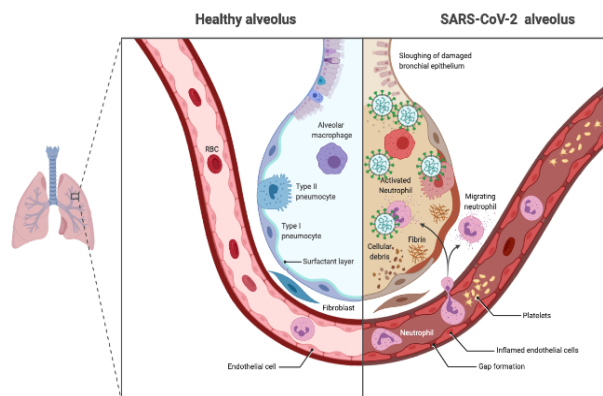


inmunitario para proteger el organismo de infecciones y/o lesiones, pero en algunas enfermedades una inflamación excesiva o no controlada puede ser la causante de una patología. La inflamación puede involucrar la secreción de una serie de factores solubles (citoquinas) y ciertas células especiales del sistema inmune (neutrófilos, macrófagos...). Cuando la respuesta inflamatoria es excesiva, se produce lo que se ha denominado “tormenta de citoquinas” donde se secretan altos niveles de citoquinas inflamatorias que pueden causar daño en los tejidos.



Síndrome de *distress* respiratorio como consecuencia de la COVID-19

En el caso de SARS-CoV-2, hay una fisiopatología con una inflamación excesiva que produce daño tisular en los pulmones que puede desencadenar el síndrome de *distress* respiratorio o ARDS por sus siglas en inglés. La severidad en los pacientes graves no es solo por la replicación viral, sino por la respuesta del hospedador. El ARDS se caracteriza por la dificultad en respirar con un

nivel bajo de oxígeno en sangre y puede tener un desenlace fatal. Además, la liberación de ciertas citoquinas que conlleva la inflamación descontrolada puede causar un fallo multi-orgánico, especialmente del sistema cardiovascular, hepático o renal.

La subárea de CONTROL DE LA INFLAMACIÓN se centra en los proyectos de investigación cuyo objetivo es descubrir los mecanismos de inflamación causantes de la gravedad en la enfermedad y de posibles vías de modulación de los mismos. Los proyectos abarcan desde la investigación básica para profundizar en el conocimiento de los mecanismos moleculares del proceso inflamatorio desencadenado por el SARS-CoV-2, hasta la búsqueda de compuestos o fármacos que puedan controlar dicho proceso y contribuir al tratamiento de los pacientes más graves. Las investigaciones son estrategias novedosas centradas tanto en los procesos implicados en la cascada de inflamación, como el inflammasoma o determinantes virales que desencadenan la inflamación, como el reposicionamiento de compuestos tales como los inhibidores de las MAP kinasas, moléculas anti-parasitarias o nanocompuestos inmunosupresores.

El control de la inflamación no solo desempeña un papel importante en la enfermedad de COVID-19, sino en multitud de enfermedades por lo que los descubrimientos que se realizaran en los proyectos de esta subárea podrían tener aplicaciones futuras en otras patologías.

*\*Las opiniones expresadas en este texto reflejan el punto de vista de su autora y no necesariamente el institucional.*

## Reposicionamiento de fármacos: viejos fármacos en nuevas indicaciones terapéuticas

**José María Sánchez-Puelles**

Investigador Titular en el CIB Margarita Salas  
Coordinador del subárea de “Reposicionamiento” en el grupo de trabajo de “Tratamiento” de la PTI Salud Global



### ¿Por qué el reposicionamiento de fármacos?

En las últimas tres décadas, la estrategia dominante en la industria farmacéutica ha sido la búsqueda de nuevas entidades químicas dirigidas a diana farmacológica. Se estima que este proceso “clásico” de desarrollo de fármacos nuevos tiene más de un 90% de fracaso, lo que conlleva una gran frustración para el investigador

y, además, elevadas pérdidas económicas para los financiadores de los proyectos. Aunque la inversión en los procesos de I+D farmacéutico se duplicó en la primera década de este siglo, el número de las aprobaciones de la agencia reguladora americana (*Food and Drug Administration*, FDA) permaneció constante<sup>1</sup>.

Fue Sir James W. Black, Premio Nobel en Medicina y Fisiología en 1988, el primero en reclamar a la comunidad científica, con visión premonitrice, que ampliase el espectro de la investigación farmacológica incluyendo la búsqueda de nuevas aplicaciones de fármacos ya aprobados y en uso clínico, ya sean viejos o nuevos.

Esta estrategia ha implicado el nacimiento del reposicionamiento de fármacos como área nueva de investigación farmacológica, definida como la reorientación de los medicamentos para su uso clínico en nuevas indicaciones terapéuticas<sup>2</sup>. El reposicionamiento aprovecha el conocimiento del largo historial de uso clínico de un

determinado fármaco en humanos - sus datos de biodisponibilidad y perfil de seguridad, entre otros -, lo que representa una enorme ventaja.

