

BIOTECHH

MAGAZINE

Nº34 MARZO-ABRIL 2018

Con los elovanoides

NUEVO ABORDAJE DE LAS ENFERMEDADES DEL SNC

Fármacos biológicos:
esperanzas e incertidumbres

Luis Valenciano y los 30 años del AZT

Foto: UNIVERSIDAD DE LEIDEN





sartorius stedim
biotech

Connect Upstream

=

Sartorius Stedim Biotech

Integrated Upstream Platform - From Cell Line to Manufacturing

Sartorius Stedim Biotech has come up with the first fully integrated upstream platform: It connects a top-performing expression system with outstanding equipment and process control for the rapid development and scale-up of robust, high-titer commercial manufacturing processes. www.connect-upstream.com



Speed to Clinic

Increased Titers

Quality by Design

Robust Production



El Santo Grial de la biomedicina

Querido lector,

A certar plenamente en un proyecto de investigación biomédica es, posiblemente, tan difícil como conseguir el primer premio de la lotería. Quizás alguno piense que es exagerada esta comparación, pero arriesgar cientos de millones de euros con escasas posibilidades de éxito requiere valentía al tomar la decisión, sino también un equipo de científicos preparados para llevarlo a cabo. Así, desde que el máximo responsable de una empresa farmacéutica innovadora toma la decisión, en base a muchos parámetros pero entre ellos estudios de investigación básica, de que hay que analizar un candidato a nuevo fármaco para una patología determinada, hasta que consigue comercializarlo transcurren entre diez y quince años por regla general y una inversión aproximada de mil doscientos millones de euros. Pero con dos agravantes: que el proyecto de investigación se puede caer en cualquier momento y el dinero invertido se pierde y que hay tan solo diez años para recuperar la inversión desde el momento en que las autoridades sanitarias (FDA en Estados Unidos o EMEA en Europa y luego las Agencias del Medicamento de cada país) dan luz verde a su comercialización. Otro dato adicional pero muy ilustrativo es que, según las estadísticas de la industria, solo una de cada diez mil moléculas estudiadas llega a convertirse en un medicamento.

Esto viene a colación de los interesantes y elegantes artículos que publicamos en este número de BIOTECH MAGAZINE y que protagonizan, entre otros, Ricardo Palacios y Luis Valenciano - miembros del Comité Científico de nuestra publicación-, así como Nicolás Bazán, David Álvarez-Ponce, Pedro Alsina, Julio Sánchez Fierro y Luis Tudanca. La investigación es el Santo Grial de la

biomedicina y justo es no solo reconocerlo, sino también recordarlo cuando se presta la ocasión. El artículo de los doctores Ricardo Palacios y Nicolás Bazán trata sobre el innovador trabajo de descripción de este último en relación con los mediadores lipídicos e lovanoides, que según los analistas abren una nueva puerta en el tratamiento y prevención de múltiples enfermedades, incluidas las del Sistema Nervioso Central y accidentes cerebrovasculares.

David Álvarez-Ponce, científico español que trabaja en la Universidad de Nevada (EE. UU.) ha escrito para BIOTECH MAGAZINE un artículo basado en el que ha publicado recientemente en "Genome Biology & Evolution" sobre un gen conocido por las siglas CMAH, responsable de la síntesis de un azúcar que cuando la ingerimos produce inflamación, artritis y cáncer. Este azúcar se encuentra fundamentalmente en las carnes rojas. El estudio de este investigador sobre más de 320 genomas muestra las especies animales que han perdido el gen, entre ellas los humanos y las aves. Por su parte, Luis Tudanca, experto en bioinformática y ciberseguridad, escribe un artículo en el que detalla la nueva figura que, a partir del mes de mayo, se creará en España según la Ley de Protección de Datos.

Además publicamos el informe "La innovación biomédica en el Sistema Nacional de Salud" en España, elaborado por Pere Ibern de la Universidad Pompeu Fabra, con la colaboración de Novartis.

Y terminamos con un magnífico recuerdo del doctor Luis Valenciano, con motivo de haberse cumplido treinta años del primer fármaco que se sigue aplicando a los infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana, el AZT.

18

EVOLUCIÓN, GENÓMICA Y CÁNCER

Un grupo de investigadores de la Universidad de Nevada, en Reno, han publicado un estudio en “Genome Biology & Evolution”, en el que analizan los genomas de miles de especies para determinar cuáles presentan el gen CMAH (y por lo tanto pueden sintetizar el Neu5Gc) y cuáles no. Utilizaron herramientas bioinformáticas, y mucho trabajo “detectivesco”, para encontrar y reconstruir el gen en cada una de los genomas disponibles. Esto permitió obtener una lista de qué especies tenían el gen y qué especies no, lista que además pusieron en el contexto del árbol evolutivo de los animales.

DAVID ÁLVAREZ- PONCE



22

FÁRMACOS BIOLÓGICOS: ESPERANZAS E INCERTIDUMBRES

Los medicamentos biológicos han sido calificados, con razón, como punta de lanza de la innovación sanitaria. Estos fármacos, por su eficacia terapéutica, encierran una transformación profunda de la Sanidad, que hasta ahora hemos conocido. Gracias a ellos los médicos disponen de nuevas y potentes herramientas para hacer frente con éxito a enfermedades, que hasta hace poco eran graves o mortales. Por su parte, los pacientes ven en ellos una esperanza fundada para recuperar su salud y mejorar su calidad de vida. Sin embargo, este prometedor horizonte se está viendo enturbiado por la aprobación de medidas administrativas, que recortan la facultad de prescripción de los médicos y el acceso de los pacientes a estos fármacos.

JULIO SÁNCHEZ FIERRO



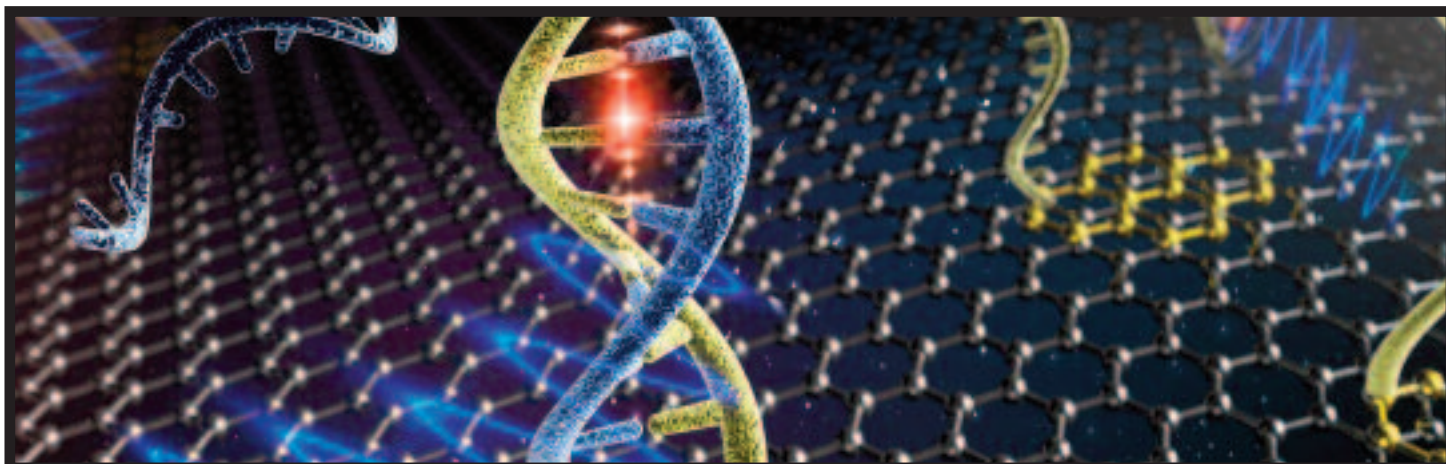
26

NUEVAS EXIGENCIAS EN MATERIA DE PROTECCIÓN DE DATOS

Hace más de 60 años y paralelamente al nacimiento de la informática, se inicia el interés por la seguridad informática, que años después pasaría a llamarse seguridad de la información, y que hoy conocemos como ciberseguridad. Esta preocupación por la seguridad, forma parte hoy de la preocupación por la Seguridad del Estado, ante la importancia de las amenazas de posibles daños a sistemas críticos nacionales. Pero no estamos solos frente a los peligros, ya que como europeos, la protección se activa y regula a nivel europeo.

LUIS ÁNGEL TUDANCA





3	38
EDITORIAL	HUEVOS, ORUGAS, VIRUS Y VACUNAS
6	42
ELOVANOIDES	REGULACIÓN DE DATOS
16	44
GILEAD	30 AÑOS DEL AZT
30	46
INNOVACIÓN BIOMÉDICA	FARMAFORUM

BIOTECH

MAGAZINE

EDITOR
JUAN MANUEL SÁEZ DE LA CALLE

COORDINADORA DE REDACCIÓN
SILVIA MARTÍN DE CÁCERES

PUBLICIDAD
IGNACIO SÁEZ

DIRECTOR
JOSÉ MARÍA FERNÁNDEZ - RÚA

REDACTORES Y COLABORADORES
IGNACIO ARA
MANUEL NAVARRO

EDITA
PUBLICACIONES
INFORMÁTICAS MKM

COMITÉ CIENTÍFICO
VICENTE CARREÑO GARCÍA
RICARDO PALACIOS
ALEJO ERICE CALVO SOTELO
MANUEL GONZÁLEZ BARÓN
FRANCISCO VILLAREJO,
HUGO LIAÑO,
VICENTE JIMÉNEZ
BASILIO MORENO
LUIS MIGUEL RUILOPE
LUIS VALENCIANO,
MIQUEL VILARDELL TARRÉ,
SABINO OCHANDIANO
FÉLIX LÓPEZ ELORZA,
FRANCISCO ZARAGOZÁ.

MAQUETACIÓN E ILUSTRACIONES
MANUEL NAVARRO RUIZ

REDACCIÓN
AVENIDA ADOLFO SUÁREZ 14, 2ºB
28660 BOADILLA DEL MONTE
MADRID.
TFNO.: 916323827
FAX: 916332564



NOTA DE LA DIRECCIÓN: Los artículos de opinión publicados en Biotech Magazine reflejan únicamente posturas personales de sus autores. La opinión de Biotech Magazine se expresa sólo en los editoriales.

Tema de portada



Nueva forma de entender y tratar la inflamación

En este documentado artículo, los doctores Ricardo Palacios, Nicolás Bazán y David Rodríguez hacen una revisión del descubrimiento de una nueva familia de mediadores lipídicos pro-homeostáticos, neuroprotectores y restauradores denominados elovanoides. En su opinion, abren una nueva via en el tratamiento y prevención de multiples enfermedades, incluídas las degenerativas del SNC y ACV. El doctor Ricardo Palacios es miembro del Comité Científico de BIOTECH MAGAZINE.



Ricardo Palacios Peláez

Diater Laboratorios. Ferrer. Madrid.
España.

E-mail: r.palacios@diater.com



David Rodríguez Gi

Diater Laboratorios. Ferrer. Madrid.
España.

E-mail: d.rodriguez@diater.com



Nicolás G. Bazán

Neuroscience Center of Excellence,
Louisiana State University, USA.

E-mail: nbazan@lsuhsc.edu

El ácido docosahexanoico (DHA, 22:6 n-3) se encuentra de forma enriquecida en sistema nervioso central (SNC) y particularmente en retina, siendo enzimáticamente transformado en docosanoideos prohomeostáticos. En éste original describimos el descubrimiento y la caracterización de una nueva clase de mediadores lipídicos denominados elovanoides (ELVs), que son derivados dihidroxilados de 32:6 n-3 y 34:6 n-3 en retina y cerebro. Los ELVs se producen en una vía de elongación de un ácido graso n-3 catalizado por ELOVL4. Ácidos grasos de 26 carbonos derivados del DHA o del ácido eicosapentanoico (EPA) representan sustratos para la elongasa ELOVL4, que se expresa en células fotorreceptoras y en neuronas, generando ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga ($\geq C28$) incluyendo n-3 (VLC-PUFAs, n-3), como 32:6 n-3 y 34:6 n-3. Si bien mutaciones en ELOVL4 causan pérdida de visión o la disfunción neuronal, el papel de los VLC-PUFAs, n-3 y sus posibles derivados permanecen aún desconocidos (1).

La estructura y estereoquímica de los ELVs, establecida mediante síntesis estereocontrolada, está correlacionada con una visión general de la bioactividad de estos nuevos mediadores. Así se ha demostrado que los ELVs consiguen a) protección en cultivos neuronales con privación de glucosa – oxígeno o en excitotoxicidad mediada por el receptor N-metil-D-aspartato (NMDA); b) neuroprotección en el accidente cerebrovascular isquémico experimental al reducir el volumen de la lesión, e incrementando la supervivencia celular y atenuando las alteraciones neurovasculares (barrera hematoencefálica), tras inyección intracerebral de ELVs una hora después de inducir la isquemia por oclusión de la arteria cerebral media; c) incremento en proteínas antiapoptóticas y disminución de las proapoptóticas, atenuando de éste modo la apoptosis de células sometidas a estrés oxidativo no compensado; d) protección de las células del epitelio pigmentario de la retina (EPR), que mantiene la integridad de las células fotorreceptoras en modelos experimentales de degeneración de retina (2).

Estos hallazgos muestran una nueva vía de señalización celular autocrina/paracrina pro-homeostática en relación con el mantenimiento de la integridad de las células neuronales, al tiempo que muestran nuevas potenciales avenidas terapéuticas en la degeneración de retina, accidentes cerebro vasculares y enfermedades neurodegenerativas.

INTRODUCCIÓN:

Las respuestas celulares y moleculares que se activan en el inicio y progresión de las enfermedades representan un importante factor de perturbación de la homeostasis (3,4) y que en general las relacionamos con la inflamación. El inicio de los mecanismos de defensa abarca la generación de mediadores protectores, incluyendo los lípidos bioactivos (5-9); la activación de células del sistema inmune, neuronas, astrocitos y células EPR entre otras, con el objetivo de mantener la homeostasis, eliminar los factores desencadenantes implicados y los materiales derivados del metabolismo tóxico celular; con el fin

de conseguir el restablecimiento de la funcionalidad celular y tisular. La importancia de la señalización pro homeostática es objeto de estudio en la activación de células EPR, células fotorreceptoras (PRC) y probablemente en otras células retinianas en el inicio de alteraciones, como el estrés oxidativo no compensado (UOS), la degeneración retiniana (10-12) y enfermedades neurodegenerativas.

El SNC es rico en ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs) omega-3 (n-3) y cadenas acilo de fosfolípidos de membrana. Dentro de la familia de los omega-3, el ácido docosahexanoico (DHA, 22:6 n-3) es el PUFA más abundante y sirve de precursor de derivados dihidroxilados enzimáticos que se conocen genéricamente como docosanoideos y entre los que se incluyen potentes mediadores neuroprotectores, sintetizados “a demanda” cuando la alteración de la homeostasis es inminente (3,4) y que responden a una nueva clase de mediadores lipídicos dihidroxilados que hemos denominado como elovanoides (ELV) y que derivan de VLC-PUFA, n-3 con 32 ó 34 átomos de carbono y presumiblemente cadenas de ácidos grasos más largas, que ponen en marcha un nuevo mecanismo de señalización pro homeostático y neuroprotector, que se activa ante una inminente alteración de la homeostasis celular.

Estos mecanismos endógenos pro homeostáticos y neuroprotectores difieren de otros anteriormente descritos al implicar a dos diferentes precursores de lípidos bioactivos derivados de PUFA y cuyos precursores se almacenan es especies moleculares específicas de fosfatidilcolina. El primero de los precursores de PUFA descrito fue el mediador lipídico estereoselectivo dihidroxilado D1 (NPD1) (8-10) y debido a la existencia de ácidos grasos más largos que 34:6 n-3, así como de derivados de la acción de otras ELOVL, es conseguida posible se produzcan otros elovanoides endógenamente con capacidad de regular la función celular.

ELOVL4

Esta enzima se expresa en SNC, particularmente en células fotorreceptoras y neuronas, incluyendo hipocampo y lóbulo temporal medio. La transformación de DHA o EPA (20:5 n-3) en PUFAs (VLC-PUFAs, n-3) de cadena larga ($\geq C28$) en cerebro, retina, testículos y piel (5) se realiza dirigido por su di-lisina C-terminal (motif KXXXX) al retículo endoplásmico, mediante un proceso secuencial de elongación por condensación que incorpora malonil CoA y acil CoA produciendo un intermediario 3-ceto-acil-CoA, reducción a 3-hidroxi, deshidratación para formar un acil-CoA trans 2,3-enoil y un proceso final de reducción que conduce a la formación del ácido graso dos C más largo que el precursor. Los pasos de reducción están catalizados por enzimas 3-ceto-acil-CoA reductasa (KAR) y trans-2,3-enoil-CoA reductasa (TER), respectivamente, que requieren NADPH como cofactor. La etapa de deshidratación se lleva a cabo a través de 3-hidroxiacil-CoA deshidratasa (HACD1, HACD2, HACD3, HACD4) y la longitud de la cadena del producto final se encuentra determinada

por la elongasa particular que cataliza la etapa. La necesidad funcional de la ELOVL4 se encuentra bien documentada en cerebro y retina. En la piel la enzima cataliza la formación de ácidos grasos VLC saturados que conforman la barrera de permeabilidad necesaria para la supervivencia neonatal (13). La conversión a mediadores bioactivos de los VLC-PUFAs, n-3 que se describe con los ELVs representa un avance transformador en el señalamiento celular.

MUTACIONES ELOVL4

Las mutaciones ELOVL4 son causa de una enfermedad autosómica dominante conocida como síndrome de Stargardt, una forma juvenil de degeneración macular con pérdida de visión central, degeneración progresiva de la retina (14-23) y defectos tempranos en las células EPR y PRCs (22). La ausencia de señal de retención ELOVL4 C-terminal en el retículo endoplásmico, conduce a una localización errónea de la proteína ELOVL4, a su agregación (14-15, 23), estrés y muerte celular de los fotorreceptores. Otro posible mecanismo sería la formación de una proteína errónea ELOVL4 truncada, pero enzimáticamente activa, que conduciría a la acumulación de 3-ceto intermedios y otros productos tóxicos, que reducirían aún más la capacidad del enzima para generar VLC-PUFAs. Los ratones ELOVL4 KO presentan terminales de fotorreceptores deficientes en VLC-PUFAs. Las mutaciones ELOVL4 en el cerebro se han relacionado la ataxia espino cerebelosa (25-27). Las mutaciones ELOVL4 recesivas perturban el desarrollo del sistema nervioso, conllevando a una disfunción neuronal, hiperexcitabilidad y convulsiones (23, 28), así como a otros trastornos neurológicos.

DESTINO DE LOS VLC-PUFAS GENERADOS VÍA ELOVL4

Los VLC-PUFAs se incorporan a los fosfolípidos en el segmento interno de PRC, en el caso de la retina, donde se realiza la biogénesis de la membrana externa de las PRC (16) interactuando estrechamente con la rodopsina. Los VLC-PUFAs son vitales en las funciones de los PRC, incluyendo longevidad, función sináptica y conectividad neuronal; pero sin embargo los mecanismos moleculares por los que se ejercen estas funciones y su papel protector se mantienen en la actualidad en el desconocimiento. Con el fin de aclarar en parte estos mecanismos y la importancia de la ELOVL4 en la supervivencia del PRC, acudimos a la ablación genética del receptor de la adiponectina 1 (AdipoR1) que conduce a un agotamiento de las especies moleculares de fosfatidilcolina (PCMS) que contienen 32:6 n-3, 34:6 n-3 y DHA (22:6 n-3) y conlleva a la degeneración de los fotorreceptores, de un modo similar a lo que acontece en algunas de las enfermedades humanas degenerativas de la retina. En consecuencia, una escasez en los mediadores protectores bioactivos derivados de los VLC-PUFAs podría representar un factor fundamental en el inicio y la progresión temprana de este tipo de patologías.

FORMACIÓN, ESTRUCTURA Y ESTEREOQUÍMICA DE LOS ELOVANOIDES:

Cultivos de células neuronales

Las estructuras completas y la estereoquímica de los nuevos elovanoides ELV-N32 y ELV-N34 se establecieron mediante la síntesis orgánica total estereocontrolada mediante una adaptación de nuestro anterior procedimiento de síntesis de NPD1 (11). Se obtuvieron estructuras y estereoquímica de ELVs completamente definidas con la configuración R/S completa, así como la geometría Z/E de los dobles enlaces de los compuestos generados por células neuronales en cultivo.

