

OBJETIVO DE NUESTRA INVESTIGACION.

Resumiendo mucho podemos decir que entre varios laboratorios de Barcelona y uno de Porto estamos desarrollando un proyecto de investigación que se puede definir como un programa de descubrimiento de fármacos que pudieran ser útiles en la prevención/tratamiento de EA y afines. Nuestro objetivo es pues llegar a encontrar compuestos que sean activos en el tubo de ensayo y confirmar esta actividad en cultivos celulares y/o ratones que expresen síntomas de estas enfermedades. En un segundo estadio, fuera totalmente de nuestro alcance, estaría hacer el desarrollo farmacéutico de estos compuestos que comprendería estudios de toxicidad, seguridad y eficacia de estos compuestos en diferentes fases clínicas.

QUIENES SOMOS.

Antes de explicar el proyecto con más detalle, primero es necesario presentarnos a las personas responsables y los grupos de investigación e instituciones implicadas en el proyecto. Es importante resaltar que nuestros laboratorios son académicos ((no somos una industria farmacéutica!) y por tanto nuestros recursos son muy limitados y solo podemos afrontar las primeras etapas del desarrollo de nuevos fármacos, es decir, su descubrimiento. Asimismo es relevante decir que sin la coordinación de varios laboratorios con experiencia en distintos campos de la ciencia, un proyecto de este tipo no sería posible.

Los que escribimos esta nota, Gemma Arsequell y Gregorio Valencia somos investigadores del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (Instituto de Química Avanzada de Catalunya en Barcelona). Nosotros somos químicos y los padres de esta iniciativa. Nuestra labor en el proyecto es preparar productos, es decir, sintetizar nuevas sustancias.

Antoni Planas es catedrático del Instituto Químico de Sarrià de la Universidad Ramón Llull de Barcelona. Antoni es químico con muchos conocimientos de bioquímica y biología molecular particularmente de ingeniería de proteínas. La labor del laboratorio de Antoni en el proyecto es probar los productos preparados por nosotros o comprados en el mercado en una prueba rápida y simple que a nivel de tubo de ensayo reproduce el mecanismo de la EA.

Núria B. Centeno y Marta Pinto son investigadoras de la Unidad de Investigación en Informática Médica de la Universidad Pompeu Fabra. Las dos son químicas especializadas en el diseño de fármacos mediante ordenadores también conocido como diseño racional de fármacos. Su labor es utilizar programas informáticos que tras cálculos complejos dan una información muy importante a fin de preparar compuestos que tengan una probabilidad muy alta de ser activos en ensayos biológicos como los que realiza Antoni.

Jordi Quintana es ahora director de la Plataforma de Descubrimiento de Fármacos del Parque Científico de Barcelona de la Universidad de Barcelona pero tiene muchos años de experiencia en la industria farmacéutica. Jordi también es químico y su labor es paralela a la de Núria pero además utiliza herramientas informáticas que le permiten buscar en los catálogos de productos químicos y, sobre todo, de fármacos conocidos y en uso para otras enfermedades, a fin de encontrar compuestos que por sus características pudieran también tener actividad en el ensayo de Antoni. Estos compuestos comerciales no habría que prepararlos sino simplemente comprarlos.

Maria Joao Saraiva y Rosário Almeida son investigadoras del Instituto de Biología Molecular y

Celular de la Universidad de Porto en Portugal. Maria es médico y Rosário biólogo y aportan al proyecto una larga experiencia en el estudio de la bioquímica de la EA pues Maria Joao ha sido colaboradora de Corino de Andrade. Su labor en este proyecto es examinar los productos que Antoni ha encontrado como prometedores pero, en este caso, mediante ensayos bioquímicos más avanzados (reproducen mejor la EA) que utilizan plasma sanguíneo, cultivos celulares y ratones.

Ana Margarida Damas, es otra investigadora del IBMC de Porto que también está involucrada en este proyecto. Su trabajo consiste en ver como se disponen en el espacio los átomos de la transtiretina y como esta posición se ve afectada cuando la proteína se une a las sustancias que previenen su aglomeración. Para ello Ana usa una técnica que se conoce como difracción de rayos X que consiste en tomar radiografías de la proteína usando una fuente de rayos X muy potente.

