

INMUNOLOGÍA INHIBIDOR DE LA CALCINEURINA

## Más cerca del inmunosupresor sin toxicidad

→ El grupo de Juan Miguel Redondo, del CNIC, ha dado un paso importante en la obtención de inmunosupresores más seguros.

■ Clara Simón Vázquez

El grupo de Juan Miguel Redondo, del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), de Madrid, ha identificado un dominio funcional que se genera por la unión de las subunidades calcineurina A y B, que media la interacción de calcineurina con sus sustratos y con la ciclosporina A y el FK506. Estos fármacos interaccionan con la calcineurina sólo si están formando complejos con proteínas celulares llamadas inmunofilinas (IF). "Es el complejo inmunosupresor/inmunofilina (IS-IF), y no sus integrantes por separado, el que interacciona e inhibe la calcineurina", ha explicado a DIARIO MÉDICO Redondo, autor del estudio que se publica hoy en *Molecular Cell*.

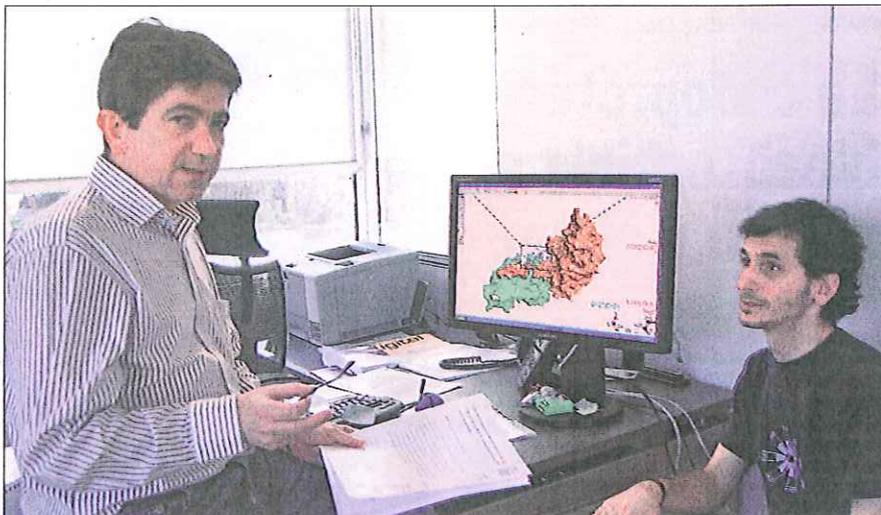
En el trabajo también se demuestra que 15 aminoácidos, basados en la secuencia de interacción de varios sustratos de calcineurina, se unen de forma directa con este dominio funcional de calcineurina y actúan de manera similar en la ciclosporina A y el FK506. De hecho, "estos péptidos compiten en la unión de calcineurina con los complejos IS-IF. Por ello, hemos generado una patente internacional que protege estos resultados, y contamos con la ayuda de la Fundación Genoma España para el desarrollo de inmunosupresores y su posterior transferencia a la industria farmacéutica. Esperamos que los compuestos que podamos identificar actúen de forma similar a la ci-

closporina A y al FK506". Para terminar de perfilar esta región como diana terapéutica, es necesaria la identificación de nuevas moléculas permeables que se unan directamente al dominio e inhiban la respuesta del sistema inmune. "Estamos llevando a cabo distintos abordajes alternativos para buscar y desarrollar nuevos inmunosupresores. Hemos miniaturizado un ensayo bioquímico que nos permitirá realizar un rastreo de un gran número de moléculas; las candidatas seleccionadas se podrían mejorar químicamente para, más tarde, ensayarlas en distintos modelos celulares y animales de enfermedades humanas en las que está implicada la calcineurina".

No hay que olvidar el estudio de la toxicidad y los efectos secundarios derivados de su administración antes de plantear los ensayos clínicos.

### Estrategias

Por otro lado, "nos hemos planteado el empleo del péptido como agente inmunosupresor. Hemos explorado diferentes abordajes dirigidos a introducir el péptido activo en distintos tipos celulares con diversas estrategias, que incluyen el empleo de la nanotecnología, basada en el acoplamiento de péptidos en nanopartículas. Aún no sabemos si las nanopartículas logran atravesar la membrana celular y si el péptido se libera en el citosol donde debería inhibir la actividad de la calcineurina".



