiales, además de los beta-1 cardiacos; ello fue la causa de que el bisoprolol provocara nada menos que un del estatus asmático paciente. El paciente salvó su vida gracias al tratamiento intensivo que durante dos días le practicaron en la UCI.

Me recuerda este caso, presentado en un seminario conjunto de los Servicios de Neumología (profesor Julio Ancochea) y Farmacología Clínica, a los estudiantes de sexto curso de medicina de la UAM, el aforismo hipocrático "primum non nocere", lo primero no hacer daño. Con una receta, a veces podemos causar más daño que beneficio.

Preguntas de estudio

22.1. La prueba del salbutamol consiste en observar si se produce una disminución del FEV1 en el diagnóstico del asma. (F)

Es falsa porque un beta-2 agonista como el salbutamol debe producir lo contrario, es decir, broncodilatación y aumento del FEV1.

22.2. La prueba de la metacolina consiste en detectar una disminución del FEV1 como criterio diagnóstico en el asma. (V)

Es verdadera porque la metacolina es un agonista muscarínico que produce broncoconstricción y, por ende, una disminución del FEV1.

22.3. Los beta-bloqueantes selectivos de receptores beta-1 son completamente seguros en el paciente asmático. (F)

Son ciertamente más seguros que los beta-bloqueantes no selectivos beta-1/beta-2. Pero a dosis suficientes pueden bloquear también los receptores beta-2 bronquiales y desencadenar una crisis asmática.

22.4. El cromoglicano disódico bloquea la liberación de histamina y prostaglandinas del mastocito;

por ello se utilizan en el tratamiento agudo de la crisis asmática. (F)

La primera parte de la pregunta es verdadera pero la segunda es falsa porque el cromoglicato disódico se utiliza como tratamiento de base del asma, para prevenir las crisis, no para tratarlas.

- 22.5. Los beta-bloqueantes no selectivos, tipo propranolol, están formalmente contraindicados en el asma. (V)

Es verdadera porque al bloquearse los receptores beta-2 bronquiales por el propranolol, deja el árbol bronquial bajo el dominio parasimpático, produciéndose así una broncoconstricción y un status asmático.

23-LIBERACIÓN CUÁNTICA DE ACETILCOLINA Y TOXINA BOTULÍNICA

Junio de 2020

Me hubiera gustado conocer personalmente a Sir Bernard Katz, un judío alemán emigrado al Reino Unido. Si que conocí personalmente a su colaborador el profesor Ricardo Miledi, un brillante científico mejicano. En el londinense "University College London" ambos dieron vida y fama al Departamento de Biofísica. Ello se debió al esclarecimiento de la liberación cuántica de acetilcolina desde las terminaciones nerviosas de la motoneurona al espacio sináptico de la placa motora. Actuando sobre un receptor nicotínico de la superficie del músculo estriado esquelético, la acetilcolina liberada tras el estímulo del nervio motor, genera un potencial de acción que al liberar calcio del retículo sarcoplásmico produce la contracción muscular voluntaria. Escribo este problema experimental con una pluma movida por decenas de músculos de mi mano, muñeca y antebrazo, orquestados todos por la corteza cerebral motora y la ejecutora de sus órdenes, la acetilcolina liberada en la placa motora.

En los años de 1950 y 1960 Katz y Miledi, Miledi y Katz publicaron una serie de artículos que generaron su hipótesis cuántica de la liberación por exocitosis de la acetilcolina en la placa motora, y su obligada dependencia del catión calcio. Son modélicos por su claridad expositiva y la elegancia de los experimentos

electrofisiológicos que les llevaron a la citada hipótesis que da título a este comentario. Aducían que las diminutas vesículas, transparentes al microscopio electrónico, golpeaban al azar la membrana de la terminación del axón motor; cuando un sitio activo de la vesícula reconocía a otro de la membrana plasmática, se fusionaban y se producía un poro por el que se vertía acetilcolina al espacio sináptico para consumir su potente acción contráctil en el músculo. Esos dos puntitos o sitios activos se identificarían décadas después como un conjunto de proteínas que se dieron en llamar maquinaria de la exocitosis: sinaptobrevina y sinaptotagmina en la membrana de la vesícula, syntaxina y SNAP-25 en el axolema (simplificando al máximo, pues la maquinaria es mucho más compleja).