**“El criterio más fructífero para el descubrimiento de un nuevo fármaco es empezar con uno viejo”, Sir. James W. Black**

La estrategia del reposicionamiento de medicamentos representaba ya en 2013 aproximadamente el 30% de los nuevos medicamentos y vacunas aprobados por la FDA. La eficacia en una nueva indicación terapéutica capacita al promotor para solicitar a las agencias reguladoras directamente su uso en las fases clínicas de eficacia para la nueva indicación, con el consiguiente acortamiento de plazos y un enorme ahorro de costes. Cada fármaco en uso clínico tiene unas 20 aplicaciones diferentes fuera de la indicación para la que fue aprobado originalmente (uso *off-label*) y dos tercios de estas son iniciadas por los médicos responsables de la prescripción. Hoy en día se estima que hasta el 75% de los fármacos conocidos pueden tener nuevos usos terapéuticos<sup>3</sup>.

La estrategia de reposicionamiento ha permitido abrir el área de descubrimiento de fármacos al mundo académico. Una comunidad académica tiene mayor libertad de actuación y mayor flexibilidad de ejecución y garantiza así la persistencia en las actividades de alto riesgo, aquellas que normalmente son abandonadas por las compañías farmacéuticas. Existen numerosas colecciones comerciales que proporcionan acceso a la mayoría de los medicamentos aprobados por las agencias regulatorias, incluyendo fármacos libres de patente. El aspecto de la protección de los resultados de investigación es una de las debilidades del reposicionamiento: la patente “clásica” basada en las estructuras químicas ya no es una aproximación válida. Sin embargo, existen alternativas para proteger la inversión, como las patentes de uso, de dosificación, de combinación, terapias conjuntas de

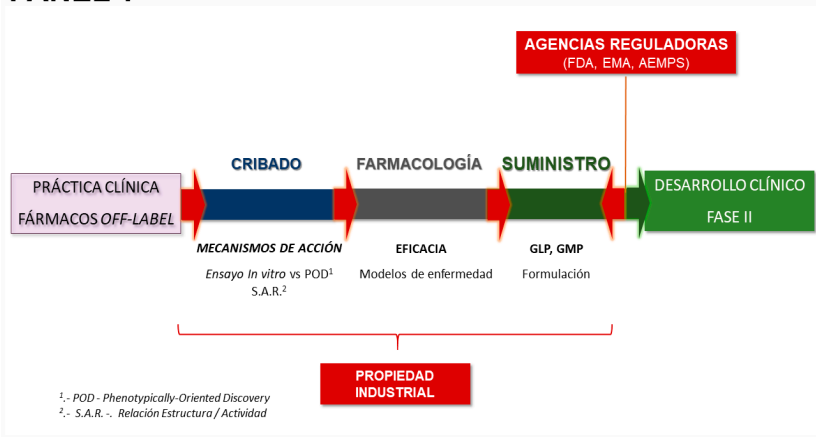
diagnósticos y tratamiento, etc.

**El reposicionamiento como estrategia terapéutica en las crisis sanitarias**

Hoy, alrededor de un tercio de la población mundial está encerrada como medida de salud pública para frenar la propagación del coronavirus SARS-CoV-2, el virus que causa la COVID-19. La pieza clave para salir del agobiante encierro se basa principalmente en el aumento de las pruebas a una parte representativa de la población (*tests, tests, tests*) y el rastreo de contactos (*tests, tests, tests*). El posible regreso a los sitios de trabajo estará basado en el estado inmunológico individual y comunitario y la normalización de la vida del ciudadano en la disponibilidad de viejas terapias de reposicionamiento<sup>4</sup> y, a medio plazo, de la vacunación eficaz.

El arsenal terapéutico existente en clínica ha sido clave para el inicio de decenas de ensayos clínicos de reposicionamiento de fármacos frente al SARS-CoV-2. Un ejemplo significativo que ilustra la extraordinaria dedicación de los agentes implicados en investigación es que -solo en España-, se han iniciado 119 ensayos clínicos con este objetivo. Referente a los esfuerzos internacionales, como ejemplo, baste mencionar que más de 100 países se han agrupado en el proyecto Solidarity<sup>5</sup>, un mega-ensayo clínico coordinado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), que constituye el mayor esfuerzo de reposicionamiento de la historia de la medicina. El ensayo contempla el reclutamiento de pacientes y el tratamiento con protocolos unificados usando cuatro fármacos, el remdesivir, la cloroquina o hidroxicloroquina, la combinación Lopinavir/Ritonavir y, finalmente, ésta última combinada con interferón beta 1a (LPV/RTV-IFN). Los esfuerzos de reposicionamiento están enfocados en la replicación del virus y en el proceso de inflamación que surge en la segunda fase de la enfermedad como consecuencia de lo que ya se ha denomina-