LA ENFERMEDAD DE ANDRADE.

Seguramente sabréis, pero no está por de más repetir, que la Enfermedad de Andrade (polineuropatías amiloidóticas familiares), la amiloidosis sistémica senil y la cardiomiopatía amiloidótica familiar tienen distintas manifestaciones clínicas propias de cada una de ellas. Sin embargo, comparten el hecho de que en las biopsias realizadas a personas afectadas se observa al microscopio la aparición de manchas que son debidas a aglomerados que se forman a partir de la proteína conocida como transtiretina. Se cree que estos aglomerados son el origen o los causantes de estas enfermedades dado que interfieren y dificultan el normal funcionamiento de órganos tan vitales como los nervios y el corazón.

LA TRANSTIRETINA.

Una de las funciones de la transtiretina es la de transportar a través de la sangre a las hormonas tiroideas. Es una proteína que se puede preparar en cantidades apreciables con las técnicas modernas de la biología molecular. Por tanto ha podido ser estudiada fuera de su medio natural mediante técnicas de tubo de ensayo. Por todo ello es una proteína muy conocida.

Gracias a una de estas observaciones en el tubo de ensayo se ha podido comprobar que la transtiretina tiene mucha menos tendencia a formar los aglomerados causantes de estas enfermedades cuando está transportando, es decir, esta cargada con las hormonas tiroideas. Esta carga se realiza por una simple asociación o unión entre las dos moléculas para luego separarse automáticamente en los lugares de destino de las hormonas.

COMPUESTOS QUE PREVIENEN, FRENAN (inhiben) LA AGLOMERACION (agregación) DE LA TRANSTIRETINA.

Uno de los pocos científicos que se ha interesado por el descubrimiento de fármacos para la EA es Jeff Kelly del Instituto Scripps de California. Para ello Kelly se fijó en esta menor tendencia a la aglomeración de la transtiretina cuando está ocupada con el transporte de las hormonas tiroideas y a partir de aquí ha ido buscado compuestos que les gusta unirse a la transtiretina y que de esta manera retrasan o entorpecen su aglomeración. En las publicaciones científicas de Kelly se describen una serie de familias de compuestos que en el tubo de ensayo se unen a la transtiretina evitando que esta forme aglomerados. Entre los compuestos de Kelly están algunos que seguramente os son familiares tales como, por ejemplo, el diclofenaco (Voltaren) que se usa

como calmante del dolor. De la misma familia es el diflunisal que es un fármaco derivado de la aspirina (Dolobid) que se prescribe en caso de los dolores causados por artritis reumatoide.

ENSAYOS CLINICOS CON ESTE TIPO DE FARMACOS.

A pesar de la extensa colección y gran variedad de compuestos preparados por Kelly y que presentan actividad en el tubo de ensayo, no se sabe ni existe información públicamente accesible de si alguno de ellos es también activo frente a ratones que presenten algunos de los síntomas de estas enfermedades. Con esta aparente falta de pruebas de efectividad en animales de laboratorio, uno de los compuestos de Jeff Kelly, el Fx-1006A se está estudiando en enfermos de EA. Para ello Kelly, en los años 2005-2006, fundó la compañía FoldRx (www.foldrx.com) que es la que lleva a cabo el ensayo clínico en Fases II-III con el compuesto Fx-1006A. Este ensayo clínico empezó en diciembre de 2006 y en el participan varios países. El responsable de la parte española es el Dr. J.M. Campistol del Hospital Clínico de Barcelona (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00409175>).

De la misma manera, el grupo médico del Programa de Tratamiento e Investigación en Amiloidosis del Centro Médico de Boston ha promovido otro ensayo clínico en Fases II-III con Diflunisal. Dado que el diflunisal es un fármaco que ya se vende en las farmacias, posiblemente, este ensayo ha sido mucho más inmediato que el anterior. Igual que ocurre con el Fx-1006A no hay evidencia positiva de la efectividad del diflunisal en animales de laboratorio. En este estudio también participan varios países pero no España. El responsable es el Dr. J.L.Berk de Boston. El estudio tiene fecha de inicio en febrero de 2006 (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00294671>).