La toxina botulínica es una endopeptidasa; uno de sus fragmentos activos hidroliza la sinaptobrevina (la proteína ubicada en la membrana de la vesícula), y el otro la SNAP-25 (ubicadas en la membrana presináptica); así se inhibe la liberación cuántica de acetilcolina en la placa motora y por ende, la contracción muscular. Ello ha dado lugar al uso clínico frecuente de la toxina obviamente administrada por vía tópica, dada su enorme toxicidad que si se difunde sistémicamente podría dar lugar a la parálisis del diafragma, y los músculos respiratorios, causando la muerte.

En el año 2.000 comentaba en la revista "Noticias Médicas" las crecientes indicaciones de la toxina botulínica (TxB). Decía también que, en el Hospital Pediátrico Sottish Rite, de Dallas, EEUU, Mauricio Delgado utilizaba la TxB para corregir el pie zambo bilateral en niños. También Mauro Porta curaba a sus pacientes con hipo refractario a otros tratamientos, inyectando la toxina en el diafragma.

Más llamativo, si cabe, fue el doble estudio de Anna Rita Bentivoglio, una neuróloga de la Universidad Católica de Roma. Inyectó TxB en el esfínter anal interno en pacientes con fisura anal y a los 2 meses, el 87% de los pacientes estaban asintomáticos y en el 73% se había producido la cicatrización. También hizo otro llamativo experimento en 50 pacientes que sufrían estreñimiento crónico que acompaña a otras enfermedades, particularmente el parkinson. Inyectó localmente TxB para relajar los músculos del canal anal, logrando que todos los pacientes regularizaran su hábito intestinal.

Por otra parte en Ontario, Canadá, Marvin Schwartz inyectó localmente 150 unidades de toxina botulínica en la articulación témporo-mandibular de 50 pacientes con afecciones graves de la misma; tenían dificultad para

hablar y comer, dolor e insomnio. A los 2 meses encontró una mejoría del dolor en el 86% de los pacientes, así como en la apertura de la boca y la masticación.

Otra curiosa indicación es la hiperhidrosis, que afecta al 0,5% de la población. En el Hospital Clínico Universitario de Viena, Petra Schnider y Ecaterina Moraru practicaron múltiples inyecciones de TxB en la palma de la mano y dedos de 19 pacientes y en la axila de otros 32 que padecían sudoración profusa e incoercible.

La hiperhidrosis axilar desapareció durante 6 meses y la palmar durante 4 meses.

El estrabismo infantil, la distonía cervical, la migraña grave, la acalasia y otras varias alteraciones musculares son otras indicaciones de la TxB que han cuajado.

Preguntas de estudio

23.1. La toxina botulínica (TxB) inhibe la liberación de acetilcolina en la placa motora. (V)

Es verdadera, según se describe en el texto.

23.2. Está contraindicada en distonías cervicales. (F)

Falsa, pues administrada localmente en los músculos del cuello mitiga dichas alteraciones de la contracción muscular.

23.3. Puede administrarse iv en pequeñas dosis y muy lentamente. (F)

Es falsa porque su potencia tóxica es tal que puede producir fatalmente la parálisis de los músculos respiratorios.

23.4. Está indicada en el estreñimiento crónico que acompaña a varias enfermedades, particularmente la enfermedad de Parkinson. (V)

Es verdadera pues inyectada localmente relaja los músculos del canal anal, facilitando la evacuación.

23.5. Está indicada en el tratamiento del estrabismo infantil. (V).

Es cierta porque inyectada localmente en los músculos oculares de un lado se tiende a corregir el estrabismo.

24-POLICÁPSULA PARA LA HIPERTENSIÓN

Julio de 2020

Hay un gran número de enfermedades crónicas que se tratan mejor con una combinación de medicamentos. Tal es el caso del sida, el cáncer, la insuficiencia cardiaca, el Crohn o la hipertensión que nos ocupa. Para la hipertensión leve-moderada existen grageas que combinan enalapril (un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, IECA) con hidroclorotiazida (un diurético triazídico); o un beta-bloqueante con un vasodilatador; y otras múltiples parejas de fármacos con mecanismos de acción complementarios, aditivos o sinérgicos. Existen también asociaciones de fármacos antihipertensivos en un solo comprimido por ejemplo, amlodipino (un calcio antagonista), valsartán (un inhibidor de los receptores de angiotensina II) e hidroclorotiazida.