Los ELVs y sus precursores se identificaron en cultivos de células neuronales sometidos a OGD. Tras el emparejamiento de ELVs sintéticos químicos obtenidos con los ELVs biogénicos derivados de células neuronales en cultivo, se estableció la estructura completa y la estereoquímica de ELV-N32 y ELV-N34. Las estructuras de ELV-N32 (elovanoide derivado de un ácido graso poliinsaturado omega-3 de 32-carbonos) y ELV-N34 (elovanoide derivado de un ácido graso poliinsaturado omega-3 de 34-carbonos) se determinó que eran: ELV-N32:(14Z, 17Z, 20R, 21E, 23E, 25Z, 27S, 29Z) -20,27-dihidroxi-triaconta-14,17,21,23,25,29 -ácido hexanoico (Fig. 1E); ELV-N34:(16Z, 19Z, 22R, 23E, 25E, 27Z, 29S, 31Z)-22,29-dihidroxitetra-triaconta-16,19,23,25,27,31-ácido hexanoico.

“Los elovanoides son mediadores protectores y restauradores de la homeostasis neuronal tanto en accidentes cerebrovasculares como en neurotrauma y enfermedades neurodegenerativas”

Células EPR humanas

Las estructuras completas y la estereoquímica de los nuevos elovanoides de 32 y 34 carbonos ELV-N₃₂ y ELV-N₃₄ también se establecieron por comparación directa con compuestos preparados mediante síntesis orgánica total estereocontrolada, adaptando nuestras metodologías previamente documentadas para la síntesis total del mediador lipídico derivado de DHA, neuroprotectina D1 (NPD1; 10R,17S- dihidroxidocosa - (4Z, 7Z, 11E, 13E, 15Z, 19Z) -ácido -hexanoico). La validación adicional de estas conformaciones estructurales se estableció al sintetizar derivados marcados con deuterio (ELV-N₃₂-d₂ y ELV-N₃₄-d₂) para el análisis de espectrometría de masas en tándem por cromatografía líquida (LC-MS/MS). ELV-N₃₂ y ELV-N₃₄ se prepararon mediante síntesis química total estereocontrolada, como ya se indicó anteriormente para células neuronales en cultivo, en células EPR primarias humanas. Las imágenes confocales de células EPR humanas primarias utilizando los marcadores específicos ZO-1 (Zona ocludens-1), RPE65, MITF (factor de transcripción asociado a micro-oftalmia) y β -catenina) así como la morfología de microscopía óptica en diferentes pasajes en cultivo se usaron para caracterizar las células. Se confirmaron las estructuras completas de ELV-N₃₂ (de un ácido graso poliinsaturado omega-3 de 32 carbonos) y de ELV-N₃₄ (de un ácido graso poliinsaturado de omega-3 de 34 carbonos) y se correlacionaron con las generadas a partir de cultivos neurales (como se indicó anteriormente).

Papel de los ELVs en la atenuación de la apoptosis en EPR: incremento de proteínas antiapoptóticas y disminución de proteínas proapoptóticas

Para contrarrestar la neurodegeneración, las células activan las vías neuroprotectoras que mantienen un equilibrio entre la señalización pro y anti-apoptótica. Los mecanismos genéticos y celulares por los que se expresan estos eventos de supervivencia, así como los mediadores y las vías de señalamiento en la producción de proteínas con acciones protectoras, no se encuentran bien documentados. Los ELVs descubiertos, mejoran la expresión de proteínas pro-supervivencia y pro-homeostáticas en células EPR sometidas a UOS. En estas condiciones, ELV-N₃₂ y ELV-N₃₄ regulan el incremento de las proteínas SIRT1 e Iduna. Las sirtuinas están implicadas en enfermedades de retina, en el envejecimiento, la función mitocondrial y la homeostasis general. Iduna es una ligasa ubiquitina asociada al control de calidad de las proteínas y reparación del ADN, y facilita la protección contra paratánatos, una forma de muerte celular dependiente de poli(ADP-ribosa) polimerasa-1 (PARP -1). Las PARPs catalizan la transferencia de ADP-ribosa desde el NAD a proteínas y son indispensables para la integridad genómica, el ciclo celular y la expresión génica. Recientemente, se ha demostrado que NPD1 incrementa Iduna en células EPR cuando se enfrenta con UOS.

Los ELVs provocan estos efectos relacionados con la bioactividad al añadirse a muy bajas concentraciones, del orden de nM. Los ELVs también potenciaron un incremento en las proteínas antiapoptóticas Bcl-2 y Bcl-xL y

contrariamente, Bax, Bid y Bim proteínas pro-apoptóticas se redujeron por los ELVs. La prohibitina (tipo 1), una proteína de supervivencia celular, es regulada al alza mediante ELVs en células EPR sometidas a UOS lo que sugieren que los ELVs juegan un papel importante en la señalización celular (7,15). Esta observación de incremento de la regulación por los ELVs de la prohibitina (tipo 1) tiene un elevado interés en la biología de la senescencia y la supervivencia celular. Las prohibitinas son proteínas omnipresentes conservadas evolutivamente que forman un complejo anular de alto peso molecular en la membrana interna de las mitocondrias y otros compartimentos celulares encontrándose también involucrados en el metabolismo energético, la proliferación celular, la apoptosis y la senescencia (25). La prohibitina regula la señalización del transporte de la membrana, el control de la activación de la transcripción y el ciclo celular, mientras que el complejo prohibitina mitocondrial estabiliza el genoma mitocondrial y modula la dinámica mitocondrial, la morfología, la biogénesis y la vía apoptótica intrínseca. Por lo tanto, la posibilidad de manipulación en relación a la abundancia intracelular de prohibitina (tipo-1) por los ELVs representan un nuevo modulador de la senescencia y de otras funciones pro-homeostáticas clave en las células de mamíferos.

AdipoR1: regulación de la captación celular de DHA y la formación de ELVs

Las células EPR mantienen la integridad funcional de la PRC, y su pérdida está involucrada en varias formas de degeneraciones retinianas. Una de las funciones de la célula EPR es recuperar DHA durante la renovación de PRC y devolverla a través de la matriz de interfotorreceptores al segmento interno del PRC para la nueva biogénesis de la membrana de disco de segmento externo. Recientemente hemos descrito que el receptor de adiponectina 1 (AdipoR1) es necesario en la disponibilidad de DHA para las células fotorreceptoras, y una única mutación de aminoácido en este receptor es la causa de la retinosis pigmentaria autosómica dominante. La ablación genética de este receptor conduce a la degeneración de la PRC y a la eliminación de la síntesis en la retina de VLC-PUFA, n-3. Nuestra experimentación demostró que el tamaño del conjunto de 32:6 n-3 libre y de 34:6 n-3 en las retinas de ratones AdipoR1 knockout (KO) se reduce drásticamente en comparación con el control. Además, ELV-N₃₂ y ELV-N₃₄ en KO eran indetectables. El monohidroxi 32:6 n-3 y 34:6 n-3, los derivados estables de los precursores hidropoxi de ELV-N₃₂ y de ELV-N₃₄, respectivamente, carecen de una señal detectable en el KO, a diferencia de la del control; encontrándose que ELV-N₃₂ y ELV-N₃₄ se secretaban de las células EPR cuando se sometían a UOS, lo que sugiere una bioactividad paracrina o autocrina. También se demostró que estos ELVs incrementan la expresión de proteínas pro-supervivencia y pro-homeostáticas en las células EPR sometidos a UOS.

Los ELV protegen las células EPR, que mantienen la integridad de la CRP

El alargamiento de las PUFA en el segmento interno

de los fotorreceptores mediante ELOVL4 conduce a la biosíntesis de VLC-PUFAs, n-3 y su inserción en la posición C1 de la fosfatidilcolina dentro de las membranas del disco del PRC. Sin embargo, en condiciones de estrés, estos VLC-PUFA se escinden mediante la acción de la fosfolipasa A1 (PLA1) para la síntesis de VLC-PUFA (ELV) mono y dihidroxi. El estrés oxidativo inducido por la luz en las retinas de ratones desencadena la producción de 32:6 n-3 y 34:6 n-3 libres, así como de sus derivados mono- y di-hidroxi. En ratones AdipoR1 KO, no se encontraron cantidades detectables de estas moléculas. Por lo tanto, la falta de VLC-PUFA, n-3; el precursor de DHA da como resultado la degeneración retiniana, precedida por una notable regulación a la baja de las especies moleculares VLC-PUFA, n-3 libres y la biosíntesis de ELVs. Estas observaciones apoyan nuestra hipótesis actual de que los VLC-PUFA, n-3 son precursores de nuevos mediadores bioactivos que provocan bioactividad protectora pro-homeostática.

Bioactividad neuroprotectora de los ELVs frente al estrés oxidativo no compensado, la privación de oxígeno/glucosa o activación del receptor NMDA

Los ELVs consiguen neuroprotección en cultivos de células neuronales mixtos cerebro-corticales o cultivos mixtos de neuronas del hipocampo, expuestos durante 12 horas a estrés oxidativo no compensado, inducido por adición de factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) a 10 ng/ml y H₂O₂.

NMDA (25-100 μ M durante 12 horas) indujo la muerte neuronal en células neuronales mixtas cerebro-corticales y neuronas mixtas del hipocampo en cultivo. La excitotoxicidad de NMDA se consiguió superar mediante la adición de un antagonista del receptor NMDA no competitivo MK801 maleato. La adición de MK801 y ELVs asociados obtuvo una neuroprotección más potente que la provocada solo por ELVs.

Atenuación del daño celular por los ELVs, integridad vascular y barrera sanguínea y recuperación neurológica tras accidente cerebrovascular isquémico experimental

El accidente cerebrovascular isquémico perturba las funciones sensoriomotoras y cognitivas en una gran proporción de pacientes que presentan hemiparesia temprana. Los ELVs administrados por cánulas implantadas estereotáxicamente en el ventrículo lateral derecho, una hora después de la oclusión durante dos horas de la arteria cerebral media (MCAo) atenuaron notablemente los déficits sensoriomotores funcionales. Además y dado que el principal objetivo terapéutico en enfermedades cerebrovasculares es la restauración de las funciones neurológicas, dos pruebas de la batería sensorimotora se seleccionaron para detectar déficits neurológicos tras accidente cerebrovascular isquémico experimental inducido (29). Todos los animales tratados con ELVs mejoraron en gran medida las puntuaciones neurológicas de forma sostenida hasta el período de supervivencia de 7 días, observándose una reducción significativa del volumen de las lesiones con ELV-N32 Na, ELV-N32 Me, ELV-N34 Na y ELV-N34 Me, localizándose principalmente las mismas

en las áreas subcorticales del cerebro y comparativamente con el grupo control.

Neuronas, astrocitos y vasos sanguíneos implicados en el infarto cerebral se examinaron mediante inmunohistoquímica el día 7 y comparadas con el grupo control. Las ratas tratadas con ELVs incrementaron los recuentos celulares de elementos neuronales, gliales y vasculares (neuronas NeuN-positivas, astrocitos reactivos positivos para GFAP y vasos positivos a SMI-71). El resultado final es que todos los tratamientos ELVs (excepto ELV-N32 Na), incrementan la densidad de los vasos sanguíneos (SMI-71) dentro de los tejidos penumbrales, con la formación paralela de tejido cicatricial rico en GFAP más denso y por tanto, el incremento de la densidad de los vasos sanguíneos probablemente facilite la neurogénesis y la sinaptogénesis, lo que a su vez contribuye a una reparación y recuperación funcional mejorada.

En la medida de la alteración isquémica de la unidad neurovascular (NVU) se acudió inicialmente a la infiltración de IgG endógena en el parénquima cerebral, observando la intensidad de tinción de IgG en el hemisferio ipsilateral después de MCAo a los 7 días, entre los grupos tratados con los ELVs (ELV-N32 Na, ELV-N32 Me, ELV-N34 Na, ELV-N34) y el grupo control. El tratamiento con ELV-N34 Na y ELV-N34 Me, mostró significativamente menos tinción de IgG en la corteza; localizándose principalmente en el núcleo del infarto (subcorteza) y mostrando además una reducción de la inmunorreactividad de la IgG de todo el hemisferio (todos los animales sobrevivieron sin incidentes). El tamaño del infarto en las ratas tratadas con ELVs mostró un daño menos extenso, principalmente en el área subcortical y la protección mediada por los ELVs fué extensa en la corteza frontal-parietal (el tejido se recuperó en un 57-96%) y subcorteza (73-75%) en comparación con el grupo control. El volumen de infarto total, corregido para el edema cerebral, se redujo drásticamente en todos los grupos tratados con ELVs en un 55-91%.

La mayoría de los accidentes cerebrovasculares son de naturaleza isquémica (18) y la privación de oxígeno y glucosa conduce a una cascada de eventos que implican daño mitocondrial, y que finalmente conducen a la muerte neuronal. El modelo de OGD "in vitro" consigue detectar los eventos celulares y las vías de señalización neuroprotectoras subyacentes en las que participan los ELVs. La demostración de que tanto ELV-N32 como ELV-N34 provocan neuroprotección y superan la citotoxicidad neuronal y que el precursor VLC-PUFA (C32:6 n-3) omega-3 de 32 carbonos de los ELVs, cuando se aplicaba a una dosis de 250 nM en las dos horas de la fase de reoxigenación tras 90 minutos de agresión OGD, proporciona neuroprotección a las neuronas corticales cerebrales. En conclusión, los elovanoides generados endógenamente (ELV-N32 o ELV-N34) mejoraron la lesión neuronal inducida por distintos factores estresantes, como activación del receptor NMDA, estrés oxidativo no compensado u OGD en cultivos de neuronas mixtas cerebro corticales y neuronas mixtas del hipocampo.

Los ELVs, administrados una hora después, tras las dos horas de la inducción del accidente cerebrovascular

isquémico experimental, mejoraron la recuperación neurológica durante el período de supervivencia de 7 días y las imágenes de resonancia magnética (MRI) mostró los cambios en el contenido y la difusión de agua, que caracterizan el accidente cerebrovascular isquémico agudo (30). La rápida inducción del edema cerebral después de la isquemia focal es la causa principal de morbilidad y muerte tras el accidente cerebrovascular (24). Los ELVs mostraron una protección máxima en la corteza (el área penumbral) y también en el área subcortical.

La isquemia cerebral inicia una compleja cascada de eventos celulares, moleculares y metabólicos que conducen al daño cerebral irreversible (25,33,34). Las neuronas muertas y el tejido lesionado son eliminados por las microglía y/o macrófagos residentes que invaden el tejido dañado del torrente sanguíneo. Los astrocitos supervivientes y las microglía activadas pueden facilitar la restauración de la integridad neuronal al producir factores de crecimiento, citoquinas y moléculas de matriz extracelular implicadas en los mecanismos de reparación (17). Nuestros resultados demuestran que el tratamiento con ELVs incrementó el número de neuronas NeuN-positivas, astrocitos reactivos GFAP-positivos y la densidad de vasos sanguíneos SMI-71-positivos en la corteza. La integridad de los vasos sanguíneos facilita la neurogénesis y la sinaptogénesis, lo que a su vez contribuye a una recuperación funcional mejorada.

¿ESTÁ IMPLICADA LA NEUROGÉNESIS EN LA ACCIÓN DE LOS ELVS?

La neurogénesis se mantiene tras el nacimiento, siendo la lesión uno de sus inductores (25) tal y como lo demuestran las nuevas neuronas de progenitores en la zona subgranular de la circunvolución dentada (GD), zona subventricular (ZSV) de algunas áreas corticales, la sustancia negra y las áreas periinfartadas (17). Las células madre neurales (NSC) persisten en la SVZ del cerebro anterior dentro de un nicho que contiene células endoteliales que podrían estimular la expansión de NSC y la neurogénesis. El accidente cerebrovascular isquémico mejora la neurogénesis y la angiogénesis, pero los mecanismos de cómo las células endoteliales influyen en la neurogénesis inducida por el accidente cerebrovascular no están claras. El proceso principal de los NPCs migratorios está estrechamente relacionado con los vasos sanguíneos, lo que sugiere que esta interacción proporciona una guía direccional a los NPCs (25). El origen de los vasos recién formados y la importancia de la neovascularización y la neurogénesis son importantes cuestiones sin respuesta para llegar a entender la fisiopatología del accidente cerebrovascular y como contribuir a la recuperación. Tras el accidente cerebrovascular isquémico, la integridad de la NVU se ve comprometida, lo que permite el acceso de las moléculas al parénquima lo cual empeora el daño (20). Los ELVs, recientemente identificados, protegen las neuronas sometidas a la OGD o la excitotoxicidad mediada por el receptor NMDA. Además, los ELVs atenuaron los volúmenes de infarto, rescataron el núcleo y penumbra isquémico, disminuyeron el daño de la NVU y promovie-

ron la supervivencia celular acompañada de una recuperación neurológica/conductual. Es razonable proponer que la nueva terapia con ELVs tenga un importante valor potencial para tratar el accidente cerebrovascular isquémico focal y otras afecciones que comprometen las alteraciones inflamatorias/homeostáticas.

OBSERVACIONES FINALES

El original muestra el descubrimiento de elovanoides (ELVs), los primeros mediadores lipídicos bioactivos derivados de VLC-PUFA, n-3, que son los productos biosintéticos de la elongasa ELOVL4. Se ha establecido la estructura y la estereoquímica de los ELVs de 32 y 34 carbonos (ELV-N32, ELV-N34) utilizando materiales sintéticos obtenidos por síntesis total estereocontrolada. La disponibilidad de los ELVs está abolida en las retinas de ratones con AdipoR1 genéticamente ablacionado. El DHA dietético (o derivado de la 18:3 n-3 de la dieta) es suministrado a los tejidos por el hígado y capturado por AdipoR1, que tras elongación en el segmento interno de las células fotorreceptoras por ELOVL4 se transforma en VLC-PUFA, n-3 e incorpora a las especies moleculares de fosfatidilcolina, que también están dotados de DHA. ELOVL4 usa EPA como sustrato preferido (35), a pesar del hecho de que la abundancia de EPA es muy baja en la retina en comparación con el DHA. Se ha demostrado la retroconversión de DHA a EPA en los peroxisomas, y la EPA generada por esta reacción podría generar el PUFA de 26 carbonos que es el sustrato para ELOVL4 (35). Durante la renovación diaria del segmento externo de la PRC, estas especies moleculares de fosfatidilcolina interactúan con la rodopsina y tras procesos de liberación y fagocitosis, retornan en parte a las células EPR. Las alteraciones de la homeostasis desencadenan la liberación de VLC-PUFA.

Los ELVs se biosintetizan en células de EPR humanas y tienen funciones de protección en células de EPR sometidas a USO. Los objetivos de bioactividad de los ELVs en las células EPR muestran una elevada funcionalidad pro-homeostáticas. El descubrimiento de los ELVs apunta a vías previamente desconocidas para preservar la integridad de la PRC. La formación de ELVs probablemente implica una vía de activación alternativa ya que los VLC-PUFA, n-3 se incorporan en la posición C1 de los fosfolípidos, mientras que el DHA se localiza en la posición C2. La biosíntesis de ELVs, en combinación con una regulación alternativa por fosfolipasas A1 y A2 específicas de PRC, apunta a un nuevo mecanismo neuroprotector en la retina y cerebro. No fueron detectados VLC-PUFA n-3 en esfingomielina ni en otros fosfolípidos, como fosfatidiletanolamina o fosfatidilserina.

Los datos muestran que la disponibilidad de VLC-PUFA, n-3 libre más UOS conduce a la activación de eventos pro-homeostáticos y citoprotección de los EPR. Se ha caracterizado la síntesis de los nuevos lípidos biosintetizados en estas condiciones, incluyendo el S-precursor y los análogos estables hidroxilo derivados. Estas observaciones dan lugar a nuevas preguntas, como: a) ¿se modulan las fosfolipasas A1 y A2 de forma coordinada?.

b) ¿las neurotrofinas son un modulador de las vías que originan estas enzimas, como en el caso de la síntesis de NPD1 y si fuera así, cómo se instruyen las neurotrofinas para escindir C1 o C2?. c) ¿Existen sinergias entre NPD1 (u otros docosanoides) y los elovanoides?.

