



MEDICAMENTOS POR LA VÍA RÁPIDA

SIN TIEMPO
PARA OBTENER
TRATAMIENTOS
PARA LA COVID-19
DESDE CERO,
LOS INVESTIGADORES
BUSCAN COMPUESTOS
YA EXISTENTES QUE
FRENEEN EL DAÑO

Michael Waldholz

MARK DENISON COMENZÓ A BUSCAR un medicamento para tratar la COVID-19 casi una década antes de que esta enfermedad infecciosa, causada por un nuevo coronavirus, asolará el mundo este año. Denison no es profeta, sino virólogo y experto en la familia de los coronavirus, a menudo mortales y responsables de las epidemias de SARS en 2002 y de MERS en 2012. Es un grupo numeroso de virus y «estábamos bastante seguros de que pronto surgiría otro», comenta Denison, que dirige el servicio de enfermedades infecciosas pediátricas en el Centro Médico de la Universidad de Vanderbilt.



Un virus es una criatura extraordinaria. En esencia, es un conjunto de material genético que se las ingenia para incorporarse en una célula y tomar el mando de algunos de sus mecanismos moleculares para fabricar copias de sí mismo. Este ejército de clones hace estallar la célula, destruyéndola, y pasa a infectar a las células cercanas. Los virus son difíciles de eliminar por completo porque se integran en las células, es decir, se esconden dentro de sus hospedadores. Y sus tasas de reproducción son explosivas. Así pues, en lugar de perseguir una ardua erradicación total, los fármacos antivíricos pretenden reducir la replicación a niveles que no dañen el organismo.

En 2013, Denison y Ralph Baric, que investiga esta familia vírica en la Universidad de Carolina del Norte en Chapel Hill, descubrieron un sitio vulnerable en una proteína común a todos los coronavirus que habían examinado, un punto clave para su capacidad replicativa. Obstaculizada esta, el coronavirus no podría causar una infección generalizada. Cuatro años después, científicos de ambos laboratorios localizaron un compuesto que actuaba en ese lugar de la proteína. Se encontraba, sin uso alguno, en una gran colección de compuestos antivíricos creada por el gigante biotecnológico Gilead Biosciences. Obtuvieron una muestra del fármaco, llamado remdesivir, y comprobaron en

experimentos en el tubo de ensayo y con animales que detenía la maquinaria de replicación de algunas variantes de coronavirus.

Entonces, a principios de enero, cuando sonaron las alarmas sobre el SARS-CoV-2, Denison y Baric alertaron a sus colegas de Gilead de que tenían en su poder un posible tratamiento. En buena medida por la actividad del remdesivir contra otras cepas de coronavirus en los estudios con animales de Denison y Baric, en enero se administró de manera excepcional a pacientes (uso compasivo). En marzo, Gilead se apresuró a poner en marcha dos ensayos en humanos para examinar la seguridad del medicamento y hallar las dosis más eficaces en unos 1000 enfermos a lo largo de varios meses; las autoridades sanitarias chinas iniciaron dos estudios clínicos similares. Entre tanto, Denison, Baric y un grupo de la Universidad Emory descubrieron otro compuesto, el EIDD-2801, que actúa sobre la misma vulnerabilidad vírica. A principios de abril, publicaron sus resultados en ratones, que mostraron una mejoría de la capacidad respiratoria y una reducción de la cantidad de numerosos coronavirus. En los experimentos de laboratorio con células pulmonares humanas, el nuevo producto frenó drásticamente el SARS-CoV-2.

A raíz de las epidemias de SARS y MERS, varios laboratorios de todo el mundo, como los de Denison y Baric, habían acumu-

EN SÍNTESIS

Los desarrolladores de fármacos están trabajando en tres estrategias para tratar la COVID-19, la enfermedad causada por el nuevo coronavirus.

Una manera es impedir que el SARS-CoV-2 penetre en la célula; otra consiste en frenar la actividad reproductiva del virus, si llega a penetrar.

Por último, los investigadores persiguen detener la hiperreacción del sistema inmunitario, que es responsable de los síntomas más graves.

TRES FORMAS DE TRATAR LA COVID-19

Algunos de los medicamentos que se están desarrollando para hacer frente a la enfermedad

Michael Waldholz, periodista especializado en salud, dirigió un equipo de reporteros que ganó el premio Pulitzer en 1997 por su cobertura del sida.