El problema de los fármacos antihipertensivos son las reacciones adversas a medicamentos (RAM) que debilitan la adhesión al tratamiento en pacientes que sufren una enfermedad asintomática, antes de que cristalicen las secuelas patológicas cardiovasculares inherentes a un estado hipertensivo crónico.

Un ensayo clínico sugerente, aunque solo incluyera 20 pacientes, investigó la hipótesis de que la asociación de cuatro fármacos antihipertensivos, con un cuarto de sus dosis estándares, administrados en una cápsula, serían eficaces y más seguros para llevar los valores de presión arterial a sus niveles normales. Los fármacos en cuestión y sus dosis, fueron los siguientes: irbesartan 37,5 mg, amlodipino 1,25 mg, hidroclorotiazida 6,25 mg y atenolol 12,5 mg. Los investigadores de este estudio (Clara K. Chow y col, Lancet, 2017; 389: 1035-1042) encontraron que la cuadracápsula descendía la presión arterial por debajo de los 140/90 mmHg tras 1 mes de tratamiento, en el 100% de los pacientes; sin embargo, en los pacientes tratados con placebo, la presión arterial descendió en solo el 33% de los pacientes.

Preguntas de estudio

24.1. La presión arterial elevada es un factor de riesgo cardiovascular que, aunque lejano, es preciso tratar farmacológicamente. (V)

Es verdadera, pues las consecuencias de patologías cardiovasculares a medio-largo plazo son muy relevantes.

24.2. En dosis estándares, las medicaciones antihipertensivas producen efectos adversos que inducen a los pacientes a su abandono. (V)

Es verdadera porque las RAM son numerosas (impotencia, hipotensión, bradicardia, cansancio, mareos...).

24.3. Los cuatro fármacos incluidos en la policápsula tienen mecanismos de acción similares, a las bajas dosis utilizadas. (F)

Es falsa porque sus mecanismos de acción no dependen de la dosis y, además, son distintos.

24.4. La reducción a un cuarto de la dosis habitual de cada fármaco no resulta eficaz para tratar la hipertensión. (F)

Es falsa porque en el ensayo clínico comentado se encontró que si era eficaz la citada combinación de fármacos con dosis reducidas.

24.5. Los 4 medicamentos incluidos en la policápsula antihipertensiva pertenecen a los siguientes grupos farmacológicos; irbesartan, inhibidor de los receptores para angiotensina II; amlodipino, calcio-antagonista; hidroclorotiazida, diurético tiazídico; atenolol, beta-bloqueante cardioselectivo. (V)

Es verdadera porque si que pertenecen a los grupos farmacológicos mencionados.

El neurólogo comprobó la dificultad en hablar conforme la paciente relataba su historia. También observó debilidad de los músculos periorbitarios y una ligera ptosis palpebral derecha. Aparte de estos hallazgos la exploración física fue completamente normal.

Se realizó un test diagnóstico consistente en la inyección intravenosa de edrofonio, la cual revirtió el problema del lenguaje y la ptosis palpebral en unos segundos.

Preguntas de estudio

25.1. En función de los síntomas descritos y el resultado del test del edrofonio ¿cuál es el diagnóstico más probable?

Miastemia gravis, una enfermedad autoinmune neuromuscular que produce anticuerpos contra el receptor nicotínico de la placa motora, generando debilidad y fatigabilidad del músculo estriado, con episodios de exacerbaciones y remisiones.

25.2. ¿Por qué se escogió edrofonio para el diagnóstico y no otro fármaco de acción similar?

Es un inhibidor reversible de la acetilcolinesterasa, que se elimina rápidamente por el riñón, pues posee en su molécula un amonio cuaternario. En consecuencia, su efecto se revierte con rapidez después de la prueba.

25.3. Una vez diagnosticada la paciente ¿qué tratamiento farmacológico le parecería adecuado?

Se trata con inhibidores de acetilcolinesterasa tipo piridostigmina, ambenonio o neostigmina; al inhibir la enzima aumenta la acetilcolina en la placa motora y por ende, la fuerza de la contracción muscular.

25.4. ¿Cuál es el mecanismo de acción del fármaco seleccionado?

