

BIOTECNOLOGÍA

Tras la química combinatoria, análogos al poder

➔ **EntreChem, spin-off de la Universidad de Oviedo, es uno de los ejemplos de confianza en el desarrollo de análogos para tratar diversas enfermedades. En su caso, un inhibidor de cinasa similar a la estauroporina está mostran-**

do datos interesantes en el tratamiento del glioblastoma cerebral resistente. Aunque son datos preclínicos, es un ejemplo del estado de la investigación biotecnológica en España, en la que no es fácil llegar a la clínica.

■ José A. Plaza

Francisco Moris es uno de tantos científicos españoles que trata de sacar adelante una compañía biotecnológica. EntreChem es una *spin-off* de la Universidad de Oviedo centrada en la investigación de bacterias que producen compuestos antitumorales. El descubrimiento y desarrollo de fármacos bioactivos y de baja toxicidad mediante ingeniería genética es sólo una parte de su entorno, ya que, como gestor, no cesa en su empeño de buscar financiación para progresar de los ensayos preclínicos a los clínicos.

La molécula EC-70124, un análogo de la estauroporina, es la punta de lanza de la biotecnológica. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición selectiva de la vía Ikkb cinasa y en la disrupción de la vía de señalización NF- κ B. José Luis Fernández Luna, coordinador de la Unidad de Genética del Hospital Marqués de Valdecilla, de Santander, es el clínico vinculado con el hallazgo, que se publicó en *Oncogene* (ver DM del 6-IV-2011).

Cambio de modelo

Los productos naturales que provienen de la fermentación bacteriana son la base de EntreChem: "La creación de análogos permite, ya que se parte de algo activo y útil, desarrollar pocas moléculas pero con garantías de que la mayoría serán interesantes".

Esta forma de trabajar se opone a otra que primó du-



Francisco Moris, de la biotecnológica EntreChem.

rante décadas, según explica Moris: "En los años 50 y 60 del pasado siglo se inició una edad de oro en la industria farmacéutica en relación a la búsqueda de microbios productores de posibles fármacos. A mediados de los 90 esto cambió y dejó de ser algo productivo para la *big pharma*, en parte por la falta de incorporación de tecnología nueva en las décadas anteriores".

Durante este tiempo surgió un gran interés por la química combinatoria, "que facilitaba la búsqueda de posibles dianas entre miles de posibilidades. Esto hundió el entorno de los productos naturales mientras la genó-

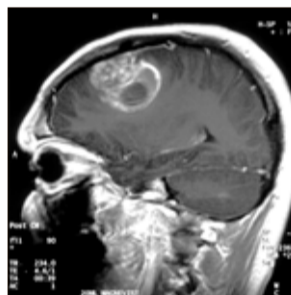
mica iba abriéndose paso". La genética microbiana, que fue un paso por delante, abrió puertas: "Una serie de académicos, entre ellos el cofundador de EntreChem, José Antonio Salas, se dedicó a este ámbito y, con el tiempo, en el siglo XXI empezaron a surgir *spin-off* universitarias, como EntreChem, que han mantenido viva la llama de la investigación y desarrollo de productos naturales".

Nueva oportunidad

La idea de desarrollar 10.000 moléculas "sólo para dar con una, ya que la inmensa mayoría no valía para nada y suponía una pérdida



José Luis Fernández Luna.



Glioblastoma cerebral.

La idea de desarrollar 10.000 moléculas para dar sólo con una útil pierde valor. Con los análogos se logran muchas menos, pero la mayoría son utilizables

de tiempo y recursos", está perdiendo valor, dando una nueva oportunidad para que los productos naturales y sus análogos recuperen su lugar: "A la *big pharma* también le interesa este abordaje, como puede verse con los desarrollos de la epotilona de BMS y el temsirolimus de Wyeth". Los análogos son

POCO APOYO A LA PRECLÍNICA

Francisco Moris cree que en España falta apoyo a la investigación preclínica, que suele llevarse a cabo fuera de nuestras fronteras. El Instituto Nacional del Cáncer estadounidense dispone de una herramienta muy útil: "Una plataforma de ensayos preclínicos en la que no se ofrece dinero, sino que se encarga de llevar a cabo el ensayo para que la compañía conozca las posibilidades de la molécula". Por el contrario, en Europa "el VII Programa Marco no facilita en absoluto el desarrollo de la preclínica y en España impera el café para todos, que se traduce en que la Administración abre un poco la mano para luego incluir dificultades en la financiación de este tipo de ensayos". España sigue a la cola del tren biotecnológico europeo. Uno de los pocos indicadores que crece es el de creación de empresas, y parece que gracias a ello se va cerrando la brecha, "pero puede suponer una burbuja que explote y suponga una carencia absoluta de dinero para todos. Debe haber mortalidad empresarial, pero hasta un punto". El miedo al fracaso y la falta de capital nacional y extranjero dificultan la labor: "En España no hay nadie que haya sacado financiación dando valor a un producto científico-técnico: José María Fernández-Sousa, con Pharmamar, está cerca, pero es un caso aislado y le ha llevado muchos años".

una buena vía, como también demuestra uno de los últimos productos aprobados, la acidoxamicina, un macrólido para *C. difficile* que ofrece mejores resultados que la vancomicina".

Medicina individualizada

En el fondo, casi todos los progresos terapéuticos caminan hacia la medicina personalizada, a la que se ha referido Moris: "Es algo complejo, pero hay aspectos viables, en especial los relacionados con fármacos que ya se encuentran en la clínica. La otra vertiente, la de las nuevas terapias, va muy poco a poco".

Moris considera la bús-

queda de análogos una buena vía de personalización y ha puesto el ejemplo de Manuel Hidalgo, director del Centro Integral Oncológico Clara Campal (Ciocc), que se ha valido de un tratamiento con mitomicina, un producto natural fermentado que no está en el *vademecum* para páncreas. Hidalgo (ver DM del 17-XII-2010) secuenció el genoma tumoral de un paciente con cáncer pancreático y metástasis para hallar una nueva diana terapéutica, el gen PALB2, que, sumado a un xenoinjerto, permitió que el afectado alcanzara cinco años de supervivencia gracias al tratamiento con mitomicina.

Pacientes con esclerosis múltiple remitente recidivante con **ELEVADA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD** a pesar del tratamiento con un interferón beta⁽¹⁾

- Al menos 1 recidiva durante el año anterior mientras recibían la terapia⁽¹⁾
- Al menos 9 lesiones hiperintensas en T2 en la RM craneal o al menos 1 lesión realzada con gadolinio⁽¹⁾

Pacientes con esclerosis múltiple remitente recidivante **GRAVE DE EVOLUCIÓN RÁPIDA**⁽¹⁾

- 2 o más recidivas incapacitantes en un año⁽¹⁾
- 1 o más lesiones realzadas con gadolinio en la RM craneal o un incremento significativo de la carga lesional en T2 en comparación con una RM anterior reciente⁽¹⁾

TYSABRI
(natalizumab)
300 mg concentrado para solución para perfusión

⁽¹⁾ Estos pacientes pueden definirse como los que no han respondido a un curso completo y adecuado (normalmente un año de tratamiento) por lo menos de un interferón beta. Los pacientes "no respondedores" pueden definirse también como los que presentan una tasa de recidiva igual o mayor a recidivas graves activas, en comparación con el año anterior, o bien:

Bibliografía: 1. Ficha técnica Tysabri®. Es marca registrada de Elan Pharma International Ltd.

BIOTECNOLOGÍA
BIOTECNOLOGÍA
BIOTECNOLOGÍA