Juan Miguel Redondo y Antonio Rodríguez, en su despacho del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares, en Madrid.

Se ha miniaturizado un ensayo bioquímico que permitirá un rastreo de un gran número de moléculas; las candidatas se podrían mejorar químicamente

Redondo ha recordado que los efectos secundarios de los inmunosupresores están directamente relacionados no con la inhibición en sí de la calcineurina, sino con otros efectos relacionados con la formación del IS-IF, que provocan estrés celular y citotoxicidad. Por eso, teóricamente los efectos secundarios no estarían asociados a los inmunosupresores que no requieran la unión a inmunofilinas para su acción y se espera que los compuestos que se unan de forma directa a este dominio inhiban selectivamente la actividad de la calcineurina, y carezcan de efectos indirectos. "Creemos que si las nuevas moléculas seleccionadas y mejoradas químicamente son selectivas, uniéndose únicamente a la región de la calcineurina descrita en el trabajo, deberían tener menos efectos tóxicos que los inmunosupresores actuales. En tal caso, podrían

ser firmes competidores, pero aún es prematuro predecir su impacto potencial".

Redondo ha comentado que los últimos estudios epidemiológicos muestran que hay menos toxicidad cuando se emplean tratamientos combinados con dosis bajas de inmunosupresores y corticoides tras el trasplante renal, como se demuestra en el ensayo *Elite*.

Sin embargo, aunque la toxicidad es menor, todos

los tratamientos ensayados tienen efectos secundarios. "Quizás el descubrimiento de nuevos inmunosupresores, que tengan una mayor capacidad inhibitoria de la calcineurina, podría convertirse en un tratamiento único para el postrasplante".

En el trabajo del CNIC también han participado investigadores de la Universidad Autónoma de Madrid, del Centro Príncipe Felipe, de Valencia, y de la Universi-

dad de Stanford, en California. ■ (*Molecular Cell* 2009; 33: 616-626).

dad de Stanford, en California. ■ (*Molecular Cell* 2009; 33: 616-626).

## OTROS POSIBLES BENEFICIARIOS

Si se consiguiera encontrar fármacos inmunosupresores con menos efectos secundarios que la ciclosporina A o el FK506, se podría abrir la puerta al uso de nuevos tratamientos en enfermedades inflamatorias crónicas. Por ejemplo, en artritis reumatoide el tratamiento con ciclosporina A es efectivo, pero sus efectos secundarios desaconsejan su empleo. Sólo está indicada su administración cuando, por toxicidad o fallo de la terapia, no es posible usar los actuales fármacos anti-reumatoides (AINE, metotrexato o anti-

TNF). Los nuevos inmunosupresores se deberían considerar en patologías donde la calcineurina se ha visto implicada. Es el caso de enfermedades que cursan con angiogénesis patológica, como la retinopatía isquémica o la hipertrofia cardíaca, donde en modelos animales la inhibición de la calcineurina previene su desarrollo. En ese sentido, el grupo de Juan Miguel Redondo, del CNIC, está analizando el efecto de la expresión intracelular de este péptido en modelos animales, donde inducen fibroplasia retrorenal e hipertrofia cardíaca.

## PRIMER Certamen artístico iberoamericano

Fundación Patronato de Huérfanos de Médicos Príncipe de Asturias

Cinco categorías artísticas:

- Novela.
- Pintura/escultura.
- Relato corto.
- Dibujo.
- Fotografía.

Con una dotación global que asciende a **90.000 euros**

Dirigido:

Podrán participar todos los médicos españoles e iberoamericanos, empleados de Colegios de Médicos y del Consejo General de Colegios Oficiales de Médicos.

Requisitos:

Para cada una de las modalidades existen unas bases específicas que pueden consultarse en la web del Consejo General de Colegios de Médicos: <http://cgcom.es/ayudas>

■ El plazo termina el 31 de marzo de 2009.