Los fármacos mencionados en la pregunta anterior (piridostigmina, neostigmina, ambenonio) inhiben la enzima acetilcolinesterasa, que degrada la acetilcolina, aumentando así los niveles del neurotransmisor en la unión neuroefectora muscular.

25-LA PRUEBA DEL EDROFONIO

Julio de 2020

LDS es una estudiante de 22 años que presentó en un principio dificultades para pronunciar la letra "s" que se acentuaba cuando hablaba un cierto tiempo. Con posterioridad notó también dificultad para pronunciar otras sílabas. Hace dos meses obtuvo un nuevo trabajo que le exigía un mayor esfuerzo visual y al finalizar el día empezó a experimentar visión doble. Por entonces, comenzó a sentir cierta dificultad para tragar. Ante estos hechos LDS consultó al médico de familia que la prescribió diazepam (Valium) y la remitió al neurólogo.

- 25.5. ¿Qué pauta terapéutica recomendaría teniendo en cuenta los parámetros farmacocinéticos de los posibles fármacos que podría utilizar?

La piridostigmina se presenta en comprimidos de liberación controlada, que contienen 180 mg del fármaco: 60 mg se liberan inmediatamente y el resto a lo largo de varias horas.

- 25.6. LDS comienza su tratamiento y el segundo día, 15 minutos después de haber tomado su medicación, experimenta fuertes molestias abdominales; al levantarse sufre un desvanecimiento encontrándose la enfermera en el suelo con un cuadro de sudoración, pulso de 45 latidos/min y respiración rápida superficial. ¿A qué es debido? ¿Cómo la trataría? ¿habría alguna forma de prevenirlo?

Este cuadro se debe a una estimulación colinérgica de índole muscarínica, por la excesiva acumulación de acetilcolina. Se trata con atropina y otros anticolinérgicos.

En la sombra



Esta poesía se publicó en el volumen 4, pp 102-103, del “Recetario Poético de los Estudiantes de Medicina de la UAM”, en julio del 2021. La edición de este libro se apoyó y gestionó por la Fundación Teófilo Hernando y forma parte del objetivo de la Fundación para estimular la recuperación del humanismo en la educación médica. La poesía se titula “En la sombra”; la escribió Evaristo Carriego y la comentó Enrique Barbero Pablos, alumno de 6º Curso de Medicina.

Llegaba la noche con tono violento.

Llorando de miedo la tarde caía,
y, en hondas y abiertas prisiones, se oía
correr desbocados los potros del viento

Tomaba infinito contorno sangriento
el áspero traje que todo cubría.

Misterio en un símbolo negro reía,
mostrando en su risa terrible contento.

El Mal, desataba los monstruos del Vicio.

Marchaba un apóstol hacia el sacrificio...

Cantando sus grandes, sus fuertes ideales,
sus fuertes ideales cantando muy quedo...

Y, allá, amenazada por sombras fatales,

la tarde caía llorando de miedo...

Evaristo Carriego

COMENTARIO

Evaristo Francisco Estanislao Carriego (Paraná, Provincia de Entre Ríos; 7 de mayo de 1883 - Buenos Aires; 13 de octubre de 1912), conocido como Evaristo Carriego, fue un poeta argentino. En palabras de José Luis Borges: Carriego fue el hombre que descubrió las posibilidades literarias de los decaídos y miserables suburbios de la ciudad: el Palermo de mi infancia. Su carrera siguió la misma evolución del tango: arrollador, audaz y valeroso al principio, luego convertido en sentimental. En 1912, cuando tenía 29 años, murió de tuberculosis, dejando un solo libro publicado [Las misas herejes]. Recuerdo que el ejemplar, dedicado a mi padre, fue uno de los diversos libros argentinos que habíamos llevado a Ginebra y que yo allí leí y releí. El poema comentado pertenece a su libro Misas herejes, publicado en 1908.

Antes de leer este poema, ofrezco al lector el juego de contener la respiración y leerlo de corrido. La razón es simple: este poema nos catapulta directamente al clímax, a la batalla final, tantas veces vista en tantos medios audiovisuales, y que con tanta vivacidad nos transmite el autor en estos versos.

