

● Avances terapéuticos

Teresa Martín López
Profesora Titular de Farmacología.
Departamento de Ciencias
Biomédicas. Universidad de Alcalá

“**La epigalocatequina galato es un polifenol que se encuentra en las hojas del té verde y que ha sido objeto de numerosos estudios, principalmente por sus propiedades antioxidantes»**

Estado actual de la investigación de productos naturales

Tradicionalmente, las plantas y los hongos han sido las principales fuentes de obtención de nuevas sustancias activas. Sin embargo, en los últimos años el descubrimiento de nuevas moléculas con estructuras únicas a partir de organismos marinos ha experimentado un aumento sustancial.

Los productos naturales pueden ser útiles por sus posibilidades directas como agentes terapéuticos, para obtener sustancias de valor terapéutico con una mínima transformación, y como modelos moleculares para desarrollar nuevos medicamentos de síntesis.

Sin duda alguna, la búsqueda de fármacos antitumorales es el principal campo de interés actual en la investigación de productos naturales. Hoy en día, casi la mitad de los fármacos que aparecen en el mercado están relacionados con los productos naturales, y en el caso del cáncer la cifra supera el 30%.

En la actualidad, la investigación de productos naturales se desarrolla principalmente en dos aspectos: en la búsqueda de nuevos medicamentos, sobre todo a partir de organismos marinos, y en la investigación de nuevas aplicaciones terapéuticas de productos naturales ya conocidos con otra indicación.

En las líneas siguientes, describiremos los productos naturales que se encuentran en fases avanzadas de investigación y aquellos en los que los ensayos clínicos están dando resultados tan prometedores que pueden hacer pensar que pronto se encontrarán en el mercado.



©Sarawut Nirothom/123RF

Búsqueda de nuevos medicamentos

El primer fármaco de origen marino con actividad antitumoral fue la trabectedina, comercializado como Yondelis® por la empresa PharmaMar. En Europa, fue aprobado en 2007 para el tratamiento del sarcoma de tejidos blandos, y en 2009 para el tratamiento del cáncer de ovario recurrente. En el año 2015 recibió la aprobación de comercialización de la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de pacientes con liposarcoma o leiomiomasarcoma. La trabectedina actúa sobre las células tumorales por interacción con el complejo de transcripción y bloqueando la replicación del ADN.

La trabectedina también se comercializa como Caelix® asociada con doxorubicina liposomal pegilada, y se utiliza para el tratamiento del cáncer de ovario recurrente platino-sensible.

Actualmente, existen otros antitumorales de origen marino en fases de investigación avanzadas, que describiremos a continuación.

“**La investigación de productos naturales se desarrolla principalmente en dos aspectos: en la búsqueda de nuevos medicamentos, sobre todo a partir de organismos marinos, y en la investigación de nuevas aplicaciones terapéuticas de productos naturales ya conocidos con otra indicación»**

Plitidepsina (Aplidin®)

La molécula fue aislada por los laboratorios PharmaMar a partir de un tunicado encontrado en Baleares denominado *Aplidium albicans*.

La plitidepsina se une específicamente al factor eEF1A2 y actúa sobre la función no canónica de esta proteína, lo que provoca la muerte de las células tumorales por apoptosis.

El fármaco ha recibido designación de «fármaco huérfano» por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la FDA. La plitidepsina se encuentra actualmente en desarrollo clínico para tumores hematológicos en distintos ensayos: un estudio de fase III en mieloma múltiple en recaída o refractario, un ensayo de fase Ib en mieloma múltiple en recaída o refractario en combinación con bortezomib y dexametasona, y un estudio de fase II en linfoma de células T. Recientemente, se ha obtenido la licencia para su comercialización en el tratamiento de tumores hematológicos en 12 países asiáticos.

Lurbinectedina (PM1183)

Se trata de un análogo de trabectedina obtenido también por PharmaMar. El fármaco pertenece a la familia de los inhibidores de la ARN polimerasa II, esencial para el proceso de transcripción. La lurbinectedina reduce la expresión de ciertos factores involucrados en la progresión del tumor y bloquea el sistema de reparación del ADN, lo que induce la muerte de las células tumorales.

Actualmente, se encuentra en fase III de investigación clínica en cáncer de ovario resistente a platino, en un ensayo de fase II en cáncer de mama asociado a mutaciones en *BRCA1/2*, y en un estudio de fase Ib en cáncer de pulmón microcítico.