Estos son los dos primeros ensayos clínicos que están en marcha con productos cuyo efecto sería prevenir o frenar el proceso de aglomeración de la transtiretina.

Se están investigando otras aproximaciones distintas a esta como posibles tratamientos de EA pero no las comentamos en este escrito pues se alejan de los objetivos de nuestro trabajo.

NUESTRO PROYECTO. EL IODO Y LAS HORMONAS TIROIDEAS.

Desde sus inicios en el año 2000, nuestro proyecto se viene desarrollando en el contexto que hasta aquí hemos explicado. El proyecto nació gracias a una modesta subvención de la Fundació La Caixa en su programa de ayudas a la investigación en enfermedades neurodegenerativas que ahora ya no existe (Ref. 1).

En esta etapa inicial del proyecto nos propusimos mejorar la actividad de algunos compuestos ya conocidos frente a la aglomeración de la transtiretina. Una idea que nos pareció lógica fue imitar lo más fielmente posible lo que hace la naturaleza para prevenir esta aglomeración que, como ya hemos visto, es mantener a la transtiretina unida y ocupada con el transpote de las hormonas tiroideas. Para ello nos propusimos proporcionar a algunos productos, que ya de por si se unen a la transtiretina, un mayor carácter de hormona tiroidea. Este carácter que hace a las hormonas tiroideas únicas e irrepetibles entre los miles de productos que forman el organismo humano es que tienen yodo. Este yodo de las hormonas tiroideas es el que necesariamente nos llega por la dieta (sal yodada) y el hecho de que sirva para dar este carácter único a las hormonas tiroideas es lo que también hace al yodo tan imprescindible para el buen desarrollo y salud de nuestro

organismo.

EL IODODIFLUNISAL.

Entre los productos a los que les incorporamos yodo mediante métodos químicos fue el diflunisal. A este nuevo compuesto que preparamos en nuestro laboratorio y que tiene un mayor parecido a las hormonas tiroideas, le llamamos yododiflunisal. El compuesto ha resultado cumplir las expectativas, es decir, es más efectivo que el diflunisal a la hora de prevenir la aglomeración tanto en el tubo de ensayo como en otras pruebas bioquímicas que usan plasma humano y células vivas. Desgraciadamente cuando fue probado en ratones que expresan síntomas de EA, ni el diflunisal ni el yododiflunisal se mostraron capaces de impedir la aglomeración de la transtiretina y por tanto la enfermedad.

Como con cualquier producto nuevo que tenga potencial para convertirse en un producto farmacéutico, una de las primeras acciones con el yododiflunisal fue solicitar una patente de producto que recientemente nos ha sido concedida tanto en USA como en Europa (Ref 2). Sin embargo, debido a que no hemos sido capaces de encontrar apoyo industrial para hacer el desarrollo farmacéutico correspondiente para que el yododiflunisal se convierta en una especialidad farmacéutica y explotar así la patente, finalmente, hemos tenido que abandonarla.

OTRAS FAMILIAS.

A partir de esta primera idea de yodar productos conocidos, el proyecto ha ido evolucionando y durante este tiempo hemos preparado multitud de otros compuestos y hemos ensayado productos comerciales en busca de nuevas familias de productos que pudieran prevenir la aglomeración de transtiretina en el tubo de ensayo. Este conjunto de sustancias nuevas y otras conocidas que se han examinado en el test de Antoni superan las 500.

LA MARATO DE TV3.

Una nueva etapa en este proyecto se ha iniciado recientemente gracias a la concesión de una ayuda de aprox. 500.000 Euros correspondiente al programa de La Marató de TV3 sobre las enfermedades cardiovasculares (Ref. 3). En este proyecto investigaremos la posibilidad de descubrir compuestos que puedan prevenir o frenar la aglomeración de determinadas formas mutantes de la transtiretina que son las causantes, por ejemplo, de la versión de la EA que afecta principalmente al corazón. Estas actividades se realizarán en nuestros laboratorios desde ahora hasta 2011

ESPERANDO EL FUTURO CON ILUSION.