Leyendo más a fondo, vemos que la acción es realmente un duelo entre dos personajes. El primero aparece insidiosamente: un ambiente opresivo, descrito en los dos primeros cuartetos de este soneto. Afinando un poco, podemos apreciar que los versos 1-6 nos narran un paisaje violento y lleno de desasosiego, a la par que intangible: imágenes etéreas que señalan una presencia, pero no la logran definir (“Llegaba la noche con tono violento”, “el áspero traje que todo cubría”). Los versos 7, 8 y 9 permiten vislumbrar un rostro a esta presencia: el Mal con letras mayúsculas ha tomado la escena. El mundo mismo, que identifico con la expresión “Llorando de miedo la tarde caía”, aparece impotente ante semejante enemigo.

El segundo personaje es el héroe, que viene a luchar contra el primero. Es un héroe resignado, dispuesto a dar la vida por aquello en lo que cree. Lleva un mensaje que quiere transmitir al mundo en este fatídico momento, no a través de palabras, sino del ejemplo, como se puede ver en la expresión “cantando muy quedo”.

Los últimos dos versos nos vuelven a mostrar la tarde triste, contemplando la escena. ¿Puede ser esa tarde (repetida ya dos veces en el poema) simplemente el mundo o puede hacer referencia a algo más profundo? ¿Puede el lector identificarse con ella y ver su alma “amenazada por sombras fatales” por estar presenciando un acto de tal magnitud humana? Estas estrofas despiertan en mí el deseo de abrir los ojos y ver el mal presente en el mundo, muchas veces grandilocuente e inenarrable, pero otras tantas veces tan cercano y que podemos auxiliar desde nuestras circunstancias. Pasar de la tarde al apóstol, de la tristeza al canto de la parálisis al darse: a esto nos ha convocado el autor en estos versos.

Enrique Barbero Pablos
(6° Curso de Medicina)

Hazte Socio de la SEF

SOLICITUD DE ADMISIÓN COMO MIEMBRO

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

DATOS PERSONALES

NOMBRE	
DOMICILIO	
LICENCIATURA/GRADO:	AÑO DOCTORADO:
POBLACIÓN	CÓDIGO POSTAL
TELÉFONO	CORREO-E
FIRMA	FECHA

DATOS BANCARIOS PARA EL COBRO DE LA CUOTA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA (para la Secretaría de la SEF)

BANCO O CAJA DE AHORROS

ENTIDAD	OFICINA	D.C.	Nº CUENTA
AGENCIA	CALLE		
Nº	C.P.	POBLACIÓN	
PROVINCIA	TITULAR DE LA CUENTA		
DNI			

Ruego a ustedes se sirvan tomar nota de que hasta nuevo aviso deberán adeudar a mi cuenta en esta entidad el recibo que anualmente a mi nombre les sea presentado para su cobro por la **SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA**. Les saluda atentamente:

NOMBRE	FIRMADO
FECHA	

CONDICIONES PARA INGRESAR COMO SOCIO DE LA SEF

- Enviar al Secretario solicitud por escrito acompañada de un breve "*curriculum vitae*" o certificado acreditativo y avalada por dos Numerarios y/o de Honor. En caso de no contar con los mencionados avales, nosotros mismos te avalamos.
- Ser aceptado por la Junta Directiva.

Cuotas anuales: Socio 40 euros. Socio joven (hasta 35 años) 20 euros

Remitir a: socesfar@socesfar.es

PROTECCIÓN DE DATOS: Le informamos que sus datos están incorporados en bases de datos titularidad de la Sociedad Española de Farmacología. Asimismo, puede ejercer sus derechos de acceso, rectificación, supresión y oposición, así como limitación del tratamiento, portabilidad o a no ser objeto de decisiones automatizadas, dirigiéndose por correo postal a nuestra sede social de la Sociedad Española de Farmacología, en la Facultad de Medicina, UCM, Pza. Ramón y Cajal, s/n, 28040 de Madrid, junto con su fotocopia del DNI o enviando un correo a la siguiente dirección derechosdatos@socesfar.es.

Nueva normas para los autores (actualizadas a enero de 2024)

Perfil y objetivos

La revista "Actualidad en Farmacología y Terapéutica" (AFT) se creó en 2002. Es el órgano portavoz de la Sociedad Española de Farmacología (SEF). Se edita conjuntamente por la SEF y por la Fundación Teófilo Hernando de la Universidad Autónoma de Madrid (IFTH). Se gestiona, edita y distribuye desde la FTH, y sus costes de edición se cubren a partes iguales por la Fundación Española de Farmacología (FEF) y por la Fundación Teófilo Hernando.