Bloquear la replicación del virus

FÁRMACO	ACCIÓN	EMPRESA/LABORATORIO	SITUACIÓN
Remdesivir	Altera la síntesis del ARN vírico	• U. de Carolina del Norte • Universidad de Vanderbilt • Gilead Sciences	Ensayos clínicos
EIDD-2801	Altera la síntesis del ARN vírico	• Universidad de Emory • U. de Carolina del Norte • Universidad de Vanderbilt • Ridgeback Biotherapeutics	Ensayos clínicos
Danoprevir-Ritonavir	Inhibe la proteasa (enzima) vírica	• Ascleptis Pharma	Ensayos clínicos
Compuestos experimentales de ARNi	Bloquean la síntesis de ARN vírico	• Alnylam Pharmaceuticals • Vir Biotechnology	Investigación inicial

Impedir la entrada en las células

FÁRMACO	ACCIÓN	EMPRESA/LABORATORIO	SITUACIÓN
APN01	Señuelo del receptor de la célula	• Apeiron Biologics	Ensayos clínicos
Cóctel de múltiples anticuerpos humanos	Anticuerpos que neutralizan el virus	• Regeneron	Ensayos clínicos previstos para el verano
Anticuerpos monoclonales con potencial terapéutico	Anticuerpos que neutralizan el virus	• Vir Biotechnology • Biogen • WuXi Biologics	Ensayos clínicos previstos
TAK-888	Anticuerpos modificados contra el virus	• Takeda	Fase preclínica

Reducir la hiperreacción del sistema inmunitario y la dificultad respiratoria aguda

FÁRMACO	ACCIÓN	EMPRESA/LABORATORIO	SITUACIÓN
Kevzara (sarilumab)	Anticuerpos que bloquean la señal de IL-6 en las células inmunitarias	• Regeneron • Sanofi	Ensayos clínicos
Actemra (tocilizumab)	Anticuerpos que bloquean la señal de IL-6 en las células inmunitarias	• Genentech • BARDA*	Ensayos clínicos
Remestemcel-L	Células madre que modulan el sistema inmunitario	• Mesoblast • NIH†	Ensayos clínicos
Xeljanz (tofacitinib)	Inhibe las células inflamatorias	• Pfizer	Ensayos clínicos

* Autoridad Biomédica de Investigación y Desarrollo Avanzado de Estados Unidos

† Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos

lado años de experiencia escrutando el funcionamiento interno de los coronavirus. En el momento en que se describieron la secuencia genética y la estructura del nuevo coronavirus, ya se conocían las enzimas y las proteínas que permiten a la mayoría de los coronavirus propagarse de una célula humana infectada a otra, y también se sabía que el organismo podía desencadenar una respuesta inflamatoria demasiado violenta ante su llegada a las células de las vías respiratorias pulmonares.

Fruto de ese trabajo, los laboratorios que ahora se centran en la presente amenaza cuentan con tres estrategias principales para frenar al virus. La primera consiste en encontrar com-

puestos, como el remdesivir y el EIDD-2801, que obstaculicen el mecanismo reproductivo del virus dentro de la célula infectada. La segunda estriba en impedir desde el principio la entrada del virus en las células, como un portero de discoteca, y evitar que se infecten. La tercera estrategia persigue amortiguar la peligrosa respuesta hiperactiva del sistema inmunitario, una «tormenta de citocinas» capaz de asfixiar al enfermo en una acumulación masiva de secreciones y células respiratorias moribundas.

En busca de estos medicamentos, los investigadores han recurrido a la lista de compuestos de uso humano aprobados por la Agencia Federal de Fármacos y Alimentos (FDA) de Estados Unidos, alrededor de 20.000, y han escudriñado las solicitudes de patentes de medicamentos para sacar a la luz compuestos con mecanismos de acción prometedores. Se desea encontrar fármacos desarrollados al menos parcialmente para ahorrarse los años que supone elaborar moléculas terapéuticas desde cero. El Instituto Milken, una fundación de análisis en defensa de la salud, contó a mediados de abril 133 tratamientos experimentales para la COVID-19. Se están preparando con urgencia ensayos clínicos para 49 de estas terapias. [En España, numerosos centros las examinan también, como el Hospital Clínico y el Instituto de Salud Global de Barcelona, que participan en un ensayo sobre el remdesivir]. Aún no se conoce su eficacia en las personas y los científicos advierten que es improbable que estos medicamentos, como otros antivíricos, sean curativos. Pero podrían reducir los síntomas lo suficiente como para dar al sistema inmunitario de los enfermos la oportunidad de vencer al virus por su cuenta.