Los nuevos lípidos bioactivos ELV descritos (ELV-N32 y ELV-N34) implican la liberación previa de 32:6 n-3 o 34:6 n-3 desde la posición C1 de la fosfatidilcolina y dado que esta especie molecular de fosfolípidos también tiene DHA en la posición C2, se sugiere que el NPD1 también se puede obtener a partir del mismo precursor y por tanto, se postula un mecanismo diferente de bifurcación de señales que apunta a mantener la integridad de las células PRC y EPR, lo cual está respaldado por la observación de que la ablación genética de AdipoR1, que produce el agotamiento de especies moleculares de PRC que contiene 32:6 n-3 o 34:6 n-3 y DHA en el ratón, conduce a la degeneración de los fotorreceptores y que guarda relación con diversas formas humanas de enfermedades degenerativas de la retina.

Los ELVs en la degeneración macular juvenil y otras afecciones neurológicas originada por la ELOVL4 mutante, sugieren un mecanismo alternativo para paliar los efectos nocivos del ELOVL4 mutante, que limitaría la aparición de VLC-PUFA, n-3 en la posición C1 de fosfatidilcolinas y esfingolípidos. Por lo tanto, los VLC-PUFAs, n-3 se convierten en los ELVs correspondientes, con actividad protectora de la supervivencia celular en condiciones de UOS. El EPR y la retina, bajo estrés continuo, pueden necesitar ELVs para mantener la integridad funcional de las células EPR y la función de las células fotorreceptoras: la visión.

Las bioactividades de ELV-N32 y ELV-N34 incluyen algunas características inusuales y únicas. Además de sus potentes acciones neuroprotectoras, estos mediadores lipídicos: a) son selectivos de las células; b) implican una relación entre las células PRC y EPR que es necesaria para la visión; c) derivan de VLC-PUFA, n-3, cuya biosíntesis está regulada por una enzima específica del PRC, ELOVL4; d) tienen ácidos grasos precursores (VLC-PUFA, n-3) que están posicionados como cadenas de acilo en la posición C1 de la fosfatidilcolina, a diferencia del DHA (el precursor de NPD1), que se incorpora en la posición C2 y dado que derivan de un precursor de ácido graso alternativo regulado por ELOVL4 y se almacenan en una posición de fosfolípido alternativa, es probable que los ELVs impliquen una vía de activación alternativa para ejercer su bioactividad neuroprotectora en la retina.

Finalmente se plantea la cuestión sobre el mecanismo de señalización para las nuevas especies moleculares de fosfatidilcolina que, después de la liberación y fagocitosis, aparecen en las células EPR. La especie molecular fosfatidilcolina en la célula EPR almacena precursores de dos mediadores lipídicos, DHA en la posición C2, y VLC-PUFA 32:6 n-3 o 34:6 n-3 (los precursores de ELV-N32 y ELV-N34) en la posición C1. La especie molecular fosfatidilcolina se dirige a la liberación de las cadenas de acilo en C1 y C2 cuando se enfrentan con UOS como ocurre en el inicio de las degeneraciones de la retina. Los ELVs descritos, proporcionan una nueva señalización de EPR pro-

homeostática autocrina/paracrina que apunta a mantener la integridad de las células PRC y EPR, revelando así el potencial para desarrollar nuevos enfoques terapéuticos para las degeneraciones de la retina.

“Para contrarrestar la neurodegeneración, las células activan las vías neuroprotectoras que mantienen un equilibrio entre la señalización pro y anti-apoptótica. Los mecanismos genéticos y celulares por los que se expresan estos eventos de supervivencia, así como los mediadores y las vías de señalamiento en la producción de proteínas con acciones protectoras, no se encuentran bien documentados”

CONCLUSIONES

Se han identificado y caracterizado estructuralmente una nueva clase de mediadores lipídicos lipoxigenados derivados de 32:6 n-3 o 34:6 n-3 en células neuronales, así como en células de EPR humanas primarias, denominados "elovanoides" (ELVs).

- VLC-PUFA C32:6 y C34:6 son protectores contra UOS en células EPR humanas, así como en cultivos de las células neuronales.

- La protección contra UOS por VLC-PUFA no está bloqueada por inhibidores de la enzima 15 LOX-1. La 15 LOX-1 convierte DHA en NPD1, la bioactividad de VLC-PUFA sugiere que hay diferentes enzimas asociadas con sus propiedades protectoras. 29-hidroxi-34:6 y 22,29-dihidroxi-34:6 derivado de la célula pueden detectarse en cultivos de VLC-PUFA C34:6 a partir de células epiteliales de pigmento de la retina humana en cultivo.

- La síntesis química proporcionó derivados dihidroxilados estereoquímicamente puros de VLC-PUFA C32:6 y C34:6, nomenclaturados como elovanoides ELV1 y ELV2, respectivamente.

- Los elovanoides sintéticos ELV1 y ELV2 como sales de sodio o ésteres de metilo exhibieron una potente actividad frente a UOS y son diferentes de otros mediadores citoprotectores endógenos porque, entre otras razones, implican una especie molecular de fosfolípidos dotada de cadenas de acilo que son precursoras de lípidos neuroprotectores. El DHA, el precursor de los "docosanoides" bioactivos, está anclado en la posición C2 del esqueleto de glicerol, mientras que 32:6 n-3 o 34:6 n-3 están situados en la posición C1 y sirven como depósito de los precursores de los nuevos ELVs.

- La bioactividad de los elovanoides ELV1 y ELV2 fueron correlacionadas con una potente regulación a la baja de las proteínas proapoptóticas de la familia Bcl2 Bid, Bim y Bax.

- La bioactividad de los elovanoides ELV1 y ELV2 fueron correlacionadas con una potente regulación al alza de las proteínas antiapoptóticas de la familia Bcl2 Bcl-xL y Bcl2.

- VLC-PUFA C32:6 y C34:6 median en la regulación al alza de SIRT1 en las células EPR.

- El elovanoide ELV2 (como la sal de sodio (Na) o éster metílico (Me)) ejercen una fuerte acción protectora las células neuronales en cultivos primarios de la toxicidad inducida por NMDA.

- Los elovanoides sintéticos ELV2-Na y ELV2-Me ejercen la potente actividad neuroprotectora "in vivo" en el accidente cerebrovascular isquémico experimental después de 2 horas de oclusión cerebral media (MCAo). Ambos derivados elovanoides mostraron una mayor potencia "in vivo" que DHA o NPD1, sugiriendo una notable neuroprotección y un potencial beneficio terapéutico para el tratamiento del accidente cerebrovascular isquémico y otras enfermedades neurodegenerativas o trastornos

- La mayor potencia del elovanoide ELV2 (como sal de sodio o éster metílico) frente a los docosanoides (DHA, NPD1) puede deberse a un mecanismo de acción diferente y un perfil metabólico diferente que incrementa su bio-

disponibilidad, o a una localización alternativa (por ejemplo, receptores intracelulares en la membrana nuclear) debido a su mayor longitud de ácidos grasos y potencialmente mayor hidrofobicidad y rigidez estructural.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jun B, Mukherjee PK, Asatryan A, Kautzmann MA, Heap J, Gordon WC, Bhattacharjee S, Yang R, Petasis NA, Bazan NG. Elovanooids are novel cell-specific lipid mediators necessary for neuroprotective signaling for photoreceptor cell integrity. *Sci Rep.* 2017 Jul 13;7(1):5279. doi: 10.1038/s41598-017-05433-7.
2. Bhattacharjee S, Jun B, Belayev L, Heap J, Kautzmann MA, Obenaus A, Menghani H, Marcell SJ, Khoutorova L, Yang R, Petasis NA, Bazan NG. Elovanooids are a novel class of homeostatic lipid mediators that protect neural cell integrity upon injury. *Sci Adv.* 2017 Sep 27;3(9):e1700735. doi: 10.1126/sciadv.1700735. eCollection 2017 Sep).
3. C.N. Serhan, J. Dalli J, R.A. Colas, J.W. Winkler, N. Chiang, *Protectins and maresins: New pro-resolving families of mediators in acute inflammation and resolution bioactive metabolome.* *Biochim. Biophys. Acta.* 1851, 397-413 (2015). doi: 10.1016/j.bba-lip.2014.08.006; pmid: 25139562
4. N.G. Bazan, et al. Docosahexaenoic acid signalolipidomics in nutrition: significance in aging, neuroinflammation, macular degeneration, Alzheimer's, and other neurodegenerative diseases. *Annu. Rev. Nutr.* 31, 321-351 (2011). doi: 10.1146/annurev.nutr.012809.104635; pmid: 21756134
5. D.J. Cameron et al., Essential role of Elovl4 in very long chain fatty acid synthesis, skin permeability barrier function, and neonatal survival. *Int. J. Biol. Sci.* 3, 111-119 (2007). pmid: 17304340
6. M.P. Agbaga, Different mutations in ELOVL4 affect very long chain fatty acid biosynthesis to cause variable neurological disorders in humans. *Adv. Exp. Med. Biol.* 854, 129-135 (2016). doi: 10.1007/978-3-319-17121-0_18; pmid: 26427403
7. M.A. Aldahmesh et al., Recessive mutations in ELOVL4 cause ichthyosis, intellectual disability, and spastic quadriplegia. *Am. J. Hum. Genet.* 89, 745-750 (2011). doi: 10.1016/j.ajhg.2011.10.011; pmid: 22100072
8. P.K. Mukherjee, V.L. Marcheselli, C.N. Serhan, N.G. Bazan, Neuroprotectin D1: a docosahexaenoic acid-derived docosatriene protects human retinal pigment epithelial cells from oxidative stress. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 101, 8491-8496 (2004). doi: 10.1073/pnas.0402531101; pmid: 15152078
9. V.L. Marcheselli et al. Novel docosanoids inhibit brain ischemia-reperfusion-mediated leukocyte infiltration and pro-inflammatory gene expression. *J. Biol. Chem.* 278, 43807-43817 (2003). doi: 10.1074/jbc.M305841200; pmid: 12923200
10. C.N. Serhan et al., Anti-inflammatory actions of neuroprotectin D1/protectin D1 and its natural stereoisomers: Assignments of dihydroxy-containing docosatrienes. *J. Immunol.* 176, 1848-1859 (2006). pmid:

16424216

11. N.A. Petasis et al., Stereocontrolled total synthesis of Neuroprotectin D1/Protectin D1 and its aspirin-triggered stereoisomer. *Tetrahedron Lett.* 53, 1695-1698 (2012). doi: 10.1016/j.tetlet.2012.01.032; pmid: 22690022
12. C.I. Tasca, T. Dal-Cim, H. Helena Cimarosti, In vitro oxygen-glucose deprivation to study ischemic cell death. *Methods Mol. Biol.* 1254, 197-210 (2015). pmid: 25431067; doi: 10.1007/978-1-4939-2152-2015.
13. M.A. Font, A. Arboix, J. Krupinski, Angiogenesis, neurogenesis and neuroplasticity in ischemic stroke. *Curr. Cardiol. Rev.* 6, 238-244 (2010). pmid: 21804783; doi: 10.2174/157340310791658802
14. R.A. Posada-Duque, G.E. Barreto, G.P. Cardona-Gomez, Protection after stroke: cellular effectors of neurovascular unit integrity. *Front Cell Neurosci.* 8, 231 (2014). pmid: 25177270; doi: 10.3389/fncel.2014.00231
15. C. Iadecola, J. Anrather, The immunology of stroke: from mechanisms to translation. *Nat. Med.* 17, 796-808 (2011). pmid: 21738161; doi: 10.1038/nm.2399
16. M.A. Moskowitz, E.H. Lo, C. Iadecola, The science of stroke: mechanisms in search of treatments. *Neuron.* 67, 181-198 (2010). pmid: 20670828; doi: 10.1016/j.neuron.2010.07.002
17. K.S. Panickar, M.D. Norenberg, M.D., Astrocytes in cerebral ischemic injury: morphological and general considerations. *Glia.* 50, 287-298 (2005). pmid: 15846806; doi: 10.1002/glia.20181
18. M.A. Font, A. Arboix, J. Krupinski, Angiogenesis, neurogenesis and neuroplasticity in ischemic stroke. *Curr. Cardiol. Rev.* 6, 238-244 (2010). pmid: 21804783; doi: 10.2174/157340310791658802
19. A. Arvidsson, T. Collin, D. Kirik, Z. Kokaia, O. Lindvall, Neuronal replacement from endogenous precursors in the adult brain after stroke. *Nat. Med.* 8, 963-970 (2002). pmid: 12161747; doi: 10.1038/nm747
20. M.J. Haley, C.B. Lawrence, The blood-brain barrier after stroke: Structural studies and the role of transcytotic vesicles. *J. Cereb Blood Flow Metab.* pii: 0271678X16629976 (2016). pmid: 26823471; doi: 10.1177/0271678X16629976
21. R. Brouns, A. Wauters, D. De Surgeloose, Biochemical markers for blood-brain barrier dysfunction in acute ischemic stroke correlate with evolution and outcome. *Eur. Neurol.* 65, 23-31 (2011). pmid: 21135557; doi: 10.1159/000321965
22. D.T. Stark, N.G. Bazan, Synaptic and extrasynaptic NMDA receptors differentially modulate neuronal cyclooxygenase-2 function, lipid peroxidation, and neuroprotection. *J. Neurosci.* 31, 13710-13721 (2011). pmid: 21957234; doi: 10.1523/JNEUROSCI.3544-11.2011
23. G.E. Hardingham, H. Bading, Synaptic versus extrasynaptic NMDA receptor signalling: implications for neurodegenerative disorders. *Nat. Rev. Neurosci.* 11, 682-696 (2010). pmid: 20882564; doi: 10.1002/jnr.22510
24. G.E. Hardingham, Y. Fukunaga, H. Bading, Extrasynaptic NMDARs oppose synaptic NMDARs by triggering CREB shut-off and cell death pathways. *Nat. Neurosci.* 5, 405-414 (2002). pmid: 11953750; doi: 10.1038/nn835
25. C. Iadecola, et al., Reduced susceptibility to ischemic brain injury and N-methylaspartate-mediated neurotoxicity in cyclooxygenase-2-deficient mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 98, 1294-1299 (2001). pmid: 11158633; doi: 10.1073/pnas.98.3.1294
26. A. Obenaus et al., Long-term magnetic resonance imaging of stem cells in neonatal ischemic injury. *Ann. Neurol.* 69, 282-291. pmid: 21387373; doi:10.1002/ana.22168
27. S.N. Thompson, T.R. Gibson, B.M. Thompson, Y. Deng, E.D. Hall, Relationship of calpain-mediated proteolysis to the expression of axonal and synaptic plasticity markers following traumatic brain injury in mice. *Exp. Neurol.* 201, 253-265 (2006). pmid: 16814284; doi:10.1016/j.expneurol.2006.04.013
28. R.D. Readnower, Increase in blood-brain barrier permeability, oxidative stress, and activated microglia in a rat model of blast-induced traumatic brain injury. *J. Neurosci Res.* 88, 3530-3539 (2010). pmid: 20882564; doi:10.1002/jnr.22510.
29. L. Belayev, O.F. Alonso, R. Busto, W. Zhao, M.D. Ginsberg, Middle cerebral artery occlusion in the rat by intraluminal suture. Neurological and pathological evaluation of an improved model. *Stroke.* 27, 1616-1622 (1996). pmid: 8784138
30. N.G. Bazan et al., Novel aspirin-triggered neuroprotectin D1 attenuates cerebral ischemic injury after experimental stroke. *Exp. Neurol.* 236, 122-130 (2012). pmid: 22542947; doi: 10.1016/j.expneurol.2012.04.007
31. E. H. Lo, T. Dalkara, M. A. Moskowitz, Mechanisms, challenges and opportunities in stroke. *Nat. Rev. Neurosci.* 4, 399-415 (2003). pmid: 12728267; doi: 10.1038/nrn1106
32. R.R. Ratan, Beyond neuroprotection to brain repair: exploring the next frontier in clinical neuroscience to expand the therapeutic window for stroke. *Transl. Stroke Res.* 1, 71-73 (2010). pmid: 20539747; doi: 10.1007/s12975-010-0024-6
33. H.K. Eltzschig, T. Eckle, Ischemia and reperfusion--from mechanism to translation. *Nat Med.* 17, 1391-1401 (2011). pmid: 22064429; doi: 10.1038/nm.2507
34. A.G. Thrift et al., Global stroke statistics. *Int. J. Stroke.* 12, 13-32 (2017). pmid: 27794138; doi: 10.1177/1747493016676285
35. S.H. Shi, Z.F. Qi, Y.M. Luo, X.M. Ji, K.J. Liu, Normobaric oxygen treatment in acute ischemic stroke: a clinical perspective. *Med. Gas. Res.* 6, 147-153 (2016). pmid: 27867482; doi: 10.4103/2045-9912.191360
- Agradecimientos. Este trabajo fue financiado por el Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Accidentes Cerebrovasculares NS046741 (NGB) y el Instituto Nacional de Ciencias Médicas Generales con la GM103340 (NGB).

Gilead, sinónimo de I+D+i

A lo largo de los últimos años, hablar de innovación es hablar de Gilead. Su apuesta permanente por la innovación y la mejora continua en su gestión ha conseguido posicionar a la compañía en el ranking de empresas que contribuye por el futuro de la investigación en nuestro país, donde la inversión se ha multiplicado por tres en los último cinco años. En este contexto, Gilead ha centrado sus esfuerzos en conseguir una oportunidad de abordar las necesidades médicas no cubiertas de los pacientes que viven con enfermedades que amenazan la vida en todo el mundo. Durante más de 30 años, Gilead ha construido una cultura de excelencia, comprometidos con mejorar la vida de los pacientes.

TEXTO Y FOTOS: MACARENA PUENTES

En la actualidad, más de cuatrocientos millones de personas en todo el mundo viven con infección crónica por los virus B y C de la hepatitis. La infección crónica con estos agentes patógenos puede provocar daños hepáticos graves y potencialmente mortales, que incluyen cirrosis hepática, cáncer de hígado y la necesidad de un trasplante de hígado. Por ello, esta empresa ha desarrollado en los últimos años las principales medicinas para la hepatitis viral que existen en el actual mercado.

En esta misma línea de trabajo, en las tres últimas décadas, Gilead ha trabajado y contribuido en mejorar la vida de los pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que causa el sida. Gilead se comprometió con estos pacientes y lo hizo desde muchos aspectos diferentes. La puesta en marcha del Plan Nacional contra el Sida ha contribuido de manera importante ya que desde su carácter multidisciplinar se consiguió un enfoque integral de la enfermedad. La evaluación de este Plan y sus posteriores actualizaciones disminuyeron sustancialmente la incidencia de las infecciones y se mejoró no sólo la vida de los pacientes sino la información

que se daba al resto de la sociedad.

Desde hace treinta años, la lucha por la erradicación de sida y la mejora de la vida de lo pacientes va unido al nombre de Gilead. Y con este objetivo, hace cinco años, se puso en marcha unos premios a la investigación biomédica en una colaboración público – privada que ahora se consolida año tras año y que viene desarrollando activamente una política de promoción y apoyo a la realización de proyectos de investigación y de programas educativos y científicos de relieve en áreas terapéuticas de interés al considerar que las mismas presentan necesidades asistenciales aún no cubiertas.

Dentro de este programa se premian proyectos de Investigación en VIH, Hepatitis y Hematooncología, con el objetivo de fomentar el desarrollo de la investigación asistencial en nuestro país en dichas áreas donde se pretende impulsar la realización de nuevos proyectos de investigación que resulten beneficiosos para los pacientes, para nuestra sociedad.

En estos cinco años, ha contribuido con más de cuatro millones de euros a financiar los proyectos ganadores. Más de



cuatrocientos trabajos presentados en cinco años, han sido premiados ochenta y cinco proyectos en treinta y tres centros de toda España distribuidos en doce comunidades autónomas.

Con este proyecto Gilead, que dirige en España María Rí, quiere fomentar la investigación en centros asistenciales sanitarios de España en áreas terapéuticas de gran relevancia. Por ello, la colaboración del Instituto de Salud Carlos III y las asociaciones científicas es fundamental

para garantizar la excelencia del certamen y la excelente colaboración entre entidades para poder conseguir las metas marcadas con esta iniciativa. Es sin duda, el mejor ejemplo de un esfuerzo y trabajo por la invocación, la investigación biomédica y el compromiso con los paciente el que ha hecho situar a Gilead como un compañía líder en la consecución de importantes avances médicos en enfermedades virales y en la mejora de la vida de los pacientes portadores de dichas enfermedades.