AFT es una revista de formación continuada, dirigida a todos los profesionales sanitarios relacionados con el uso de medicamentos para prevenir y tratar las enfermedades humanas. Se trata, pues, de una revista de actualización farmacoterápica, cuyos rigurosos contenidos se elaboran a partir de fuentes bibliográficas internacionales de calidad contrastada. Se edita en lengua española y tiene como diana fundamental, pero no exclusiva, a los profesionales sanitarios de España y Latinoamérica. A partir de 2020, los artículos de farmacoterapia incorporan también un resumen en inglés.

Tipos de colaboraciones

La mayoría de los artículos que se publican en AFT se elaboran por los miembros de su Consejo de Redacción y sus colaboradores. Sin embargo, también se considerarán las colaboraciones que lleguen a la Redacción de forma espontánea. Las secciones de AFT y sus objetivos, son como sigue:

1. Editorial del presidente de la SEF (1.500 palabras). Incluye comentarios de la sociedad y sus actividades, u otros aspectos farmacoterápicos que considere oportuno destacar.
2. Editorial del director de AFT (1.500 palabras). Temas relacionados con el medicamento, la ciencia farmacológica, la educación continuada, y la cultura relacionada con los fármacos.
3. Editorial invitado (1.500 palabras). Comentario de personalidades relacionadas con el medicamento (Sanidad, Industria Farmacéutica, fundaciones, sociedades científicas).
4. Revisión de farmacoterapia (10.000 palabras, excluyendo tablas, figuras y bibliografía). Actualización de un tema frontera relacionado con la I+D+i del medicamento, con un medicamento recientemente comercializado o con el tratamiento de una determinada enfermedad.
5. Casos farmacoterápicos (1.500 palabras). Comentario de casos clínicos reales con orientación farmacológico-terapéutica.
6. Cultura y fármacos. En esta sección se recogen artículos sobre aspectos culturales o históricos relacionados con un determinado fármaco o con un científico de renombre. También se comenta el uso inapropiado de anglicismos y términos relacionados con los fármacos, si como comentarios sobre novedades editoriales relacionadas con la farmacología y la terapéutica (textos, monografías). La sección de "Poesía y medicina" también incluida aquí.
7. La SEF informa. Esta sección incluye Noticias de la SEF, congresos, simposios, premios y otras actividades.

Redacción de las colaboraciones

Los tipos de colaboraciones son muy variados. Por ello, se describen aquí unas normas generales válidas para todas y, posteriormente, se describirán unas normas más específicas para los artículos de más extensión. Las normas de estilo general son las siguientes:

- 1ª Redacción en forma clara y concisa.
- 2ª Utilizar solo los nombres genéricos de los fármacos, aceptados internacionalmente, en minúscula ("La adrenalina" y no "La Adrenalina").
- 3ª Recurrir al artículo que precede al fármaco ("La adrenalina eleva la frecuencia cardíaca". Es incorrecto escribir "Adrenalina eleva la frecuencia cardíaca"; en este caso se hace una defectuosa traducción del inglés: "Adrenaline augments the cardiac frequency", en inglés no hay artículo, en español sí).
- 4ª Poner el título de cada artículo en letras mayúsculas.
- 5ª Autores y filiación. Escribir nombre de cada autor, seguido de su apellido o apellidos, y el centro de trabajo de cada uno, debajo del título de cada colaboración.

Para los **artículos originales** de Revisiones de Farmacoterapia y otros artículos más extensos, se seguirán las normas siguientes (además de las anteriores):

Los artículos monográficos sobre un fármaco tratarán todos los aspectos relacionados con el mismo: grupo farmacológico, estructura química, mecanismo de acción, farmacocinética,

eficacia (sustentada en ensayos clínicos irreprochables), y efectos adversos e indicaciones.