BLOQUEADORES DE LA REPLICACIÓN

Todos los coronavirus se sirven del mismo mecanismo molecular para reproducirse, en el que interviene una enzima denominada ARN polimerasa vírica, por lo que Baric comenta que ese mecanismo era un objetivo obvio. La polimerasa comete muchos errores durante la replicación del virus, y depende de otra enzima, conocida como exonucleasa, para corregirlos. El remdesivir parece desactivar la enzima correctora. Como consecuencia, la fábrica de copiado se deteriora y produce menos virus nuevos.

El EIDD-2801, compuesto cuyos resultados prometedores en el tubo de ensayo y en animales se publicaron a principios de abril, actúa sobre la misma enzima vírica. A diferencia del remdesivir, que se administra por vía intravenosa, el EIDD-2801 puede tomarse en comprimidos. Por ello, Baric y otros científicos que estudian este compuesto, entre ellos George Painter, profesor de farmacología y presidente del Instituto Emory para el Desarrollo de Medicamentos (que creó el producto) suponen que su uso acabará por extenderse más que el del remdesivir.

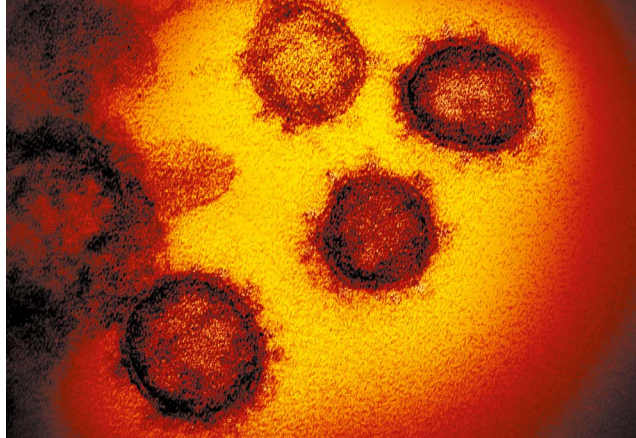
En 2018, mientras buscaban un medicamento universal contra la gripe, Painter y sus colaboradores descubrieron la actividad del EIDD-2801. Al aparecer el SARS-CoV-2, el grupo de Painter cambió de objetivo de inmediato. El EIDD-2801, igual que el remdesivir, inhibe las actividades de autocopiado del coronavirus, pero también actúa contra variantes del virus con una mutación que las hace resistentes al fármaco de Gilead. Además, el EIDD-2801 es eficaz frente a multitud de otros virus de ARN, lo que podría convertirlo en un antivírico polivalente, del mismo modo que algunos antibióticos son activos contra una gran variedad de bacterias. En el caso de la COVID-19, explica Wayne Holman, cofundador de Ridgeback Biotherapeutics (la empresa con sede en Miami titular de la licencia del medicamento y para el que está planificando ensayos clínicos), el objetivo es tener un comprimido que los pacientes puedan tomar en casa en la fase inicial de la enfermedad para evitar que progrese.

CERRAR EL PASO A LA INFECCIÓN

Para impedir que el SARS-CoV-2 penetre en las células desde el principio, los científicos están tratando de crear anticuerpos que se fijen a la proteína del virus, llamada espiga (o S, de *spike* en inglés), que abre la entrada a la célula. Algunos de estos anticuerpos neutralizantes, compuestos de inmunoglobulinas (un tipo de proteínas), pueden provenir de la sangre de pacientes que ya han eliminado el virus. Varios centros médicos, como el Hospital Johns Hopkins y la Clínica Mayo, están recogiendo plasma sanguíneo de supervivientes para analizar los anticuerpos. Los médicos lo transfunden después a enfermos hospitalizados con dificultad respiratoria aguda potencialmente mortal, en lo que se conoce como tratamiento con plasma de convaleciente. Los primeros estudios con un pequeño número de estos pacientes hacen pensar que el método puede funcionar, ya que en algunos casos mejoraron los síntomas y disminuyeron los niveles del virus, pero los trabajos se encuentran aún en sus etapas preliminares.