ÁREA	IP	TITULO	CENTRO	ENTIDAD BENEFICIARIA	CCAA
HEMO	TEROL CASTERA, MARIA JOSE	CLONAL EVOLUTION AND MOLECULAR MONITORING IN CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA UNDER SELECTIVE PRESSURE OF THERAPY: IMPACT ON CLINICAL OUTCOME	HOSPITAL CLINICO UNIVERSITARIO DE VALENCIA	FUNDACIÓN INVESTIGACIÓN HOSPITAL CLINICO UNIVERSITARIO DE VALENCIA - INCLIVA	COM. VALENCIANA
HEMO	ESPINET SOLA, BLANCA	Clinico-biological characterization of chronic lymphocytic leukemia (CLL) patients with complex karyotype (CK) and absence of TP53 aberrations	INSTITUTO HOSPITAL DEL MAR DE INVESTIGACIONES MEDICAS (IMIM)	FUNDACIÓN IMIM	CATALUÑA
HEMO	JEREZ CAYUELA, ANDRES	Targeting Cyclin-D2 in NOTCH1-mutated Chronic Lymphocytic Leukemia Cells: Transcriptomic and Proteomic Consequences	HOSPITAL DR. MORALES MESEGUER	FUNDACIÓN FORMACIÓN E INVESTIGACIÓN SANITARIA DE LA REGIÓN DE MURCIA	MURCIA
HEMO	RUBIA COMOS, JAVIER DE LA	PROSPECTIVE VALIDATION OF THE GERIATRIC ASSESSMENT IN HEMATOLOGY (GAH) SCALE IN PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOPROLIFERATIVE DISEASES	HOSPITAL DOCTOR PESET	FUNDACIÓN PARA EL FOMENTO DE LA INVESTIGACIÓN SANITARIA Y BIOMÉDICA DE LA COMUNITAT VALENCIANA	COM. VALENCIANA
HEMO	LOPEZ GUILLERMO, ARMANDO	Sequential assessment of the mutational landscape of follicular lymphoma in different clinical situations, including late relapse, early failure and histological transformation	HOSPITAL CLINICO Y PROVINCIAL DE BARCELONA	FUNDACIÓ CLINIC PER A LA RECERCA BIOMEDICA	CATALUÑA
HEMO	CABALLERO BARRIGON, MARIA DOLORES	The role of microenvironment and tumoral genomic alterations in the prediction of histological transformation in follicular lymphoma	INSTITUTO DE INVESTIGACION BIOMEDICA DE SALAMANCA (IBSAL)	INSTITUTO DE INVESTIGACION BIOMEDICA DE SALAMANCA (IBSAL)	CASTILLA Y LEON
HEPT	ARBONES MAINAR, JOSE MIGUEL	LIPOPROTEIN PROFILING 4 HCV INFECTION	HOSPITAL MIGUEL SERVET	FUNDACIÓN INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA DE ARAGÓN	ARAGON
HEPT	RODRIGUEZ FRIAS, FRANCISCO	Diagnostic strategy for the referral of patients with active HCV infection from primary care	INSTITUTO DE INVESTIGACION HOSPITAL UNIVERSITARIO VALLE DE HEBRON (VHIR)	FUNDACIÓN VALL D'HEBRON INSTITUT DE RECERCA	CATALUÑA
HEPT	MARIÑO MENDEZ, ZOE	Brain metabolic and functional connectivity dysfunction in patients with chronic hepatitis C and reversibility after viral eradication with direct acting antivirals	HOSPITAL CLINIC DE BARCELONA	FUNDACIÓ CLINIC PER A LA RECERCA BIOMEDICA	CATALUÑA
HEPT	AMPUERO HERROJO, JAVIER	CARDIOVASCULAR RISK IN HEPATITIS C: IMPACT OF THE VIRUS ERADICATION (HEPCAR STUDY)	HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCIO	FISEVI - FUNDACIÓN PÚBLICA ANDALUZA PARA LA GESTIÓN DE LA INVESTIGACIÓN EN SALUD DE SEVILLA	ANDALUCIA

Evolución, genómica y cáncer



Un grupo de investigadores de la Universidad de Nevada, en Reno, acabamos de publicar un estudio en “Genome Biology & Evolution”, en el que analizamos los genomas de miles de especies para determinar cuáles presentan el gen CMAH (y por lo tanto pueden sintetizar el Neu5Gc) y cuáles no.

Utilizamos herramientas bioinformáticas, y mucho trabajo “detectivesco”, para encontrar y reconstruir el gen en cada una de los genomas disponibles. Esto nos permitió obtener una lista de qué especies tenían el gen y qué especies no, lista que además pusimos en el contexto del árbol evolutivo de los animales. El gen CMAH codifica un enzima, la CMP-Neu5Ac hidroxilasa (CMAH), que a su vez es responsable de convertir el ácido N-acetilneuramínico (Neu5Ac) en ácido N-glicolilneuramínico (Neu5Gc). Tanto el Neu5Ac como el Neu5Gc son ácidos siálicos, que son unos azúcares que se encuentran en la superficie de las células y que participan en procesos de señalización intercelular (por ejemplo, ayudan a que las células puedan reconocer a las otras células del mismo organismo y diferenciarlas de células extrañas, por ejemplo de bacterias). El Neu5Ac es inofensivo para el ser humano, pero el Neu5Gc puede tener efectos adversos, como se describe a continuación.

TEXTO Y FOTOS: DAVID ALVAREZ-PONCE

UNIVERSIDAD DE NEVADA, EN RENO (EE. UU.)

El ser humano tiene el gen CMAH inactivado, a diferencia de otros animales cercanos al ser humano (por ejemplo, el chimpancé y el gorila, nuestros parientes más cercanos en la evolución, sí que tienen un gen CMAH funcional). Esto es así porque el gen CMAH se inactivó hace unos 2 o 2.5 millones humanos en un ancestro de los humanos actuales. La inactivación tuvo lugar porque la inserción de un elemento Alu (un elemento transponible, es decir un trozo de ADN que va copiándose en diferentes puntos del genoma) borró un trozo del gen CMAH; el resultado es lo que llamamos un pseudogen, es decir una reliquia no funcional de lo que antaño fuera un gen funcional.

Al no tener un gen CMAH funcional, el ser humano no puede sintetizar el enzima CMAH ni el azúcar Neu5Gc. Se ha propuesto que la pérdida de este azúcar supuso una ventaja evolutiva para nuestros ancestros humanos, ya que les permitió librarse de ciertos microbios patógenos que necesitan unirse al Neu5Gc para causar infecciones. Por ejemplo, existe un tipo de malaria, la producida por el protozoo *Plasmodium reichenowi*, que afecta a los chimpancés y gorilas, pero no al ser humano.

A pesar de que las células humanas no pueden sintetizar el Neu5Gc, los tejidos humanos suelen contener trazas de este azúcar, que probablemente provengan de la dieta. Y es que los alimentos derivados de los animales que sí presentan el gen CMAH contienen Neu5Gc. Un ejemplo son las carnes rojas: la vaca, el cerdo, y el cordero, entre otras muchas especies, presentan un gen CMAH funcional, y por lo tanto las carnes rojas contienen el azúcar Neu5Gc.

Cuando el ser humano consume alimentos que contienen Neu5Gc, éste es reconocido como una sustancia extraña (lo que denominamos un xenógeno). Esto puede producir una respuesta inmune, que puede producir inflamación. Se cree que esta inflamación, a su vez, puede producir cáncer, o facilitar que el cáncer progrese.

En un experimento realizado por el profesor Ajit Varki y sus colaboradores (Universidad de California en San Diego), se utilizaron ratones modificados genéticamente, a los que se les había inactivado el gen CMAH para que fuesen similares a los seres humanos. Se les suministraron anticuerpos anti-Neu5Gc, también para que se pareciesen a los humanos. A algunos de estos ratones se les alimentó con una dieta rica en Neu5Gc, y a otros no. Los que fueron alimentados con Neu5Gc tuvieron una incidencia de cáncer superior, lo que indica que este azúcar es canceroso para los mamíferos que, como el ser humano, no producen Neu5Gc.

Por otro lado, hay múltiples evidencias de que el consumo de carnes rojas produce cáncer. La Organización Mundial de la Salud alerta de estos efectos, y recomienda moderar el consumo de carne roja.

Además de producir cáncer, el azúcar Neu5Gc puede tener otros efectos adversos sobre el cuerpo humano, por ejemplo en el contexto de los trasplantes de órganos de animales a humanos (los denominados xenotrasplantes). Si un órgano de un animal que contiene Neu5Gc (como el cerdo) se trasplanta a un ser humano, la reacción inmune contra el Neu5Gc puede contribuir a que el órgano sea rechazado.

Dados sus efectos adversos, es muy importante conocer qué alimentos presentan el azúcar Neu5Gc, y en qué concentraciones. Estas mediciones se han realizado en algunos de los alimentos más comunes en la dieta de los estadounidenses, encontrándose por ejemplo que el Neu5Gc se encuentra predominantemente en las carnes rojas (especialmente en la de vaca), y en menor medida en los productos lácteos. Sin embargo este azúcar no se encuentra en el pollo ni el pavo, ni en los mariscos, ni en las frutas y verduras.

El pescado tampoco presenta cantidades detectables de Neu5Gc, si bien el caviar tanto de salmón como el denominado “whitefish” sí que presentan concentraciones muy altas, incluso muy por encima de las de la carne roja. Esto seguramente se deba a que el gen CMAH se expresa específicamente en el caviar, o en los tejidos responsables de generar este caviar.

En el estudio que hemos realizado un equipo de investigadores de la Universidad de Nevada, en Reno, analizamos como se dice al inicio del artículo os genomas de miles de especies para determinar cuáles presentan el gen CMAH (y por lo tanto pueden sintetizar el Neu5Gc) y cuáles no. Utilizamos herramientas bioinformáticas, y mucho trabajo “detectivesco”, para encontrar y reconstruir el gen en cada una de los genomas disponibles. Esto nos permitió obtener una lista de qué especies tenían el gen y qué especies no, lista que además pusimos en el contexto del árbol evolutivo de los animales.

Sólo encontramos el gen en unas pocas bacterias, en un par de algas unicelulares, y en muchos (pero no todos) los animales del grupo de los deuteróstomos, un grupo de animales que incluye a los vertebrados (grupo en el que se incluye el ser humano), los tunicados (un grupo de animales marinos), los cefalocordados (anfioxos), los equinodermos (entre los que se encuentran las estrellas y los erizos de mar), y los hemicordados. Todo apunta a que un ancestro de los deuteróstomos adquirió el gen, y que este fue heredado por la mayoría de los descendientes de este animal. Sin embargo, a lo largo de la evolución de los deuteróstomos, en algunos linajes evolutivos (es decir, en algunos grupos de estos animales) el gen se ha perdido. Entre las especies de deuteróstomos en las que no hemos encontrado el gen CMAH se cuentan:

Tabla 1. Concentraciones del azúcar cancerígeno Neu5Gc en diferentes alimentos.

Grupo	Producto	Concentración de Neu5Gc (µg/g)
Carnes rojas	Búfalo	29
	Ternera picada	25
	Bistec de ternera (crudo)	134
	Bistec de ternera (asado)	210
	Bistec de ternera (hervido)	231
	Bistec de ternera (frito)	199
	Cordero picado	14
	Bistec de cordero (crudo)	57
	Bistec de cordero (asado)	50
	Bistec de cordero (hervido)	47
	Bistec de cordero (frito)	19
	Cerdo picado	19
	Chuleta de cerdo (cruda)	25
	Chuleta de cerdo (asada)	40
	Chuleta de cerdo (hervida)	36
	Chuleta de cerdo (frita)	29
	Bratwurst de cerdo	11
	Bacon de cerdo	7
Lácteos	Mantequilla	0
	Leche entera	2
	Queso mozzarella	10
	Queso Monterrey Jack	11
	Queso Cheddar	22
	Queso de cabra	43
Ave	Clara de huevo	0
	Yema de huevo	0
	Pavo	0
	Pollo	0
Pescado	Salmón silvestre	0
	Salmón de piscifactoría	0
	Tilapia	0
	Atún de aleta amarilla	0
	Pez limón	0
	Zorro marino	0
	Pez espada	0
	Trucha arcoíris	0
	Sardina	0
	Caviar "whitefish"	446
Caviar de salmón	531	
Marisco	Gamba	0
	Vieira	0
	Almejas	0
	Ostras	0
	Mejillones	0
Frutas y verduras	Zanahoria	0
	Pepino	0
	Lechuga	0
	Tomate	0
	Patata	0
	Limón	0
	Lima	0
	Aceite de oliva	0
	Tofu	0
	Naranja	0
	Plátano	0
	Fresa	0
	Melocotón	0
	Manzana	0

Fuente: Samraj AN, Pearce OM, Laubli H, Crittenden AN, Bergfeld AK, Banda K, Gregg CJ, Bingman AE, Secret P, Diaz SL, et al. 2015. A red meat-derived glycan promotes inflammation and cancer progression. Proceedings of the National Academy of Sciences USA. 112:542-547.



“Los humanos tenemos inactivados el gen CMAH, a diferencia de otros animales cercanos como el chimpancé o el gorila”

- Los tunicados.
- Varios grupos de peces, entre ellos el arenque y el bacalao.
- El ajolote (un anfibio).
- Dos grupos de reptiles.
- Todas las aves (que evolutivamente hablando, son un grupo de reptiles).
- Dentro de los mamíferos, el gen no se encuentra en los monos del nuevo mundo, el erizo común, las focas y morsas, el hurón, dos grupos de murciélagos, el cachalote, una especie de ciervo, y el ornitorrinco.

En algunas de estas especies, la ausencia del gen CMAH ya se conocía o se sospechaba (por ejemplo, en los monos del nuevo mundo, el hurón, el pollo y

el ornitorrinco), pero en la mayoría de los casos, la ausencia del gen CMAH no se conocía.

Además de ser interesante desde el punto de vista evolutivo, se espera que esta lista tenga aplicaciones prácticas. En particular, algunas de estas especies sin el gen CMAH pueden ser interesantes desde el punto de vista de la alimentación, los xenotransplantes, y ciertas investigaciones (en los casos en los que los científicos necesiten experimentar con especies cuyos ácidos siálicos sean parecidos a los del ser humano). También conviene monitorizar las poblaciones de estas especies, pues pueden contener patógenos que se unen al Neu5Ac (y no al Neu5Gc), y que por lo tanto pueden ser especialmente transmisibles al ser humano.

Fármacos biológicos: esperanzas e incertidumbres



Los medicamentos biológicos han sido calificados, con razón, como punta de lanza de la innovación sanitaria. Estos fármacos, por su eficacia terapéutica, encierran una transformación profunda de la Sanidad, que hasta ahora hemos conocido. Gracias a ellos los médicos disponen de nuevas y potentes herramientas para hacer frente con éxito a enfermedades, que hasta hace poco eran graves o mortales. Por su parte, los pacientes ven en ellos una esperanza fundada para recuperar su salud y mejorar su calidad de vida. Sin embargo, este prometedor horizonte se está viendo enturbiado por la aprobación de medidas administrativas, que recortan la facultad de prescripción de los médicos y el acceso de los pacientes a estos fármacos.

JULIO SÁNCHEZ FIERRO
Vicepresidente de la Asociación Española de Derecho Sanitario

CENTRO DE INVESTIGACIÓN
EN QUÍMICA MÉDICA

Respuestas que importan.

Lilly

LA INNOVACIÓN, NUESTRA RESPUESTA

Lilly dispone de uno de los **Centros de I+D** privados más importante y completo de España, que está **en constante movimiento** para dar **respuesta** a las necesidades de los pacientes a través de la **investigación**.

Lilly

Respuestas que importan.

Tales medidas, que están fundadas en razones económicas, son distintas en cada Comunidad Autónoma. El resultado de esta política no es otro que un inaceptable trato desigual para los pacientes. Estos “recortes a la carta” han merecido el rechazo de las Organizaciones de Pacientes y las Sociedades Científicas Médicas. Por ello, en el marco de unos encuentros celebrados en la Universidad Internacional Menéndez Pelayo, pactaron una amplia Declaración conjunta dirigida a las autoridades y al conjunto de la sociedad.

Esta Declaración, suscrita en Abril del año pasado, refleja una serie de reivindicaciones con las que se pretende revertir esta situación, recomponiendo la llamada “alianza terapéutica”; esto es, la relación entre médicos y pacientes basada en el juicio clínico y la profesionalidad del médico, en la información mutua y en la confianza del paciente.

Pues bien, esta alianza terapéutica se ha visto erosionada, con una intensidad mayor o menor, según las Comunidades Autónomas, en función de decisiones más orientadas a la eficiencia económica que a mejorar los resultados en salud. Esto se ha expresado en forma de Circulares, Guías y Protocolos autonómicos que dan prioridad a las restricciones en la prescripción, dado que sus autores probablemente piensan que los medicamentos biológicos, por su elevado precio, más que una buena nueva, son un nuevo y serio problema para la sostenibilidad económica del Sistema Nacional de Salud.

Es cierto que los precios de los medicamentos biológicos pueden ser elevados, pero también lo es que estos tratamientos reducen costes para el sistema sanitario, ya que con ellos disminuyen los ingresos y reingresos hospitalarios y se reducen la duración de los procesos asistenciales. Entre quienes se muestran poco proclives a la prescripción de biológicos, los hay que optan por “imponer” su sustitución por otros fármacos más baratos. Y lo hacen al margen de la opinión del médico y de cuál sea la situación clínica de cada paciente. Pero cuando se margina a ambos, la gestión sanitaria entra en la pendiente de la deshumanización y se aleja de postulados éticos y de lo establecido por el Convenio Internacional de Derechos Humanos y Biomedicina de 1997, el llamado Convenio de Oviedo, y por la Ley Básica de Autonomía de Paciente, Ley 41/2002.

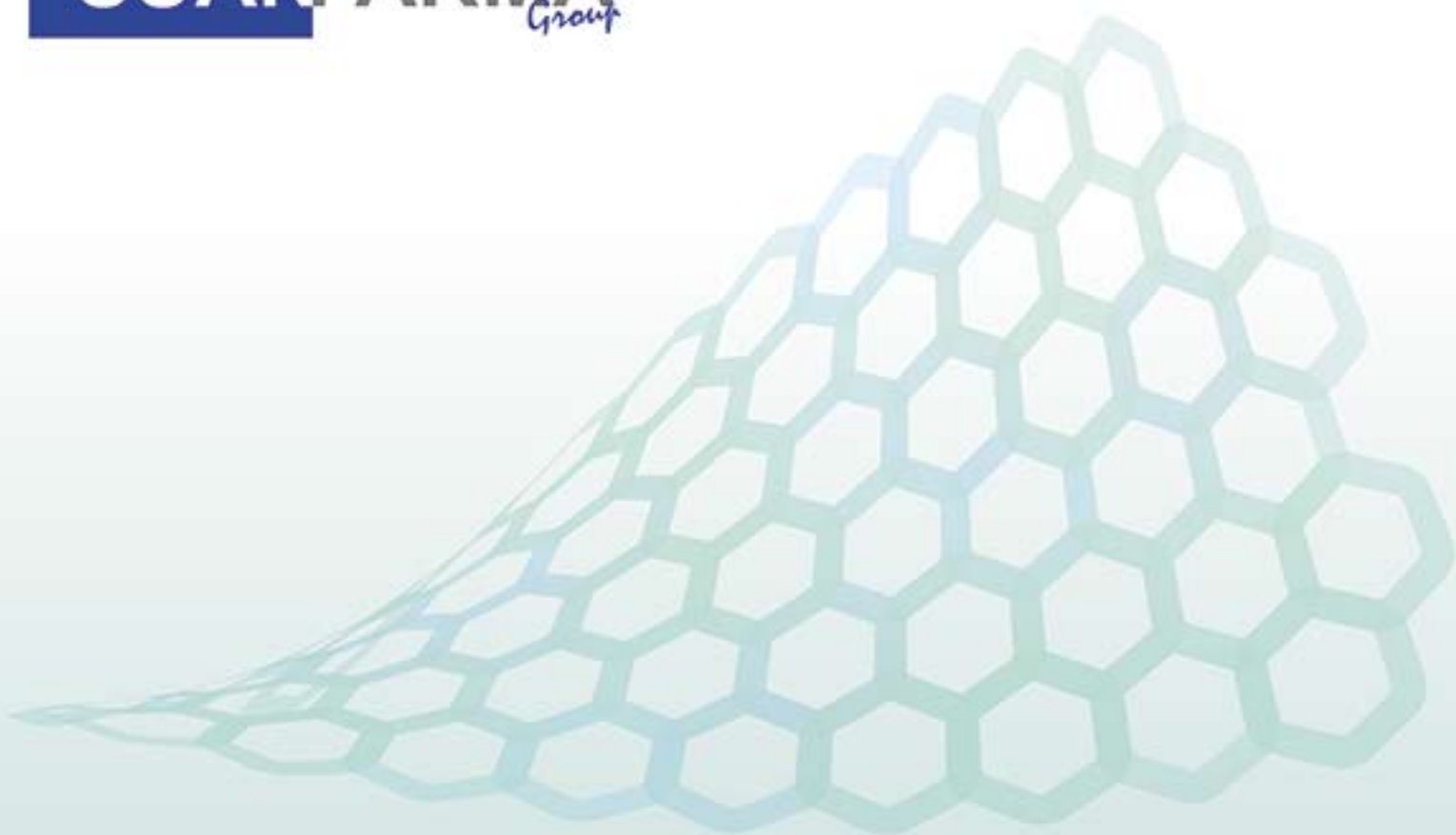
Lamentablemente, imponer la sustitución de un medicamento biológico no es el único problema. También lo es condicionar la prescripción a que el médico “consensue” la prescripción con el Servicio farmacéutico del hospital, a pesar que la función prescriptora este atribuida de modo exclusivo al médico (artículo 79 de la Ley de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios).