Una expectativa muy interesante para el futuro de nuestras investigaciones en EA es la posible concesión de un proyecto de la Comunidad Europea dentro del Area de la Salud. Esta es la solicitud para la cual el pasado mes de noviembre os pedimos una carta de apoyo (Ref 4). El proyecto se fué gestando durante toda la anualidad de 2008. La dificultad principal ha sido encontrar socios académicos e industriales europeos que tuvieran interés en EA.

La solicitud del proyecto pudo finalmente completarse y en ella participan, los laboratorios españoles y portugueses de nuestro consorcio juntamente con un equipo médico del Hospital Henri Mondor de Paris dirigido por la Dra. Violaine Planté-Bordeneuve, un grupo italiano de la

universidad de Florencia (Dr. Fabrizio Quiti) y una joven empresa sueca (Axcentua Pharmaceuticals AB dirigida por el Dr. Michael Robin-Witt).

Los objetivos de esta solicitud de proyecto son cuatro. El primero es continuar con el esfuerzo de descubrimiento de fármacos para EA que llevamos desde el año 2000. El segundo es investigar un nuevo test de diagnóstico para EA que sea menos invasivo y más rápido que los actuales. El tercero es buscar nuevos marcadores genéticos de la EA que sean útiles para evaluar el progreso de la enfermedad y la eficacia de cualquier terapia que pueda descubrirse. El cuarto es diseñar y evaluar un test con células vivas para el ensayo de posibles fármacos y que sustituya a las pruebas con ratones.

La decisión de la Comunidad Europea sobre esta solicitud se espera que se produzca entre marzo y abril 2009. A esta convocatoria se presentaron un total de 531 propuestas. Esperemos que la solicitud sea favorable y que podamos multiplicar nuestros esfuerzos en la búsqueda de fármacos para EA. También esperamos y deseamos que con independencia de esta solicitud, podamos iniciar y mantener un colaboración con vuestra asociación.

Con un saludo muy cordial de

Gregorio y Gemma
Núria, Marta, Antoni y Jordi

Referencias:

1.- "Diseño racional, síntesis y evaluación biológica de cabezas de serie de fármacos potencialmente útiles en el tratamiento de las amiloidosis asociadas a la transtiretina".

Investigador principal: Profesor José Barluenga Mur

Período: 2000-2002

Proyecto de la Fundación "La Caixa" en la IV Convocatoria sobre enfermedades neurodegenerativas. N1 expt. 00/010-00

Subvención: 13.600.000 ptas

2.- Compuestos útiles para el tratamiento de enfermedades asociadas a la formación de fibras amiloides.

Inventores: G. Arsequell, A. Ballesteros, J. Barluenga, A. Planas, M.J. Saraiva, G. Valencia.

Solicitante: Innovaprotean S.L.

Información de la publicación: US2007167378 (2007-07-19)

Situación jurídica en INPADOC: Certificate of correction.

Concedida por la USPO: US 7,265,245 B2

En fase de concesión en Europa con número: EU 03758109.7

3. "Descubrimiento de fármacos dirigido a la amiloidosis cardíaca relacionada con la transtiretina."

Período: 2009-2011

Coordinador, Dra. Gemma Arsequell Ruiz y subproyectos dirigidos por Dr. Antoni Planas y Jordi Quintana.

Proyecto de la Fundació La Marató de TV3 (año 2007, enfermedades cardiovasculares).
Subvención total al proyecto: 489.000 Eur.

4. "Iniciativa europea conjunta para el descubrimiento y desarrollo de fármacos, diagnóstico y evaluación de la polineuropatía amiloide familiar y otras enfermedades neurológicas raras relacionadas con la transtiretina".

Solicitud de proyecto en colaboración presentada al 7^o Programa Marco de la Unión Europea en su segunda llamada y correspondiente al tema: Salud-2009-2.4.4-1