**PANEL 1**



**PANEL 2**



Etapas (panel 1) y estrategias (panel 2) de reposicionamiento de fármacos. Figura adaptada de Sudeep Pushpakom et al. (2019); Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. *Nature reviews - Drug discovery* 41-58

do “la tormenta de citoquinas”. El esfuerzo clínico más prometedor en Solidarity era inicialmente el Remdesivir (GS-5734), actualmente en ensayos clínicos para el tratamiento de las infecciones por el virus del Ébola y que inhibió la replicación del SARS-CoV-2 en cultivos y modelos animales<sup>6</sup>. Por otra parte, el tratamiento de elección en hospitales, pese a sus efectos secundarios, ha sido la hidroxicloroquina, cuyos resultados han estado en permanente seguimiento clínico y siendo incluso objeto de controversia entre el rigor científico y la flexibilidad de las revistas en estos tiempos convulsos de urgencia (pánico) clínico<sup>7</sup>.

En este contexto, las Instituciones deben fomentar el desarrollo de políticas científicas de investigación farmacológica diseñando plataformas robustas de actuación urgente basadas en el reposicionamiento de fármacos, que permitan enfrentarse a la presente pandemia y a las futuras -que vendrán- y, también, dirigir las actuaciones terapéuticas frente a otras enfermedades de urgencia clínica en cualquier área de salud humana.

*\*Las opiniones expresadas en este texto reflejan el punto de vista de su autor y no necesariamente el institucional.*

1- Cohen F. J. (2005) *Nat Rev Drug Discov.* 4, 78–84.

2- Papapetropoulos A. & Szabo C. (2018) *British Journal of Pharmacology* 175, 165–167.

3- Revisado en: (a) Ashburn TT, Thor KB. (2004) *Nat Rev Drug Discov.* 3, 673-83; (b) Jin G., Wong ST. (2014) *Drug Discovery Today* 19, 637-644; (c) Nosengo N. (2016) *Nature* 534, 314-316. (d) Pushpakom S. et al (2019) *Nat Rev Drug Discov.* 18, 41-58.

4- Martínez MA. (2020) *Antimicrob. Agents Chemother.* 64: e00399–20.

5- <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>

6- (a) Yeming Wang et al (2020) *The Lancet* 395: 1569–1578; (b) Williamson BN, et al. <https://doi.org/10.1101/2020.04.15.043166> doi: bioRxiv preprint

7- (a) Chaolin Huang et al. (2020) *The Lancet* 395, 497-506. (b) Mehra MR et al. (2020) Published online May 22, 10.1016/S0140-6736(20)31180-6; Retraction—*The Lancet*, Online June 4 (2020) [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31324-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31324-6). (c) *The guardian*, Online June 4 (2020) Surgisphere: governments and WHO changed Covid-19 policy based on suspect data from tiny US company.

## Saber es poder

**Mercedes Jiménez**

Científica titular del CSIC en el CIB Margarita Salas



En tan solo unos meses un virus (no informático) ha invadido la población mundial. La información, sobre todo lo que concierne a esta pandemia, también ha invadido nuestros hogares, móviles y tablets. Las implicaciones de ambas invasiones en la difusión del conocimiento y la comunicación científica han

sido extraordinarias.

Gracias a la investigación científica básica, sabemos que la extrema virulencia del virus se debe, en gran medida, a ser desconocido por nuestro sistema inmune. Letal para los organismos débiles y más desprotegidos, ha obligado al confinamiento de miles de millones de personas en todo el mundo y a la paralización de la actividad económica para que los sistemas sanitarios pudieran asumir el tratamiento de los enfermos. Tampoco es desconocido que la globalización ha permitido la expansión de la epidemia en tiempo récord.

Vivimos en la sociedad de la información y las nuevas

tecnologías de la comunicación nos permiten obtener conocimiento inmediato de lo que sucede incluso en el punto más remoto imaginable del universo.

Durante toda la historia de la humanidad, las pandemias se han expandido más rápidamente que el conocimiento de lo que estaba sucediendo, un hecho que aumentaba, más si cabe, su terrible impacto. Desconocer el origen, la transmisión y el tratamiento alimentaba el pánico y llevaba a autoridades y ciudadanos a acciones irracionales, peligrosas y muy a menudo, desacertadas.

Hoy, afortunadamente, gracias a los avances científicos y a los avances en la comunicación accedemos a una actualización diaria de datos, estadísticas, curvas, tratamientos, diagnósticos, medidas de prevención, etc.

Y mientras esperamos la deseada vacuna o el tratamiento eficaz contra el virus, nos vemos asaltados en nuestros hogares, nuestras inexpugnables fortalezas físicas y morales contra el invasor, por todo tipo de información que por prensa, radio, televisión y redes sociales llegan a nosotros por activa y por pasiva.

¿Cómo asimilar tantos datos? Mientras que los psicólogos recomiendan no alimentarse de ellos de manera compulsiva, la necesidad de saber lo que está pasando nos hace estar permanentemente conectados a nuestras fuentes de información. Pero, ¿son éstas fiables? El miedo a lo desconocido puede fomentar la proliferación y expansión de bulos y noticias falsas. El pánico es irracio-