

ESTAS MOLÉCULAS DE ÁCIDOS NUCLEICOS TIENEN GRANDES POSIBILIDADES DE SUSTITUIR EN LOS PRÓXIMOS AÑOS A LOS ANTICUERPOS

Se aproxima el 'boom' de los aptámeros

→ A los anticuerpos les han salido competidores. Los aptámeros son capaces de hacer la misma función, pero aunque unos puedan sustituir a otros, cada uno seguirá teniendo su ámbito de aplicación. Cáncer, enfermedades

infecciosas y patologías autoinmunes se postulan como los primeros campos de actuación de los aptámeros, que amenazan con inundar la investigación biomédica cuando expire la patente que defiende su tecnología.

■ José A. Plaza

Los aptámeros son moléculas de ácido nucleico de cadena sencilla que constan de no más de 120 nucleótidos y que se están postulando como alternativa a los anticuerpos monoclonales en la investigación biomédica. Pueden ser utilizados en el ámbito del diagnóstico, como sensores moleculares, y en el terapéutico, ya que interfieren en las funciones biológicas de moléculas diana. Cuando expire, el próximo año, la patente que pesa sobre ellos, cobrarán un gran protagonismo biomédico.

Con el objetivo de comentar sus posibilidades de desarrollo y aplicación, el Parque Científico de Madrid, en colaboración con Igen Biotech, ha organizado un seminario en el que han participado Víctor González, responsable del grupo de investigación del Instituto Ramón y Cajal de Investigaciones Sanitarias, e Ignacio Lizasoain, catedrático de Farmacología de la Universidad Complutense de Madrid.

La primera defensa

Ambos han explicado a **DIARIO MÉDICO** algunas de sus aplicaciones en el ámbito de la salud, uno de los más vinculados con los aptámeros, que también tienen aplicaciones en el terreno aeroespacial (según ha explicado Carlos Briones, del Centro de Astrobiología), y en rela-



Ignacio Lizasoain y Víctor González, en las escaleras del Parque Científico de Madrid.

anticuerpos, ha apuntado González: "No producen respuesta inmunogénica, ya que se trata de oligonucleótidos que no causan estímulos del sistema inmune. Por ello, disminuirán los efectos adversos relacionados con la mayoría de fármacos actuales".

Se unen a casi todo

Es posible desarrollar un aptámero casi frente a cualquier estructura, receptor, molécula, etc., ya que disponen de una gran capacidad de unión con otros agentes, lo que facilita sobremanera la síntesis de nuevas moléculas. Una de sus limitaciones iniciales, la dificultad para atravesar barreras biológicas, se ha ido superando gracias a los avances tecnológicos, y hoy día atravesar la barrera hematoencefálica ya no es algo irresoluble.

Con respecto a las patologías en las que los aptámeros pueden ser más útiles, Lizasoain apunta en primer lugar hacia el cáncer, "ya que existen numerosos fármacos agonistas-antagonistas de los receptores *toll-like*, lo que puede extender la aplicación de aptámeros porque la tecnología es similar entre ellos". También hay expectativas en infecciones víricas y bacterianas, entre ellas el sida; patologías autoinmunes como alergias, artritis reumatoide y esclerosis múltiple, y patologías cardiovasculares como el infarto de miocardio, el ictus y la aterosclerosis, además de la sepsis.

González no duda de que la era de los aptámeros aún está por llegar: "Por el momento contamos con la barrera de las patentes, pero éstas expiran en 2012. Las empresas van a llevar estos compuestos a buen puerto y habrá un gran boom de aptámeros, aunque "habrá que esperar los resultados en la fase de ensayos clínicos".

Con respecto a la posibilidad de combinar aptámeros con anticuerpos, Lizasoain no cree que la combinación sea una vía importante. González está de acuerdo, pero no cierra puertas: "En principio no lo veo, pero quizá pueda haber terapias combinadas; habría que confirmar si un aptámero puede trabajar con un anticuerpo y mejorar su acción".

Un convenio de beneficio general



Una de las iniciativas más destacadas en el ámbito de los aptámeros es la que llevan a cabo Igen Biotech y el Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria, que colaboran en la constitución de un servicio de selección de aptámeros que se pretende generalizar a toda la población científica. Partiendo de esta oferta, cada investigador, grupo o empresa define la diana que le interesa y el objetivo para el que va a valer del aptámero.

En cáncer hay diversos fármacos agonistas y antagonistas de los receptores 'toll-like'; los aptámeros tienen en este ámbito potencial de aplicación

ción con los biosensores (tal y como ha apuntado Juan Carlos Vidal, de la Universidad de Zaragoza).