De otra parte, es al médico a quien, antes de prescribir, le corresponde valorar las distintas alternativas y decidir cuál es la mejor desde el punto de vista terapéutico y económico. Es esto en lo que consiste la llamada “intercambiabilidad”, concepto que también es “reinterpretado” por algunos, dejándolo sin contenido. Para evitar problemas sería importante que la intercambiabilidad fuese regulada, tal y como prevé la mencionada Ley de Garantías.

A estos efectos podrían servir de modelo las reglas que se aprobaron en Francia en 2016 por la Agencia Nacional de Seguridad de los Medicamentos y que, en resumen, son:

- Respetar el derecho del paciente a la información y a expresar, si hay cambio de tratamiento, su consentimiento.
- Monitorizar los procesos.
- Garantizar la trazabilidad de los medicamentos, para poder vigilar y controlar posibles reacciones adversas.

Así pues, para recomponer la relación médico/paciente y gestionar bien el manejo de los medicamentos biológicos (originales y biosimilares) habría que solventar los obstáculos que representan la sustitución impuesta (automática) y la intercambiabilidad no regulada y reconsiderar la orientación economicista de buena parte de las Guías Protocolos, esforzándose por encontrar un punto de equilibrio entre dos objetivos mutuamente complementarios: racionalizar el gasto en medicamentos y respetar los derechos de médicos y pacientes. Facilitar una prescripción médica adecuada es para los pacientes una garantía de seguridad y para el sistema sanitario la mejor forma de cumplir con sus fines. Estas consideraciones, que subyacen en la Declaración de Médicos y Pacientes, se han hecho llegar a las autoridades sanitarias y al Defensor del Pueblo. Esperemos que la Declaración surta los efectos deseados.



DEVELOPING
MEDICINES
FROM ALL
THEIR ORIGINS



NATURAL



CHEMICAL



**BIO
TECHNOLOGICAL**

Nuevas exigencias en materia de Protección de Datos

Hace más de sesenta años y paralelamente al nacimiento de la informática, se inicia el interés por lo que entonces empezamos llamando seguridad informática, que años después pasaría a llamarse seguridad de la información, y que hoy conocemos como ciberseguridad. Esta preocupación por la seguridad, forma parte hoy de la preocupación por la SEGURIDAD DEL ESTADO, ante la importancia de las amenazas de posibles daños a sistemas críticos nacionales, como la Energía, la Sanidad, la Banca. Afortunadamente no estamos solos frente a tales peligros, ya que como europeos, la protección se activa y regula a nivel europeo.



TEXTO: LUIS ANGEL TUDANCA.

EXPERTO EN PROTECCIÓN DE DATOS Y PIONERO DE LA SEGURIDAD

En nuestro caso, la Agencia Española de Protección de Datos (AEPD), como autoridad nacional, está llamada a desempeñar un papel central. En este año 2018 va a llegar a nuestro país una nueva Ley Orgánica de inspiración europea. Se trata de un cambio sustancial en esta materia, que afecta al ámbito privado y al público, donde también se ven afectadas las Administraciones públicas.

NUEVO REGLAMENTO GENERAL DE PROTECCIÓN DE DATOS

El 25 de mayo de 2018 comenzará a aplicarse el Reglamento General de Protección de Datos (RGDP) que sustituirá a la actual normativa vigente. Aunque su empresa ya se ajuste a los requerimientos de la actual ley de protección de datos española, la entrada en vigor de la nueva ley hace

necesario actualizar algunos de sus aspectos. Entre ellos, los más destacados:

- Consentimiento expreso : Será necesario un consentimiento expreso, inequívoco, y verificable, y no tácito de la información que se obtenga de los clientes, para el tratamiento de sus datos personales.
- Derecho al olvido, o eliminación total de datos, y derecho a rectificación de datos inexactos.
- Derecho a la Portabilidad, o traslado de los datos a otro proveedor de servicios, y de obtención de los datos que ha proporcionado a una entidad.
- Obligatoriedad de Fines determinados de la recogida de datos, que no pueden ser utilizados después para otros diferentes.
- Sistema de cifrado obligatorio, con doble factor de autenticación. También para los datos considerados básicos.
- Obligación de un DPO, o Delegado de Protección de Datos (Data Protection Officer). Será una figura necesaria y clave

para dirimir los asuntos de privacidad y seguridad. Tendrá que identificar riesgos y desarrollar soluciones. Puede ser interno o externo, pero deberá tener independencia y dotarle de las herramientas que precise. Debe tener conocimientos jurídicos, si bien el reglamento no exige que sea jurista. Se recomienda ampliamente que este certificado para el desempeño de tal función.

- Obligación de comunicar fallas, que supone una revisión constante de intrusos y notificarlos en el plazo de 72 horas a la AEPD.
- Lenguaje comprensible y claro para las cláusulas de privacidad. Será necesario que las empresas detallen explícitamente y en un lenguaje claro los datos e información personal requerida al usuario.

¿A QUIÉN ALCANZA LA RGPD?

Empresas, instituciones y usuarios se verán afectados de una u otra manera por la aplicación del nuevo reglamento. A los primeros les exigirá mayores niveles de transparencia y garantía y a los segundos, otorgará nuevos derechos que podrán ejercer.

La principal novedad en este sentido será la consideración de Internet como territorio comunitario en sí mismo.

EL RÉGIMEN SANCIONADOR

El nuevo régimen sancionador endurece sustancialmente las sanciones que se aplicarán a aquellos que no cumplan con el reglamento. Además de las cuantías económicas, se abre la puerta a que los ciudadanos puedan exigir indemnizaciones por daños y perjuicios si son afectados por un tratamiento ilícito de sus datos personales. Según ha manifestado la Directora de la AEPD, Mar España, la intención de la agencia no es la de sancionar aplicando la ley de forma automática, ya que en ocasiones se informará bajo la modalidad de apercibimiento. La Directora aboga también por impulsar un mecanismo como es el de la mediación, que está siendo infrutilizado. En esta línea la Directora recomienda que las empresas se apoyen en la figura del DPO y que éste cuente con una certificación oficial. La

“Es una nueva figura con protección especial, que será obligatoria en grandes empresas que requieran tratamiento de datos a gran escala”

obligatoriedad o no, de contar con un DPO depende del tamaño de la empresa. Los DPO podrán resolver en un mes las reclamaciones y evitar así el procedimiento sancionador. Las multas no se aplicarán a las Administraciones Públicas, que solo recibirán un apercibimiento.

En cuanto a las multas, estas también aumentan, llegando en los casos más graves a los 20.000.000 de euros o el 4% del volumen de negocio global en el ejercicio financiero anterior.

Otra de las novedades a partir de 2018 es que ya no estarán tipificadas en niveles, sino separadas por rangos, según el artículo del Reglamento al que afecte. También permite a los Estados asociar infracciones y sanciones administrativas con otras penales.

Veamos algunas de las sanciones que se pueden aplicar según cuantías:

Hasta 10.000.000 € o 2% del volumen de negocio anual.

- Falta de implementación de medidas adecuadas.

- Falta de consentimiento paterno en servicios a menores.

- No realizar evaluación de impacto si entraña elevado riesgo.

- No designar DOP.

- Incumplimiento de obligaciones del encargado o el corresponsable.

- No notificar las fallas de seguridad, como accesos no autorizados, pérdida de un laptop o borrado accidental de datos.

Hasta 20.000.000 € o 4% del volumen de negocio anual.

- Falta de cumplimiento básico como licitud, fines legítimos y explícitos, etc.

- Impedir el ejercicio de los derechos del usuario: acceso, rectificación, cancelación, portabilidad, olvido, etc.

- Impedir el acceso a la Autoridad de Control.

- Incumplimiento de órdenes.

- No información al usuario en el momento de recogida de los datos.

- Falta de consentimiento explícito del usuario.

- Transferencia de datos a un tercero que no ofrezca las mismas garantías.

ADAPTACIÓN AL RGPD

Para empezar, las organizaciones deben iniciar un programa GDPR y separar los recursos del negocio para que tengan la capacidad de hacer el trabajo. Las empresas que no tienen empleados con las habilidades necesarias pueden, y deben, contar con ayuda externa contratando asesores y proveedores especializados. Este grupo debe informar directamente al Director, Chief Risk Officer, CFO o CEO.

Muchas organizaciones no tienen conocimiento del total de datos que poseen.. Por lo tanto, es vital:



- Identificar los tipos de datos que están dentro del alcance del RGPD.

- Empezar un ejercicio de descubrimiento para encontrar dónde se guardan los datos.

- Identificar quién está usando qué en Internet: los departamentos de marketing, por ejemplo, pueden estar usando plataformas como Dropbox, Evernote y Slack.

- Identificar a los empleados que usan sus propios dispositivos o servicio en la nube, para que estos puedan habilitarse y administrarse de manera segura.

- Establecer con claridad lo que significa “datos” en el contexto de la empresa, junto con una lista de características.

- Identificar procesos comerciales que crean / editan / guardan datos de empleados, clientes y proveedores.

- Involucrar a los dueños de negocios (ya que son los dueños de los datos).

Llevar a cabo una evaluación de riesgos exhaustiva que abarca la fragmentación de datos, la gestión del almacenamiento en la nube y los servicios de intercambio de documentos, el tránsito de datos, la informática oculta, el acceso de los empleados y la efectividad de las contraseñas.

Estrategia de cumplimiento

Las organizaciones deben tomar medidas para

garantizar que existan prácticas y procesos adecuados para proteger los datos, a un nivel que sea apropiado para el riesgo. Su estrategia debe incluir:

- Cifrado y pseudonimización (reemplazando cualquier campo de datos de identificación con códigos de referencia únicos).

- Capacidad para restaurar la disponibilidad de datos en caso de una violación o problema tecnológico de manera oportuna.

- Garantizar la confidencialidad, integridad y disponibilidad continuas de los sistemas y servicios de procesamiento de datos.

- Establecer un proceso para pruebas de seguridad regulares y evaluaciones de efectividad.

EL DELEGADO DE PROTECCIÓN DE DATOS (DPO)

Es una nueva figura con protección especial, y que será obligatoria en grandes empresas, que requieran tratamiento de datos a gran escala. Será el enlace de la empresa con las diferentes autoridades, como la AEPD. Puede ser nombrado de entre los miembros de la plantilla, o a través de contratación externa. Para su certificación se ha puesto en marcha un esquema de certificación del Delegado de Protección de Datos, donde se recogen las tareas y competencias del DPO, y el esquema por el que pueden certificarse.



sartorius stedim
biotech

Connect Upstream

=

Sartorius Stedim Biotech

Integrated Upstream Platform - From Cell Line to Manufacturing

Sartorius Stedim Biotech has come up with the first fully integrated upstream platform: It connects a top-performing expression system with outstanding equipment and process control for the rapid development and scale-up of robust, high-titer commercial manufacturing processes. www.connect-upstream.com



Speed to Clinic

Increased Titers

Quality by Design

Robust Production

La innovación biomédica en el Sistema Nacional de Salud

El acceso a nuevos fármacos innovadores tiene un impacto directo en la salud de la población. Y a su vez impulsa el desarrollo profesional, atrae inversiones y tiene impacto en la economía. Nuestro país destaca por un sistema de salud que consigue resultados de calidad, por lo que la industria farmacéutica ha considerado España como prioritaria a la hora de localizar sus inversiones, tanto en el ámbito de la investigación como en el industrial. Sin embargo, retrasos en el acceso pueden conllevar que otros países con menos trabas administrativas y más fluidez en la incorporación de la innovación a sus sistemas de salud, tengan un marco más atractivo para futuras inversiones. Esta ralentización afecta también al nivel de cualificación y excelencia de los médicos, quienes no tienen acceso a las terapias más innovadoras mientras ven como sus colegas de otros países de nuestro entorno llevan meses trabajando con ellas.

TEXTO: PERE IBERN.

CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN ECONOMÍA Y SALUD DE LA UNIVERSIDAD POMPEU FABRA

FOTOS: INH, SCIENCE, HOWARD HUGHES INSTITUTE

Adicionalmente, la sofisticación de terapias exige también nuevos modelos de investigación adaptados a nuestros tiempos. Colaboraciones entre compañías, sociedades científicas, universidades y administraciones públicas son necesarias para lograr hallazgos innovadores. Agilizar el acceso de nuevos fármacos al Sistema Nacional de Salud de una forma sostenible debe ser un tema prioritario para los poderes públicos. Conseguir que la investigación biomédica se traslade a innovación terapéutica aplicada es un reto fundamental a abordar.

El presente informe, con la colaboración de Novartis, analiza la relevancia del acceso a estas innovaciones terapéuticas, e identifica posibles medidas para conseguir que nuestro sistema de salud siga siendo de referencia.

CARACTERÍSTICAS SINGULARES

La industria farmacéutica muestra unas características singulares que generan una diferenciación de este sector con respecto a otros. Esto es, entre otras cosas, por su inherente vinculación con la ciencia, así como por ser uno de los más regulados que existen. Al mismo tiempo, el reto de la innovación adquiere en este sector una relevancia crucial, en la medida en que su resultado tiene un impacto decisivo en la longevidad y calidad de vida de las personas.

En el mercado farmacéutico, la innovación resulta de tres características básicas: investigación, tamaño y duración limitada. Una compañía farmacéutica innovadora que no sea capaz de desarrollar e implantar nuevas moléculas con protección de patente, difícilmente sobrevivirá como tal, ya que acabará configurando su oferta en el mercado de genéricos. Es decir, un producto que ha



perdido capacidad de diferenciarse y cuyo fabricante acaba siendo un “price-taker”, asume el precio fijado o tiene una capacidad limitada al respecto. El mercado de medicamentos genéricos responde precisamente a estas características. La esencia del sector está en su carácter innovador que contribuye a la mejora de la salud y calidad de vida.

El tamaño resulta clave para garantizar flujos de recursos suficientes para el proceso de investigación. A pesar de las distintas opciones organizativas posibles para afrontar el proceso innovador, los recursos destinados son cuantiosos y el esfuerzo requiere un tamaño sustancial.

Y, finalmente, la duración limitada de las ventajas que aportan las patentes confiere una presión competitiva adicional a este sector. En el caso de los medicamentos biológicos esta característica queda más atenuada, si bien la competencia en biosimilares surge igualmente.

Estas tres características obligan por tanto a las compañías farmacéuticas a establecer un equilibrio necesario entre cuatro dimensiones clave para su negocio: el coste, la incertidumbre, el retorno y el tiempo.

INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO

La investigación y desarrollo de nuevos medicamentos es un proceso arriesgado y costoso. Por otra parte el esfuerzo investigador para estimar el coste resulta complejo metodológicamente. El estudio más citado y con las bases de información más precisas lo situó en 800 millones de dólares en 2003ⁱ, esta cifra ha sido revisada recientemente por los mismo autoresⁱⁱ. El coste medio directo por medicamento aprobado fue en 2013 de 1.395

millones de dólares. Si se tiene en cuenta la capitalización de los gastos hasta el momento de aprobación de comercialización (a una tasa del 10,5%) se obtiene una estimación total de costes de 2.558 millones de dólares. En una década los costes de inversión en un nuevo fármaco han aumentado a un ritmo anual del 8,5% por encima la inflación.

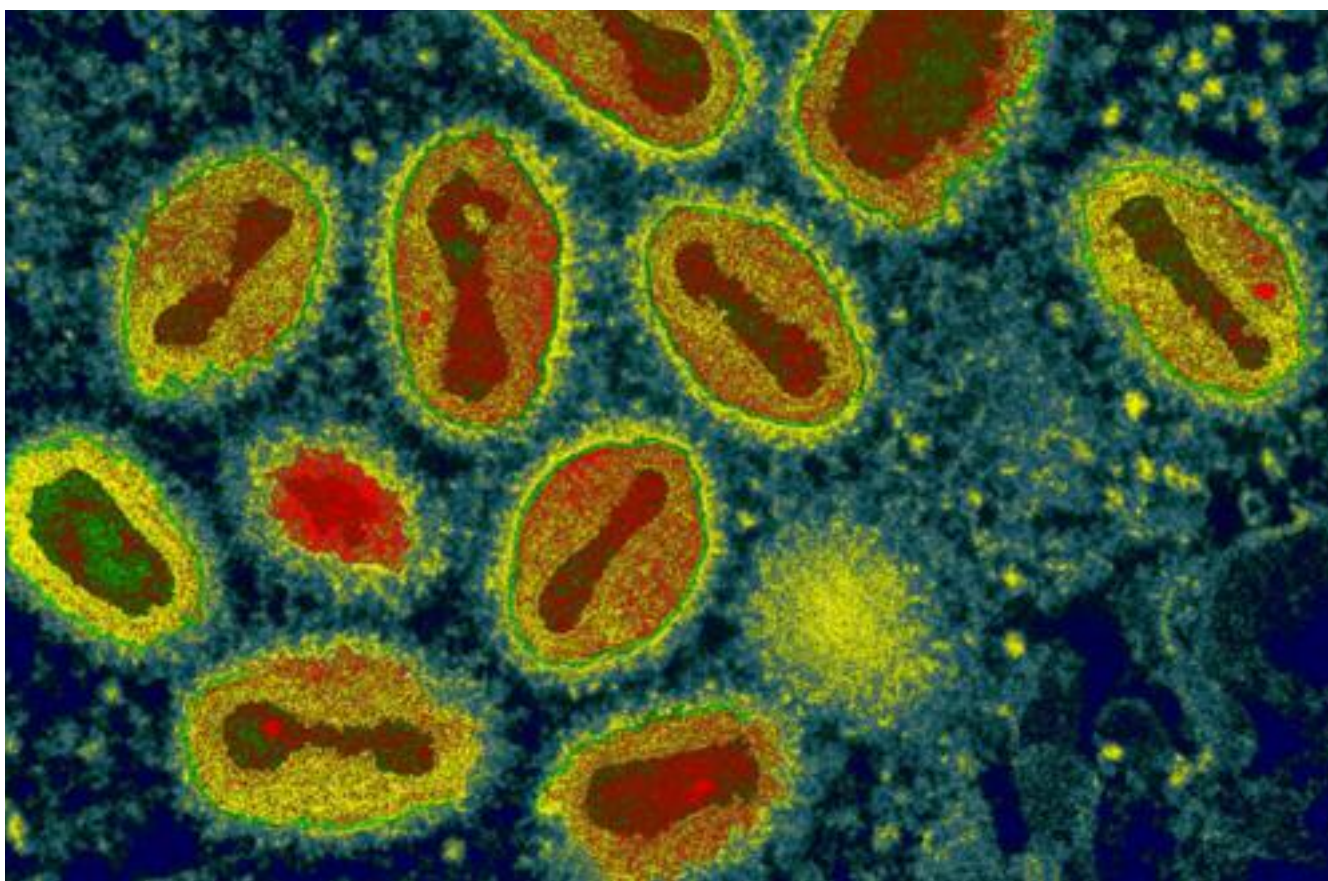
Otra aproximación distinta revisó al alza notablemente las estimaciones cuando se hace un cálculo del gasto en I+D por medicamento, en función de los medicamentos aprobadosⁱⁱⁱ. Esta opción metodológica tiene sesgos pero a su vez da idea del rango diferencial de coste en el que se sitúan las distintas compañías.

Las elevadas cifras resultantes incorporan asimismo el impacto de los fracasos. La tasa de éxito estimada en el estudio de DiMasi et al. fue del 11,8%, lo que significa que el número de medicamentos efectivamente aprobados es aproximadamente una décima parte.

Otras fuentes corroboran el mismo dato y lo sitúan en el 9,6%^{iv}. Ahora bien, si tenemos en cuenta las distintas áreas terapéuticas, podemos observar que en Hematología la probabilidad de aprobación desde la fase 1 es del 26,1%, mientras que en oncología es del 5,1%.