- Los artículos con referencias al tratamiento de enfermedades concretas, harán énfasis en el tratamiento farmacológico, farmacocinético y pautas terapéuticas. Las referencias a la descripción de la enfermedad y a su diagnóstico deben ser mínimas (una página inicial, a lo sumo); el protagonista debe ser el medicamento y las alusiones a la enfermedad deben ser las mínimas para poder razonar las distintas opciones terapéuticas, y los ensayos clínicos que las sustentan.
- La extensión de los artículos será de 10.000 palabras y no más de 5 figuras o tablas.
- **Portada:** Contendrá el título del trabajo en letras mayúsculas, el nombre de cada autor seguido del o de los apellidos; departamento, servicio y centro en el que se ha realizado.
- **Presentación:** Consistirá en una corta frase de no más de ocho líneas mecanografiadas, distinta del resumen, que resaltará el interés del trabajo e inducirá a su lectura. Se escribirá en hoja aparte.
- **Resumen:** Se iniciará su redacción en hoja aparte y su extensión no será superior a las 200 palabras. Esta página debe ir al principio. El resumen se redactará en español e inglés.
- **Texto:** El texto del trabajo debe iniciarse en hoja aparte y redactarse siguiendo una secuencia lógica en hojas consecutivas. Se organizará con epígrafes y subtítulos que faciliten su lectura.
- **Bibliografía:** Se citará en el texto mediante el primer apellido y año de publicación (en paréntesis); por ejemplo, (Alonso *et al.*, 1961). En la relación bibliográfica, que se ubicará al final del texto principal, las referencias aparecerán, por orden alfabético. Las citas bibliográficas deben seleccionarse escrupulosamente sin que la necesaria limitación (por razones de espacio) merme la calidad y el rigor científico de los trabajos.

- **Las referencias de artículos y revistas seguirán el estilo Vancouver e incluirán:** apellidos e inicial del nombre/s del autor o autores en su totalidad, título, publicación (con abreviaturas), año, volumen, primera y última página. Ejemplo:

Baron, EJ, Gates, JW. Primary plate identification of group A beta-hemolytic streptococci utilizing a two-disk technique. *J. Clin Microbiol*, 1979; 10: 80-84.

- **Las referencias de libros incluirán:** apellidos e inicial del nombre/s del autor o autores en su totalidad, título, editor/es la (si lo hay), editorial, lugar y año de publicación y páginas. Ejemplo:

Sabath, LD, Masten, JM. Análisis de los agentes antimicrobianos. En: Lennett, E. H, Spaulding, EH, Truant J. (ed.): *Manual de Microbiología Clínica*. Salvat, Barcelona, 1981, pp. 437-440.

- **Frases para entresacar:** En otra hoja aparte se reseñarán cinco frases entresacadas del texto, que resalten los aspectos más relevantes del mismo.
- **Iconografía:** Las tablas, figuras, cuadros, gráficas, esquemas, diagramas, fotografías, etc., deben numerarse con números ordinales, utilizando, tanto en el texto como en su título, la palabra completa "sin abreviaturas" (V.G.: tabla 1, figura 3). Las tablas, en formato Word, llevarán su título (a continuación del número correspondiente) en su parte superior. Las figuras, cuadros, gráficas, esquemas, diagramas y fotografías portarán su título, a continuación del número correspondiente en su parte inferior. Cada uno de estos materiales iconográficos se remitirá en formato digital (jpeg, tiff, eps), separados del artículo, en un archivo de imagen con una resolución de 300 ppp (puntos por pulgadas).
- **Nota importante:** no pegar las imágenes en un documento de Word, puesto que reduce notablemente su calidad. Enviar siempre en los formatos anteriormente especificados.

Remisión de las colaboraciones

Los trabajos deben ser inéditos y no estar en fase de publicación, o haberse publicado, en ninguna otra revista. La carta y el Ms. debe enviarse por correo electrónico en la que se especifique que el trabajo es original y no se ha publicado en otra revista.

Redacción

Fundación Teófilo Hernando
Edificio Las Rozas 23, planta S, oficina 1,
Ctra. de la Coruña, km 23,200, 28290.
Las Rozas de Madrid, Madrid.
c.e: maria.fagoaga@ifth.es

La secretaria del FTH, doña María Fagoaga, acusará recibo de la colaboración y el Redactor Jefe prof. Luis Gandía, gestionará la evaluación del manuscrito y su eventual aceptación.

FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO
I+D del Medicamento / Drug Discovery



Sociedad Española
de Farmacología

Fundación
Española de Farmacología