Lizasoain centra parte de su trabajo en la implicación de los receptores *toll-like* en enfermedades vasculares y su relación con los aptámeros. Según ha explicado, los *toll-like* "son los receptores de la inmunidad innata, la primera defensa que tiene el

organismo no sólo contra agresiones externas, sino también endógenas". Se sabe que están implicados en múltiples enfermedades, desde infecciosas a cerebrovasculares, pasando por las autoinmunes.

En DMAE, ya en mercado

Existe una intensa investigación para desarrollar agonistas y antagonistas de estos receptores, con el objetivo de modular el curso de estas patologías. Muchos de estos agonistas y antagonistas son anticuerpos, oligonucleótidos, etc., por lo que ya se habla de los aptámeros como posibles sustitutos de éstos. Ya hay aptámeros comercializados, como es el caso del Macugen para DMAE, por ejemplo, "aunque muchos

En principio, no creo que aptámeros y anticuerpos puedan combinarse; será más un tema de sustituir unos por otros. Pero habrá que confirmarlo

aún están en fases I y II de investigación y la mayoría en fase preclínica de modelos animales". En este último punto está trabajando el grupo de Lizasoain, centrado específicamente en el ictus cerebral.

Los aptámeros pueden convertirse en nuevas herramientas farmacológicas que aporten ventajas frente a los fármacos clásicos como los

LA TECNOLOGÍA ESTÁ CUBIERTA POR PATENTE, PERO EXPIRA EN 2012

Muchas ventajas y algunos defectos, aunque éstos son superables

■ J. A. P.

Las posibilidades de aptámeros y anticuerpos no pasan desapercibidas en la literatura científica. Una de las publicaciones que ha tratado recientemente el tema es *Nature Reviews*, que desgrana las ventajas, desventajas y soluciones del uso de unos u otros. Víctor González cree que, entre pros y contras de los aptámeros, los primeros ganan claramente.

Ventajas

- Proceso de síntesis no propenso a contaminación por virus o bacterias.

- No son inmunogénicos.
- Entrada más eficaz en compartimentos biológicos.
- Pueden seleccionarse para dianas específicas y frente a ciertos componentes de superficies celulares.
- Se pueden desnaturalizar de manera reversible.

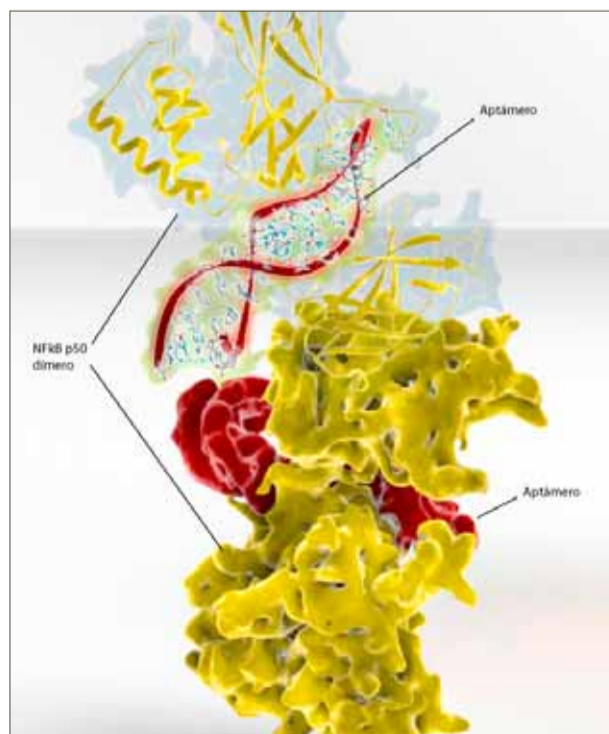
Desventajas

- Farmacocinética variable y difícil de predecir.
- Susceptibles a la degradación y a la filtración renal, lo que les supone una vida corta.
- La tecnología de los aptámeros, *Selex* (evolución sis-

temática de ligando por enriquecimiento exponencial), está cubierta por la propiedad intelectual.

Soluciones

- Pueden optimizarse en actividad, persistencia y química medicinal.
- Conjugarlos con polietilenglicol y colesterol puede aumentar de forma significativa su vida media en circulación.
- La modificación de azúcares y enlaces fosfodiéster puede potenciar la resistencia en degradación por nucleasa.



Un ejemplo: aptámeros unidos al factor nuclear NF-kB.