Según un estudio de la patronal farmacéutica norteamericana, un 51,4% del coste de la innovación se destina a ensayos clínicos (Fases 1-3), un 7,7% se gasta en el proceso de aprobación y un 13,7% en los estudios de Fase 4 de fármaco-vigilancia.

Esta incertidumbre en el proceso obliga al mismo tiempo a considerar su impacto en el retorno potencial, en la medida que el valor creado puede ser sustancialmente distinto. Por ello, las compañías incorporan una



valoración de la probabilidad de aprobación asociada al retorno potencial de un nuevo medicamento.

Por último, es fundamental atender la variable tiempo en la estrategia de innovación. Es necesario considerar el tiempo efectivo para la comercialización del medicamento patentado teniendo en cuenta que la duración del proceso puede alargarse hasta unos 12 años de media –si bien

FASES DEL PROCESO DE I+D

Las empresas farmacéuticas innovadoras dedican a la I+D una proporción mayor de sus recursos que en la mayoría de otros sectores económicos. El informe de la Unión Europea “The 2015 EU Industrial R&D Investment Scoreboard” muestra los niveles de inversión en las 2.500 empresas líderes mundiales que invirtieron cada una más de 18 millones de euros en 2014. Entre ellas hay 608 compañías de la Unión Europea, y dentro de éstas 122 farmacéuticas que invirtieron un importe de 32 mil millones de euros. La intensidad de la investigación y desarrollo de la industria farmacéutica europea se sitúa en 13,3%, por debajo del 14,4% de Estados Unidos, si bien ha mejorado sustancialmente. Ahora bien, si seleccionamos las compañías biotecnológicas, el diferencial es mayor: Estados Unidos multiplica por 6 el número de compañías, y por 11 la inversión en I+D. Del conjunto de los sectores europeos, el resultado final es que la industria farmacéutica creció un 7,2% en I+D y se recupera respecto el año anterior.

A nivel mundial, del conjunto de 40 sectores industriales, hay 3 que concentran la mitad de la inversión: farmacia y biotecnología, hardware y equipo, y automoción.

En la Unión Europea, el 18% de la I+D se realiza en sector farmacéutico y biotecnológico.

En relación a las patentes biofarmacéuticas, en la medida que hoy en día la investigación tiene un carácter transnacional, debe contemplarse la procedencia de los inventores respecto la empresa. Así de las empresas farmacéuticas de la Unión Europea, el 72% de las patentes provienen de inventores europeos, mientras que en el caso de los Estados Unidos es el 81%.

La cifra de recursos destinados por las compañías farmacéuticas europeas se situó en 30.500 millones de euros en 2014.

COLABORACIÓN PÚBLICO-PRIVADA

Todas estas cifras previas toman en consideración los recursos destinados por parte de la industria. Ahora bien, el descubrimiento de una nueva molécula y su desarrollo es en realidad fruto de un esfuerzo público y privado que surge a partir de una cadena de acontecimientos. La investigación básica que subyace en un nuevo medicamento es fruto de información biomédica disponible públicamente y de investigaciones realizadas por las empresas. La interrelación entre ambos sectores acaba siendo clave para comprender el éxito de la mayoría de procesos de innovación.

Por otra parte, la estimación precisa de este proceso resulta difícil debido a las singularidades de cada molécula. Por ello, en determinadas ocasiones se ha recurrido al análisis de casos concretos⁵.

Las estimaciones realizadas coinciden que según tipo de medicamento entre el 67% y el 97% del desarrollo de una nuevo principio activo corresponde al sector priva-

do6. Según la fase de investigación las proporciones cambian. Así por ejemplo en el inicio, la investigación básica es mayoritariamente financiada públicamente. Es por ello que los gobiernos estimulan la colaboración público-privada.

La Comisión Europea ha desarrollado una idea para fomentar la I+D a través de la Iniciativa sobre Medicamentos Innovadores (IMI), una colaboración público-privada con la Federación Europea de Industrias y Asociaciones Farmacéuticas (EFPIA).

La IMI se destaca por la disposición de la industria farmacéutica a cooperar y compartir los resultados en la medida que se benefician de ello. Su objetivo es trabajar en herramientas de intercambio de conocimientos y métodos que faciliten el desarrollo de mejores medicamentos. Además, apoya la investigación en colaboración precompetitiva para superar las limitaciones que sufre el proceso de desarrollo de fármacos. Su principal objetivo es mejorar la eficiencia del proceso de desarrollo de fármacos para producir medicamentos más seguros y eficaces a largo plazo y mejorar la educación y la gestión del conocimiento en I+D. Las áreas de enfoque principales de la iniciativa son los trastornos cerebrales y el cáncer, así como trastornos metabólicos, enfermedades infeccio-

corresponden a actividades de I+D+I en salud. España (con el 9,4% de la UE-28) ocupa una posición destacada, a pesar que estas cifras son una muestra del dinamismo en la I+D en la captación de recursos y que corresponde evaluar sus resultados en el momento oportuno.

Las políticas de innovación de la UE aún no reflejan plenamente el reconocimiento de la comunidad internacional a la necesidad de nuevos modelos de innovación en biomedicina, como se destacó en mayo de 2008 durante la Asamblea Mundial de la Salud, cuando se acordó una Estrategia y Plan de Acción sobre Salud Pública, Innovación y Propiedad Intelectual. En él se propone "explorar y promover una amplia gama de planes de incentivos a la I+D, que incluye abordar la desvinculación del costo de la I+D y el precio de los productos".

Con posterioridad, un grupo de trabajo de la OMS señaló mecanismos al respecto, entre los que se cuentan premios a la innovación, modelos de innovación "Open Source", bonos de revisión prioritaria, "medicines patent pools", licencias, tratado biomédico de I+D, "advance market commitments" o fondo de impacto en salud. De todas ellas, se recomendó especialmente el impulso a los modelos de innovación abierta⁸.

La Unión Europea en su propuesta por la innovación

La intensidad de la I+D de la industria farmacéutica europea se sitúa en 13,3 %, por debajo del 14,4 % de Estados Unidos

nas e inflamatorias. La IMI tenía un presupuesto de 2 mil millones de euros para el período 2009-13, la Unión Europea asumió la mitad y la industria farmacéutica la otra mitad. A partir de 2014 se ha iniciado la IMI 2, con nuevo presupuesto y objetivos al respecto.

La evaluación de las ocho primeras convocatorias (2008-2012) muestra un resultado limitado para España. Se obtuvieron 25,7 millones –un 3,7% del total adjudicado–. Se debe tener en cuenta que los cuatro países de cabecera obtuvieron el 70% del total. Si en lugar de referirnos a recursos, nos fijamos en participación, los resultados son distintos: hay un 61% de proyectos en los que hay presencia española.

La singularidad de la iniciativa no reside únicamente en su diseño y en la colaboración público-privada, sino también en sus implicaciones regulatorias. Entre ellas, la más importante es la aceleración del proceso de aprobación en la EMA ante un nuevo medicamento. El marco de la IMI resulta así ejemplar y hay todavía un tiempo por delante para recuperar los frutos de la inversión realizada⁷.

Más allá de la IMI, la Unión Europea ha iniciado un proyecto ambicioso de apoyo a la I+D conocido como Horizonte 2020. Según los resultados provisionales disponibles, las entidades españolas han obtenido una subvención de 260,7 millones de euros por su participación en las convocatorias generales de Horizonte 2020 adjudicadas en 2014. De esta cifra, 51,1 millones de euros

hacia el 2020 habla de la introducción de un "enfoque abierto a la innovación", de "un mayor acceso abierto a los resultados de la investigación financiada por la UE" y de la promoción de consorcios de patentes, así como los premios como un camino a seguir que está pendiente de concreción⁹.

VALOR SOCIAL DE LA INNOVACIÓN

En este apartado del documento se quiere abordar, desde varias perspectivas, el impacto que sobre el sistema sanitario tiene la incorporación de la innovación en biomedicina, adelantando que todas ellas confluyen en el fin último de mejorar la salud poblacional.

Además de unas consideraciones generales sobre el valor social de la incorporación de la innovación en salud, se hará énfasis en la necesidad de evitar retrasos, una vez que se dispone de la autorización de la agencia regulatoria europea para la incorporación de innovaciones de valor. Estos retrasos afectan al paciente y al desempeño profesional en dos aspectos: el que repercute sobre la relación médico-paciente y el de la pérdida de competencia profesional.

La estimación de la contribución de la innovación farmacéutica a la longevidad y calidad de vida resulta compleja, si bien hay distintas aproximaciones recientes al respecto. Casi todos los estudios realizados se han basado en datos de los países desarrollados (especialmente Estados Unidos). La innovación farmacéutica se ha estu-

diado más que otros tipos de innovación médica y la longevidad se ha estudiado más que otros resultados de salud –si bien en muchos casos se ha enfocado a algunas enfermedades graves específicas (por ejemplo, las enfermedades cardiovasculares y el cáncer) y en casos limitados para la totalidad–.

Del conjunto de estudios realizados por Lichtenberg¹⁰ con un enfoque holístico, el último muestra como para 30 países, en el período 2000-2009, la esperanza de vida de la población aumentó en 1,74 años. De esta cifra estima que un 73%, (1,27 años) se relacionaría con la contribución de los medicamentos. Para Estados Unidos, el mismo autor ha estimado el ratio coste-efectividad incremental resultante de la innovación farmacéutica (coste por año de vida ganado) en 12.900 dólares. Esta cifra ganada por el uso de nuevos medicamentos es una fracción pequeña de los que habitualmente se considera a pagar por año adicional de vida.

En la determinación del grado de innovación en una nueva molécula hay dos tipologías a tener en cuenta: las que se refieren a medicamentos procedentes de moléculas pequeñas y los biológicos. En 1986 se aprobó por parte de la FDA el primer anticuerpo monoclonal considerado como el inicio de los medicamentos biológicos. Si se toma el período de 1986 a 2014, de los 844 principios activos aprobados: un 15% eran biológicos (125). Y si se consideran los últimos diez años, de 2005 a 2014 fueron 55 (un 20% del total). Para comprender el nivel de innovación, la FDA clasifica los medicamentos según el grado de avance (primero en su clase, avance sobre los beneficios clínicos en las terapias existentes, nueva ventaja clínica sobre las terapias existentes). Así, se puede apreciar en el gráfico que para el caso de los medicamentos biológicos se han producido en un 71% de las ocasiones innovaciones que suponen un cambio significativo (“first-in class” 54%, más “advance in class” 21%). Mientras que para el caso de las pequeñas moléculas representa un 51% de los casos. En los nuevos medicamentos biológicos, hay pues una proporción mayor de medicamentos innovadores durante este período.

IMPACTO EN LA SALUD DE PACIENTES

La incorporación de innovación al sistema sanitario ha permitido incrementar sustancialmente la esperanza y calidad de vida de los ciudadanos. La estimación realizada para 30 países del impacto entre 2000 y 2009 resulta que del aumento de la esperanza de vida (1,74 años) la proporción atribuible a los medicamentos lanzados en este período fue del 73% (1,27 años)¹². Al final de este apartado se aborda de manera específica, a modo de ejemplo, la importancia que la innovación en la mejora del tratamiento y prevención de enfermedades cardiovasculares ha supuesto en resultados en salud, con repercusión en la mortalidad y morbilidad y su contribución al aumento de esperanza de vida de la población.

La industria farmacéutica desarrolla cada año nuevos tratamientos que mejoran el arsenal terapéutico, tanto para dolencias que contaban con tratamientos menos eficaces como para aquellas para las que no había una aproximación anterior. Esto permite mejorar la atención

sanitaria hasta niveles que se superan cada año.

Estos avances obligan a considerar el incremento del gasto sanitario que requiere para poder incorporarlos al Sistema Nacional de Salud por el valor que aportan.

Estas dos variables generan una delicada situación que está afectando a los países de occidente, al tener que conjugar la limitación de recursos con la salud de los ciudadanos. Los poderes públicos son responsables de arbitrar medidas que garanticen el acceso a la innovación de calidad, que permita mantener o incluso aumentar la tendencia de mejora de calidad y esperanza de vida que hemos logrado alcanzar en España. Para esto, es necesaria una evaluación integral del impacto que tiene un elemento innovador para el sistema, más allá del gasto inicial que este conlleve, con carácter formal e independiente.

En los últimos años esta situación se ha vuelto más apremiante, motivada por la conjunción de múltiples factores: aparición de nuevas enfermedades, mejora ostensible en los tratamientos, necesidades relacionadas con la mayor esperanza y calidad de vida de la población y dificultades de financiación.

Hoy en día las prioridades deben tomar como referencia inicial la evidencia de efectividad clínica y con ello el cálculo del valor que aportan. Para ello, en diversos países desarrollados se han creado instituciones que generan amplio consenso para el estableciendo principios sociales en los que deben basarse las decisiones.

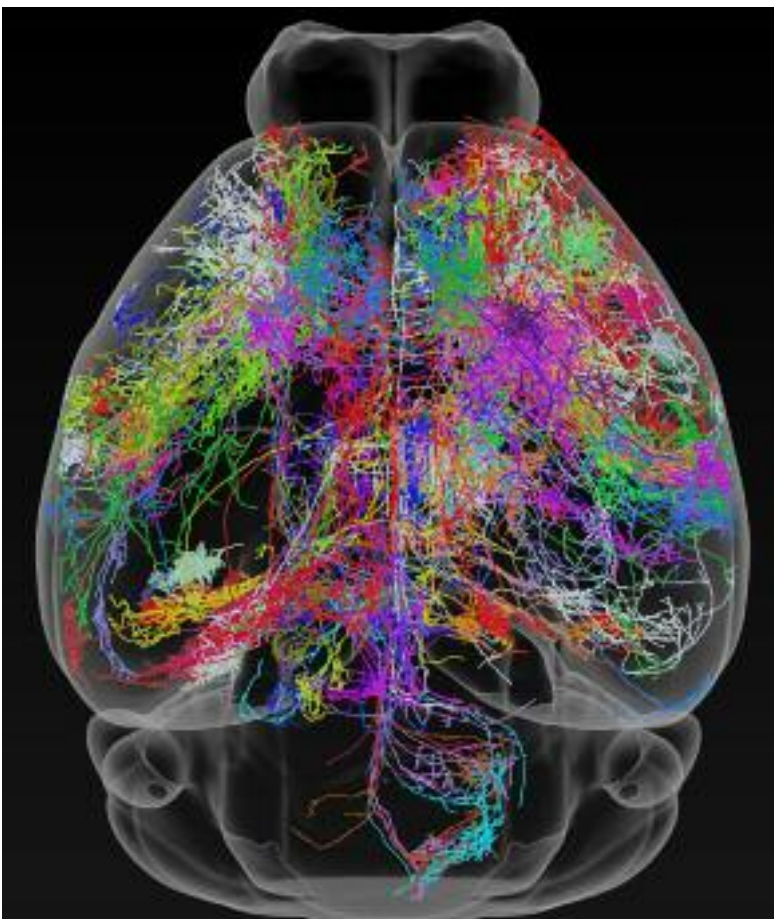
Es necesario hacer un esfuerzo para que el rigor y la transparencia del proceso de introducción de la innovación en el sistema sanitario sean parte esencial del mismo también en nuestro país. Si esto no se realiza adecuadamente surgen tensiones entre las diferentes derivas. Una de ellas afecta a los profesionales sanitarios.

El objetivo de la atención sanitaria es la reducción de la mortalidad y el aumento de la esperanza y calidad de vida, y este afán ha tenido importantes y diferentes logros a lo largo de los años.

El análisis de los datos de lo que ha sucedido en el entorno de las últimas décadas nos demuestra que la esperanza de vida (EV) en nuestra población se ha incrementado entre 1980 y 2009. La esperanza de vida en España creció en 6,03 años en las mujeres (hasta los 84,5 años) y 6,17 años entre los varones (hasta los 78,5 años). Y este incremento continúa: así en el año 2013 la esperanza de vida subió hasta llegar a 82,84 años. Ese año la esperanza de vida de las mujeres fue de 85,61 años, mayor que la de los hombres que fue de 79,99 años¹³.

Es pertinente por ello analizar qué modificaciones positivas se han producido en estos años que han sido los determinantes de este logro, pues pueden contribuir a orientar el necesario debate de asignación de recursos. Se debe poner en valor la contribución de las innovaciones terapéuticas y de organización –estas últimas muchas veces necesarias para alcanzar el objetivo terapéutico– en la disminución de la letalidad de manera importante también en edades avanzadas, incrementando la esperanza de vida.

Al examinar las causas de muerte durante ese período, la mayor contribución a la ganancia de EV se debe al



descenso de la mortalidad cardiovascular, motivo por el cual no se ha dudado en denominarla "revolución cardiovascular". Esta revolución cardiovascular representa un 50% del incremento de la esperanza de vida y se debe a un descenso de la mortalidad por enfermedades cardiovasculares: disminución notable de la incidencia y mortalidad de las enfermedades isquémicas del corazón y otras enfermedades del corazón, además de las enfermedades cerebrovasculares. En la disminución de la mortalidad por enfermedades isquémicas del corazón –infarto de miocardio y angina de pecho– destacan dos aspectos: predominio en descenso masculino a todas las edades y descenso en los últimos años (especialmente para el grupo de 65-79 años, y en menor medida para los de 80-89 y 90 o más). La tardanza en comenzar su descenso en los años previos, se trata de explicar por el alto impacto del tabaquismo, la alimentación no idónea y la ausencia de prevención activa farmacológica de manera especial.

Es de interés el análisis de la disminución de la mortalidad por enfermedad coronaria en una población mediterránea: "España 1988-2005"¹⁴ demuestra que la tasa de mortalidad cardiaca en adultos de 35-74 años ajustada por edad, cayó un 40% entre 1988 y 2005. La tasa de mortalidad ajustada por edad se redujo de 148.2 a 92.1/100.000 habitantes entre los varones de 35-74 años y de 46,7 a 24.2/100.000 habitantes entre las mujeres 35-74 años, con 8.530 muertos menos en 2005 en comparación con el número esperado si las tasas de 1988 se hubieran mantenido inalteradas (20.610 muertes esperadas menos 12.080 observadas). Aproximadamente, el 47% se atribuye a tra-

tamientos médicos post-infarto y revascularización, así como a los tratamientos iniciales en infarto agudo de miocardio o angina inestable, seguidos de los tratamientos para la insuficiencia cardiaca y la hipertensión, las estatinas para la prevención primaria y los tratamientos para la angina crónica. El otro 53% se atribuye al mejor control de los factores de riesgo, reducción de las concentraciones de colesterol, de la presión arterial sistólica y de la prevalencia del tabaquismo; siendo el mayor beneficio a los cambios del colesterol total (cerca de 31%) y de la presión arterial sistólica (15%).

Como se aprecia, la disminución de la mortalidad se ha debido a una combinación exitosa de políticas sanitarias, tratamiento de los síndromes coronarios, prevención secundaria y tratamiento de la insuficiencia cardiaca, así como a una actitud de los profesionales sanitarios ante los factores de riesgo y a los cambios de hábitos. En este sentido cabe destacar cómo el mejor control de la hipertensión arterial y de las cifras de colesterol con intervención especialmente farmacológica y el impacto de las leyes «antitabaco» para los espacios públicos y de trabajo, se identifica con un 50% del beneficio, mientras la otra mitad se relaciona a mejoras en el tratamiento de la enfermedad (especialmente al manejo de los síndromes coronarios agudos y la revascularización mediante cirugía de bypass o angioplastia coronaria para la enfermedad coronaria isquémica estable e inestable).

Un análisis de 20 países de la OCDE muestra asimismo un impacto poblacional clave de los medicamentos en la enfermedad cardiovascular¹⁵. Los países con mayores incrementos en la proporción de dosis de fármacos cardiovasculares posteriores a 1990 o principios activos después de 1995 tuvieron menores incrementos en la tasa de altas hospitalaria por enfermedad cardiovascular, controlando por la cantidad de medicamentos cardiovasculares consumida por persona, el uso de otras innovaciones (escáneres y RM), factores de riesgo potenciales (consumo medio de calorías, tabaco, y alcohol), y las variables demográficas (tamaño de la población y la estructura de edades, ingresos y educación).

Las estimaciones también indican que el uso de nuevos medicamentos cardiovasculares ha reducido la duración media de la estancia y la tasa de mortalidad cardiovascular ajustada por edad, pero no el número de años potenciales de vida perdidos debido a la enfermedad cardiovascular antes de los 70 años por 100.000 habitantes. Se estima que el gasto per cápita en estancias por enfermedad cardiovascular en hospitales habría sido un 70% (\$ 89) más alta en 2004 si no hubiera habido difusión de la innovación durante 1995-2004.