PM184

Este compuesto se obtuvo por síntesis química a partir de una molécula aislada de una esponja marina de Madagascar, *Lithoplocamia lithistoides*, por los laboratorios PharmaMar.

El fármaco actúa como inhibidor de la función microtubular. Se dirige a una proteína conocida como «tubulina» de una forma novedosa, alterando la división celular de las células tumorales.

En febrero de 2016, se inició el estudio de fase II multicéntrico, abierto y en dos fases para evaluar la eficacia y seguridad del fármaco frente al cáncer de mama avanzado o metastásico. Se estudiará en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado y/o metastásico positivo para receptores hormonales y negativo para HER2, que presentan una progresión de la enfermedad tras haber sido previamente tratados con antraciclinas y taxanos.

MI130004

Se trata de un anticuerpo conjugado compuesto por un nuevo inhibidor de la tubulina de origen marino (aislado de la esponja *L. lithistoides*) unido de forma covalente al anticuerpo anti-HER2 trastuzumab.

El conjugado ejerce una acción citostática potente y selectiva *in vitro* en líneas celulares de cáncer de mama, estómago y ovario que expresan HER2. Actúa bloqueando la polimerización de la tubulina, lo que conduce a la desorganización de la red de microtúbulos y al fallo mitótico. Estos efectos se comprobaron en todos los tumores HER2 positivos, que a las 24 horas de tratamiento ya mostraban aberraciones mitóticas.

Briostatina

Se aisló a partir del briozoo invertebrado marino *Bugula neritina*. Inicialmente, fue investigada como antitumoral, pero en la actualidad su principal interés científico se centra en su papel en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Actúa como un potente activador de la proteína quinasa C. En estudios en animales, la activación de esta proteína se tradujo en una disminución de la acumulación de pla-



cas amiloides en el cerebro de estos pacientes, uno de los signos clásicos de esta patología. Además, el fármaco fue capaz de crear nuevas sinapsis, hecho que puede ser responsable de la mejora que parece producir en la memoria de estos pacientes.

En 2015, se inició la segunda parte de los ensayos en fase II en enfermos con Alzheimer moderado a severo, de los que se esperan buenos resultados.

Investigación de nuevas aplicaciones terapéuticas de productos naturales ya conocidos

Etamsilato

Es un compuesto análogo, aunque más potente que el ácido genticónico. Está comercializado como hemostático y anti-hemorragico. El interés actual de este compuesto es el estudio de su eficacia en el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE), tanto en su forma seca como en la húmeda, forma esta última que, hasta el momento, es la única que tiene tratamiento.

El tratamiento de esta patología se realiza actualmente con fármacos antiangiogénicos, como bevacizumab (Avastin®), ranibizumab (Lucentis®) y aflibercept solución oftálmica (Eylea®). Este tratamiento produce a largo plazo importantes efectos adversos que pueden estar localizados incluso fuera del ojo. En este sentido, ya se relaciona su uso intravítreo con algún caso de cardiopatía isquémica, derivada de las alteraciones vasculares que producen este tipo de fármacos.

El etamsilato actúa inhibiendo el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), expresado en altas cantidades en el ojo patológico y produciendo una inflamación asociada a la angiogénesis y a la degeneración de las células visuales. En condiciones normales, el FGF permanece secuestrado en la matriz extracelular. Cuando se produce un daño, la matriz se rompe y la proteína se libera, lo que origina un efecto rebote. El FGF provoca un aumento de las prostaglandi-

nas y éstas, a su vez, producen un aumento del FGF. Tras la inflamación, se produce la DMAE.

La ventaja de etamsilato frente a los fármacos antiangiogénicos es que sólo actúa sobre el FGF patológico (sin afectar al que está haciendo su función fisiológica) y que desaparece en unos minutos tras su inyección. Por tanto, recupera la funcionalidad sin provocar efectos secundarios.

Inicialmente, se realizó un estudio observacional con 320 pacientes, durante 4 años, en el Hospital de Día Pío XII de Madrid. Como el etamsilato ya se utilizaba como hemostático, su seguridad hizo que pudiera utilizarse directamente en humanos.

Recientemente, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha autorizado un nuevo estudio para seguir sistematizando la eficacia de etamsilato frente a la DMAE. El objetivo del ensayo es demostrar que la administración de una única inyección intravítrea de etamsilato consigue frenar la enfermedad y hacer que el paciente gane agudeza visual.