La empresa biofarmacéutica japonesa Takeda Pharmaceuticals también recoge plasma de afectados por COVID-19 ya recuperados para detectar anticuerpos. Busca los anticuerpos del plasma que muestren la mayor actividad contra el SARS-CoV-2, para que sirvan de plantilla a fin de sintetizar una serie de versiones aún más activas y crear un potente cóctel de inhibidores de infecciones, informa Chris Morabito, director de investigación y desarrollo de tratamientos derivados del plasma. La terapia, denominada TAK-888, podría iniciar la fase de ensayos clínicos a finales de año, señala Morabito; el número 888 significa «triple fortuna» en chino. Otros fabricantes de medicamentos, como Regeneron y Vir Biotechnology, están generando sus propios anticuerpos terapéuticos, que también pretenden evaluar en pacientes este año.

Otra estrategia de bloqueo centra la atención en el sitio de acoplamiento celular que emplea el virus. Josef Penninger, biólogo molecular de la Universidad de la Columbia Británica, en Vancouver, y fundador de la empresa farmacéutica Apeiron Biologics, trata de alejar al virus del receptor químico ACE2, situado en la pared externa de las células pulmonares. La proteína S del coronavirus se une a este receptor. Hace varios años, el grupo de Penninger sintetizó una versión señuelo del ACE2. En el tubo de ensayo, observó que la molécula sintética, APN01, atraía a los coronavirus y los apartaba de las verdaderas células respiratorias humanas. El virus se acoplaba al señuelo y quedaba inmovilizado. «Cerramos la puerta al virus y, al mismo tiempo, protegemos los tejidos», asegura Penninger. Apeiron



LAS PARTÍCULAS del virus SARS-CoV-2 (círculos rojos) salen de una célula para diseminar la infección, a menos que los fabricantes de medicamentos encuentren formas de cerrarles el paso.

tiene previsto emprender este mismo año ensayos clínicos con APN01, que debe administrarse mediante infusión a enfermos hospitalizados.

HIPERREACCIÓN

En los enfermos más graves de COVID-19, los pulmones acumulan gran cantidad de líquido mucoso que impide a las células absorber oxígeno. Estos pacientes precisan respirador. La acumulación de líquido se debe a una respuesta inmunitaria hiperactiva en la que interviene la interleucina 6 (IL-6), una sustancia transmisora de señales. Empresas biotecnológicas, como Regeneron y Genentech, han fabricado anticuerpos sintéticos que se unen a la IL-6 y silencian la llamada de alerta que emite.

Northwell Health, una gran red de 23 hospitales con sede en Long Island, Nueva York, es uno de los más de una docena de centros que participan en los ensayos clínicos de bloqueadores de IL-6, refiere Kevin Tracey, director ejecutivo de los Institutos Feinstein de Investigación Médica y que gestiona los estudios en los centros de Northwell. «Los hospitales se ven desbordados por enfermos muy graves con neumonía y dificultad respiratoria aguda», añade. «El mecanismo de acción de los fármacos anti-IL-6 es verosímil. Tengo esperanzas de que funcionen.»

Ninguna de estas estrategias es curativa. Según Denison, los medicamentos en fase de desarrollo pueden «reducir la gravedad» de un episodio avanzado de COVID-19, sobre todo si se administran cuando aparecen los primeros síntomas (tos leve, dolor muscular o fiebre ligera). En un futuro esperanzador, la asociación de varios tratamientos podría atacar al virus por distintos frentes, igual que un cóctel de antivíricos es capaz de contrarrestar la infección por VIH. Al reducir los síntomas, estos medicamentos lograrían evitar la hospitalización de ciertos pacientes y permitirían prescindir del respirador a los enfermos ingresados. Pueden servir para sostener la supervivencia mientras otros científicos trabajan a contrarreloj para obtener el verdadero aniquilador del virus: la vacuna.

PARA SABER MÁS

An orally bioavailable broad-spectrum antiviral inhibits SARS-CoV-2 in human airway epithelial cell cultures and multiple coronaviruses in mice. Timothy P. Sheahan et al. en *Science Translational Medicine*, vol. 12, n.º 541, eabb5883, abril de 2020.

EN NUESTRO ARCHIVO

La carrera contrarreloj frente al nuevo coronavirus. Marta Consuegra Fernández en *lyC*, abril de 2020.