La inversión en innovación puede parecer onerosa en términos económicos para la obtención de rendimientos en salud ante la situación de expansión de la vida en meses o pocos años, y puede ser tratada como una inversión que a medida que aumenta el resultado es decreciente. La existencia de dichos rendimientos decrecientes no justifican, por sí mismos, incrementos o reducciones de la inversión pública en salud. Obligan a un profundo análisis del valor de la salud y de las prioridades para alcanzar el mayor impacto. Para entender el



valor que añaden las nuevas terapias hay que fijarse en su impacto a largo plazo y estimar el diferencial.

El estudio más preciso para la enfermedad cardiovascular¹⁶ entre 1980 y 2003 mostró que si los pacientes con IAM que ingresaron en 2003 hubieran sido tratados con procedimientos de 1980 la tasa de mortalidad hospitalaria por IAM se habría duplicado. Los costos unitarios reales han aumentado de € 2143 a la 4550 € por alta por IAM. Si este aumento del costo se aplicara a los 57,842 pacientes con IAM ingresados en España en 2003, se podría decir que los avances en la tecnología médica entre 1980 y 2003 han supuesto un coste de 26.140 € por vida salvada. Una cifra considerablemente baja que muestra una vez más el valor de la innovación difundida durante estos años.

PROPUESTAS DE FUTURO

La contribución a la longevidad y mayor calidad de vida a partir de la innovación biomédica requiere de un nuevo impulso para poder afrontar las expectativas sociales e individuales de bienestar. La innovación resulta de un proceso largo, costoso e incierto, en el que los recursos públicos y privados interactúan para el descubrimiento y aplicación de nuevas moléculas. En un contexto de fondos públicos y crecimiento económico limitado, la asignación de recursos necesita un enfoque mayor hacia el valor. Si la disponibilidad de recursos se muestra más sensible al precio, ello puede acabar trasladándose a una menor cuantía de fondos para la innovación y desarrollo. Es por ello que la exigencia del valor incremental sustancial de la innovación va a estar cada vez más presente. Los precios finales resultaran de un proceso de evaluación de su impacto en longevidad y calidad de vida. Lo que la sociedad esté dispuesta a pagar depende

de ello.

En Europa occidental, la mayoría de los sistemas de salud proporcionan acceso universal a los medicamentos. Los altos precios de los nuevos fármacos añaden un coste significativo a los presupuestos de salud, cuyo crecimiento está condicionado a mayores recursos. Socialmente, este coste adicional reporta mejoras en salud y bienestar y es por ello que corresponde establecer el balance adecuado.

Con este objetivo, se señalan un conjunto de propuestas a considerar:

PRECIOS RELACIONADOS CON EL VALOR.- Las estrategias de fijación de precios necesitan tener en cuenta la comparación con las alternativas terapéuticas y estimar el diferencial de valor que aportan. La consideración del impacto en salud y calidad de vida a nivel individual y poblacional resulta esencial en nuestro entorno.

PRIORIDAD PARA MEDICAMENTOS “FIRST IN CLASS”.- Se trata de aquellos medicamentos que son farmacológicamente innovadores porque expresan una nueva vía de tratamiento de una enfermedad, un enfoque terapéutico nuevo que ofrece avances significativos. El tratamiento diferenciado de estos medicamentos por parte del regulador en términos de tiempos y fijación de precios, debería considerarse efectivamente.

PRIJACIÓN DE RECURSOS ADICIONALES DIFERENCIADOS PARA MEDICAMENTOS INNOVADORES.- Ello significaría identificar con mayor precisión los crecimientos en los presupuestos públicos destinados a medicamentos genéricos vs. medicamentos innovadores. Los presupuestos deberían diferenciar los recursos disponibles para nuevos medicamentos innovadores y daría mayor transparencia al proceso de implantación.

PLATAFORMA DE INVESTIGACIÓN Y PRIORIDA-

DES.- La financiación pública de la investigación se está redirigiendo a nivel internacional hacia nuevos ámbitos. Así, por ejemplo, en Estados Unidos la iniciativa sobre medicina de precisión supone un énfasis en las aplicaciones de la medicina molecular que en Europa todavía no se ha replicado. Un esfuerzo de financiación en un sentido similar requiere de un acuerdo europeo que difícilmente puede asumir con éxito un sólo país. Es por ello que desde España habría que influir en este sentido, a través de una mayor presencia en la Iniciativa de Medicamentos Innovadores de la Unión Europea, plataforma de referencia en la innovación y desarrollo de nuevos medicamentos.

FACILITAR Y FOMENTAR LA PARTICIPACIÓN DE LOS INVESTIGADORES ESPAÑOLES EN PROYECTOS INTERNACIONALES.- En relación con el punto anterior, es necesario que los mecanismos de control en la gestión de recursos de personal del Sistema Sanitario permita la participación de investigadores españoles en proyectos europeos e internacionales. Además debe tratar de agilizar los trámites que dificultan o retrasan la participación en ensayos clínicos u otro tipo de estudios que requieren para su participación de la autorización la autoridad sanitaria, comités éticos o de garantía.

INCORPORACIÓN DE LOS CRITERIOS PROFESIONALES EN LA GESTIÓN DE RECURSOS.- Para esto, es necesario que los sistemas de medición y evaluación de la práctica clínica se basen en los resultados en salud, y no solo en lo de coste (número de intervenciones, pernoctaciones en hospital...) como sucede ahora. Los procesos administrativos y criterios económicos no deberían limitar el poder de prescripción.

INNOVACIÓN ORGANIZATIVA.- Con el objetivo de que las innovaciones terapéuticas puedan ser incorporadas al sistema de salud, y que estas ofrezcan los resultados en salud, es necesario también incorporar innovación en las estructuras organizativas y los procesos administrativos. El criterio que debe guiar estas modificaciones es la de introducir valor en toda la organización. Entiendo este como la máxima calidad al coste adecuado.

ADHERENCIA TERAPÉUTICA.- Fomentar el uso de tecnología que mejore la adherencia al tratamiento es imprescindible esto permitirá incrementar el beneficio terapéutico al disponer de datos para la mejora continua del proceso de atención clínica. De este modo es posible controlar que el paciente está haciendo un correcto uso de los fármacos, evitando prescripciones inútiles. Detectar y evitar interacciones y permitirá medir adecuadamente la eficacia terapéutica y, por lo tanto, incrementar la eficiencia del sistema.

REFERENCIAS

- i DiMasi, Joseph A., Ronald W. Hansen, and Henry G. Grabowski. "The price of innovation: new estimates of drug development costs." *Journal of Health Economics* 22 (2003): 151-185.
- ii DiMasi, Joseph A., Henry G. Grabowski, and Ronald W. Hansen. "Innovation in the pharmaceutical industry: new estimates of R&D costs." *Journal of Health Economics* 47 (2016): 20-33.
- iii Herper, Matthew. *The Truly Staggering Cost Of Inventing*

New Drugs

<http://www.forbes.com/sites/matthewherper/2012/02/10/the-truly-staggering-cost-of-inventing-new-drugs/#4b1966b44771>
iv Biomedtracker. *Clinical Development Success Rates 2006-2015*

<https://www.bio.org/sites/default/files/Clinical%20Development%20Success%20Rates%202006-2015%20-%20BIO,%20Biomedtracker,%20Amplion%202016.pdf>

5 Reichert, Janice M., and Christopher-Paul Milne. "Public and private sector contributions to the discovery and development of "impact" drugs." *American Journal of Therapeutics* 9 (2002): 543-555.

6 Chakravarthy, Ranjana, et al. "Public-and Private-Sector Contributions to the Research and Development of the Most Transformational Drugs in the Past 25 Years From Theory to Therapy." *Therapeutic Innovation & Regulatory Science* (2016): 2168479016648730.

7 Goldman, Michel. "The innovative medicines initiative: a European response to the innovation challenge." *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 91.3 (2012): 418-425.

8 WHO, 2008. WHA61/2008/REC/1 - Global strategy and plan of action on public health, innovation and intellectual property. Sixty-first World Health Assembly, 19-24 May 2008, Resolution WHA61.21. Disponible en http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA61-REC1/A61_Rec1-part2-en.pdf

9 European Commission, 2010. Final Communication from the Commission to the European Parliament, the Council, the European Economic and Social Committee and the Committee of the Regions: Europe 2020 Flagship Initiative Innovation Union SEC1161. Disponible en http://ec.europa.eu/commission_2010-2014/geoghegan-quinn/headlines/documents/com-2010-546-final_en.pdf.

10 Lichtenberg, Frank R. "Pharmaceutical innovation and longevity growth in 30 developing and high-income countries, 2000-2009." *Health Policy and Technology* 3.1 (2014): 36-58.

11 Miller, Kathleen L., and Michael Lanthier. "Regulatory watch: Innovation in biologic new molecular entities: 1986-2014." *Nature Reviews Drug Discovery* 14.2 (2015): 83.

12 Lichtenberg, Frank R. "Pharmaceutical innovation and longevity growth in 30 developing and high-income countries, 2000-2009." *Health Policy and Technology* 3.1 (2014): 36-58.

13 Pallejà, Rafael Pinilla, and Francisco José Goerlich Gisbert. "Esperanza de vida en España a lo largo del siglo XX: Las tablas de mortalidad del Instituto Nacional de Estadística." *Documentos de trabajo (Fundación BBVA)* 11 (2006)

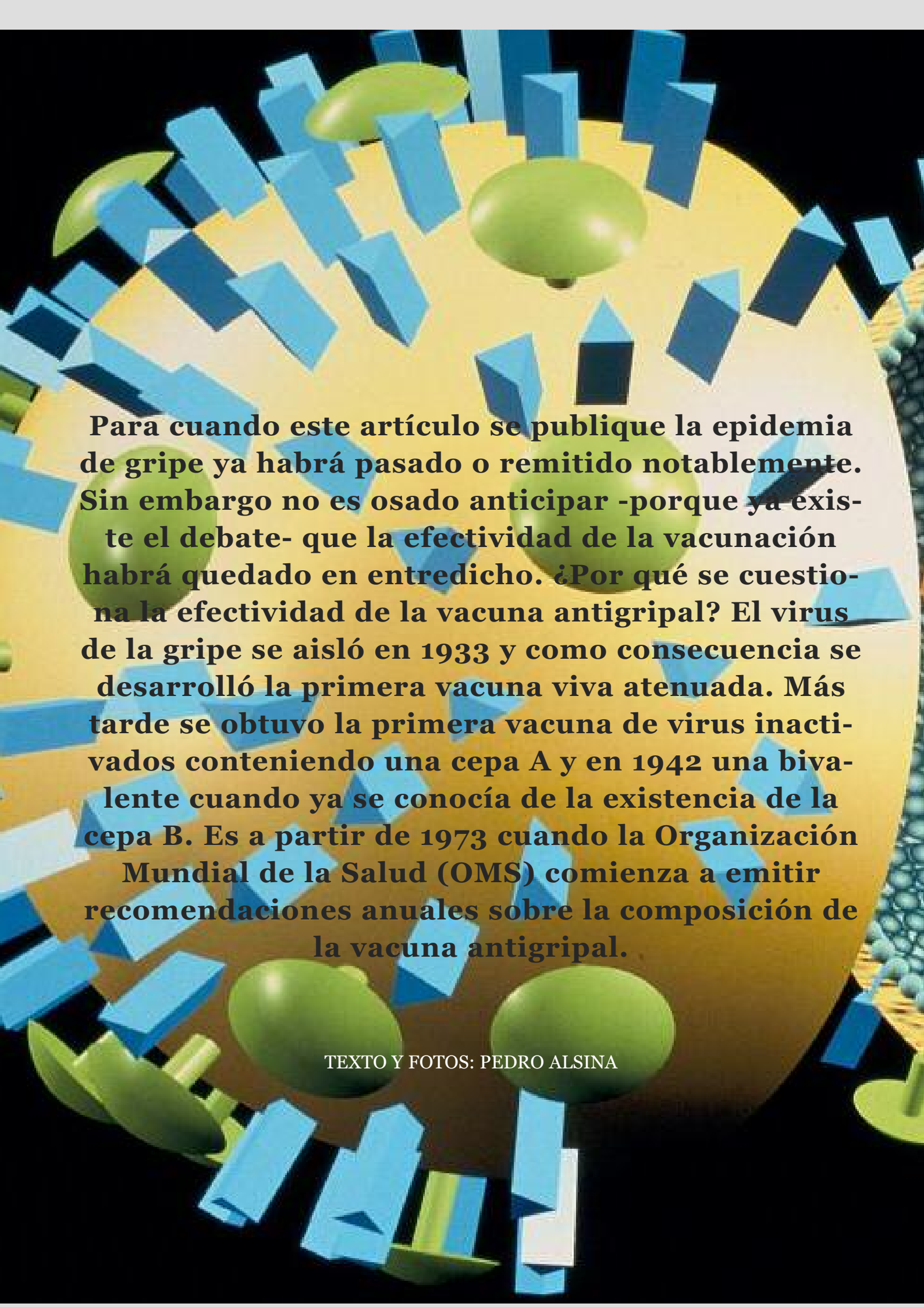
14 Flores-Mateo, Gemma, et al. "Análisis de la disminución de la mortalidad por enfermedad coronaria en una población mediterránea: España 1988-2005." *Revista Española de Cardiología* 64.11 (2011): 988-996.

15 Lichtenberg, Frank R. "Have newer cardiovascular drugs reduced hospitalization? Evidence from longitudinal country-level data on 20 OECD countries, 1995-2003." *Health Economics* 18.5 (2009): 519-534.

16 López-Valcárcel, Beatriz G., and Jaime Pinilla. "The impact of medical technology on health: a longitudinal analysis of ischemic heart disease." *Value in Health* 11.1 (2008): 88-96.

17 Atendiendo a la clasificación de la Food and Drug Administration.

<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DrugInnovation/ucm474696.htm>



Para cuando este artículo se publique la epidemia de gripe ya habrá pasado o remitido notablemente. Sin embargo no es osado anticipar -porque ya existe el debate- que la efectividad de la vacunación habrá quedado en entredicho. ¿Por qué se cuestiona la efectividad de la vacuna antigripal? El virus de la gripe se aisló en 1933 y como consecuencia se desarrolló la primera vacuna viva atenuada. Más tarde se obtuvo la primera vacuna de virus inactivados conteniendo una cepa A y en 1942 una bivalente cuando ya se conocía de la existencia de la cepa B. Es a partir de 1973 cuando la Organización Mundial de la Salud (OMS) comienza a emitir recomendaciones anuales sobre la composición de la vacuna antigripal.

TEXTO Y FOTOS: PEDRO ALSINA



Huevos, orugas, virus y vacunas

Por primera vez en 1978 la recomendación incluye dos cepas A y una B como en la actualidad, con la salvedad de que ahora se recomienda vacuna trivalente o cuadrivalente. A continuación vemos la composición para la campaña 2017-18 en el hemisferio norte:

- Vacunas trivalentes:

- Una cepa similar a A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09.
- Una cepa similar a A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2).
- Una cepa similar a B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria).

- Las vacunas cuadrivalentes incluirán, además:

- Una cepa similar a B/Phuket/3073/2013 (linaje Yamagata).

El propio ECDC (European Center for Diseases Control por sus siglas en inglés) ha afirmado que “dado que este es el 4º año consecutivo en que la cepa B incluida en la vacuna trivalente no concuerda con la cepa circulante, se debería considerar la disponibilidad de uso de la vacuna cuadrivalente de gripe en las siguientes temporadas”.

<https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/RRA%20seasonal%20influenza%20EU%20EEA%202017-2018-rev.pdf>

Hemos avanzado mucho en términos de conocimiento sobre el virus de la gripe y por ello sabemos que es imprevisible. Las cepas A cambian frecuentemente sus propiedades antigénicas, ya sea por pequeños cambios (deriva antigénica) o por grandes cambios (cambio antigénico). Las cepas B, aunque más estables que las A también mutan y suelen circular los dos linajes simultáneamente en la misma estación siendo imposible saber cuál de los dos será más predominante.

En realidad conocemos cuatro tipos: gripe A, gripe B, gripe C y gripe D. La D es un nuevo virus reconocido oficialmente en junio de 2016 y que solo afecta al ganado. La gripe C a día de hoy no ha causado problemas. Pero existen además varios subtipos que son diferentes en dos proteínas con un papel fundamental: la hemaglutinina (H) y la neuraminidasa (N). Así por ejemplo, en la gripe A existen 18 distintas “H”, H1 a H18, y 11 de N, de N1 a N11. Las

distintas combinaciones son las que conocemos como H1N1, H5N3, H5N8, H3N2, H9N2, ... Pero ahí no acaba la complejidad, existen cepas diferentes de cada una de las combinaciones de “H” y “N”. Esto hace que por ejemplo la gripe A H1N1 de 1918 (la mal llamada gripe española) fuera diferente a la A H1N1 de la pandemia de 2009.

Cada año la OMS revisa la información de los centros centinela de más de 100 países para dilucidar cuáles son los tipos de virus que hay que incluir en la vacuna que se usará en cada hemisferio en la estación gripal. Todo esto hace que sea muy complejo acertar con la composición ideal de la vacuna para la próxima campaña, pero también es cierto que salvo en contadas ocasiones, la elección suele ser certera. ¿Entonces qué está pasando este invierno? En primer lugar hay que decir que la elección de las cepas A ha sido buena. Tanto la A H1N1 como la AH3N2 son las que están circulando. No es el caso de las B. Mientras que la vacuna trivalente (la que es más ampliamente usada) incluye este año el linaje Victoria, de momento está predominando el linaje Yamagata, que sí está incluido en la vacuna cuadrivalente (de reciente aparición en el mercado). Además los casos se han adelantado unas semanas y las B que suelen ser las últimas en circular, este año han sido las primeras.

También hay que tener en cuenta que la estrategia de vacunación antigripal es la de proteger a los individuos pertenecientes a grupos de riesgo los cuales por el fenómeno de la inmunosenescencia y/o por estar inmunocomprometidos no generan buenas respuestas protectoras como los individuos sanos. Por tanto la efectividad se ve mermada no tanto por la vacuna, sino por el receptor de la misma.

Pero hay otro fenómeno que impacta negativamente en la efectividad de la vacuna. La cepa AH3N2 crece con más dificultades en el huevo embrionado (es el sustrato que se usa mayoritariamente para producir la vacuna) y trata de adaptarse a este medio realizando pequeños cambios que la alejan de la cepa salvaje circulante y por ello los anticuerpos producidos tras su inoculación no son tan específicos frente al virus gripal. Esto nos acerca al debate sobre la producción de la vacuna antigripal. La producción de la vacuna antigripal usando el huevo de gallina como sustrato es sumamente compleja, por la necesidad de disponer de una ingente cantidad de huevos. Obviamente estos son producidos en condiciones especiales: provienen de granjas donde se han establecido controles muy estrictos de bioseguridad y vigilancia para prevenir enfermedades que pudieran dañar la calidad de los huevos.

Además precisa de un tiempo de producción biológica largo. Un aspecto importante a tener en cuenta es que en caso de pandemia de gripe de origen aviar habría dificultades añadidas por el riesgo de que las gallinas productoras pudieran verse afectadas por la infección. Estaría en riesgo la producción de huevos y por tanto la de la vacuna.

Por otro lado, este método está muy contrastado y es el único que tiene capacidad de producción suficiente para cubrir las necesidades globales de vacuna. Actualmente se pueden fabricar así 413 millones de dosis de vacuna trivalente anualmente. Se han venido investigando alternativas al huevo como sustrato y se ha probado con células de mamífero y de insectos principalmente. De esta manera el



virus no tiene que realizar adaptaciones para crecer en el sustrato y por tanto no se “desvía” de la cepa original. Otro punto importante es que produciendo de esta forma la vacuna carece de trazas de albúmina y los alérgicos al huevo pueden ser vacunados sin ningún problema. Estos métodos de producción son más versátiles en caso de necesidades imprevistas como desabastecimientos y pandemias. El uso de biorreactores hace que no sea necesario planificar y comprar los huevos necesarios. En la actualidad existen dos métodos de producción alternativos al huevo:

1. El cultivo celular
2. Vacunas sintéticas

CULTIVO CELULAR

Se han venido usando tres tipos de células:

- MDCK (Madin-Darby, células epiteliales de riñón de perro)
- Vero (células epiteliales de riñón de mono verde africano)
- PER.C6 (células de retina humana)

El uso de líneas celulares ha resultado prometedor porque la producción en huevos requiere de la consiguiente planificación para disponer de ellos a tiempo. Además, en caso de pandemia gripal no se dispondría de las cantidades necesarias inmediatamente porque no se podría planificar con antelación.