Se trata de un ensayo clínico de fase IV-II de comprobación, distribuido al azar, controlado y enmascarado con tratamiento fingido en dos grupos. Los resultados estarán en 18 meses.

Silibinina

Es un flavonoide que aparece en las semillas del cardo mariano (*Silybum marianum*). Está comercializado como Legalon® y se trata de un hepatoprotector. La silibinina también bloquea la captación de amatoxina (principal toxina de la *Amanita phalloides* y de otras especies), por lo que está indicada en el tratamiento de la intoxicación por esta especie.

Recientemente, un grupo de oncólogos del Institut Català d'Oncologia (ICO) de Girona han demostrado la capacidad de la silibinina de reducir las metástasis cerebrales de pacientes con cáncer de pulmón resistentes a radio- y quimioterapia. El papel antitumoral de la silibinina se había estudiado en modelos celulares y en animales, y ahora es la primera vez que se demuestra su eficacia en humanos.

Se ha ensayado en dos pacientes con enfermedad avanzada y que recibían cuidados paliativos, y se ha comprobado que, administrado 5 veces al día por vía oral, ha logrado reducir hasta un 85% el tamaño de las metástasis. En este estudio se ha demostrado que la actividad del compuesto es sólo sobre estas metástasis y no en el resto de lesiones del cuerpo.

Los investigadores del ICO pretenden impulsar un ensayo clínico que permita ver si la silibinina es eficaz en otro tipo de cánceres (mama, melanoma o tumores cerebrales primarios como el glioblastoma multiforme) y determinar su mecanismo de acción, hasta ahora desconocido.

Por otra parte, se está investigando el papel de la silibinina como protector del daño producido en la piel por la radiación ultravioleta (UV). Dos estudios demuestran

la eficacia de la silibinina en la prevención de algunos tipos de cáncer de piel inducidos por la radiación UV, no melanomas, al aumentar las defensas de las células de la piel.

Su mecanismo de acción estaría vinculado con un efecto estimulante de la liberación de radicales libres superóxido (ROS) en las células expuestas a radiación ultravioleta A (UVA), que aumentan la muerte celular. En el segundo estudio se deduce que no sólo contribuye a eliminar las células dañadas por la exposición a los rayos UVA, sino que además podría ejercer un efecto protector contra los daños ocasionados por exposición a UVB4, la radiación UVA de mayor energía. Esto podría deberse a que la silibinina estimula la expresión de FL-12, una citocina que reduce el daño al ADN provocado por la exposición a UVB4, posiblemente por aumentar los mecanismos de reparación. Además, la silibinina no tiene efectos sobre los queratinocitos sanos, es atóxica.

Epicatequinas del té verde

La epigallocatequina galato (EGCG) es un polifenol que se encuentra en las hojas del té verde (*Camellia sinensis*) y que ha sido objeto de numerosos estudios, principalmente por sus propiedades antioxidantes.

En los últimos años, se ha demostrado que la EGCG es un potente inhibidor de la actividad enzimática del gen *Dyrk1A*, que causa el deterioro cognitivo de las personas con trisomía 21 (síndrome de Down). Este gen está sobreexpresado en personas con esta patología. Su modulación podría ser una herramienta terapéutica para revertir los déficits cognitivos.

Un equipo de investigadores del Instituto de Investigación Hospital del Mar (IMIM) y del Centro de Regulación Genómica de Barcelona realizó estudios preclínicos que mostraron que la EGCG produce cambios a nivel cerebral, tanto anatómicos como neuronales y funcionales, que se traducen en una mejora del rendimiento cognitivo en modelos animales con trisomía en el cromosoma 21. Partiendo de estos estudios preclínicos, se realizó un estudio inicial (fase I) que sirvió para comprobar la seguridad y tolerabilidad de la sustancia y de su eficacia.

Posteriormente, se realizó un estudio de fase II, doble ciego, en el que se combinó EGCG y estimulación cognitiva frente a un placebo con la misma estimulación cognitiva. Las conclusiones señalaron que el tratamiento con este compuesto mejoraba la plasticidad sináptica cerebral de las personas con síndrome de Down, lo que se traduce en una mejora de ciertas formas de memoria, en las funciones ejecutivas y en su competencia en la vida diaria.

El estudio también determinó que la EGCG es una sustancia segura y bien tolerada en las dosis administradas (600-800 mg/día según el peso). ●