Por otro lado, el proceso de producción biológica, más luego los ensayos necesarios de seguridad primero y de inmunogenicidad después nos sitúan en un escenario de unos 4-6 meses desde que se identifica la cepa a incluir en la vacuna hasta que está disponible para administrar. El rendimiento de este proceso es variable, pero podemos decir que se precisan entre 1-2 huevos por cada dosis de vacuna producida. Una ventaja adicional del cultivo celular es que los virus propagados en este sustrato permanecen sin cambios antigénicos, lo cual no ocurre con los cultivados en huevos ya que desarrollan cambios adaptativos que los alejan de la cepa circulante.

Las vacunas no producidas en huevo pueden tener hasta un 30% más de efectividad debido a que los virus no tienden a mutar como sucede en el huevo. En este caso concreto se usan células de *Spodoptera frugiperda*, el cogollero del maíz, también llamada oruga militar tardía. Es una especie de lepidóptero conocido en el entorno rural por ser una plaga que ataca a diversos cultivos como el maíz y el algodón.

Un fragmento de virus humano se inserta mediante un baculovirus en células de *Spodoptera frugiperda* y de esta manera se consigue una hemaglutinina que coincide exactamente con la del virus gripal circulante seleccionado para esa campaña. Para más información se puede revisar el siguiente artículo:

“Efficacy of Recombinant Influenza Vaccine in Adults 50 Years of Age or Older,”
<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1608862>

La tecnología de cultivo celular implica la inserción de un virus gripal en una célula de mamífero o de insecto las cuales se encuentran en un medio óptimo para su crecimiento en el interior de un fermentador. Las células infec-

tadas son recogidas y se extraen, purifican e inactivan los virus que contenían. La mayor versatilidad de este método radica en que los cultivos celulares se mantienen congelados, por ello es más fácil responder rápidamente a una necesidad urgente. El tiempo que se recorta comparado con la tecnología en huevo es de 6-8 semanas.

VACUNAS SINTÉTICAS

La vacuna sintética consistiría en identificar las proteínas antigénicas del agente infeccioso en general o del virus gripal en particular en el caso que nos ocupa. Si conseguimos aislar las que están relacionadas con la inducción de una respuesta protectora y luego mediante técnicas de ingeniería genética sintetizarlas, tendremos la vacuna sintética. La principal barrera es la “linealidad” de los péptidos sintéticos que contrasta con la estructura tridimensional de los antígenos naturales, detalle éste que les hace perder capacidad inmunogénica.

Sobre el papel es el método perfecto si conseguimos soslayar este problema. La impredecibilidad del comportamiento del virus de la gripe y la necesidad de vacunar todos los años en función de las cepas circulantes ha hecho que se dediquen muchos esfuerzos para encontrar una vacuna universal. La dificultad estriba en dejar de lado las proteínas de la superficie del virus y encontrar alguna del núcleo del mismo que sea estable y proporcione una respuesta estimulando a los linfocitos T del sistema inmune encargados de acabar con los virus, en lugar de a los anticuerpos, permitiendo así no tener que reformular la vacuna en cada estación. La diferencia estriba en que la vacuna actual genera una respuesta centrada en la cepa del virus mientras que los linfocitos T tienen la capacidad de fijarse en el virus independientemente de la cepa que sea. Por ello el efecto protector sería a más largo plazo.

Hemos repasado brevemente la historia de la vacuna antigripal y el futuro es esperanzador. De todos modos hay que recordar que las vacunas actuales aunque mejorables, son la herramienta preventiva de la que disponemos para luchar contra esta infección que llama a nuestra puerta todos los inviernos.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. *The evolving history of influenza viruses and influenza vaccines* Hannoun A. *Expert Rev. Vaccines* 2013; (12): 1085-1094. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24024871>

2. *Vaccines: Egg-Independent Influenza Vaccines and Vaccine Candidates.*

[https://www.google.fr/search?ei=snJ4WviEHszawQKJoIeIC&q=Egg-Independent+Influenza+Vaccines+and+Vaccine+Candidates&oeq=Egg-Independent+Influenza+Vaccines+and+Vaccine+Candidates&gs_l=psy-](https://www.google.fr/search?ei=snJ4WviEHszawQKJoIeIC&q=Egg-Independent+Influenza+Vaccines+and+Vaccine+Candidates&oeq=Egg-Independent+Influenza+Vaccines+and+Vaccine+Candidates&gs_l=psy-ab..3...78212.100172.0.101657.159.32.0.0.0.0.440.2644.0j1j3j4j1.9.0...0...1c.1j2.64.psy-ab..155.0.0...0.8GzdxRcs8xo)

[ab..3...78212.100172.0.101657.159.32.0.0.0.0.440.2644.0j1j3j4j1.9.0...0...1c.1j2.64.psy-ab..155.0.0...0.8GzdxRcs8xo](https://www.google.fr/search?ei=snJ4WviEHszawQKJoIeIC&q=Egg-Independent+Influenza+Vaccines+and+Vaccine+Candidates&oeq=Egg-Independent+Influenza+Vaccines+and+Vaccine+Candidates&gs_l=psy-ab..3...78212.100172.0.101657.159.32.0.0.0.0.440.2644.0j1j3j4j1.9.0...0...1c.1j2.64.psy-ab..155.0.0...0.8GzdxRcs8xo)

3. *Vacunación antigripal. Efectividad de las vacunas actuales y retos de futuro.* <http://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-vacunacion-antigripal-efectividad-las-vacunas-S0213005X15002682>

<http://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-vacunacion-antigripal-efectividad-las-vacunas-S0213005X15002682>

<http://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-vacunacion-antigripal-efectividad-las-vacunas-S0213005X15002682>

Regulación del uso de datos clínicos en investigación



España ha logrado posicionarse en los últimos años en el grupo de cabeza de Europa en materia de investigación biomédica, y es actualmente uno de los países de la Unión Europea con menores plazos para iniciar la fase clínica de nuevos medicamentos y uno de los que alberga más ensayos clínicos. Este avance es consecuencia del nivel científico de los profesionales del Sistema Nacional de Salud (SNS), del apoyo de las administraciones, del compromiso con la I+D de la industria farmacéutica y del marco legal favorable propiciado por la entrada en vigor, en 2016, del nuevo Real Decreto de Ensayos Clínicos, que convirtió a España en el primer país europeo en implementar la nueva normativa comunitaria.

SILVIA MARTÍN DE CÁCERES
Foto: Farmaindustria

Este escenario favorable para la I+D biomédica en España proporciona indudables beneficios para todos los agentes implicados: para los pacientes, porque gracias a su participación en ensayos clínicos pueden tener acceso, de forma temprana, a las terapias más innovadoras; para los profesionales sanitarios, porque están a la vanguardia en la generación de nuevo conocimiento científico; para la industria farmacéutica, que puede investigar y desarrollar nuevos fármacos con todas las garantías, y para los centros del SNS, que atraen inversiones en I+D por parte de las compañías y garantizan además el acceso a los nuevos tratamientos a sus pacientes. No obstante, para que no peligre este escenario

globales para albergarla y que cuentan con una normativa de protección de datos adecuada. En este sentido, cabe destacar que, como recoge el propio Reglamento Europeo, la investigación científica debe considerarse en la nueva ley española como una actividad “de interés público general”. Por esta misma razón es importante hacer una adaptación de esta normativa similar a la que han llevado a cabo ya Alemania y Austria, países que garantizan un adecuado equilibrio entre el fomento de la investigación biomédica y protección de datos personales de los pacientes. Desde Farmaindustria se entiende que en España se ha de conseguir “una adecuada interpretación de la normativa de protección de datos que permita apro-

Farmaindustria defiende que la aplicación en España del Reglamento General de Protección de Datos europeo garantice un marco legal óptimo para la investigación

positivo en el futuro inmediato resulta “esencial” establecer en España, a través del Proyecto de Ley Orgánica de Protección de Datos, que se está tramitando en el Congreso, un marco jurídico “completo y global” que incluya, entre otros elementos, un modelo de consentimiento que recoja tanto el uso primario de los datos (el fin con el que fueron recogidos en primera instancia) como segundos usos con fines de investigación, siempre con la adopción de garantías adecuadas para salvaguardar los derechos de los pacientes. La nueva Ley adaptará a la legislación española el Reglamento General de Protección de Datos, de aplicación en toda la Unión Europea a partir del próximo 25 de mayo.

Sobre este tema Amelia Martín Uranga, responsable de la Plataforma de Medicamentos Innovadores de Farmaindustria, opina que “Ya tenemos una adecuada normativa en el ámbito de la investigación clínica, que debe ir acompañada ahora de una normativa en protección de datos que nos permita seguir avanzando como país de referencia europeo en materia de I+D biomédica, eso sí, garantizando un adecuado equilibrio entre el fomento de la investigación biomédica y la protección de los derechos de los pacientes”.

Amelia Martín participó en una jornada sobre actualización de protección de datos en sanidad, organizada por Sedisa. En su intervención recordó que la investigación biomédica es actualmente “internacional y multicéntrica”, y tiende a localizarse en aquellos países que presentan mejores condi-

vechar al máximo todo el potencial que las diferentes fuentes de datos en salud ofrecen a las autoridades sanitarias, tanto para una mejora continua en la investigación biomédica como para optimizar la gestión del sistema sanitario y su sostenibilidad, teniendo siempre presente que el denominado big data sanitario debe estar siempre al servicio de la salud y no al revés”.

Tras recordar que en las últimas semanas las sociedades científicas más importantes del país también han abogado por una interpretación del Reglamento acorde con el fomento de la I+D biomédica, la representante de Farmaindustria indicó que el marco legal en el que se desarrolla esta actividad no puede ser ajeno al proceso de digitalización y generación de big data que está transformando al sector sanitario.

De forma paralela a la adopción de un marco legal adecuado, Farmaindustria está trabajando ya en el desarrollo de un nuevo Código de conducta en protección de datos para investigación clínica y farmacovigilancia, que sustituirá al anterior, de 2009, y se adaptará al nuevo marco europeo, identificando buenas prácticas y estableciendo garantías para todos los actores públicos y privados en el ámbito de la investigación clínica y la farmacovigilancia. El proyecto de Ley Orgánica establece el plazo de un año desde su entrada en vigor para que los códigos inscritos en la Agencia Española de Protección de Datos, como el de Farmaindustria, se adapten a la nueva normativa.

Treinta años del AZT, primer fármaco contra el sida



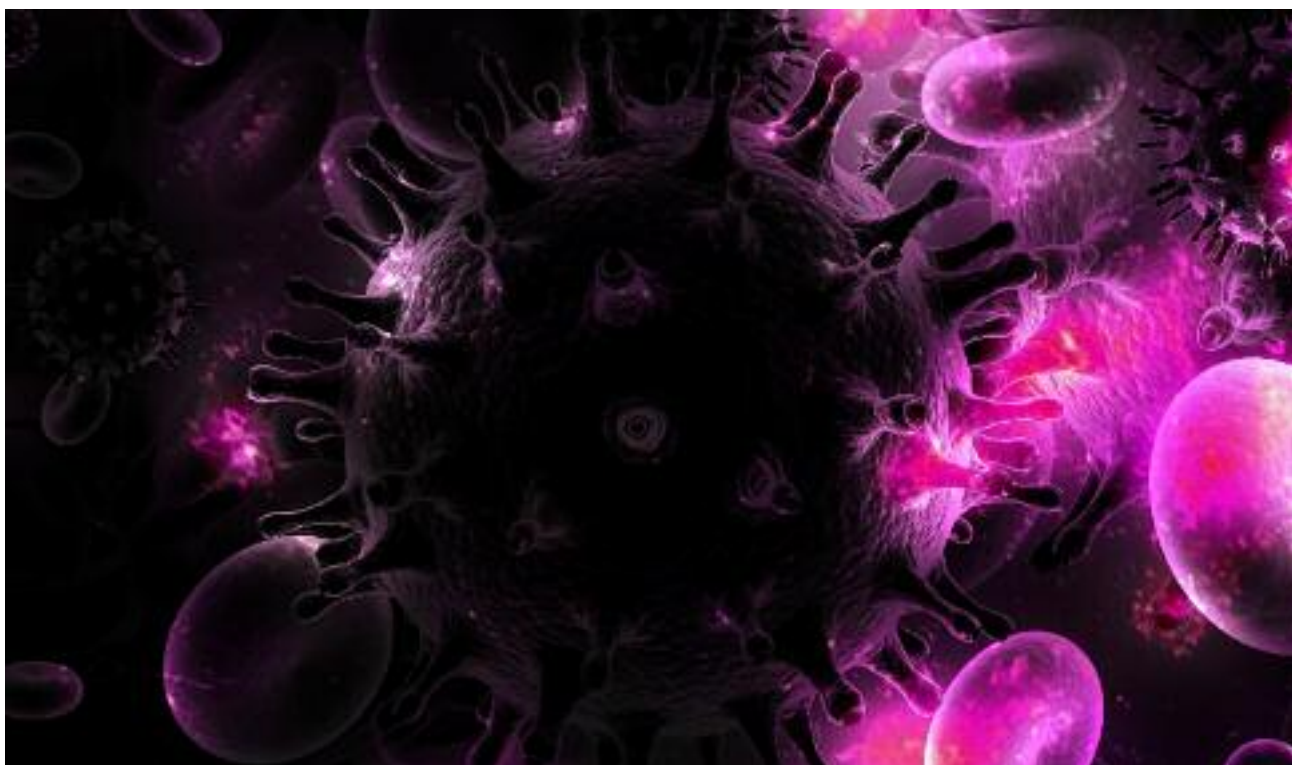
Dr. LUIS VALENCIANO CLAVEL

En torno al año 1981, empezaron a aparecer casos de una enfermedad transmisible grave y sin tratamiento conocido: el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Los laboratorios de la Fundación Wellcome que habían desarrollado un medicamento muy eficaz frente a los virus Herpes, pusieron en marcha un proyecto muy ambicioso para encontrar alguna molécula que tuviera eficacia para frenar la replicación del virus del SIDA.

Cuando la infección se extendió a muchos países y su mortalidad era muy elevada, muchos laboratorios trataron de encontrar productos terapéuticos que frenaran la epidemia. Los Laboratorios de la

Fundación Wellcome, con sede en Inglaterra y Estados Unidos y con presencia en varios países (entre ellos España), lograron desarrollar un producto terapéutico que demostró su eficacia para detener la infección del SIDA. Este producto fue conocido con las siglas AZT (Azitomidina).

Se probaron centenares de moléculas sin éxito alguno. En noviembre de 1984, la viróloga de Wellcome que dirigía la investigación, Marty St Clair al revisar numerosas placas con virus inoculado y distintas moléculas, observó que todas estaban destruidas por el virus del SIDA menos unas que contenían AZT. En estas, las que las células se mantenían intactas. Era



viernes por la noche y pensó que no habría puesto la dosis de virus en aquellas placas. Repitió de nuevo la inoculación obteniendo el mismo resultado. En poco tiempo, se iniciaron los ensayos clínicos para tratar con AZT a enfermos de SIDA. El AZT fue aprobado como tratamiento para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en marzo de 1987.

La producción de AZT se intensificó y cada vez había más enfermos de SIDA en tratamiento con este producto mientras otros laboratorios de alto nivel iban desarrollando productos de calidad que se evaluaban en ensayos clínicos.

Mi circunstancia profesional y temporal, me colocaron en aquellos primeros años de la aparición y detección del SIDA en España, en un lugar estratégico para poder observar e intervenir en los programas de investigación y tratamiento del SIDA. Elemento básico de esta circunstancia era mi puesto como Director Médico de la Fundación Wellcome en España. Mi formación como virólogo me permitió intervenir en algunos proyectos de la Dirección Científico Médica a nivel mundial.

Conseguir AZT para los 24 primeros enfermos que iban a participar en un ensayo clínico en España, fue una satisfacción y la aceptación de una responsabilidad. Los 24 enfermos se distribuyeron en grupos de ocho entre Madrid, Barcelona y País Vasco. Los Directores Médicos del ensayo fueron los doctores Juan González-Lahoz (Madrid), José María Gatell (Barcelona) y Ramón Cisterna (Bilbao).

Después de este ensayo, la calidad de los investigadores clínicos en el área del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) quedó sobradamente

demostrada y su contribución al desarrollo de la terapéutica antirretroviral queda patente en la bibliografía mundial especializada.

La Fundación Wellcome continuaba las investigaciones para desarrollar nuevos compuestos. Un día, los Presidentes y los Directores Científicos de todos los Centros (entre los que figuraba yo), fuimos convocados con urgencia en Londres. La razón era que Brendan Larder, investigador principal del AZT, en un rasgo de honradez, quería presentar los resultados de un estudio muy valioso que había realizado y cuyos resultados indicaban que no se debía mantener durante mucho tiempo el AZT como único tratamiento ya que los pacientes podían desarrollar resistencia. Desde entonces la terapia fue incorporando nuevos productos que se combinaban con el AZT para evitar el desarrollo de resistencias.

Y una anécdota final para el principio de esta Historia. Los envíos de AZT a los tres hospitales que participaron el primer ensayo clínico en España, los realizamos empleando un servicio de transporte con personal de Seguridad, siguiendo las normas que nos marcó la Dirección Médica Internacional de Wellcome ante el riesgo de que se produjera un robo del medicamento con el fin de utilizarlo en enfermos no incluidos en el ensayo clínico.

Una Historia que en el terreno del tratamiento se inicia con el AZT, producto que al ser el primero, se le auguraba una vida breve. Sin embargo, en combinación con otros productos, continúa siendo una pieza básica en los protocolos terapéuticos y en los proyectos más ambiciosos que persiguen el control absoluto de la replicación del VIH en la persona infectada.

Farmaforum abre sus puertas los días 7 y 8 de marzo en IFEMA



Como en anteriores ediciones se ha cuidado meticulosamente los detalles del Congreso Farmaforum, dirigido por Eduardo Sanz. El altísimo nivel del programa constituye un gran atractivo para el creciente número de visitantes. Belén Crespo, directora de la AEMPS, inaugurará Farmaforum 2018. Durante dos días se intercalan en la sala patrocinada por Alkemi ponencias y mesas redondas de gran relevancia. Temas como Data Integrity y armonización, la Industria 4.0, Serialización, el procesamiento de APIs, la Pharmaceutical Supply Chain Initiative o cuestiones del ámbito de los recursos humanos serán presentados y analizados. Asimismo, están convocados diez talleres técnicos de diversa índole; desde normativas GMP hasta armonización Europa-EEUU.

CosméticaForum, con la colaboración de Zurko Research, el Beauty Cluster Barcelona y la SEQC, abordará, el 7 de marzo, las últimas novedades de la industria cosmética. Por un lado, se analizarán las tendencias en innovación y desarrollo y, por otro, los últimos cambios normativos.

El congreso Biotechforum, que tendrá lugar el día 8 de marzo, contará con la colaboración de entidades como ASEBIO, Bioga o FEBiotec. Biotecnología e innovación y terapias avanzadas serán los dos grandes pilares del evento. También estará presente en esta jornada BIOTECH MAGAZINE.

Asimismo, Farmaforum contará este año con una novedad: Labforum, un evento específico sobre Materiales, Instrumentación, Equipos y Métodos para el Análisis y Diagnóstico en el Laboratorio, que cuenta con el apoyo de AETEL y SEProt, entre otros. “Inteligencia Artificial aplicada a la bioinformática y la reducción de costes en el desarrollo de fármacos”, “Avances en proteómica mediante espectrometría de masas” o “Control de Calidad y Optimización de procesos en la Industria mediante el módulo GXP de Zeiss” son temáticas que se tratan por primera vez en el marco de la feria y esperan abrir un espacio a la investigación también en futuras ediciones.

Un año más, se celebrará Farmaforum un Brokerage event, organizado en colaboración con Asebio y madri+d, en el que se facilitan contactos comerciales a profesionales de la industria, la ciencia y la nanotecnología, en formato B2B.

Una de las novedades en esta edición es la creación de los Premios Farmaforum que se convertirán en el futuro en una referencia en el sector. Se entregarán el día 7 durante el cóctel en las siguientes categorías: Premio a la Iniciativa Empresarial, Premio Laboratorio Farmacéutico, mejor gestión en RRHH, Mejor asociación en el ámbito biofarmacéutico y Mejor compañía de servicios para la industria Biofarmacéutica.